

プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター-1 阻害作用を有する  
新規 *N*-アシルアントラニル酸誘導体類の合成と構造活性相関研究

2018 年

山岡 長寿

## 目次

|  |    |
|--|----|
| 略語表 .....  | 1  |
| 第1章 緒言.....  | 3  |
| 第1節 線溶系とプラスミノゲンアクチベーター-1 (PAI-1) .....                       | 3  |
| 第2節 抗血栓薬 .....   | 4  |
| 第3節 PAI-1 阻害薬.....   | 6  |
| 第4節 新規 PAI-1 阻害薬の合成戦略 .....                                  | 8  |
| 第5節 研究方針と概要.....   | 10 |
| 第2章 新規 2-アシルアミノ-3-チオフエンカルボン酸ダイマー型誘導体の合成と<br>PAI-1 阻害活性 ..... | 12 |
| 第1節 合成 .....   | 12 |
| 第2節 PAI-1 阻害活性.....  | 13 |
| 第3節 小括 .....   | 16 |
| 第3章 N-アシルアントラニル酸誘導体の合成と構造活性相関 .....                          | 17 |
| 第1節 チオフエン環のベンゼン環への変換とその効果.....                               | 17 |
| 第2節 高脂溶性官能基の導入.....  | 20 |
| 第3節 高脂溶性官能基を有する新規 N-アシルアントラニル酸誘導体の<br>構造活性相関.....            | 21 |
| 第4節 小括 .....   | 24 |
| 第4章 経口吸収性に優れた新規 N-アシル-5-クロロアントラニル酸誘導体 .....                  | 26 |
| 第1節 PAI-1 阻害活性および PK プロファイル向上を目指した更なる<br>構造最適化戦略 .....       | 26 |
| 第2節 末端アニリドおよびベンジルアミド型化合物の合成.....                             | 27 |
| 第3節 リンカー部の構造変換.....  | 28 |
| 第4節 フェノキシアセトアミド型化合物の合成 .....                                 | 29 |
| 第5節 新規 5-クロロアントラニル酸誘導体の構造活性相関と PK .....                      | 29 |
| 第1項 末端アニリド型化合物の構造活性相関 .....                                  | 29 |

|   |     |
|---|-----|
| 第2項 リンカー部分の構造活性相関.....                    | 33  |
| 第3項 <i>N</i> -ベンゾイルアントラニル酸誘導体の構造活性相関..... | 34  |
| 第6節 小括.....                               | 36  |
| 第5章 結語.....                               | 40  |
| 実験の部 .....                                | 42  |
| 第2章に関する実験 .....                           | 42  |
| 第3章に関する実験 .....                           | 51  |
| 第4章に関する実験 .....                           | 74  |
| 引用文献 .....                                | 119 |
| 本論文に関わる研究業績 .....                         | 122 |
| 謝辞 .....                                  | 123 |

## 略語表

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| A                                  | L-Alanine                               |
| Ac                                 | acetyl                                  |
| ADP                                | adenosine diphosphate                   |
| AMP                                | adenosine monophosphate                 |
| Bn                                 | benzyl                                  |
| Boc                                | <i>tert</i> -butoxycarbonyl             |
| <i>i</i> -Bu                       | isobutyl                                |
| <i>t</i> -Bu                       | tertiary butyl                          |
| cAMP                               | cyclic adenosine monophosphate          |
| CLogP                              | calculated LogP                         |
| C <sub>max</sub>                   | maximum drug concentration              |
| COX                                | cyclooxygenase                          |
| DMA                                | <i>N,N</i> -dimethylacetamide           |
| DMF                                | <i>N,N</i> -dimethylformamide           |
| DMSO                               | dimethyl sulfoxide                      |
| ESI                                | electrospray ionization                 |
| Et                                 | ethyl                                   |
| Et <sub>3</sub> N                  | triethylamine                           |
| EtOAc                              | ethyl acetate                           |
| h                                  | hour                                    |
| HOBt                               | 1-hydroxybenzotriazole                  |
| I                                  | L-Isoleucine                            |
| IC <sub>50</sub>                   | half maximal inhibitory concentration   |
| IPE                                | diisopropyl ether                       |
| LC/MS                              | liquid chromatography-mass spectrometry |
| Me                                 | methyl                                  |
| MeOH                               | methanol                                |
| mp                                 | melting point                           |
| NMR                                | nuclear magnetic resonance              |
| PAI-1                              | plasminogen activator inhibitor-1       |
| PBS                                | phosphate buffered saline               |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | tetrakis(triphenylphosphine)palladium   |
| Ph                                 | phenyl                                  |
| Ph(4-F)                            | 4-fluorophenyl                          |

|                  |                                      |
|------------------|--------------------------------------|
| PK               | pharmacokinetics                     |
| p.o.             | per os                               |
| <i>i</i> -Pr     | iso-propyl                           |
| R                | L-Arginine                           |
| S                | L-Serine                             |
| SBDD             | structure-based drug design          |
| T                | L-Threonine                          |
| $T_{1/2}$        | terminal half-life                   |
| TFA              | trifluoroacetic acid                 |
| THF              | tetrahydrofuran                      |
| $T_{max}$        | time of maximum concentration        |
| tPA              | tissue-type plasminogen activator    |
| TXA <sub>2</sub> | Thromboxane A <sub>2</sub>           |
| uPA              | urokinase-type plasminogen activator |
| V                | L-Valine                             |

## 第1章 緒言

### 第1節 線溶系とプラスミノゲンアクチベーター-1 (PAI-1)

戦後、日本の主要死亡原因や疾患構造が大きく変化し、結核などの感染疾患から生活習慣病を中心とした疾患に変化してきた。厚生労働省の「平成28年人口動態統計月報年計(概数)の概況」<sup>1)</sup>によると、平成28年の主な死因別死亡数割合の1位は悪性新生物(28.5%)であり、以下、心疾患(15.1%)、肺炎(9.1%)、脳血管疾患(8.4%)と続いている(Fig.1)。

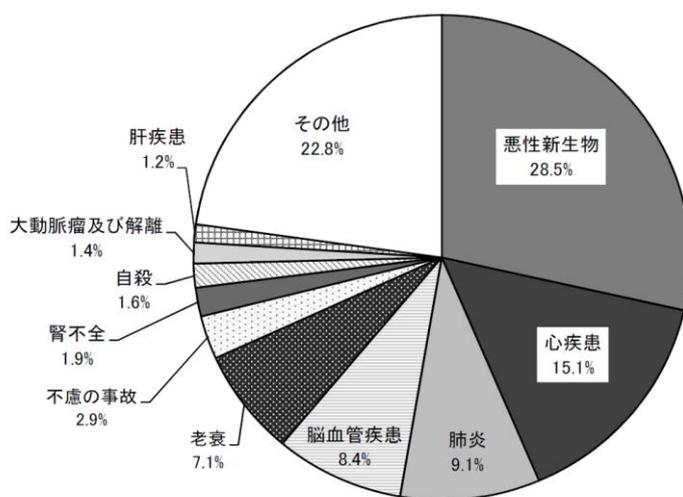


Fig. 1. 主な死因別死亡数の割合 (平成28年)<sup>1)</sup>

これら高い死亡率を示す心疾患や脳血管疾患には血栓が大きく関与している。すなわち、心房細動により生じた心房内血栓や大動脈または頸動脈に生じたアテローム(粥状硬化巣)の剥れにより生じた血栓が、狭心症、心筋梗塞、心不全等の虚血性心疾患、あるいは脳塞栓症、脳梗塞、一過性脳虚血発作等の虚血性脳血管障害の病因となり得る。

血液には、体内組織に酸素や栄養を運搬し、不要物を回収するための流動性が必要な一方で、外傷時等に止血して血液の損失を防ぐための凝固性も必要であり、生体では、この流動性と凝固性という相反する機能のバランスを凝固・線維素溶解系(以下、「凝固・線溶系」)で調節している。

凝固系における止血過程は、一次止血と二次止血の2段階に分けられる。すなわち、血管が損傷を受け血液が血管外に流出すると、局所の血管が収縮し、損傷部位からの出血を抑えるように作用し、同時に損傷部位に血小板の凝集が起こり、血小板血栓が生じて損傷部位を塞ぐ一次止血と、血液凝固因子(VII, IX, X)が活性化されて生成するトロンビンが強固なフィブリン網を形成し、血栓を補強する二次止血である。

血管内皮細胞損傷等で凝固系が活性化して形成された血栓は、通常、組織の修復が完了すると、線溶系が活性化し速やかに溶解される。その過程は、まずセリンプロテアーゼの一種である組織型プラスミノゲンアクチベーター (tPA: tissue-type plasminogen activator) あるいはウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター (uPA: urokinase-type plasminogen activator) がプラスミンの前駆体であるプラスミノゲンをプラスミンに変換し、次いでプラスミンがフィブリンを分解することにより血栓を溶解する。

一方、凝固・線溶系のバランスが崩れて凝固系が優位になると血栓症を発症し易くなるが、このバランス調整に大きな役割を果たしているのがプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; 別名 SERPINE1) と呼ばれるタンパク質である。PAI-1 は SERPIN スーパーファミリーに属するセリンプロテアーゼインヒビターの一種で、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、肝細胞あるいは脂肪細胞などで合成分泌され、tPA や uPA を選択的に失活させる働きを持つ。したがって、PAI-1 の血中レベルが高くなるとプラスミンの生成が抑制され、その結果としてフィブリンの分解も抑制されるため、不要な血栓が生成または残存して血栓症の原因となる (Fig. 2)。

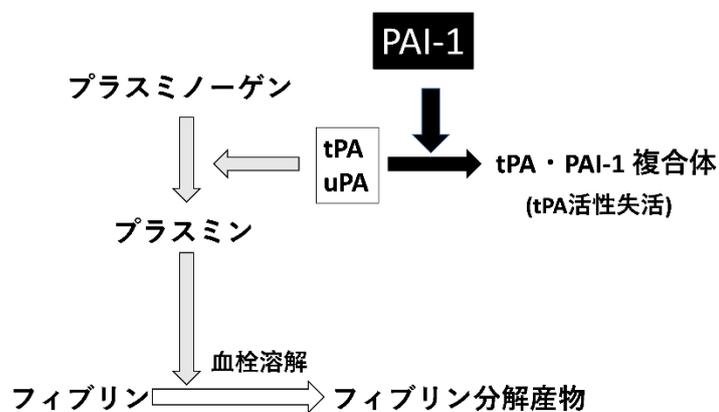


Fig. 2. 線溶系の概略

## 第2節 抗血栓薬

抗血栓薬は、大きく抗血小板薬 (アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、クロピドグレルなど)、抗凝固薬 (ワルファリン、リバーロキサバンなど) および血栓溶解薬 (t-PA 製剤) の3種類に分類される。これらの作用部位および代表的な薬剤を Fig. 3 および Table 1 にそれぞれ示す。

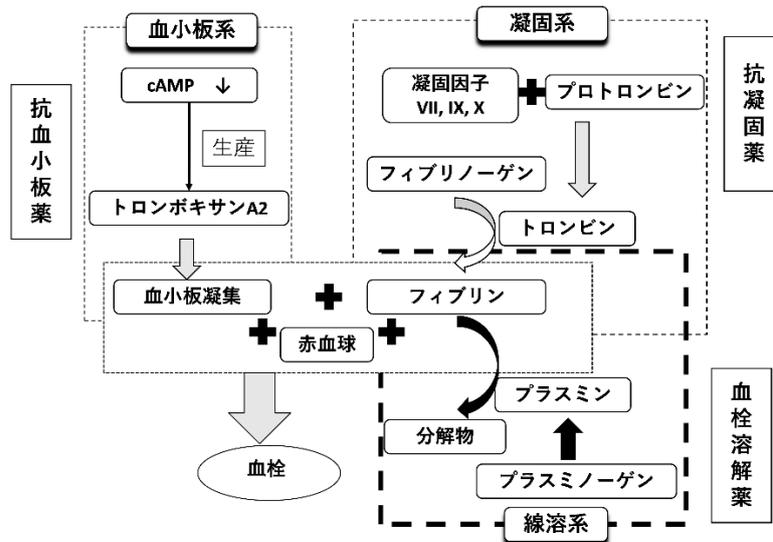
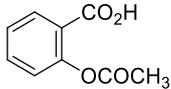
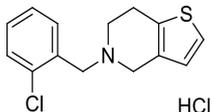
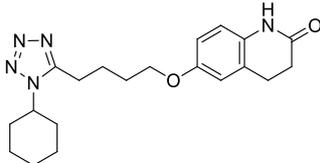
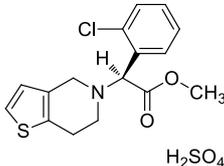
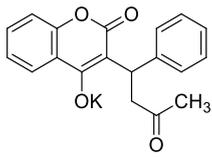
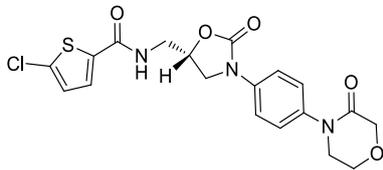


Fig. 3. 抗血栓薬の作用部位

抗血小板薬および抗凝固薬は血液凝固に関与する経路 (Fig. 3 に示す血小板系または凝固系) を抑制するため、出血性の副作用を示すことが問題となる。特に頭蓋内や腹腔内などの見えない部位での出血は、発見が遅れて非常に危険な場合がある。近年開発された抗血栓薬においてもワルファリンに比べて安全性は向上しているものの、投与しない場合と比較して出血リスクは増大する。

血栓溶解薬は、遺伝子組み換えによりつくられる tPA 製剤 (注射用) であり、脳梗塞などの急性期の血栓溶解に用いられる。しかし、壊死巣の血栓を溶かして血液の流れを回復させると、壊死巣に出血を起こす危険性も高いため、投与できる期間は発症後数時間に限られている。

**Table 1.** 代表的な抗血栓薬

| 分類    | 薬剤名      | 構造式  | 作用メカニズム  |
|-------|----------|--|--|
| 抗血小板薬 | アスピリン    |                                     | シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することによりトロンボキサン A <sub>2</sub> (TXA <sub>2</sub> ) の合成を阻害し、血小板凝集抑制作用を示す   |
|       | チクロピジン   | <br>HCl                             | 血小板内の cAMP を上昇させ、TXA <sub>2</sub> 合成を抑制し、血小板凝集抑制作用を示す  |
|       | シロスタゾール  |                                     | 血小板内の cAMP を増加させ、血小板凝集抑制作用を示す  |
|       | クロピドグレル  | <br>H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 血小板内の ADP 受容体サブタイプ P2Y <sub>12</sub> に作用し、ADP の結合を阻害し血小板凝集抑制作用を示す                            |
| 抗凝固薬  | ワルファリン   |                                   | ビタミン K 作用に拮抗し肝臓におけるビタミン K 依存性血液凝固因子 (プロトロンビン、第 VII、第 IX および第 X 因子) の生合成を抑制して抗凝血効果および抗血栓効果を示す |
|       | リバーロキサバン |                                   | 選択的かつ直接的に第 Xa 因子を阻害し、抗凝血効果を示す  |
| 血栓溶解薬 | tPA 製剤   | 遺伝子組み換え  | 血栓中のフィブリンの上でプラスミンを生産させ、血栓溶解作用を示す   |

### 第3節 PAI-1 阻害薬

線溶系に重要な役割を果たす PAI-1 は、tPA、uPA と共有結合複合体を形成することによりこれらを不可逆的に失活させてしまうので、<sup>24)</sup> PAI-1 を選択的に阻害することができれば内因性 tPA および uPA の活性を向上させ、プラスミンのレベルを上昇させ

ると期待される。したがって、PAI-1 を選択的に阻害する薬剤 (PAI-1 阻害薬) は凝固系に影響することなく線溶系を亢進させることができると考えられる。このため、PAI-1 阻害薬は既存の抗血小板薬や抗凝固薬に共通してみられる重篤な出血性副作用を示さない安全な薬剤になり得ると考えられ、心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症など、血栓が原因となって発症する様々な疾患の治療/予防薬としての開発が待望されている。<sup>5-7)</sup>

また、近年 PAI-1 に関する研究が盛んに行われ、PAI-1 が癌、アルツハイマー病、糖尿病、組織線維症 (肺、腎臓および肝臓)、炎症、多発性硬化症などの様々な病態のみならず、老化にも関与していることが相次いで報告されている。<sup>8-15)</sup> さらに最近では、PAI-1 阻害薬は迅速かつ持続可能な造血細胞再生を促進することも明らかとなり、<sup>16)</sup> 再生医療の分野における PAI-1 阻害薬の適用の可能性も示唆されるなど、血栓症以外の様々な疾患の新しい予防・治療薬としての用途に大きな期待と関心が集まっている (Fig. 4)。

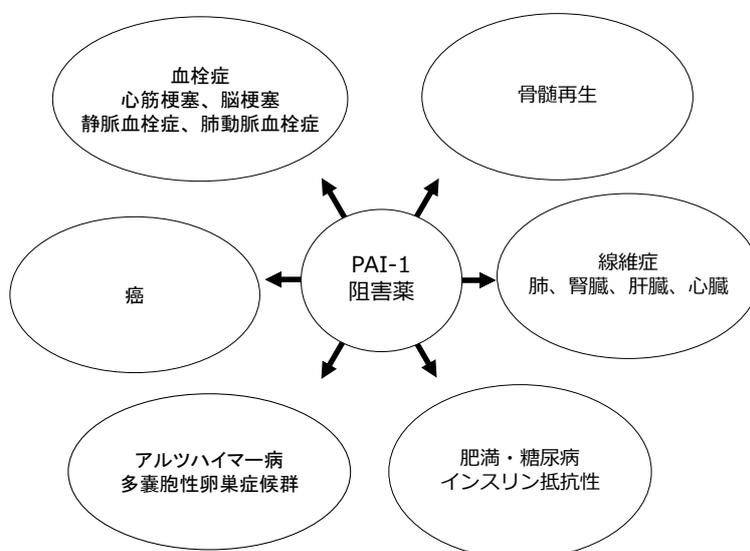


Fig. 4. PAI-1 が関与する疾患

このように、PAI-1 を効率的に阻害する薬剤は有用性が高いと考えられるため、近年 PAI-1 阻害薬の探索研究が活発に行われ、様々な低分子化合物が報告されている。<sup>11,17-21)</sup> しかし、臨床試験にまで至った例はごくわずかであり、いまだ上市に至ったものはない (Fig. 5)。

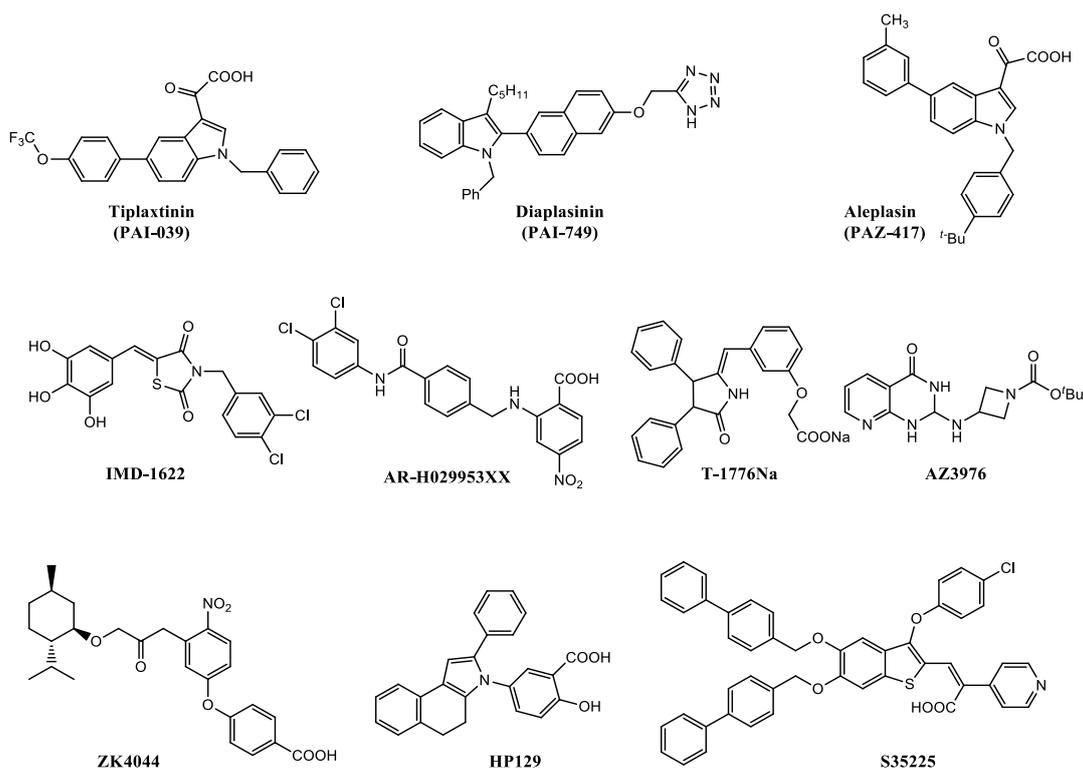


Fig. 5. 文献既知の PAI-1 阻害活性を有する代表化合物

#### 第 4 節 新規 PAI-1 阻害薬の合成戦略

PAI-1 の構造は、 $\beta$ シートに富んだ body と tPA によって切断される反応中心ループ (reactive center loop; RCL) からなり、<sup>22-24)</sup> 不安定な活性型 PAI-1 の RCL がセリンプロテアーゼである tPA との相互作用により P1-P1' 間で切断され、tPA と P1 部分とでエステル型共有結合が形成されると、エステル結合を保持したままの末端 16 アミノ酸残基領域が PAI-1 分子内  $\beta$ シート A のストランド 3A (s3A) とストランド 5A (s5A) との間にあるキャビティ (ポケット) に速やかに挿入され、ストランド 4A (s4A) を形成して安定化する。この変化 (S-R 遷移と呼ばれる) により、tPA のコンフォメーションはエステル部分が加水分解を受けない形に保持されるので、tPA 活性は不可逆的に阻害され、それと同時に PAI-1 自身の活性も消失する (Fig. 6)。<sup>22, 25)</sup>

したがって、このキャビティへのループペプチドの挿入、すなわち s4A の形成を予め妨害することができるような化合物は PAI-1 阻害活性を有する可能性があり、実際に Eitzman ら<sup>25)</sup> は反応性ループの P1-P14 シーケンスに相当する *N*-acetyl-tetradecapeptide、Ac-TVASSSTAVIVSAR が PAI-1 を不活化することを報告し、後に Xue ら<sup>26)</sup> は P1-P5 に相当する小さなフラグメントペプチドアミド、*N*-Ac-TVASS-NH<sub>2</sub> もこのキャビティに挿入されることを共結晶の X 線結晶解析で証明している。

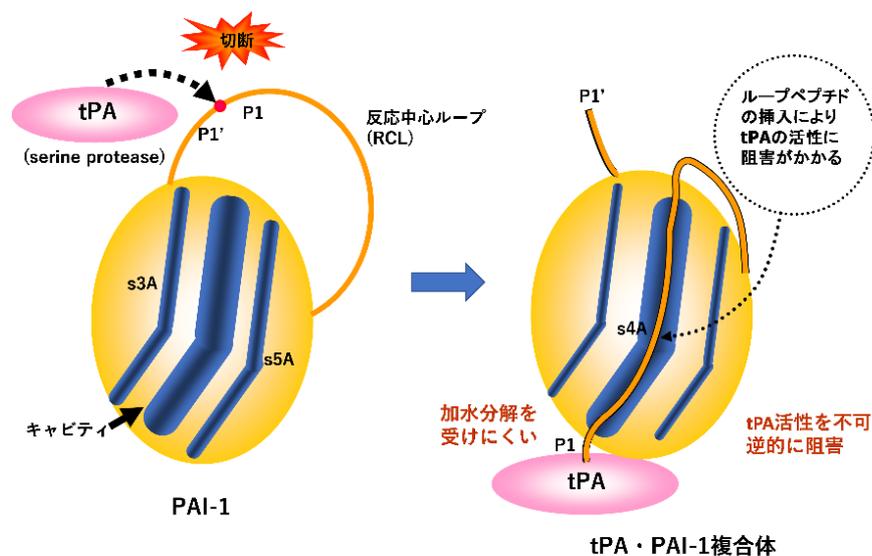


Fig. 6. PAI-1 と tPA の相互作用メカニズム (模式図)

宮田ら<sup>27)</sup>は、上述したような一連の情報に基づき *in silico* で約 224 万化合物の virtual screening を行って化合物を選択した後、平山らが考案した Ph4DOC 解析ソフト<sup>28)</sup>を用いる docking simulation により PAI-1 ポケットに挿入できる化合物を選別し、95 個のヒット化合物を得た。次いで、これらの化合物の中から特に親和性の高い 28 化合物について合成基質法による *in vitro* 生物学的評価を行い、PAI-1 阻害活性を有する TM5001 および TM5007 (Fig. 7)<sup>27)</sup> を取得することに成功するとともに、より活性の高い TM5007 を用いて動物に経口投与試験を行い、PAI-1 阻害薬が抗血栓作用や肺線維化抑制作用を示すことを世界に先駆けて証明した。<sup>27)</sup>

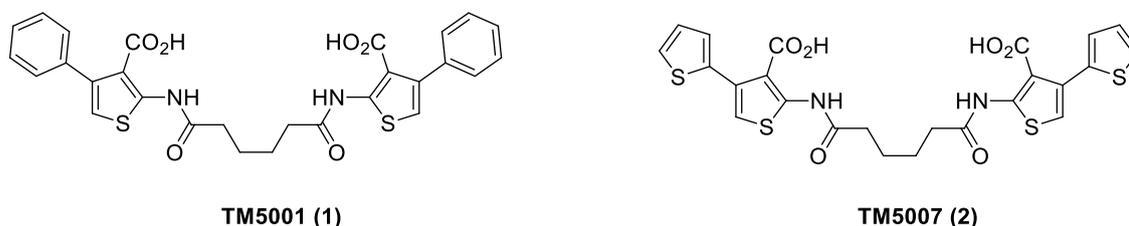


Fig. 7. TM5001 および TM5007

また、これらの化合物は、docking simulation により Fig. 5 に示した tiplaxtinin や ZK4044 とほぼ同じ位置で PAI-1 タンパクと結合することが示唆されている。<sup>27)</sup>

以上の事実から PAI-1 のキャビティをターゲットとする創薬研究は理にかなっていると判断された。

## 第5節 研究方針と概要

以上のような背景から、著者は経口投与可能な新規 PAI-1 阻害薬の創製を目的として研究を開始し、宮田らによって発見されたヒット化合物 TM5001 および TM5007 を基にドラッグデザインと合成展開を進めることとした。

TM5001、TM5007 は左右対称なダイマー型構造を有しており、ともに分子量、CLogP (Calculated LogP) が Lipinski の Rule of Five<sup>29)</sup> を逸脱している (TM5001: Mol.Wt.=548.63; CLogP=5.7864, TM5007: Mol.Wt.=560.69; CLogP=5.52734)。実際、TM5001 および TM5007 を用いた PK 試験の結果では、 $T_{max}$  や  $T_{1/2}$  が長く (Table 2)、さらに両者ともアルカリ水 (pH=8) やジメチルスルホキシド (DMSO) には溶解するが、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) や水には溶けにくく、特に酸性 (pH=4) ではほとんど水に溶解しなかった。

また、アセトニトリルや EtOH など一般的な有機溶剤にも溶けにくい難溶性化合物であった。<sup>30)</sup>

したがって、TM5001、TM5007 は drug-likeness に問題があると思われたので、これらをシード化合物とした新規 PAI-1 阻害薬の開発においては、活性のみならず、物性の改善が重要な課題となると考えられた。

**Table 2.** ラットを用いた TM5001 および TM5007 の PK 試験 (50 mg/kg, p.o.)<sup>27)</sup>

| 化合物                         | TM5001 | TM5007 |
|-----------------------------|--------|--------|
| $C_{max}$ ( $\mu\text{M}$ ) | 32     | 8.8    |
| $T_{max}$ (h)               | 18     | 18     |
| $T_{1/2}$ (h)               | 54     | 124    |

ヒット化合物である TM5001 および TM5007 は、Fig. 7 に示すように、チオフェン環上にフェニル基やチエニル基の芳香族置換基とカルボキシ基や水素原子を有している。さらにこれらの化合物は、アジピン酸がアミド結合を介して2つのアミノチオフェンカルボン酸部分と対称的に結合したダイマー構造を持つ。この構造を模式的に表すと、Fig. 8 の I で示すように、A part、B part およびリンカー (L) の3つの部分に大別することができる。これらの部分について、*in vitro* 活性の向上、PK および物性 (溶解性) の改善を目指して構造最適化を行うこととした。そのための方策としては分子構造をできる限り単純化することが重要と考え、Fig. 8 に示すように I→II→III→IVの手順で合成と構造活性相関の検討を行った。特に以下の点を考慮して研究を進めた。

- ・ 2つのカルボキシ基の必要性
- ・ A part、B part の R の置換基効果
- ・ ダイマー型構造の必要性
- ・ チオフェン環の必要性 (他の芳香核への変更が可能か否か)

- ・ A part の最適化
- ・ B part の最適化
- ・ リンカー (L) の最適化 (長さ、立体的嵩高さ、ヘテロ原子の導入など)

その際、Fig. 5 に示すようにこれまで報告されている PAI-1 阻害活性を有する低分子化合物の多くが、分子内に一つのカルボキシ基、またはその生物学的等価体構造を有していることから、一つのカルボキシ基は必須と考えた。

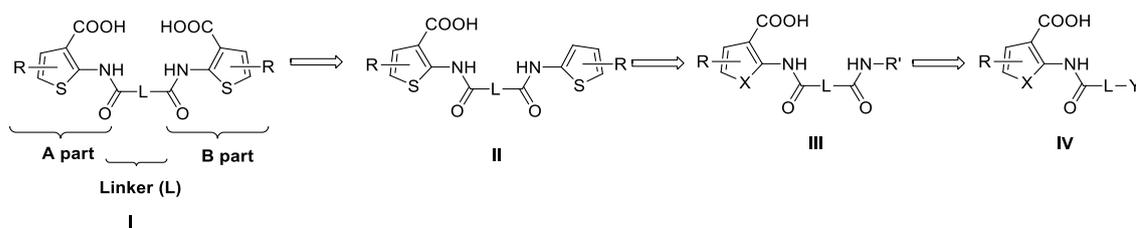


Fig. 8. 活性向上や PK、物性を改善するための最適化戦略

本論文ではまず、第 2 章において TM5001 および TM5007 関連化合物としてチオフェン環上の置換基および二つのチオフェン環を繋ぐリンカー(L) について構造最適化を行い、対称なダイマー型構造は必須でなく、カルボキシ基は 1 個あればよいことなどが確認された。<sup>31)</sup> さらに上述した drug-likeness 面での欠点を改良するための構造最適化研究を行った結果、第 3 章で化合物 **24f** (TM5275、Fig.9) に代表される *N*-アシルアントラニル酸誘導体が優れた PAI-1 阻害活性と良好な経口吸収性を示すことを見出した。

さらに第 4 章では **24f** よりも経口吸収性に優れ、かつ強力な PAI-1 阻害活性を有する新規 *N*-アシルアントラニル酸誘導体の合成研究を続行し、**62**、**77**、**82**、**98** (Fig. 9) など、有用な開発候補化合物を見出すことに成功した。これらの化合物のいくつかについては、複数の疾患をターゲットとした医師主導臨床試験が実施/計画されており、今後の進展が期待されている。

本論文においては、以上のような構造最適化研究の経緯について詳述する。

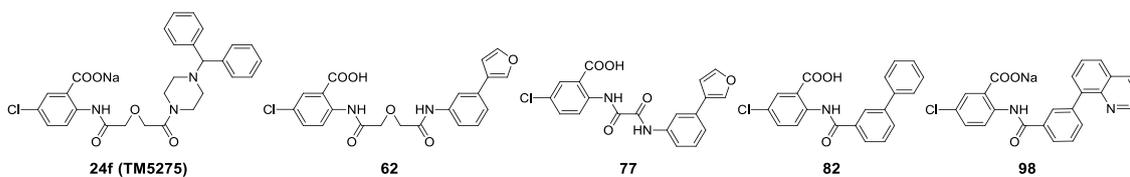


Fig. 9. 本研究の過程で見出した有用な化合物

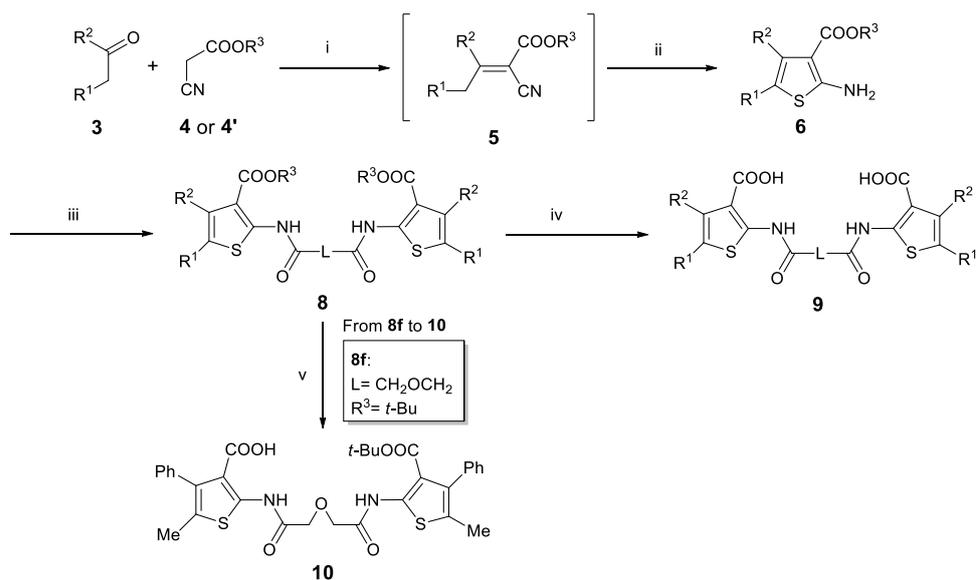
## 第2章 新規 2-アシルアミノ-3-チオフェンカルボン酸ダイマー型誘導体の合成と PAI-1 阻害活性<sup>31)</sup>

### 第1節 合成

第1章第5節で示したように、TM5001 または TM5007 に特徴的なダイマー型構造におけるチオフェン環の置換基効果、リンカー (L) の効果およびジカルボン酸構造の必要性の検討のため、種々のチオフェン化合物 (**9a–9f**, **10**) を合成した (Chart 1)。

鍵中間体となるチオフェン環上に種々の置換基を有するアミノチオフェン誘導体 (**6a–6f**) は、ケトンまたはアルデヒド (**3a–3f**) とシアノ酢酸エステル (**4**, **4'**) および硫黄を用いた Gewald 反応<sup>32)</sup> により合成した。次いで、**6** に 0.5 当量の塩化ジカルボニル(**7**) を作用してアシル化し、ジエステル(**8**) を良好な収率で得た。その後、アルカリ加水分解 ( $R^3=Me$  である場合) またはトリフルオロ酢酸 (TFA) ( $R^3=t-Bu$  である場合) による処理により、2-アシルアミノ-3-チオフェンカルボン酸誘導体 (**9**) を得た。

ジカルボン酸構造の必要性の検討のためのモノエステル-モノカルボン酸 (**10**) は、高希釈条件下 **8f** ( $R^3=t-Bu$ ) を TFA で処理し、生成した **10** およびジカルボン酸 (**9f**) の混合物からクロマトグラフィーにより分離精製することにより得た (Chart 1)。



3a R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Pr  
 3b R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Bu  
 3c R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph  
 3d R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H  
 3e R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H  
 3f R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph

4 R<sup>3</sup> = *t*-Bu  
 4' R<sup>3</sup> = Me

6a R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Pr, R<sup>3</sup> = *t*-Bu  
 6b R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Bu, R<sup>3</sup> = Me  
 6c R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu  
 6d R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *t*-Bu  
 6e R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *t*-Bu  
 6f R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu

8a R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Pr, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
 8b-1 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Bu, R<sup>3</sup> = Me, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-  
 8b-2 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Bu, R<sup>3</sup> = Me, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
 8b-3 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Bu, R<sup>3</sup> = Me, L = -CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
 8b-4 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Bu, R<sup>3</sup> = Me, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
 8c-1 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-  
 8c-2 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, L = -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
 8d R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
 8e-1 R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
 8e-2 R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, L = -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
 8f R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, L = -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-

9a R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Pr, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
 9b-1 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Bu, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-  
 9b-2 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Bu, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
 9b-3 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Bu, L = -CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
 9b-4 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Bu, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
 9c-1 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-  
 9c-2 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, L = -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
 9d R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
 9e-1 R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
 9e-2 R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, L = -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
 9f R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, L = -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-

Reagents: (i) AcOH, morpholine, toluene; (ii) S<sub>8</sub>, morpholine, DMF; (iii)  (7), DMA; (iv) OH<sup>-</sup> or TFA; (v) TFA

Chart 1. Synthesis of 2-acylamino-3-thiophenecarboxylic acid dimers

## 第2節 PAI-1 阻害活性

合成した化合物の *in vitro* PAI-1 阻害活性試験結果を Table 3 に示す。また、比較のために文献記載の方法に基づいて合成した tiplaxtinin (PAI-039)<sup>20)</sup>、diaplasinin (PAI-749)<sup>33)</sup>の阻害活性試験結果を Table 3 に併記する。

Table 3 中の *in vitro* PAI-1 阻害活性は、PAI-1 タンパクと試験化合物とをインキュベーションした後の PAI-1 の残存活性(%)で示した。すなわち、Table 3 においては、PAI-1 activity (%)の値が小さいほど強力な PAI-1 阻害活性を示すことを意味する。また Method A および Method B は、培地に添加された PAI-1 および tPA の相対モル比 (Method A; tPA : PAI-1 = 1 : 6.9, Method B; tPA : PAI-1 = 1 : 2.5) の違いであり、Method B は、Method A より低濃度での PAI-1 活性を評価するために採用した (以降の Table に示す活性試験

データも同様である)。

まず、Fig. 8 に示すアジポイルジアミド型化合物 **I** [ $L=(CH_2)_4$ ] について、2つのチオフェン環上の置換基  $R^1$  および  $R^2$  について検討した。

TM5001 または TM5007 のフェニル基または2-チエニル基をイソプロピル基に置換した化合物 **9a** ではその活性強度は有意に低下したものの PAI-1 阻害作用は保持された (TM5001, TM5007 vs. **9a**)。したがって、チオフェン環上の置換基は活性に重要な影響を及ぼすが、種々変換可能であると判断されたので、 $R^1$  および  $R^2$  の更なる置換基効果を検証することとした。

$R^2$  にイソプロピルよりも嵩高いイソブチル基を導入した **9b-4** では、阻害活性が大幅に改善し、芳香族環置換基を有する TM5001 および TM5007 と同等以上の活性を示した。これは tiplaxtinin (PAI-039)、diaplasinin (PAI-749) の活性にも匹敵する。したがって、 $R^2$  は必ずしも芳香族置換基である必要性はないことが判明した。

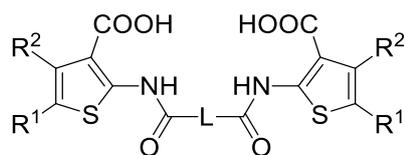
次に、置換位置の検討を行った。異なる位置 ( $R^1$  または  $R^2$ ) にフェニル基を有する異性体 **9e-1** ( $R^1=Ph$ ) と TM5001 ( $R^2=Ph$ ) との間には有意な活性の差を認めなかったことから、チオフェン環上の置換位置よりも置換基の疎水性または立体的な嵩高さが活性に大きく影響することが示唆された。またこの知見は、 $R^1$  に立体的に小さく、疎水性の低いメチル基を導入した化合物 **9d** において、活性が低下した結果からも裏付けられた。

さらに、ジアミド構造を介して2つのチオフェン環を結合するリンカー ( $L$ ) の活性への影響を検討した。PAI-1 阻害活性は、2つのアミド結合間の距離 (2~4 原子) (**9b-1**, **9b-2** および **9b-4**)、または嵩高さや疎水性を増加させるジメチル分岐差鎖の導入 (**9b-3**) は活性に大きな影響を与えないことがわかった。また、リンカー ( $L$ ) ヘーテル型の酸素原子を導入しても 100  $\mu$ M において対応するアルキレン型誘導体で観察されたのと同レベル<sup>a</sup>の活性を保持し (**9c-2** vs. TM5001 および **9e-2** vs. **9e-1**)、チオフェン環にフェニル基とメチル基の両方を導入した化合物 **9f** が本シリーズ中で最強の活性を示すことがわかった。

注目すべきことに、A part のチオフェン環上にカルボキシ基、B part のチオフェン環上にエステルを有するモノエステルモノカルボン酸化合物 (**10**) が、対応するジカルボン酸 (**9f**) に匹敵する強力な PAI-1 阻害活性を示すことが明らかとなった。これは、強力な PAI-1 阻害を示すためには1つのカルボキシ基で十分であり、ダイマー構造が必要でないことを示唆している。

しかしながら、**9f** や **10** はラットにおける経口薬物動態 (PK; pharmacokinetics) が十分ではなかった (第3章の Table 4 参照)。

<sup>a</sup> 標準偏差を考慮した各化合物の PAI-1 activity (%) の範囲 (mean  $\pm$  S.D.) がオーバーラップまたは近似した場合に同等とした。

**Table 3.** PAI-1 inhibitory activity of 2-acylamino-3-thiophenecarboxylic acid dimers

| Compd.                                | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | L   | PAI-1 activity (%) (method A) <sup>a</sup> |             |
|---------------------------------------|----------------|----------------|---|--|-------------|
|                                       |                |                |   | 100 μM                                     | 50 μM       |
| <b>1</b> (TM5001)                     | H              | Ph             | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                    | 15.9 ± 8.3                                 | 51.4 ± 5.9  |
| <b>2</b> <sup>b</sup> (TM5007)        | H              | 2-thienyl      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                    | ND   | 32.1 ± 2.4  |
| <b>9a</b> <sup>c</sup>                | H              | <i>i</i> -Pr   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                    | 14.3 ± 0.8 <sup>d</sup>                    |             |
| <b>9b-1</b>                           | H              | <i>i</i> -Bu   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -                    | 45.3 ± 9.6                                 | 98.5 ± 0.9  |
| <b>9b-2</b>                           | H              | <i>i</i> -Bu   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -                    | 20.1 ± 7.4                                 | 85.6 ± 1.2  |
| <b>9b-3</b>                           | H              | <i>i</i> -Bu   | -CH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 17.9 ± 5.0                                 | 54.5 ± 9.7  |
| <b>9b-4</b>                           | H              | <i>i</i> -Bu   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                    | 1.8 ± 3.1 <sup>e</sup>                     | 49.8 ± 15.3 |
| <b>9c-1</b>                           | H              | Ph             | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                    | 10.3 ± 3.8 <sup>e</sup>                    | 22.4 ± 4.4  |
| <b>9c-2</b>                           | H              | Ph             | -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -                   | 19.8 ± 4.4                                 | 94.2 ± 7.3  |
| <b>9d</b> <sup>c</sup>                | Me             | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                    | 70.6 ± 6.6 <sup>f</sup>                    |             |
| <b>9e-1</b>                           | Ph             | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                    | 12.4 ± 5.5                                 | 16.4 ± 4.8  |
| <b>9e-2</b>                           | Ph             | H              | -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -                   | 9.3 ± 1.3                                  | 12.9 ± 3.1  |
| <b>9f</b>                             | Me             | Ph             | -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -                   | 7.9 ± 3.9 <sup>e</sup>                     | 15.5 ± 3.6  |
| <b>10</b> <sup>c</sup>                |                |                |   | ND   | 12.7 ± 4.0  |
| Tiplaxtinin <sup>c</sup><br>(PAI-039) |                |                |   | ND   | 34.8 ± 3.0  |
| Diaplasinin <sup>c</sup><br>(PAI-749) |                |                |   | ND   | 30.5 ± 3.6  |

Data are expressed as mean ± S.D., ND:No Data.

a) See Experimental. b) PAI-1 activity (%) of **2** tested by method B is 14.1 ± 6.1% at 50 μM. c) Tested by method B (see Experimental).

d) PAI-1 activity (%) at 200 μM is shown. e) tPA is slightly inhibited in the test. f) PAI-1 activity (%) at 300 μM is shown.

### 第3節 小括

本章においては、チオフェン環上の置換基効果やリンカー (L) の影響、2 個のカルボキシ基の効果を確認するため、TM5001 および TM5007 の構造を基にして新規 2-アシルアミノ-3-チオフェンカルボン酸誘導体を合成し PAI-1 阻害活性を評価した。その結果、チオフェン環上に嵩高い置換基や疎水性の置換基を導入することで TM5001、TM5007、tiplaxtinin および diaplaxinin よりも強い PAI-1 阻害活性を有する **9f** (Mol.Wt.=564.63) および **10** (Mol.Wt.=620.74) を見出すことができた。さらに、リンカー (L) について考察すると、2つのアミド結合間距離の変動(**9b-1**, **9b-2** および **9b-4**)、嵩高さや疎水性を増加させるジメチル分岐側鎖の導入 (**9b-3**)、あるいはエーテル型酸素原子の導入などによっても活性に大きな変化がなかったため、この部分は多様な構造変換が可能であると考えられた。また、チオフェンダイマー型誘導体が PAI-1 阻害活性を示すためにはカルボキシ基 2 個は必要でなく、1 個のみで十分であることが判明した。しかし、このまま医薬品として開発するためには PK は十分ではないと考えられた (第 3 章の Table 4 参照)。本章で検討した一連の化合物は、ダイマー型構造またはそれに近く、比較検討のために合成した TM5001 や TM5007 と同様水性溶媒および有機溶媒の両方に低溶解性である。さらに分子量は 600 を超え、Lipinski's rule of five<sup>29)</sup> にも適合しないことから、本章で得られた知見を基に、さらに drug-like な化合物、すなわち、より小さな分子量、より良好な溶解性、より良好な PK を示す化合物を見出すことが必要である。化合物 **10** はこのための重要なリード化合物となると考えられる。なお、TM5001 の安定構造を SPARTAN18 (Density Functional (DF) 法、B3LYP/6-31G\*) を用いて計算すると、A part と B part において水素結合を形成し、分子全体としては U 字に折れ曲がった構造をしていることが明らかとなったことから、TM5001 の半分の部分構造においても活性を示す可能性が考えられた。さらに、モノエステルモノカルボン酸化合物 **10** においても同様の折れ曲がった構造をとることも明らかとなった (Fig. 10)。

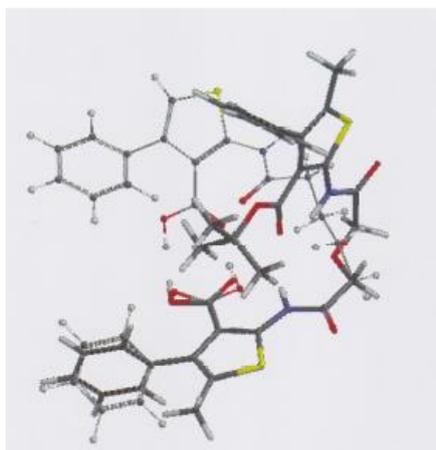


Fig. 10. TM5001 (ball-and-stick) と Compd. 10 (stick)の重ね合わせ図

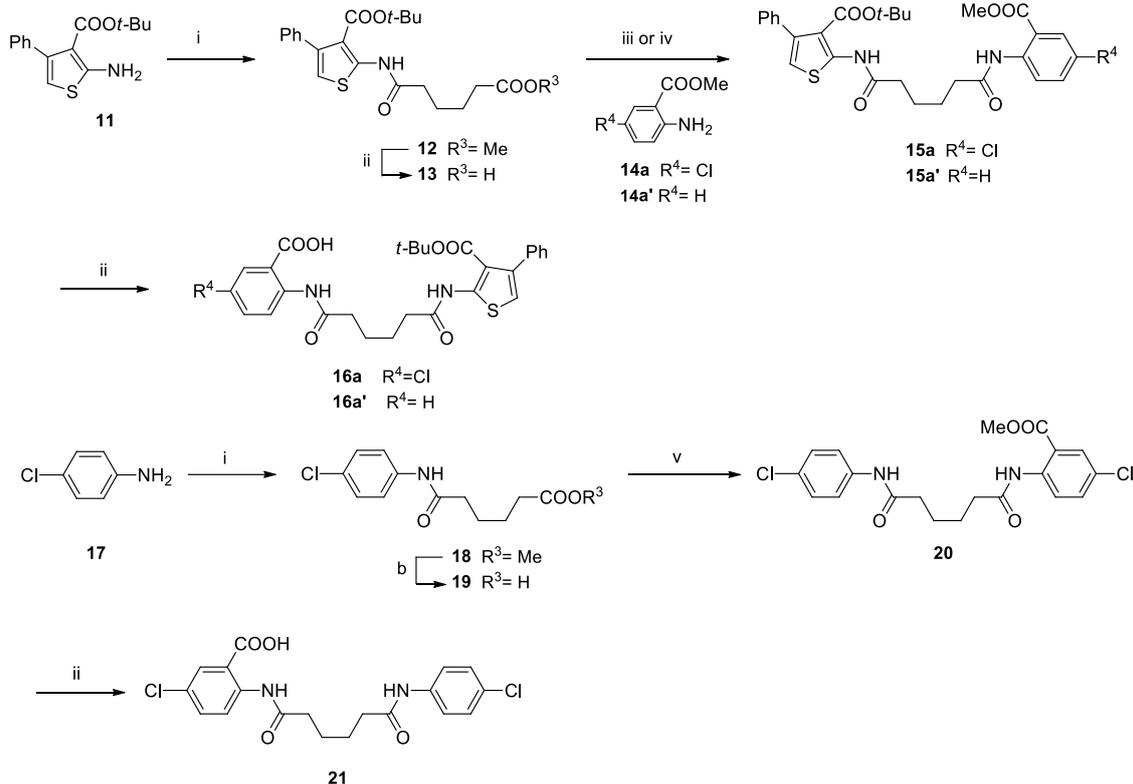
### 第3章 N-アシルアントラニル酸誘導体の合成と構造活性相関<sup>34)</sup>

#### 第1節 チオフェン環のベンゼン環への変換とその効果

第2章で見出した2-アシルアミノ-3-チオフェンカルボン酸誘導体 (**9f**および**10**) は、強力な PAI-1 阻害活性を示したものの、ラットに経口投与して PK プロファイルを調べると、 $C_{max}$  が TM5001 よりも低く  $T_{max}$  や  $T_{1/2}$  に達するまでの時間は TM5001 と同様に長すぎるといふ欠点を有し、満足いくものではなかった (Table 4 参照)。これらの化合物は溶解性が低く、その結果として十分な PK プロファイルを示さなかったと考えられるが、これは Lipinski の Rule of Five を逸脱した高分子量でかつ高 CLogP を示すことに起因すると考えられるとともに、化学構造的には、分子全体が左右対称なダイマー型構造であることも原因の一つ<sup>35)</sup>ではないかと想定した。したがって、構造最適化を進めるにあたってはダイマー型構造からの脱却と、可能な限り低分子量の新規化合物の探索を行うこととした。この際に脂溶性と水溶性の指標としては CLogP を用いた。

これまで得た重要な知見の 1 つは、ジカルボン酸化合物 **9f** および対応するモノエステルモノカルボン酸化合物 **10** が同等の PAI-1 阻害活性を示し (Table 3)、左右が完全な対称なダイマー型構造は必ずしも必要でないことが判明したので、第1章の Fig. 8 に示す A part、B part のチオフェン環の一方、または両方をベンゼン環に変換することを試みた。チオフェン環とベンゼン環とは互いに生物学的等価体構造と捉えることができ、一方を他方に変換する試みは時にはメディシナルケミストリーとして有効な手段となり得ることが知られている。

まず、2-アミノ-4-フェニルチオフェン-3-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (**11**) および *p*-クロロアニリン (**17**) をメチルアジポイルクロライドでアシル化した後、アルカリ加水分解に付して対応するアジピン酸モノアミド誘導体 **13** および **19** をそれぞれ得た。次いで、化合物 **13** および **19** をアントラニル酸メチルエステル (**14a**, **14a'**) と縮合させて **15a**, **15a'** および **20** を得た後、これを加水分解して目的構造を有する *N*-アシルアントラニル酸誘導体 (**16a**, **16a'**, **21**) を得た (Chart 2)。



Reagents: (i)  $\text{MeOCO}(\text{CH}_2)_4\text{COCl}$ , (ii)  $\text{OH}^-$ ; (iii) 1)  $i\text{-BuOCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 2) **14a**; (iv) 1)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 2) **14a'**; (v) 1)  $\text{SOCl}_2$ , 2) **14a**

## Chart 2. Synthesis of *N*-acylanthranilic acid derivatives (**16a**, **16a'**, **21**)

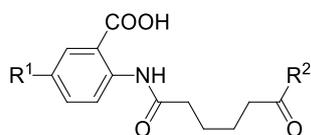
著者はまず化合物 **10** のチオフェンカルボン酸構造の代わりに安息香酸構造を導入した化合物 (**16a**, **16a'**, **21**) の PAI-1 阻害活性およびラットにおける PK を評価した (Table 4)。

ベンゼン環上に置換基を持たないアントラニル酸化合物 **16a'** では PAI-1 阻害活性が著しく低下したが、5-クロロアントラニル酸構造を有する **16a** は TM5001 に匹敵する阻害活性を示した。これは、**10** の A part に相当するフェニル置換チオフェンカルボン酸部分を、クロロアントラニル酸に置き換えても有意位な活性低下は見られないことを示している。また、医薬として求められる化合物の PK プロファイルは、対象疾患の特性、用法、安全性、患者の *quality of life* 等を考慮して最終的に決定されるべきであるが、一般的には投与後比較的速やかに  $T_{\text{max}}$  に達し、次回投与時までには血中からほぼ消失して臓器に蓄積する恐れのない物質が望まれる。また  $T_{1/2}$  が長い物質は、タンパク結合率が高く組織移行性が低かったり、代謝に対する抵抗性が大き過ぎるなどが推定されるので、薬効、安全性上のリスクを考慮して開発化合物から除外されるのが一般的である。これらの点を考慮すると、ベンゼン環無置換のアントラニル酸誘導体 (**16a'**) は、活性は低いもののラットにおける PK プロファイルは **1**、**9f**、**10** と比べ全般的にかなり大きく改善されたと考えられた (Table 4)。

さらに、B part にアニリド構造を有し、かつ A part にアントラニル酸構造を有する化合物 **21** は、分子中にチオフェン環を含まず、CLogP 値に差があるにもかかわらず、**16a'** にほぼ匹敵する PAI-1 阻害特性を保持したので、チオフェン環は活性発現に必須ではなく、R<sup>2</sup> としては幅広い化学修飾が可能と思われた。

本章で検討した化合物においては、分子全体の CLogP は PAI-1 阻害活性に大きな影響を与えなかったが、一般的に PK プロファイルを改善するために CLogP を適切な値 (Lipinski's rule of five によれば 5 以下) まで減少させることは drug-likeness を向上させるために有効であると考えられている。また、更なる活性の向上のためには、第 2 章で考察したように、これらの分子内に適切な疎水性置換基または嵩高い置換基の導入が有効であると考えられる。

**Table 4.** PAI-1 inhibitory activity of anthranilic acid derivatives



| Compd.                    | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | CLogP <sup>a)</sup> | PAI-1 activity (%)       |            | Rat PK                |                      |                      |
|---------------------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------------|------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
|                           |                |                |                     | (method A) <sup>b)</sup> |            | (50 mg/kg, p.o.)      |                      |                      |
|                           |                |                |                     | 100 μM                   | 50 μM      | C <sub>max</sub> (μM) | T <sub>max</sub> (h) | T <sub>1/2</sub> (h) |
| <b>16a</b> <sup>c)</sup>  | Cl             |                | 7.48 <sup>d)</sup>  | 12.5 ± 7.6               | 42.5 ± 5.4 | ND                    | ND                   | ND                   |
| <b>16a'</b> <sup>c)</sup> | H              |                | 6.65 <sup>d)</sup>  | 12.1 ± 5.3               | 97.8 ± 1.2 | 29.8 ± 9.7            | 2                    | 9                    |
| <b>21</b>                 | Cl             |                | 5.16                | 37.7 ± 11.3              | 99.9 ± 0.1 | ND                    | ND                   | ND                   |
| <b>1</b><br>(TM5001)      |                |                | 5.79                | 15.9 ± 8.3               | 51.4 ± 5.9 | 31.9 ± 9.8            | 18                   | 54                   |
| <b>9f</b>                 |                |                | 5.32                | 7.9 ± 3.9 <sup>e)</sup>  | 15.5 ± 3.6 | 5.8 ± 1.2             | 18                   | >174                 |
| <b>10f</b> <sup>f)</sup>  |                |                | 7.06                | —                        | 12.7 ± 4.0 | 2.32 <sup>g)</sup>    | 48                   | >48                  |

Data are expressed as mean ± S.D., ND=No Data. a) Calculated by ChemDraw 10.0. b) See Experimental section. c) Evaluated as sodium salt. d) Calculated for the free carboxylic acid. e) tPA is slightly inhibited in the test. f) Tested by method B. g) Data of N=1.

## 第2節 高脂溶性官能基の導入

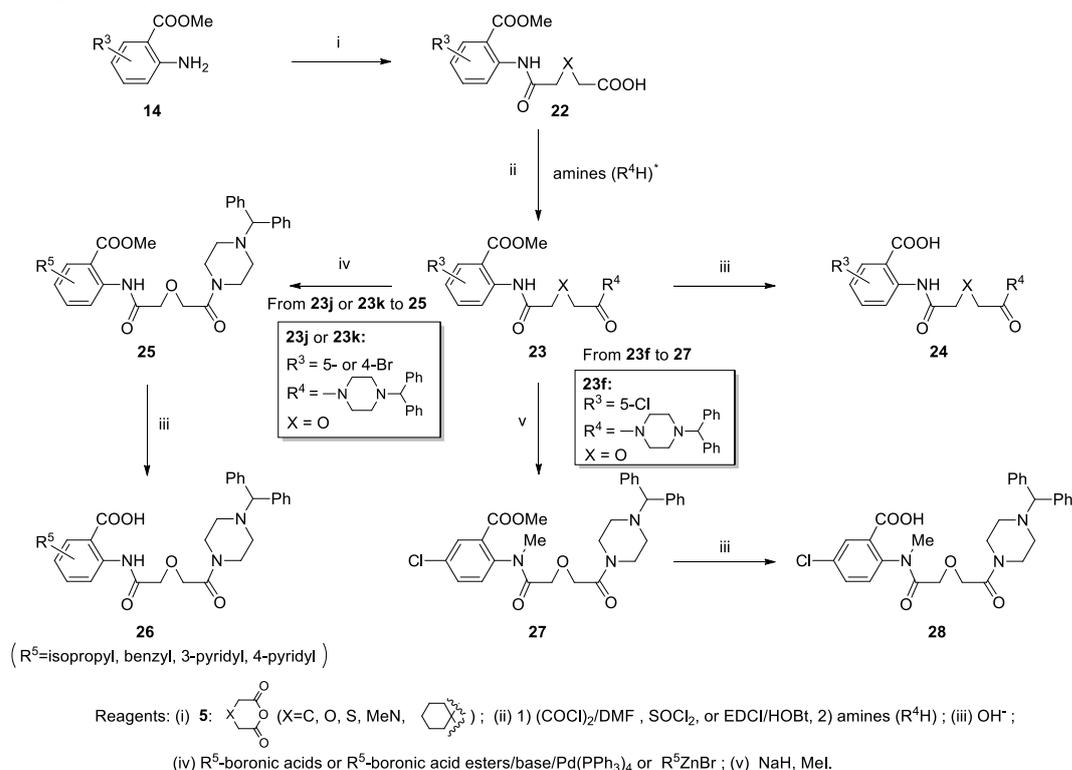
前節の考察から A part のアントラニル酸構造に注目し、さらに CLogP を考慮しながら、ベンゼン環上への置換基の導入や、種々の異なるリンカーL(-CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>-基; X=CH<sub>2</sub>, O, S, NMe) の導入、かつ B part へ脂溶性アミド基 (R<sup>4</sup>) を導入した化合物の合成を行った。

エステルカルボン酸 (**22**) は、**14** から対応する環状酸無水物との反応により合成した。次いで、化合物 **22** を酸塩化物または活性エステルを経由して疎水性アミン (R<sup>4</sup>H) と縮合させて、対応するアミド (**23**) を得た (Chart 3)。

アントラニル酸部分の種々の置換基については、R<sup>3</sup> = Br である化合物 **23** を Suzuki-Miyaura または Negishi カップリング反応条件下で R<sup>3</sup> を R<sup>5</sup> に変換し、アルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール置換アントラニル酸エステル誘導体 (**25**) とした。

目的の *N*-アシルアントラニル酸誘導体 (**24a–24q** および **26a–26d**) は、これらのエステル (**23** および **25**) のアルカリ加水分解により良好な収率で得られた。

また、*N*-アシルアントラニル酸アシルアミノ結合における水素原子の影響を検討するため **23f** を水素化ナトリウムの存在下、ヨウ化メチルでメチル化し、次いで加水分解することにより 2 級アシルアミド結合を有する *N*-アシル-*N*-メチル誘導体 (**28**) を合成した (Chart 3)。



\* For substituents R<sup>4</sup> see Table 5

Chart 3. Synthesis of *N*-acylanthranilic acid derivatives (**24**, **26**, **28**)

### 第3節 高脂溶性官能基を有する新規 *N*-アシルアントラニル酸誘導体の構造活性相関

第2節で合成した化合物の構造活性相関を Table 5 に示す。

まず、アントラニル酸のアシル基末端の置換基  $R^4$  について検討した。 $R^4=4$ -クロロフェニルアミノ基を有する **24a** が弱いながら PAI-1 阻害活性を示したので、より嵩高いジフェニルアミノ基 (**24b**)、1,1-ジフェニルメチルアミノ基 (**24c**) あるいは4-フェニル-1-ピペリジニル基 (**24d**) を導入したが活性はむしろ低下した。しかし 4,4-ジフェニル-1-ピペリジニル基 (**24e**) あるいは 4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基 (**24f**) を導入すると、**24a** より優れた活性を示した。**24e** と **24f** の活性にはほとんど差はなかったが、**24f** は **24e** よりも CLogP が小さく、良好な PK を示し、ジフェニルメチルピペラジニル誘導体はジフェニルピペリジニルと比べ比較的容易に合成できるため **24f** 型の化合物に注目して検討を進めることとした。

ピペラジンの4-位窒素の置換基としてビス(4-フルオロフェニル)メチル基 (**24g**) および9*H*-フルオレニル基 (**24h**) を導入すると、これらは **24f** と比較して活性がわずかに低下する傾向にあった。したがって、更なる構造活性相関研究は、B part を 4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基に固定し、その他の部分の最適化を行った。

アントラニル酸上の好ましい置換基とその位置については化合物 **24i**–**26d** を用いて考察した。5位にフッ素原子を導入すると活性がわずかに低下したが、塩素原子よりも嵩高く、疎水性である臭素原子 (**24j**)、イソプロピル基 (**26a**) およびベンジル基 (**26b**) を導入した化合物では活性が保持される傾向を示した。

また、4-ブromo体 (**24k**)、4-クロロ体 (**24m**)、5-(3-ピリジル)体 (**26c**) および4-(4-ピリジル)体 (**26d**) も強力な阻害活性を示した。3-位置換体については未検討であるが、置換位置 (4位または5位) の違いは、*in vitro* 活性に有意な影響を与えなかった。2章3節で述べたチオフェンカルボン酸化合物において観察された結果と同様、ベンゼン環上の置換基についてはその大きさあるいは立体的嵩高さが置換の位置よりも重要であると考えられた。

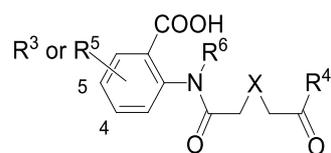
リンカー部分の効果について、X を炭素、硫黄および窒素原子に変換した化合物 (**24n**–**24q**) を合成して検証したところ、いずれの場合も *in vitro* 活性、PK プロファイルとも **24f** と同等以上に保持された。しかしながら、最も強力な *in vitro* 活性を示した **24q** は、 $C_{max}$  が著しく低下することが判明した。CLogP が大き過ぎることが原因の一つと考えられる。

さらに、*N*-アシル-*N*-メチルアントラニル酸 (**28**) の活性は対応する NH 体 (**24f**) に比べ著しく低下した。したがって、強力な PAI-1 阻害活性を示すためにはこの水素原子が非常に重要であることが判明した。おそらく PAI-1 タンパクとの間で水素供与基 (hydrogen donor) として大きな役割を果たしていると思われる。

次に、良好な経口吸収性を有する化合物の探索のために、代表化合物についてラット

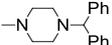
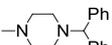
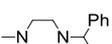
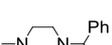
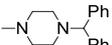
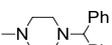
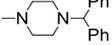
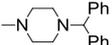
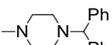
における PK 試験を行った。その結果、CLogP と PK との間には直接の相関は見られなかったが、良好な PK を示す化合物、すなわち *in vitro* IC<sub>50</sub> 値を大幅に超え高い C<sub>max</sub> を示し、かつ T<sub>max</sub> や T<sub>1/2</sub> が 2 時間程度である化合物は Table 5 に示すように CLogP < 5.0 であった。アントラニル酸の 4 位または 5 位にピリジル基を有する化合物 **26c** および **26d** は、*in vitro* 活性は高く、CLogP 値 (3.06) が低いにもかかわらず、十分な PK プロファイルを示さなかった。同様に、アントラニル酸のベンゼン環上にフェニル基、ベンジル基を導入した化合物 (**24l**, **26b**) も PK 試験では C<sub>max</sub> が低い値を示した。したがって、本研究で著者が見出した *N*-アシルアントラニル酸誘導体においては、そのベンゼン環上にヘテロ環を含む芳香環官能基を導入すると、*in vitro* 活性は保持されるが、経口吸収性の面ではマイナスの効果を与えることが示唆された。

**Table 5.** PAI-1 inhibitory activity and rat PK of anthranilic acid derivatives



| Compd.                                 | R <sup>3</sup> or R <sup>5</sup><br>(position) | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | X | CLogP <sup>a)</sup> | PAI-1 activity (%)<br>(method B) <sup>b)</sup> |             | Rat PK<br>(50 mg/kg, p.o.) |                      |                      |
|--|--|----------------|----------------|---|---------------------|--|-------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
|  |  |                |                |   |                     | 50 μM  | 20 μM       | C <sub>max</sub> (μM)      | T <sub>max</sub> (h) | T <sub>1/2</sub> (h) |
| <b>24a<sup>c)</sup></b>                | 5-Cl   |                | H              | O | 4.29                | 53.7 ± 7.7                                     | 100.0 ± 0.5 | ND                         | ND                   | ND                   |
| <b>24b<sup>d)</sup></b>                | 5-Cl   |                | H              | O | 4.50                | 77.8 ± 7.8                                     | 99.8 ± 0.3  | ND                         | ND                   | ND                   |
| <b>24c</b>                             | 5-Cl   |                | H              | O | 4.69                | 47.5 ± 7.1                                     | 98.4 ± 2.0  | 89.2 ± 17.0                | 1.0                  | 1.0                  |
| <b>24d</b>                             | 5-Cl   |                | H              | O | 4.22                | 89.1 ± 8.7                                     | 98.8 ± 1.0  | ND                         | ND                   | ND                   |
| <b>24e<sup>d)</sup></b>                | 5-Cl   |                | H              | O | 5.77                | 7.6 ± 2.8                                      | 81.0 ± 13.7 | 11.6 <sup>e)</sup>         | 2.0                  | 2.6                  |
| <b>24f<sup>i, f)</sup></b><br>(TM5275) | 5-Cl   |                | H              | O | 3.37                | 6.0 ± 1.4                                      | 79.0 ± 8.4  | 34.2 ± 2.6                 | 2.0                  | 2.5                  |
| <b>24g</b>                             | 5-Cl   |                | H              | O | 3.66                | 15.5 ± 0.4                                     | 98.8 ± 1.8  | ND                         | ND                   | ND                   |
| <b>24h</b>                             | 5-Cl   |                | H              | O | 4.27                | 26.8 ± 7.1                                     | 86.1 ± 5.4  | ND                         | ND                   | ND                   |
| <b>24i</b>                             | 5-F  |                | H              | O | 2.80                | 50.4 ± 2.3                                     | 92.3 ± 5.7  | ND                         | ND                   | ND                   |
| <b>24j<sup>c, d)</sup></b>             | 5-Br   |                | H              | O | 3.52                | 12.2 ± 6.2                                     | 88.9 ± 0.7  | 22.5 ± 4.0                 | 2.0                  | 7.0                  |
| <b>24k<sup>d)</sup></b>                | 4-Br   |                | H              | O | 3.52                | 10.2 ± 3.5                                     | 79.8 ± 11.7 | ND                         | ND                   | ND                   |
| <b>24l<sup>c)</sup></b>                | 5-Ph   |                | H              | O | 4.43                | 16.8 ± 2.7                                     | 83.8 ± 5.2  | 4.5 ± 0.4                  | 1.0                  | 1.5                  |
| <b>24m<sup>d)</sup></b>                | 4-Cl   |                | H              | O | 3.37                | 13.3 ± 2.5                                     | 91.3 ± 9.7  | 8.3 ± 2.0                  | 1.0                  | 0.8                  |

**Table 5** つづき

| Compd.                  | R <sup>3</sup> or R <sup>5</sup><br>(position)   | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | X   | CLogP <sup>a)</sup> | PAI-1 activity (%)       |             | Rat PK<br>(50 mg/kg, p.o.) |                      |                      |
|-------------------------|--|---|----------------|---|---------------------|--------------------------|-------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
|                         |  |   |                |   |                     | (method B) <sup>b)</sup> |             | C <sub>max</sub> (μM)      | T <sub>max</sub> (h) | T <sub>1/2</sub> (h) |
|                         |  |   |                |   |                     | 50 μM                    | 20 μM       |                            |                      |                      |
| <b>24n</b>              | 5-Cl   |    | H              | CH <sub>2</sub>   | 4.07                | 16.4 ± 4.5               | 85.1 ± 8.7  | 69.7 ± 23.1                | 2.0                  | 2.4                  |
| <b>24o<sup>g)</sup></b> | 5-Cl   |    | H              | S   | 3.75                | 15.9 ± 3.8               | 71.2 ± 13.0 | 97.4 ± 14.5                | 1.0                  | 2.3                  |
| <b>24p<sup>e)</sup></b> | 5-Cl   |    | H              | NMe   | 3.93                | 29.2 ± 3.8               | 92.8 ± 7.0  | 49.4 ± 15.8                | 2.0                  | 1.5                  |
| <b>24q<sup>g)</sup></b> | 5-Cl   |    | H              |  | 6.18                | 6.5 ± 4.6                | 35.1 ± 4.2  | 1.8 ± 0.4                  | 1.0                  | 1.6                  |
| <b>26a<sup>d)</sup></b> | 5- <i>i</i> -Pr  |    | H              | O   | 3.97                | 9.4 ± 1.7                | 91.6 ± 10.6 | 15.4 ± 4.4                 | 2.0                  | 1.6                  |
| <b>26b<sup>d)</sup></b> | 5-Bn   |    | H              | O   | 4.61                | 9.5 ± 3.2                | 98.9 ± 1.4  | 2.5 ± 0.8                  | 1.0                  | 0.5                  |
| <b>26c</b>              | 5-  |  | H              | O   | 3.06                | 11.8 ± 1.6               | 86.1 ± 0.2  | 2.9 ± 0.2                  | 1.0                  | 1.3                  |
| <b>26d</b>              | 4-  |  | H              | O   | 3.06                | 9.6 ± 4.0                | 48.6 ± 14.2 | 0.2 ± 0.1                  | 1.0                  | 0.9                  |
| <b>28</b>               | 5-Cl   |  | Me             | O   | 4.08                | 27.3 ± 0.5 <sup>h)</sup> |             | ND                         | ND                   | ND                   |

Data are expressed as mean ± S.D., ND=No Data. a) CLogP was calculated for free carboxylic acid/amine by ChemDraw 10.0. b) See Experimental section. c) Tested by method A. d) Evaluated as sodium salt. e) Data of N=1. f) PAI-1 activities (%) of **24f** tested by method A are 23.3 ± 3.2 and 89.6 ± 6.5 at 50 μM and 20 μM, respectively. g) Evaluated as hydrochloride salt. h) PAI-1 activity (%) at 150 μM is shown.

#### 第4節 小括

本章においては、まず経口吸収性の改善のために **A part**、**B part** のチオフェン環の一方、または両方をベンゼン環に変換した。その結果、**A part** にアントラニル酸構造を導入すると優れた効果を示すことを見出した。次に活性の向上を目的に種々の **B part** を有する非ダイマー型構造の新規 *N*-アシルアントラニル酸誘導体を合成し、*in vitro* PAI-1 阻害活性試験およびラット PK 試験を行った。その結果、主として次の点が明らかになった。

- (1) アシル側鎖である **B part** に 4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基を導入した場合に、*in vitro* PAI-1 阻害活性および経口バイオアベイラビリティが大幅に改善されることを見出した。

- (2) A part と B part を繋ぐリンカー (L) は比較的多様な構造に変換可能と思われた。
- (3) アントラニル酸のベンゼン環上の置換基としては、塩素原子が活性や PK プロファイルにおいて最もバランスが良く、その置換位置としては合成の容易さの面も考慮すると、総合的に 5 位が優れていた。
- (4) A part 側の アシルアミノ基は 1 級アミド構造すなわちアミドプロトンの存在が必須であることが分かった。

これらの条件を満たす **24f** (TM5275) は、PAI-1 阻害薬として有望な化合物と思われ、共同研究者である宮田らによってカニクイザルを用いた抗血栓作用が検討された。その結果、**24f** は出血時間の延長を示すことなく、クロピドグレルと同等の抗血栓効果を示すことが明らかとなり、血栓症の新規治療薬として有望であると考えられた。<sup>36)</sup>

また大変興味深いことに、**24f** と TM5007 とでは PAI-1 タンパクのキャビティ (第 1 章第 4 節参照) との結合部位が必ずしも同じではないことを示唆する docking simulation 図が示されており、<sup>36)</sup> **24f** はこのような側面からも新規 PAI-1 阻害薬探索のための重要なツールとなる化合物であると考えられたので、以下これをリードとして構造展開した。

## 第4章 経口吸収性に優れた新規 *N*-アシル-5-クロロアントラニル酸誘導体<sup>37)</sup>

### 第1節 PAI-1 阻害活性および PK プロファイル向上を目指した更なる構造最適化戦略

これまでの研究結果から、PAI-1 阻害活性、PK プロファイル両面で優れることが判明した *N*-アシル-5-クロロアントラニル酸を基本骨格として選び、これを固定してその他の部分の構造最適化を進めることとした。この場合、5-クロロアントラニル酸のカルボキシ基は PAI-1 タンパクのキャビティにイオン結合するのに必須で、B part の疎水性基は、ファンデルワールス相互作用または  $\pi$ - $\pi$  スタッキングなどによる結合に効果的であるとの推定に基づいて以下研究を進めた。

前章において、アントラニル酸のアシル側鎖への 4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基の導入 (**24f** など) は、このシリーズの PK プロファイルを改善するのに有効であることを示した。一方、4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基の代わりに、*p*-クロロアニリノ基、ジフェニルアミノ基あるいはジフェニルメチルアミノ基を有する化合物 (**24a**, **24b**, **24c**) は **24f** よりも総合的な点では劣るものの、*in vitro* 活性は中程度保持され、**24c** のように **24f** よりも高い  $C_{\max}$  ( $89.2 \pm 17.0 \mu\text{M}$ ) を示す例も見られた。これらの事実を勘案した結果、B part の構造を詳細に検討することにより、**24f** よりもさらに強力で且つ高い経口吸収性を有する新規 PAI-1 阻害薬を見出せる可能性があると判断し、**24f** と **24a**–**24c** における B part の構造上の特徴を考慮して Fig. 11 に示すような新規誘導体 (V) の合成を行った。

まず、**24f** の B part の 4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基の代わりにフェニル基上にさらに疎水性の高い置換基を導入したアニリド型化合物 (Chart 4, 5)、ベンジルアミド型化合物 (Chart 5) について検討した。また、リンカー部分の構造変換を行い、最適化を併せて検討した。

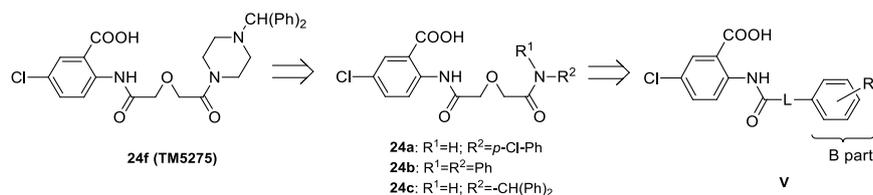


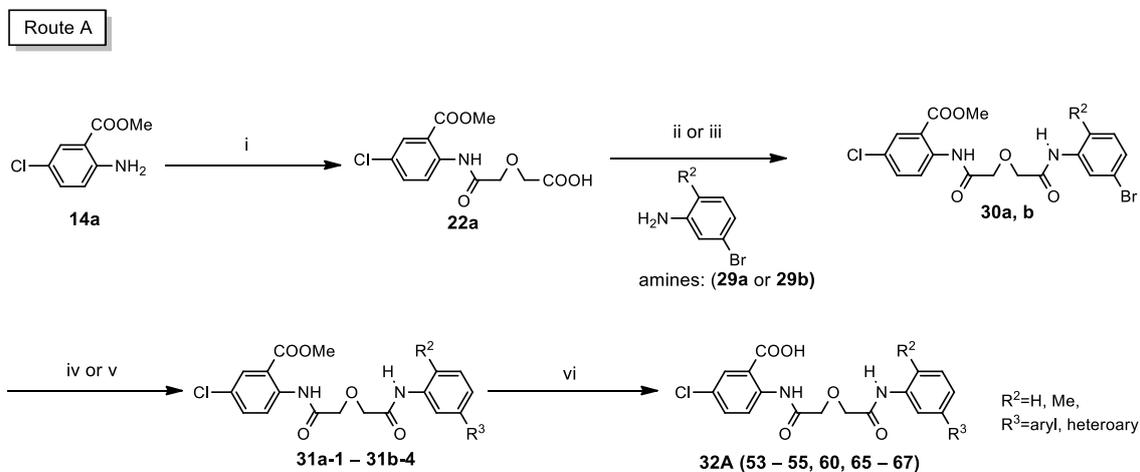
Fig. 11. Chemical modification of PAI-1 inhibitors based on **24f** (TM5275)

## 第2節 末端アニリドおよびベンジルアミド型化合物の合成

B part がアニリド型およびベンジルアミド型化合物については、5-クロロアントラニル酸エステル (**14a**) を原料として、A または B のルートで合成した (Chart 4, 5, Table 6)。

すなわち、**24f** の鍵化合物の合成方法と同様にして **14a** を環状酸無水物でアシル化して合成した化合物 **22** を種々の置換アニリン (**29 or 33**) およびベンジルアミン (**33**) とカップリングさせてそれぞれ **30** および **34** を得た。

ルート A では、**30** を Suzuki-Miyaura カップリング反応に付した後に加水分解して一般式 **32A** で示すアニリド型化合物を得た。また、さらに多様なアニリド型化合物やベンジルアミド型化合物 (**35B**) を直接的に効率よく合成する方法として、別途合成または購入した **33** を **22** とカップリングさせ、次いで加水分解を行うルート B [**22**→**34**→**35B**] を採用し、一般式 **35B** で示すアニリド型またはベンジルアミド型化合物を得た。

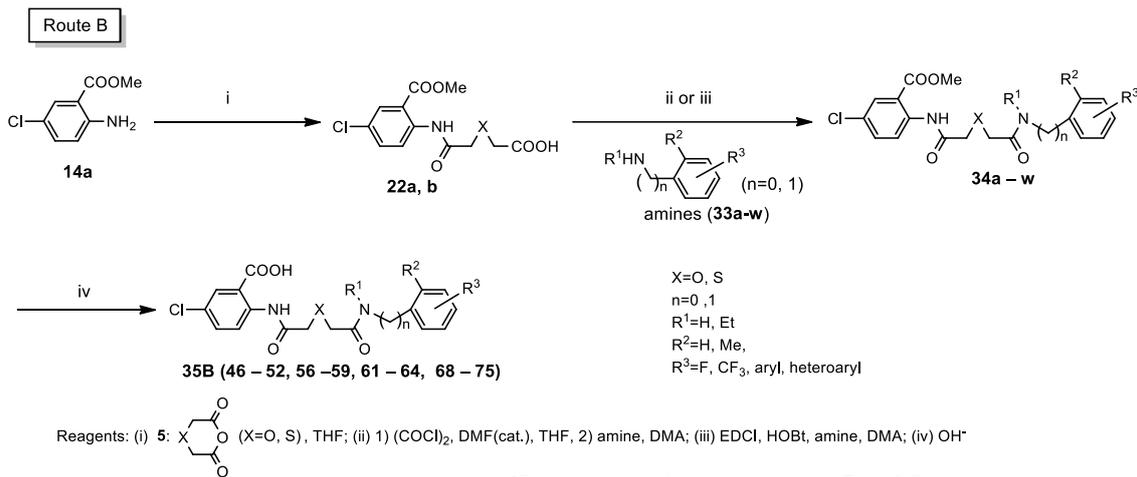


\* For the structure of each compound see Table 6 and experimental section

Reagents: (i) diglycolic anhydride, THF; (ii) 1) (COCl)<sub>2</sub>, DMF(cat.), THF 2) amine, DMA; (iii) EDCI, HOBT, amine, DMA;

(iv) R<sup>3</sup>B(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, MeOH/toluene/H<sub>2</sub>O; (v) R<sup>3</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF; (vi) OH<sup>-</sup> or H<sup>+</sup> and OH<sup>-</sup>

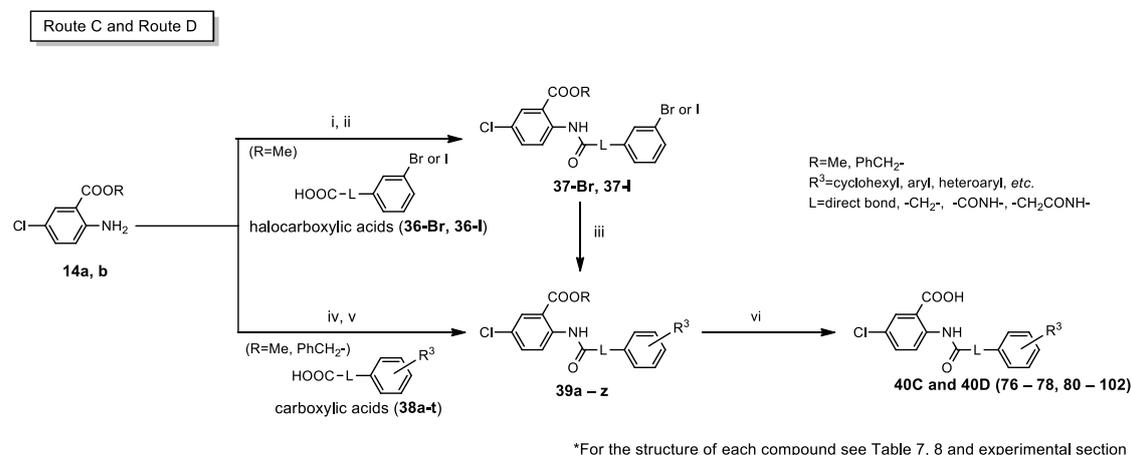
Chart 4. Synthesis of **32A**-type compounds



**Chart 5. Synthesis of 35B-type compounds**

### 第3節 リンカー部の構造変換

リンカー部分の長さや種類の検討のため、Chart 6 に示すように、L を取り除きアリール基を直結したベンゾイルアミド型 (**81-102**)、これを増炭したフェニルアセトアミド型 (**80**) およびこれらにカルバモイル基を導入したシュウ酸ジアミド型 (**77, 78**) およびマロン酸ジアミド型 (**76**) を合成した (Table 7, 8)。これらは 5-クロロアントラニル酸エステル (**14**) とカルボン酸誘導体 (**36, 38**) を反応させ、ルート C [**14**→**37**→**39**→**40C**] またはルート D [**14**→**39**→**40D**] により合成した。



**Chart 6. Synthesis of 40C- and 40D-type compounds**

## 第4節 フェノキシアセトアミド型化合物の合成

リンカーの種類をさらに検討するため、フェノキシアセトアミド型化合物 **79** をルート A-C とは異なるルート E で合成した (Chart 7)。 **14a** をクロロアセチルクロライドでアシル化し、続いて 3-ブロモフェノール(**42**) と反応させて **43** とし、次いで 3-フリルボロン酸 (**44**) との Suzuki-Miyaura カップリング反応に付して化合物 **45** を得た後、**45** を加水分解することにより **79** を得た。

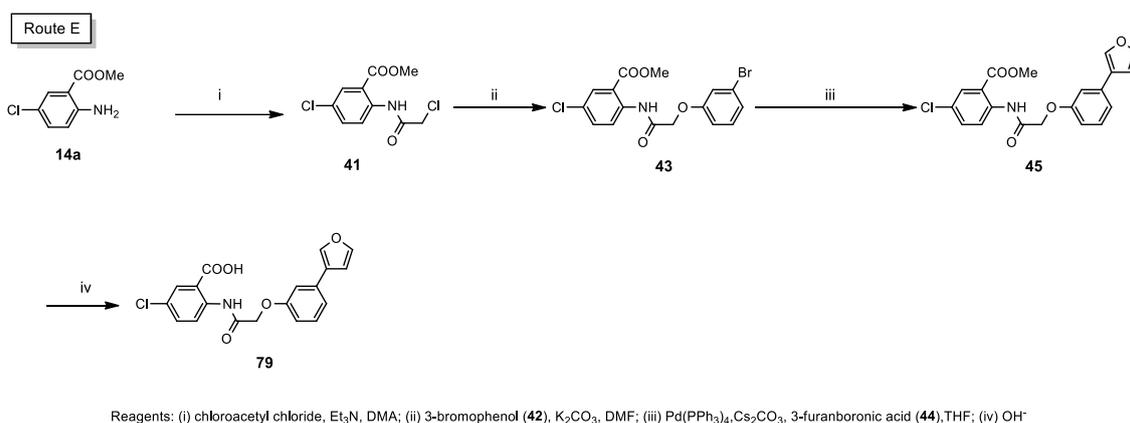


Chart 7. Synthesis of compound **79**

## 第5節 新規 5-クロロアントラニル酸誘導体の構造活性相関と PK

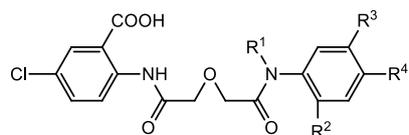
### 第1項 末端アニリド型化合物の構造活性相関

Table 6 に示すように、化合物 **46** および **47** のような単純なアニリド型 B part を有する化合物は、Table 5 (第3章第3節) に示した化合物 **24a** の場合と同様、PAI-1 阻害活性が **24f** より弱かった。 **24f** は B part に近接した 2つのフェニル基を有するので、この構造的な特徴を部分的に模倣し、B part がビフェニルアミド、すなわちフェニル置換アニリド誘導体について検討した。

*o*-ビフェニルアミド誘導体 (**48**) は **24f** と比較して活性は弱かったが、*m*-または *p*-ビフェニルアミド誘導体 (**49–56**) においては **24f** と同等の活性を示した。これらの結果は、これらのタイプの化合物 (**49–56**) が化合物 **46–48** よりも PAI-1 タンパクのキャビティと親和性が高いことを示唆している。しかしながら、化合物 **49–56** はかなり大きな CLogP 値を有するため、CLogP 値を下げるためにフェニル基の代わりにヘテロアリアル基を導入した化合物 (**57–73**) についても検討した。その結果、Table 6 に示すように、CLogP 自体は *in vitro* 活性との間に何ら相関がなく、本シリーズ化合物の活性を決める重要な因子ではないことが示唆されたが、これらの化合物の中では **58**、**59** および

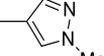
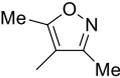
**62** が強い活性を示し、注目された。特に、*m*-(3-フリル)アニリド構造を有する化合物 **62** は、**24f** よりも強力な PAI-1 阻害活性を示し、さらにラット PK において優れた経口吸収性を有する化合物であることが判明した。

**Table 6.** PAI-1 inhibitory activities and PK profiles of anilide-type derivatives



| Compd                  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | CLogP <sup>a)</sup> | PAI-1 activity (%) <sup>b)</sup> |             | Rat PK (50 mg/kg, p.o.) <sup>c)</sup> |                      |                      |
|------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|---------------------|----------------------------------|-------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                        |                |                |                 |                |                     | 50 μM                            | 20 μM       | C <sub>max</sub> (μM) <sup>d)</sup>   | T <sub>max</sub> (h) | T <sub>1/2</sub> (h) |
| <b>46</b>              | H              | H              | F               | H              | 3.71                | 79.4 ± 12.3                      | 99.7 ± 0.3  | ND                                    | ND                   | ND                   |
| <b>47</b>              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | 4.65                | 39.8 ± 6.3                       | 93.2 ± 7.3  | 58.6 ± 10.9                           | 1                    | 0.8                  |
| <b>48</b>              | H              |                | H               | H              | 4.37                | 39.6 ± 3.3                       | 82.4 ± 7.3  | 41.8 ± 7.0                            | 1                    | 0.8                  |
| <b>49<sup>e)</sup></b> | H              | H              |                 | H              | 5.40                | 12.4 ± 3.9                       | 95.6 ± 5.8  | 62.8 ± 35.1                           | 1                    | 0.9                  |
| <b>50<sup>e)</sup></b> | H              | H              | H               |                | 5.40                | 15.6 ± 3.3                       | 92.2 ± 6.3  | ND                                    | ND                   | ND                   |
| <b>51</b>              | H              | Me             |                 | H              | 5.25                | 8.1 ± 3.6                        | 48.6 ± 9.0  | 92.7 ± 24.0                           | 1                    | 1.8                  |
| <b>52</b>              | Et             | Me             |                 | H              | 6.21                | 8.0 ± 2.5                        | 58.5 ± 5.8  | 0.82 ± 0.43 <sup>d)</sup>             | 1 <sup>f)</sup>      | 0.9 <sup>d)</sup>    |
| <b>53</b>              | H              | Me             |                 | H              | 4.47                | 11.3 ± 4.9                       | 73.7 ± 10.1 | 2.08 ± 0.83 <sup>d)</sup>             | 2 <sup>f)</sup>      | 2.5 <sup>d)</sup>    |
| <b>54</b>              | H              | Me             |                 | H              | 5.01                | 6.9 ± 0.7                        | 64.3 ± 7.5  | 9.4 ± 3.8 <sup>d)</sup>               | 2 <sup>f)</sup>      | 1.5 <sup>d)</sup>    |
| <b>55</b>              | H              | Me             |                 | H              | 5.01                | 11.2 ± 2.5                       | 61.5 ± 14.5 | 2.2 ± 0.5 <sup>d)</sup>               | 2 <sup>f)</sup>      | 1.0 <sup>d)</sup>    |
| <b>56</b>              | H              | Me             |                 | H              | 4.08                | 6.7 ± 1.7                        | 41.4 ± 14.4 | 0.32 ± 0.1                            | 2                    | 1.4                  |
| <b>57<sup>g)</sup></b> | H              |                | H               | H              | 2.85                | 24.3 ± 3.7                       | 65.1 ± 10.5 | 3.5 ± 1.24                            | 1                    | 5.3                  |
| <b>58</b>              | H              | H              |                 | H              | 3.88                | 12.8 ± 4.2                       | 14.6 ± 6.2  | 18.0 ± 5.2                            | 6                    | > 18                 |
| <b>59</b>              | H              | H              | H               |                | 3.88                | 0.6 ± 1.0                        | 28.7 ± 4.7  | 7.8 ± 1.7                             | 6                    | > 18                 |
| <b>60<sup>e)</sup></b> | H              | H              |                 | H              | 3.88                | 22.0 ± 2.7                       | 74.2 ± 7.0  | 15.1 ± 3.73                           | 2                    | > 22                 |

**Table 6** つづき

| Compd            | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  | CLogP <sup>a)</sup> | PAI-1 activity (%) <sup>b)</sup> |                     | Rat PK (50 mg/kg, p.o.) <sup>c)</sup> |                      |                      |
|------------------|----------------|----------------|---|---|---------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                  |                |                |   |   |                     | 50 μM                            | 20 μM               | C <sub>max</sub> (μM) <sup>d)</sup>   | T <sub>max</sub> (h) | T <sub>1/2</sub> (h) |
| 61 <sup>e)</sup> | H              | H              |    | H   | 4.09                | 41.3 ± 8.5                       | 76.7 ± 4.6          | 136.5 ± 23.0                          | 1                    | 2.4                  |
| 62               | H              | H              |    | H   | 4.38                | 6.4 ± 2.6                        | 16.2 ± 8.1          | 149.3 ± 34.8                          | 1                    | 2.1                  |
| 63               | H              | H              | H   |  | 4.38                | 19.2 ± 4.2                       | 71.6 ± 2.2          | 17.59 ± 7.3 <sup>f)</sup>             | 2 <sup>f)</sup>      | 4.2 <sup>f)</sup>    |
| 64               | H              | H              |    | H   | 4.59                | 13.7 ± 2.0                       | 69.9 ± 2.3          | 11.5 ± 1.9 <sup>f)</sup>              | 2 <sup>f)</sup>      | 4.0 <sup>f)</sup>    |
| 65               | H              | H              |    | H   | 4.89                | 6.0 ± 1.4                        | 79.0 ± 8.4          | 86.5 ± 20.4                           | 2                    | 1.9                  |
| 66               | H              | H              |    | H   | 3.46                | 9.4 ± 3.5                        | 20.7 ± 10.4         | 1.70 ± 1.75 <sup>f)</sup>             | 1 <sup>f)</sup>      | 3.1 <sup>f)</sup>    |
| 67               | H              | H              |  | H   | 3.61                | 19.6 ± 1.2                       | 96.1 ± 4.4          | 20.5 ± 6.0                            | 2                    | 9.9                  |
| 68               | H              | H              |  | H   | 3.26                | 63.3 ± 6.6                       | 94.2 ± 10.3         | ND                                    | ND                   | ND                   |
| 69               | H              | H              |  | H   | 3.56                | 36.6 ± 2.7                       | 77.9 ± 5.9          | 14.0 ± 5.0 <sup>f)</sup>              | 1 <sup>f)</sup>      | 6.0 <sup>f)</sup>    |
| 70 <sup>e)</sup> | H              | H              |  | H   | 3.56                | 78.0 <sup>h)</sup>               | 100.4 <sup>i)</sup> | ND                                    | ND                   | ND                   |
| 71               | H              | H              |  | H   | 3.29                | 35.8 ± 2.1                       | 74.6 ± 12.9         | 2.0 ± 0.6 <sup>f)</sup>               | 2 <sup>f)</sup>      | 1.9 <sup>f)</sup>    |
| 72               | H              | H              |  | H   | 3.53                | 59.6 ± 5.3                       | 92.6 ± 4.9          | ND                                    | ND                   | ND                   |
| 73 <sup>e)</sup> | H              | H              |  | H   | 4.75                | 14.5 ± 3.3                       | 64.0 ± 3.2          | 7.4 ± 1.9 <sup>f)</sup>               | 2 <sup>f)</sup>      | 2.2 <sup>f)</sup>    |

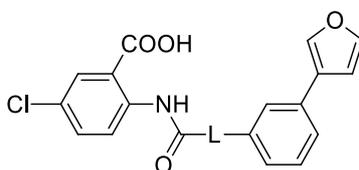
a) CLogP was obtained from ChemDraw Ultra 10.0 for free carboxylic acid/amine. b) Remaining PAI-1 activity after incubation with test compound in Method A is shown. Data are expressed as mean ± S.D. c) ND=not determined. d) Data are expressed as mean ± S.D. e) Na salt. f) Obtained at 5 mg/kg, p.o. g) HCl salt. h) Obtained from single experiment (n=1) at 10 μM. i) Obtained from single experiment (n=1) at 2.5 μM.

## 第2項 リンカー部分の構造活性相関

化合物 **62** のリンカー部分を様々な結合に置き換えた化合物の PAI-1 阻害活性およびラット PK プロファイル (経口単回投与) を Table 7 に示す。

化合物 **74–81** の 20  $\mu\text{M}$  における阻害活性は **62** よりも低下したが、これらの化合物の経口吸収性は、5 mg/kg の投与において同等または改善した。さらに、L の長さまたは種類は、PAI-1 阻害活性および PK プロファイルの両方に対して、リンカーに硫黄原子を含む **75** を除けば大きな影響を及ぼす因子ではないことが明らかとなった。また、リンカー部分の L が direct bond、すなわちベンズアミド型の **81** は分子サイズが最小で最も単純な構造を有する化合物であるが、*in vitro* 活性が高く、経口吸収性にも優れていることは特に興味深い知見であった。

**Table 7.** PAI-1 inhibitory activities and PK profiles of *m*-(3-furyl)phenyl-type compounds with different linkers



| Compd.    | L   | CLogP <sup>a)</sup> | PAI-1 activity (%) <sup>b, c)</sup> |                  | PAI-1 Inhibition IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | Rat PK (5 mg/kg, p.o.) <sup>c)</sup>             |                      |                      |
|-----------|---|---------------------|-------------------------------------|------------------|---|--|----------------------|----------------------|
|           |   |                     | 50 $\mu\text{M}$                    | 20 $\mu\text{M}$ |   | C <sub>max</sub> ( $\mu\text{M}$ ) <sup>b)</sup> | T <sub>max</sub> (h) | T <sub>1/2</sub> (h) |
| <b>74</b> | -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> - | 4.41                | 17.7 $\pm$ 2.1                      | 59.2 $\pm$ 9.3   | 7.45  | 14.0 $\pm$ 4.5                                   | 2                    | 2.7                  |
| <b>75</b> | -CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CONH-                 | 4.75                | 47.3 $\pm$ 8.3                      | 83.9 $\pm$ 13.9  | ND  | 5.4 $\pm$ 7.0                                    | 1                    | 2.6                  |
| <b>76</b> | -CH <sub>2</sub> CONH-                                  | 4.63                | 25.7 $\pm$ 9.8                      | 72.3 $\pm$ 9.8   | ND  | ND   | ND                   | ND                   |
| <b>77</b> | -CONH-  | 3.09                | 8.4 $\pm$ 2.7                       | 47.8 $\pm$ 2.1   | 3.56  | 22.5 $\pm$ 4.3                                   | 2                    | 1.7                  |
| <b>78</b> | -CONHCH <sub>2</sub> -                                  | 3.24                | 8.6 $\pm$ 3.6                       | 46.9 $\pm$ 4.4   | 3.55  | 41.6 $\pm$ 25.5                                  | 2                    | >22                  |
| <b>79</b> | -CH <sub>2</sub> O-                                     | 5.24                | 8.2 $\pm$ 4.7                       | 39.9 $\pm$ 12.4  | 4.74  | 56.3 $\pm$ 4.1                                   | 2                    | 1.9                  |
| <b>80</b> | -CH <sub>2</sub> -                                      | 5.26                | 19.6 $\pm$ 2.7                      | 63.7 $\pm$ 13.4  | ND  | 43.1 $\pm$ 8.2                                   | 2                    | 1.9                  |
| <b>81</b> | — <sup>d)</sup>   | 5.21                | 8.7 $\pm$ 1.8                       | 49.0 $\pm$ 4.0   | 7.39  | 29.4 $\pm$ 5.9                                   | 2                    | 2.0                  |

a) CLogP was obtained from ChemDraw Ultra 10.0. b) Remaining PAI-1 activity after incubation with test compound in Method A is shown.

c) Data are expressed as mean  $\pm$  S.D., ND=not determined. d) Direct bond.

### 第3項 N-ベンゾイルアントラニル酸誘導体の構造活性相関

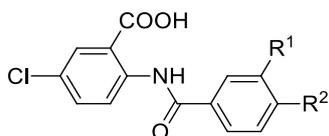
Table 6 に示すアニリド型化合物の *o*-置換誘導体は、*m*-、*p*-置換体と比較して低い経口吸収性を示したことから (48 vs. 49, 57 vs. 58, 59)、*N*-(置換)ベンゾイル-5-クロロアントラニル酸誘導体 (82–102) については、*m*-位または *p*-位に置換基を有する化合物の構造活性相関について検討した。これらの PAI-1 阻害活性 (IC<sub>50</sub>) および 5 mg/kg を経口投与したラットでの PK プロファイルを Table 8 に示す。

全体的に化合物 82、83、85、87–89、95、96 および 102 のような CLogP 値が 6.0 を超えるベンゾイル誘導体は、置換基の位置にかかわらず高い *in vitro* PAI-1 阻害活性を示す傾向があった。一方、経口吸収性は、*m*-位 (R<sup>1</sup>) に疎水性置換基を有する化合物 87、88、96 および 102 において低下した。疎水性の高いシクロアルキル基 (シクロヘキシル基、1-アダマンチル基) が置換し CLogP 値の大きい化合物を比較すると、それぞれ *in vitro* 活性は強く、IC<sub>50</sub> に大差はないが、*p*-置換体 (89, 95) は対応する *m*-置換体よりも経口吸収性の面で優れる傾向が見られた。ただし経口吸収性そのものは中等度であった。

一方、キノリンまたはイソキノリンを有する化合物 98–101 は CLogP 値が 6.0 より小さく、強力な *in vitro* 活性を示したが、R<sup>1</sup> に 8-キノリニル基を置換基として有する 98 を除いて経口吸収性は低下した。また、R<sup>1</sup> に 4-ピリジル基を有する化合物 97 は、*in vitro* 活性が大きく低下した。以上の結果は、窒素原子の相対位置がこれら一連の化合物の生物活性と経口吸収性に大きく影響することを示唆している。

*m*-位に 1-ナフチル基を有する 102 は *in vitro* 活性が高く注目されたが、経口吸収性は低かった。

**Table 8.** PAI-1 inhibitory activities and PK profiles of 5-chloro-*N*-(substituted) benzoylanthranilic acids



| Compd.                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>   | CLogP <sup>a)</sup> | PAI-1<br>Inhibition<br>IC <sub>50</sub> (μM) <sup>b)</sup> | Rat PK (5 mg/kg, p.o.)              |                      |                      |
|------------------------|----------------|------------------|---------------------|--|-------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                        |                |                  |                     |  | C <sub>max</sub> (μM) <sup>c)</sup> | T <sub>max</sub> (h) | T <sub>1/2</sub> (h) |
| <b>82</b>              | Ph             | H                | 6.04                | 2.82   | 17.0 ± 4.9                          | 2                    | 1.6                  |
| <b>83</b>              | H              | Ph               | 6.04                | 2.98   | 73.5 ± 13.0                         | 2                    | 10.4                 |
| <b>84</b>              | H              | -O- <i>i</i> -Pr | 5.08                | >10  | 22.3 ± 3.1                          | 1                    | 5.0                  |
| <b>85</b>              | H              | -OPh             | 6.25                | 5.52   | 64.2 ± 1.4                          | 6                    | 13.3                 |
| <b>86</b>              | H              | <i>t</i> -Bu     | 5.98                | 5.20   | 64.9 ± 22.9                         | 1                    | 3.4                  |
| <b>87</b>              |                | H                | 6.77                | 2.42   | 3.3 ± 2.8                           | 1                    | 1.4                  |
| <b>88</b>              |                | H                | 6.47                | 2.31   | 5.20 ± 0.9                          | 1                    | 0.7                  |
| <b>89</b>              | H              |                  | 6.77                | 2.40   | 15.2 ± 1.9                          | 1                    | 0.7                  |
| <b>90</b>              | H              |                  | 4.37                | 21.6   | 45.5 ± 0.8                          | 1                    | 1.8                  |
| <b>91</b>              | H              | -COPh            | 5.39                | 4.11   | 35.0 ± 17.7                         | 1                    | 0.9                  |
| <b>92<sup>d)</sup></b> | H              |                  | 5.39                | 6.41   | 34.4 ± 25.8                         | 2                    | 11.3                 |
| <b>93<sup>d)</sup></b> | H              |                  | 4.62                | 7.80   | 26.7 ± 5.1                          | 2                    | 8.0                  |
| <b>94</b>              | H              |                  | 5.91                | >20  | 38.4 ± 6.5                          | 2                    | 1.9                  |
| <b>95</b>              | H              |                  | 8.44                | 1.17   | 13.8 ± 0.6                          | 2                    | 4.3                  |
| <b>96</b>              |                | H                | 8.44                | 1.86   | 4.4 ± 1.2                           | 2                    | 2.3                  |
| <b>97<sup>e)</sup></b> |                | H                | 4.58                | >40  | 5.2 ± 0.5                           | 2                    | 1.6                  |
| <b>98<sup>e)</sup></b> |                | H                | 5.92                | 3.63   | 22.2 ± 7.8                          | 1                    | 2.5                  |

**Table 8** つづき

| Compd.                  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | CLogP <sup>a)</sup> | PAI-1 Inhibition<br>IC <sub>50</sub> (μM) <sup>b)</sup> | Rat PK (5 mg/kg, p.o.)              |                      |                      |
|-------------------------|----------------|----------------|---------------------|---|-------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                         |                |                |                     |   | C <sub>max</sub> (μM) <sup>c)</sup> | T <sub>max</sub> (h) | T <sub>1/2</sub> (h) |
| <b>99<sup>e)</sup></b>  |                | H              | 5.96                | 1.67  | 1.1 ± 0.3                           | 2                    | 3.5                  |
| <b>100<sup>e)</sup></b> |                | H              | 5.71                | 1.84  | 1.2 ± 2.2                           | 2                    | 10.5                 |
| <b>101<sup>e)</sup></b> |                | H              | 5.71                | 3.19  | 1.0 ± 1.3                           | 6                    | 9.2                  |
| <b>102</b>              |                | H              | 7.21                | 0.90  | 6.3 ± 6.8                           | 2                    | 1.7                  |

a) CLogP was obtained from ChemDraw Ultra 10.0 for free carboxylic acid/amine. b) Calculated based on PAI-1 activities observed in Method B at various concentrations. c) Data are expressed as mean ± S.D., ND=not determined. d) HCl salt. e) Na salt.

## 第6節 小括

本章においては、PAI-1 阻害活性、PK プロファイル両面で優れている **24f** (TM5275) に代表される 5-クロロアントラニル酸構造を基本骨格として固定し、さらに drug-like な化合物を見出すために疎水性 *N*-アシル基を有する新規 5-クロロアントラニル酸誘導体を合成し、*in vitro* PAI-1 阻害作用を評価した。

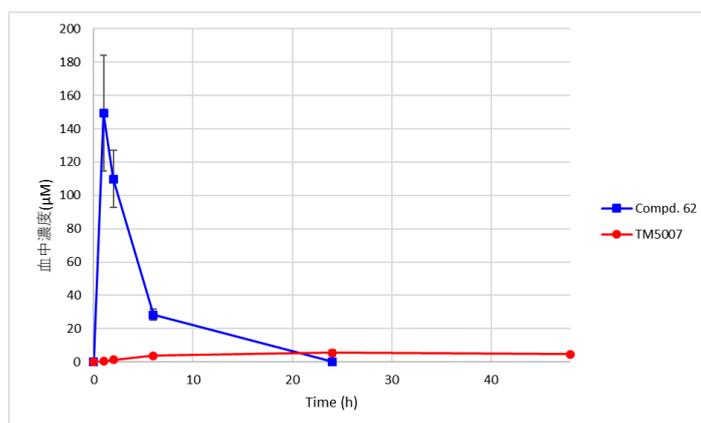
**B part** が単純なアニリドタイプ (**46, 47**) の場合には、十分な活性を示さなかったが、そのベンゼン環上に脂溶性の高い芳香族置換基を導入すると高い活性を示し、特にフリルアニリドにおいて顕著であった。さらにその置換位置は、*m*-位において、強い PAI-1 阻害活性と良好な PK を示し (化合物 **62**)、特に PK については TM5001 と比較して飛躍的に改善したこともわかった (Fig. 12)。

また、**A part** のカルボキシレート部分と **B part** の疎水性部分との間の距離の検証ためのリンカーの長さおよび種類を検討したが、PAI-1 阻害活性への影響は少ないことが判明した。リンカー (L) を有さない、すなわち **A part** と **B part** が直接化学結合した最も単純なベンゾイルアミド型化合物やシュウ酸ジアミド型構造の化合物 **77**、さらにはフェニルアセトアミド型やフェノキシアセトアミド型構造を有する化合物 **79~81** においても化合物 **62** と同等、またはそれ以上の良好な *in vitro* 活性と PK プロファイルを持ち、有望な化合物であることが判明した。さらに、これらの知見を基に **B part** を最適化し、よりシンプルな構造を有する化合物 **82** および **98** に到達することができた。

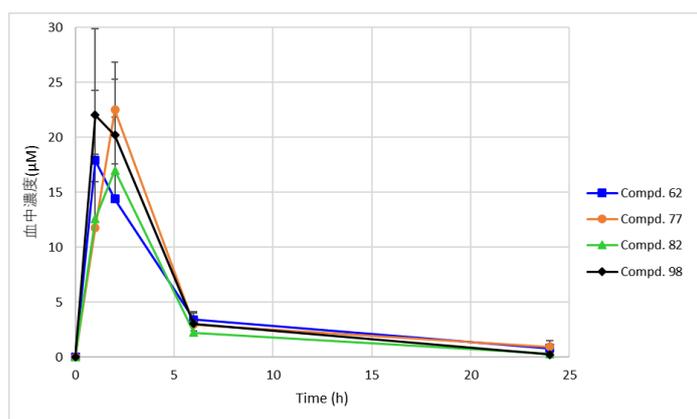
本章で合成し、良好な PAI-1 阻害活性と PK プロファイルを併せ持つ化合物の中から、

合成法が比較的容易で化学構造的にも多様性を有する **drug-like** な化合物という視点で 4 化合物、**62**、**77**、**82** および **98** を開発候補化合物として選定した。これら 4 化合物の中には **CLogP** が  $>5$  を示し、この点で **Lipinski** のルール<sup>29)</sup>には当てはまらない化合物も含まれているが、これらはすべて十分な経口吸収性を有するので (**Fig. 13**)、医薬品として開発を進めるために詳細な薬理的、毒性学的な検討を行う価値があると認められた。

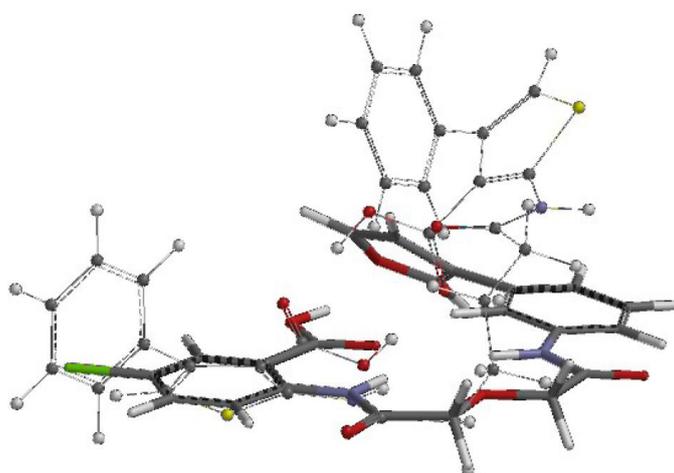
上記候補 4 化合物については、現時点ではタンパクとの共結晶の作成には成功していない。そこで、タンパクとの相互作用の推定のために安定構造を **SPARTAN18** (**Density Functional (DF 法)**、**B3LYP 6-31G\***) を用いて計算した。すでに第 2 章 3 節の **Fig. 10** に示したが、U 字に折れ曲がった **TM5001** の安定構造の部分構造と比較して、候補化合物は、タンパクとの親和性が高いカルボキシレートアニオンとアミド部分およびその平面性が非常に類似していた (**Fig. 14-17**)。このことから、3 章 4 節で示した **24f** と **TM5001** との **docking simulation** の報告例があるものの、クロロアントラニル酸部分は当初想定した **PAI-1** タンパクのキャビティの同じ位置または類似した環境の部位に結合し、**B part** の疎水性基が、ファンデルワールス相互作用または  $\pi$ - $\pi$  スタッキングなどによって **PAI-1** タンパクとの結合に効果的に作用していると考えられる。なお、**Compd.82** および **Compd. 98** は化合物の類似性が極めて高いことから、両化合物は、**PAI-1** タンパクの同一の部位に結合していると推定される (**Fig. 18**)。



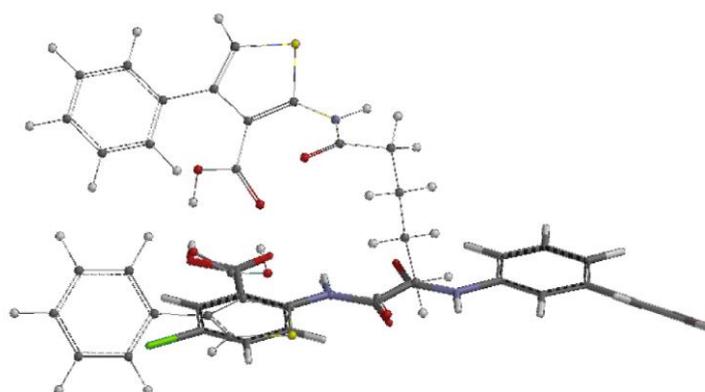
**Fig. 12.** **TM5007** と **Compd. 62** の Rat PK (50 mg/kg, p.o.)



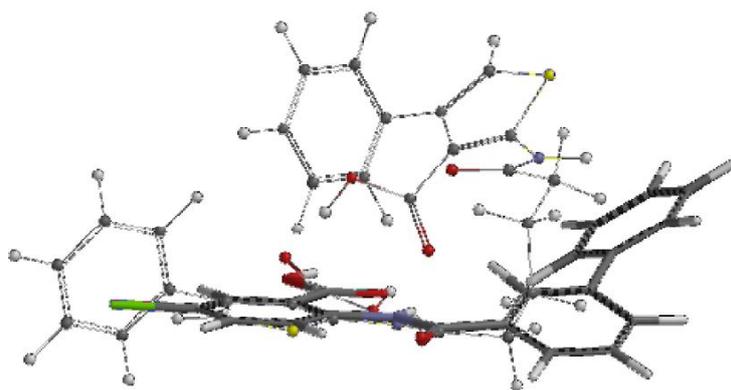
**Fig. 13.** Compd. 62, 77, 82, 98 の Rat PK (5 mg/kg, p.o.)



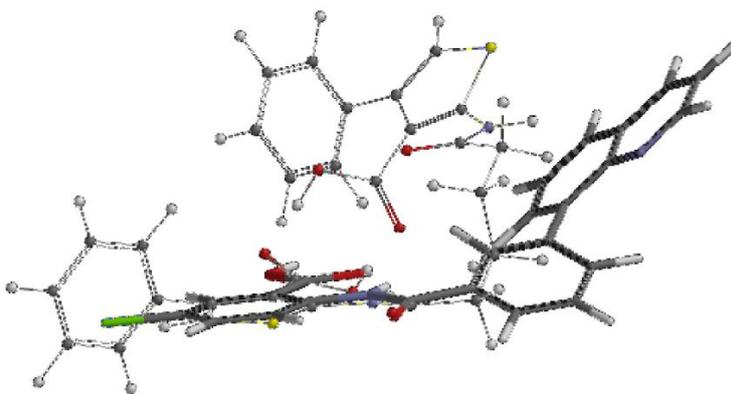
**Fig. 14.** Compd. 62 (stick) と TM501 (ball-and-stick) の重ね合わせ図



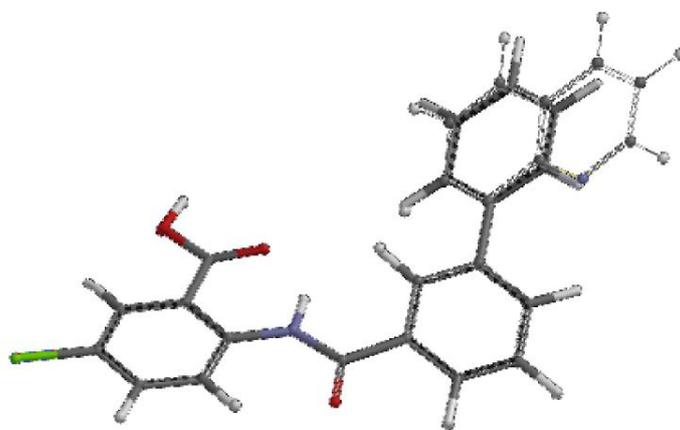
**Fig. 15.** Compd. 77 (stick) と TM501 (ball-and-stick) の重ね合わせ図



**Fig. 16.** Compd. 82 (stick) と TM5001 (ball-and-stick) の重ね合わせ図



**Fig. 17.** Compd. 98 (stick) と TM5001 (ball-and-stick) の重ね合わせ図



**Fig. 18.** Compd. 82 (stick) と Compd. 98 (ball-and-stick) の重ね合わせ図

## 第5章 結語

以上の研究の結果、新規 PAI-1 阻害薬として Fig. 19 に示す *N*-アシルアントラニル酸誘導体 (**24f**, **62**, **77**, **82**, **98**) などを見出すことに成功した。本研究で得られた知見を以下に纏める。

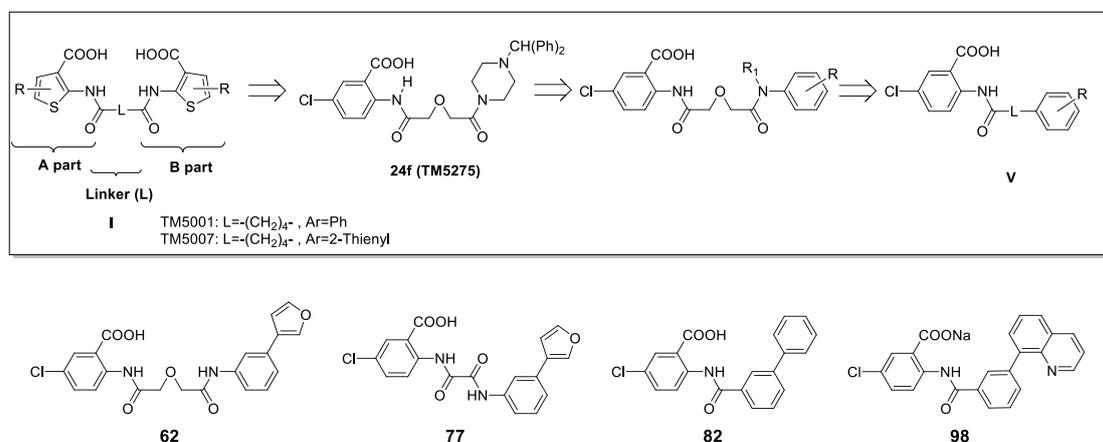


Fig. 19 構造最適化研究の纏めおよび見出された開発候補化合物

1. 様々な疾患に関わる PAI-1 に着目し、新規 PAI-1 阻害薬の創製研究を行った。
2. 宮田らによる *in silico* スクリーニングに端を発して見出した TM5001 および TM5007 をプロトタイプ化合物 (シード化合物) として詳細な構造活性相関を検討した。
3. TM5001 および TM5007 に見られる対称なダイマー型構造は PAI-1 阻害活性発現に必須ではないことがわかった。
4. ジカルボン酸構造も PAI-1 阻害活性に必須ではなく、モノカルボン酸においても強い阻害活性を示すことを見出した。これにより、より幅広い視点からの構造最適化研究が可能となった。
5. A part、B part とともにチオフェン環は必須でなく、他の芳香環でも代用可能であることが判明した。
6. 特に、A part をアントラニル酸構造とすると良好な *in vitro* 阻害活性と PK プロファイルを示すことを明らかにした。
7. アントラニル酸のベンゼン環上の置換基としては、芳香族置換基の導入が PAI-1 阻害活性を向上させるためには有用であったが、一方で経口吸収性が著しく低下する傾向が認められた。ベンゼン環上の 5 位に塩素原子を導入すると活性と PK プロファイルのバランスが最も良かった。
8. *N*-アシル-5-クロロアントラニル酸部分のアミド水素は、PAI-1 阻害活性の発現に

必須であることが明らかとなった。

9. **B part** としては、脂溶性が高い基を選択することが効果的あり、特に **24f** (TM5275) に代表されるように、ジフェニルメチルピペラジン構造を有する化合物が良好な活性および PK を示した。
10. **B part** の更なる最適化のため、**24f** の部分構造を基に設計したアニリド型化合物について検討したところ、化合物 **49**、**51**、**62** に代表されるアリールまたはヘテロアリール置換アニリド型の化合物が最適であった。
11. さらにリンカー (**L**) については、PAI-1 阻害活性発現についての許容範囲が広く、一般式 **V** で示されるシュウ酸ジアミド型化合物や **L** を含まない直結のベンゾイルアミド型化合物においても強い PAI-1 阻害活性を示すことがわかった。その際の **B part** もアリール置換フェニル基、ヘテロアリール置換フェニル基が効果的であり、アリール基またはヘテロアリール基の置換位置はフェニル基の *m*-位が最適であった。

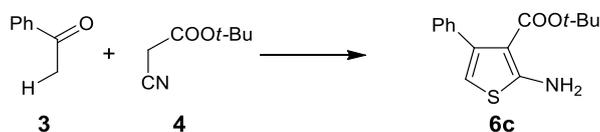
以上の結果並びに第 4 章第 6 節で述べたように合成法の難易度、化学構造の多様性を考慮し、化合物 **62**、**77**、**82** および **98** を開発候補化合物として 4 化合物を選定した。現在これらの化合物は、宮田らにより PAI-1 阻害薬の新しい可能性を追求するための精力的な研究<sup>38-41)</sup> が進行中であるとともに、この中の複数の化合物については、詳細な薬理試験と安全性試験の結果を踏まえて医師主導臨床試験が進行／計画中である。今後の展開と医療への貢献を期待する。

## 実験の部

融点は柳本微量融点測定装置またはMETTLER TOLEDO MP70を用い、未補正である。核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ ) は、Varian Gemini-200 (200 MHz) またはBruker AVANCE III HD 400 (400 MHz) を使用し、化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として $\delta$ 値 (ppm) で示した。記号はs = singlet, br s = broad singlet, d = doublet, dd = double doublet, ddd = triple doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet を用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにはMERCK Silica gel 60 (230-400 mesh) を、薄層クロマトグラフィーにはMERCK Silica gel 60 F<sub>254</sub> plates を用いた。

## 第2章に関する実験

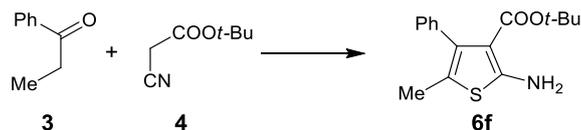
### *tert*-Butyl 2-amino-4-phenylthiophene-3-carboxylate (**6c**)



Acetophenone (**3c**) (10.6 g, 88.2 mmol) のtoluene (50 mL) 溶液に*tert*-butyl cyanoacetate (**4**) (20.0 g, 142 mmol)、AcOH (5.31g, 88.2 mmol) およびmorpholine (6.17 g, 70.8mmol) を加えて12.5時間加熱還流した。その後、反応液に水を加えて洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にDMF (100 mL)、硫黄 (2.83 g, 88.2 mmol) およびmorpholine (7.68 g, 88.2 mmol) を加えて一晩攪拌した。反応終了後、反応液にEtOAcを加えて水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (acetone/*n*-hexane=1/10) で分離精製し、次いで*n*-hexaneで再結晶することにより表題化合物を得た (14.7 g, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (9H, s), 6.01 (2H, br s), 6.03 (1H, s), 7.20-7.36 (5H, m).

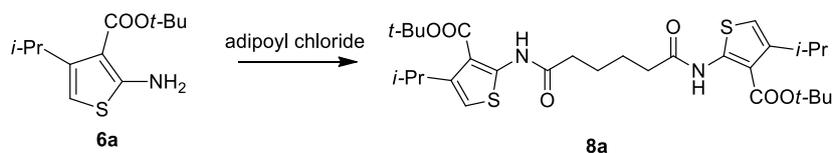
### *tert*-Butyl 2-amino-5-methyl-4-phenylthiophene-3-carboxylate (**6f**)



**6c** の合成法と同様の方法により propiophenone (**3f**) から 33%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (9H, s), 2.02 (3H, s), 5.89 (2H, br s), 7.09-7.17 (2H, m), 7.20-7.38 (3H, m).

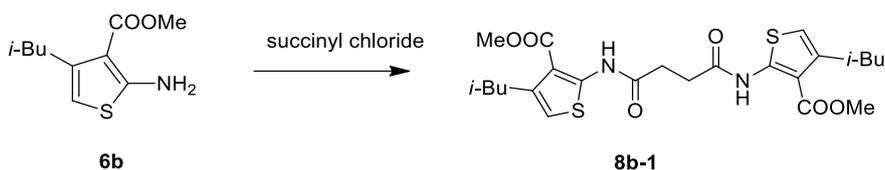
**Di-tert-butyl 2,2'-[(1,6-dioxohexane-1,6-diyl)diimino]bis[4-(propan-2-yl)thiophene-3-carboxylate] (8a)**



*tert*-Butyl 2-amino-4-(propan-2-yl)thiophene-3-carboxylate (**6a**)<sup>42)</sup> (3.62 g, 15.0 mmol) の DMA (20 mL) 溶液に adipoyl chloride (1.37 g, 7.5 mmol) を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応混合液を氷水中に加えた。得られた沈殿物を濾取し、水、*n*-hexane で洗浄後、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (4.19 g, 93%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (12H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.60 (18H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 2.45-2.65 (4H, m), 3.34-3.58 (2H, m), 6.42 (2H, s), 11.54 (2H, br s).

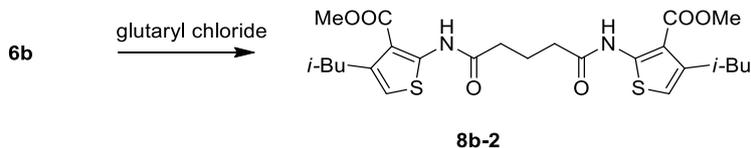
**Dimethyl 2,2'-[(1,4-dioxobutane-1,4-diyl)diimino]bis[4-(2-methylpropyl)thiophene-3-carboxylate] (8b-1)**



**8a** の合成法と同様の方法により methyl 2-amino-4-(2-methylpropyl)thiophene-3-carboxylate (**6b**)<sup>43)</sup> および succinyl chloride から 84%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (12H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.67-1.91 (2H, m), 2.61 (4H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.95 (4H, s), 3.90 (6H, s), 6.35 (2H, s), 11.42 (2H, br s).

**Dimethyl 2,2'-[(1,5-dioxopentane-1,5-diyl)diimino]bis[4-(2-methylpropyl)thiophene-3-carboxylate] (8b-2)**

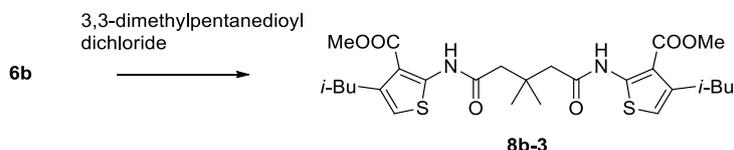


Methyl 2-amino-4-(2-methylpropyl)thiophene-3-carboxylate (**6b**)<sup>43)</sup> (0.64 g, 3.0 mol) の DMA (6 mL) 溶液に glutaryl chloride (0.25 g, 1.5 mmol) を滴下し、室温で16時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム (NaHCO<sub>3</sub>) 水溶液を加えた後、EtOAcで抽出した。得られた有機層を水で洗浄後Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (0.73g, 94%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (12H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.10-2.30 (2H, m),

2.62 (4H, d,  $J = 6.7$  Hz), 2.63 (4H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.88 (6H, s), 6.36 (2H, s), 11.35 (2H, br s).

**Dimethyl 2,2'-[(3,3-dimethyl-1,5-dioxopentane-1,5-diyl)diimino]bis[4-(2-methylpropyl)-thiophene-3-carboxylate] (8b-3)**



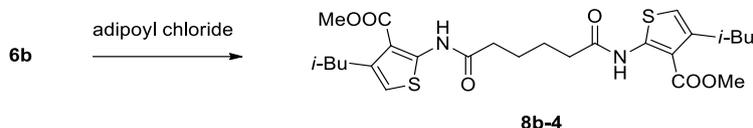
i) 3,3-Dimethylpentanedioic acid (20.0 g, 124 mmol) のtetrahydrofuran (THF) (40 mL) 溶液に氷冷下、oxalyl chloride (80.0 g, 630 mmol) および触媒量のDMFを加えて室温で0.5時間攪拌した。その後反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を減圧下 (18mmHg, 80°C) で蒸留し、3,3-dimethylpentanedioyl dichlorideを油状物として得た (13.5 g, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (6H, s), 3.13 (4H, s).

ii) **6b** (1.0 g, 4.69 mmol) のDMA (3mL) 溶液に0°Cでi)で得られた3,3-dimethylpentanedioyl dichloride (0.46 g, 2.34mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を飽和NaCl水溶液、水で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/4) で分離精製することにより、表題化合物を得た (1.19 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (12H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.23 (6H, s), 1.69-1.92 (2H, m), 2.61 (4H, s), 2.63 (4H, d,  $J = 6.0$  Hz), 3.91 (6H, s), 6.38 (2H, s), 11.35 (2H, br s).

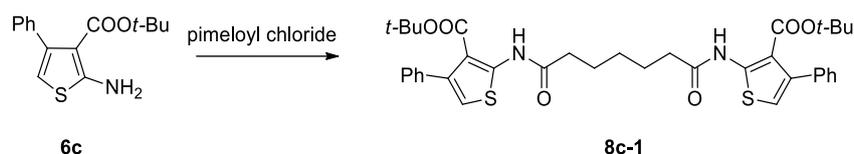
**Dimethyl 2,2'-[(1,6-dioxohexane-1,6-diyl)diimino]bis[4-(2-methylpropyl)thiophene-3-carboxylate] (8b-4)**



**8b-2** の合成法と同様の方法により **6b**<sup>43)</sup> および adipoyl chloride から 94%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (12H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.70-1.95 (6H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.61 (4H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.89 (6H, s), 6.36 (2H, s), 11.36 (2H, br s).

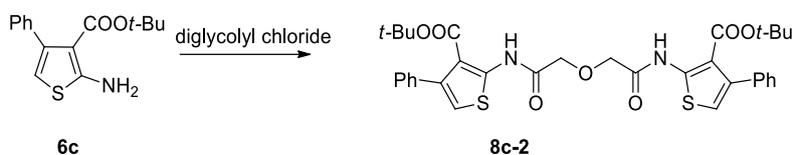
**Di-*tert*-butyl 2,2'-[(1,7-dioxoheptane-1,7-diyl)diimino]bis(4-phenylthiophene-3-carboxylate) (8c-1)**



**8a** の合成法と同様の方法により **6c** および pimeloyl chloride から 55%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (18H, s), 1.43-1.64 (2H, m), 1.76-1.94 (4H, m), 2.56 (4H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.55 (2H, s), 7.20-7.40 (10H, m), 11.33 (2H, br s).

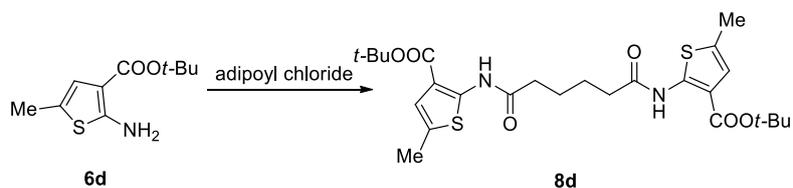
**Di-tert-butyl 2,2'-[oxybis(1-oxoethane-2,1-diyl)imino]bis(4-phenylthiophene-3-carboxylate) (8c-2)**



**8b-2** の合成法と同様の方法により **6c** および diglycolyl chloride から 70%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.11 (18H, s), 4.46 (4H, s), 6.60 (2H, s), 7.18-7.39 (10H, m), 12.16 (2H, br s).

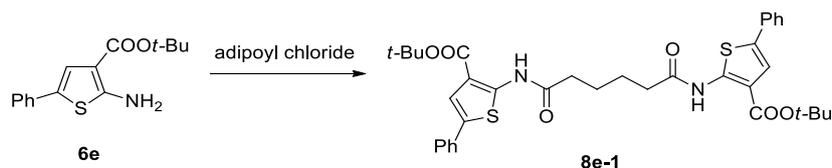
**Di-tert-butyl 2,2'-[(1,6-dioxohexane-1,6-diyl)diimino]bis(5-methylthiophene-3-carboxylate) (8d)**



*tert*-Butyl 2-amino-5-methylthiophene-3-carboxylate (**6d**)<sup>44</sup> (1.00 g, 4.69 mmol) のDMA (10 mL) 溶液に0°Cでadipoyl chloride (472 mg, 2.58 mmol) を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を加えて得られた沈殿物を濾取し、 $\text{EtOAc} / \text{THF}/n\text{-hexane}$ で再結晶することにより表題化合物を得た (965 mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56 (18H, s), 1.80-1.90 (4H, m), 2.36 (6H, d,  $J = 1.1$  Hz), 2.48-2.47 (4H, m), 6.77 (2H, q,  $J = 1.1$  Hz), 10.95 (2H, br s).

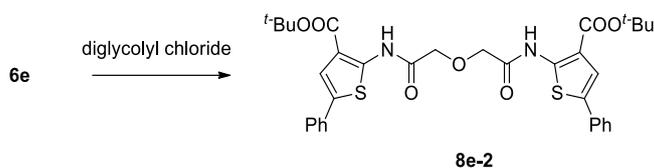
**Di-tert-butyl 2,2'-[(1,6-dioxohexane-1,6-diyl)diimino]bis(5-phenylthiophene-3-carboxylate) (8e-1)**



**8b-3** の合成法と同様の方法により **6e**<sup>45)</sup> および adipoyl chloride から 31%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (18H, s), 1.85-1.95 (4H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 7.20-7.42 (6H, m), 7.32 (2H, s), 7.54-7.62 (4H, m), 11.10 (2H, br s).

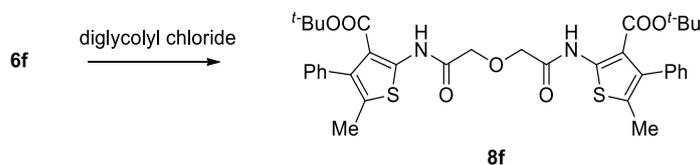
**Di-tert-butyl 2,2'-[oxybis[(1-oxoethane-2,1-diyl)imino]]bis(5-phenylthiophene-3-carboxylate) (8e-2)**



**8a** の合成法と同様の方法により **6e**<sup>45)</sup> および diglycolyl chloride から 65%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (18H, s), 4.46 (4H, s), 7.22-7.44 (6H, m), 7.36 (2H, s), 7.55-7.64 (4H, m), 11.92 (2H, br s).

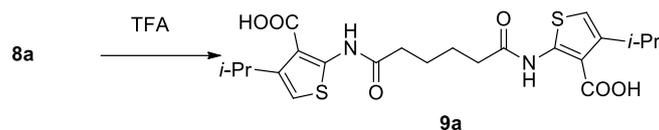
**Di-tert-butyl 2,2'-[oxybis[(1-oxoethane-2,1-diyl)imino]]bis(5-methyl-4-phenylthiophene-3-carboxylate) (8f)**



**8b-3** の合成法と同様の方法により **6f** および diglycolyl chloride から 80%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.04 (18H, s), 2.12 (6H, s), 4.43 (4H, s), 7.05-7.15 (4H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 12.10 (2H, s).

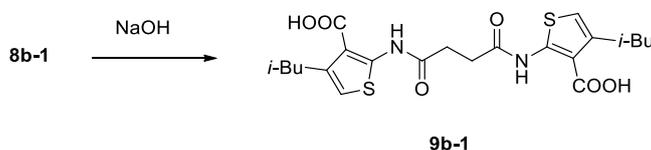
**2,2'-[(1,6-Dioxohexane-1,6-diyl)diimino]bis[4-(propan-2-yl)thiophene-3-carboxylic acid] (9a)**



**8a** (1.19 g, 2.00 mmol) の  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) 溶液に  $0^\circ\text{C}$  で TFA (2 mL) を加えた後、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣に水を加えて沈殿物を濾取し、水およびジエチルエーテル ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) で洗浄することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (730 mg, 75%)。

mp  $255\text{--}257^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.16 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.60-1.75 (4H, m), 2.50-2.65 (4H, s), 3.35-3.62 (2H, m), 6.65 (2H, s), 11.32 (2H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 481 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 479 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

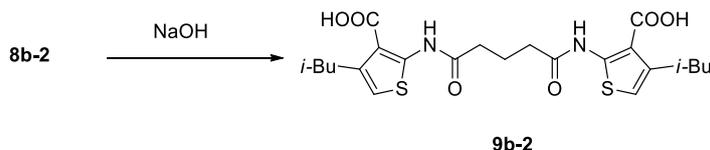
### 2,2'-[(1,4-Dioxobutane-1,4-diyl)diimino]bis[4-(2-methylpropyl)thiophene-3-carboxylic acid] (**9b-1**)



**8b-1** (610 mg, 1.20 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (4.8 mL) を加え、 $60^\circ\text{C}$  で 6 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて結晶を濾取し、水および  $\text{EtOAc}$  で洗浄した。得られた結晶を水に懸濁して 1N HCl を加えて  $\text{EtOAc}/\text{THF}$  の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム ( $\text{MgSO}_4$ ) で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を  $\text{EtOH}$  で再結晶することにより表題化合物を得た (152 mg, 26%)。

mp  $278\text{--}280^\circ\text{C}$  ( $\text{EtOH}$ ),  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 0.84 (12H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.81 (2H, septet,  $J = 6.8$  Hz), 2.61 (4H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.86 (4H, s), 6.60 (2H, s), 11.35 (2H, br s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 481 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 479 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

### 2,2'-[(1,5-Dioxopentane-1,5-diyl)diimino]bis[4-(2-methylpropyl)thiophene-3-carboxylic acid] (**9b-2**)

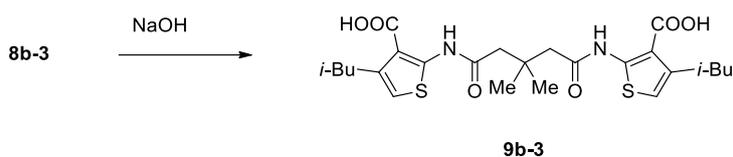


**8b-2** (730 mg, 1.40 mmol) の THF (12 mL) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (8 mL) を加え、 $60^\circ\text{C}$  で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加えて結晶を濾取し、水および  $\text{EtOAc}$  で洗浄した。得られた結晶を水に懸濁して 1N HCl を加えて

EtOAc で抽出した。抽出液を水で洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に Et<sub>2</sub>O を加え結晶を濾取し、Et<sub>2</sub>O で洗浄することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (119 mg, 17%)。

mp 217-218°C, <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 0.84 (12H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.70-2.10 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.61 (4H, d, *J* = 6.8 Hz), 6.60 (2H, s), 11.30 (2H, br s), LC/MS (ESI) *m/z*: 495 (M+H)<sup>+</sup>, 493 (M-H)<sup>-</sup>。

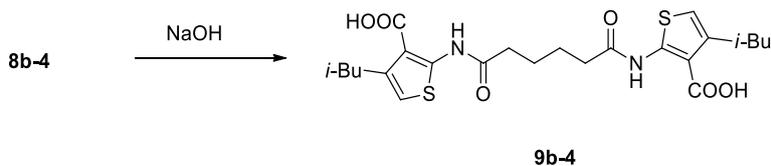
**2,2'-[(3,3-Dimethyl-1,5-dioxopentane-1,5-diyl)diimino]bis[4-(2-methylpropyl)thiophene-3-carboxylic acid] (9b-3)**



**9b-1** の合成法と同様の方法により **8b-3** から 80%の収率で表題化合物を得た。

mp 198-201°C (EtOAc/*n*-hexane), <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 0.84 (12H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.12 (6H, s), 1.70-1.93 (2H, m), 2.60 (4H, s), 2.61 (4H, d, *J* = 5.6 Hz), 6.60 (2H, s), 11.37 (2H, br s), LC/MS (ESI) *m/z*: 523 (M+H)<sup>+</sup>, 521 (M-H)<sup>-</sup>。

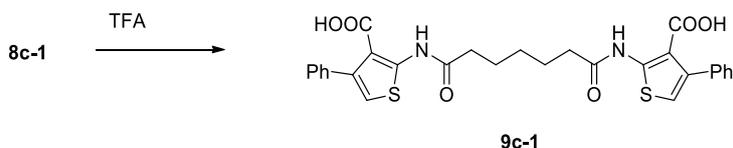
**2,2'-[(1,6-Dioxohexane-1,6-diyl)diimino]bis[4-(2-methylpropyl)thiophene-3-carboxylic acid] (9b-4)**



**9b-2** の合成法と同様の方法により **8b-4** から 80%の収率で表題化合物を得た。

mp 224-225°C, <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 0.84 (12H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.50-1.75 (4H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.50-2.70 (8H, m), 6.59 (2H, s), 11.29 (2H, br s), LC/MS (ESI) *m/z*: 509 (M+H)<sup>+</sup>, 507 (M-H)<sup>-</sup>。

**2,2'-[(1,7-Dioxoheptane-1,7-diyl)diimino]bis(4-phenylthiophene-3-carboxylic acid) (9c-1)**

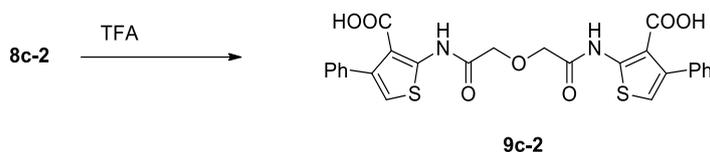


**8c-1** (0.66 g, 0.98 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) 溶液に TFA (2 mL) を 0°C で加えた後、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣に IPE を加え

て沈殿物を濾取し、EtOAc で洗浄後、乾燥することにより表題化合物を得た (0.47 g, 85%)。

mp 204-206°C,  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.57 (4H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.84 (2H, s), 7.20-7.40 (10H, m), 11.26 (2H, s), 12.96 (2H, br s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 563 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 561 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

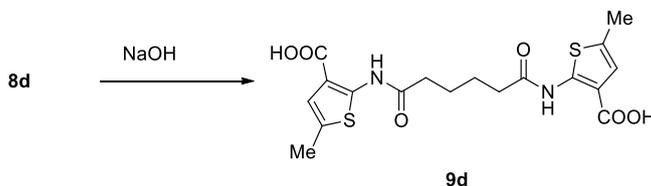
### 2,2'-{Oxybis[(1-oxoethane-2,1-diyl)imino]}bis(4-phenylthiophene-3-carboxylic acid) (9c-2)



**9c-1** の合成法と同様の方法により **8c-2** から 95%の収率で表題化合物を得た。

mp 250-252°C,  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.52 (4H, s), 6.92 (2H, s), 7.20-7.40 (10H, m), 12.02 (2H, s), 13.06 (2H, br s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 537 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 535 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

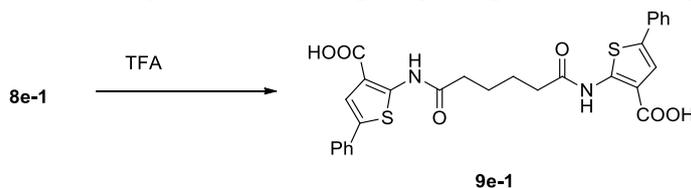
### 2,2'-[(1,6-Dioxohexane-1,6-diyl)diimino]bis(5-methylthiophene-3-carboxylic acid) (9d)



**9b-1** の合成法と同様の方法により **8d** から 55%の収率で表題化合物を得た。

mp 273-275°C (THF/*n*-hexane),  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.55-1.75 (4H, m), 2.32 (6H, d,  $J=1.1$  Hz), 2.50-2.65 (4H, m), 6.82 (2H, d,  $J=1.1$  Hz), 10.89 (2H, s), 12.98 (2H, br s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 425 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 423 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

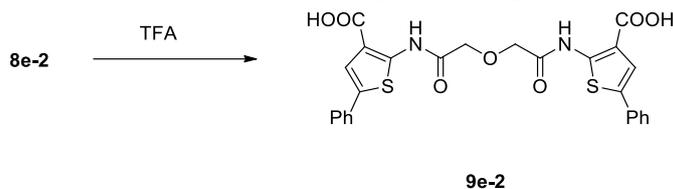
### 2,2'-[(1,6-Dioxohexane-1,6-diyl)diimino]bis(5-phenylthiophene-3-carboxylic acid) (9e-1)



**9c-1** の合成法と同様の方法により **8e-1** から 52%の収率で表題化合物を得た。

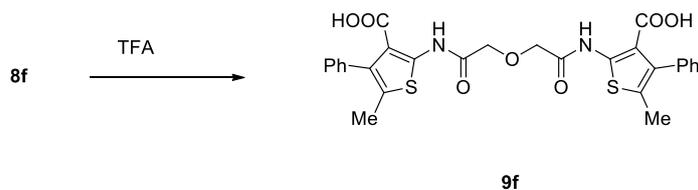
mp 289-291°C (THF/*n*-hexane),  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.60-1.80 (4H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 7.51 (2H, s), 7.55-7.70 (4H, m), 11.06 (2H, s), 13.30 (2H, br s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 547 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

## 2,2'-{Oxybis[(1-oxoethane-2,1-diyl)imino]}bis(5-phenylthiophene-3-carboxylic acid) (9e-2)



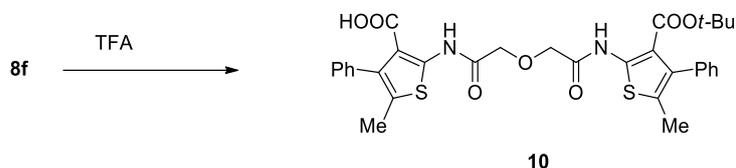
**9c-1** の合成法と同様の方法により **8e-2** から 80%の収率で表題化合物を得た。  
mp >280°C, <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.55 (4H, s), 7.25-7.50 (6H, m), 7.59 (2H, s), 7.60-7.75 (4H, m), 11.79 (2H, s), 13.36 (2H, br s), LC/MS (ESI) *m/z*: 537 (M+H)<sup>+</sup>, 535 (M-H)<sup>-</sup>.

## 2,2'-{Oxybis[(1-oxoethane-2,1-diyl)imino]}bis(5-methyl-4-phenylthiophene-3-carboxylic acid) (9f)



**9c-1**の合成法と同様の方法により **8f**から96%の収率で表題化合物を得た。  
mp 241-243°C, <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.09 (6H, s), 4.49 (4H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 11.98 (2H, s), LC/MS (ESI) *m/z*: 565 (M+H)<sup>+</sup>, 563 (M-H)<sup>-</sup>. *Anal.* Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>: C, 59.56; H, 4.28; N, 4.96. Found: C, 59.35; H, 4.24; N, 4.90.

## 2-[[2-[[3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-methyl-4-phenylthiophen-2-yl]amino]-2-oxoethoxy]-acetyl]amino]-5-methyl-4-phenylthiophene-3-carboxylic acid (10)

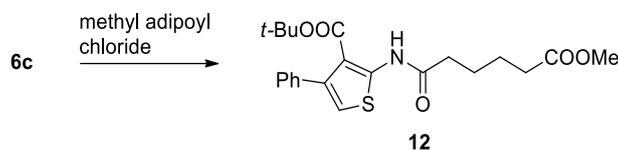


**8f** (1.5 g, 2.2 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 溶液に 0°C で TFA (3 mL) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/1) で分離精製することにより表題化合物を得た (0.26 mg, 19%)。

mp 254-256°C, <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 0.98 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 4.49 (4H, s), 7.05-7.20 (4H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 11.73 (1H, s), 12.10 (1H, br s), LC/MS (ESI) *m/z*: 621 (M+H)<sup>+</sup>, 619 (M-H)<sup>-</sup>. *Anal.* Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>: C, 61.92; H, 5.20; N, 4.51. Found: C, 61.78; H, 5.24; N, 4.41.

### 第3章に関する実験

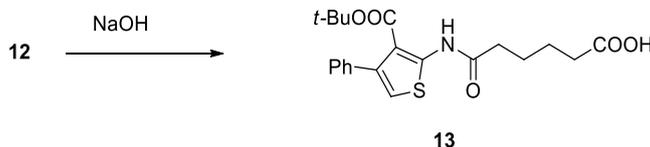
#### *tert*-Butyl 2-[(6-methoxy-6-oxohexanoyl)amino]-4-phenylthiophene-3-carboxylate (**12**)



*tert*-Butyl 2-amino-4-phenylthiophene-3-carboxylate (**6c**) (24.3 g, 88.2 mmol) の DMA (70 mL) 溶液に0°C で methyl adipoyl chloride (15.8 g, 88.2 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、得られた沈殿物を濾取し、水、*n*-hexane で洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (30.3 g, 82%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19 (9H, s), 1.64-1.92 (4H, m), 2.39 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.55 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.68 (3H, s), 6.55 (1H, d, *J* = 0.7 Hz), 7.21-7.39 (5H, m), 11.3 (1H, s).

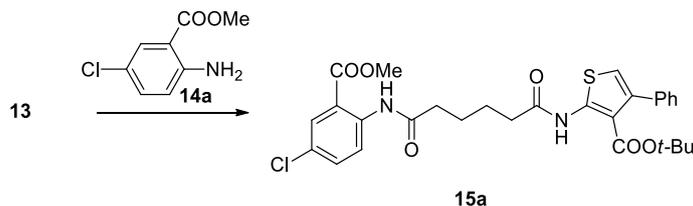
#### 6-[[3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-phenylthiophen-2-yl]amino]-6-oxohexanoic acid (**13**)



**12** (29.0 g, 69.4 mmol) の THF (100 mL) 溶液に1N NaOH 水溶液 (104 mL) を加え、60°C で2.5時間攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を EtOAc で洗浄した。次いで得られた水溶液に1N HCl を加えて、EtOAc で抽出した。抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を EtOAc/*n*-hexane で再結晶することにより表題化合物を得た (20.2 g, 72%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19 (9H, s), 1.66-1.94 (4H, m), 2.43 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.56 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 6.55 (1H, s), 7.19-7.40 (5H, m), 11.3 (1H, s).

#### *tert*-Butyl 2-[(6-[[4-chloro-2-(methoxycarbonyl)phenyl]amino]-6-oxohexanoyl)amino]-4-phenylthiophene-3-carboxylate (**15a**)

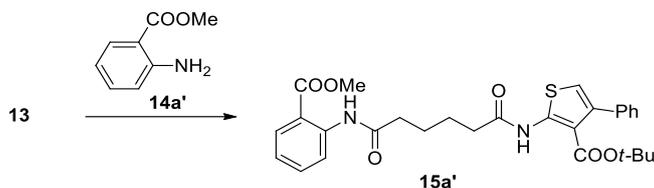


**13** (1.00 g, 2.47 mmol) の THF (19 mL) 溶液に0°C で Et<sub>3</sub>N (326 mg, 3.22 mmol) および

isobutyl chloroformate (406 mg, 2.97 mmol) を加えて1時間攪拌した。その後、0°C で methyl 2-amino-5-chlorobenzoate (**14a**) (460 mg, 2.47 mmol) の THF (1 mL) 溶液を加えて、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に水を加え、EtOAc で抽出した。得られた抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/6) で分離精製することにより表題化合物を得た (650 mg, 46%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19 (9H, s), 1.81-1.93 (4H, m), 2.46-2.64 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.54 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 7.20-7.39 (5H, m), 7.48 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.72 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 11.0 (1H, s), 11.3 (1H, s).

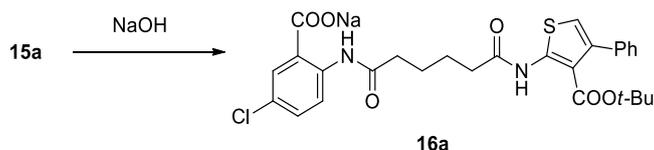
***tert*-Butyl 2-[(6-{[2-(methoxycarbonyl)phenyl]amino}-6-oxohexanoyl)amino]-4-phenylthiophene-3-carboxylate (**15a'**)**



**13** (1.00 g, 2.47 mmol) の THF (9 mL) 溶液に0°C で Et<sub>3</sub>N (326 mg, 3.22 mmol) および methanesulfonyl chloride (369 mg, 3.22 mmol) を加えて1時間攪拌した。その後、0°C で methyl anthranilate (**14a'**) (487 mg, 3.22 mmol) の THF (1 mL) 溶液を加えて、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に水を加え、EtOAc で抽出した。得られた抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/5) で分離精製することにより表題化合物を得た (730 mg, 55%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19 (9H, s), 1.80-1.94 (4H, m), 2.43-2.66 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.54 (1H, s), 7.03-7.13 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.49-7.58 (1H, m), 8.00-8.06 (1H, m), 8.69-8.76 (1H, m), 11.1 (1H, s), 11.3 (1H, s).

**Sodium 2-[(6-{[3-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-phenylthiophen-2-yl]amino}-6-oxohexanoyl)-amino]-5-chlorobenzoate (**16a**)**

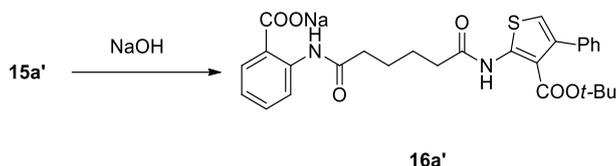


**15a** (650 mg, 1.13 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (2.3 mL) を加え、60°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に水を加え、濾取した後、水、IPE で洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た

(507 mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (9H, s), 1.60-1.75 (4H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.51-2.64 (2H, m), 6.83 (1H, s), 7.20-7.44 (6H, m), 7.92 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 11.0 (1H, s), 14.3 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 555 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

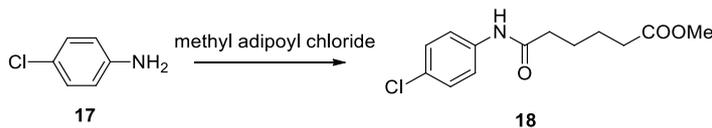
### Sodium 2-[(6-{[3-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-phenylthiophen-2-yl]amino}-6-oxohexanoyl)-amino]benzoate (16a')



**16a** の合成法と同様の方法により **15a'** から 33% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (9H, s), 1.53-1.80 (4H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.86-6.96 (1H, m), 7.17-7.43 (6H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.42-8.50 (1H, m), 11.0 (1H, s), 14.3 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 523 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 521 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

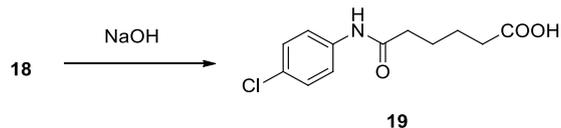
### Methyl 6-[(4-chlorophenyl)amino]-6-oxohexanoate (18)



4-Chloroaniline (**17**) (6.7 g, 53 mmol) のDMA溶液に0°Cでmethyl adipoyl chloride (8.6 g, 48 mmol) を滴下し、室温で17時間攪拌した。反応終了後、反応液に $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を加え、得られた沈殿物を濾取し、水、IPEで洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (11 g, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.51-1.59 (4H, m), 2.28-2.37 (4H, m), 3.58 (3H, s), 7.30-7.38 (2H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 10.0 (1H, s).

### 6-[(4-Chlorophenyl)amino]-6-oxohexanoic acid (19)

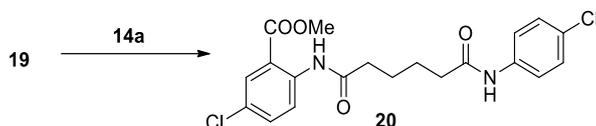


**18** (12.0 g, 44.4 mmol) のTHF (445 mL) 溶液に1N NaOH 水溶液 (61.2 mL) を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に1N HClを加えて沈殿物を濾取し、EtOAc、水およびIPEで洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (10.3 g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.50-1.67 (4H, m), 2.21-2.35 (4H, m), 7.30-7.38 (2H, m),

7.59-7.66 (2H, m), 10.0 (1H, s), 12.0 (1H, br s).

### Methyl 5-chloro-2-({6-[(4-chlorophenyl)amino]-6-oxohexanoyl}amino)benzoate (20)

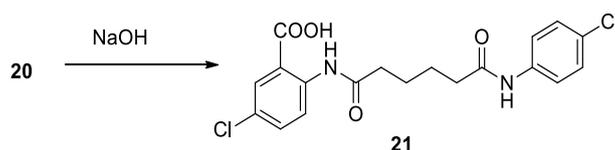


i) **19** (770 mg, 3.01 mmol) に0°Cでthionyl chloride (2.20 mL, 30.0 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去することにより酸クロリドを得た。

ii) **14a** (610 mg, 3.29 mmol)のDMA (10 mL) 溶液にi)で得られた酸クロリドを滴下し、室温で17時間攪拌した。反応終了後、反応混合液にNaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えてEtOAcで抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にIPEを加えて結晶化することにより表題化合物を得た (610 mg, 48%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.80-1.87 (4H, m), 2.39-2.56 (4H, m), 3.93 (3H, s), 7.23-7.30 (2H, m), 7.47-7.54 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.00 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.70 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 11.0 (1H, s).

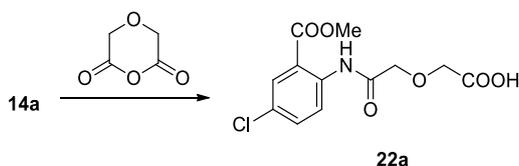
### 5-Chloro-2-({6-[(4-chlorophenyl)amino]-6-oxohexanoyl}amino)benzoic acid (21)



**20** (570 mg, 1.37 mmol) の THF (13 mL) 溶液に1N NaOH 水溶液 (2 mL) を加え、60°Cで3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に1N HClを加えて沈殿物を濾取し、水およびIPEで洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (490 mg, 91%)。

mp 232-235°C, <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.53-1.72 (4H, m), 2.27-2.38 (4H, m), 7.27-7.40 (2H, m), 7.53-7.67 (2H, m), 7.60 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 7.91, (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 10.1 (1H, s), 11.5 (1H, s), LC/MS (ESI) *m/z*: 409 (M+H)<sup>+</sup>, 407 (M-H)<sup>-</sup>.

### (2-{[4-Chloro-2-(methoxycarbonyl)phenyl]amino}-2-oxoethoxy)acetic acid (22a)

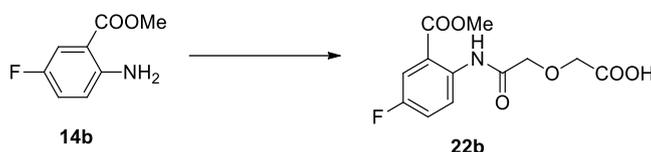


**14a** (10.0 g, 53.9 mmol) の THF (135 mL) 溶液に diglycolic anhydride (6.88 g, 59.3 mmol) を加え、7.5時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に IPE

を加えて沈殿物を濾取し、IPE で洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (15.7 g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.90 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.71 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 11.4 (1H, s) 12.9 (1H, br s).

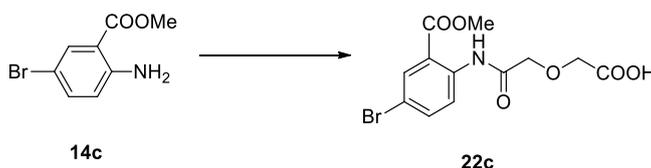
### (2-{{4-Fluoro-2-(methoxycarbonyl)phenyl}amino}-2-oxoethoxy)acetic acid (22b)



**22a** の合成法と同様の方法により methyl 2-amino-5-fluorobenzoate (**14b**) から 97%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.89 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.27 (2H, s), 7.55 (1H, dddd,  $J = 14.6, 5.1, 3.1, 1.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 9.3, 3.1$  Hz), 8.60 (1H, dddd,  $J = 14.6, 9.3, 5.1, 3.1$  Hz), 11.3 (1H, s).

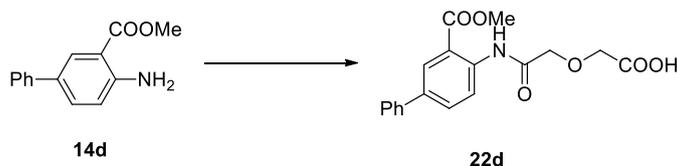
### (2-{{4-Bromo-2-(methoxycarbonyl)phenyl}amino}-2-oxoethoxy)acetic acid (22c)



**22a** の合成法と同様の方法により methyl 2-amino-5-bromobenzoate (**14c**) から92%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.89 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.26 (2H, s), 7.85 (1H, dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.4 (1H, s), 12.9 (1H, br s).

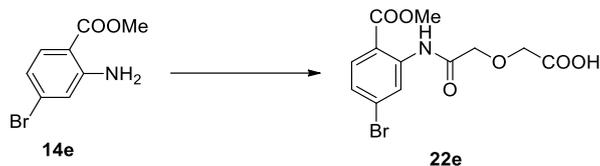
### (2-{{3-(Methoxycarbonyl)biphenyl-4-yl}amino}-2-oxoethoxy)acetic acid (22d)



**22a** の合成法と同様の方法により methyl 4-aminobiphenyl-3-carboxylate (**14d**)<sup>46)</sup> から 89%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.93 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.29 (2H, s), 7.35-7.71 (5H, m), 7.98 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 11.5 (1H, s), 12.9 (1H, br s).

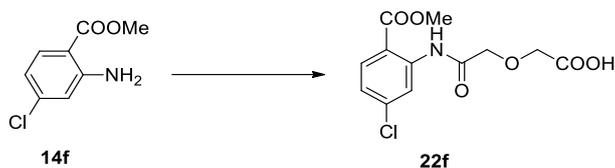
**(2-{{5-Bromo-2-(methoxycarbonyl)phenyl}amino}-2-oxoethoxy)acetic acid (22e)**



22a の合成法と同様の方法により methyl 2-amino-4-bromobenzoate (**14e**) から89%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.89 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.42 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.86 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 11.5 (1H, s), 12.9 (1H, br s).

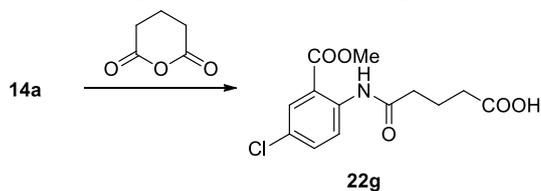
**(2-{{5-Chloro-2-(methoxycarbonyl)phenyl}amino}-2-oxoethoxy)acetic acid (22f)**



22a の合成法と同様の方法により methyl 2-amino-4-chlorobenzoate (**14f**) から94%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.89 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 11.5 (1H, s), 12.9 (1H, br s).

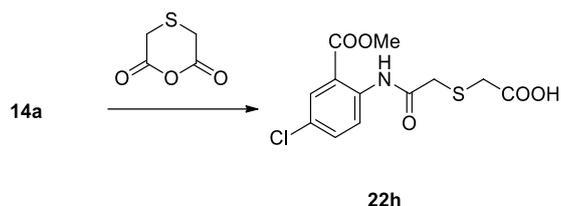
**5-{{4-Chloro-2-(methoxycarbonyl)phenyl}amino}-5-oxopentanoic acid (22g)**



22a の合成法と同様の方法により **14a** および glutaric anhydride から61%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.82 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 2.30 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.42 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.85 (3H, s), 7.66 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 10.5 (1H, s), 12.1 (1H, br s).

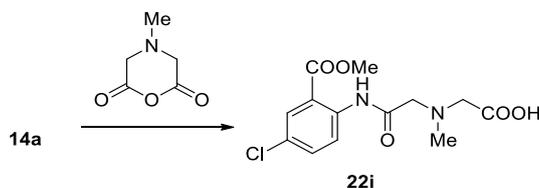
**[(2-{{4-Chloro-2-(methoxycarbonyl)phenyl}amino}-2-oxoethyl)sulfanyl]acetic acid (22h)**



**22a** の合成法と同様の方法により **14a** および1,4-oxathiane-2,6-dione から84%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.38 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.68 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.1 (1H, s), 12.7 (1H, br s).

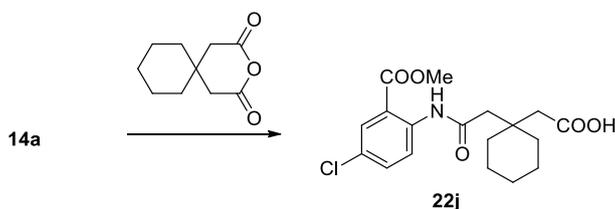
**[(2-{[4-Chloro-2-(methoxycarbonyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)(methyl)amino]acetic acid (22i)**



*N*-Methyliminodiacetic acid (3.18 g, 21.6 mmol) および無水酢酸 (16 mL) の混合物を0.5 h加熱還流した。溶媒を減圧留去して得た4-methylmorpholine-2,6-dione に**14a** (4.00 g, 21.6 mmol) の THF (20 mL) 溶液を加え、1.5時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=5/1$ ) で分離精製するところにより表題化合物を得た (5.0 g, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.46 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.89 (3H, s), 7.68 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.6 (1H, s).

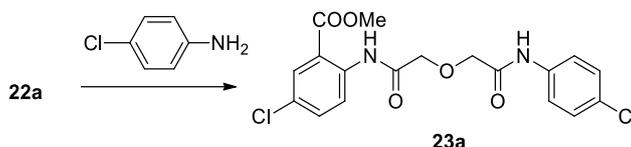
**[1-(2-{[4-Chloro-2-(methoxycarbonyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)cyclohexyl]acetic acid (22j)**



**22a** の合成法と同様の方法により **14a** および3-oxaspiro[5.5]undecane-2,4-dione から粗生成物を得た後、EtOAc で再結晶することにより表題化合物を得た (10.9 g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.40 (10H, m), 2.43 (2H, s), 2.56 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.65 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 10.5 (1H, s), 12.1 (1H, br s).

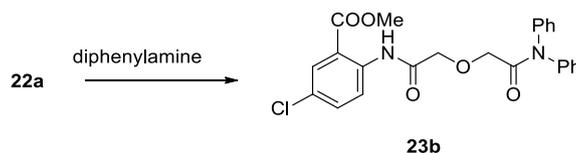
### Methyl 5-chloro-2-[(2-[(4-chlorophenyl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (23a)



**22a** (500 mg, 1.66 mmol) および DMF (触媒量) の THF (5 mL) 溶液に 0°C で oxalyl dichloride (414 mg, 1.99 mmol) を滴下し、室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣に 0°C で 4-chloroaniline (211 mg, 1.66 mmol) の DMA (5 mL) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えた。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (345 mg, 51%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.85 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.27 (2H, s), 7.26-7.35 (2H, m), 7.55 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 8.05 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.78 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.83 (1H, s), 11.9 (1H, s).

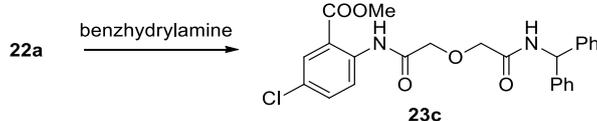
### Methyl 5-chloro-2-[(2-(diphenylamino)-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (23b)



**22a** (1.00 g, 3.31 mmol) および DMF (触媒量) の THF (10 mL) 溶液に 0°C で oxalyl dichloride (505 mg, 3.98 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣に 0°C で diphenylamine (617 mg, 3.65 mmol) の DMA (10 mL) を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えて EtOAc で抽出した。抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane = 1/1) で分離精製することにより表題化合物を得た (717 mg, 48%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.25 (2H, s), 7.24-7.48 (10H, m), 7.48 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.72 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 11.6 (1H, s).

### Methyl 5-chloro-2-[(2-[(diphenylmethyl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (23c)

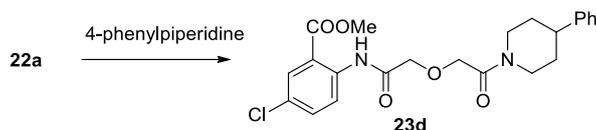


**22a** (0.809 g, 2.68 mmol) および DMF (触媒量) の THF (15 mL) 溶液に 0°C で oxalyl

dichloride (411 mg, 3.24 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣に0°C で benzhydrylamine (594 mg, 3.24 mmol) の DMA (15 mL) を滴下し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えて EtOAc で抽出した。抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られて粗生成物を IPE で結晶化することにより表題化合物を得た (610 mg, 49%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.32 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.25 (2H, s), 6.48 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.25-7.36 (10H, m), 7.52 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.76 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 11.9 (1H, s).

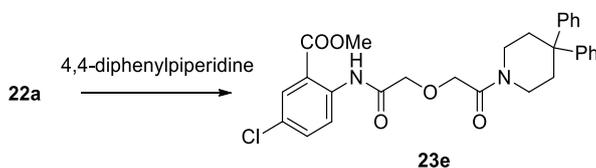
### Methyl 5-chloro-2-({[2-oxo-2-(4-phenylpiperidin-1-yl)ethoxy]acetyl}amino)benzoate (23d)



**23b** の合成法と同様の方法により **22a** および4-phenylpiperidine から85%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.85-3.05 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.44 (2H, d, *J* = 2.0 Hz), 4.70-4.85 (1H, m), 7.15-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.77 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 11.7 (1H, br s).

### Methyl 5-chloro-2-({[2-(4,4-diphenylpiperidin-1-yl)-2-oxoethoxy]acetyl}amino)benzoate (23e)

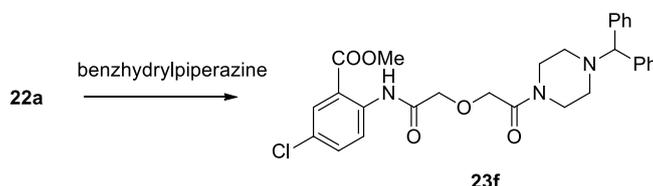


**22a** (1.00 g, 3.31 mmol) および DMF (触媒量) の THF (20 mL) 溶液に0°C で oxalyl dichloride (505 mg, 3.98 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣に0°C で4,4-diphenylpiperidine hydrochloride (998 mg, 3.65 mmol) および Et<sub>3</sub>N (369 mg, 3.65 mmol) の DMA (20 mL) を滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えて EtOAc で抽出した。抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/1) で分離精製することにより表題化合物を得た (850 mg, 49%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.40-2.52 (4H, m), 3.46-3.77 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.23 (2H, s),

4.38 (2H, s), 7.10-7.37 (10H, m), 7.49 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 11.7 (1H, s).

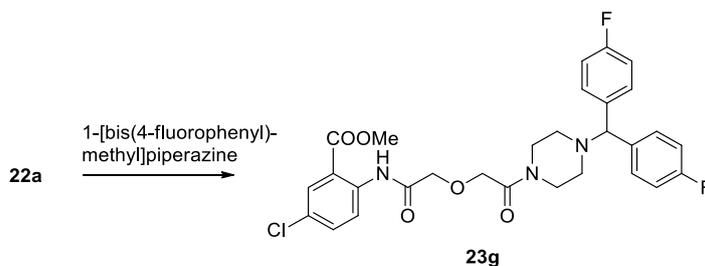
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-benzoate (23f)**



**23b** の合成法と同様の方法により **22a** および benzhydrylpiperazine から81%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40-2.50 (4H, m), 3.50-3.66 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.21 (1H, s), 4.34 (2H, s), 7.14-7.41 (10H, m), 7.49 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.7 (1H, s).

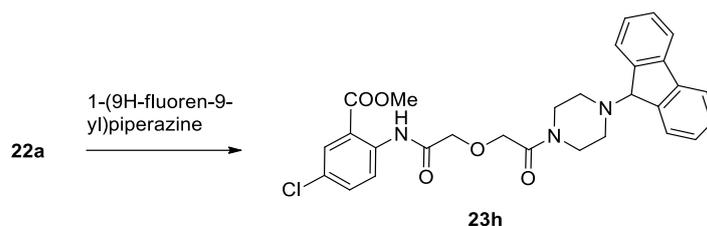
**Methyl 2-[(2-[4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-chlorobenzoate (23g)**



**23b** の合成法と同様の方法により **22a** および1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazine から97%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35-2.40 (4H, m), 3.50-3.66 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.22 (1H, s), 4.35 (2H, s), 6.93-7.02 (4H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.51 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.7 (1H, s).

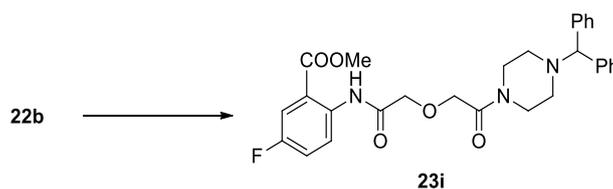
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[4-(9H-fluoren-9-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-benzoate (23h)**



**23a** の合成法と同様の方法により **22a** および 1-(9*H*-fluoren-9-yl)piperazine から 95% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45-2.47 (4H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 3.41-3.43 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.85 (1H, s), 7.21-7.68 (9H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.6 (1H, s).

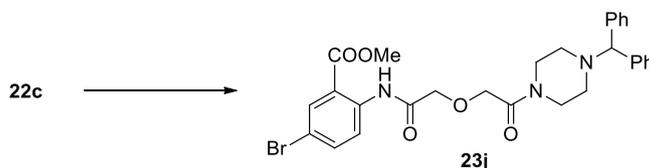
**Methyl 2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-fluorobenzoate (23i)**



**23b** の合成法と同様の方法により **22b** および 1-benzhydrylpiperazine から 90% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.28-2.42 (4H, m), 3.51-3.66 (4H, m), 3.79 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.22 (1H, s), 4.35 (2H, s), 7.15-7.42 (11H, m), 7.70 (1H, dd,  $J = 9.2, 3.3$  Hz), 8.76 (1H, dd,  $J = 9.2, 5.2$  Hz), 11.6 (1H, s).

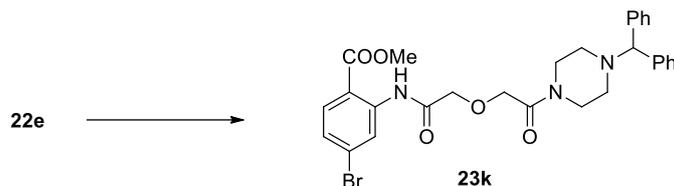
**Methyl 5-bromo-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (23j)**



**23b** の合成法と同様の方法により **22c** および 1-benzhydrylpiperazine から 91% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31-2.48 (4H, m), 3.50-3.66 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.22 (1H, s), 4.34 (2H, s), 7.14-7.41 (10H, m), 7.64 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 11.6 (1H, s).

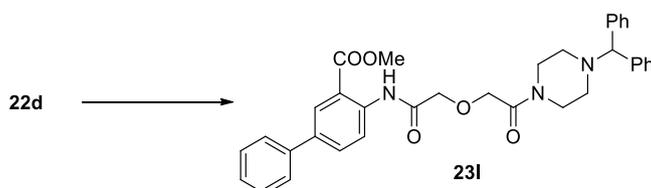
**Methyl 4-bromo-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (23k)**



**22e** (4.00 g, 11.6 mmol) の DMA (28 mL) 溶液に0°C で1-benzhydrylpiperazine (2.93 g, 11.6 mmol)、EDCI (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) (2.67 g, 13.9 mmol) および HOBt (1-hydroxybenzotriazole) (1.88 g, 13.9 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に NaHCO<sub>3</sub>を加えた後、得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後乾燥することにより定量的にほぼ純粋である表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37-2.45 (4H, m), 3.50-3.68 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.34 (1H, s), 4.34 (2H, s), 7.14-7.41 (11H, m), 7.87 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 9.02 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 11.7 (1H, s).

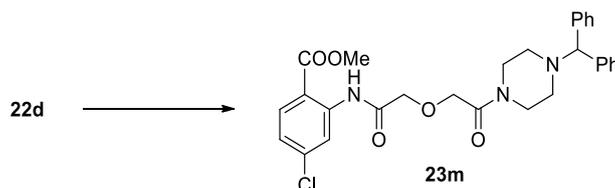
**Methyl 4-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]biphenyl-3-carboxylate (23l)**



**23b** の合成法と同様の方法により **22d** および1-benzhydrylpiperazine から61%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38-2.44 (4H, m), 3.54-3.64 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.22 (1H, s), 4.24 (2H, s), 4.37 (2H, s), 7.14-7.62 (15H, m), 7.79 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.83 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 11.7 (1H, s).

**Methyl 4-chloro-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (23m)**

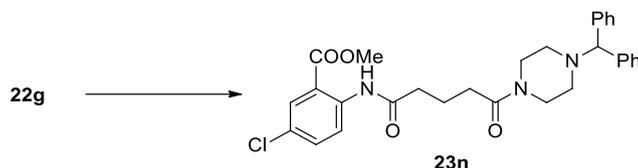


**23k** の合成法と同様の方法により **22d**、EDCI、HOBt および1-benzhydrylpiperazine から

96%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.39-2.48 (4H, m), 3.52-3.65 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.22 (1H, s), 4.34 (2H, s), 7.08 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz), 7.14-7.42 (10H, m), 7.95 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.86 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 11.8 (1H, s).

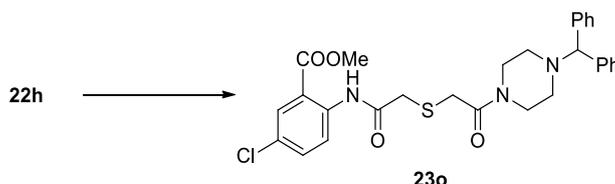
**Methyl 5-chloro-2-({5-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-5-oxopentanoyl}amino)benzoate (23n)**



**23k** の合成法と同様の方法により **22g**、EDCI、HOBt および1-benzhydrylpiperazine から88%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.06 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 2.34-2.56 (8H, m), 3.45-3.64 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.21 (1H, s), 7.14-7.43 (10H, m), 7.47 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.0 (1H, s).

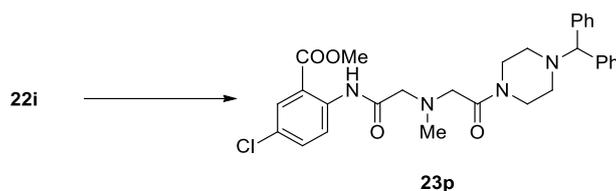
**Methyl 5-chloro-2-({[2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl]sulfanyl}acetyl)amino)benzoate (23o)**



**22h** (4.88 g, 15.4 mmol) のDMA (66 mL) 溶液に $0^\circ\text{C}$ で1-benzhydrylpiperazine (3.88 g, 15.4 mmol)、EDCI (3.53 g, 18.4 mmol) および HOBt (2.49 g, 18.4 mmol) を加えて室温で6時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に飽和 $\text{NaHCO}_3$ を加えてEtOAcで抽出した。抽出液を飽和 $\text{NaCl}$ 水溶液で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/1) で分離精製することにより表題化合物を得た (6.55 g, 77%)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.28-2.46 (4H, m), 3.43-3.63 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.18 (1H, s), 7.13-7.43 (10H, m), 7.49 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.69 (1H,  $J = 9.0$  Hz), 11.5 (1H, s).

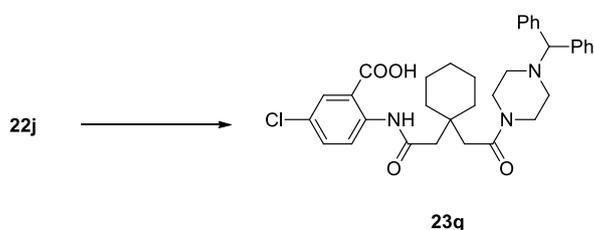
**Methyl 5-chloro-2-({[2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl](methyl)amino]acetyl}amino)benzoate (23p)**



**22i** (1.00 g, 3.18 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 0°C で Et<sub>3</sub>N (386 mg, 3.82 mmol) および methanesulfonyl chloride (400 mg (3.50 mmol)) を滴下し、1 時間攪拌した。その後、同温で 1-benzhydrylpiperazine (802 mg, 3.18 mmol) の THF (2 mL) 溶液を滴下し、室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に EtOAc を加えて飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/1) で分離精製することにより表題化合物を得た (1.75 g, 44%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.29-2.43 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.35 (2H, s), 3.44 (2H, s), 3.54-3.66 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.15 (1H, s), 7.10-7.40 (10H, m), 7.50 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.78 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 11.8 (1H, s).

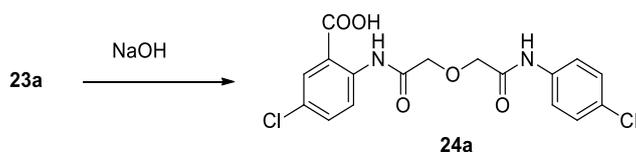
**Methyl 5-chloro-2-[(1-{2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}cyclohexyl)-2-amino]benzoate (23q)**



**23k** の合成法と同様の方法により **22j**、EDCI、HOBt および 1-benzhydrylpiperazine から定量的に表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.60 (10H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 2.49 (2H, s), 2.73 (2H, s), 3.45-3.70 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.08 (1H, s), 7.12-7.45 (10H, m), 7.46 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.62 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 10.9 (1H, s).

**5-Chloro-2-[(2-[(4-chlorophenyl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoic acid (24a)**

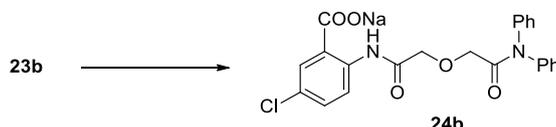


**23a** (345 mg, 0.839 mmol) の THF (5 mL) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (1.3 mL) を加え、60°C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物に 1N HCl を加えた後、有機溶媒を減圧留去した。得られた沈殿物を濾取し、水および IPE で洗浄、乾燥することにより、表題化合物を得

た (309 mg, 93%)。

mp 128-130°C, <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.28 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.32-7.43 (2H, m), 7.68-7.78 (2H, m), 7.70 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.69 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 9.88 (1H, s), 11.9 (1H, s), LC/MS (ESI) *m/z*: 397 (M+H)<sup>+</sup>, 395 (M-H)<sup>-</sup>.

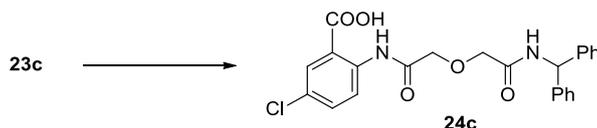
#### Sodium 5-chloro-2-({[2-(diphenylamino)-2-oxoethoxy]acetyl}amino)benzoate (24b)



**23b** (717 mg, 1.58 mmol) の THF (13 mL) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (4.3 mL) を加え、60°C で 7 時間攪拌した。冷却後溶媒を減圧留去した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後した。得られた粗生成物を MeOH/H<sub>2</sub>O 混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を得た (508 mg, 70%)。

mp > 300°C (MeOH/H<sub>2</sub>O), <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.12 (2H, s), 4.14 (2H, s), 7.15-7.60 (10H, m), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 8.51 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 14.3 (1H, s), LC/MS (ESI) *m/z*: 439 (M+H)<sup>+</sup>, 437 (M-H)<sup>-</sup>.

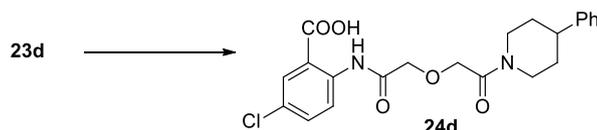
#### 5-Chloro-2-([2-[(diphenylmethyl)amino]-2-oxoethoxy]acetyl)amino]benzoic acid (24c)



**24a** の合成法と同様の方法により **23c** から 92%の収率で表題化合物を得た。

mp 208-210°C, <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.23 (2H, s), 4.25 (2H, s), 6.20 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.22-7.35 (10H, m), 7.67 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.66 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.81 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 12.0 (1H, s), LC/MS (ESI) *m/z*: 453 (M+H)<sup>+</sup>, 451 (M-H)<sup>-</sup>.

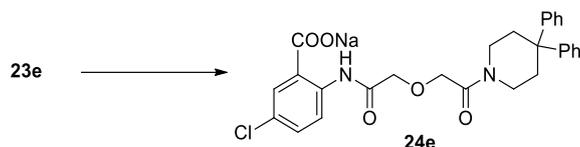
#### 5-Chloro-2-([2-oxo-2-(4-phenylpiperidin-1-yl)ethoxy]acetyl)amino]benzoic acid (24d)



**24a** の合成法と同様の方法により **23d** から 85%の収率で表題化合物を得た。

mp 178-179°C, <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.40-1.90 (4H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.40-4.60 (1H, m), 4.43 (2H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.10-7.35 (5H, m), 7.67 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.69 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 12.1 (1H, s), LC/MS (ESI) *m/z*: 431 (M+H)<sup>+</sup>, 429 (M-H)<sup>-</sup>.

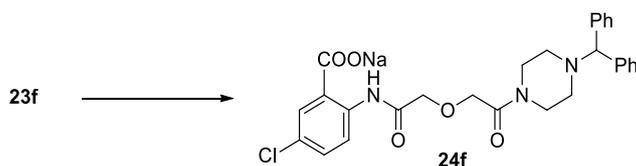
**Sodium 5-chloro-2-({[2-(4,4-diphenylpiperidin-1-yl)-2-oxoethoxy]acetyl}amino)benzoate (24e)**



**24b** の合成法と同様の方法により **23e** から88%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.16-2.50 (4H, m), 3.30-3.52 (4H, m), 4.08 (2H, s), 4.35 (2H, s), 7.00-7.40 (11H, m), 7.96 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 14.3 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 507 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 505 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

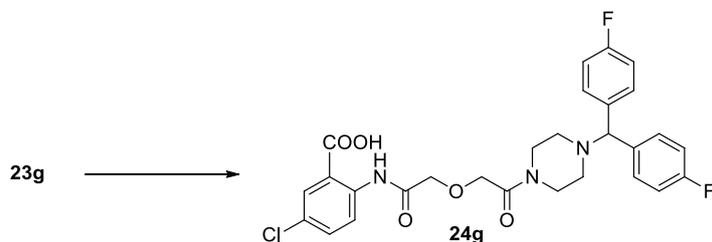
**Sodium 5-chloro-2-([2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy]acetyl)amino]benzoate (24f, TM5275)**



**24b** の合成法と同様の方法により **23f** から83%の収率で表題化合物を得た。

mp 240°C (dec.),  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.28-2.48 (4H, m), 3.34-3.44 (4H, m), 4.06 (2H, s), 4.29 (2H, s), 4.32 (1H, s), 7.14-7.45 (11H, m), 7.93 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 14.4 (1H, s), *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{NaO}_5$ : C, 61.82; H, 5.00; N, 7.72. Found: C, 61.64; H, 5.01; N, 7.68, LC/MS (ESI)  $m/z$ : 522 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 520 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

**2-[(2-{4-[Bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-chlorobenzoic acid (24g)**

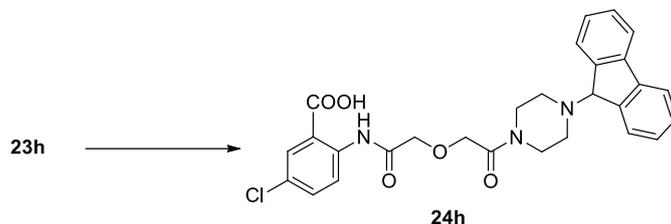


**23g** (1.47 g, 2.56 mmol) の THF (26 mL) 溶液に1N NaOH 水溶液 (3.8 mL) を加え、60°C で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に1N HCl を加えて中和した後、有機溶媒を減圧留去した。得られた沈殿物を濾取し、水および IPE で洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (1.33 g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.20-2.38 (4H, m), 3.35-3.57 (4H, m), 4.13 (2H, s), 4.35 (2H,

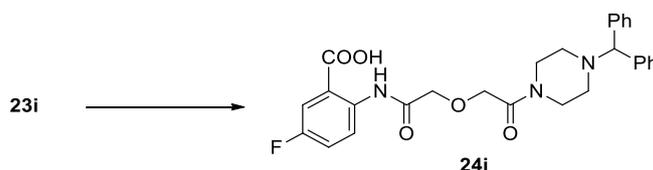
s), 4.40 (1H, s), 7.08-7.46 (8H, m), 7.65 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.1 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 558 (M+H)<sup>+</sup>, 556 (M-H)<sup>-</sup>.

**5-Chloro-2-[(2-[4-(9H-fluoren-9-yl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoic acid (24h)**



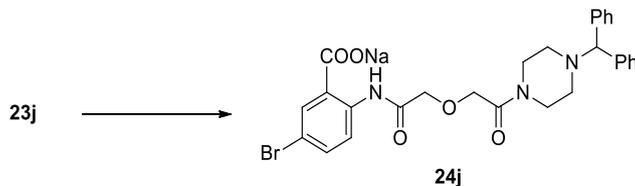
**24g** の合成法と同様の方法により **23h** から 96%の収率で表題化合物を得た。  
mp 224°C (dec.), <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.42-2.53 (2H, m), 3.24-3.57 (4H, m), 4.11 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.97 (1H, s), 7.25-7.80 (8H, m), 7.67 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.9 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 520 (M+H)<sup>+</sup>, 518 (M-H)<sup>-</sup>.

**2-[(2-[4-(Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-fluorobenzoic acid (24i)**



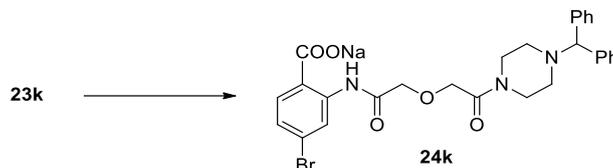
**24g** の合成法と同様の方法により **23i** から 93%の収率で表題化合物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.35-2.59 (4H, m), 3.49-3.60 (4H, m), 4.14 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.53 (1H, s), 7.19-7.60 (11H, m), 7.73 (1H, dd,  $J = 9.3, 2.9$  Hz), 8.68 (1H, dd,  $J = 9.3, 5.1$  Hz), 11.7 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 506 (M+H)<sup>+</sup>, 504 (M-H)<sup>-</sup>.

**Sodium 5-bromo-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (24j)**



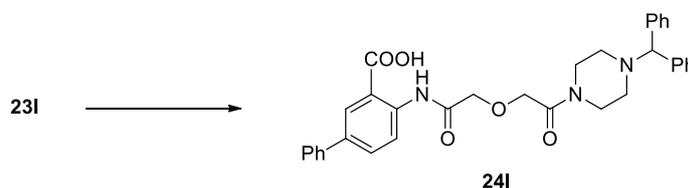
**24b** の合成法と同様の方法により **23j** から 77%の収率で表題化合物を得た。  
mp 240°C (dec.), <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.20-2.39 (4H, m), 3.30-3.59 (4H, m), 4.08 (2H, s), 4.30 (1H, s), 4.30 (2H, s), 7.14-7.44 (10H, m), 7.53 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 13.7 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 566 (M+H)<sup>+</sup>, 564 (M-H)<sup>-</sup>.

**Sodium 4-bromo-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (24k)**



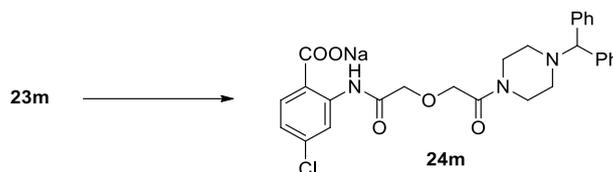
**24b** の合成法と同様の方法により **23k** から 79%の収率で表題化合物を得た。  
mp 240°C (dec.),  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.27-2.39 (4H, m), 3.30-3.51 (4H, m), 4.08 (2H, s), 4.30 (1H, s), 4.30 (2H, s), 7.13-7.44 (11H, m), 7.92 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 14.6 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 566 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 564 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

**4-[(2-[4-(Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]biphenyl-3-carboxylic acid (24l)**



**24g** の合成法と同様の方法により **23l** から 88%の収率で表題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.23-2.40 (4H, m), 3.30-3.58 (4H, m), 4.14 (2H, s), 4.28 (1H, s), 4.36 (2H, s), 7.13-7.66 (15H, m), 7.85 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 12.6 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 564 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 562 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

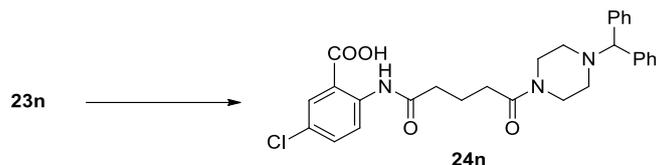
**Sodium 4-chloro-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (24m)**



**24b** の合成法と同様の方法により **23m** から 68%の収率で表題化合物を得た。  
mp 240°C (dec.),  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.28-2.38 (4H, m), 3.37-3.52 (4H, m), 4.08 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.30 (1H, s), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz), 7.18-7.44 (10H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 14.6 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 522 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 520 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

**5-Chloro-2-[(5-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-5-oxopentanoyl]amino)benzoic acid**

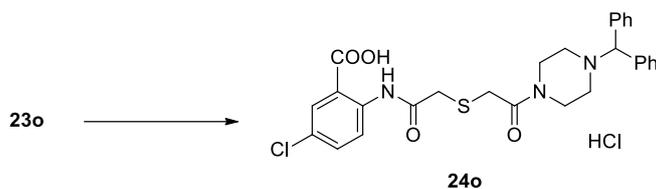
(24n)



24g の合成法と同様の方法により 23n から 93%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.76-1.92 (2H, m), 2.34-2.54 (8H, m), 3.41-3.62 (4H, m), 4.43 (1H, s), 7.17-7.48 (10H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.48 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.1 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 520 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 518 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

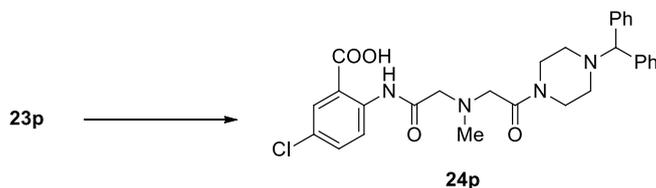
**5-Chloro-2-{{{2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}sulfanyl}acetyl}amino}-benzoic acid hydrochloride (24o)**



24a の合成法と同様の方法により 23o から 90%の収率で表題化合物を得た。

mp 205°C (dec.),  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.60-4.20 (8H, m), 3.56 (2H, s), 3.60 (2H, s), 5.30 (1H, br s), 7.26-7.90 (10H, m), 7.68 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.5 (1H, s), MS (ESI)  $m/z$  538 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 536 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

**5-Chloro-2-{{{2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}(methyl)amino]acetyl}amino)benzoic acid (24p)**

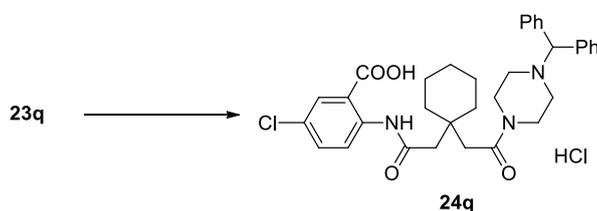


23p (760 mg, 1.38 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (2.1 mL) を加え、40°C で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に 1N HCl を加えて中和し、有機溶媒を減圧留去した。得られた残渣を IPE に溶解し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物に EtOAc/*n*-hexane の混合溶媒を加えて結晶化することにより表題化合物を得た (517 mg, 70%)。

mp 179-181°C,  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.18-2.32 (4H, m), 2.42 (3H, s), 3.34 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.35-3.60 (4H, m), 4.25 (1H, s), 7.10-7.45 (10H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz),

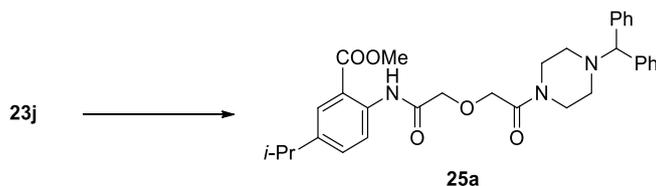
7.94 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.1 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 535 (M+H)<sup>+</sup>, 533 (M-H)<sup>-</sup>.

**5-Chloro-2-[(1-{2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}cyclohexyl)acetyl]amino}benzoic acid hydrochloride (24q)**



**24a** の合成法と同様の方法により **23q** から59%の収率で表題化合物を得た。  
mp 190-192°C, <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.10-1.70 (10H, m), 2.04-2.20 (4H, m), 2.40 (2H, s), 2.60 (2H, s), 3.35-3.52 (4H, m), 4.03 (1H, s), 7.13-7.43 (10H, m), 7.67 (1H, dd,  $J = 9.0$ , 2.6 Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.0 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 588 (M+H)<sup>+</sup>, 586 (M-H)<sup>-</sup>.

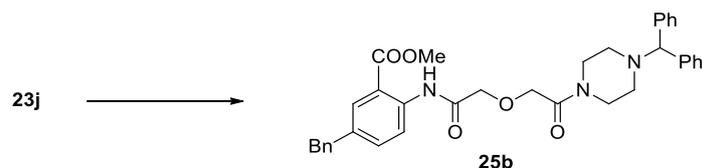
**Methyl 2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-(propan-2-yl)benzoate (25a)**



アルゴン雰囲気下、**23j** (1.2 g, 2.0 mmol) および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.23 g, 0.2 mmol) の THF (20 mL) 溶液に室温で0.5 M isobutylzinc bromide in THF (16 mL, 8.0 mmol) を加えて9時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物に EtOAc を加えて塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/3) で分離精製することにより表題化合物を得た (0.32 g, 25%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.74-1.98 (1H, m), 2.34-2.41 (4H, m), 2.46 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 3.53-3.67 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.22 (1H, s), 4.35 (2H, s), 7.14-7.23 (11H, m), 7.79 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 11.6 (1H, s).

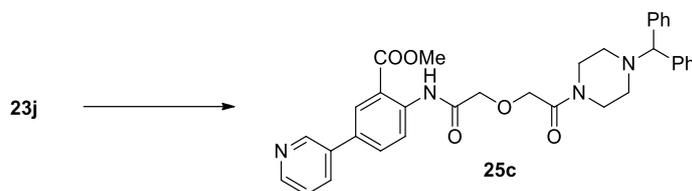
**Methyl 5-benzyl-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-benzoate (25b)**



**25a** の合成法と同様の方法により **23j**、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> および benzylzinc bromide から80%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.34-2.52 (4H, m), 3.55-3.73 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.20 (2H, s), 4.21 (1H, s), 4.33 (2H, s), 7.12-7.40 (16H, m), 7.86 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.65 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 11.6 (1H, s).

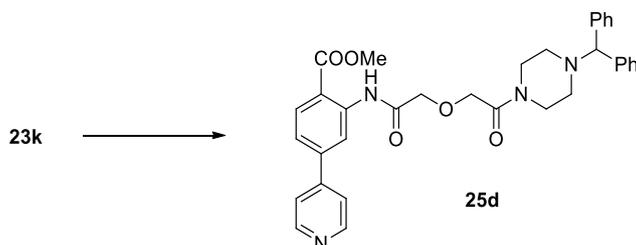
**Methyl 2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-(pyridin-3-yl)benzoate (25c)**



アルゴン雰囲気下、**23j** (1.2 g, 2.0 mmol) およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (69 mg, 0.060 mmol) のtoluene (6.7 mL) / MeOH (1.6 mL) / 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (5.6 mL) の混合溶液に3-pyridineboronic acid (0.34 g, 3.8 mmol) を加えて15時間加熱還流した。反応終了後、反応液に水を加えてEtOAcで抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane/MeOH=2/2/0.3 to 2/2/0.5) で分離精製することにより表題化合物を得た (0.92 g, 80%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38-2.43 (4H, m), 3.53-3.67 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.25 (1H, s), 4.29 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.15-7.42 (11H, m), 7.78 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.86-7.91 (1H, m), 8.27 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.61 (1H, dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz), 8.85-8.91 (2H, m), 11.8 (1H, s).

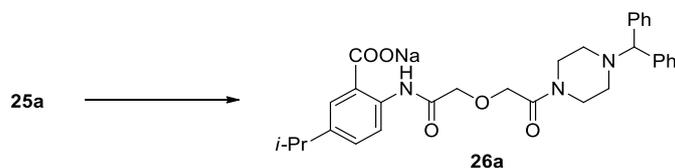
**Methyl 2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-4-(pyridin-4-yl)benzoate (25d)**



アルゴン雰囲気下、**23k** (1.2 g, 2.0 mmol), 炭酸セシウム ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) (0.98 g, 3.0 mmol) および  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.23 g, 0.20 mmol) の THF (20 mL) 溶液に 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (0.62 g, 3.0 mmol) を加えて 8 時間加熱還流した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去した後、水を加えて EtOAc で抽出した。抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄した後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH=4/1) で分離精製することにより定量的に表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38-2.43 (4H, m), 3.41-3.65 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.23 (1H, s), 4.26 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.15-7.73 (13H, m), 8.13 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.67-8.71 (2H, m), 9.14 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 11.8 (1H, s).

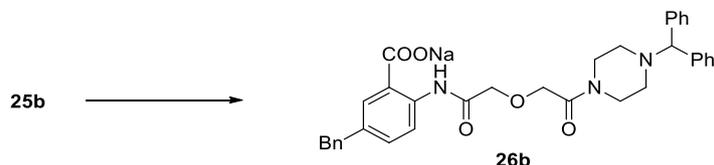
### Sodium 2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-(propan-2-yl)benzoate (**26a**)



**24b** の合成法と同様の方法により **25a** から 54% の収率で表題化合物を得た。

mp 230°C (dec.),  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, s), 0.86 (3H, s), 1.71-1.86 (1H, m), 2.18-2.38 (4H, m), 2.39 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.21-3.63 (4H, m), 4.06 (2H, s), 4.27 (1H, s), 4.34 (2H, s), 7.16-7.42 (11H, m), 7.79 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 8.45 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 13.6 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 544 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 542 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>.

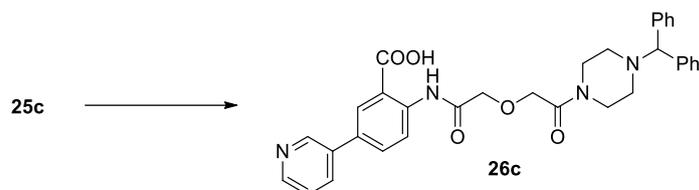
### Sodium 5-benzyl-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (**26b**)



**24b** の合成法と同様の方法により **25b** から 54% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.18-2.36 (4H, m), 3.21-3.53 (4H, m), 3.90 (2H, s), 4.07 (2H, s), 4.26 (1H, s), 4.32 (2H, s), 7.14-7.41 (16H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 13.0 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 578 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 576 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>.

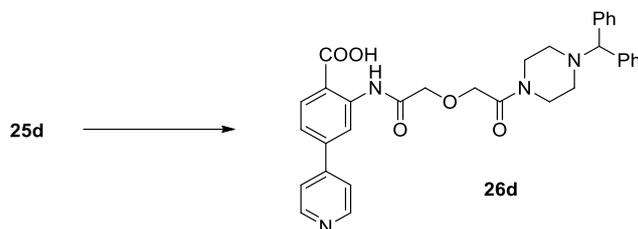
### 2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-(pyridin-3-yl)benzoic acid (**26c**)



**24g** の合成法と同様の方法により **25c** から66%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.28-2.40 (4H, m), 3.38-3.59 (4H, m), 4.17 (2H, s), 4.34 (1H, s), 4.38 (2H, s), 7.15-7.54 (11H, m), 8.00-8.13 (2H, m), 8.30 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.92 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.9 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 565 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 563 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

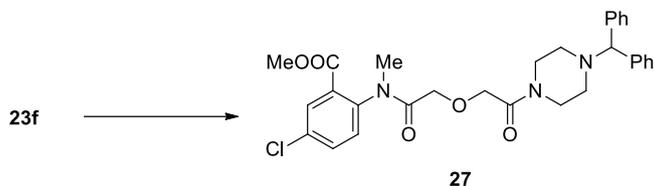
### 2-[(2-[4-(Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-4-(pyridin-4-yl)benzoic acid (**26d**)



**24g** の合成法と同様の方法により **25d** から67%の収率で表題化合物を得た。

mp 190°C (dec.),  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.29-2.38 (4H, m), 3.38-3.57 (4H, m), 4.17 (2H, s), 4.31 (1H, s), 4.38 (2H, s), 7.14-7.43 (10H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.3, 1.7$  Hz), 7.68 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 9.07 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 12.1 (1H, s), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 565 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 563 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

### Methyl 5-chloro-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl](methyl)amino]benzoate (**27**)

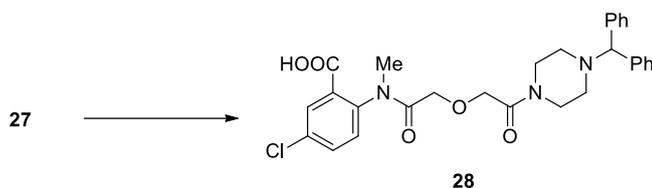


アルゴン雰囲気下、NaH (60% purity, 0.23 g, 6.0 mmol) の THF (35 mL) 懸濁液に 0°C で **23f** (2.1 g, 4.0 mmol) を加えて 0.5 時間攪拌した。その後、iodomethane (2.5 mL, 40 mmol) を滴下して 7 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、EtOAc を加えてチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ $n$ -

hexane/MeOH=2/2/0.2 to 2/3/0.3) で分離精製することにより表題化合物を得た (1.1 g, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30-2.45 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.50-3.65 (4H, m), 3.78 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 3.88 (3H, s), 3.89 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 4.14 (1H, s), 4.22 (2H, s), 7.10-7.45 (11H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz).

#### 5-Chloro-2-[(2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy)acetyl(methyl)amino]-benzoic acid (28)

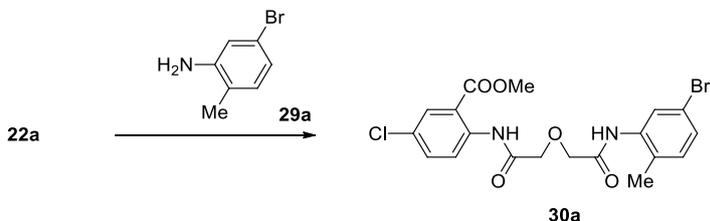


27 (1.08 g, 1.96 mmol) の THF (20 mL) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (2.9 mL) を加え、40°C で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に 1N HCl を加えて中和した後、沈殿物を濾取した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9/1$ ) で分離精製し、次いで EtOAc/*n*-hexane で結晶化することにより表題化合物を得た (510 mg, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.10-2.35 (4H, br s), 3.01 (3H, s), 3.25-3.55 (4H, br s), 3.79 (2H, s), 4.05 (2H, s), 4.30 (1H, s), 7.10-7.55 (12H, m), 7.66 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), LC/MS (ESI)  $m/z$ : 536 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 534 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ).

#### 第4章に関する実験

#### Methyl 2-[(2-[(5-bromo-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-chlorobenzoate (30a)

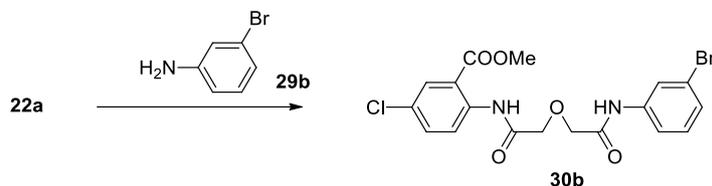


22a (5.00 g, 16.6 mmol) および DMF (触媒量) の THF (50 mL) 溶液に 0°C で oxalyl dichloride (19.9 mmol) を滴下し、同温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣に 0°C で 5-bromo-2-methylaniline (29a) (16.6 mmol) の DMA (50 mL) 溶液を滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応混合液に  $\text{NaHCO}_3$  水溶液を加えた後、ろ過し、IPE で洗浄することによりほぼ純粋である表題化合物を得た (7.18

g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.27 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.10 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.73 (1H, br s), 8.77 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.93 (1H, br s)。

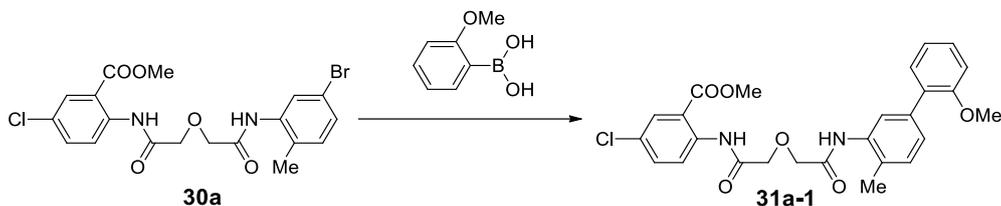
### Methyl 2-[(2-[(3-bromophenyl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-chlorobenzoate (30b)



**22a** (3.02 g, 10.0 mmol) の DMA (21 mL) 溶液に  $0^\circ\text{C}$  で 3-bromoaniline (**29b**) (1.72 g, 10.0 mmol), EDCI (2.30 g, 12.0 mmol) および HOBT (1.62 g, 12.0 mmol) を加えて室温で攪拌した。反応終了後、反応混合液に  $\text{NaHCO}_3$  を加えた。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後乾燥することにより定量的にほぼ純粋である表題化合物を得た (3.71 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.93 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.26 (2H, s), 7.18-7.32 (2H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 7.80-7.90 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 8.82 (1H, s), 11.85 (1H, s)。

### Methyl 5-chloro-2-[(2-[(2'-methoxy-4-methylbiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (31a-1)

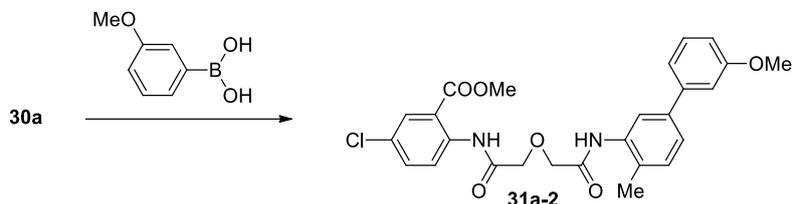


アルゴン雰囲気下、methyl 2-[(2-[(5-bromo-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]-5-chlorobenzoate (**30a**) (1.00 g, 2.12 mmol) および  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (73.9 mg, 0.0640 mmol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.316 mg, 2.98 mmol) の MeOH/toluene/ $\text{H}_2\text{O}$  (6.7 mL / 23 mL / 1.5 mL) 混合溶液に boronic acid (2-methoxybenzene boronic acid) (0.453 g, 2.98 mmol) を加えて 7.5 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣に EtOAc を加えて、不溶物を濾去し、得られた有機層を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/2 to 1/1) で分離精製することにより表題化合物を得た (0.916 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.33 (2H, s), 6.91-7.06 (2H, m), 7.20-7.38 (4H, m), 7.53 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz),

7.98 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.75 (1H, s), 8.77 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.98 (1H, s).

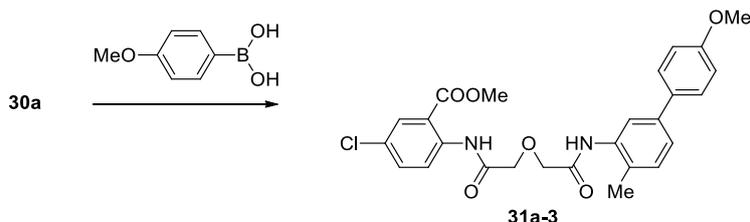
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[(3'-methoxy-4-methylbiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (31a-2)**



**31a-1**の合成法と同様の方法により **30a** および (3-methoxyphenyl)boronic acid から 63% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.36 (3H, s), 3.54 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.34 (2H, s), 6.88 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.5, 0.9$  Hz), 7.08-7.20 (2H, m), 7.27-7.43 (3H, m), 7.53 (1H, d,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.79 (1H, s), 12.98 (1H, s).

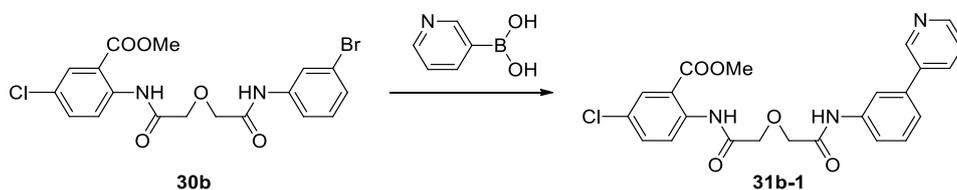
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[(4'-methoxy-4-methylbiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (31a-3)**



**31a-1**の合成法と同様の方法により **30a** および (4-methoxyphenyl)boronic acid から 84% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 3.54 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.34 (2H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.27 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz), 7.47-7.56 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.77 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.99 (1H, s).

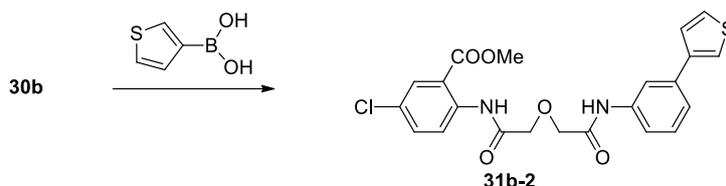
**Methyl 5-chloro-2-[(2-oxo-2-[[3-(pyridin-3-yl)phenyl]amino]ethoxy)acetyl]amino]benzoate (31b-1)**



**31a-1**の合成法と同様の方法により**30b**およびpyridin-3-ylboronic acidから62%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.71 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.32-7.50 (3H, m), 7.55 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.00-8.06 (1H, m), 8.03 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.61 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz), 8.79 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.80-8.90 (1H, m), 8.95 (1H, s), 11.90 (1H, s).

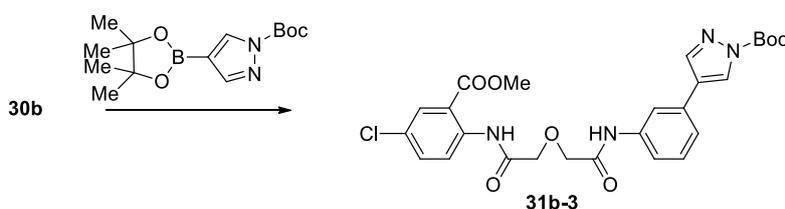
**Methyl 5-chloro-2-[[2-oxo-2-[[3-(thiophen-3-yl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]-benzoate (31b-2)**



**31a-1**の合成法と同様の方法により**30b**およびthiophen-3-ylboronic acidから77%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.70 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.29 (2H, s), 7.21-7.27 (1H, m), 7.30-7.50 (4H, m), 7.54 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz), 7.60-7.70 (1H, m), 7.91-7.98 (1H, m), 8.03 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.78 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.85 (1H, s), 11.91 (1H, s).

**tert-Butyl 4-(3-[[2-[[4-chloro-2-(methoxycarbonyl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino}phenyl)-1H-pyrazole-1-carboxylate (31b-3)**

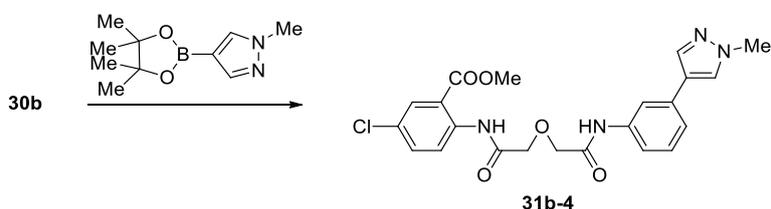


アルゴン雰囲気下、halobenzene compound (**30b**) (1.00 g, 2.19 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (253 mg, 0.219 mmol) およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.07 g, 3.29 mmol)のTHF (7 mL) 溶液にtert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole-1-carboxylate (0.968 g, 3.29 mmol) を加えて12時間加熱還流した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去した後、EtOAcを加えて不溶物を濾去し、得られた濾液を飽和NaCl水溶液で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/n-hexane=1/2→1/1→2/1→EtOAc) で分離精製することにより表題化合物を得た (0.09 g, 8%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.69 (9H, s), 3.77 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.30 (2H, s), 7.28-7.78 (5H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 0.8 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 0.8 Hz), 8.78 (1H, d,

$J = 9.0$  Hz), 8.89 (1H, s), 11.92 (1H, s).

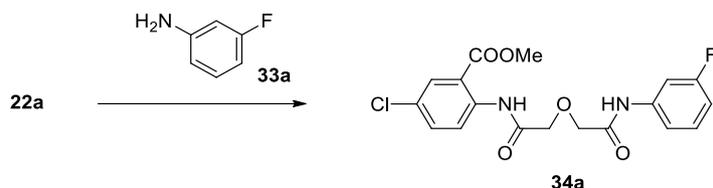
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (31b-4)**



**31b-3** の合成法と同様の方法により **30b** および 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole から 56% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.76 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.29 (2H, s), 7.20-7.38 (2H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.3, 2.5$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 8.82 (1H, s), 11.92 (1H, s).

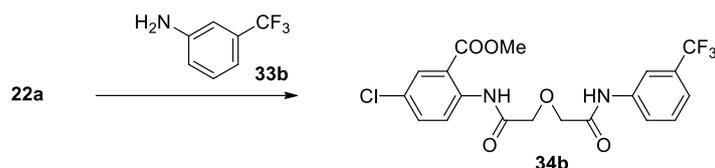
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[(3-fluorophenyl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (34a)**



**22a** (0.501 g, 1.66 mmol) の DMA (5 mL) 溶液に  $0^\circ\text{C}$  で 3-fluoroaniline (**33a**) (0.193 g, 1.74 mmol)、EDCI (0.382 g, 1.99 mmol) および HOBt (0.269 g, 1.99 mmol) を加えて室温で撹拌した。反応終了後、反応混合液に飽和  $\text{NaHCO}_3$  を加えた後、得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し後乾燥することにより定量的にほぼ純粋である表題化合物を得た (0.281 g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.80-6.92 (1H, m), 7.23-7.37 (1H, m), 7.51-7.64 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.85 (1H, br s), 11.86 (1H, br s).

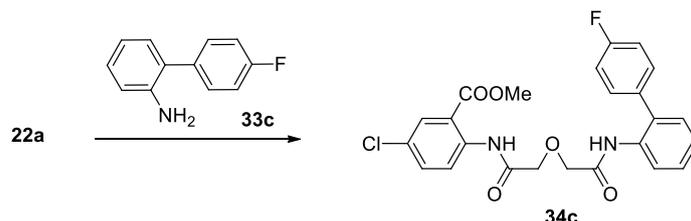
**Methyl 5-chloro-2-[(2-oxo-2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]ethoxy)acetyl]amino]benzoate (34b)**



**34a**の合成法と同様の方法により **22a**および3-(trifluoromethyl)aniline (**33b**)から74%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.84 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.30 (2H, s), 7.38-7.51 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.3$  Hz), 7.88 (1H, s), 8.06 (1H, s, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.11 (1H, br s), 8.78 (d,  $J = 9.0$  Hz), 8.95 (1H, br s), 11.88 (1H, br s).

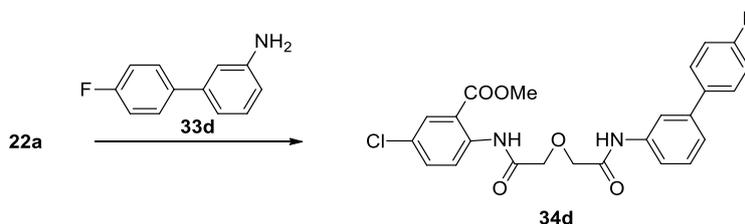
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[(4'-fluorobiphenyl-2-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (**34c**)**



**34a**の合成法と同様の方法により **22a**および4'-fluorobiphenyl-2-amine (**33c**) から60%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.69 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.20 (2H, s), 6.92-7.02 (2H, m), 7.20-7.45 (5H, m), 7.54 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.61 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 11.61 (1H, s).

**Methyl 5-chloro-2-[(2-[(4'-fluorobiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (**34d**)**

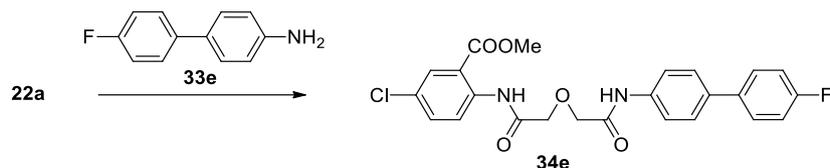


**34a**の合成法と同様の方法により **22a**および4'-fluorobiphenyl-3-amine (**33d**) から82%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.67 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.30 (2H, s), 7.07-7.72 (8H, m), 7.92-7.94 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.87 (1H, s), 11.90 (1H, s).

**Methyl 5-chloro-2-[(2-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate**

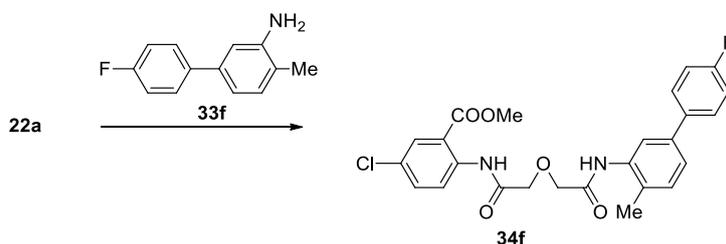
### benzoate (34e)



**34a**の合成法と同様の方法により **22a** および 4'-fluorobiphenyl-4-amine (**33e**) から86%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.30 (2H, s), 7.06-7.18 (2H, m), 7.48-7.59 (5H, m), 7.77-7.84 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.86 (1H, s), 11.91 (1H, s).

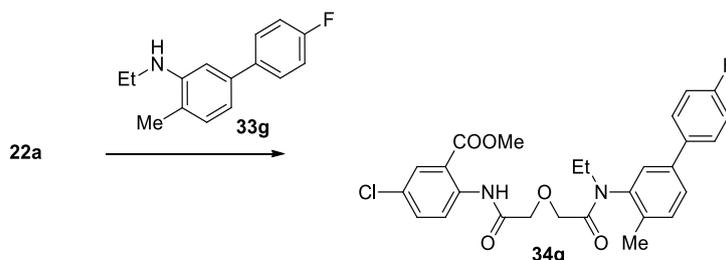
### Methyl 5-chloro-2-[(2-[(4'-fluoro-4-methylbiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (34f)



**34a**の合成法と同様の方法により **22a** および 4'-fluoro-4-methylbiphenyl-3-amine (**33f**) から96%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.36 (3H, s), 3.55 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.34 (2H, s), 7.03-7.57 (7H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 8.78 (1H, s), 11.97 (1H, s).

### Methyl 5-chloro-2-[(2-[ethyl(4'-fluoro-4-methylbiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (34g)

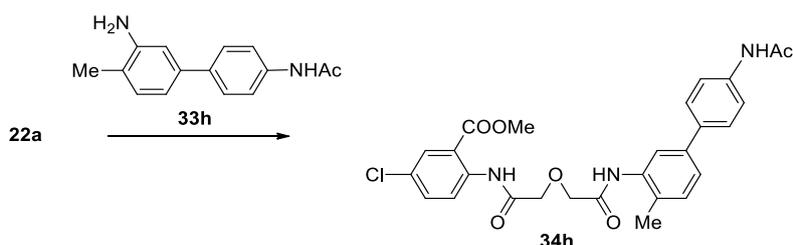


**22a** (1.00 g, 3.31 mmol) および DMF (触媒量) の THF (20 mL) 溶液に  $0^\circ\text{C}$  で oxalyl dichloride (3.98 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣に  $0^\circ\text{C}$  で *N*-ethyl-4'-fluoro-4-methylbiphenyl-3-amine (**33g**) (3.64 mmol)

のDMA (10 mL) 溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応混合液にNaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えた後、EtOAcで抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/n-hexane=1/2) で分離精製することにより表題化合物を得た (1.34 g, 79%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.29 (3H, s), 3.19-3.40 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.08-4.31 (5H, m), 7.04-7.17 (2H, m), 7.29 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.42-7.55 (4H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 2.6), 8.69 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 11.58 (1H, s).

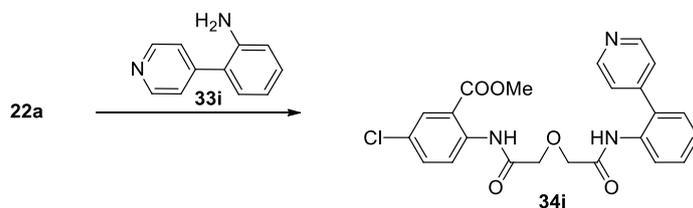
**Methyl 2-[(2-{[4'-(acetylamino)-4-methylbiphenyl-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)acetyl]amino}-5-chlorobenzoate (34h)**



**34g** の合成法と同様の方法により **22a** および *N*-(3'-amino-4'-methylbiphenyl-4-yl)acetamide (**33h**) から76%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.07 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.37 (2H, s), 7.31 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz), 7.50-7.73 (5H, m), 7.73 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz), 7.94 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.60 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 9.38 (1H, s), 10.02 (1H, s), 11.45 (1H, s).

**Methyl 5-chloro-2-[(2-oxo-2-{[2-(pyridin-4-yl)phenyl]amino}ethoxy)acetyl]amino}-benzoate (34i)**

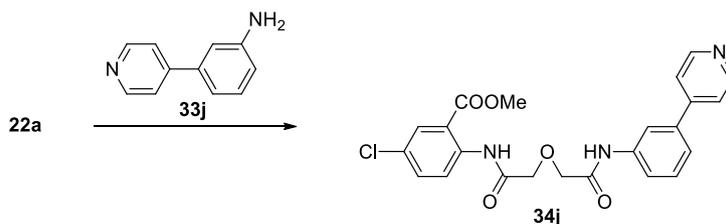


**34a** の合成法と同様の方法により **22a** および 2-(pyridin-4-yl)aniline (**33i**) から22%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.66 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.19 (2H, s), 7.28-7.50 (6H, m), 7.54 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.56-8.74 (4H, m), 11.69 (1H, s).

**Methyl 5-chloro-2-[(2-oxo-2-{[3-(pyridin-4-yl)phenyl]amino}ethoxy)acetyl]amino}-**

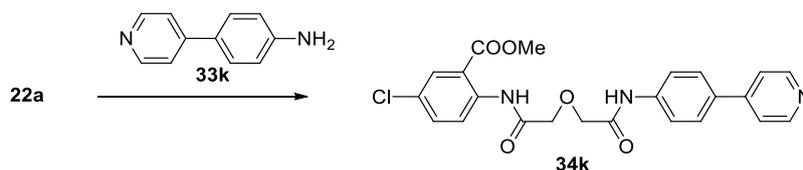
### benzoate (34j)



**34a**の合成法と同様の方法により **22a** および 3-(pyridin-4-yl)aniline (**33j**) から 82% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.41-7.79 (6H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.11 (1H, s), 8.65-8.69 (2H, m), 8.78 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 8.94 (1H, s), 11.87 (1H, s).

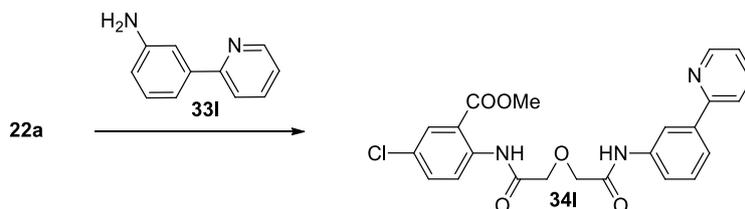
### Methyl 5-chloro-2-((2-oxo-2-((4-(pyridin-4-yl)phenyl)amino)ethoxy)acetyl)amino)benzoate (34k)



**34a**の合成法と同様の方法により **22a** および 4-(pyridin-4-yl)aniline (**33k**) から 85% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.89 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.30 (2H, s), 7.48-7.69 (5H, m), 7.86-7.92 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.60-8.73 (2H, m), 8.79 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.93 (1H, s), 11.89 (1H, s).

### Methyl 5-chloro-2-((2-oxo-2-((3-(pyridin-2-yl)phenyl)amino)ethoxy)acetyl)amino)benzoate (34l)

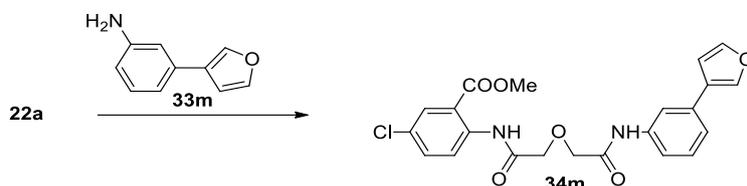


**34a**の合成法と同様の方法により **22a** および 3-(pyridin-2-yl)aniline (**33l**) から 79% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.74 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.30 (2H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.53 (1H, m), 7.54 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.70-7.80 (3H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.25-8.30 (1H, m), 8.26-8.70 (1H, m), 8.79 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.95 (1H, s), 11.99

(1H, s).

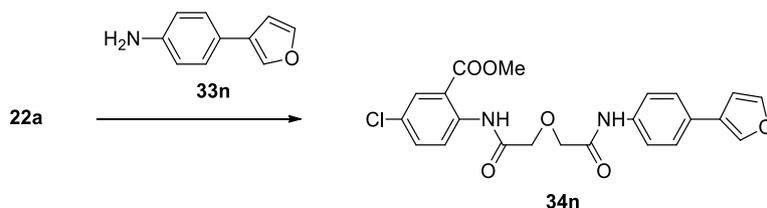
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[[3-(furan-3-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino}benzoate (34m)**



**34a**の合成法と同様の方法により **22a**および3-(furan-3-yl)aniline (**33m**) から89%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.75 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.29 (2H, s), 6.69 (1H, dd,  $J = 2.0, 1.0$  Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.6$ ), 7.48 (1H, dd,  $J = 1.7, 1.5$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.84 (1H, s), 11.93 (1H, s).

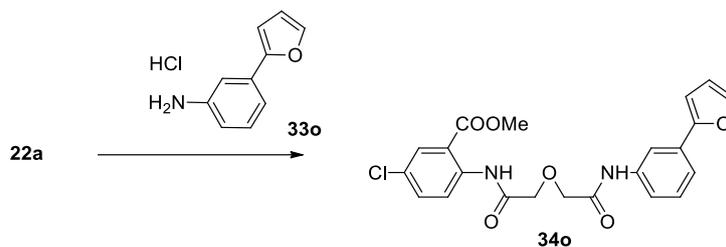
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[[4-(furan-3-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino}benzoate (34n)**



**34a**の合成法と同様の方法により **22a**および4-(furan-3-yl)aniline (**33n**) から84%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.87 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.66-6.71 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.69-7.79 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.83 (1H, s), 11.91 (1H, s).

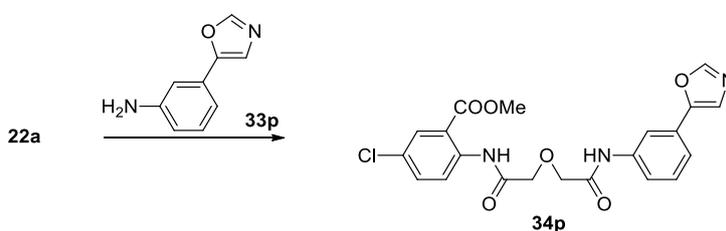
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[[3-(furan-2-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino}benzoate (34o)**



**34a** の合成法と同様の方法により **22a** および 3-(furan-2-yl)aniline hydrochloride (**33o**) (DMA 中で等量の Et<sub>3</sub>N を加えて中和) から 77%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.79 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.29 (2H, s), 6.48 (1H, dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz), 6.67 (1H, d, *J* = 3.4 Hz), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz), 7.76-7.74 (1H, m), 7.92-7.98 (1H, m), 8.05 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.79 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.86 (1H, s), 11.96 (1H, s).

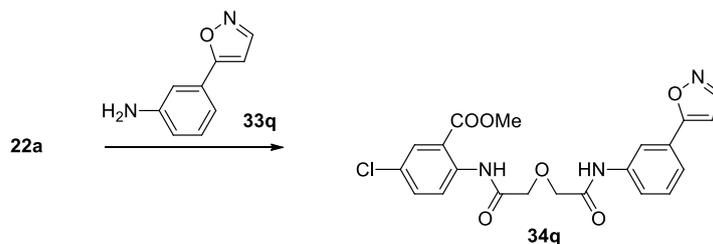
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[[3-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (34p)**



**34g**の合成法と同様の方法により **22a**および3-(1,3-oxazol-5-yl)aniline (**33p**) から65%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.83 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.35 (2H, s), 7.42-7.52 (2H, m), 7.50-7.68 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.75 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.63 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 9.96 (1H, s), 11.47 (1H, s).

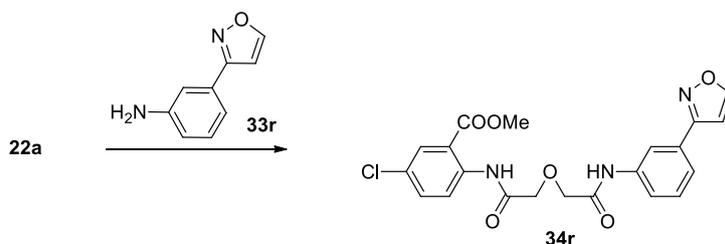
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[[3-(1,2-oxazol-5-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (34q)**



**34g**の合成法と同様の方法により **22a**および3-(1,2-oxazol-5-yl)aniline (**33q**) から87%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.84 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.31 (2H, s), 6.56 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.46 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 7.55-7.62 (1H, m), 7.91 (1H, ddd,  $J = 8.0, 1.7, 1.2$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.14 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.96 (1H, s), 11.92 (1H, s).

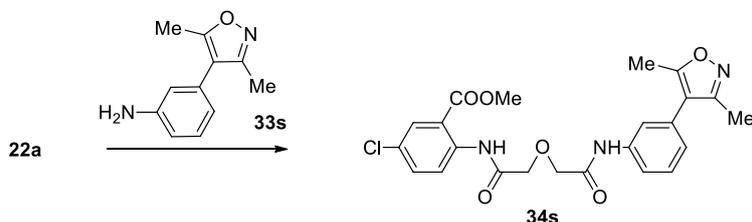
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[[3-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]amino}-2-oxoethoxy)acetyl]amino}-benzoate (34r)**



**34g**の合成法と同様の方法により **22a** および 3-(1,2-oxazol-3-yl)aniline (**33r**) から 82% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.31 (2H, s), 6.69 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.46 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 7.70 (1H, dt,  $J = 7.9, 1.2$  Hz), 7.91-7.98 (1H, m), 8.05 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.15 (1H, t,  $J = 1.2$  Hz), 8.48 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz), 8.96 (1H, br s), 11.96 (1H, br s).

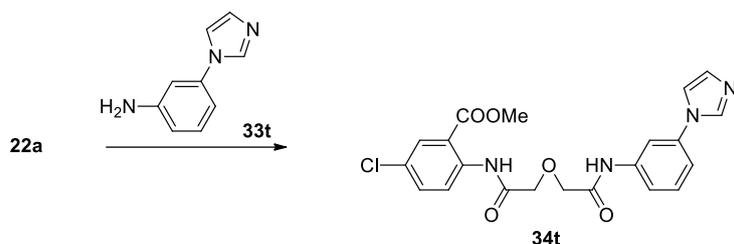
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[[3-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]amino}-2-oxoethoxy)acetyl]amino}benzoate (34s)**



**34a**の合成法と同様の方法により **22a** および 3-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)aniline (**33s**) から 82% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.29 (2H, s), 7.01-7.09 (1H, m), 7.40 (1H, dd,  $J = 8.0, 7.8$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz), 7.57-7.66 (1H, m), 7.81 (1H, dd,  $J = 1.8, 1.7$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 8.87 (1H, s), 11.85 (1H, s).

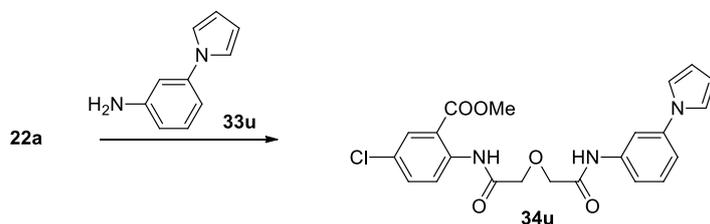
**Methyl 5-chloro-2-[(2-[[3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]amino}-2-oxoethoxy)acetyl]amino}-benzoate (34t)**



**34g**の合成法と同様の方法により **22a** および 3-(1*H*-imidazol-1-yl)aniline (**33t**) から 29% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.76 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.30 (2H, s), 7.14-7.33 (3H, m), 7.44 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.60-7.70 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.99-8.07 (2H, m), 8.78 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.97 (1H, s), 11.82 (1H, s).

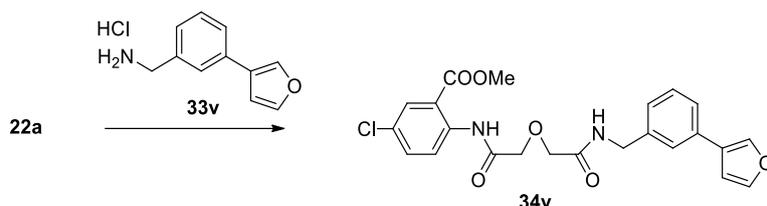
**Methyl 5-chloro-2-[[2-oxo-2-[[3-(1*H*-pyrrol-1-yl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]benzoate (**34u**)**



**34g**の合成法と同様の方法により **22a** および 3-(1*H*-pyrrol-1-yl)aniline (**33u**) から 60% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.29 (2H, s), 6.34 (2H, t,  $J = 2.2$  Hz), 7.08 (2H, t,  $J = 2.2$  Hz), 7.19 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.0, 0.9$  Hz), 7.38 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.90 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.89 (1H, s), 11.88 (1H, s).

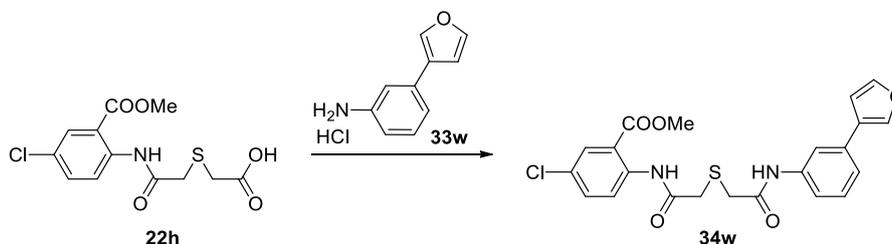
**Methyl 5-chloro-2-[[2-[[3-(furan-3-yl)benzyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino]benzoate (**34v**)**



**34a** の合成法と同様の方法により **22a** および 1-[3-(furan-3-yl)phenyl]methanamine hydrochloride (**33v**) (DMA 中で等量の  $\text{Et}_3\text{N}$  を加えて中和) から 77% の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.58 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.65 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 6.63-6.69 (1H, m), 7.19-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 7.68-7.73 (1H, m), 7.73-7.82 (1H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.74 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 11.83 (1H, s).

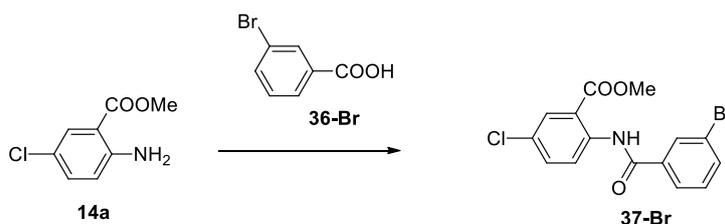
**Methyl 5-chloro-2-(((2-([3-(furan-3-yl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)sulfanyl)acetyl)amino)-benzoate (34w)**



**34g**の合成法と同様の方法により**22h**および3-(furan-3-yl)aniline hydrochloride (**33w**) (DMA中で等量のEt<sub>3</sub>Nを加えて中和)から65%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.50 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.65-6.69 (1H, m), 7.17-7.32 (2H, m), 7.36-7.49 (3H, m), 7.65-7.74 (2H, m), 7.93 (1H, *J* = 2.6 Hz), 8.60 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 8.87 (1H, s), 11.53 (1H, s).

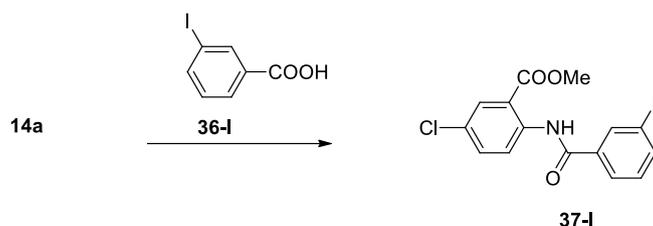
**Methyl 2-((3-bromophenyl)carbonyl)amino)-5-chlorobenzoate (37-Br)**



3-Bromobenzoic acid (**36-Br**) (10.0 g, 49.7 mmol) およびDMF (触媒量) のTHF (100 mL) 溶液に0°Cでoxalyl dichloride (74.6 mmol) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣に0°Cで**14a** (49.7 mmol) のDMA (80 mL) を滴下し、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応混合液にNaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えてEtOAcで抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/1) で分離精製することにより表題化合物を得た (11.5 g, 63%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.99 (3H, s), 7.40 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz), 7.70 (1H, ddd, *J* = 7.9, 1.8, 1.0 Hz), 7.92 (1H, ddd, *J* = 7.9, 1.8, 1.0 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.18 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 8.87 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 11.97 (1H, s).

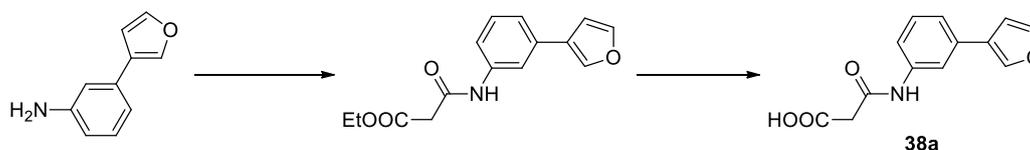
**Methyl 5-chloro-2-((3-iodophenyl)carbonyl)amino)benzoate (37-I)**



**37-Br**の合成法と同様の方法により**14a**および3-iodobenzoic acid (**36-I**) から80%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.26 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz), 7.86-7.99 (2H, m), 8.05 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.38 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz), 8.87 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 11.95 (1H, s).

### 3-[[3-(Furan-3-yl)phenyl]amino]-3-oxopropanoic acid (**38a**)



#### i) エステルの合成法

3-(Furan-3-yl)aniline (1.00 g, 6.28 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.04 g, 7.54 mmol) および ethyl malonylchloride (1.04 g, 6.91 mmol) の THF (10 mL) 混合溶液を室温で12時間攪拌した。反応終了後、EtOAcを添加し、不溶物を濾去し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/*n*-hexane=1/5 $\rightarrow$ 1/2) で分離精製することにより ethyl 3-[[3-(furan-3-yl)phenyl]amino]-3-oxopropanoateを得た (1.59 g, 93%)。

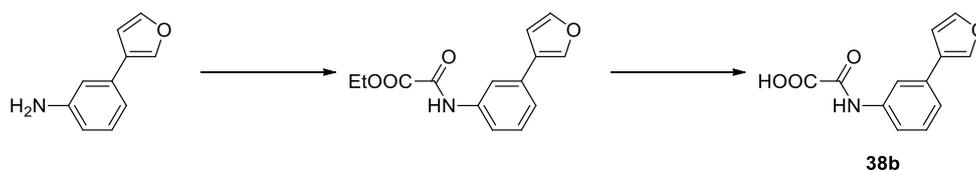
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.49 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.70 (1H, dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz), 7.24 (1H, dt,  $J = 7.7, 1.5$  Hz), 7.33 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.41-7.50 (2H, m), 7.68-7.78 (2H, m), 9.31 (1H, s).

#### ii) カルボン酸の合成法

i)で得られた ethyl 3-[[3-(furan-3-yl)phenyl]amino]-3-oxopropanoate (1.59 g, 5.82 mmol) の THF (15 mL) 溶液に1N NaOH 水溶液 14.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1N HCl を加えた後、有機溶媒を減圧留去した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄した。得られた粗生成物を EtOAc および *n*-hexane の混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を得た (1.09 g, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.38 (2H, s), 6.86 (1H, dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz), 7.28-7.39 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 8.09-8.14 (1H, m), 10.20 (1H, s), 12.68 (1H, br s).

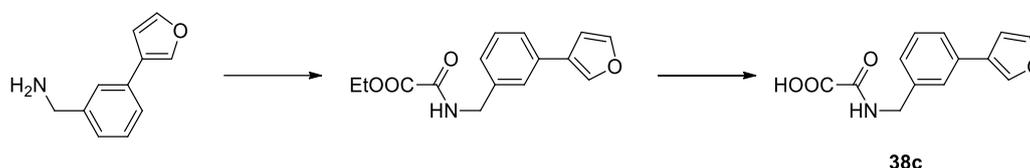
### [[3-(Furan-3-yl)phenyl]amino](oxo)acetic acid (**38b**)



**38a**のエステルの合成法と同様の方法により 3-(furan-3-yl)aniline および ethyl chloro(oxo)acetate から98%の収率で Ethyl {[3-(furan-3-yl)phenyl]amino}(oxo)acetate を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.42 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.70 (1H, dd, *J* = 1.8, 1.0 Hz), 7.27-7.42 (2H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.75 (1H, t, *J* = 1.0 Hz), 7.83 (1H, *J* = 1.8 Hz), 8.91 (1H, s).

次いで、**38a**のカルボン酸の合成法と同様の方法により ethyl {[3-(furan-3-yl)phenyl]amino}(oxo)acetate から74%の収率で表題化合物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 6.84-6.89 (1H, m), 7.31-7.43 (2H, m), 7.62-7.73 (1H, m), 7.76 (1H, t, *J* = 1.7 Hz), 7.94-7.99 (1H, m), 8.09-8.14 (1H, m), 10.69 (1H, s).

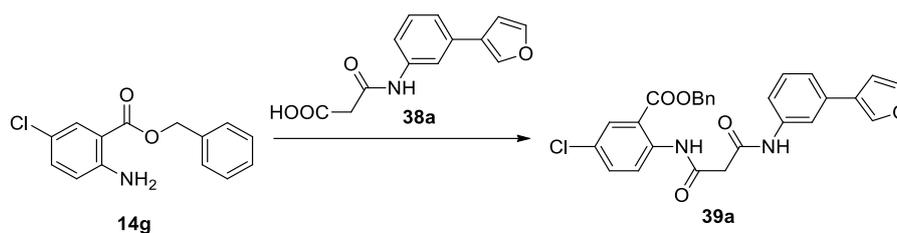
#### {[3-(Furan-3-yl)benzyl]amino}(oxo)acetic acid (38c)



**38a**のエステルの合成法と同様の方法により 1-[3-(furan-3-yl)phenyl]methanamine および ethyl chloro(oxo)acetate から50%の収率で Ethyl {[3-(furan-3-yl)benzyl]amino}(oxo)acetate を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.36 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.55 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 6.70 (1H, dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz), 7.15-7.24 (1H, m), 7.31-7.51 (5H, m), 7.72-7.76 (1H, m).

次いで、**38a**のカルボン酸の合成法と同様の方法により ethyl {[3-(furan-3-yl)benzyl]amino}(oxo)acetate から73%の収率で表題化合物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.35 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 6.93 (1H, dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.34 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.46-7.55 (2H, m), 7.75 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 8.16 (1H, s), 9.40 (1H, t, *J* = 6.3 Hz).

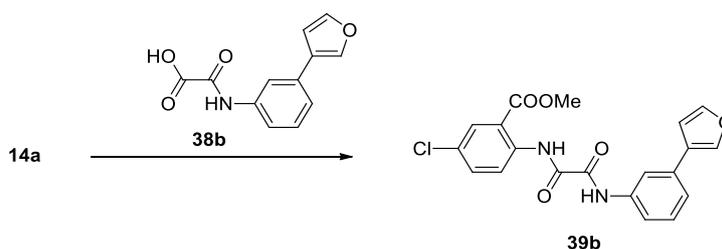
#### Benzyl 5-chloro-2-[(3-{[3-(furan-3-yl)phenyl]amino}-3-oxopropanoyl)amino]benzoate (39a)



**37-Br** の合成法と同様の方法により **14g** および 3-[[3-(furan-3-yl)phenyl]amino]-3-oxopropanoic acid (**38a**) から48%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.59 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.67-6.72 (1H, m), 7.20-7.57 (10H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.46 (1H, s), 11.42 (1H, s).

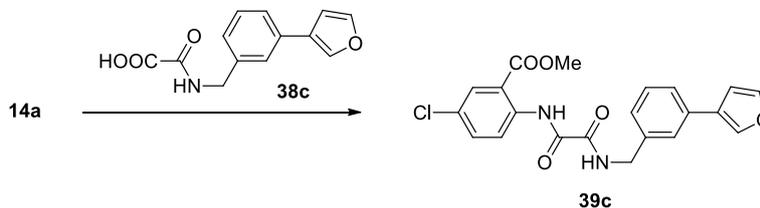
### Methyl 5-chloro-2-[[[3-(furan-3-yl)phenyl]amino](oxo)acetyl]amino]benzoate (**39b**)



**37-Br** の合成法と同様の方法により **14a** および [[3-(furan-3-yl)phenyl]amino](oxo)acetic acid (**38b**) から89%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02 (3H, s), 6.69-6.75 (1H, m), 7.27-7.45 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.51-7.59 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.54-7.80 (1H, m), 7.93-7.99 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 9.29 (1H, s), 12.83 (1H, s).

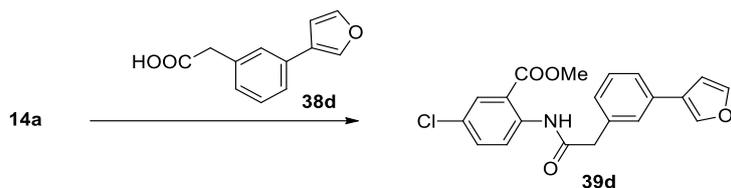
### Methyl 5-chloro-2-[[[3-(furan-3-yl)benzyl]amino](oxo)acetyl]amino]benzoate (**39c**)



**37-Br** の合成法と同様の方法により **14a** および [[3-(furan-3-yl)benzyl]amino](oxo)acetic acid (**38c**) から 53%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.00 (3H, s), 4.58 (1H, s), 4.61 (1H, s), 6.70 (1H, dd,  $J = 1.9, 0.9$  Hz), 7.19-7.27 (1H, m), 7.31-7.50 (4H, m), 7.54 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 1.4, 0.9$  Hz), 7.80 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.70 (1H, s).

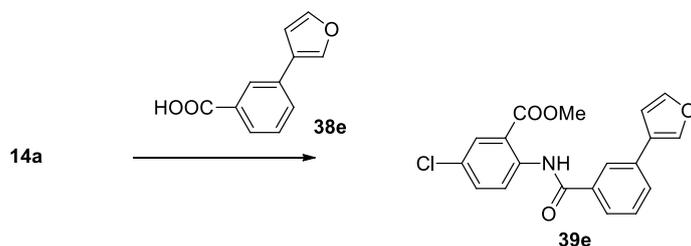
### Methyl 5-chloro-2-([3-(furan-3-yl)phenyl]acetyl]amino)benzoate (**39d**)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a** および 3-(furan-3-yl)phenyl]acetic acid (**38d**) から89%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.78 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.74 (1H, dd,  $J = 1.9, 0.8$  Hz), 7.22-7.54 (6H, m), 7.78 (1H, dd,  $J = 1.5, 0.8$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.01 (1H, s).

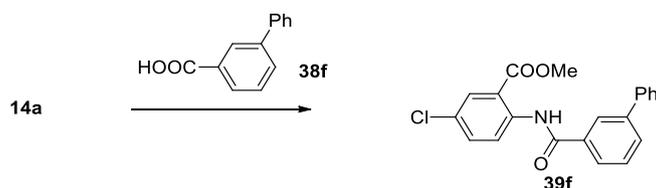
#### Methyl 5-chloro-2-([3-(furan-3-yl)phenyl]carbonyl)amino)benzoate (**39e**)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a** および 3-(furan-3-yl)benzoic acid (**38e**) から67%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.89 (3H, s), 7.04-7.08 (1H, m), 7.62 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.72-7.94 (4H, m), 7.95 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.17 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.49 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.44 (1H, s).

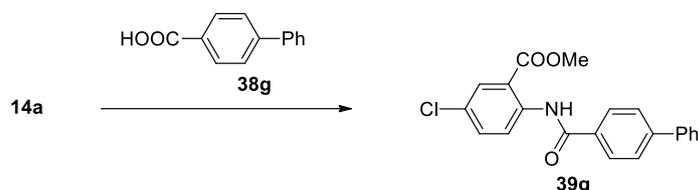
#### Methyl 2-[(biphenyl-3-ylcarbonyl)amino]-5-chlorobenzoate (**39f**)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a** および biphenyl-3-carboxylic acid (**38f**) から88%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.34-7.73 (7H, m), 7.80 (1H, ddd,  $J = 7.8, 1.7, 1.2$  Hz), 7.98 (1H, d.dd,  $J = 7.8, 1.7, 1.2$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.29 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz), 8.95 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 12.05 (1H, s).

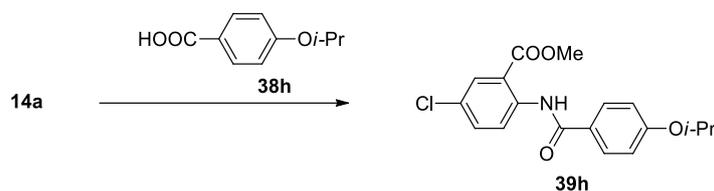
### Methyl 2-[(biphenyl-4-ylcarbonyl)amino]-5-chlorobenzoate (39g)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a** および biphenyl-4-carboxylic acid (**38g**) から 78% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.33-7.53 (3H, m), 7.56 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 7.71-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.07-8.14 (2H, m), 8.95 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 12.02 (1H, s).

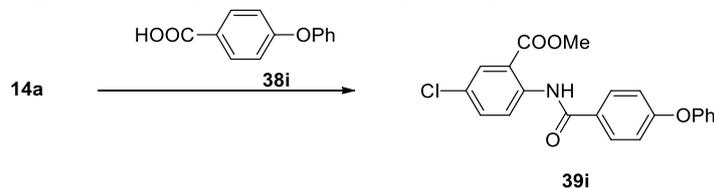
### Methyl 5-chloro-2-([4-(propan-2-yloxy)phenyl]carbonyl)amino)benzoate (39h)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a** および 4-(propan-2-yloxy)benzoic acid (**38h**) から 92% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 3.98 (3H, s), 4.65 (1H, sext.,  $J = 6.2$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.54 (2H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.92 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 11.86 (1H, s).

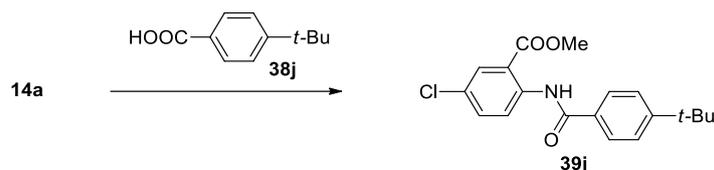
### Methyl 5-chloro-2-[(4-phenoxyphenyl)carbonyl]amino)benzoate (39i)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a** および 4-phenoxybenzoic acid (**38i**) から 89% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.97 (3H, s), 7.05-7.24 (5H, m), 7.41 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.98-8.06 (3H, m), 8.92 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 11.92 (1H, s).

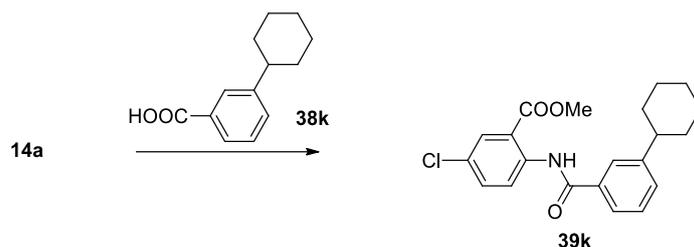
### Methyl 2-[(4-tert-butylphenyl)carbonyl]amino)-5-chlorobenzoate (39j)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a**および4-*tert*-butylbenzoic acid (**38j**) から91%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (9H, s), 3.97 (3H, s), 7.50-7.59 (3H, m), 7.93-8.01 (2H, m), 8.05 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.94 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.94 (1H, s).

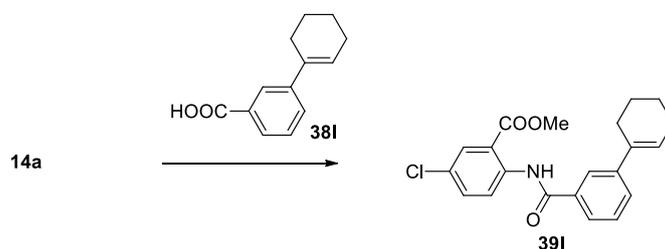
#### Methyl 5-chloro-2-[(3-cyclohexylphenyl)carbonyl]amino}benzoate (**39k**)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a**および3-cyclohexylbenzoic acid (**38k**) から80%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18-2.01 (10H, m), 2.51-2.72 (1H, m), 3.98 (3H, s), 7.37-7.49 (2H, m), 7.56 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 7.79-7.86 (1H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.93 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.93 (1H, s).

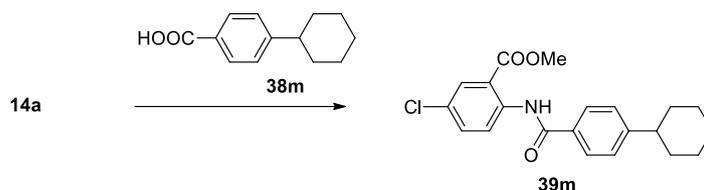
#### Methyl 5-chloro-2-([3-(cyclohex-1-en-1-yl)phenyl]carbonyl)amino}benzoate (**39l**)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a**および3-(cyclohex-1-en-1-yl)benzoic acid (**38l**) から83%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56-1.90 (4H, m), 2.18-2.32 (2H, m), 2.41-2.54 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.22-6.30 (1H, m), 7.45 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 7.58 (1H, dt,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.84 (1H, dt,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 8.03-8.09 (2H, m), 8.93 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.95 (1H, s).

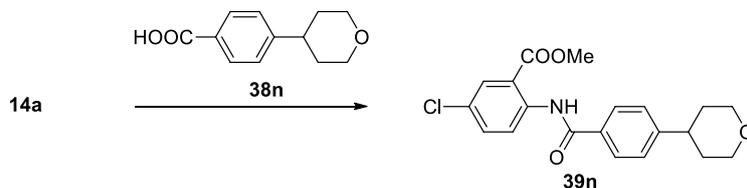
### Methyl 5-chloro-2-[(4-cyclohexylphenyl)carbonyl]amino}benzoate (39m)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a**および4-cyclohexylbenzoic acid (**38m**) から97%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14-1.58 (5H, m), 1.68-2.00 (5H, m), 2.46-2.69 (1H, m), 3.98 (3H, s), 7.31-7.40 (2H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz) 7.90-8.00 (2H, m), 8.05 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.93 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.91 (1H, s).

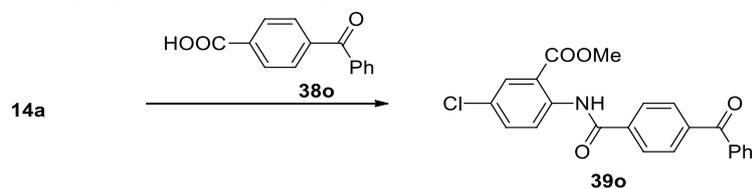
### Methyl 5-chloro-2-([4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]carbonyl)amino}benzoate (39n)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a**および4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzoic acid (**38n**) から29%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71-1.98 (4H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 3.47-3.65 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.03-4.18 (2H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 7.49-8.02 (2H, m), 7.06 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.93 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.94 (1H, s).

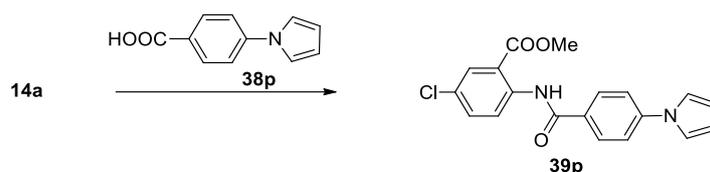
### Methyl 5-chloro-2-([4-(phenylcarbonyl)phenyl]carbonyl)amino}benzoate (39o)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a**および4-(phenylcarbonyl)benzoic acid (**38o**) から88%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.90 (3H, s), 7.54-7.84 (5H, m), 7.88-7.97 (3H, m), 8.06-8.14 (2H, m), 8.48 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.52 (1H, s).

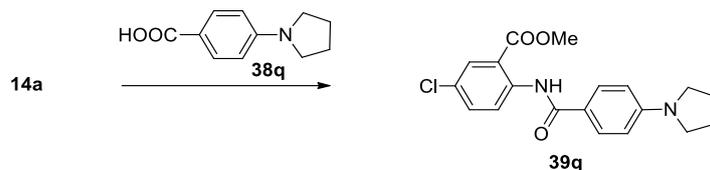
### Methyl 5-chloro-2-([4-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]carbonyl)amino}benzoate (39p)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a**および4-(1*H*-pyrrol-1-yl)benzoic acid (**38p**) から98%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.94 (3H, s), 6.40 (2H, t,  $J = 2.2$  Hz), 7.19 (2H, t,  $J = 2.2$  Hz), 7.49 (2H, m), 7.57 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.07-8.15 (2H, m), 8.93 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.01 (1H, s).

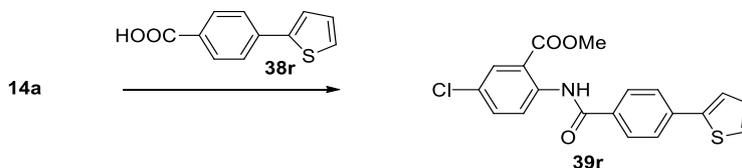
#### Methyl 5-chloro-2-([4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]carbonyl)amino)benzoate (**39q**)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a**および4-(pyrrolidin-1-yl)benzoic acid (**38q**) から43%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.97-2.12 (4H, m), 3.30-3.43 (4H, m), 3.97 (3H, s), 6.55-6.65 (2H, m), 7.51 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 7.88-7.98 (2H, m), 8.02 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.95 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 11.77 (1H, s).

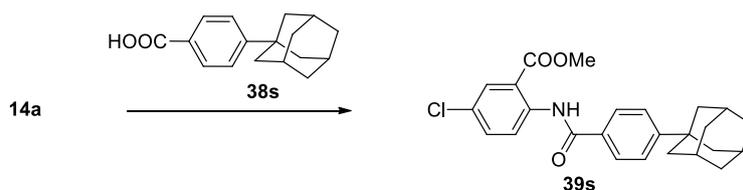
#### Methyl 5-chloro-2-([4-(thiophen-2-yl)phenyl]carbonyl)amino)benzoate (**39r**)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a**および4-(thiophen-2-yl)benzoic acid (**38r**) から90%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.13 (1H, dd,  $J = 5.1, 3.7$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 1.1$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 5.1, 1.1$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J = 3.7, 1.1$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 7.71-7.81 (2H, m), 8.00-8.09 (2H, m), 8.94 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 12.01 (1H, s).

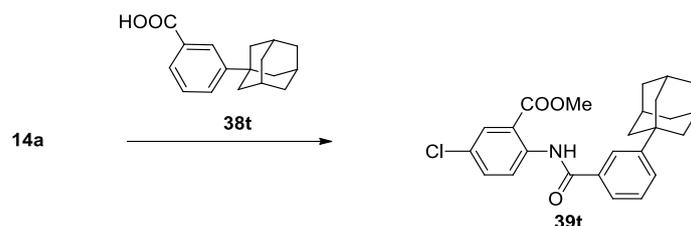
#### Methyl 2-([4-(adamantan-1-yl)phenyl]carbonyl)amino)-5-chlorobenzoate (**39s**)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a** および 4-(adamantan-1-yl)benzoic acid (**38s**) から45%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77-1.82 (6H, m), 1.91-1.96 (6H, m), 2.11-2.16 (3H, m), 3.98 (3H, s), 7.49-7.58 (3H, m), 7.98 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.94 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.93 (1H, s).

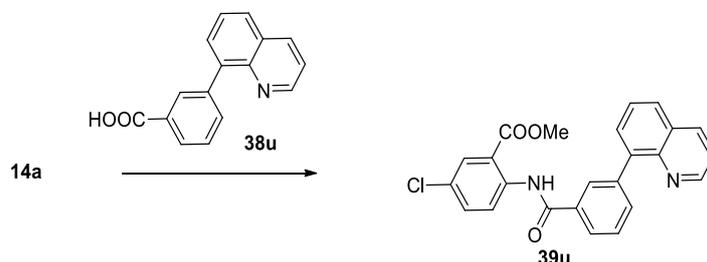
#### Methyl 2-({3-(adamantan-1-yl)phenyl}carbonyl)amino)-5-chlorobenzoate (**39t**)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a** および 3-(adamantan-1-yl)benzoic acid (**38t**) から90%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77-2.82 (6H, m), 1.96-2.01 (6H, m), 2.10-2.15 (3H, m), 3.98 (3H, s), 7.42-7.61 (3H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 8.05-8.10 (4H, m), 8.94 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 11.96 (1H, s).

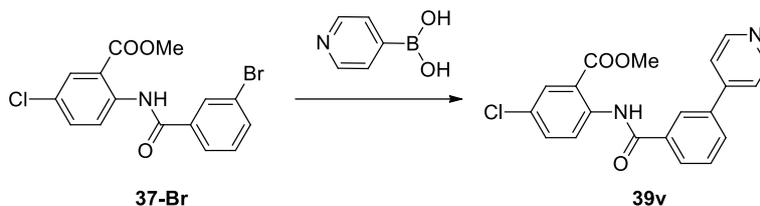
#### Methyl 5-chloro-2-({3-(quinolin-8-yl)phenyl}carbonyl)amino)benzoate (**39u**)



**37-Br**の合成法と同様の方法により **14a** および 3-(quinolin-8-yl)benzoic acid (**38u**) から81%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.95 (3H, s), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.4, 4.0$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.64-7.70 (2H, m), 7.82 (1H, dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 7.95 (1H, dt,  $J = 8.4, 1.4$  Hz), 8.02-8.08 (2H, m), 8.24 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz), 8.40 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz), 8.93-9.01 (2H, m), 12.03 (1H, s).

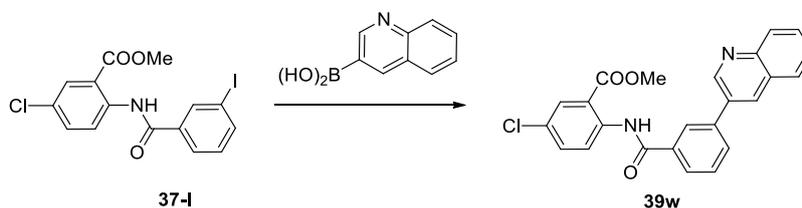
### Methyl 5-chloro-2-([3-(pyridin-4-yl)phenyl]carbonyl)amino)benzoate (39v)



31a-1の合成法と同様の方法により 37-Br および pyridin-4-ylboronic acid から 32% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.00 (3H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 7.66 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.85 (1H, ddd,  $J = 7.8, 1.7, 1.2$  Hz), 8.08 (1H, ddd,  $J = 7.8, 1.7, 1.2$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.34 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz), 8.69-8.76 (2H, m), 8.94 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 12.11 (1H, s).

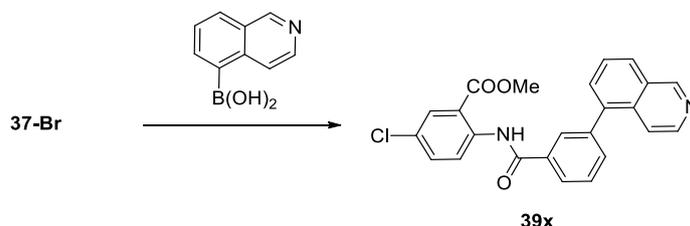
### Methyl 5-chloro-2-([3-(quinolin-3-yl)phenyl]carbonyl)amino)benzoate (39w)



31a-1の合成法と同様の方法により 37-I および quinolin-3-ylboronic acid から 67% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.00 (3H, s), 7.56-7.82 (4H, m), 7.90-7.98 (2H, m), 8.05-8.13 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.42-8.47 (2H, m), 8.97 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 9.27 (2H, d,  $J = 2.6$  Hz), 12.15 (1H, s).

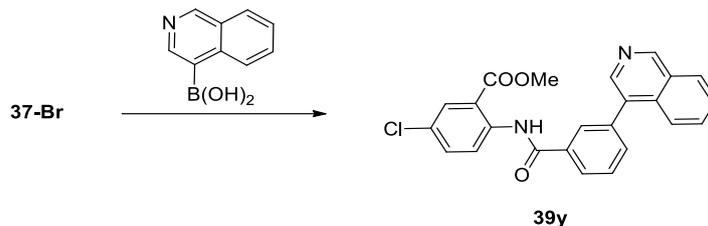
### Methyl 5-chloro-2-([3-(isoquinolin-5-yl)phenyl]carbonyl)amino)benzoate (39x)



31a-1の合成法と同様の方法により 37-Br および isoquinolin-5-ylboronic acid から 75% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.97 (3H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 7.68-7.81 (5H, m), 8.02-8.19 (4H, m), 8.54 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz), 8.94 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 9.34-9.36 (1H, m), 12.10 (1H, s).

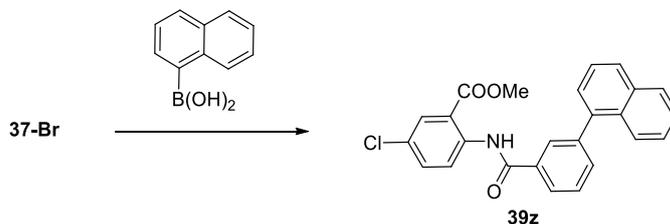
### Methyl 5-chloro-2-([3-(isoquinolin-4-yl)phenyl]carbonyl)amino)benzoate (**39y**)



**31a-1**の合成法と同様の方法により**37-Br**およびisoquinolin-4-ylboronic acidから63%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.96 (3H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.8$  Hz), 7.64-7.78 (4H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.05-8.16 (3H, m), 8.20-8.22 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.94 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 9.31 (1H, s), 12.10 (1H, s).

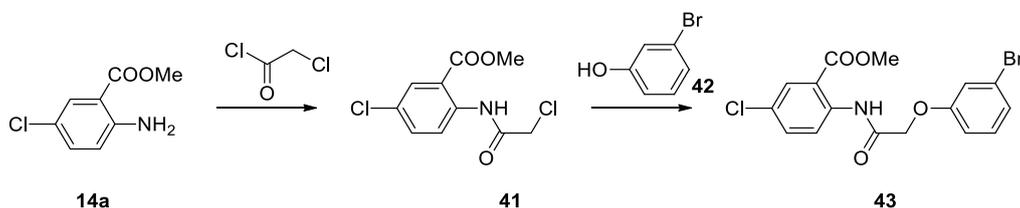
### Methyl 5-chloro-2-([3-(naphthalen-1-yl)phenyl]carbonyl)amino)benzoate (**39z**)



**31a-1**の合成法と同様の方法により**37-Br**およびnaphthalen-1-ylboronic acidから79%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.95 (3H, s), 7.42-7.76 (7H, m), 7.88-7.97 (3H, m), 8.04-8.10 (2H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.94 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 12.05 (1H, s).

### Methyl 2-([(3-bromophenoxy)acetyl]amino)-5-chlorobenzoate (**43**)



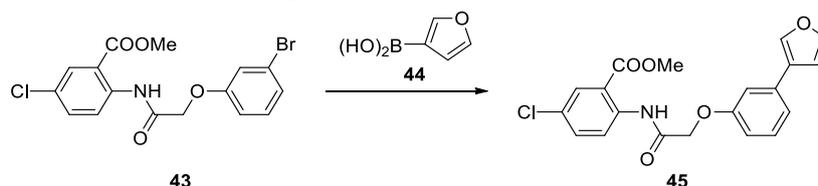
i) **14a** (5.00 g, 26.9 mmol) のDMA (35 mL) 溶液に $\text{Et}_3\text{N}$  (3.00 g, 29.6 mmol) およびchloroacetyl chloride (3.34 g, 29.6 mmol) を加えて室温で攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えた後、 $\text{EtOAc}$ で抽出した。抽出液を飽和 $\text{NaCl}$ 水溶液で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物にIPEを加えて結晶化することによりmethyl 5-chloro-2-[(chloroacetyl)amino]benzoate (**41**) (4.20 g, 59%) を得た。

ii) **41** (1.00 g, 3.82 mmol) のDMF (20 mL) 溶液にpotassium carbonate ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) (1.59 g, 11.5 mmol) および 3-bromophenol (**42**) (0.66 g, 3.82 mmol) を加えて $80^\circ\text{C}$ で2 時間攪拌した。

反応終了後、反応混合物に水を加え、EtOAc で抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物にIPEを加えて結晶化することにより表題化合物を得た (1.11 g, 73%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.91 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.07-7.18 (1H, m), 7.18-7.27 (1H, m), 7.27-7.40 (2H, m), 7.74 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.61 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 11.61 (1H, s).

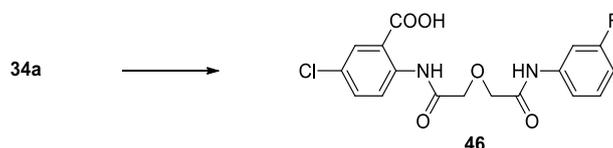
#### Methyl 5-chloro-2-({[3-(furan-3-yl)phenoxy]acetyl}amino)benzoate (45)



アルゴン雰囲気下、methyl 2-{{[3-(bromophenoxy)acetyl]amino}-5-chlorobenzoate (**43**) (0.50 g, 1.3 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.14 g, 0.13 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.61 g, 1.9 mmol) の THF (6 mL) 溶液に 3-furanboronic acid (**44**) (0.21 g, 1.9 mmol) を加えて 6 時間加熱還流した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去した後、EtOAc を加えてシリカゲル pad に通液して不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH=4/1) で分離精製し、次いで IPE で再結晶することにより表題化合物を得た (0.29 g, 59%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.96 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.72 (1H, dd, *J* = 1.9, 1.0 Hz), 6.97 (1H, ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.0 Hz), 7.14-7.25 (2H, m), 7.35 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 7.47-7.56 (2H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 8.03 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.80 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 12.07 (1H, s).

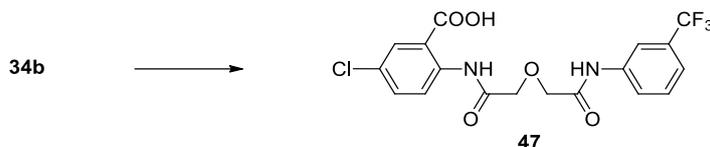
#### 5-Chloro-2-(((2-[(3-fluorophenyl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl)amino)benzoic acid (46)



**34a** (0.46 g, 1.2 mmol) の THF (4.6 mL) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (1.29 mL) を加え、50°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に 1N HCl を加えた後、有機溶媒を減圧留去した。得られた沈殿物を濾取し、水および IPE で洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (0.43 g, 96%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.29 (2H, s), 4.32 (2H, s), 6.85-6.98 (1H, m), 7.28-7.48 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.71 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.69 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 10.01 (1H, s), 11.91 (1H, s). LC/MS (ESI) *m/z*: 381 (M+H)<sup>+</sup>, 379 (M-H)<sup>-</sup>.

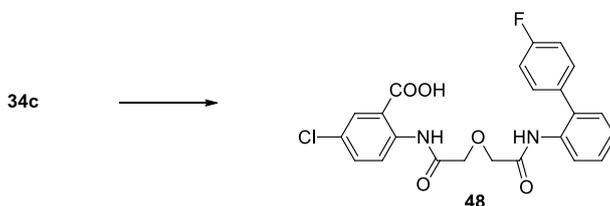
**5-Chloro-2-[[2-oxo-2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]benzoic acid (47)**



**46**の合成法と同様の方法により **34b** から97%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.30 (2H, s), 4.34 (2H, s), 7.44 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.58 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.17 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 10.14 (1H, s), 11.92 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 431 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 429 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

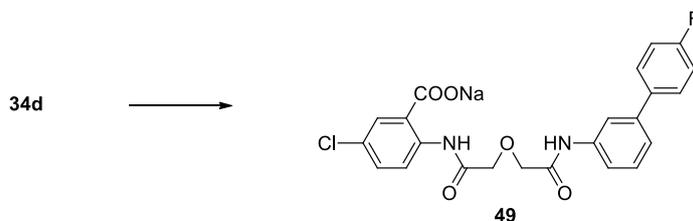
**5-Chloro-2-[[2-[[4'-fluorobiphenyl-2-yl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino]benzoic acid (48)**



**46**の合成法と同様の方法により **34c** から88%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.18 (2H, s), 4.20 (2H, s), 7.04-7.49 (7H, m), 7.70 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.89-7.95 (2H, m), 8.65 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.05 (1H, s), 11.7 (1H, s), 13.9 (1H, br s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 457 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 455 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

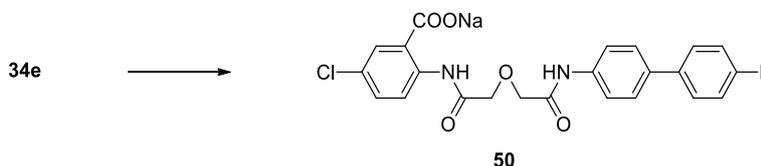
**Sodium 5-chloro-2-[[2-[[4'-fluorobiphenyl-3-yl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino]benzoate (49)**



**34d** (1.85 g, 3.92 mmol) の THF (18.5 mL) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (5.9 mL) を加え、 $50^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。冷却後溶媒を減圧留去した。残渣に水を加えて得られた沈殿物を濾取し、水および IPE で洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (1.60 g, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.18 (2H, s), 4.25 (2H, s), 7.23-7.41 (5H, m), 7.91-8.22 (4H, m), 8.50-8.55 (2H, m), 10.40 (1H, s), 15.11 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 457 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 455 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

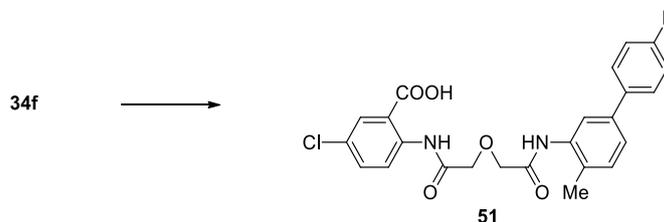
**Sodium 5-chloro-2-[(2-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoate (50)**



**49** の合成法と同様の方法により **34e** から 96%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.18 (2H, s), 4.25 (2H, s), 7.23-7.75 (7H, m), 8.00 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 10.4 (1H, s), 15.07 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 457 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 455 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

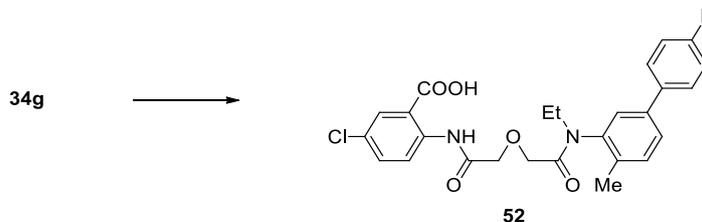
**5-Chloro-2-[(2-[(4'-fluoro-4-methylbiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoic acid (51)**



**46** の合成法と同様の方法により **34f** から 87%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.26 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.36 (2H, s), 7.23-7.43 (4H, m), 7.43-7.82 (4H, m), 7.96 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 9.34 (1H, s), 12.0 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 471 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 469 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

**5-Chloro-2-[(2-[ethyl(4'-fluoro-4-methylbiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoic acid (52)**

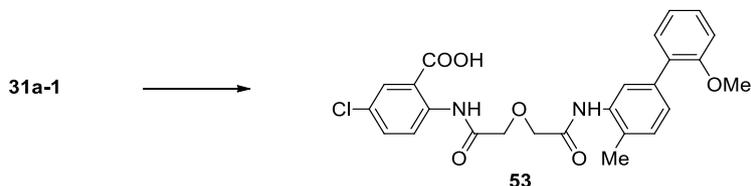


**46** の合成法と同様の方法により **34g** から 79%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 2.24 (3H, s), 3.13-3.35 (1H, m), , 3.72-4.27 (5H, m), 7.19-7.31 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.53-7.79 (5H, m), 7.91 (1H, d,  $J = 2.6$

Hz), 8.63 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.71 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 499 (M+H)<sup>+</sup>, 497 (M-H)<sup>-</sup>.

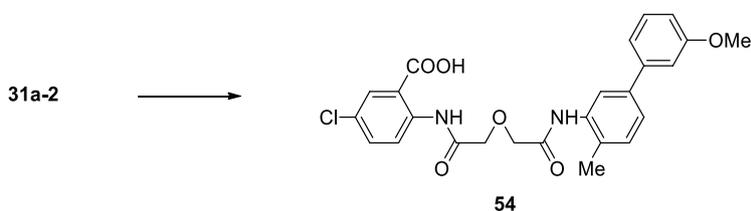
**5-Chloro-2-[(2-[(2'-methoxy-4-methylbiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoic acid (53)**



**46**の合成法と同様の方法により **31a-1** から81%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.25 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.34 (2H, s), 6.95-7.16 (2H, m), 7.18-7.39 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.70 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.25 (1H, s), 11.88 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 483 (M+H)<sup>+</sup>, 481 (M-H)<sup>-</sup>.

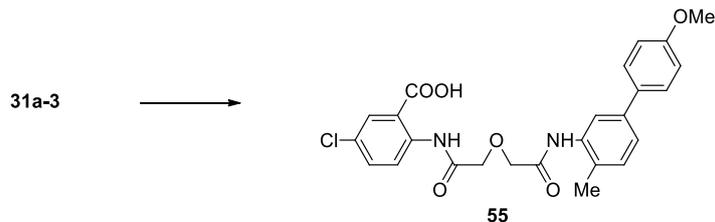
**5-Chloro-2-[(2-[(3'-methoxy-4-methylbiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoic acid (54)**



**46**の合成法と同様の方法により **31a-2** から67%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.26 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.93 (1H, m), 7.10-7.23 (2H, m), 7.28-7.48 (3H, m), 7.70 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.32 (1H, s), 11.89 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 483 (M+H)<sup>+</sup>, 481 (M-H)<sup>-</sup>.

**5-Chloro-2-[(2-[(4'-methoxy-4-methylbiphenyl-3-yl)amino]-2-oxoethoxy)acetyl]amino]benzoic acid (55)**

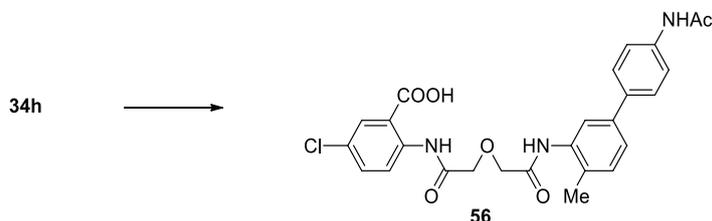


**46**の合成法と同様の方法により **31a-3** から89%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.35 (2H, s), 6.96-7.07 (2H, m), 7.29 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.70 (1H, dd,

$J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.29 (1H, s), 11.89 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 483 (M+H)<sup>+</sup>, 481 (M-H)<sup>-</sup>.

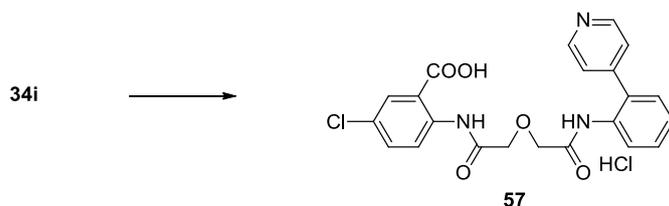
**2-{{2-{{4'-(Acetylamino)-4-methylbiphenyl-3-yl}amino}2-oxoethoxy)acetyl}amino}-5-chlorobenzoic acid (56)**



46の合成法と同様の方法により 34h から 85% の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.07 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.36 (2H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz), 7.51-7.80 (6H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.31 (1H, s), 10.01 (1H, s), 11.91 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 510 (M+H)<sup>+</sup>, 508 (M-H)<sup>-</sup>.

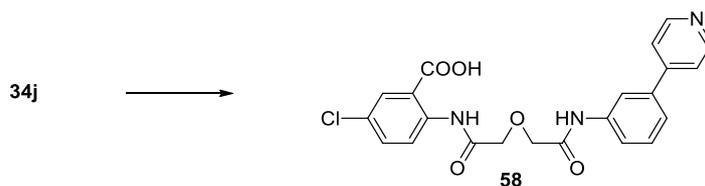
**5-Chloro-2-{{2-oxo-2-{{2-(pyridin-4-yl)phenyl}amino}ethoxy)acetyl}amino}benzoic acid hydrochloride (57)**



46の合成法と同様の方法により 34i から 67% の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.18 (4H, s), 7.38-7.80 (7H, m), 7.94 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.52 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 9.38 (1H, s), 11.89 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 440 (M+H)<sup>+</sup>, 438 (M-H)<sup>-</sup>.

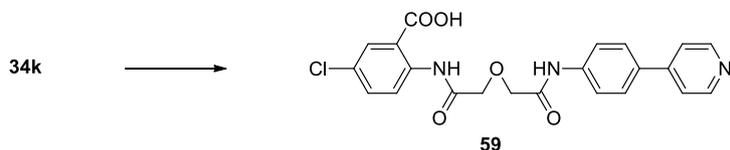
**5-Chloro-2-{{2-oxo-2-{{3-(pyridin-4-yl)phenyl}amino}ethoxy)acetyl}amino}benzoic acid (58)**



46の合成法と同様の方法により 34j から 94% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.31 (2H, s), 4.34 (2H, s), 7.45-7.85 (6H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 8.66-8.70 (3H, m), 9.99 (1H, s), 12.25 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 440 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 438 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

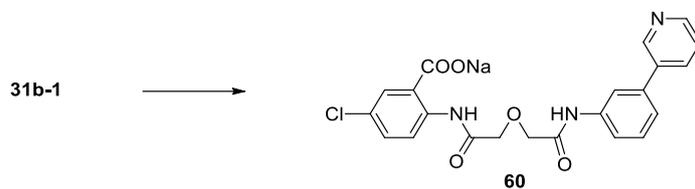
**5-Chloro-2-[[2-oxo-2-[[4-(pyridin-4-yl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]benzoic acid (59)**



**46**の合成法と同様の方法により **34k** から 28% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.27 (2H, s), 4.32 (2H, s), 7.60-8.00 (8H, m), 8.60-8.67 (3H, m), 10.03 (1H, s), 12.52 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 440 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 438 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

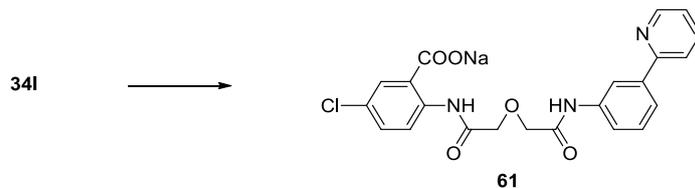
**Sodium 5-chloro-2-[[2-oxo-2-[[3-(pyridin-3-yl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]-benzoate (60)**



**49** の合成法と同様の方法により **31b-1** から 76% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.18 (2H, s), 4.26 (2H, s), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 7.40-7.55 (2H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.20-8.30 (1H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 8.50-8.65 (2H, m), 8.52 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 9.06 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 10.49 (1H, s), 15.16 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 440 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 438 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

**Sodium 5-chloro-2-[[2-oxo-2-[[3-(pyridin-2-yl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]-benzoate (61)**

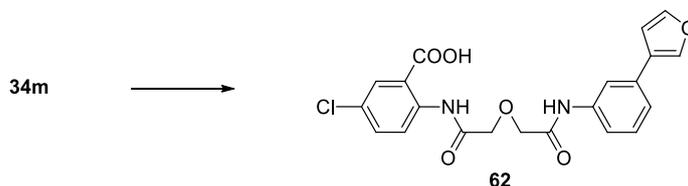


**49** の合成法と同様の方法により **34l** から 91% の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.19 (2H, s), 4.26 (2H, s), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.00 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.20-8.32 (1H, m), 8.32-8.45 (1H, m), 8.54 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 8.60-

8.70 (1H, m), 8.85-8.95 (1H, m), 10.41 (1H, s), 15.09 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 440 (M+H)<sup>+</sup>, 438 (M-H)<sup>-</sup>.

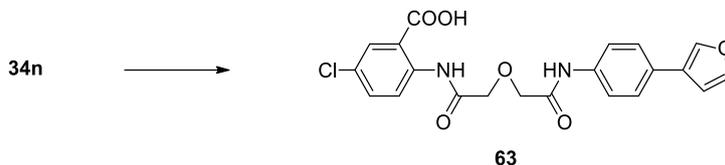
**5-Chloro-2-[[2-[[3-(furan-3-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino]benzoic acid (62)**



**46**の合成法と同様の方法により **34m** から90%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.30 (2H, s), 4.32 (2H, s), 6.87 (1H, dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.71 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 1.8, 1.7$  Hz), 7.86 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.12 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.81 (1H, s), 11.95 (1H, s), 14.06 (1H, br s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 429 (M+H)<sup>+</sup>, 427 (M-H)<sup>-</sup>.

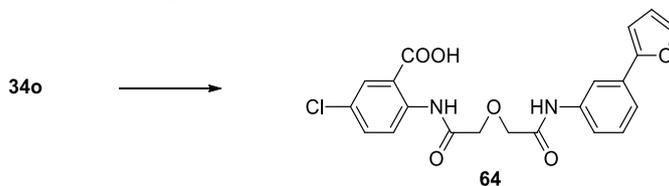
**5-Chloro-2-[[2-[[4-(furan-3-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino]benzoic acid (63)**



**46**の合成法と同様の方法により **34n** から99%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.29 (2H, s), 4.31 (2H, s), 6.90-6.96 (1H, m), 7.57 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.66-7.76 (4H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 9.81 (1H, s), 11.89 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 429 (M+H)<sup>+</sup>, 427 (M-H)<sup>-</sup>.

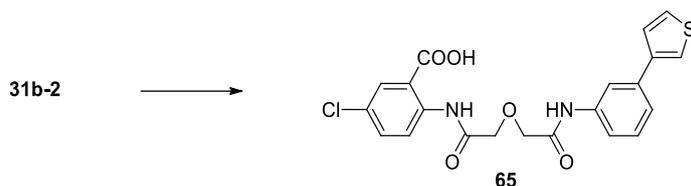
**5-Chloro-2-[[2-[[3-(furan-2-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino]benzoic acid (64)**



**46**の合成法と同様の方法により **34o** から97%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.30 (2H, s), 4.32 (2H, s), 6.60 (1H, dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 7.30-7.48 (2H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.71 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.05-8.10 (1H, m), 8.69 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.87 (1H, s), 11.92 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 429 (M+H)<sup>+</sup>, 427 (M-H)<sup>-</sup>.

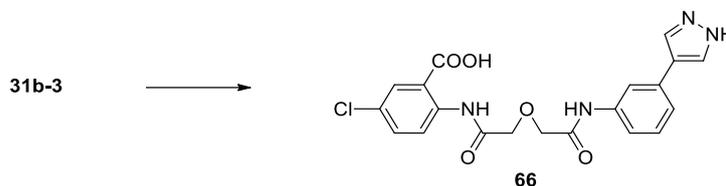
**5-Chloro-2-[[2-oxo-2-[[3-(thiophen-3-yl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]benzoic acid (65)**



46の合成法と同様の方法により **31b-2** から73%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.29 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.38 (1H, dd,  $J = 7.7, 7.6$  Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.50 (1H, dd,  $J = 5.0, 1.3$  Hz), 7.61-7.72 (3H, m), 7.84 (1H, dd,  $J = 2.9, 1.3$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.02-8.06 (1H, m), 8.67 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.86 (1H, s), 12.20 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 445 (M+H) $^+$ , 443 (M-H) $^-$ .

**5-Chloro-2-[[2-oxo-2-[[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]benzoic acid (66)**



i) *tert*-Butyl 4-(3-[[2-[[4-chloro-2-(methoxycarbonyl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino]phenyl)-1H-pyrazole-1-carboxylate (**31b-3**) (70 mg, 0.13 mmol) の EtOAc (2 mL) 溶液に 4N hydrochloric acid/EtOAc solution (2 mL) を滴下して室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去した後、残渣に EtOAc および 1N NaOH を添加し、得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である methyl 5-chloro-2-[[2-oxo-2-[[3-(1H-pyrazol-4-

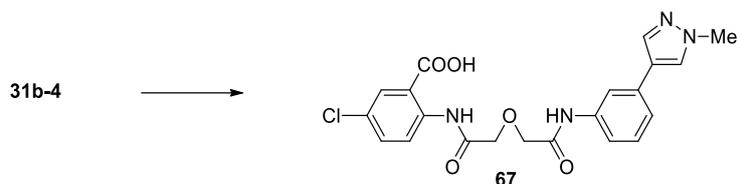
yl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]benzoate (30 mg, 52%) を得た。

ii) 5-Chloro-2-[[2-oxo-2-[[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]benzoate (0.12 g, 0.27 mmol) の THF (1.2 mL) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (0.3 mL) を加え、50°C で 7 時間攪拌した。有機溶媒を減圧留去した後、残渣に 1N HCl を加えた。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄、乾燥することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (0.081 g, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.30 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.25-7.37 (2H, m), 7.47-7.57 (1H, m), 7.71 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.82-7.88 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.99 (2H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.78 (1H, s), 11.97 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 429 (M+H) $^+$ , 427 (M-H) $^-$ .

**5-Chloro-2-[[2-[[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino]-**

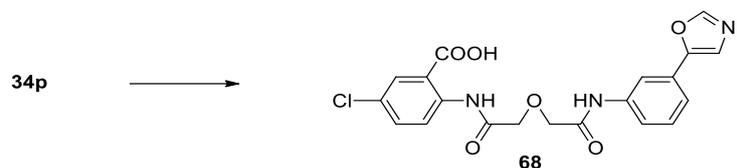
**benzoic acid (67)**



**46**の合成法と同様の方法により **31b-4**から70%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.87 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.24-7.36 (2H, m), 7.44-7.53 (1H, m), 7.71 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.08 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.78 (1H, s), 11.96 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 443 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 441 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

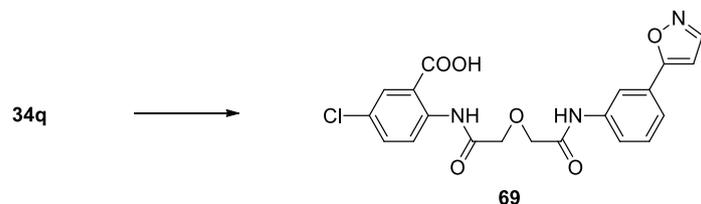
**5-Chloro-2-[[2-[[3-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino}benzoic acid (68)**



**46**の合成法と同様の方法により **34p**から88%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.31 (2H, s), 4.34 (2H, s), 7.38-7.51 (2H, m), 7.61-7.69 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.11 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.97 (1H, s), 11.94 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 430 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 428 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

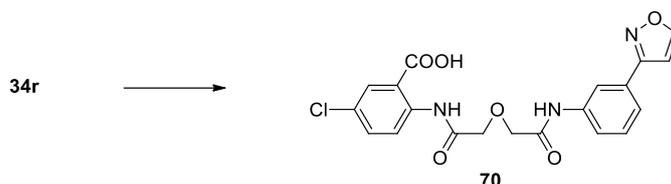
**5-Chloro-2-[[2-[[3-(1,2-oxazol-5-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino}benzoic acid (69)**



**46**の合成法と同様の方法により **34q**から56%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.32 (2H, s), 4.36 (2H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.71 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.62 (1H, dt,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.74-7.82 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.26 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 10.04 (1H, s), 11.95 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 430 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 428 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

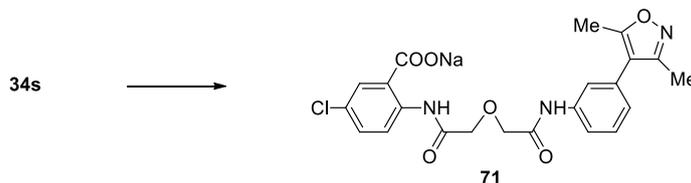
**5-Chloro-2-[[2-[[3-(1,2-oxazol-3-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino}benzoic acid (70)**



**46**の合成法と同様の方法により **34r** から94%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.31 (2H, s), 4.34 (2H, s), 7.10 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.43-7.66 (2H, m), 7.72 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.76-7.86 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 8.71 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.03 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 10.00 (1H, s), 11.95 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 430 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 428 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

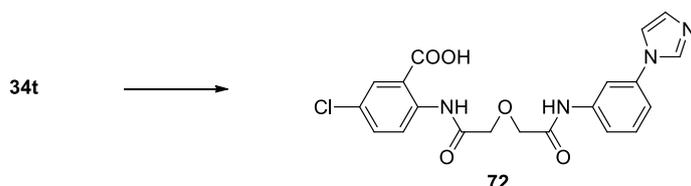
**Sodium 5-chloro-2-[[2-[[3-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino}benzoate (71)**



**49** の合成法と同様の方法により **34s** から 96%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 2.26 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.26 (2H, s), 7.05-7.14 (1H, m), 7.34-7.54 (2H, m), 7.95 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.98-8.08 (2H, m), 8.56 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 10.21 (1H, s), 13.9 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 458 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 456 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

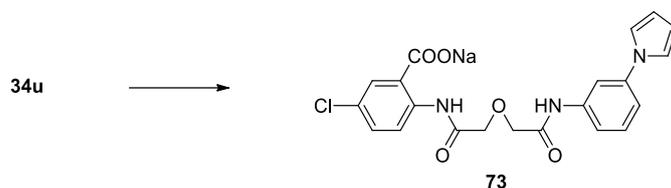
**5-Chloro-2-[[2-[[3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino}benzoic acid (72)**



**46**の合成法と同様の方法により **34t** から75%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.25 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.41-7.57 (3H, m), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz), 7.97-8.06 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 9.20 (1H, s), 10.23 (1H, s), 13.30 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 429 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 427 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

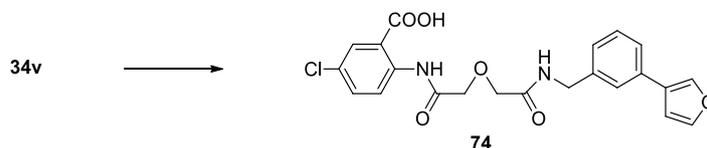
**Sodium 5-chloro-2-[[2-oxo-2-[[3-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]benzoate (73)**



49の合成法と同様の方法により 34u から 93%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.17 (2H, s), 4.25 (2H, s), 6.26 (2H, t,  $J = 2.1$  Hz), 7.27-7.44 (2H, m), 7.39 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz), 7.72 (2H, t,  $J = 2.1$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.11-8.19 (1H, m), 8.44-8.51 (1H, m), 8.52 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 10.47 (1H, s), 15.13 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 428 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 426 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

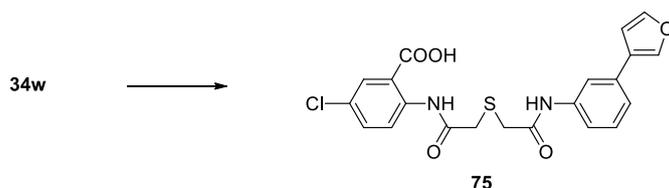
**5-Chloro-2-[[2-[[3-(furan-3-yl)benzyl]amino]-2-oxoethoxy]acetyl]amino]benzoic acid (74)**



46の合成法と同様の方法により 34vから85%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 4.18 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.40 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.89-6.94 (1H, m), 7.20 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.5$  Hz), 7.43-7.55 (2H, m), 7.69 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.71-7.76 (1H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.14 (1H, s), 8.45 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 11.87 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 443 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 441 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

**5-Chloro-2-[[2-[[3-(furan-3-yl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]sulfanyl]acetyl]amino]benzoic acid (75)**

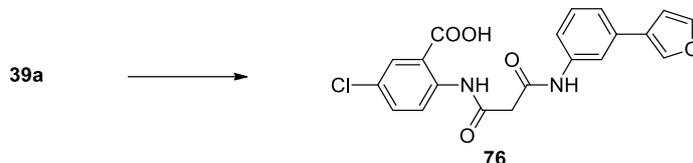


46の合成法と同様の方法により 34wから82%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 3.45 (2H, s), 3.65 (2H, s), 6.76-6.82 (1H, m), 7.21-7.43 (3H, m), 7.60 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.74 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.05 (1H, s), 8.51 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 10.14 (1H, s), 11.64 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 445 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,

443 (M-H)<sup>-</sup>.

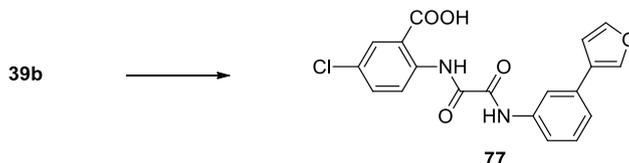
### 5-Chloro-2-[(3-{[3-(furan-3-yl)phenyl]amino}-3-oxopropanoyl)amino]benzoic acid (76)



**39a** (0.42 g, 0.89 mmol) をEtOH (10 mL), THF (10 mL) およびDMF (4 mL) の混合溶媒に溶解し、水素雰囲気下で5% Pd/C (40 mg) を18時間攪拌した。反応終了後、溶液を濾過し、溶媒を減圧留去することにより、ほぼ純粋である表題化合物を得た (0.29 mg, 81%)。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.61 (2H, s), 6.83-6.89 (1H, m), 7.29-7.41 (2H, m), 7.45-7.56 (1H, m), 7.69 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 1.7 Hz), 7.77-7.83 (1H, m), 7.93 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.13 (1H, s), 8.53 (1H, *J* = 9.0 Hz), 10.36 (1H, s), 11.36 (1H, s). LC/MS (ESI) *m/z*: 399 (M+H)<sup>+</sup>, 397 (M-H)<sup>-</sup>.

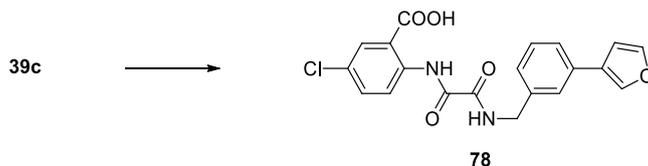
### 5-Chloro-2-[[[3-(furan-3-yl)phenyl]amino](oxo)acetyl]amino]benzoic acid (77)



**46**の合成法と同様の方法により**39b**から29%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 6.90 (1H, dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz), 7.37-7.45 (2H, m), 7.76-7.83 (3H, m), 8.02 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.72 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 10.93 (1H, s), 12.72 (1H, s), 14.23 (1H, br s). LC/MS (ESI) *m/z*: 385 (M+H)<sup>+</sup>, 383 (M-H)<sup>-</sup>. *Anal.* Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 59.31; H, 3.41; N, 7.28. Found: C, 59.24; H, 3.44; N, 7.25.

### 5-Chloro-2-[[[3-(furan-3-yl)benzyl]amino](oxo)acetyl]amino]benzoic acid (78)

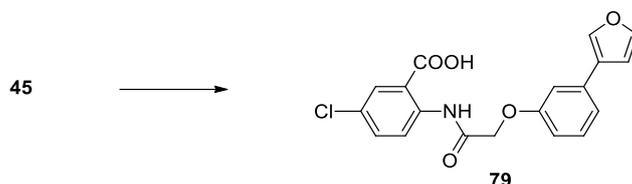


**46**の合成法と同様の方法により**39c**から55%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.43 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 6.94 (1H, dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz), 7.20 (1H, dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz), 7.35 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.51 (1H, dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz), 7.56 (1H, t, *J* = 1.3 Hz), 7.74-7.76 (1H, m), 7.76 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.18 (1H, dd, *J* = 1.4, 0.8 Hz), 8.69 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 9.70 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 12.60 (1H, s). LC/MS (ESI)

$m/z$ : 399 (M+H)<sup>+</sup>, 397 (M-H)<sup>-</sup>.

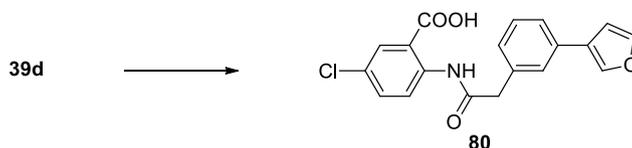
#### 5-Chloro-2-({[3-(furan-3-yl)phenoxy]acetyl}amino)benzoic acid (79)



46の合成法と同様の方法により45から95%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.81 (2H, s), 6.95-7.03 (2H, m), 7.24-7.41 (3H, m), 7.72 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 7.77 (1H, dd, *J* = 1.7, 1.6 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.21-8.26 (1H, m), 8.74 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 12.14 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 372 (M+H)<sup>+</sup>, 370 (M-H)<sup>-</sup>. Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>5</sub>: C, 61.38; H, 3.80; N, 3.77. Found: C, 61.33; H, 3.75; N, 3.77.

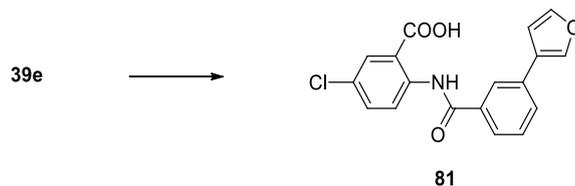
#### 5-Chloro-2-({[3-(furan-3-yl)phenyl]acetyl}amino)benzoic acid (80)



46の合成法と同様の方法により39dから88%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.80 (2H, s), 6.97 (1H, dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.37 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.62 (1H, s), 7.65 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz), 7.75 (1H, t, *J* = 1.7 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.19 (1H, dd, *J* = 1.2, 0.8 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 11.10 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 356 (M+H)<sup>+</sup>, 354 (M-H)<sup>-</sup>.

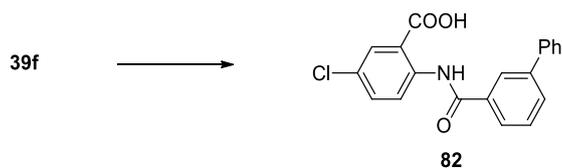
#### 5-Chloro-2-({[3-(furan-3-yl)phenyl]carbonyl}amino)benzoic acid (81)



46の合成法と同様の方法により39eから41%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.00-7.08 (1H, m), 7.61 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.74-7.95 (3H, m), 7.75 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.16 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.72 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 12.15 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 342 (M+H)<sup>+</sup>, 340 (M-H)<sup>-</sup>.

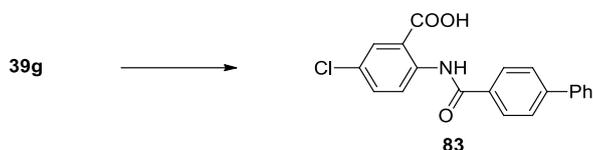
#### 2-[(Biphenyl-3-ylcarbonyl)amino]-5-chlorobenzoic acid (82)



**46**の合成法と同様の方法により **39f**から96%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.41-7.47 (1H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.69 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.73-7.76 (2H, m), 7.75 (1H, dd,  $J = 9.0, 1.6$  Hz), 7.93-7.98 (2H, m), 8.00 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.21 (1H,  $J = 1.7$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.20 (1H, s), 14.25 (1H, br s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 352 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 350 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ . *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ : C, 68.28; H, 4.01; N, 3.98. Found: C, 68.28; H, 3.96; N, 3.97.

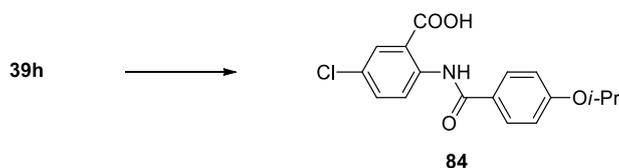
### 2-[(Biphenyl-4-ylcarbonyl)amino]-5-chlorobenzoic acid (**83**)



**46**の合成法と同様の方法により **39g**から94%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.38-7.58 (3H, m), 7.72 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.7$  Hz), 7.72-7.81 (2H, m), 7.83-7.93 (2H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.99-8.08 (2H, m), 8.76 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 12.81 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 352 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 350 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

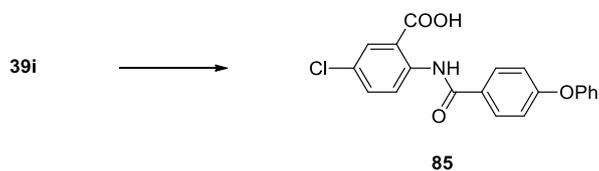
### 5-Chloro-2-({[4-(propan-2-yloxy)phenyl]carbonyl}amino)benzoic acid (**84**)



**46**の合成法と同様の方法により **39h**から76%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.70 (1H, sext.,  $J = 1.8$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.72 (2H, dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.73 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 12.03 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 334 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 332 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

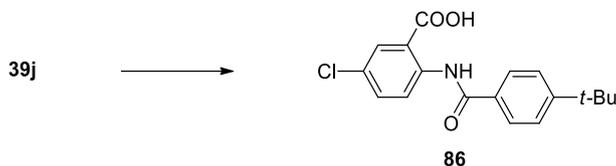
### 5-Chloro-2-({[4-phenoxyphenyl]carbonyl}amino)benzoic acid (**85**)



46の合成法と同様の方法により 39i から73%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.12-7.29 (5H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.73 (1H, dd,  $J = 9.0$ , 2.8 Hz), 7.94-8.00 (3H, m), 8.70 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.04 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 368 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 366 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

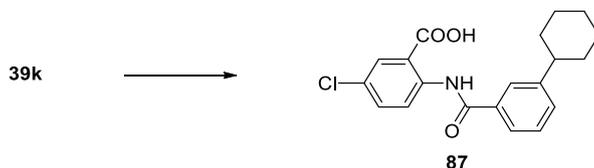
#### 2-{{(4-*tert*-Butylphenyl)carbonyl}amino}-5-chlorobenzoic acid (86)



46の合成法と同様の方法により 39j から98%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.33 (9H, s), 7.56-7.65 (2H, m), 7.72 (1H, dd,  $J = 9.0$ , 2.7 Hz), 7.84-7.93 (2H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.09 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 332 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 330 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

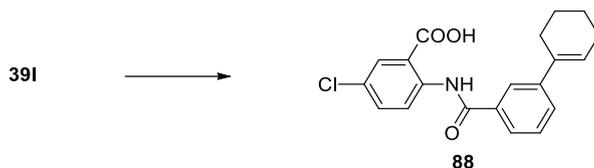
#### 5-Chloro-2-{{(3-cyclohexylphenyl)carbonyl}amino}benzoic acid (87)



46の合成法と同様の方法により 39k から97%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.08-1.59 (5H, m), 1.63-1.98 (5H, m), 2.51-2.72 (1H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 7.74 (1H, dd,  $J = 9.0$ , 2.6 Hz), 7.74-7.84 (2H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.12 (1H, s), 14.26 (1H, br s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 358 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 356 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

#### 5-Chloro-2-{{[3-(cyclohex-1-en-1-yl)phenyl]carbonyl}amino}benzoic acid (88)

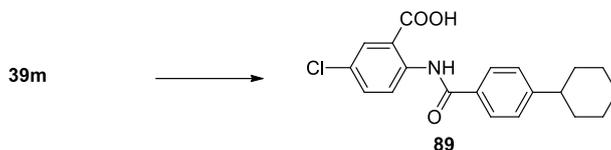


46の合成法と同様の方法により 39l から90%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.54-1.85 (4H, m), 2.14-2.29 (2H, m), 2.36-2.50 (2H, m), 6.25-6.34 (1H, m), 7.52 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 9.1$ , 2.7 Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.95 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 12.13 (1H, s), 14.26 (1H, br s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 356 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 354 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ . Anal. Calcd for

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>: C, 67.51; H, 5.10; N, 3.94. Found: C, 67.29; H, 5.08; N, 3.93.

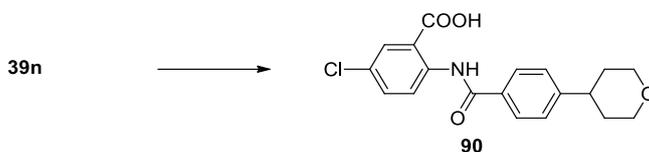
**5-Chloro-2-{{(4-cyclohexylphenyl)carbonyl}amino}benzoic acid (89)**



**46**の合成法と同様の方法により **39m**から79%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.09-1.55 (5H, m), 1.60-1.94 (5H, m), 2.51-2.68 (1H, m), 7.35-7.47 (2H, m), 7.71 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 7.80-7.91 (2H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.75 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 12.10 (1H, s). LC/MS (ESI) *m/z*: 358 (M+H)<sup>+</sup>, 356 (M-H)<sup>-</sup>.

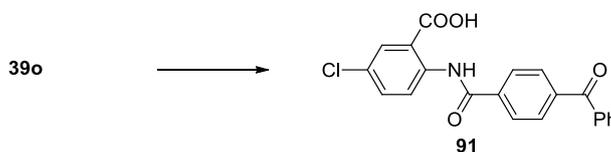
**5-Chloro-2-{{[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]carbonyl}amino}benzoic acid (90)**



**46**の合成法と同様の方法により **39n**から92%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.56 (4H, m), 2.77-2.99 (1H, m), 3.33-3.67 (2H, m), 3.87-4.04 (2H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.73 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz), 7.85-7.93 (2H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.73 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 12.08 (1H, s). LC/MS (ESI) *m/z*: 360 (M+H)<sup>+</sup>, 358 (M-H)<sup>-</sup>.

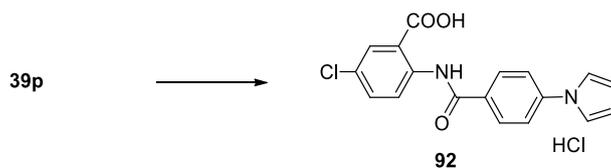
**5-Chloro-2-{{[4-(phenylcarbonyl)phenyl]carbonyl}amino}benzoic acid (91)**



**46**の合成法と同様の方法により **39o**から83%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.54-7.84 (6H, m), 7.88-7.96 (2H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.06-8.15 (2H, m), 8.70 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 12.19 (1H, s). LC/MS (ESI) *m/z*: 380 (M+H)<sup>+</sup>, 378 (M-H)<sup>-</sup>.

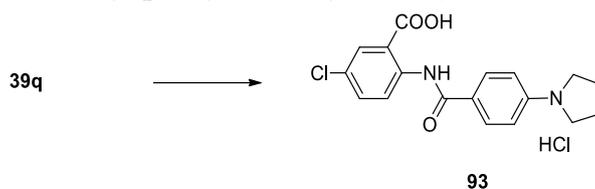
**5-Chloro-2-{{[4-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]carbonyl}amino}benzoic acid hydrochloride (92)**



46の合成法と同様の方法により **39p** から56%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 6.34 (2H, t,  $J = 2.2$  Hz), 7.54 (2H, t,  $J = 2.2$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.78-7.87 (2H, m), 7.69-8.06 (3H, m), 8.72 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.10 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 341 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 339 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

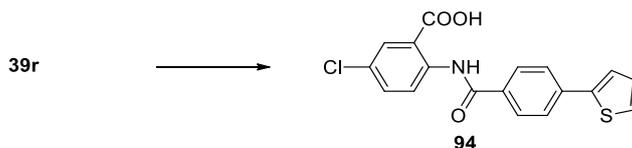
#### 5-Chloro-2-({[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]carbonyl}amino)benzoic acid hydrochloride (93)



46の合成法と同様の方法により **39q** から82%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.82-2.12 (4H, m), 3.14-3.46 (4H, m), 6.56-6.70 (2H, m), 7.68 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.7$  Hz), 7.71-7.83 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.94 (1H, s), 14.07 (1H, br s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 345 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 343 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

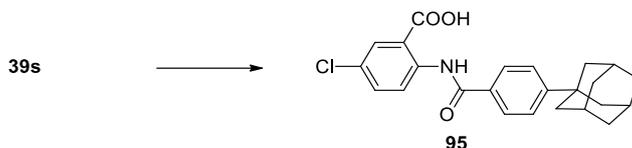
#### 5-Chloro-2-({[4-(thiophen-2-yl)phenyl]carbonyl}amino)benzoic acid (94)



46の合成法と同様の方法により **39r** から85%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.21 (1H, dd,  $J = 5.0, 3.7$  Hz), 7.65-7.73 (2H, m), 7.73 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.84-7.92 (2H, m), 7.93-8.02 (3H, m), 8.73 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.13 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 358 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 356 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

#### 2-({[4-(Adamantan-1-yl)phenyl]carbonyl}amino)-5-chlorobenzoic acid (95)

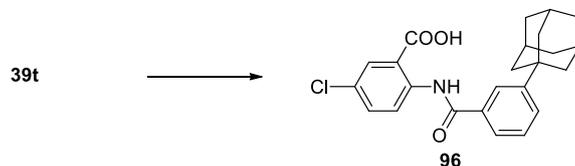


46の合成法と同様の方法により **39s** から90%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.72-1.77 (6H, m), 1.88-1.93 (6H, m), 2.05-2.10 (3H, m), 7.57

(2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.90 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 12.09 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 410 (M+H)<sup>+</sup>, 408 (M-H)<sup>-</sup>.

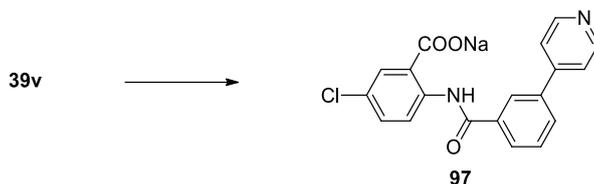
#### 2-({[3-(Adamantan-1-yl)phenyl]carbonyl}amino)-5-chlorobenzoic acid (96)



46の合成法と同様の方法により 39t から 82% の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.52-2.19 (15H, m), 7.52 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 12.13 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 410 (M+H)<sup>+</sup>, 408 (M-H)<sup>-</sup>.

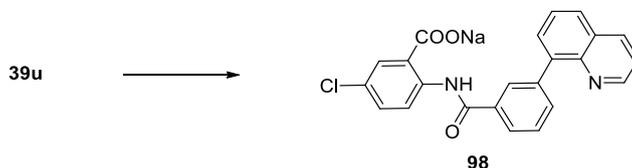
#### Sodium 5-chloro-2-({[3-(pyridin-4-yl)phenyl]carbonyl}amino)benzoate (97)



49 の合成法と同様の方法により 39v から 53% の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.40 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 7.72 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.77-7.84 (2H, m), 8.00 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.00-8.07 (1H, m), 8.07-8.15 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.66-8.75 (3H, m), 15.89 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 353 (M+H)<sup>+</sup>, 351 (M-H)<sup>-</sup>.

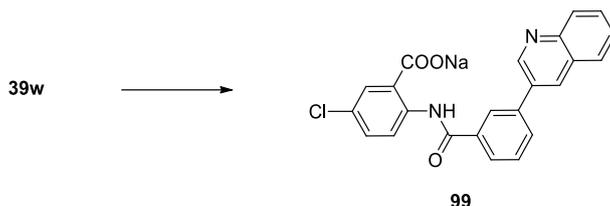
#### Sodium 5-chloro-2-({[3-(quinolin-8-yl)phenyl]carbonyl}amino)benzoate (98)



49 の合成法と同様の方法により 39u から 76% の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.41 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.3, 4.2$  Hz), 7.65 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.2$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz), 7.88-7.91 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.05-8.09 (2H, m), 8.29 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz), 8.48 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.94 (1H, dd,  $J = 4.1, 1.8$  Hz), 15.52 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 403 (M+H)<sup>+</sup>, 401 (M-H)<sup>-</sup>. Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 1.2 H<sub>2</sub>O: C, 61.88; H, 3.70; N, 6.27. Found: C, 61.91; H, 3.74; N, 6.20.

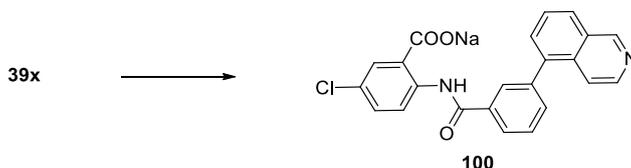
### Sodium 5-chloro-2-({[3-(quinolin-3-yl)phenyl]carbonyl}amino)benzoate (99)



49 の合成法と同様の方法により 39w から 77%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.40 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.0$  Hz), 7.64-7.87 (3H, m), 8.93 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.08-8.16 (4H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.73 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.34 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 15.94 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 403 (M+H) $^+$ , 401 (M-H) $^-$ .

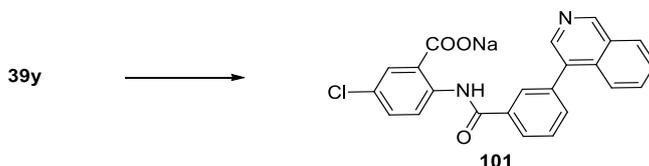
### Sodium 5-chloro-2-({[3-(isoquinolin-5-yl)phenyl]carbonyl}amino)benzoate (100)



49 の合成法と同様の方法により 39x から 74%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.38 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.8$  Hz), 7.66-7.86 (5H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.12-8.24 (3H, m), 8.52 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.42-9.45 (1H, m), 15.85 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 403 (M+H) $^+$ , 401 (M-H) $^-$ .

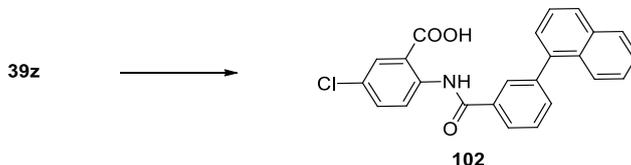
### Sodium 5-chloro-2-({[3-(isoquinolin-4-yl)phenyl]carbonyl}amino)benzoate (101)



49 の合成法と同様の方法により 39y から 98%の収率で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.39 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz), 7.74-7.88 (5H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.14-8.19 (2H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.53 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.41 (1H, s), 15.82 (1H, s). LC/MS (ESI)  $m/z$ : 403 (M+H) $^+$ , 401 (M-H) $^-$ .

### 5-Chloro-2-({[3-(naphthalen-1-yl)phenyl]carbonyl}amino)benzoic acid (102)



46の合成法と同様の方法により39zから95%の収率で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.50-7.84 (8H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 8.00-8.10 (4H, m), 8.74 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 12.21 (1H, s), 14.20 (1H, br s). LC/MS (ESI) *m/z*: 402 (M+H)<sup>+</sup>, 400 (M-H)<sup>-</sup>.

## Biological Procedures

試験化合物の存在下または非存在下で、0.1% Tween80 含有 100 mM Tris-HCl (pH 8) 溶液およびヒト PAI-1 (Molecular Innovations, Southfield, MI, USA) を 37°C で 15 分間インキュベートした。その後、混合物をヒト由来 tPA (American Diagnostica Inc., Stamford, CT, U.S.A.) に入れて、引き続き 37°C で 15 分間インキュベートした。続いて、これに発色基質である、S-2288 合成基質 (Chromogenix, Milano, Italy) を添加した。

最終混合液には、Method A では、100 mM Tris-HCl (pH 8)、30 mM NaCl、1% DMSO、0.1% Tween80、67 nM PAI-1、9.8 nM tPA、1 mM S-2288 および各濃度 (20, 50, 100 μM) の試験物質を含み、Method B では、インキュベーション培地の組成を 50 mM Tris-HCl (pH 8)、0.15 M NaCl、1% DMSO、0.2 mM CHAPS、0.1% PEG-6000、5 nM PAI-1、2 nM tPA、0.2 mM Spectrozyme tPA および各濃度 (最終濃度 0.625, 2.5, 10 μM) の試験物質を含む。

tPA の作用によって発色基質 (S-2288) から切断されて遊離した *p*-ニトロアニリンを分光光度計を用いて 405 nm でモニターした。

PAI-1 の残留活性は、初期活性の百分率として表した。IC<sub>50</sub> は、logit-log 分析によって求めた。

## Pharmacokinetics

試験化合物の血中濃度解析には、雄性 Wistar ラットに化合物 (50 mg/kg) または数種類の化合物 5 mg/kg を混合して経口で単回投与した。投与前 (0 時間) および投与後 1、2、6 および 24 時間後に静脈から採取した血液を試料とした。血漿中薬物濃度は、逆相 HPLC によって測定し、C<sub>max</sub> および T<sub>1/2</sub> を求めた。

## 安定構造の計算

化合物の安定構造の計算には、密度汎関数理論 (density functional theory, DFT) を用いて、基底関数には B3LYP 6-31G\* を使用した Spartan '18 for Windows (Wavefunction, Inc.) を用いた。

## 引用文献

- 1) 平成 28 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況 (厚生労働省発表資料).  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai16/index.html>
- 2) Dellas C., Loskutoff D. J., *Thromb. Haemost.*, **2005**, 93, 631–640.
- 3) Crandall D. L., Quinet E. M., El Ayachi S., Hreha A. L., Leik C. E., Savio D. A., Juhan-Vague I., Alessi M. C., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2006**, 26, 2209–2215.
- 4) Westrick R. J., Eitzman D. T., *Curr. Drug. Targets*, **2007**, 8, 966–1002.
- 5) Ha H., Oh E. Y., Lee H. B., *Nat. Rev. Nephrol.*, **2009**, 5, 203–211.
- 6) Suzuki J., Ogawa M., Muto S., Itai A., Hirata Y., Isobe M., Nagai R., *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2011**, 20, 255–261.
- 7) Miyata T., *Tohoku Medical Journal* (東北医学雑誌), **2008**, 120, 181–183.
- 8) East E., Baker D., Pryce G., Lijnen H. R., Cuzner M. L., Djordje D., *Am. J. Pathol.*, **2005**, 167, 545–554.
- 9) Aso Y., *Front. Biosci.*, **2007**, 12, 2957–2966.
- 10) Ma L. J., Fogo A. B., *Front. Biosci.*, **2009**, 14, 2028–2041.
- 11) Jacobsen J. S., Comery T. A., Martone R. L., Elokda H., Crandall D. L., Oganessian A., Aschmies S., Kirksey Y., Gonzales C., Xu J., Zhou J., Atchinson K., Wagner E., Zaleska M. M., Das I., Arias R. L., Bard J., Riddell D., Gardell S. J., Abou-Gharbia M., Robivhaud A., Magolda R., Vlasuk G. P., Bjornsson T., Reinhart P. H., Pangalos M. N., *Pros. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2008**, 105, 8754–8759.
- 12) Placencio V. R., Ichimura A., Miyata T., DeClerck Y. A., *PLOS ONE*, **2015**, 10, e0133786.
- 13) Eren M., Boe A. E., Murphy S. B., Place A. T., Nagpal V., Morales-Nebreda L., Urich D., Quaggin S. E., Budinger G. R. S., Mutlu G. M., Miyata T., Vaughan D. E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2014**, 111, 7090–7095.
- 14) Ichimura A., Matsumoto S., Suzuki S., Dan T., Yamaki S., Sato Y., Kiyomoto H., Ishii N., Okada K., Hou F. F., Vaughan D. E., van Ypersele de Strihou C., Miyata T., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2013**, 33, 935–942.
- 15) Pelisch N., Dan T., Ichimura A., Sekiguchi H., Vaughan D., van Ypersele de Strihou C., Miyata T., *PLOS ONE*, **2015**, 10, e0124510.
- 16) Ibrahim A. A., Yahata T., Onizuka M., Dan T., van Ypersele de Strihou C., Miyata T., Ando K., *Stem Cells*, **2014**, 32, 946–958.
- 17) Suzuki J., Ogawa M., Muto S., Itai A., Hirata Y., Isobe M., Nagai R., *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2011**, 20, 255–261.
- 18) Fjellström O., Deinum J., Stögren T., Johansson C., Geschweinder S., Nerme V., Legnehed A., KcPheat J., Olsson K., Bodin C., Paunovic A., Gustafsson D., *J. Biol. Chem.*, **2013**,

- 288, 873–885.
- 19) Rouch A., Vanucci-Bacque C., Bedos-Belval F., Baltas M., *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 92, 619–636.
  - 20) Elokda H., Abou-Gharbia M., Hennan J. K., McFarlane G., Mugford C. P., Krishnamurthy G., Crandall D. L., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 3491–3494.
  - 21) Gardell S. J., Krueger J. A., Antrilli T. A., Elokda H., Mayer S., Orcutt S. J., Crandall D. L., Vlasuk G. P., *Mol. Pharmacol.*, **2007**, 72, 897–906.
  - 22) Mottonen J., Strand A., Symersky J., Sweet R. M., Danley D. E., Geoghegan K. F., Gerard R. D., Goldsmith E. J., *Nature*, **1992**, 355, 270–273.
  - 23) Sharp A. M., Stein P. E., Pannu N. S., Carrell R. W., Berkenpas M. B., Ginsburg D., Lawrence D. A., Read R. J., *Structure*, **1999**, 7, 111–118.
  - 24) Koide T., Shirotani H., *Kessen Siketushi (血栓止血誌)*, **2000**, 11, 89–94.
  - 25) a) Eitzman D. T., Fay W. P., Lawewnce D. A., Francis-Chmura A. M., Shore J. D., Olson S. T., Ginsburg D., *J. Clin. Invest.*, **1995**, 95, 2416–2420.  
b) Egelund R., Schousboe S. L., Sottrup-Jensen L., Rodenburg K. W., Andreasen P. A., *Eur. J. Biochem.*, **1997**, 248, 775–785.
  - 26) Yafeng Xue, Petter Björquist, Tord Inghardt, Marcel Linschoten, Djordje Musil, Lennart Sjölin and Johanna Deinum, *Structure*, **1998**, 6, 627–636.
  - 27) Izuhara Y., Takahashi S., Nangaku M., Takizawa S., Ishida H., Kurokawa K., Charles van Ypersele de Strihou, Hirayama N., Miyata T., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2008**, 28, 672–677.
  - 28) Goto J, Kataoka R, Hirayama N., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 6804–6811.
  - 29) Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J., *Adv. Drug Deliv. Revs.*, **1997**, 23, 3–25.
  - 30) 東北大学 宮田敏男教授より：私信.
  - 31) Yamaoka N., Kawano Y., Izuhara Y., Miyata T., Meguro K., *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 615–619.
  - 32) Sabnis R. W., Rangnekar D. W., Sonawane N. D., *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 333–345.
  - 33) Vladimir A. Dragan, John Richard Potoski, Wayne G. McMahon, Jean Louise Helom, Xinxu Shi, PCT Int. Appl. WO 2006081455.
  - 34) Yamaoka N., Kodama H., Izuhara Y., Miyata T., Meguro K., *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, 59, 215–224.
  - 35) Rodolfo Pinal, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 2692–2699.
  - 36) Izuhara Y., Yamaoka N., Kodama H., Dan T., Takizawa S., Hirayama N., Meguro K., van Ypersele de Strihou C., Miyata T., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2010**, 30, 904–912.

- 37) Yamaoka N., Murano K., Kodama H., Maeda A., Dan T., Nakabayashi T., Miyata T., Meguro K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, 28, 809–813.
- 38) Eren M., Boe A. E., Murphy S. B., Place A. T., Nagpal V., Morales-Nebreda L., Urich D., Quaggin S. E., Budinger G. R. S., Mutlu G. M., Miyata T., Vaughan D. E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2014**, 111, 7090–7095.
- 39) Ichimura A., Matsumoto S., Suzuki S., Dan T., Yamaki S., Sato Y., Kiyomoto H., Ishii N., Okada K., Hou F. F., Vaughan D. E., van Ypersele de Strihou C., Miyata T., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2013**, 33, 935–942.
- 40) Pelisch N., Dan T., Ichimura A., Sekiguchi H., Vaughan D., van Ypersele de Strihou C., Miyata T., *PLOS ONE*, **2015**, 10, e0124510.
- 41) Placencio V. R., Ichimura A., Miyata T., DeClerck Y. A., *PLOS ONE*, **2015**, 10, e0133786
- 42) Gütschow M., Neumann U., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1729–1740.
- 43) Gütschow M., Schröter H., Kuhnle G., Eger K., *Monatsh. Chem.*, **1996**, 127, 297–303.
- 44) Hodson H. F., Dunk C. R., Palmer R. M. J., Mitchell D. R., Birault, V., Hunt R. G., *PCT Int. Appl.* WO2003020282.
- 45) Thede K., Wunberg T., Lowinger T., Koletzki D., Urban A., Baumeister J., Henninger K., *PCT Int. Appl.* WO 2005063734.
- 46) Andersen H. S., Olsen O. H., Iversen L. F., Sørensen A. L. P., Mortensen S. B., Christensen M. S., Branner S., Hansen T. K., Lau J. F., Jeppesen L., Moran E. L., Su J., Bakir F., Judge L., Shahbaz M., Collins T., Vo. T., Newman M. J., Ripka W. C., Mølle N. P. H., *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 4443–4459.

## 本論文に関わる研究業績

- 1) Nagahisa Yamaoka, Yasuhiko Kawano, Yuko Izuhara, Toshio Miyata, Kanji Meguro.  
Structure–activity relationships of new 2-acylamino-3-thiophenecarboxylic acid dimers as plasminogen activator inhibitor-1 inhibitors.  
*Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 615–619.
- 2) Nagahisa Yamaoka, Hidehiko Kodama, Yuko Izuhara, Toshio Miyata, Kanji Meguro.  
Structure–activity relationships of new *N*-acylanthranilic acid derivatives as plasminogen activator inhibitor-1 inhibitors.  
*Chem. Pharm. Bull.* **2011**, 59, 215–224.
- 3) Nagahisa Yamaoka, Kenji Murano, Hidehiko Kodama, Akihisa Maeda, Takashi Dan, Tetsuo Nakabayashi, Toshio Miyata, Kanji Meguro.  
Identification of novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitors with improved oral bioavailability: Structure optimization of *N*-acylanthranilic acid derivatives.  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, 28, 809–813.

## 謝辞

本論文を作成するにあたり、またこの度の学位取得にあたり、京都薬科大学創薬科学系薬品製造学分野 山下 正行教授に懇切なご指導、ご高配を賜りました。ここに厚くお礼申し上げます。本論文の審査をして頂き、有益なるご助言、ご指導を頂きました京都薬科大学創薬科学系薬品化学分野 赤路 健一教授、創薬科学系薬化学分野 吉田 巧教授に深く感謝致します。

本研究の機会を与えられた浜理薬品工業株式会社 代表取締役社長 高美 時郎氏、浜理薬品工業株式会社 元会長 故高美 茂夫氏に厚くお礼申し上げます。

本研究は終始、浜理薬品工業株式会社 元常務取締役（現特別顧問）目黒 寛司博士のご指導のもとに行われたものであり、ここに厚くお礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、有益なご助言とご指導を頂いた東北大学医学部教授 宮田 敏男博士、元東海大学非常勤教授 高谷 隆男博士に深く感謝致します。

化合物の合成等にご協力頂きました、浜理薬品工業株式会社 CT ラボ主席研究員（現研究開発部課長）村埜 賢司氏、研究開発部 研究員 前田 彰久氏、元 CT ラボ研究員（現日本理化学工業株式会社）児玉 英彦博士、元 CT ラボ主席研究員 川野 泰彦氏に深く感謝致します。薬理試験をご担当頂いた東北大学 段 孝博士、元東海大学（現名古屋大学）伊豆原 優子博士に深く感謝致します。

本論文作成にあたり、適切なお助言とご配慮を頂きました浜理薬品工業株式会社 取締役 石原 雄二博士、研究開発部部长 大谷 隆氏に心よりお礼申し上げます。