



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07C 215/30 (2006.01)
C07C 215/38 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년03월12일
(11) 등록번호 10-0693367
(24) 등록일자 2007년03월05일

(21) 출원번호	10-2004-7020608	(65) 공개번호	10-2005-0013582
(22) 출원일자	2004년12월17일	(43) 공개일자	2005년02월04일
심사청구일자	2005년03월15일		
번역문 제출일자	2004년12월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP2003/008061	(87) 국제공개번호	WO 2004/002939
국제출원일자	2003년06월25일	국제공개일자	2004년01월08일

(30) 우선권주장	PS3241 2002953604	2002년06월27일 2002년12월30일	오스트레일리아(AU) 오스트레일리아(AU)
------------	----------------------	----------------------------	----------------------------

(73) 특허권자
아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼초 2초메 3반 11고

(72) 발명자
하토리코우지
일본국 오사카 541-8514 오사카시 츄오쿠 도쇼마치 3-초메 4-7 후지
사와 야꾸링 고교 가부시키가이샤내

토미시타야스요
일본국 오사카 531-0072 오사카시 기타쿠 토요사카 5-5-24-706

이마니시마사시
일본국 오사카 541-8514 오사카시 츄오쿠 도쇼마치 3-초메 4-7 후지
사와 야꾸링 고교 가부시키가이샤내

(74) 대리인
최규팔
이은선

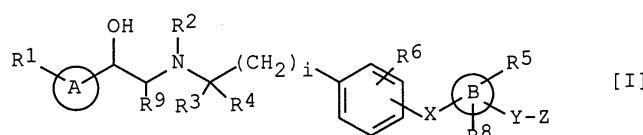
심사관 : 장봉호

전체 청구항 수 : 총 3 항

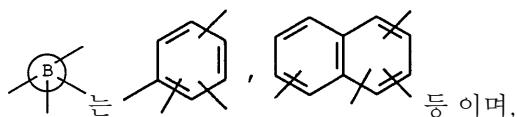
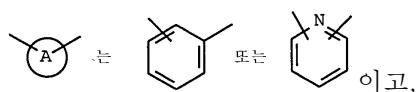
(54) 아미노알콜 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 [I]의 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다:



여기에서,



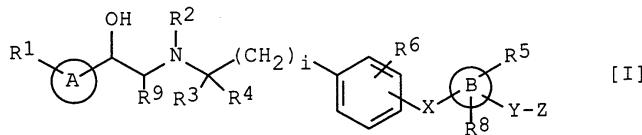
X는 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-$
OH 등이고,

Y는 결합, $-0-(\text{CH}_2)_n-$ (여기에서, n은 1, 2, 3 또는 4) 등이고, Z는 시아노, 테트라졸릴 등이며, R¹은 수소, 저급 알킬 등이고, R²는 수소 또는 아미노 보호기이며, R³는 수소 또는 저급 알킬이고, R⁴는 수소 또는 저급 알킬이며, R⁵ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬 등이고, R⁶는 수소, 저급 알킬 등이며, R⁹는 수소 또는 저급 알킬이고, i는 1 또는 2인 본 발명의 화합물 [I] 및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 빈뇨증 또는 요실금의 예방적 및/또는 치료학적 처치에 유용하다.

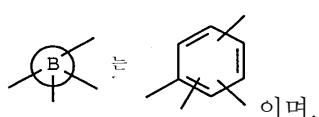
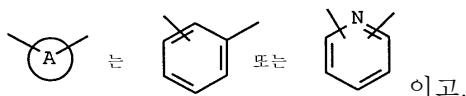
특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 [I]의 화합물 또는 그의 염:



여기에서,



X는 결합이고,

Y는 결합이며,

Z는 카복시 또는 C₁₋₆ 알콕시카보닐이고,

R¹은 수소 또는 할로겐이며,

R²는 수소이고,

R^3 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며,

R^4 는 수소이고,

R^5 는 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이며,

R^6 는 수소이고,

R^8 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며,

R^9 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

i 는 1이다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

제 1항에 있어서, 하기 화합물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

(1) $4' - [2 - [(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸] - 2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산,$

(2) $4' - [(2R)-2-[(2R)-2-페닐-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필] - 3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산,$

(3) $4' - [(2R)-2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필] - 3-이소프로필옥시-1,1'-비페닐-4-카복실산,$

(4) $4' - [2 - [(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸] - 3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산,$

(5) $4' - [2 - [(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸] - 2,3-디메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산,$

(6) $4' - [2 - [(2R)-2-하이드록시-2-(3-피리딜)에틸]아미노]-에틸] - 2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산,$

(7) $4' - [(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-피리딜)에틸]아미노]프로필] - 3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산,$

(8) $4' - [2 - [(2R)-2-(3-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸] - 3-프로폭시-1,1'-비페닐-4-카복실산,$

(9) $4' - [(2R)-2-[(2R)-2-(3-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필] - 3-프로폭시-1,1'-비페닐-4-카복실산, 및$

(10) $4' - [2 - [(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸] - 3-이소부틸-1,1'-비페닐-4-카복실산.$

청구항 6.

삭제

청구항 7.

활성 성분으로서 제 1항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합물로 포함하는 배뇨장애(dysuria) 또는 과활동성 방광(overactive bladder)을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

명세서**기술분야**

본 발명은 베타-3(β_3)아드레날린 수용체 작용제이며 의약으로서 유용한 신규한 아미노알콜 유도체 및 그의 염에 관한 것이다.

배경기술

1990.6. 14. 발간된 국제공보 WO 90/06299에서는 대사, 바람직하게는 혈중 당 농도 및 체지방의 환원에 영향을 미치는 것으로서 페닐에탄올아민의 유도체를 개시하고 있으며, 2002.4. 25. 발간된 국제공보 WO 02/32897에서는 β_3 아드레날린 수용체 작용제로서 유용한 알파-아릴 에탄올아민의 유도체를 개시하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 β_3 아드레날린 수용체 작용제인 신규한 아미노알콜 유도체 및 그의 염에 관한 것이다.

보다 특히, 본 발명은 창자 교감신경홍분성, 항-궤양성, 항-췌장염, 지질분해성, 항-요실금, 항-빈뇨증 활성, 항-당뇨병성 및 항-비만성을 갖는 신규한 아미노알콜 유도체 및 그의 염, 그의 제조를 위한 방법, 그를 포함하는 약제학적 조성물 및 인간 또는 동물에서 민무늬근 수축에 의해 야기된 위장관 장애를 치료 및/또는 예방함에 있어서 치료학적으로 그를 이용하는 방법에 관한 것이다.

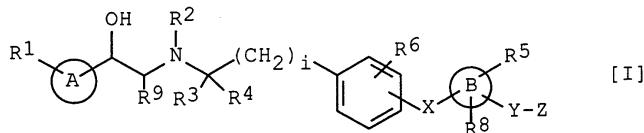
본 발명의 한 목적은, 창자 교감신경홍분성, 항-궤양성, 지질분해성, 항-요실금, 항-빈뇨증 활성, 항-당뇨병 및 항-비만성을 갖는 신규하고 유용한 아미노알콜 유도체 및 그의 염을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 아미노알콜 유도체 및 그의 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

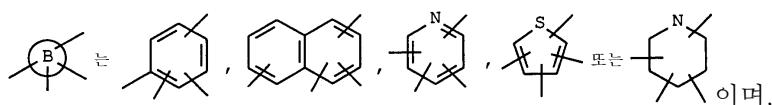
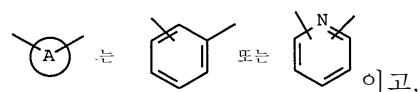
본 발명의 추가적 목적은 상기 아미노알콜 유도체 및 그의 염을 활성성분으로서 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 추가적 목적은 상기 아미노알콜 유도체 및 그의 염을 이용하여 인간 또는 동물에서의 상기 질병의 치료 및/또는 예방하기 위한 치료학적 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적 아미노알콜 유도체는 신규하며, 하기 화학식 [I]의 화합물 또는 그의 염으로 표현될 수 있다:

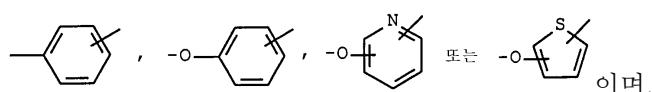


여기에서,



X는 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ (여기에서, R^7 은 수소 또는 저급 알킬)이고,

Y는 결합, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ (여기에서, n은 1, 2, 3 또는 4), $-(\text{CH}_2)_m-$ (여기에서, m은 1, 2, 3 또는 4),



Z는 시아노, 테트라졸릴, (벤질설포닐)카바모일, 벤조일설파모일, 포르밀, 카복시 또는 보호된 카복시이고,

R^1 은 수소, 저급 알킬 또는 할로겐이며,

R^2 는 수소 또는 아미노 보호기이고,

R^3 는 수소 또는 저급 알킬이며,

R^4 는 수소 또는 저급 알킬이고,

R^5 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 하이드록시(저급)알콕시, 모노(또는 디 또는 트리)할로(저급)알콕시, 저급 알콕시(저급)알콕시, 저급 알케닐옥시, 사이클로(저급)알킬옥시, 사이클로(저급)알킬(저급)알콕시, 벤질옥시, 폐녹시, 저급 알킬티오, 사이클로(저급)알킬티오, 저급 알킬설포닐, 사이클로(저급)알킬설포닐, 아미노, 모노(또는 디)(저급)알킬아미노, 모노(또는 디 또는 트리)할로(저급)알킬, 시아노, 폐페리디닐 또는 폐닐이며,

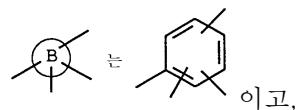
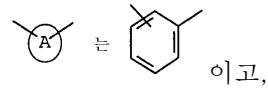
R^6 는 수소, 저급 알킬 또는 할로겐이고,

R^9 은 수소 또는 저급 알킬이며,

i 는 1 또는 2이고,

단,

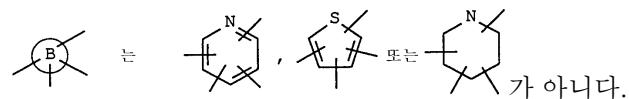
(1) X가 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-$ 또는 $-\text{C}-$ 일 때,



R^5 는 수소가 아니거나,

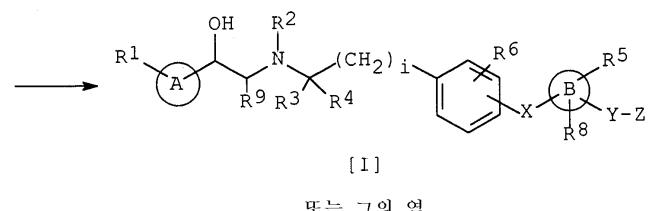
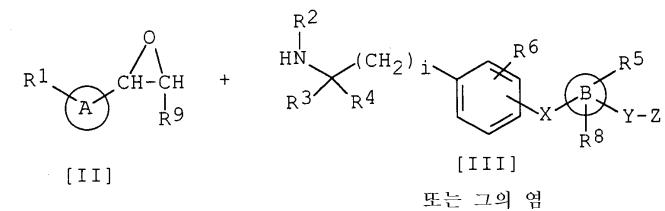
삭제

(2) i 가 1 일 때,

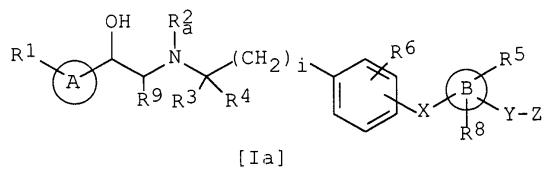


본 발명에 따라, 목적 화합물은 하기 반응식에서 설명된 방법에 의해 제조될 수 있다.

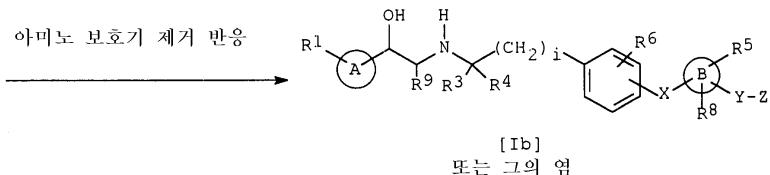
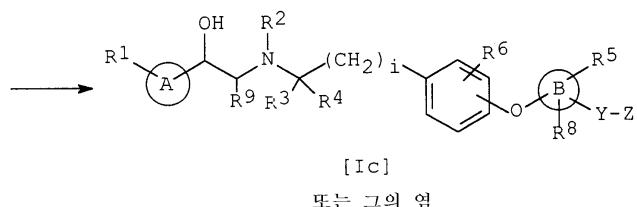
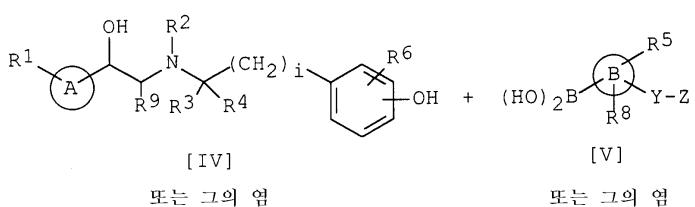
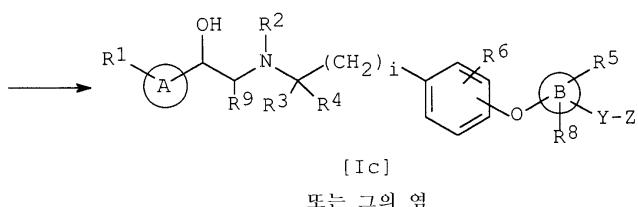
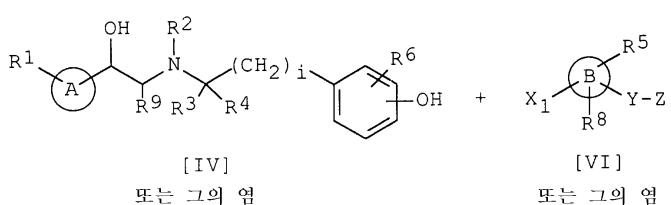
방법 1

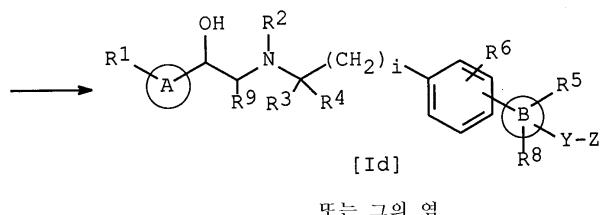
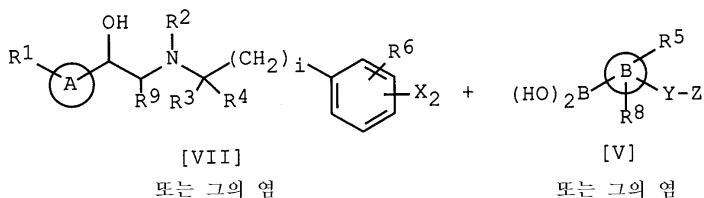


방법 2

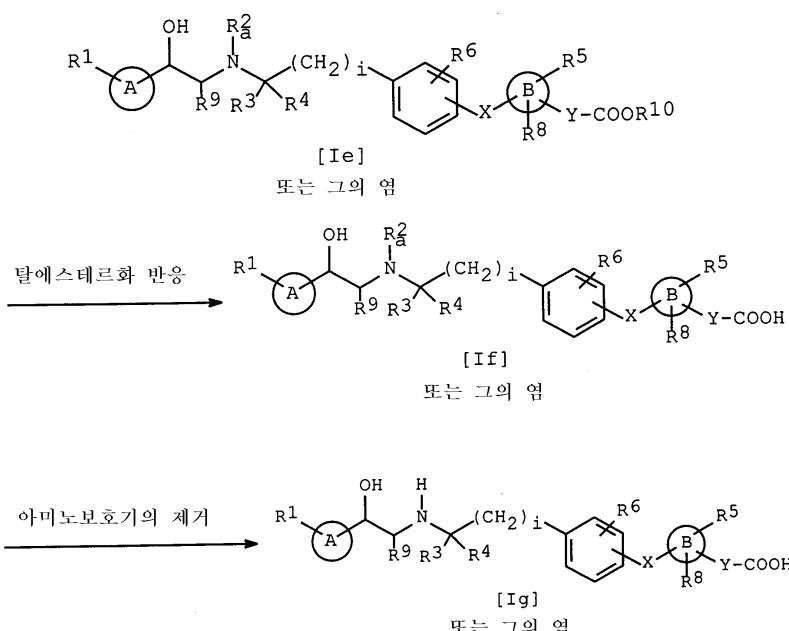


또는 그의 염

방법 3방법 4방법 5



방법 6



여기에서,

A, B, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹ 및 i는 각각 상기 정의한 바와 같고,

R¹⁰은 저급 알킬이고,

X₁ 및 X₂는 각각 이탈기이다.

시작 화합물 [II], [III], [Ia], [IV], [V], [VI] 및 [VII]에 관하여, 그들의 일부는 신규하며, 아래에서 언급된 참조예 및 실시예에서 설명된 방법 또는 통상적인 방식에 의해 제조될 수 있다.

본 명세서의 상기 및 이후 설명에서, 본 발명의 범위 내에 포함되는 다양한 정의의 적합한 예는 하기에서 상세히 설명된다.

용어 "저급"은 달리 나타내지 않는다면 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4의 탄소원자를 갖는 그룹을 의미하는 것으로 의도된다.

"모노(또는 디)(저급)알킬아미노" 및 "모노(또는 디 또는 트리)할로(저급)알킬"의 용어 중의 적합한 "저급 알킬" 및 "저급 알킬" 부분은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 1-메틸펜틸, t-펜틸, neo-펜틸, 헥실, 이소헥실 등과 같은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 포함할 수 있다.

적합한 "저급 알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소-부톡시, t-부톡시, 펜틸옥시, t-펜틸옥시, 헥실옥시 등을 포함할 수 있으며, 바람직한 것은 메톡시 또는 에톡시이다.

용어 "사이클로(저급)알킬옥시" 중 적합한 "사이클로(저급)알킬" 부분은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함할 수 있으며, 바람직한 것은 사이클로헥실이다.

적합한 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도일 수 있으며, 여기에서, 바람직한 것은 클로로이다.

적합한 "모노(또는 디 또는 트리)할로(저급)알킬"은 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 브로모메틸, 디브로모메틸, 트리브로모메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1 또는 2-클로로에틸, 1 또는 2브로모에틸, 1 또는 2-플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2디플루오로에틸 등을 포함할 수 있다.

적합한 "보호된 카복시"는

저급 알콕시카보닐 [예컨대, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, t-부톡시카보닐, 펜틸옥시카보닐, 헥실옥시카보닐 등],

할로(저급)알콕시카보닐 [예컨대, (클로로메톡시)카보닐, (2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐, (2,2,2-트리플루오로에톡시)카보닐, (2-클로로프로폭시)카보닐, (1-플루오로-4-브로모부톡시)카보닐, (4-클로로펜틸옥시)카보닐, (6클로로헥실옥시)카보닐 등],

고급 알콕시카보닐 [예컨대, 헵틸옥시카보닐, 옥틸옥시카보닐, 2-에틸헥실옥시카보닐, 노닐옥시카보닐, 데실옥시카보닐, 3,7-디메틸옥틸옥시카보닐, 운데실옥시카보닐, 도데실옥시카보닐, 트리데실옥시카보닐, 테트라데실옥시카보닐, 펜타데실옥시카보닐, 3-메틸-10-에틸도데실옥시카보닐, 헥사데실옥시카보닐, 헵타데실옥시카보닐, 옥타데실옥시카보닐, 노나데실옥시카보닐, 이코실옥시카보닐 등],

아릴옥시카보닐 [예컨대, 폐녹시카보닐, 나프틸옥시카보닐 등],

니트로 또는 저급 알콕시를 가질 수 있는 폐닐 (저급)알콕시카보닐와 같은 하나 이상의 (바람직하게는 1 내지 3) 적합한 치환체를 가질 수 있는 아릴 (저급)알콕시카보닐 [예컨대, 벤질옥시카보닐, 폐네틸옥시카보닐, p- 니트로벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐 등]

등과 같은 에스테르화된 카복시를 포함할 수 있으며, 바람직한 것은 저급 알콕시카보닐이고, 보다 바람직한 것은 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 또는 t-부톡시카보닐이다.

적합한 "이탈기"는 하이드록시, 하이드록시로부터 유도된 반응기 그룹 등을 포함할 수 있다.

적합한 "하이드록시로부터 유도된 반응기 그룹"는 산 잔기 등을 포함할 수 있다.

적합한 "산 잔기"는 할로겐 (예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도), 아실옥시(예컨대, 아세트옥시, 토실옥시, 메실옥시, 트리플루오로메탄설포닐옥시 등) 등을 포함할 수 있다.

"아미노 보호기" 부분의 적합한 예는 치환되거나 비치환된 저급 알카노일 [예컨대, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 트리플루오로아세틸 등], 프탈로일, 저급 알콕시카보닐 [예컨대, t-부톡시카보닐, t-아밀옥시카보닐 등], 치환되거나 비치환된 아

르알킬옥시카보닐 [예컨대, 벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐 등], 치환되거나 비치환된 아렌설포닐 [예컨대, 벤젠설포닐, 토실 등], 니트로페닐설포닐, 아르(저급)알킬 [예컨대, 트리틸, 벤질 등] 등과 같은 통상적인 아미노 보호기일 수 있으며, 바람직한 것은 t-부톡시카보닐이다.

목적 아미노알콜 유도체 [I]의 적합한 염은 약제학적으로 허용되는 염이며, 무기산 부가염 [예컨대, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트 등], 유기산 부가염 [예컨대, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트 등, 알칼리 금속염 [예컨대, 소듐 염, 포타슘 염 등] 등과 같은 통상적인 무독성 염을 포함한다.

본 발명의 목적 화합물을 제조하기 위한 방법 1 내지 6이 하기에서 상세히 설명된다.

방법 1

목적 화합물 [I] 또는 그의 염은 화합물 [II]를 화합물 [III] 또는 그의 염과 반응시켜 제조할 수 있다.

화합물 [III]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

반응은 바람직하게는 알칼리 금속 카보네이트 [예컨대, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트 등], 알칼리 토금속 카보네이트 [예컨대, 마그네슘 카보네이트, 칼슘 카보네이트 등], 알칼리 금속 비카보네이트 [예컨대, 소듐 비카보네이트, 포타슘 비카보네이트 등], 트리(저급)알킬아민 [예컨대, 트리메틸아민, 트리에틸아민 등], 피콜린 등과 같은 염기의 존재하에서 수행된다.

반응은 일반적으로 알콜 [예컨대, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 등], 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥신과 같은 통상적인 용매, 또는 반응에 역영향을 미치지 않는 임의의 다른 유기 용매 중에서 수행된다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 반응은 냉각 내지 가열 하에서 수행될 수 있다.

방법 2

목적 화합물 [Ib] 또는 그의 염은 화합물 [Ia] 또는 그의 염을 아미노 보호기 제거 반응을 시켜 제조할 수 있다.

화합물 [Ia] 및 [Ib]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일하다.

이 반응은 하기 언급된 실시예 11의 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

방법 3

목적 화합물 [Ic] 또는 그의 염은 화합물 [IV] 또는 그의 염을 화합물 [V] 또는 그의 염과 반응시켜 제조할 수 있다.

화합물 [Ic], [IV] 및 [V]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

이 반응은 하기 언급된 실시예 15의 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

방법 4

목적 화합물 [Ic] 또는 그의 염은 화합물 [IV] 또는 그의 염을 화합물 [VI] 또는 그의 염과 반응시켜 제조할 수 있다.

화합물 [Ic], [IV] 및 [VI]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

이 반응은 하기 언급된 실시예 9의 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

방법 5

목적 화합물 [Id] 또는 그의 염은 화합물 [VII] 또는 그의 염을 화합물 [V] 또는 그의 염과 반응시켜 제조할 수 있다.

화합물 [Id], [VII] 및 [V]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

이 반응은 하기 언급된 실시예 7의 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

방법 6

목적 화합물 [Ig] 또는 그의 염은 화합물[Ie] 또는 그의 염을 탈에스테르화 반응 시킨 후, 화합물 [If] 또는 그의 염을 아미노 보호기 제거 반응 시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물 [Ig],[Ie] 및 [If]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

이 반응은 하기 언급된 실시예 18의 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

상기 과정에 의해 얻어진 화합물은 분말화(pulverization), 재결정화, 컬럼 크로마토그래피, 재침전(reprecipitation) 등과 같은 통상적인 방법에 의해 분리 및 정제할 수 있으며, 필요하다면 통상적인 방식으로 원하는 염으로 전환시킬 수 있다.

화합물 [I] 및 기타 화합물들은 비대칭적 탄소 원자에 기인하여 하나 이상의 입체이성체를 포함할 수 있으며, 그러한 이성체 및 그의 혼합물은 모두 본 발명의 범위 내에 포함됨을 주지할 것이다.

추가로 목적 화합물 [I]의 이성체화 또는 재배열은 빛, 산 염기 등의 영향에 의해 일어날 수 있으며, 상기 이성체화 또는 재배열의 결과로 얻어진 화합물은 또한 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있음을 주지할 것이다.

화합물 [I]의 용매화 형태 (예컨대, 수화물 등) 및 화합물 [I]의 결정의 임의의 형태 또한 본 발명의 범위 내에 포함됨을 주지할 것이다.

목적 화합물 [I] 또는 그의 염은 창자 교감신경흥분성, 항-케양성, 항-췌장염, 지질분해성, 항-요실금성 및 항-빈뇨증 활성을 가지며, 인간 또는 동물에 있어서 민무늬근의 수축에 의해 야기되는 위장관 장애, 보다 특히, 과민성 대장 증후군, 위염, 위케양, 십이지장 케양, 장염, 콜레시스토파씨(cholecystopathy), 콜란티티스(cholantitis), 요결석 등의 경우에서 연축 또는 과다 수축의 치료 및/또는 예방; 위케양, 십이지장 케양, 소화 케양, 비스테로이드성 소염제에 의해 야기된 케양 등과 같은 케양의 치료 및/또는 예방; 신경성 빈뇨증, 신경성 방광 기능 부전, 야간뇨증, 불안정 방광, 방광연축, 만성 방광염, 만성 전립선염, 전립선 비대 등의 경우에서의 빈뇨증, 요실금, 절박요실금 등과 같은 배뇨 장애 또는 과활동성 방광의 치료 및/또는 예방; 이자염, 비만증, 당뇨병, 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 죽상경화증, 녹내장, 우울병, 우울증 등의 치료 및/또는 예방; 인슐린 저항성의 결과로서의 질환(예컨대, 고혈압, 고인슐린혈증 등)의 치료 및/또는 예방; 신경인성 염증의 치료 및/또는 예방; 및 소모성 증상의 감소 등을 위해 유용하다.

부가적으로, β_3 아드레날린 수용체 작용제는 포유동물에서 트리글리세리드 및 콜레스테롤 수준을 저하시키고, 고밀도 지질단백 수준을 증가시키는 것으로 알려져있다(US 특허 제 5,451,677호). 따라서, 목적 화합물 [I]은 아테롬성동맥경화증 및 심혈관 질환 및 관련 증상의 치료 뿐만 아니라 고-트리글리세리드증, 고콜레스테롤증과 같은 증상의 치료 및/또는 예방 및 고밀도 지단백 수준을 저하시키는데 유용하다.

또한, 목적 화합물 [I]은 자궁 수축의 저해, 조산의 예방 및 월경 불순의 치료 및 예방에 유용하다.

인간 또는 동물에서의 상기 언급한 질병의 예방적 및 치료학적 처치에 대한 화합물 [I]의 유용성을 보이기 위해, 화합물 [I]의 대표적 화합물이 하기 약제학적 시험에서 시험되었다.

시험

마취된 개에서의 카르바콜에 의해 유도된 방광내 압력에서의 증가에의 영향

시험 화합물

(1) 4'-[*(2R)*-2-[(*(2R*)-2-페닐-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드,

(2) 4'-[2-[(*(2R*)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸-2,3-디메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드,

(3) 4'-[2-[(*(2R*)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]에틸]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드,

(4) 4'-[*(2R*)-2-[(*(2R*)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-프로필]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드.

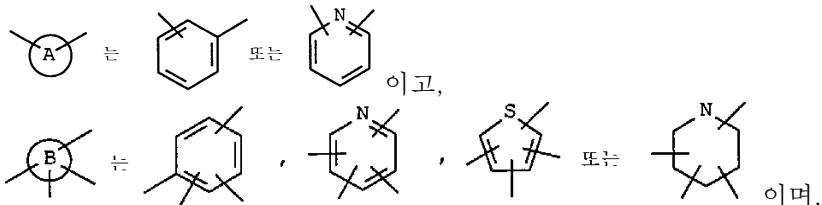
시험 방법

8.0-15.0 kg의 암컷 비글 개를 24 시간 동안 금식시키고, 할로탄인 마취 하에 두었다. 12F 폴리 카테터를 수용성 젤리로 윤활시키고, 요도구로 삽입하고, 풍선 도자(balloon tip)가 방광 내에 잘 위치할 때까지 대략 10cm 가량 전진시켰다. 그 후, 풍선을 5 ml의 실내 공기로 부풀리고, 카테터를 방광 경부에서 느껴지는 첫번째 저항 부분에서 천천히 회수했다. 소변을 카테터를 통해 완전히 배출시키고, 30 ml의 생리 식염수를 주입했다. 카테터를 압력변환기에 연결하고, 방광내 압력(intravesical pressure, IVP)을 계속적으로 기록했다. 시험 화합물을 카르바콜의 투여 30분 전에 정맥내로 투여했다(1.8 μ g/kg). 시험 화합물에 의한 IVP 증가의 퍼센트 저해를 IVPb (시험 화합물의 투여 직전의 카르바콜에 의해 유도된 IVP 증가)로 IVPa (시험 화합물의 투여 후의 카르바콜에 의해 유도된 IVP 증가)를 나누어 계산했다.

시험 결과

처리	IVP 증가의 퍼센트 저해
시험 화합물 (1) (0.032 mg/kg)	93
시험 화합물 (2) (0.032 mg/kg)	91
시험 화합물 (3) (0.032 mg/kg)	86
시험 화합물 (4) (0.032 mg/kg)	96

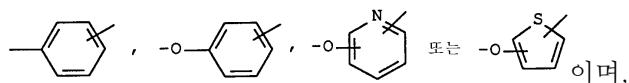
목적 화합물 [I]의 바람직한 구체예는 하기와 같다:



삭제

X는 결합, $-O-$, $-OCH_2-$, $-S-$ 또는 $\begin{matrix} N \\ | \\ R^7 \end{matrix}$ (여기에서, R^7 은 수소 또는 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸))이고,

Y는 결합, $-O-(CH_2)_n-$ (여기에서, n은 1, 2, 3 또는 4), $-(CH_2)_m-$ (여기에서, m은 1, 2, 3 또는 4),



Z는 카복시 또는 저급 알콕시카보닐(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카보닐, 가장 바람직하게는 메톡시카보닐 또는 t-부톡시카보닐)이고,

R^1 은 수소 또는 할로겐(가장 바람직하게는 클로로)이며,

R^2 는 수소이고,

R^3 는 수소 또는 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸)이며,

R^4 는 수소이고,

R^5 는 할로겐(보다 바람직하게는 클로로), 하이드록시, 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_6 알킬, 가장 바람직하게는 메틸), 저급 알콕시(보다 바람직하게는 C_1-C_6 알콕시, 가장 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로포록시, 부톡시 또는 펜틸옥시), 하이드록시(저급)알콕시(보다 바람직하게는 하이드록시(C_1-C_4)알킬, 가장 바람직하게는 2-하이드록시에톡시), 모노(또는 디 또는 트리)할로(저급)알콕시(보다 바람직하게는 모노(또는 디 또는 트리)할로(C_1-C_4)알콕시, 가장 바람직하게는 2-플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 3-플루오로프로포록시 또는 3,3,3-트리플루오로프로포록시), 저급 알콕시(저급)알콕시(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시(C_1-C_4)알콕시, 가장 바람직하게는 2-메톡시에톡시), 저급 알케닐옥시(보다 바람직하게는 C_2-C_4 알케닐, 가장 바람직하게는 알릴옥시), 사이클로(저급)알킬옥시(보다 바람직하게는 사이클로(C_3-C_6)알킬옥시, 가장 바람직하게는 사이클로헥실옥시), 페녹시 또는 페닐이고,

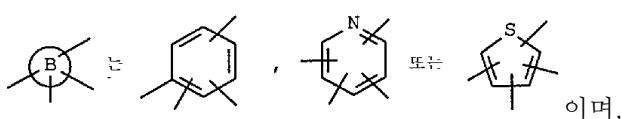
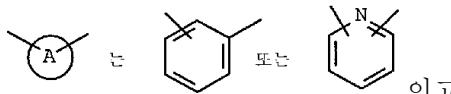
R^6 는 수소이며,

R^8 은 수소 또는 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸)이고,

R^9 은 수소 또는 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸)이며,

i는 1 또는 2인 화합물이다.

목적 화합물 [I]의 보다 바람직한 구체예는 다음과 같다:



X 는 결합, $-O-$, $-OCH_2-$, $-S-$ 또는 $\overset{N}{R}^7$ (여기에서, R^7 은 수소 또는 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸))이고,

삭제

Y는 결합, $-O-(CH_2)_n-$ (여기에서, n은 1 또는 2), 또는 $-(CH_2)_m-$ (여기에서, m은 1 또는 2)이며,

Z는 카복시 또는 저급 알콕시카보닐(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카보닐, 가장 바람직하게는 메톡시카보닐 또는 t-부톡시카보닐)이고,

R^1 은 수소 또는 할로겐(가장 바람직하게는 클로로)이며,

R^2 는 수소이고,

R^3 은 수소 또는 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸)이며,

R^4 는 수소이고,

R^5 는 수소, 할로겐(보다 바람직하게는 클로로), 하이드록시, 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_6 알킬, 가장 바람직하게는 메틸) 또는 저급 알콕시(보다 바람직하게는 C_1-C_6 알콕시, 가장 바람직하게는 메톡시)이고,

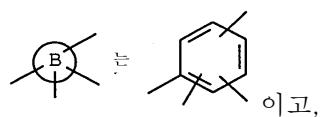
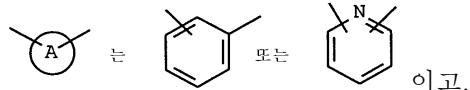
R^6 는 수소이며,

R^8 은 수소 또는 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸)이고,

삭제

i는 1인 화합물이다.

화합물 [I]의 보다 더 바람직한 화합물은 다음과 같다 :



X는 결합이며,

삭제

Y는 결합이고,

Z는 카복시 또는 저급 알콕시카보닐(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카보닐, 가장 바람직하게는 메톡시카보닐 또는 t-부톡시카보닐)이며,

R^1 은 수소 또는 할로겐(보다 바람직하게는 클로로)이고,

R^2 는 수소이며,

R^3 은 수소 또는 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸)이고,

R^4 는 수소이며,

R^5 는 수소(보다 바람직하게는 클로로), 하이드록시, 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸) 또는 저급 알콕시(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시, 가장 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시)이고,

R^6 는 수소이며,

R^8 은 수소 또는 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸)이고,

R^9 은 수소 또는 저급 알킬(보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 가장 바람직하게는 메틸)이며,

i는 1인 화합물이다.

하기 제조예 및 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 목적으로 주어진다.

제조예 1

에탄올(270 ml) 중의 N-벤질-2-(4-브로모페닐)에탄아민(13.5 g)의 용액에 (2R)-2-(3-클로로페닐)옥시렌(8.63 g)을 가하고, 용액을 48시간 동안 환류했다. 실온으로 냉각 후, 용매를 증발시켜 제거하고 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하여(용리액: 헥산/에틸 아세테이트=9/1), (1R)-2-[벤질 [2-(4-브로모페닐)에틸]아미노]-1-(3-클로로페닐)에탄올(18.6 g)을 무색의 오일로서 수득했다.

NMR($CDCl_3$, δ) : 2.58(1H, dd, $J=10,13$ Hz), 2.68-2.89(5H, m), 3.56(1H, d, $J=13$ Hz), 3.92(1H, d, $J=13$ Hz), 4.59(1H, dd, $J=3.4,10$ Hz), 6.97(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.21-7.40(12H, m)

(+) ESI-MS (m/z) : 444 및 446 (MH^+)

제조예 2

N, N-디메틸포름아미드(40 ml) 중의 (1R)-2-[벤질 [2-(4-브로모페닐)에틸]아미노]-1-(3-클로로페닐)에탄올(18.5 g)의 용액에 계속하여 이미다졸(3.96 g) 및 t-부틸디메틸실릴클로라이드(7.52 g)을 가하고, 용액을 실온에서 14시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(100ml)을 가하여 퀸칭하고, 에틸 아세테이트(100 ml x 1)로 추출했다. 추출물을 물(100 ml x 2), 염수(100 ml x 1)로 세척하고, 마그네슘 설페이트상에서 건조시켰다. 여과 후 증발시켜 무색의 오일을 수득했으며, 이를 실리카겔상에서 크로마토그래피하여(용리액: 헥산/에틸 아세테이트), (2R)-N-벤질-N-[2-(4-브로모페닐)에틸]-2-[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]-2-(3-클로로페닐)에탄아민(21.0 g)을 무색의 오일로서 수득했다.

NMR($CDCl_3$, δ) : 0.15(6H, s), 1.01(9H, s), 2.72-2.82(5H, m), 2.92(1H, dd, $J=5.9,13$ Hz), 3.75(1H, d, $J=13.7$ Hz), 3.86(1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.71(1H, t-like, $J=6.2$ Hz), 7.01(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.26-7.47(9H, m), 7.48(2H, d, $J=8.3$ Hz)

(+) ESI-MS (m/z) : 558 및 560 (MH^+)

제조예 3

1,2-디메톡시에탄(6 ml) 중의 t-부틸[2-(4-브로모페닐)에틸][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트(500 mg)의 용액에 5-포르밀-2-티오펜보론산(206 mg), 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(63 mg) 및 소듐 카보네이트의 수용액(2M, 1.0 ml)을 가하고, 혼합물을 80 °C에서 7시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(헥산/에틸 아세테이트=3/1) t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-[4-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]에틸]카바메이트(187 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z) : 508($M+Na$)⁺

제조예 4

디클로로메탄 (18 ml) 중의 t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-(4-하이드록시페닐)에틸]카바메이트 (710 mg), 4-[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]페닐보론산 (457 0 mg), 트리에틸아민 (1.26 ml) 및 분말화된 4 Å 분자체 (700 mg)의 혼탁액에 구리(II)아세테이트 (330 mg)를 가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 주위 대기 하에서 교반했다. 생성된 슬러리를 여과하고, 여액을 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트= 2/1) t-부틸[2-[4-[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]페닐]페닐]에틸][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트 (600 mg)를 수득했다.

(-) ESI-MS(m/z) : 569(M-H)-

제조예 5

하기 화합물을 제조예 4와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) t-부틸[2-[4-[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]-페닐]아미노]페닐]에틸][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트

(+) ESI-MS (m/z): 597 (M+ H)+

(2) t-부틸[2-[4-[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]-페닐](메틸)아미노]페닐]에틸][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트

(+) ESI-MS (m/z): 611 (M+ H)+

제조예 6

1,2-디클로로에탄 (20 ml) 중의 t-부틸[2-(4-아미노페닐)-에틸][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트 (1.75 g) 및 포름알데히드(물 중의 37% w/w 용액, 390 μ l)의 용액에 소듐트리아세트옥시보로하이드라이드 (1.23 g)를 가하고, 혼합물을 질소 대기 하에서 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 생성된 혼합물을 1N 소듐 하이드록사이드 및 클로로포름의 혼합물로 붓고, 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1) t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-[4-(메틸아미노)페닐]에틸]카바메이트 (550 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 405 (M+ H)+

제조예 7

메탄올 (45 ml) 및 테트라하이드로푸란 (10 ml) 중의 2-[4-[(4-메톡시페닐)티오]페닐]-에탄아민 (6.3 g)의 혼탁액에 에틸트리플루오로아세테이트 (2.89 ml)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1) 2,2,2-트리플루오로-N-[2-[4-(4-메톡시페닐)티오]페닐]에틸]아세트아미드 (3.95 g)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 378 (M+ Na)+

제조예 8

질소 하 4 °C에서, 디클로로메탄 (15 ml) 중의 2,2,2-트리플루오로-N-[2-[4-[(4-메톡시페닐)티오]페닐]에틸]-아세트아미드 (1.5 g)의 용액에 디클로로메탄 (10.5 ml) 중의 1M 보론 트리브로마이드를 가하고, 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄 및 포화 수성 소듐 비카보네이트의 혼합물 중에서 용해시켰다. 분리 후, 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 2,2,2-트리플루오로-N-[2-[4-[(4-하이드록시페닐)티오]페닐]에틸]아세트아미드 (1.42 g)을 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 364 (M+ Na)+

제조예 9

메탄올 (5.0ml) 중의 2,2,2-트리플루오로-N-[2-[4-[(4-하이드록시페닐)티오]페닐]에틸]아세트아미드 (480 mg)의 용액에 1N 소듐 하이드록사이드 용액 (2.8 ml)을 가했다. 혼합물을 12 시간 동안 환류했다. 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄 (40 ml), 1N 염산 용액 (2.0 ml) 및 물 (15 ml)의 혼합물 중에서 용해시켰다. 분리 후, 유기층을 마그네슘 살레이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 4-[[4-(2-아미노에틸)페닐]티오]페놀 (300 mg)을 수득했다.

(-) ESI-MS(m/z) : 244(M-H)-

제조예 10

에탄올 (3.5 ml) 중의 4-[[4-(2-아미노에틸)페닐]티오]페놀 (295 mg) 및 (2R)-2-(3-클로로페닐)옥시렌 (186 mg)를 6 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (클로로포름/메탄올 = 100/3) 4-[[4-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]티오]페놀 (155 mg)을 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 400 (M+ H)+

상기 목적 화합물을 통상적인 방식으로 아미노 그룹에서 보호시켜 t-부틸 [(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸] [2-[4-[(4-하이드록시페닐)-티오]페닐]에틸]카바메이트 (200 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 500 (M+ H)+

제조예 11

하기 화합물을 제조예 10과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) (1R)-2-[[2-(4-브로모페닐)에틸]아미노]-1-(3-클로로페닐)에탄올

(+) ESI-MS (m/z): 354 (M+ H)+

(2) t-부틸[2-(4-브로모페닐)에틸][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트

(+) ESI-MS (m/z): 454 (M+ H)+

실시예 1

아세토니트릴 (2 ml) 및 pH 4 완충 용액 (소듐 디하이드로젠포스페이트) (1 ml) 중의 t-부틸 [(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-[4-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]에틸]-카바메이트 (180 mg)의 용액에 30% 하이드로젠퍼옥사이드 용액 ($30\mu\text{l}$) 및 80% 소듐 클로리트 (67 mg)를 10 °C에서 가했다. 반응 혼합물을 50 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 살레이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 5-[[4-[2-[(t-부록시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페닐]-2-티오펜카복실산 (160 mg)을 수득했다.

(-) ESI-MS (m/z): 500 (M-H)-

실시예 2

하기 화합물을 실시예 4와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 5-[4-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-2-티오펜카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.00-3.25 (6H, m), 4.95-4.99(1H, m), 6.34 (1H, br), 7.33-7.47 (6H, m), 7.55(1H, d, J=3.9Hz), 7.70-7.81 (3H, m), 9.05(1H, br)

(-) ESI-MS (m/z): 400 (M-HCl-H)-

(2) [4-[[4-[[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-페닐]아미노]페녹시]아세트산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.84-3.30 (6H, m), 4.39(1H, br), 4.59 (2H, s), 4.97-5.03(1H, m), 6.37(1H, br), 6.80-7.07 (8H, m), 7.34-7.48 (4H, m), 8.85 (1H, br), 9.11(1H, br)

(-) ESI-MS (m/z): 439(M-HCl-H)-

(3) [4-[[4-[[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-페닐](메틸)아미노]페녹시]아세트산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.85-3.23 (6H, m), 3.17 (3H, s), 3.89-4.15(1H, br), 4.65 (2H, s), 4.98-5.02 (1H, m), 6.68-7.08 (8H, m), 7.34-7.46 (4H, m), 8.86(1H, br), 9.14(1H, br)

(-) ESI-MS (m/z): 453(M-HCl-H)-

(4) [4-[[4-[[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-페닐]티오]페녹시]아세트산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.94-3.33 (6H, m), 4.70 (2H, s), 4.97-5.01(1H, m), 6.34(1H, br), 6.96 (2H, d, J=8.7Hz), 7.02-7.23 (4H, m), 7.33-7.45 (6H, m), 8.97-9.18(1H, br)

(-) ESI-MS(m/z) : 456(M-HCl-H)-

실시예 3

테트라하이드로푸란 (4.0 ml) 중의 t-부틸[2-[4-[[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]페녹시]페닐]에틸][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트 (370 mg)의 용액에 테트라하이드로푸란 (1.2 ml) 중의 1M 테트라부틸암모늄플루오라이드 을 가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 폐놀 산물을 얻었다. N, N-디메틸포름아미드(4.0 ml) 중의 산물 및 포타슘 카보네이트 (94 mg)의 용액에 t-부틸 브로모아세테이트 (133 mg)를 가하고, 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1) t-부틸[4-[[2-[(t-부톡시카보닐)][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-페녹시]-아세테이트 (360 mg)를 수득했다.

(-) ESI-MS (m/z): 597 (M-H)-

실시예 4

1,4-디옥산 (5.0 ml) 중의 t-부틸[4-[4-[2-[(t-부톡시카보닐][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]페녹시]페녹시]아세테이트 (305 mg) 및 4N 하이드로클로라이드의 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반했다. 여과하여 생성된 고체를 모으고 건조시켜 [4-[4-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]페녹시]-아세트산 하이드로클로라이드 (220 mg)을 백색 고체로서 수득했다.

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.95-3.33 (6H, m), 4.65 (2H, s), 4.99-5.04 (1H, m), 6.35 (1H, br), 6.83-7.00 (6H, m), 7.23 (9H, d, J=8.5Hz), 7.39-7.47 (4H, m), 8.98-9.12 (1H, br)

(+) ESI-MS (m/z): 442 (M-HCl+ H)+

실시예 5

디클로로메탄 (8 ml) 중의 t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-(4-하이드록시페닐)에틸]카바메이트 (550 mg), (4-메톡시카보닐페닐) 보론산 (300 mg), 트리에틸아민 (1.0 ml) 및 분말화된 4Å 분자체 (600 mg)의 혼탁액에 구리(II)아세테이트 (255 mg)를 가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 주위 대기 하에서 교반했다. 생성된 슬러리를 여과하고, 여액을 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸아세테이트 = 2/1), 메틸 4-[4-[2-[(t-부톡시카보닐][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]페녹시]벤조에이트 (185 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 526 (M+ H)+

실시예 6

에탄올 (1.2 ml) 중의 메틸 4-[4-[2-[(t-부톡시카보닐][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]페녹시]벤조에이트 (183 mg)의 용액에 1N 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (0.6 ml)를 가하고, 혼합물을 40 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시켜 제거하고, 수성 용액을 1N 수성 하이드로클로라이드 용액으로 산성화시키고 에틸 아세테이트 (30 ml x 2)로 추출했다. 결합된 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 벤조산 산물을 수득했다. 테트라하이드로푸란 (2.0 ml) 중의 산물의 용액에 1,4-디옥산 (1.0 ml) 중의 4N 하이드로클로라이드를 가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 여과하여 생성된 고체를 모으고 건조시켜 4-[4-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-페녹시]벤조산하이드로클로라이드 (127 mg)를 수득했다.

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.00-3.28 (6H, m), 4.99-5.04 (1H, m), 6.35 (1H, br), 6.97-7.12 (4H, m), 7.32-7.48 (6H, m), 7.90-7.98 (2H, m), 9.03-9.35 (1H, br)

(-) ESI-MS (m/z): 410(M-HCl-H)-

실시예 7

1,2-디메톡시에탄 (6 ml) 중의 t-부틸[2-(4-브로모페닐)에틸]-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트 (400 mg)의 용액에 (4-메톡시카보닐-2-메틸페닐) 보론산 (171 mg), 테트라카이스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (55 mg) 및 소듐 카보네이트의 수용액 (2M, 0.92 ml)을 가하고, 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 메틸 4'-[2-[(t-부톡시카보닐][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (320 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 524 (M+ H)+

실시예 8

하기 화합물을 실시예 6과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 5-클로로-6-[4-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페녹시] 니코틴산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.04-3.32 (6H,m), 5.03-5.07(1H,m), 5.14(1H, br), 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 7.33-7.48 (6H, m), 8.38(1H, d, J=2.0Hz), 8.54(1H, d, J=2.0Hz), 9.00(1H, br), 9.35(1H, br)

(-) ESI-MS (m/z): 445(M-HCl-H)-

(2) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.28(1H, s), 3.01-3.27 (6H, m), 5.00-5.04(1H, m), 6.36(1H, br), 7.28-7.48 (9H, m), 7.79-7.90 (2H, m), 9.02(1H, br)

(-) ESI-MS (m/z): 408(M-HCl-H)-

실시예 9

디메틸설폐사이드 (6.0ml) 중의 t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-(4-하이드록시페닐)에틸]카바메이트 (600 mg) 및 포타슘 카보네이트 (254 mg)의 용액에 메틸 5,6-디클로로-3-피리딘카복실레이트 (347 mg)를 가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 메틸 6-[4-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페녹시]-5-클로로니코티네이트 (770 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS(m/z) :561 (M+ H)+

실시예 10

질소 하 5 °C에서, 테트라하이드로푸란 (30ml) 중의 t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-(4-하이드록시페닐)에틸]카바메이트 (1.5 g), 에틸 [3-(하이드록시메틸)페녹시]아세테이트 (885 mg) 및 트리페닐 포스핀 (1.1 g)의 용액에 디에틸아조디카복실레이트 (0.66 ml)를 가했다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 에틸 [3-[4-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페녹시]메틸]-페녹시]아세테이트 (1.04 g)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z):585 (M+ H)+

실시예 11

테트라하이드로푸란 (5.0 ml) 중의 에틸[3-[4-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]페녹시]메틸]페녹시]아세테이트 (1.0 g)의 용액에 디옥산 (4.3 ml) 중의 4N 하이드로클로라이드를 가했다. 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반하고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 포화 소듐 비카보네이트 용액으로 회석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/클로로포름 = 1/20), 에틸[3-[4-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페녹시]-메틸]페녹시]아세테이트 (632 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 484 (M+ H)+

상기 목적 화합물을 통상적인 방식으로 가수분해하여 소듐[3-[4-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페녹시]메틸]-페녹시]아세테이트 (492 mg)을 수득했다.

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.56-2.73 (6H, m), 4.09 (2H, s), 4.58-4.64(1H, m), 4.98 (2H, s), 6.72-6.77(1H, m), 6.85-6.91 (4H, m), 7.08 (2H, d, J=8.5Hz), 7.17-7.26 (4H, m), 7.38(1H, s)

(-) ESI-MS (m/z): 454(M-Na-H)-

실시예 12

하기 화합물을 실시예 3과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) t-부틸[4-[[4-[2-[(t-부톡시카보닐][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페닐]아미노]-페녹시]아세테이트

(+) ESI-MS (m/z): 597 (M+ H)+

(2) t-부틸 [4-[[4-[2-[(t-부톡시카보닐][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페닐]-(메틸)아미노]페녹시]아세테이트

(+) ESI-MS (m/z): 611 (M+ H)+

실시예 13

N, N-디메틸포름아미드 (3 ml) 중의 t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-[4-[(4-하이드록시페닐)티오]페닐]에틸]카바메이트(195 mg) 및 포타슘 카보네이트 (59 mg)의 용액에 t-부틸 브로모아세테이트 (84 mg)를 가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1), t-부틸[4-[[4-[2-[(t-부톡시카보닐][(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페닐]티오]-페녹시]아세테이트 (168 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 636 (M+ Na)+

제조예 12

N, N-디메틸포름아미드 (30 ml) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조에이트 (1.5 g)의 용액에 비스 (피나콜라토)-디보론 (1.8g), 1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센- 팔라듐 (II) 디클로라이드디클로로메탄 복합체(1 :1)(263 mg) 및 포타슘 아세테이트 (1.9 g)를 가하고, 혼합물을 질소 하 100 °C에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 5/1), 메틸 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤조에이트 (350 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 303 (M+ Na)+

제조예 13

1, 4-디옥산 (40 ml) 중의 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트 (2.0 g)의 용액에 비스 (피나콜라토) 디보론 (2.07 g), 디클로로비스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (II)(286 mg) 및 포타슘 아세테이트 (2.4g)를 가하고, 혼합물을 95 °C에서 10 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1), 메틸 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤조에이트 (2.0 g)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 293 (M+ H)+

제조예 14

아세톤 (70ml) 및 물 (70 ml) 중의 메틸 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤조에이트 (2.0 g)의 혼탁액에 암모늄아세테이트 (1.11 g) 및 소듐 폐리오데이트 (3.08 g)를 가하고, 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 [3-메톡시-4-(메톡시카보닐)페닐]-보론산 (1.4 g)을 수득했다.

(+) ESI-MS(m/z) : 209 (M-H)-

제조예 15

하기 화합물을 제조예 14와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) [3-플루오로-4-(메톡시카보닐)페닐] 보론산

(+) ESI-MS(m/z) : 197 (M-H)-

(2) [2-클로로-4-(메톡시카보닐)페닐] 보론산

(+) ESI-MS (m/z): 213 (M-H)-

(3) [4-(에톡시카보닐)-2-메톡시페닐] 보론산

(+) ESI-MS (m/z): 223 (M-H)-

제조예 16

1, 4-디옥산 (35 ml) 중의 에틸 3-메톡시-4-[(트리플루오로메틸)-설포닐]옥시]벤조에이트 (1.52 g)의 용액에 비스 (피나콜라토) 디보론 (1.18 g), 1,1'-비스 (디페닐-포스피노)페로센-팔라듐 (II) 디클로라이드디클로로메탄 복합체 (1: 1) (309 mg) 및 포타슘 아세테이트 (1.36 g)를 가하고, 혼합물을 100 °C에서 10 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트= 5/1), 에틸 3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤조에이트 (700 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 293 (M+ H)+

제조예 17

하기 화합물을 제조예 16과 유사한 방식에 따라 얻었다.

메틸 3-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤조에이트

(+) ESI-MS (m/z): 297 (M+ H)+

제조예 18

디클로로메탄 (75 ml) 중의 t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-(4-하이드록시페닐)에틸]카바메이트 (5.0 g) 및 2,6-루티딘 (2.97 ml)의 용액에 트리플루오로메탄설폰 무수물 (2.36 ml)을 - 70 °C에서 질소 하에서 적가하고, 혼합물을 -70 °C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 데워지도록 하고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 포화 소듐 비스카보네이트 용액 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 4-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]페닐 트리플루오로메탄설포네이트 (6.6 g)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 546 (M+ Na)+

제조예 19

1,4-디옥산 (150 ml) 중의 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트 (6.9 g)의 용액에 비스 (피나콜라토) 디보론(8.03 g), 디클로로비스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (II)(1.69 g) 및 포타슘 아세테이트 (8.87 g)를 가하고, 혼합물을 95 °C에서 2 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. 유기층을 분리하고, 1N 염산 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 아세톤 (200 ml) 및 물 (200 ml) 중의 미정제 산물(11 g)의 혼탁액에 암모늄아세테이트 (5.1 g) 및 소듐 폐리오데이트 (14.1 g)를 가하고, 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 생성된 고체를 디이소프로필 에테르와 연마하여 [3-메틸-4-(메톡시카보닐)페닐]보론산 (2.65 g)을 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z) : 193 (M-H)-

제조예 20

디클로로메탄 (40 ml) 중의 4-하이드록시-2,3-디메틸벤즈알데하이드 (1.9 g) 및 피리딘 (5.12 ml)의 용액에 트리플루오로메탄설휐 무수물 (2.34 ml)를 질소 하에서 가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 포화 소듐 비카보네이트 용액 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 4-포르밀-2,3-디메틸페닐 트리플루오로메탄설휐네이트 (2.7 g)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 281 (M-H)-

제조예 21

1, 4-디옥산 (50 ml) 중의 4-포르밀-2,3-디메틸페닐 트리플루오로메탄설휐네이트 (2.5 g)의 용액에 비스 (피나콜라토) 디보론 (2.47 g), 1,1'-비스 (디페닐-포스피노)페로센-팔라듐 (II) 디클로라이드디클로로메탄 복합체 (1: 1)(1.09 g) 및 포타슘 아세테이트 (2.61 g)를 가하고, 혼합물을 90 °C에서 5 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. 유기층을 분리하고, 1N 염산 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 아세톤 (80 ml) 및 물 (80 ml) 중의 미정제 산물의 혼탁액에 암모늄아세테이트 (1.4 g) 및 소듐 폐리오데이트 (3.95 g)를 가하고, 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 1/1), (4-포르밀-2,3-디메틸페닐) 보론산 (560 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 177 (M-H)-

제조예 22

1,2-디메톡시에탄 (20 ml) 중의 N-벤질-N-[2-(4-브로모페닐)에틸]-카바메이트 (1.3 g)의 용액에 [4-(메톡시카보닐)-2-메틸페닐] 보론산 (792 mg), 테트라키스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (360 mg) 및 소듐 카보네이트 수용액(2M, 4.1 ml)을 가하고, 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1), 메틸 4'-[2-[(벤질옥시)카보닐]아미노]에틸]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (660 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS(m/z) : 426 (M+ Na)+

제조예 23

1,2-디메톡시에탄 (15 ml) 중의 2,2,2-트리플루오로-N-[3-(4-요오도페닐)-프로필]아세트아미드 (2.5 g)의 용액에 [4-(메톡시카보닐)페닐] 보론산 (1.51 g), 테트라키스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (809 mg) 및 소듐 카보네이트 수용액 (2M, 7 ml)을 가하고, 혼합물을 75 °C에서 10 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석했

다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 메틸 4'-[3-[(트리플루오로아세틸)아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (920 mg)를 수득했다.

MS (m/z): 366 (M+ H)

제조예 24

하기 화합물을 제조예 23과 유사한 방식에 따라 얻었다.

에틸 4'-[2-[(벤질옥시)카보닐]아미노]에틸]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 434 (M+ H)

제조예 25

메틸 4'-[3-[(트리플루오로아세틸)아미노]-프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (920 mg), 에탄올 (2ml) 중의 4N 하이드로클로라이드 및 에탄올 (2 ml)의 혼합물을 18 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공 중에서 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 소듐 비카보네이트 용액으로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 메틸 4'-(3-아미노프로필)-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (200 mg)을 무색 포말로서 수득했다.

MS (m/z): 284 (M+ H)

제조예 26

테트라하이드로푸란 (3.5 ml) 중의 에틸 (1R)-1-(6-클로로-3-피리딜)-2-[[3-(4-요오도페닐)프로필]아미노]에탄올 (2.0 g)의 용액에 디-t-부틸 디카보네이트 (53 mg)을 가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), t-부틸[(2R)-2-(6-클로로-3-피리딜)-2-하이드록시에틸][3-(4-요오도페닐)프로필]-카바메이트 (2.62 g)를 수득했다.

MS (m/z): 517 (M+ H)

제조예 27

디옥산 (10 ml) 중의 2,2,2-트리플루오로-N-[(1R)-2-(4-요오도페닐)-1-메틸에틸]아세트아미드의 용액에 1N 소듐 하이드록사이드 (12 ml)를 가하고, 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켜 [(1R)-2-(4-요오도페닐)-1-메틸에틸]아민 (2.34 g)을 황색의 오일로서 수득했다.

MS (m/z): 262 (M+ H)

제조예 28

에탄올 (10 ml) 중의 [(1R)-2-(4-요오도페닐)-1-메틸에틸]-아민 (1.0 g) 및 2-클로로-5-[(2R)-2-옥시라닐] 피리딘 (298 mg)의 용액을 18 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공 중에서 증발시켰다. 잔여물에 디-t-부틸 디카보네이트 (418 mg) 및 테트라하이드로푸란 (10 ml)를 가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반 후 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 1/1), t-부틸[(2R)-2-(6-클로로-3-피리딜)-2-하이드록시에틸][(1R)-2-(4-요오도페닐)-1-메틸에틸]카바메이트 (700 mg)를 수득했다.

MS (m/z) : 517 (M+ H)

제조예 29

하기 화합물을 제조예 28과 유사한 방식에 따라 얻었다.

t-부틸[(2R)-2-(6-클로로-3-피리딜)-2-하이드록시에틸][2-(4-하이드록시페닐)에틸]카바메이트

MS (m/z) : 393 (M+ H)

제조예 30

질소 하 -60 °C에서, 디클로로메탄 (10 ml) 중의 t-부틸 [2-(4-하이드록시페닐)에틸][(2R)-2-하이드록시-2-(3-피리딜)-에틸]카바메이트 (570 mg) 및 2,6-루티딘 (0. 22 ml)의 용액에 트리플루오로메탄설휐 무수물 (0.28 ml)을 가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 수성 암모니아에 봇고 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 연속적으로 1N 염산, 물, 포화 수성 소듐 비카보네이트 및 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 1: 1), 4-[2-[(t-부록시카보닐)[(2R)-2-하이드록시-2-(3-피리딜)에틸]아미노]-에틸]페닐 트리플루오로메탄설휐 (640 mg)을 무색 포말로서 수득했다.

MS (m/z): 491 (M+ H)

제조예 31

하기 화합물을 제조예 30과 유사한 방식에 따라 얻었다.

4-[2-[(t-부록시카보닐)[(2R)-2-하이드록시-2-(3-클로로페닐)에틸]아미노]프로필]페닐 트리플루오로메탄설휐

MS (m/z) : 538 (M+ H)

제조예 32

아세트산 (32 ml)- 물 (6.5 ml)-황산 (0.97 ml) 중의 2,2,2-트리플루오로-N-[(1R)-1-메틸-2-페닐에틸]아세트아미드 (3.75 g)의 용액에 요오드 (1.65 g) 및 페리오드산 디하이드레이트 (740 mg)을 실온에서 가하고, 혼합물을 60-80 °C로 5 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 헥산/에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 연속적으로 물, 소듐 아황산염 용액, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과했다. 여액을 농축시키고 잔여물을 디이소프로필 에테르 (44 ml)로부터 재결정하여 2,2,2-트리플루오로-N-[(1R)-2-(4-요오도페닐)-1-메틸에틸]아세트아미드 (2.15 g)을 무색의 침상결정체(needle)로서 수득했다.

NMR (CDCl₃ , δ) : 1.21 (3H, d, J=7Hz), 2.74(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.85(1H, dd, J=14, 6Hz), 4.26 (1H, m), 6.04(1H, br s), 6.92 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (2H, d, J=8Hz)

(+) ESI-MS (m/z): 380 (M+ Na)+

제조예 33

하기 화합물을 제조예 32와 유사한 방식에 따라 얻었다.

2,2,2-트리플루오로-N-[3-(4-요오도페닐)프로필]아세트아미드

NMR(CDCl₃ , δ) : 1.90 (2H, quintet, J=7Hz), 2.62 (2H, t, J=7Hz), 3.38 (2H, q, J=7Hz), 6.26(1H, br s), 6.93 (2H, d, J=8Hz), 7.62 (2H, d, J=8Hz)

(+) ESI-MS(m/z) : 380(M+ Na)+

제조예 34

N, N-디메틸포름아미드 (100 ml) 중의 3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (15.0 g), (1R)-2-아미노-1-(3-클로로페닐)에탄올 하이드로클로라이드 (18.8 g), 및 1-하이드록시벤조트리아졸 (14.6 g)의 혼합물에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (26.0 g)를 가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 소듐 비카보네이트 용액 및 염수로 연속적으로 세척하고, 마그네슘 설플레이트 상에서 건조시키고, 여과했다. 여액을 농축시키고 잔여물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (실리카겔, 헥산/에틸 아세테이트), N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-3-(4-하이드록시페닐)프로판아미드 (11.61 g)를 무색의 무형 분말로서 수득했다.

MS (m/z) : 320 (M+ H)

제조예 35

테트라하이드로푸란 (70 ml) 중의 N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-3-(4-하이드록시페닐)프로판아미드 (11.61 g)의 용액에 보란-메틸 설플레이트 복합체(10M, 11.9ml)를 0 °C에서 가하고, 혼합물을 80 °C로 1 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각 후, 혼합물에 2N 염산 (20 ml)를 0 °C에서 가했다. 혼합물을 80 °C로 1 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각 후, 혼합물에 1N 소듐 하이드록사이드 (40ml) 및 디-t-부틸 디카보네이트 (8.72 g)를 가하고, 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 헥산/에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 연속적으로 물, 소듐 아황산염 용액, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설플레이트 상에서 건조시키고, 여과했다. 여액을 농축시키고 잔여물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (실리카겔, 헥산/에틸 아세테이트), t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][3-(4-하이드록시페닐)프로필]카바메이트 (11.36g)을 백색 분말로서 수득했다.

MS(m/z) : 406 (M+ H)

제조예 36

메탄올 (10 ml) 및 물 (1.0 ml) 중의 메틸 4'-(2-[(벤질옥시)카보닐]-아미노]에틸]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (650 mg), 암모늄포르메이트 (500 mg) 및 탄소 분말 상의 팔라듐(400 mg)의 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 물로 뽑고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설플레이트 상에서 건조시키고 증발시켜 메틸 4'-(2-아미노에틸)-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (380 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 270 (M+ H)+

제조예 37

하기 화합물을 제조예 36과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 에틸 4'-(2-아미노에틸)-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 300 (M+ H)

(2) t-부틸[2-(4-하이드록시페닐)에틸][(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]카bam레이트

MS (m/z): 359 (M+ H)

제조예 38

하기 화합물을 실시예 14와 유사한 방식에 따라 얻었다.

t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-(4'-포르밀-2',3'-디메틸-1,1'-비페닐-4-일)에틸]카바메이트

(+) ESI-MS (m/z): 530 (M+ Na)+

실시예 14

1,2-디메톡시에탄(6 ml) 중의 t-부틸[2-(4-브로모페닐)에틸]-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트(365 mg)의 용액에 [4-(에톡시카보닐)-2-메톡시페닐]보론산(216 mg), 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(46 mg) 및 소듐 카보네이트 수용액(2M, 0.85 ml)을 가하고, 혼합물을 80 °C에서 4 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 에틸 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실레이트(222 mg)를 수득했다.

MS(m/z) : 554 (M+ H)+

실시예 15

하기 화합물을 실시예 14와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 3.92 (3H, s), 5.0-5.3(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.8(10H, m), 8.13(1H, br s), 8.85(1H, br s), 9.42(1H, br s)

MS(m/z) : 440 (M+ H)

(2) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.17 (3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 3.83 (3H, s), 5.0-5.2(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.8(10H, m), 8.11(1H, br s), 8.86(1H, br s), 9.37(1H, br s)

MS (m/z): 440 (M+ H)

(3) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.17 (3H, d, J=6.4Hz), 2.28 (3H, s), 2.8-3.8(5H, m), 5.0-5.3(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.6 (8H, m), 7.7-7.9 (2H,m), 8.11(1H, br s), 8.86(1H, br s), 9.39(1H, br s)

MS (m/z):424 (M+ H)

(4) 4'-[(2R)-2-[(2S)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.16 (3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 3.91 (3H, s), 5.0-5.3(1H, m), 6.3-6.4 (1H, m), 7.2-7.8(11H, m), 8.77 (1H, br s), 9.13 (1H, br s)

MS (m/z): 440 (M+ H)

(5) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-페닐-2-하이드록시에틸]-아미노]-프로필]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.15(3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 3.92 (3H, s), 5.0-5.2(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.6 (9H, m), 7.7-7.9 (3H, m), 8.81(1H, br s), 9.31(1H, br s)

MS (m/z): 406 (M+ H)

(6) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-페닐-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.17 (3H, d, J=6.4Hz), 2.28 (3H, s), 2.8-3.8 (5H, m), 5.0-5.2(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.6 (9H, m), 7.7-7.9 (3H, m), 8.81(1H, br s), 9.24(1H, br s)

MS (m/z) : 390 (M+ H)

(7) 4'-(2R)-2-[(2S)-2-페닐-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.19 (3H, d, J=6.4Hz), 2.27 (3H, s), 2.8-3.8 (5H, m), 5.0-5.2(1H,m), 6.2-6.3(1H, m), 7.2-7.6 (9H, m), 7.7-7.9 (3H, m), 8.80(1H, br s), 9.35(1H, br s)

MS (m/z) : 390 (M+ H)

(8) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-3-이소프로필옥시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 1.30 (6H, d, J=5.8Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 4.6-4.9(1H, m), 5.0-5.3(1H, m), 6.2-6.4(1H, m), 7.2-7.8(11H, m), 8.82(1H, br s), 9. 24(1H, br s)

MS (m/z): 468 (M+ H)

(9) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-페닐-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필]-3-이소프로필옥시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.12 (3H, d, J=6.4Hz), 1.30 (6H, d, J=5.8Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 4.6-4.9(1H, m), 5.0-5.3(1H, m), 6.2-6.4(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m), 8.82(1H, br s)

MS (m/z): 434 (M+ H)

(10) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-3-사이클로헥실옥시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 1.2-2.0(10H, m), 2.8-3.8 (5H, m), 4.65(1H, m), 5.0-5.2(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.9(11H, m), 8.79(1H, br s), 9.10(1H, br s)

MS (m/z): 508 (M+ H)

(11) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-페닐-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필]-3-사이클로헥실옥시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 1.2-2.0(10H, m), 2.8-3.8 (5H, m), 4.65(1H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.23 (1H, m), 7.1-7.9 (12H, m)

MS (m/z): 474 (M+ H)

(12) 메틸 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS (m/z): 562 (M+ Na)+

(13) 메틸 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2-클로로-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS (m/z): 544 (M+ H)+

실시예 16

1,2-디메톡시에탄 (5 ml) 중의 4-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페닐 트리플루오로메탄설포네이트 (300 mg)의 용액에 [3-플루오로-4-(메톡시카보닐)페닐] 보론산 (125 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (53 mg) 및 소듐 카보네이트 수용액 (2M, 0.6 ml)을 가하고, 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1), 메틸 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (230 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS (m/z): 528 (M+ H)+

실시예 17

하기 화합물을 실시예 16과 유사한 방식에 따라 얻었다.

메틸 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-3-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS(m/z) : 546 (M+ Na)+

실시예 18

에탄올 (2.0 ml) 중의 에틸 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (220 mg)의 용액에 1N 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (1.2 ml)을 가하고, 혼합물을 40 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시켜 제거하고, 수성 용액을 1N 염산으로 산성화시키고 에틸 아세테이트 (30 ml x 2)로 추출했다. 결합된 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 벤조산 산물을 수득했다. 테트라하이드로푸란 (1.5 ml) 중의 산물의 용액에 디옥산 (1.0 ml) 중의 4N 하이드로클로라이드를 가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 여과하여 생성된 고체를 모으고 건조시켜 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드 (83 mg)를 수득했다.

NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.02-3.27 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.98-5.02 (1H, m), 6.35 (1H, br), 7.30-7.64 (11H, m), 9.05 (1H, br)

(-) ESI-MS (m/z) : 424 (M-HCl-H)-

실시예 19

하기 화합물을 실시예 18과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.01-3.34 (6H, m), 3.92 (3H, s), 5.02-5.06 (1H, m), 6.37 (1H, br), 7.26-7.48 (9H, m), 7.74 (2H, d, J=7.9Hz), 9.25(1H, br)

(-) ESI-MS (m/z): 424(M-HCl-H)-

(2) 2-클로로-4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 3.01-3.34 (6H, m), 4.99-5.03(1H, m), 6.36 (1H, br), 7.37-7.55 (9H, m), 7.93-8.03 (2H,m.), 9.10(1H, br)

(-) ESI-MS (m/z): 424 (M-HCl-H)-

(3) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.01-3.33 (6H, m), 4.98-5.03(1H, m), 6.34 (1H, br), 7.35-7.47 (6H,m), 7.61-7.98 (5H, m), 9.10 (1H, br)

(-) ESI-MS (m/z): 412 (M-HCl-H)-

(4) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-3-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.60 (3H, s), 3.01-3.34 (6H, m), 4.98-5.02 (1H, m), 6.34 (1H, br), 7.36-7.60 (8H, m), 7.72 (2H, d, J=8.OHz), 7.91(1H, d, J=8.OHz), 9.25(1H, br)

(-) ESI-MS(m/z) : 408(M-HCl-H)-

실시예 20

아세토니트릴 (2.5 ml) 및 pH 4 완충 용액 (소듐 디하이드로젠포스페이트)(1.3 ml) 중의 t-부틸[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸][2-(4'-포르밀-2', 3'-디메틸-1,1'-비페닐-4-일)에틸]카바메이트의 용액에 30% 하이드로젠퍼옥사이드 용액 (60μl) 및 80% 소듐 클로리트 (128 mg)를 10 °C 미만에서 가했다. 반응 혼합물을 40 °C에서 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 벤조산 산물을 수득했다. 테트라하이드로푸란 (1.0 ml) 중의 산물의 용액에 디옥산 (1.18ml) 중의 4N 하이드로클로라이드를 가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 여과하여 생성된 고체를 모으고 건조시켜 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2,3-디메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드 (140 mg)를 수득했다.

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.14 (3H, s), 2.45 (3H,s), 3.00-3.34 (6H, m), 4.99-5.03(1H, m), 6.34(1H, br), 7.07(1H, d, J=8.OHz), 7.05-7.59 (9H, m), 9.25(1H, br)

(-) ESI-MS (m/z): 422(M-HCl-H)-

실시예 21

메탄올 (10 ml) 중의 에틸 4'-(3-아미노프로필)-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (200mg), 및 2-클로로-5-[(2R)-2-옥시라닐]-파리딘 (71.5 mg)의 용액을 18 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공 중에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (클로로포름: 메탄올 = 100: 1), 에틸 4'-[3-[(2R)-2-(6-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (96 mg)를 무색 포말로서 수득했다.

MS (m/z): 439 (M+ H)

실시예 22

하기 화합물을 실시예 21과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 메틸 4'-[2-[(2R)-2-(6-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS (m/z): 425 (M+ H)+

(2) 에틸 4'-[2-[(2R)-2-(6-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 454 (M+)

실시예 23

테트라하이드로푸란 (3.5 ml) 중의 에틸 4'-[3-[(2R)-2-(6-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (96 mg)의 용액에 디-t-부틸 디카보네이트 (53 mg)를 가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반 후 증발시켰다. 잔여물에 1N 소듐 하이드록사이드 용액 (0.5 ml) 및 메탄올 (0.5 ml)을 가하고, 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 소듐 비카보네이트 용액으로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 1/1), 4'-[3-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(6-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 (100 mg)을 무색 포말로서 수득했다.

MS (m/z): 512 (M+ H)

실시예 24

하기 화합물을 실시예 23과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(6-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산

(+) ESI-MS (m/z): 509(M-H)-

(2) 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(6-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 527 (M+ H)

실시예 25

메탄올 (5 ml) 및 물 (1.0 ml) 중의 4'-[3-(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(6-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 (100 mg), 암모늄포르메이트 (50 mg) 및 탄소 분말 상의 팔라듐(30 mg)을 30 분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 물로 븚고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이

트 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 혼합물을 실리카 겔을 거쳐 크로마토그래피하여(클로로포름-메탄올), 4'-(3-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]아미노]-프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산(90 mg)을 무색 포말로서 수득했다.

MS(m/z) : 477 (M+ H)

실시예 26

하기 화합물을 실시예 25와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-(2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]아미노]에틸]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산
(+) ESI-MS (m/z) : 475(M-H)-

(2) 4'-(2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]아미노]에틸]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 493 (M+ H)

(3) 4'-(3-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 507 (M+ H)

(4) 4'-(2R)-2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 477 (M+ H)

실시예 27

디옥산(5.0 ml) 중의 t-부틸 4'-(3-[(t-부톡시카보닐)-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산(90 mg) 및 4N 하이드로클로라이드의 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반했다. 여과하여 생성된 고체를 모으고 건조시켜 4'-(3-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드(80 mg)을 백색 고체로서 수득했다.

NMR(DMSO-d₆,δ) : 2.90-3.90 (8H, m), 5.10-5.20(1H, m), 7.35(1H, d, J=8Hz), 7.65-7.85 (6H, m), 8.05 (1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=8Hz), 8.70-8.85 (2H, m)

MS(m/z) : 377 (M+ H)

실시예 28

하기 화합물을 실시예 27와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-(2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]아미노]에틸]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.10-3.80 (6H, m), 3.90 (3H, s), 5.10-5.20(1H,m), 7.40-7.70 (7H, m), 7.8-7.90 (1H, m), 8.25(1H, d, J=8Hz), 8.70-8.85 (2H, m)

(-) ESI-MS(m/z) : 375 (M-2HCl-H)-

(2) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]에틸]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.10-3.80 (6H, m), 3.90 (3H, s), 5.10-5.20(1H, m), 7.40-7.70 (7H, m), 7.80-7.90(1H, m), 8.25(1H, d, J=8Hz), 8.70-8.85 (2H, m)

MS (m/z): 393 (M+ H)

(3) 4'-[3-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-프로필]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.90-3.90 (8H, m), 3.95 (3H, s), 5.10-5.20(1H, m), 7.35(1H, d, J=8Hz), 7.65-7.85 (6H, m), 8.05 (1H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, d, J=8Hz), 8.70-8.85 (2H, m)

MS(m/z) : 407 (M+ H)

(4) 2-클로로-4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.10-3.80 (6H, m), 5.10-5.20(1H, m), 7.40-7.70 (7H, m), 7.90-8.10 (2H, m), 8.70-8.85 (2H, m)

MS (m/z): 397(M+ H)

(5) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.70 (3H, d, J=6Hz), 3.30-3.90 (6H, m), 5.10-5.20(1H, m), 7.40-7.70 (7H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=8Hz), 8.70-8.85 (2H, m)

MS(m/z) :377 (M+ H)

(6) 4'-[3-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 2.00-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.60-3.30 (6H, m), 5.00-5.10(1H, m), 7.20-7.60 (9H,m), 7.75-7.90 (2H, m)

MS(m/z) : 424 (M+ H)

실시예 29

하기 화합물을 실시예 23과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 에틸 4'-[3-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 569 (M+ H)

(2) 메틸 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]에틸]-2-클로로-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z) : 512 (M+ H)

(3) 메틸 4'-[[(2R)-2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 524 (M+ H)

(4) 메틸 4'-[3-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS(m/z) : 538 (M+ H)

(5) 4'-[[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-프로필]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 3.92 (3H, s), 5.1-5.3 (1H, m), 7.2-7.5 (4H, m), 7.7-7.9 (4H, m), 8.2-8.4 (1H, m), 8.8-9.0 (2H, m), 9.36 (1H, br s)

MS (m/z): 407 (M+ H)

(6) 4'-[[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-프로필]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 3.83 (3H, s), 5.1-5.3 (1H, m), 7.2-7.8 (7H, m), 7.8-8.0 (1H, m), 8.2-8.5(1H, m), 8.7-9.0(2H, m), 9.02(1H, br s), 9.36 (1H, br s)

MS (m/z): 407 (M+ H)

(7) 4'-[[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-프로필]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.19 (3H, d, J=6.4Hz), 2.48 (3H,s), 2.8-3.8(5H, m), 5.1-5.3(1H, m), 7.2-7.5 (5H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.37(1H, d, J=8.2Hz), 8.78 (1H, d, J=4.6Hz), 8.87(1H, s), 9.04(1H, br s), 9.35(1H, br s)

MS (m/z): 391 (M+ H)

(8) 4'-[[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-프로필]-3-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.19 (3H, d, J=6.4Hz), 2.60 (3H, s), 2.8-3.8 (5H, m), 5.1-5.3(1H, m), 7.2-8.0 (8H, m), 8.37 (1H, d, J=8.2Hz), 8.79 (1H, d, J=4.6Hz), 8.87(1H, s), 9.05(1H, br s), 9.35(1H, br s)

MS (m/z): 391(M+ H)

9) 4'-[[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-프로필]-3-օ]소프로필옥시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.19 (3H, d, J=6.4Hz), 1.31 (6H, d, J=6.0Hz), 2.8-3.8 (5H,m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.1-5.3(1H, m), 7.2-7.5 (4H, m), 7.6-8.0 (4H, m), 8.37(1H, d, J=8.2Hz), 8.80(1H, d, J=4.6Hz), 8.88(1H, s), 9.02(1H, br s), 9.35(1H, br s)

MS (m/z): 435 (M+H)

10) 4'-(2R)-2-[(2S)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-프로필-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.19 (3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 5.1-5.3(1H, m), 7.2-8.1 (8H, m), 8.57(1H, d, J=7.8Hz), 8.81(1H, d, J=4.6Hz), 8.90(1H, s), 9.10(1H, br s), 9.56 (1H, br s)

MS (m/z): 357 (M-H)

11) 4'-(2R)-2-[(2S)-2-하이드록시-2-(6-클로로-3-페리딜)-에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.17 (3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 5.1-5.3(1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.0Hz), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.6-8.2 (7H, m), 8.48 (1H, d, J=2.4Hz), 8.86(1H, br s), 9.22(1H, br s)

MS (m/z): 409 (M-H)

12) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(6-클로로-3-페리딜)-에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.16 (3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8 (5H,m), 5.1-5.3(1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.0Hz), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.6-8.2 (7H, m), 8.49 (1H, d, J=2.4Hz), 8.86 (1H, br s), 9.45(1H, br s)

MS (m/z): 409 (M-H)

13) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-프로필]-3-사이클로헥실옥시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.15 (3H, d, J=6.4Hz), 1.2-2.0 (10H, m), 2.7-3.8(5H, m), 4.65(1H, m), 5.31(1H, m), 7.2-7.5 (5H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 7.9-8.0(1H, m), 8.45(1H, m), 8.82(1H, d, J=2.6Hz), 8.90 (1H, s), 9.07(1H, br s), 9.43 (1H, br s)

MS(m/z) : 475 (M+H)

실시예 30

에탄올 (5.0 ml) 중의 에틸 4'-(3-[(t-부톡시카보닐)-[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실레이트의 용액에 1N 소듐 하이드록사이드 (1.0 ml)를 가하고, 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 1N 염산으로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트= 1/1), 4'-(3-[(t-부톡시카보닐)-[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-2-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 (100 mg)로 수득했다.

MS (m/z): 541 (M+H)

실시예 31

하기 화합물을 실시예 30과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-하이드록시]-2-(3-파리딜)에틸]아미노]에틸]-2-클로로-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z) : 497 (M+ H)

(2) 4'-[(2R)-2-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(6-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS(m/z) : 511 (M+ H)

(3) 4'-[3-[(t-부톡시카보닐)[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 524 (M+ H)

제조예 39

하기 화합물을 제조예 34와 유사한 방식에 따라 얻었다.

N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-3-(3-하이드록시페닐)프로판아미드

MS (m/z): 320 (M+ H)

제조예 40

하기 화합물을 제조예 35와 유사한 방식에 따라 얻었다.

t-부틸 N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[3-(3-하이드록시페닐)프로필]카바메이트

MS (m/z): 405 (M+ H)

제조예 41

하기 화합물을 제조예 30과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) t-부틸 N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[3-[3-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시]페닐]프로필]-카바메이트

MS (m/z): 537 (M+ H)

(2) 4-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(5-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페닐 트리플루오로메탄설포네이트

MS (m/z): 525 (M+ H)

(3) 메틸 4-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시]-1-나프토에이트

MS (m/z): 358 (M+ Na)

(4) 메틸 [4-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시]페닐]-아세테이트

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.63 (3H, s), 3.90 (2H, s), 7.46 (4H, s)

(5) 메틸 [3-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시]페닐]-아세테이트

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.63 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.30–7.60 (4H, m)

(6) 5-하이드록시-1-나프틸 트리플루오로메탄설포네이트

NMR(DMSO-d₆, δ) : 6.80 (2H, d, J=8Hz), 7.20 (2H, t, J=8Hz), 7.50 (2H, d, J=8Hz)

(7) 에틸 5-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시]-1-나프토에이트

(8) 4-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]페닐 트리플루오로메탄-설포네이트

MS (m/z): 490 (M+ H)

(9) 메틸 4-(벤질옥시)-2-[(트리플루오로메틸)설포닐]-옥시]벤조에이트

MS (m/z): 413 (M+ Na)

(10) 메틸 5-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시]-1,1'-비페닐-2-카복실레이트

MS (m/z): 383 (M+ Na)

제조예 42

하기 화합물을 제조예 21과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4-[2-[(2R)-2-(5,6-디클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페놀

MS(m/z) : 327 (M+ H)

(2) 4-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]페놀

MS (m/z): 258 (M+ H)

제조예 43

아세트산 (15 ml) 및 물 (1.0 ml) 중의 4-[2-[(2R)-2-(5,6-디클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페놀 (850 mg)의 용액에 테트라메틸암모늄브로마이드 (5.2 mg) 및 아연가루 (509 mg)를 가하고, 혼합물을 50 °C에서 10 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 4-[2-[(2R)-2-(5-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페놀 (500 mg)을 무색의 오일로서 수득했다.

MS (m/z): 292 (M+ H)

제조예 44

하기 화합물을 제조예 26과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) t-부틸 N-[(2R)-2-(5-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]-N-[2-(4-하이드록시페닐)에틸]카바메이트

MS (m/z): 393 (M+ H)

(2) t-부틸 N-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-N-[2-(4-하이드록시페닐)에틸]카바메이트

MS (m/z): 358 (M+ H)

제조예 45

테트라하이드로푸란 (50 ml) 중의 벤즈아미드 (1.42 g)의 용액에 소듐 하이드라이드 (611 mg) 및 4-브로모벤젠설포닐 클로라이드 (3.0 g)를 가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), N-벤조일-4-브로모벤젠설폰아미드 (2.1 g)를 무색의 분말로서 얻었다.

NMR(CDCl₃ , δ) : 7.20-8. 10 (8H, m)

제조예 46

하기 화합물을 제조예 12와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 2-페녹시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤즈알데하이드

MS (m/z): 325 (M+ H)

(2) N-벤조일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤젠설폰아미드

MS (m/z): 386 (M-H)

(3) 메틸 2-이소부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤조에이트

MS (m/z): 319 (M+ H)

(4) 메틸 2-이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤조에이트

MS (m/z): 327 (M+ Na)

(5) 메틸 2-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤조에이트

MS (m/z): 327 (M+ Na)

(6) 벤질(1R)-1-메틸-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]에틸카바메이트

MS (m/z): 396 (M+ H)

제조예 47

하기 화합물을 실시예 1과 유사한 방식에 따라 얻었다.

4-메톡시-1-나프토산

NMR(DMSO-d₆,δ) : 7.00(1H,d, J=6Hz), 7.50-7.70 (2H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 9.00(1H, d, J=8Hz)

제조예 48

질소 하, 디클로로메탄 (45 ml) 중의 4-페록시-1-나프토산 (4.33 g)에 보론 트리브로마이드 (디클로로메탄 중 1M, 63 ml)를 0 °C에서 적가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 냉각수에 붓고 및 침전물을 여과하여 모았다. 필터 케이크를 물 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 가한 후, 1N 소듐 하이드록사이드로 pH 9로 조정했다. 분리 후, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켜 4-하이드록시-1-나프토산 (2.19 g)를 무색의 분말로서 얻었다.

MS (m/z): 187 (M-H)

제조예 49

메탄올 (15 ml) 중의 4-하이드록시-1-나프토산 (2.18 g)의 용액에 황산 (1.0 ml)을 가하고, 혼합물을 70 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 용액을 물 및 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기층을 분리하고 염수로 세척했다. 추출물을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트 및 헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-하이드록시-1-나프토에이트 (1.64 g)을 백색 고체로서 수득했다.

MS (m/z): 239 (M+ Na)

제조예 50

하기 화합물을 제조예 16과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-나프토에이트

MS(m/z) : 313 (M+ H)

(2) 메틸[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아세테이트

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.66 (12H, s), 3.60 (3H, s), 3.70 (2H, s), 7.20 (2H, d, J=8Hz), 7.60 (2H, d, J=8Hz)

(3) 메틸[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아세테이트

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.60 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.20-7.60 (6H, m)

(4) 메틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,1'-비페닐-2-카복실레이트

MS(m/z) : 361 (M+ Na)

제조예 51

디메틸설폐사이드 (40 ml) 중의 4-브로모-2-플루오로벤즈알데하이드 (5.0 g)의 용액에 페놀 (2.78 g) 및 포타슘 카보네이트 (4.08 g)를 가하고, 혼합물을 100°C에서 3 시간 동안 교반했다. 용액을 물 및 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기층을 분리하고 염수로 세척했다. 추출물을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트 및 헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-브로모-2-페녹시-1-벤즈알데하이드 (7.3 g)를 백색 고체로서 수득했다.

NMR(CDCl₃,δ) : 6.90-7.60 (7H, m), 7.80(1H, d, J=8Hz), 10.48(1H, s)

제조예 52

하기 화합물을 제조예 14와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4-(2-페록시-2-옥소에틸)페닐보론산

MS (m/z): 193 (M-H)

(2) 3-(2-페록시-2-옥소에틸)페닐보론산

MS (m/z): 194 (M+ H)

(3) 4-[(2R)-2-[(벤질옥시)카보닐]아미노]프로필]-페닐보론산

MS(m/z) : 312 (M-H)

(4) 4-[2-[N-벤질-N-(t-부록시카보닐)아미노]에틸]-페닐보론산

(-) ESI-MS m/z: 354(M-H)-

제조예 53

하기 화합물을 제조예 23과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 메틸 [4'-(2R)-2-[(벤질옥시)카보닐]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-일]아세테이트

MS (m/z): 418 (M+ H)

(2) 에틸 5-[4-[(2R)-2-[(벤질옥시)카보닐]아미노]프로필]-페닐]-1-나프토에이트

MS (m/z) : 490 (M+ Na)

(3) 메틸 5-(벤질옥시)-1,1'-비페닐-2-카복실레이트

MS (m/z): 341(M+ Na)

제조예 54

하기 화합물을 제조예 36과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 메틸 [4'-(2R)-2-아미노프로필]-1,1'-비페닐-4-일]아세테이트

MS (m/z): 284 (M+ H)

(2) 에틸 5-[4-[(2R)-2-아미노프로필]-페닐]-1-나프토에이트

MS (m/z): 356 (M+ Na)

(3) 메틸 5-하이드록시-1,1'-비페닐-2-카복실레이트

MS (m/z): 251 (M+ Na)

제조예 55

N, N-디메틸포름아미드 (35 ml) 및 에탄올(5.0 ml) 중의 5-하이드록시-1-나프틸 트리플루오로메탄설포네이트 (8.0 g)의 혼합물을 1,3-비스(디페닐포스파노)프로판 (621 mg), 팔라듐 아세테이트 (II)(3.7 mg) 및 트리에틸아민 (1.35 g)를 가하고, 혼합물을 100 °C에서 1 시간 동안 일산화탄소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 유

기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 5/1), 에틸 5-하이드록시-1-나프토에이트 (1.7 g)을 무색의 오일로서 수득했다.

MS (m/z) :239 (M+ Na)

제조예 56

테트라하이드로푸란 (15 ml) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조산(2.0 g)의 용액에 디에틸 에테르 (13.5 ml) 중의 2M 이소부틸마그네슘 브로마이드를 빙냉 상에서 적가하고, 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. N, N-디메틸 포름아미드 (20 ml) 중의 잔여물의 용액에 메틸아이오다이드 (1.14 g) 및 포타슘 카보네이트 (1.89 g)를 가하고, 혼합물을 20 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 메틸 4-브로모-2-이소부틸벤조에이트 (1.5 g)을 무색의 오일로서 수득했다.

NMR (DMSO-d₆,δ) : 0.80 (6H, d, J=8Hz), 1.80-2.00(1H, m), 2.80 (2H, d, J=8Hz), 3.80 (3H, s), 7.40-7.80 (3H, m)

제조예 57

하기 화합물을 제조예 56과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 메틸 4-브로모-2-이소프로필벤조에이트

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.20 (6H, d, J=7Hz), 3.50-3.60 (1H,m), 3.83(1H, s), 7.50-7.70 (3H, m)

MS (m/z): 516 (M+ H)

(2) 메틸 4-브로모-2-프로필벤조에이트

NMR (DMSO-d₆,δ) :0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.40-1.70 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.82 (3H, s), 7.60-7.70 (3H, m)

제조예 58

하기 화합물을 제조예 28과 유사한 방식에 따라 얻었다.

t-부틸 N-((2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸)-N-[(1R)-2-(4-요오도페닐)-1-메틸에틸]카바메이트

MS (m/z): 482(M+ H)

제조예 59

하기 화합물을 제조예13과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) t-부틸 N-벤질-N-[2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]에틸]카바메이트

(+) ESI-MSm/z : 460 (M+ Na)+

(2) 2-(1-피페리디닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤즈알데하이드

(+) ESI-MS m/z: 581 (M+ Na)+

제조예 60

디클로로메탄 (50 ml) 중의 2-(3-메톡시페닐)에탄아민 (5.6 g)의 용액에 디클로로메탄(75 ml) 중의 1M 보론 트리브로마이드를 가했다. 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하고 진공에서 증발시켰다. 잔여물에, 포화 소듐 비카보네이트 (50ml) 및 테트라하이드로푸란 (150 ml)를 가했다. 혼합물을 pH 수치를 1N 수성 소듐 하이드록사이드 용액으로 7 내지 8 사이로 유지했다. 혼합물에, 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 디-t-부틸 디카보네이트 (8.08 g)의 용액을 가하고, 20 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켜 t-부틸 2-(3-하이드록시페닐)에틸카바메이트 (8.2 g)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 260 (M+ Na)+

제조예 61

N, N-디메틸포름아미드 (10 ml) 중의 t-부틸 2-(3-하이드록시페닐)-에틸카바메이트 (730 mg) 및 포타슘 카보네이트 (893 mg)의 용액에 메틸 4-브로모-(3-브로모메틸) 벤조에이트 (1.52 g)를 가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 메틸 4-브로모-3-[3-[2-[(t-부톡시카보닐)아미노]에틸]페녹시]메틸]-벤조에이트 (970 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 464 (M+ H)+

제조예 62

N, N-디메틸아세트아미드 (4.0 ml) 중의 메틸 4-브로모-3-[3-[2-[(t-부톡시카보닐)아미노]에틸]페녹시]메틸]-벤조에이트 (410 mg)의 용액에 디클로로비스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) (124 mg) 및 소듐 아세테이트 (362 mg)을 가하고, 혼합물을 130 °C에서 1.5 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1), 메틸 3-[2-[(t-부톡시카보닐)아미노]에틸]-6H-벤조[c]크로멘-8-카복실레이트 (190 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 406 (M+ Na)+

제조예 63

하기 화합물을 실시예 7과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 에틸 6-[4-[2-[N-벤질-N-(t-부톡시카보닐)아미노]-에틸]페닐] 니코티네이트

(+) ESI-MS m/z: 461 (M+ H)+

(2) 메틸 4'-[2-[N-벤질-N-(t-부톡시카보닐)아미노]-에틸]-2,6-디메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 474 (M+ H)+

제조예 64

하기 화합물을 실시예 27과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 메틸 3-(2-아미노에틸)-6H-벤조 [c] 크로멘-8-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 284 (M+ H)+

(2) 에틸 6-[4-[2-(벤질아미노)에틸]페닐] 니코티네이트 하이드로클로라이드

(+) ESI-MS m/z: 361 (M+ H)+

제조예 65

하기 화합물을 제조예 16과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 3-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페닐 트리플루오로메탄
설포네이트

(+) ESI-MS m/z: 546 (M+ Na)+

(2) 4-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2-메톡시페닐 트리플
루오로메탄설포네이트

(+) ESI-MS m/z: 576 (M+ Na)+

(3) 4-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2-클로로페닐 트리플
루오로메탄설포네이트

(+) ESI-MS m/z: 581 (M+ Na)+

제조예 66

하기 화합물을 실시예 5와 유사한 방식에 따라 얻었다.

메틸 4'-[2-(벤질아미노)에틸]-2,6-디메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z :374 (M+ H)+

제조예 67

N, N-디메틸포름아미드 (20 ml) 중의 3-클로로-4-하이드록시페닐아세트산 (2.96 g), (1R)-2-아미노-1-(3-클로로페
닐)에탄을 하이드로클로라이드 (3.0 g), 및 1-하이드록시벤조트리아졸 (2.14 g)의 혼합물에 1-(3-디메틸아미노프로필)-
3-에틸카보디아미드 (2.46 g)을 가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이
에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 연속적으로 소듐 비카보네이트 용액 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서
건조시키고 감압 하에서 증발시켜 아미드 산물을 얻었다. 산물의 테트라하이드로푸란 (30 ml) 용액, 테트라하이드로푸란
(23ml) 중의 2M 보란-디메틸 설피드 복합체를 실온에서 가하고, 혼합물을 30 분 동안 환류시켰다. 혼합물에, 6N 염산
(29.5ml)을 10 °C 미만에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에, 3N 수성 소듐 하이드록사
이드 용액 (58 ml)를 10 °C 미만에서 가하고 디-t-부틸 디카보네이트 (3.46 g)를 실온에서 적가했다. pH 수치는 1N 수성
소듐 하이드록사이드 용액을 이용하여 7 내지 8로 유지했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아
세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하
에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), t-부틸
N-[2-(3-클로로-4-하이드록시페닐)에틸]-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트 (7.0 g)를 수
득했다.

(+) ESI-MS m/z: 448(M+ Na)+

제조예 68

하기 화합물을 제조예 67과 유사한 방식에 따라 얻었다.

t-부틸 N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)에틸]카바메이트

(+) ESI-MS m/z: 444 (M+ Na)+

제조예 69

N, N-디메틸포름아미드 (30 ml) 중의 4-브로모-2-플루오로벤즈알데하이드 (3.0 g), 피페리딘 (2.93 ml) 및 포타슘 카보네이트 (5.11 g)의 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물, 포화 수성 암모늄클로라이드 용액 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 9/1), 4-브로모-2-(1-피페리디닐) 벤즈알데하이드 (3.5 g)를 수득했다.

(+) ESI-MSm/z : 268 (M+ H)+

제조예 70

하기 화합물을 실시예 23과 유사한 방식에 따라 얻었다.

t-부틸 N-벤질-N-[2-(4-브로모페닐)에틸]카바메이트

(+) ESI-MS m/z: 390 (M+ H)+

실시예 32

하기 화합물을 실시예 7과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-'[(2R)-2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-3-프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.05 (3H, t, J=7.4Hz), 1.35 (3H, d, J=6.2Hz), 1.6-1.9 (2H, m), 2.8-3.8 (5H, m), 4.11 (2H, t, J=7.4Hz), 5.0-5.3(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.8(11H, m), 8.55(1H, br s), 9.19(1H, br s)

MS m/z: 468 (M+ H)

(2) 4'-'[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-3-하이드록시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 2.8-3.0 (6H, m), 4.8-5.0(1H, m), 6.33(1H, m), 7.0-7.9(11H, m)

MS m/z: 411 (M+ H)

(3) 3-하이드록시-4'-'[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.12 (3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2 (5H, m), 4.9-5.1 (1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.9 (11H, m), 8.77(1H, br s), 9.03(1H, br s)

MS m/z: 392 (M+ H)

(4) 3-에톡시-4'-'[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.15 (3H, d, J=6.4Hz), 1.36 (3H, t, J=7.0Hz), 2.6-3.2(5H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 4.9-5.1 (1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z: 418 (M-H)

(5) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-프로필]-3-프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.03 (3H, t, J=7.4Hz), 1.12 (3H, d, J=6.4Hz), 1.74 (2H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0Hz), 4.9-5.1 (1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z: 434 (M+ H)

(6) 3-부톡시-4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 0.94 (3H, t, J=7.4Hz), 1.12 (3H, d, J=6.4Hz), 1.3-1.8 (4H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 4.9-5.1 (1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 448(M+ H)

(7) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노-프로필]-3-(펜틸옥시)-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 0.89 (3H, t, J=7.4Hz), 1.13 (3H, d, J=6.4Hz), 1.2-1.8 (6H, m), 2.6-3.2(5H, m), 4.14 (2H, q, J=7.0Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 462 (M+ H)

(8) 3-(헵틸옥시)-4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 0.86 (3H, t, J=7.4Hz), 1.16 (3H, d, J=6.4Hz), 1.1-1.8(10H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 4.14 (2H, q, J=7.0Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MSm/z : 490 (M+ H)

(9) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-프로필]-3-아소부톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.03 (6H, t, J=6.2Hz), 1.16 (3H, d, J=6.4Hz), 1.8-2.2(1H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 3.93 (2H, d, J=6.2Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.23 (1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z: 448 (M+ H)

(10) 3-(알릴옥시)-4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.16 (3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2 (5H, m), 4.77 (2H, m), 4.9-5.1 (1H, m), 5.27 (1H, dd, J=1.8, 10.6Hz), 5.40(1H, dd, J=1.8, 17.2Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z: 432(M+ H)

(11) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-프로필]-3-[(2-메틸-2-프로펜일)옥시]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.16 (3H, d, J=6.4Hz), 1.69 (3H, s), 2.6-3.2 (5H, m), 4.77 (2H, m), 4.65 (2H, s), 4.9-5.1(1H, m), 4.9-5.2(2H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z : 446 (M+ H)

(12) 3-(2-플루오로에톡시)-4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.16 (3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2 (5H, m), 4.3-4.8 (4H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z: 438 (M+ H)

(13) 3-(2,2-디플루오로에톡시)-4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H,d, J=6.4Hz), 2.6-3.2 (5H, m), 4.3-4.7 (2H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.0-6.5 (2H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z: 456 (M+ H)

(14) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-프로필]-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2 (5H, m), 4.7-5.1 (3H, m), 6.24 (1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 472 (M-H)

(15) 3-(2-하이드록시에톡시)-4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2 (5H, m), 3.8 (2H, m), 4.15 (2H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.24 (1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z: 434 (M-H)

(16) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-프로필]-3-(2-메톡시에톡시)-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.12 (3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2 (5H, m), 3.33 (3H, s), 3.70 (2H, m), 4.29 (2H, m), 4.9-5.1 (1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z: 450 (M+ H)

(17) 3-(3-플루오로프로포시)-4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H, d, J=6.4Hz), 2.0-2.4 (2H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 4.25 (2H, t, J=6.0Hz), 4.56 (1H, t, J=5.8Hz), 4.83(1H, t, J=6.0Hz), 4.9-5.1 (1H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 452 (M+ H)

(18) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-프로필]-3-(3, 3-트리플루오로프로포시)-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2 (7H, m), 4.39 (2H, t, J=6.0Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z: 488 (M+ H)

(19) 3-(사이클로프로필옥시)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2(5H, m), 4.9-5.1 (2H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 432 (M+ H)

(20) 3-(사이클로부틸옥시)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H, d, J=6.4Hz), 1.2-2.4 (6H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 4.9-5.1 (2H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 446 (M+ H)

(21) 3-(사이클로펜틸옥시)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H, d, J=6.4Hz), 1.2-2.0 (8H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 4.9-5.1 (2H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z: 460 (M+ H)

(22) 3-(사이클로프로필메톡시)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 0.2-0.7 (2H, m), 0.9-1.3 (6H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 4.03 (2H, d, J=6.6Hz), 4.9-5.1 (1H, m), 6. 24(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 446 (M+ H)

(23) 3-(사이클로헥실메톡시)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.0-1.9 (14H, m), 2.6-3.2(5H, m), 3.93 (2H, d, J=6.6Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7 (11H, m)

MS m/z:488 (M+ H)

(24) 4'-[2-[(2R)-2-페닐-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-니트릴

MS m/z: 457 (M+ H)

(25) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-프로필]-3-페녹시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2 (5H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6. 24 (1H, m), 6.8-7.9 (16H, m)

MS m/z: 468 (M+ H)

(26) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 2.8-3.3 (6H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 392 (M+ H)

(27) 3-에톡시-4'-(2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노)-에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.35 (3H, t, J=6.8Hz), 2.8-3.3 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=6.8Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 406 (M+ H)

(28) 4'-(2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노)에틸]-3-프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.01 (3H, t, J=6.8Hz), 1.6-1.9 (2H, m),

2.9-3.4 (6H, m), 4.11 (2H, q, J=6.8Hz), 4.9-5.1 (1H,m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 420 (M+ H)

(29) 4'-(2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노)에틸]-3-օ]소프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.31 (6H, t, J=6.8Hz), 2.9-3.4 (6H, m), 4.7-4.9(1H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 420 (M+ H)

(30) 4'-(2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노)에틸]-3-օ]소부톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.02 (6H, t, J=6.8Hz), 1.9-2.1(1H, m), 2.9-3.4 (6H, m), 3.92 (2H, d, J=6.8Hz), 4.9-5.1 (1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 434 (M+ H)

(31) 3-(알릴옥시)-4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.9-3.4 (6H, m), 3.92 (2H, d, J=6.8Hz), 4.72 (2H, m), 5.2-5.7 (2H, m), 4.9-5.1 (1H, m), 6.0-6.2(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 418 (M+ H)

(32) 3-(2-플루오로에톡시)-4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 2.9-3.4 (6H, m), 4.3-4.7 (3H, m), 4.8-4.9(1H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 424 (M+ H)

(33) 3-(3-플루오로프로포록시)-4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.9-2.3 (2H, m), 2.9-3.4 (6H, m), 4.25 (2H, t, J=6.0Hz), 4.56(1H, t, J=5.9Hz), 4.80(1H, t, J=5.8Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MSm/z : 438 (M+ H)

(34) 3-(사이클로프로필옥시)-4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 2.9-3.4(6H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 392 (M+ H)

(35) 3-(사이클로헥실옥시)-4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.2-2.0(10H,m), 2.9-3.4 (6H, m), 4.64 (1H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 460 (M+ H)

(36) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-페녹시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 2.9-3.4 (6H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 6.9-8.0 (17H, m)

MS m/z: 454 (M+ H)

(37) 3-(벤질옥시)-4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 2.9-3.4 (6H, m), 4.9-5.1(1H, m), 5.33 (2H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8(17H, m)

MS m/z:468 (M+ H)

(38) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.9-3.4 (6H, m), 4.3-5.1 (2H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 460 (M+ H)

(39) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-2-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.28 (3H, s), 2.9-3.4 (6H, m), 4.9-5.1(1H, m), 5.33 (2H, m), 6. 22(1H, m), 7.2-7.8 (12H, m)

MS m/z: 476 (M+ H)

(40) 4'-[2-[(2R)-2-(3-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-3-프로포кси-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1. 01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.5-1.9 (2H, m), 2.9-3.4 (6H, m), 4.11 (2H, q,J=7.4Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.1-7.8(11H, m)

MS m/z: 438 (M+ H)

(41) 4'-[2-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-3-프로포ksi-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 0. 99 (3H, t, J=7.4Hz), 1.10(3H, d, J=6.8 Hz), 1.5-1.9(2H, m), 2.7-3.4(5H, m), 4.03(2H, q, J=7.4Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.1-7.8(11H, m)

Ms m/z: 450 (M-H)

(42) 4'-[2-[(2R)-2-(3-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]-에틸]-3-օ|소프로포ksi-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.31 (6H, d, J=6.0 Hz), 2.9-3.4(6H,m), 4.81(1H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.1-7.8 (11H, m)

Ms m/z: 438 (M+ H)

삭제

삭제

삭제

(43) 4'-[2-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-3-օ|소프로포ksi-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.10 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.31(6H, d, J=6.0Hz), 2.7-3.4(5H, m), 4.82(1H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.1-7.8(11H, m)

Ms m/z: 450 (M-H)

(44) 3-(사이클로헥실옥시)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.2-2.0 (10H, m), 2.7-3.4 (5H, m), 4.65 (1H, m), 4.9-5.1 (1H, m), 6.22(1H, m), 7.1-7.8 (11H, m)

MS m/z: 490 (M-H)

(45) 4'-[2-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-3-프로폭시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.5-1.9 (2H, m), 2.9-3.4 (6H, m), 4.10 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.9-5.1 (1H, m), 6.28(1H, m), 7.1-7.8 (11H, m)

MS m/z: 438 (M+ H)

(46) 4'-[2-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-3-이소프로폭시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.29 (6H, d, J=6.0Hz), 2.9-3.4 (6H, m), 4.84 (1H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.30(1H, m), 7.1-7.8 (11H, m)

MS m/z: 454 (M+ H)

(47) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-3-프로폭시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.00 (3H, t, J=7.4Hz), 1.12 (3H, d, J=6.8Hz), 1.5-1.9 (2H, m), 2.7-3.4(5H, m), 4.03 (2H, q, J=7.4Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.32(1H, m), 7.1-7.8(11H, m)

MS m/z: 468 (M-H)

(48) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-3-이소프로폭시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.09 (3H, d, J=6.8Hz), 1.29 (6H, d, J=6.0Hz), 2.7-3.4 (5H, m), 4.82(1H, m), 4.9-5.1 (1H, m), 6.32(1H, m), 7.1-7.8 (11H, m)

MS m/z: 468 (M-H)

(49) 3-에톡시-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)-에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.19 (3H, d, J=6.8Hz), 1.36 (3H, t, J=7.0Hz), 2.7-3.4(5H,m), 4.23 (2H, q, J=7.0Hz), 5.1-5.3 (1H, m), 6.32(1H, m), 7.2-7.9 (8H, m), 8.25(1H, d, J=8Hz), 8.7-8.9 (2H, m), 8.94(1H, m), 9.20(1H, m)

MS m/z: 421(M+ H)

(50) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]-아미노]프로필]-3-프로폭시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.19 (3H, d, J=6.8Hz), 1.5-1.9 (2H, m), 2.7-3.4 (5H, m), 4.04 (2H, q, J=7.4Hz), 5.1-5.3(1H, m), 6.32(1H, m), 7.2-7.9 (8H, m), 8.25(1H, d, J=8Hz), 8.7-8.9(2H, m), 8.94(1H, m), 9.20 (1H, m)

MS m/z: 435 (M+ H)

(51) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]-아미노]프로필]-3-이소부톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산
디하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.01 (6H, t, J=6.8Hz), 1.17 (3H, d, J=6.8Hz), 1.9-2.1 (1H, m), 2.7-3.4 (5H, m), 3.93 (2H, d, J=6.4Hz), 5.2-5.4(1H, m), 7.2-7.9 (8H, m), 8.4(1H, d, J=8Hz), 8.7-8.9 (2H, m), 9.09(1H, m), 9.42(1H, m)

MS m/z: 449 (M+ H)

(52) N-[4'-(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]-아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-일]카보닐]-1-페
닐메탄설폰아미드 디하이드로클로라이드

MS m/z: 528 (M-H)

(53) 4'-(2R)-2-[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-3-프로포시-1,1'-비페닐-4-
카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.12 (3H, d, J=6.8Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.7-3.4(5H, m), 4.11 (2H, q, J=7.4Hz), 4.9-5.3(1H, m), 7.2-7.8(10H, m), 8.56(1H, s)

MS m/z: 469 (M+ H)

(54) 4'-(2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-에틸]-3-이소프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하
이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.29 (6H, d, J=6.0Hz), 2.9-3.4 (6H, m), 4.84(1H, m), 4.9-5.1 (1H, m), 7.2-7.5 (4H, m), 7.6-
7.9 (4H, m), 8.2-8.5(1H, m), 8.7-8.9 (2H, m), 9.0-9.4 (2H, m)

MS m/z: 421 (M+ H)

(55) 4'-(2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-에틸]-3-프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드
로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.5-1.9 (2H, m), 3.0-3.4 (6H, m), 4.11 (2H, q, J=7.4Hz), 5.0-5.3 (1H, m), 7.2-7.5 (4H, m), 7.6-7.9 (4H, m), 8.3-8.5(1H, m), 8.7-8.9 (2H, m), 9.0-9.4 (2H, m)

MS m/z: 421 (M+ H)

(56) 3-(사이클로헥실옥시)-4'-(2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산
디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.0-2.0 (10H, m), 2.9-3.4 (6H, m), 4.65(1H, m), 5.0-5.3(1H, m), 7.2-7.5 (4H, m), 7.6-8.0
(4H, m), 8.4-8.6(1H, m), 8.7-8.9 (2H, m), 9.0-9.4 (2H, m)

MS m/z: 461 (M-H)

(57) 4'-(2-[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-3-프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산
디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.6-1.9 (2H, m), 3.0-3.4 (6H, m), 4.11 (2H, q, J=7.4Hz), 5.0-5.3 (1H, m), 7.1-7.9 (9H, m), 8.46(1H, s)

MS m/z: 453 (M+H)

(58) 3-부틸-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.90 (3H, t, J=7.4Hz), 1.0-1.8 (9H, m), 2.8-3.8(5H, m), 5.0-5.3(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.8(11H, m)

MSm/z : 432 (M+ H)

(59) 3-(3-부테닐)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

MS m/z: 430 (M+ H)

(60) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-2-메틸프로필]-3-이소프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

MS m/z: 482 (M+ H)

(61) 4'-[3-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]프로필]-3-이소프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

MS m/z: 434 (M+ H)

(62) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-3-이소프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.31 (6H, d, J=6.0Hz), 2.8-3.0 (6H, m), 4.79(1H, q, J=6.0Hz), 4.8-5.0(1H, m), 6.33(1H, m), 7.0-7.9(11H, m)

MS m/z: 454 (M+ H)

(63) 에틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-3-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 524 (M+ H)+

(64) 메틸 3'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 510 (M+ H)+

(65) 메틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2-플루오로-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 550 (M+ Na)+

(66) 메틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-3-클로로-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z : 566 (M+ Na)+

(67) 메틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2'-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 540 (M+ H)+

(68) 메틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2'-클로로-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 544 (M+ H)+

(69) t-부틸 N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[2-[4'-포르밀-3'-(1-페리디닐)-1,1'-비페닐-4-일]에틸]카바메이트

(+) ESI-MS m/z: 563 (M+ H)+

(70) 메틸 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 524 (M+ H)

(71) 에틸 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-3-카복실레이트

MS (m/z): 538 (M+ H)

(72) 메틸 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 542 (M+ H)

(73) 메틸 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 554 (M+ H)

(74) 메틸 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-3-클로로-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 558 (M+ H)

(75) 메틸 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-3-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z) : 538 (M+ H)

(76) 메틸 3'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z):523 (M+ H)

(77) 에틸 3'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-3-카복실레이트

MS (m/z): 538 (M+ H)

(78) 메틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(5-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z):511 (M+ H)

(79) t-부틸 N-[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]-N-[(1R)-2-(4'-포르밀-3'-페녹시)-1,1'-비페닐-4-일)-1-메틸에틸]카바메이트

MS (m/z): 587 (M+ H)

(80) t-부틸 N-[2-(4'-포르밀-3'-페녹시)-1,1'-비페닐-4-일]에틸]-N-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]-카바메이트

MS (m/z): 539 (M+ H)

(81) 메틸[4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-일]아세테이트

MS (m/z):524 (M+ H)

(82) 메틸[4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-3-일]아세테이트

MS (m/z): 524 (M+ H)

(83) 메틸 4-[4-[(2R)-2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-페닐]-1-나프토에이트

MS (m/z): 575 (M+ H)

(84) t-부틸 N-[(1R)-2-[4'-[(벤조일아미노)설포닐]-1,1'-비페닐-4-일]-1-메틸에틸]-N-[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]카바메이트

MS (m/z): 650 (M+ H)

(85) t-부틸 N-[2-[4'-포르밀-3'-(1-페리디닐)-1,1'-비페닐-4-일]에틸]-N-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-카바메이트

MS (m/z): 529 (M+ H)

(86) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-3-(2-메톡시에톡시)-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

MS (m/z):470 (M+ H)

(87) 3-(3-에톡시에톡시)-4'-[2-[(2R)-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

MS (m/z): 484 (M+ H)

(88) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-3-프로필-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

MS (m/z): 438 (M+ H)

(89) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-3-프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

MS (m/z): 454 (M+ H)

(90) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-(2-메톡시에톡시)-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.8-3.0 (6H, m), 3.32 (3H, s), 3.70 (2H, m), 4.29 (2H, m), 4.8-5.0(1H, m), 6.33 (1H, m), 7.0-7.9 (12H, m)

MS m/z: 436 (M+ H)

(91) 3-(2-에톡시에톡시)-4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

MS m/z: 450 (M+ H)

(92) 3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.12 (3H, d, J=6.5Hz), 2.8-3.6 (7H, m), 2.88 (6H, s), 4.58 (2H, m), 4.8-5.0(1H, m), 6.33(1H, m), 7.0-7.9 (12H, m)

MS m/z: 462 (M+ H)

(93) 4'-[2-[(1S, 2R)-2-하이드록시-2-(4-하이드록시페닐)-1-메틸에틸]아미노]에틸]-3-օ]소프로포시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 0. 98 (3H, d, J=6.6Hz), 1.31 (6H, d, J=6.0Hz), 2.8-3.5 (5H, m), 4.79 (1H, q, J=6.0Hz), 5.0-5.2(1H, m), 6.0(1H, m), 6.7-7.9(11H, m)

MS m/z: 450 (M+ H)

실시예 33

DMF (N, N-디메틸포름아미드)(10 ml) 중의 4'-[2-[(2R)-2-페닐-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-니트릴 (100 mg)의 혼합물에 소듐 아자이드 (30 mg) 및 암모늄클로라이드 (30 mg)를 가하고, 120 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물의 혼합물에 끊고, 유기층을 염수로 세척했다. 용매를 감압하에서 증발시킨 후, 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 테트라졸을 얻었다. 얻어진 테트라졸

을 1,4-디옥산 (10 ml) 중의 6N 염화수소로 희석하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 유지했다. 혼합물을 감압 하에서 증발시키고, 얻어진 고체를 에테르로 세척하여, (1R)-2-[(1R)-1-메틸-2-[4'-(1H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일]에틸]아미노]-1-페닐에탄올 하이드로클로라이드 (25 mg)를 수득했다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2(5H, m), 3.93 (2H,d, J=6.6Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.24 (1H, m), 7.2-7.5 (7H, m), 7.77(2H, d, J=8.0Hz), 7.94 (2H, d, J=8.0Hz), 8.15 (2H, d, J=8.0Hz)

MS m/z: 400 (M+ H)

실시예 34

하기 화합물을 실시예 30과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 510 (M+ H)

(2) 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-3-카복실산

MS(m/z) : 510 (M+ H)

(3) 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 528 (M+ H)

(4) 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 540 (M+ H)

(5) 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-3-클로로-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 544 (M+ H)

(6) 4'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-3-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 524 (M+ H)

(7) 3'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z) : 523 (M+ H)

(8) 3'-[3-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-3-카복실산

MS (m/z): 510 (M+ H)

(9) [4'-[(2R)-2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-일]아세트산

MS (m/z): 524 (M+ H)

(10) 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(t-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 497 (M+ H)

(11) [4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-일]아세트산

MS (m/z): 510 (M+ H)

(12) 4-[4-[N-(2R)-2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(6-클로로-3-파리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]페닐]-1-나프토산

MS (m/z): 561 (M+ H)

실시예 35

하기 화합물을 실시예 27과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-[3-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.70-2.10 (2H, m), 2.60-3.40 (6H, m), 4.90-5.10(1H, m), 7.40-7.60 (6H, m), 7.70-7.90 (4H, m), 8. 10(1H, d, J=8Hz)

MS (m/z): 410 (M+ H)

(2) 4'-[3-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-1,1'-비페닐-3-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.80-2.10 (2H, m), 2.60-3.40 (6H, m), 4.90-5.10(1H, m), 7.30-7.60 (9H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.10(1H, s)

MS (m/z): 410 (M+ H)

(3) 4'-[3-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필]-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.80-2.10 (2H, m), 2.60-3.40 (6H, m), 4.90-5.10(1H, m), 7.30-7.80 (10H, m), 8.00(1H, t, J=8Hz)

MS (m/z): 428 (M+ H)

(4) 4'-[3-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필]-3-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.80-2.10 (2H, m), 2.60-3.40 (6H, m), 4.00 (3H, s), 4.90-5.10(1H, m), 7.30-7.50(8H, m), 7.70-7.80 (3H, m)

MS (m/z): 440 (M+ H)

(5) 3-클로로-4'-[3-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.80-2.10 (2H, m), 2.60-3.40 (6H, m), 4.90-5.10(1H, m), 7.30-7.60 (6H, m), 7.70-7.90 (5H, m)

MS (m/z): 444 (M+ H)

(6) 4'-[3-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필]-3-메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.80-2.10 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.60- 3.40 (6H, m), 4.90-5.10(1H, m), 7.30-7.60 (10H, m), 7.90(1H, s)

MS (m/z): 424 (M+ H)

(7) 3'-[3-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.80-2.10 (2H, m), 2.60-3.40 (6H, m), 4.90-5.10 (1H, m), 7.30-7.60(8H, m), 7.80 (2H, d, J=8Hz), 8.10 (2H, d, J=8Hz)

MS (m/z): 410 (M+ H)

(8) 3'-[3-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-프로필-1,1'-비페닐-3-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.80-2.10 (2H, m), 2.60-3.40 (6H, m), 4.90-5.10(1H, m), 7.30-7.60 (9H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.20(1H, s)

MS (m/z): 410 (M+ H)

(9) [4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-일]아세트산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.05 (3H, d, J=6Hz), 2.80-3.60 (7H, m), 5.00-5.15(1H, m), 7.20-7.70 (12H, m)

MS (m/z): 424 (M+ H)

(10) 4'-[2-[(2R)-2-(5-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.10-3.40 (6H,m), 5.00-5.10(1H, m), 7.40-8.10 (9H, m), 7.70-7.80 (2H, m)

MS (m/z): 397 (M+ H)

(11) 4'-[2-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]-아미노]프로필]-3-페녹시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.13 (3H, d, J=6Hz), 2.70-2.80(1H, m), 2.80-3.60 (4H, m), 5.30-5.40(1H, m), 6.90-7.60 (7H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.50-8.60(1H, m), 8.80- 8.90 (2H, m)

MS (m/z): 469 (M+ H)

(12) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-에틸]-3-페녹시-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.00-3.50 (6H, m), 5.20-5.30(1H, m), 7.00-7.70 (7H,m), 7.90-8.00 (2H,m), 8.40-8.50 (1H, m), 8.80-8.90 (2H,m)

MS (m/z): 455 (M+ H)

(13)[4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-1,1'-비페닐-4-일]아세트산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 2.90-3.40 (6H, m), 3.62 (2H, s), 4.90-5.10 (1H, m), 7.30-7.70 (12H, m)

MS (m/z):410 (M+ H)

(14) N-벤조일-4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)-에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-설폰아미드 디하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.01 (3H, d, J=6Hz), 2.60-3.60(5H, m), 5.00-5.15(1H, m), 7.20-8.10 (13H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 8.70-8.80 (2H, m)

MS (m/z): 516 (M+ H)

(15) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-에틸]-3-(1-페리디닐)-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) :1.50-1.80 (6H, d, m), 3.00-3.40(10H, m), 5.00-5.10(1H, m), 7.20-7.50 (7H, m), 7.70-7.80 (3H, m), 8.10-8.20 (2H, m)

MS (m/z): 445 (M+ H)

실시예 36

하기 화합물을 실시예 21과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 메틸 4'-[2-[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 410 (M+ H)

(2) 메틸[4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2- 하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-일]아세테이트

MS (m/z): 438 (M+ H)

(3) 에틸 5-[4-[(2R)-2-[(2R)-2-(6-클로로-3-피리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]페닐]-1-나프토에이트

MS (m/z): 489 (M+ H)

(4) 메틸 4'-[2-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS (m/z): 410 (M+ H)

(5) 에틸 6-[4-[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페닐] 니코티네이트

(+) ESI-MSm/z : 515 (M+ H)+

(6) 메틸 4'-[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2,6-디메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 528 (M+ H)+

실시예 37

질소 하에서, 테트라하이드로푸란 (10 ml) 중의 메틸 4'-[2-[(2R)-2-(6-클로로-3-피리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (110 mg)의 용액에 테트라하이드로푸란 (0.8 ml) 중의 1M 메틸아연 클로라이드 및 테트라카스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (15.5 mg)을 실온에서 가했다. 혼합물을 80 °C에서 24 시간 동안 교반한 후, 에틸렌디아민테트라아세트산(1 g)의 수성 용액 (60 ml)으로 부었다. 생성된 혼합물을 포화 수성 소듐 비카보네이트로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (클로로포름: 메탄올 = 100: 1), 메틸 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-(6-메틸-3-피리딜)에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (41 mg)를 무색의 오일로서 수득했다.

MS (m/z): 391 (M+ H)

실시예 38

하기 화합물을 그의 각각의 에스테르를 통상적인 방식으로 알칼라인 가수분해하여 얻었다.

(1) 소듐4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-(6-메틸-3-피리딜)에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.50 (3H, s), 2.60-2.90 (6H, m), 4.60-4.70(1H,m), 7.10-7.40 (3H, m), 7.50-7.70 (5H, m), 7.90(1H, d, J=8Hz), 8.40(1H, s)

(2) 소듐4'-[2-[(2R)-2-(6-클로로-3-피리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.80-3.80 (6H, m), 4.90(1H, t, J=6Hz), 7.10-7.90 (8H, m), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=2Hz)

MS(m/z) : 397 (M+ H)

(3) 소듐 4'-[2-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.70-3.50 (6H, m), 4.50-4.60(1H, m), 7.10-7.60 (8H, m), 7.94 (2H, d, J=8Hz)

MS (m/z): 396 (M+ H)

실시예 39

하기 화합물을 제조예 29와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 메틸 [4'-(2R)-2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,1'-비페닐-4-일]아세테이트

MS (m/z): 538 (M+H)

(2) 에틸 5-[4-[(2R)-2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(6-클로로-3-페리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-페닐]-1-나프토에이트

MS (m/z): 589 (M+H)

실시예 40

하기 화합물을 실시예 18와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) [4'-(2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노)-에틸]-1,1'-비페닐-3-일]아세트산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.80-3.40 (6H, m), 3.65 (2H, s), 4.90-5.10(1H, m), 7.20-7.70 (12H, m)

MS (m/z): 408 (M-H)

(2) 4'-(2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노)-에틸]-1,1'-비페닐-3-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.01-3.29 (6H, m), 4.97-5.02(1H, m), 6.34(1H, br), 6.90 (1H, m), 7.71-7.48 (9H, m), 7.89-7.95 (2H,m), 8.18 (1H, d, J=1.5Hz), 8.96 (1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 394(M-HCl-H)-

(3) 3-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-6H-벤조 [c]크로멘-8-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.00-3.28 (6H, m), 4.96-5.01(1H, m), 5.20 (2H, s), 6.34(1H, br), 6.94-7.03 (2H, m), 7.34-7.47 (4H, m), 7.86-7.94 (4H, m), 8.94(1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 422(M-HCl-H)-

(4) 2-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-6H-벤조 [c] 크로멘-8-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.00-3.26 (6H, m), 5.03-5.07(1H, m), 5.19 (2H, s), 6.38 (1H, br), 6.99(1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.35-7.48 (4H, m), 7.85-7.98 (4H, m), 9.10(1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 422(M-HCl-H)-

(5) 6-[4-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-페닐] 니코틴산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.08-3.24 (6H, m), 5.00-5.07(1H, br), 7.34-7.47 (6H, m), 8.09-8.17 (3H, m), 8.31-8.38 (1H, m), 8.98(1H, br), 9.12-9.16(1H, m), 9.30 (1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 395(M-HCl-H)-

(6) 3'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.01-3.28 (6H, m), 4.97-5.02(1H, m), 6.34(1H, br), 7.34-7.48 (6H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 7.78-7.83 (2H,m), 8.01-8.05 (2H, m), 8.96(1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 394(M-HCl-H)-

(7) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-2-플루오로-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.01-3.28 (6H, m), 5.02-5.05(1H, m), 6.38 (1H, br), 7.37-7.87(11H, m), 9.10(1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 412(M-HCl-H)-

(8) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸-2,6-디메틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.00 (6H, m), 3.06-3.11 (6H, m), 4.98-5.04(1H, m), 6.36-6.85(1H, br), 7.11-7.15 (2H, m), 7.35-7.49 (6H, m), 7.70-7.72 (2H, m), 9.06 (1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 422(M-HCl-H)-

(9) 3-클로로-4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.01-3.28 (6H, m), 5.00-5.04(1H, m), 6.36(1H, br), 7.35-7.47 (6H, m), 7.70-7.91(5H, m), 9.07(1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 428(M-HCl-H)-

(10) 4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-2'-메톡시-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.03-3.27 (6H, m), 3.80 (3H, s), 5.03-5.07(1H, m), 6.38(1H, br), 6.96(1H, d, J=7.9Hz), 7.06 (1H, s), 7.29-7.48(5H, m), 7.58 (1H, d, J=8.3Hz), 7.96(1H, d, J=8.3Hz), 9.13-9.18(1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 424(M-HCl-H)-

(11) 2'-클로로-4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.00-3.27 (6H, m), 5.01-5.07(1H, m), 6.37-6.39(1H, br), 6.96(1H, d, J=7.9Hz), 7.34-7.57 (9H, m), 8.04 (2H, d, J=8.3Hz), 9.04-9.30(1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 428(M-HCl-H)-

(12) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-(이소프로필티오)-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.31 (6H, d, J=6.5Hz), 2.99-3.33 (6H, m), 3.69-3.82(1H, m), 4.96-5.00(1H, m), 6.22 (1H, m), 7.30-7.92 (12H, m)

(-) ESI-MS m/z: 434(M-HCl-H)-

(13) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-(이소프로필설포닐)-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.25 (6H, d, J=6.8Hz), 2.99-3.33 (6H, m), 3.94-4.08(1H, m), 4.96-5.00(1H, m), 6.22 (1H, m), 7.27-8.12 (12H, m)

(-) ESI-MS m/z: 466(M-HCl-H)-

삭제

실시예 41

하기 화합물을 실시예 18과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-이소부틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 0.89 (6H, d, J=8Hz), 1.80-2.00(1H, m), 2.90-3.40 (8H, m), 4.90-5.10(1H, m), 7.30-7.80 (12H, m)

MS (m/z): 418 (M+H)

(2) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-프로필]-3-이소부틸-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 0.89 (7H, d, J=6Hz), 1.21 (3H, d, J=6Hz), 1.80-1.90(1H, m), 2.70-3.60 (7H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.20-7.80 (12H, m)

MS (m/z): 432 (M+H)

(3) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-이소프로필-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 1.20 (3H, d, J=7Hz), 2.90-3.40 (6H, m), 3.80-3.90(1H, m), 4.90-5.00(1H, m), 7.20-7.80 (12H, m)

MS (m/z) : 404 (M+H)

(4) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-페닐-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 2.90-3.40 (6H, m), 4.95-5.10(1H, m), 7.30-7.80 (17H, m)

MS (m/z): 438(M+H)

(5) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-프로필-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 0.90-1.05 (3H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 2.80-3.40 (8H, m), 4.90-5.05(1H, m), 7.20-7.80 (12H, m)

MS (m/z): 404 (M+ H)

(6) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-프로필]-3-프로필-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 0.80-1.70(8H, m), 2.70-3.20 (7H, m), 5.00-5.15(1H, m), 7.10-7.90 (12H, m)

MS (m/z): 418 (M+ H)

(7) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]-프로필]-3-아소프로필-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.05-1.10 (9H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.80-3.60 (5H, m), 5.00-5.15(1H, m), 7.20-7.80 (12H, m)

MS (m/z): 418 (M+ H)

(8) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-파리딜)에틸]-아미노]프로필]-3-페닐-1,1'-비페닐-4-카복실산 디하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.15 (3H, d, J=6Hz), 2.80-2.90(1H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 5.10-5.20(1H, m), 7.30-7.90 (13H, m), 8.30-8.40(1H, m), 8.70-8.90 (2H, m)

MS (m/z): 453 (M+ H)

(9) 4'-[2-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-페닐-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 3.00-3.60 (6H, m), 5.20-5.30(1H, m), 7.20-7.90 (13H, m), 8.30-8.40(1H, m), 8.70-8.80 (2H, m)

MS (m/z): 439 (M+ H)

실시예 42

통상적인 방식으로 벤질의 각각의 상응하는 아미노 보호기로부터 아미노 보호기를 전환하여 하기 화합물을 얻었다.

(1) 에틸 6-[4-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-페닐]- 니코티네이트

(+) ESI-MS m/z: 547 (M+ Na)+

(2) 메틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-2,6-디메틸-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 560 (M+ Na)+

실시예 43

하기 화합물을 실시예 55와 유사한 방식에 따라 얻었다.

t-부틸 N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[2-(3'-하이드록시)-1,1'-비페닐-4-일)에틸] 카바메이트
(+) ESI-MS m/z: 468 (M+ H)+

실시예 44

통상적인 방식으로 실시예 43의 목적 화합물을 t-부틸 2-브로모아세테이트과 대체 반응시켜 하기 화합물을 얻었다.

t-부틸 [[4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-3-일]옥시]아세테이트

(+) ESI-MS m/z: 582 (M+ H)+

실시예 45

통상적인 방식으로 실시예 44의 목적 화합물의 2 개의 아미노 보호기를 제거하여 하기 화합물을 얻었다.

[[4'-[2-[[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-1,1'-비페닐-3-일]옥시]아세트산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 3.00-3.27 (6H,m), 4.76 (2H, s), 5.01-5.05 (1H, m), 6.36 (1H, br), 6.90 (1H, m), 7.15-7.48 (9H, m), 7.64 (2H, d, J=8.OHz), 9.09-9. 21 (1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 424(M-HCl-H)-

실시예 46

하기 화합물을 제조예 61과 유사한 방식에 따라 얻었다.

메틸 4-브로모-3-[[4-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-페녹시]메틸]벤조에이트

(+) ESI-MS m/z: 617,619 (M+ H)+

실시예 47

하기 화합물을 실시예 20과 유사한 방식에 따라 얻었다.

t-부틸 N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[2-[4'-포르밀-3'-(1-페리디닐)-1,1'-비페닐-4-일]에틸] 카바메이트

NMR (DMSO-d₆,δ) : 1.71-2.00 (6H, m), 3.09-3.20 (6H, m), 3.47-3.59 (4H, br), 5.06-5.10(1H, m), 7.28-7.48 (6H, m), 7.82-7.89 (3H, m), 8.12-8.21 (2H, m)

(-) ESI-MS m/z: 474(M-HCl-H)-

실시예 48

하기 화합물을 제조예 28과 유사한 방식에 따라 얻었다.

메틸 3-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-6H-벤조[c]크로멘-8-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 538 (M+ H)+

실시예 49

하기 화합물을 제조예 62과 유사한 방식에 따라 얻었다.

메틸 2-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-6H-벤조[c]크로멘-8-카복실레이트

(+) ESI-MS m/z: 560 (M+ Na)+

실시예 50

하기 화합물을 실시예 1과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-피리딜)에틸]아미노]에틸]-3-페녹시-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 555 (M+ H)

(2) 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-(1-피페리디닐)-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 545 (M+ H)

실시예 51

하기 화합물을 실시예 1과 유사한 방식에 따라, 뒤이어 실시예 25와 유사한 방식에 따라 얻었다.

4'-[(2R)-2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-피리딜)에틸]아미노]프로필]-3-페녹시-1,1'-비페닐-4-카복실산

MS (m/z): 569 (M+ H)

실시예 52

하기 화합물을 실시예 25과 유사한 방식에 따라, 뒤이어 실시예 18와 유사한 방식에 따라 얻었다.

5-[4-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-피리딜)에틸]아미노]프로필]-1-나프토산 디하이드로클로라이드

MS (m/z): 426 (M+ H)

실시예 53

하기 화합물을 실시예 25과 유사한 방식에 따라, 뒤이어 실시예 27와 유사한 방식에 따라 얻었다.

4-[4-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-피리딜)에틸]아미노]프로필]-1-나프토산 디하이드로클로라이드

MS (m/z): 427 (M+ H)

실시예 54

하기 화합물을 실시예 25과 유사한 방식에 따라 얻었다.

t-부틸 N-[(1R)-2-[4'[(벤조일아미노)설포닐]-1,1'-비페닐-4-일]-1-메틸에틸]-N-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]카바메이트

MS (m/z): 616 (M+ H)

실시예 55

하기 화합물을 실시예 7과 유사한 방식에 따라 얻었다.

메틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-(이소프로필티오)-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

(+) ESI-MS (m/z): 572 (M+ Na)+

실시예 56

클로로포름 (8 ml) 및 N, N-디메틸포름아미드 (4 ml) 중의 메틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-(이소프로필티오)-1,1'-비페닐-4-카복실레이트(338 mg)의 용액에 m-클로로페벤조산 (594 mg)을 실온에서 가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물에 물을 가하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 메틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]에틸]-3-(이소프로필설포닐)-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (340 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 604 (M+ Na)+

제조예 71

테트라하이드로푸란 (25 ml) 중의 (2R)-N-벤질-N-[2-(4-브로모페닐)-에틸]-2-[[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]-2-(3-클로로페닐)에탄아민 (2.1 g)의 용액에 헥산 (1.59M, 2.83 ml) 중의 부틸리튬의 용액을 -70 °C에서 질소 하에서 적가하고, 혼합물을 -70 °C에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물에 4-[[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]벤즈알데하이드 (977 mg)를 -70 °C에서 가하고, 혼합물을 -70 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 데워지도록 하고 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 포화 소듐 비스카보네이트 용액 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 10/1), [4-[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-[[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]-2-(3-클로로페닐)-에틸]아미노]에틸]페닐][4-[[t-부틸(디메틸)실릴-옥시]페닐]메탄올 (1.1 g)을 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 716(M+ H)+

제조예 72

N, N-디메틸포름아미드 (30 ml) 중의 (1R)-2-[[2-(4-브로모페닐)-에틸]-아미노]-1-(3-클로로페닐)에탄올 (5.1 g) 및 이미다졸 (2.9 g)의 용액에 t-부틸(디메틸)실릴 클로라이드 (5.85 g)를 가하고, 혼합물을 40 °C에서 24 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물, 5% 아세트산 용액, 포화 소듐 비스카보네이트 용액 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 미정제 산물을 얻었다. 테트라하이드로푸란 (80 ml) 및 트리에틸아민 (2.0 ml) 중의 산물의 용액에 디-t-부틸 디카보네이트 (3.14 g)를 가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수

로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 20/1), t-부틸 N-[2-(4-브로모페닐)에틸]-N-[(2R)-2-[[t-부틸(디메틸)-실릴]옥시]-2-(3-클로로페닐)에틸]카바메이트(5.0 g)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 568 (M+ H)+

제조예 73

테트라하이드로푸란 (13 ml) 중의 t-부틸 N-[2-(4-브로모페닐)-에틸]-N-[(2R)-2-[[t-부틸(디메틸)-실릴]옥시]-2-(3-클로로페닐)에틸]카바메이트 (880 mg)의 용액에 헥산 (1.59M, 1.07 ml) 중의 부틸리튬의 용액을 -70 °C에서 질소 하에서 적가하고, 혼합물을 -70 °C에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물에 4-[[t-부틸(디메틸)-실릴]옥시]-N-메틸벤즈아미드 (480 mg)를 -70 °C에서 가하고, 혼합물을 -70 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 데워지도록 하고 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 포화 소듐 비카보네이트 용액 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 10/1), t-부틸 N-[2-[4-[4-[[t-부틸(디메틸)-실릴]옥시]-1-페닐]에틸]-N-[(2R)-2-[[t-부틸(디메틸)-실릴]옥시]-2-(3-클로로페닐)에틸]카바메이트 (710 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 746 (M+ Na)+

제조예 74

디-t-부틸 디카보네이트 (2.18 g)를 테트라하이드로푸란(5 ml) 중의 2-(4-브로모페닐)에탄아민 (2.0 g)의 용액에 빙수 냉각하에서 10 분 이상 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜, t-부틸 2-(4-브로모페닐)에틸카바메이트 (2.98 g)을 무색 포말로서 수득했다.

NMR(CDCl₃, δ) : 1.43 (9H, s), 2.75 (2H, t, J=8Hz), 3.36 (2H, t, J=8Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.50 (2H, m)

제조예 75

하기 화합물을 제조예 3과 유사한 방식에 따라 얻었다.

메틸 4'-[2-[(t-부톡시카보닐)아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트

MS m/z: 356 (M+ H)

제조예 76

하기 화합물을 실시예 4과 유사한 방식에 따라 얻었다.

메틸 4'-(2-아미노에틸)-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.80-3.10 (4H, m), 3.88 (3H, s), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.60-8.10 (6H, m)

제조예 77

디클로로메탄 (5 ml) 중의 메틸 4'-(2-아미노에틸)-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (420 mg) 및 벤즈 알데하이드 (153 mg)의 용액을 3 시간 동안 교반하고, 혼합물을 진공 중에서 증발시켰다. 메탄올 (10 ml) 중의 잔여물을 소듐 보로하이드라이드 (65 mg)를 빙냉 상에서 가하고, 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 포화 수성 소듐 비카보네이트 용액으로 끓고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 (헥산-에틸 아세테이트), 메틸 4'-[2-(벤질아미노)에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (460 mg)를 무색의 분말로서 얻었다.

MS m/z: 346 (M+ H)

제조예 78

질소 하 4 °C에서, 디클로로메탄 (15 ml) 중의 2,2,2-트리플루오로-N-[2-[4-[(4-메톡시페닐)티오]페닐]에틸]-아세트아미드 (1.5 g)의 용액에 디클로로메탄 (10.5 ml) 중의 1M 보론 트리브로마이드를 가하고, 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄 및 포화 수성 소듐 비카보네이트의 혼합물 중에서 용해시켰다. 분리 후, 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 2,2,2-트리플루오로-N-[2-[4-[(4-하이드록시페닐)티오]페닐]에틸]-아세트아미드 (1.42 g)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 364 (M+ Na)+

제조예 79

메탄올 (5.0 ml) 중의 2,2,2-트리플루오로-N-[2-[4-[(4-하이드록시페닐)티오]페닐]에틸]-아세트아미드 (480 mg)의 용액에 1N 소듐 하이드록사이드 용액 (2.8 ml)을 가했다. 혼합물을 12 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄 (40 ml), 1N 염산 용액 (2.0 ml) 및 물 (15 ml)의 혼합물 중에 용해시켰다. 분리 후, 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 4-[[4-(2-아미노에틸)페닐]티오]페놀 (300 mg)을 수득했다.

(-) ESI-MS m/z: 244(M-H)-

제조예 80

N, N-디메틸포름아미드 (5 ml) 중의 (aS,βR)-4-하이드록시노르에페드린 (500 mg) 및 4-브로모페닐에틸 브로마이드 (500 mg)의 용액에 N, N-디이소프로필에틸아민 (0.5 ml)을 가하고, 혼합물을 6 시간 동안 80 °C에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 상에서 응축시켰다. 잔여 오일을 테트라하이드로푸란 (10 ml) 중에서 회석했다. 용액에 디-t-부틸 디카보네이트 (1 g)를 실온에서 가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 12 시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 증발시키고, 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-[[2-[N-[(1S,2R)-2-하이드록시-2-(4-하이드록시페닐)-1-메틸에틸]-N-(t-부틸옥시카보닐)아미노]에틸]페닐 브로마이드 (520 mg)를 수득했다.

MS m/z: 550 (M+ H)

실시예 57

1,2-디메톡시에탄 (9 ml) 중의 (2R)-N-벤질-N-[2-(4-브로모페닐)-에틸]-2-[[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]-2-(3-클로로페닐)에탄아민 (850 mg)의 용액에 4-[[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]페닐보론산 (498 mg), 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐 (88 mg) 및 소듐 카보네이트 수용액 (2M, 1.6 ml)을 가하고, 혼합물을 75 °C에서 10 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켰다. 테트라하이드로푸란 (10 ml) 중의 잔여물의 용액에 테트라하이드로푸란 (3.6 ml) 중의 1M 테트라부틸암모늄플루오라이드를 가하고, 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 4'-[[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-올 (540 mg)을 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 458 (M+ H)+

실시예 58

에틸 아세테이트 (1.0 ml) 중의 4N 염산 중의 4'-[[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-올 (420 mg)의 혼합물을 5 분동안 교반했다. 용매를 증발시켜 제거했다. 에탄올 (1.5 ml) 및 클로로벤젠 (3.5 ml) 중의 잔여물의 혼탁액을 탄소 상의 팔라듐을 거쳐 (10% w/w, 50% wet, 10 mg) 수소 대기 하에서 1 시간 동안 수소화했다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔여물을 클로로포름 (40 ml) 및 메탄올 (5 ml)로 회석했다. 유기층을 포화 소듐 비스카보네이트 용액 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다.

잔여물에 테트라하이드로푸란 (3 ml) 및 디-t-부틸 디카보네이트 (220 mg)을 가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), t-부틸(2R)-N-[2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[2-(4'-하이드록시-1,1'-비페닐-4-일)에틸]카바메이트 (245 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 490 (M+ Na)+

실시예 59

N, N-디메틸포름아미드 (4 ml) 중의 t-부틸(2R)-N-[2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[2-(4'-하이드록시-1,1'-비페닐-4-일)에틸]카바메이트 (240 mg) 및 포타슘 카보네이트 (78 mg)의 용액에 t-부틸 브로모아세테이트 (110 mg)를 가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1), t-부틸[[4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-일]옥시]아세테이트 (245 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 582 (M+ H)+

실시예 60

하기 화합물을 실시예 4와 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1)[[4'-[2-[[2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-일]옥시]아세트산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 3.02-3.35 (6H, m), 4.72 (2H, s), 5.00-5.05(1H, m), 6.37(1H, br), 6.99 (2H, d, J=8.7Hz), 7.30-7.61(10H, m), 9.04(1H, br), 13.03(1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 424(M-HCl-H)-

(2)[4-[4-[2-[[2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-아미노]에틸]벤조일]페녹시]아세트산 하이드로클로라이드

NMR(DMSO-d₆,δ) : 3.01-3.32 (6H, m), 4.81 (2H, s), 4.96-5.00(1H, m), 6.35(1H, br), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.47 (6H, m), 7.66-7.75 (4H, m), 8.99(1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 452(M-HCl-H)-

실시예 61

1,2-디메톡시에탄 (6 ml) 중의 t-부틸 N-[2-(4-브로모페닐)에틸]-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트 (435 mg)의 용액에 4-메톡시카보닐-페닐 보론산 (224 mg), 테트라키스 (트리페닐포스핀)-팔라듐 (55 mg) 및 소듐 카보네이트 수용액 (2M, 1.0 ml)을 가하고, 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하여, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1), 메틸 4'-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트(400 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 510(M+ H)+

실시예 62

하기 화합물을 실시예 6과 유사한 방식에 따라 얻었다.

4'-[2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실산 하이드로클로라이드
NMR (DMSO-d₆,δ) : 3.01-3.27 (6H, m), 5.01-5.06(1H, m), 6.36(1H, br), 7.34-7.48 (6H, m), 7.70-7.81 (6H, m),
8.02 (2H, d, J=8.4Hz), 9.11(1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 394(M-HCl-H)-

실시예 63

테트라하이드로푸란 (15 ml) 중의 [4-[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]-2-(3-클로로페닐)에틸]아미노]-에틸]페닐] [4-[[t-부틸(디메틸)실릴]옥시]페닐]-메탄올 (1.1 g)의 용액에 테트라하이드로푸란 (5.0 ml) 중의 1M 테트라부틸암모늄플루오라이드를 0 °C에서 가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 2/1), 4-[4-[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-페닐]-(하이드록시) 메틸]페놀 (550 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 486(M-H)-

실시예 64

1,4-디옥산 (1.0 ml) 중의 4N 염산 중의 4-[4-[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]페닐]-(하이드록시)-메틸]페놀 (545 mg)의 혼합물을 5분 동안 교반했다. 용매를 증발시켜 제거했다. 에탄올 (2.2 ml) 및 클로로벤젠(5.2 ml) 중의 잔여물의 혼탁액을 탄소 상의 팔라듐을 거쳐(10% w/w, 50% wet, 55 mg) 수소 대기하에서 2 시간 동안 수소화했다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 포화 소듐 비스카보네이트 용액으로 희석했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 4-[4-[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-페놀 (395 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 382 (M+ H)+

실시예 65

테트라하이드로푸란 (3.5 ml) 및 물 (3.5 ml) 중의 4-[4-[2-[[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-벤질]페놀 (390 mg)의 용액에 디- t-부틸 디카보네이트(223 mg)를 가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 t-부틸(2R)-N-[2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[2-[4-(4-하이드록시벤질)페닐]-에틸]카바메이트 (480 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 482 (M+ H)+

실시예 66

하기 화합물을 실시예 57과 유사한 방식에 따라 얻었다.

(1) t-부틸 [4-[4-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]-에틸]-페녹시]아세테이트

(+) ESI-MS m/z: 598 (M+ H)+

(2) t-부틸[4-[4-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]벤조일]-페녹시]아세테이트

(+) ESI-MS m/z: 610 (M+ H)+

실시예 67

1,4-디옥산 (3.0 ml) 중의 t-부틸[4-[4-[2-[N-(t-부톡시카보닐)-N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페녹시]아세테이트 (240 mg) 및 4N 하이드로클로라이드의 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/아세트산/클로로포름 = 10/1/100), 산물을 수득했다. 산물의 테트라하이드로푸란 (2.0 ml) 용액에 1,4-디옥산 (1.0 ml) 중의 4N 염산을 가했다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 감압 하에서 증발시켜 [4-[4-[2-[[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]페녹시]아세트산 하이드로클로라이드 (72 mg)를 수득했다.

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.91-3.24 (6H, m), 3.84 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.94-4.99 (1H, m), 6.32 (1H, br), 6.80 (2H, d, J=8.7Hz), 7.10-7.21 (6H, m), 7.29-7.46 (4H, m), 8.89 (1H, br)

(-) ESI-MS m/z: 438(M-HCl-H)-

실시예 68

하기 화합물을 실시예 61과 유사한 방식에 따라 얻었다.

t-부틸 N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[2-[4-(4-하이드록시벤조일)페닐]에틸]카바메이트

(+) ESI-MS m/z: 496 (M+ H)+

실시예 69

메탄올 (10 ml) 중의 메틸 4'-[2-(벤질아미노)에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (460 mg), 및 2-클로로-5-[(2R)-2-옥시라닐] 피리딘 (207 mg)의 용액을 18 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공 중에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (클로로포름: 메탄올 = 100: 1), 메틸 4'-[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-(6-클로로-3-피리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (470 mg)을 무색 포말로서 수득했다.

MSm/z : 501 (M+ H)

실시예 70

메탄올 (10 ml) 및 물 (1.0 ml) 중의 메틸 4'-[2-[N-벤질-N-[(2R)-2-(6-클로로-3-피리딜)-2-하이드록시에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (470 mg), 암모늄포르메이트 (296 mg) 및 카본 파우더 상의 팔라듐 (100 mg)을 30 분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 물에 놓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 혼합물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 (클로로포름-메탄올), 메틸 4'-[2-[[(2R)-2-하이드록시-2-(3-피리딜)에틸]-아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (326 mg)을 무색 포말로서 수득했다.

MS m/z: 377 (M+ H)

실시예 71

실온에서, 메탄올 중의 메틸 4'-(2-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (326 mg)의 용액에 1N 소듐 하이드라이드 (0.87 ml)를 가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 3 시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 증발시키고 건조하여 소듐 4-[4-[(2R)-2-하이드록시-2-(3-페리딜)에틸]아미노]-에틸]-1,1'-비페닐-4-카복실레이트 (220 mg)를 무색의 분말로서 얻었다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.50-2.80 (6H, m), 4.70 (1H, t, J=6Hz), 7.10-7.40 (3H, m), 7.50-7.70 (5H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.40-8.50 (2H, m)

MS m/z: 361 (M-H)

실시예 72

에탄올 (3.5 ml) 중의 4-[4-(2-아미노에틸)페닐]티오]페놀 (295 mg) 및 (2R)-2-(3-클로로페닐)옥시렌 (186 mg)을 6 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (클로로포름/메탄올 = 100/3), 4-[4-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]페닐]티오]페놀 (155 mg)을 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 400 (M+ H)+

실시예 73

N, N-디메틸포름아미드 (3 ml) 중의 t-부틸 N-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-N-[2-[4-[(4-하이드록시페닐)티오]페닐]-에틸]카바메이트 (195 mg) 및 포타슘 카보네이트 (59 mg)의 용액에 t-부틸 브로모아세테이트 (84 mg)를 가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획했다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 살레이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1), t-부틸[4-[4-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]페닐]티오]페녹시]아세테이트 (168 mg)를 수득했다.

(+) ESI-MS m/z: 636 (M+ Na)