

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-526613

(P2006-526613A)

(43) 公表日 平成18年11月24日(2006.11.24)

(51) Int.CI.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 213/73</b> (2006.01)	C 07 D 213/73	4 C 055
<b>C07D 401/12</b> (2006.01)	C 07 D 401/12	4 C 063
<b>A61K 31/44</b> (2006.01)	A 61 K 31/44	4 C 084
<b>A61K 31/55</b> (2006.01)	A 61 K 31/55	4 C 086
<b>A61K 31/496</b> (2006.01)	A 61 K 31/496	4 H 006

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 152 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-508431 (P2006-508431)	(71) 出願人	503053011 ファイザー インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100 17-5755 ニューヨーク イースト フォーティセカンド ストリート 23 5
(86) (22) 出願日	平成16年6月1日 (2004.6.1)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成18年1月26日 (2006.1.26)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 國際出願番号	PCT/IB2004/001850	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 國際公開番号	W02004/108676		
(87) 國際公開日	平成16年12月16日 (2004.12.16)		
(31) 優先権主張番号	0312832.9		
(32) 優先日	平成15年6月4日 (2003.6.4)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

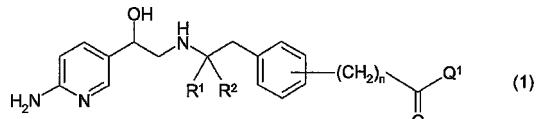
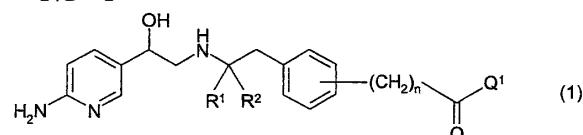
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\beta$ 2-アドレナリン受容体アゴニストとしての2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチルアミン誘導体

## (57) 【要約】

本発明は式(1)の化合物、そのような誘導体の製造法、それらの製造で使用される中間体、それらを含有する組成物およびそれらの使用に関する。本発明の化合物は数多くの疾患、障害および症状、特に炎症性、アレルギー性および呼吸器系の疾患、障害および症状において有用である。

## 【化1】

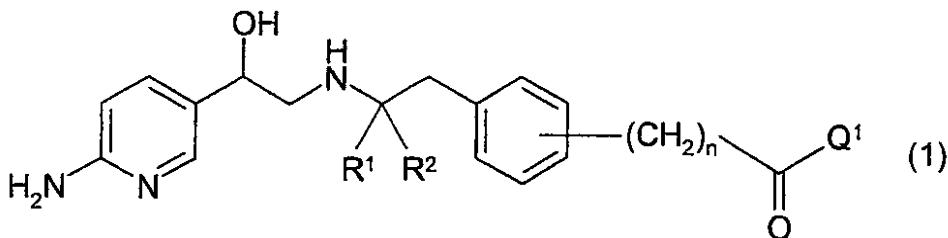


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

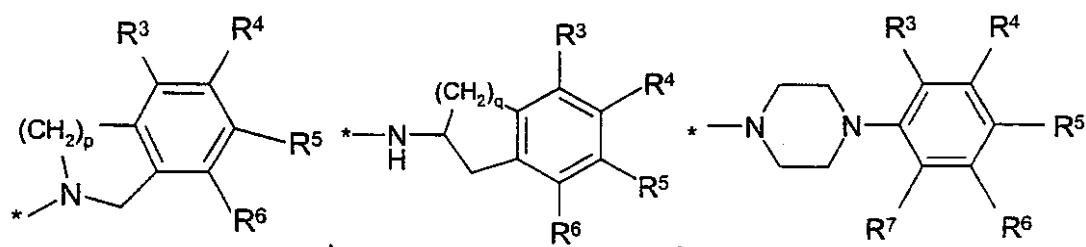
式：

## 【化 1】



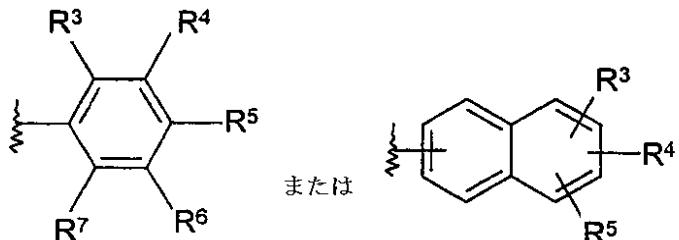
[式中、 $(\text{CH}_2)_n - \text{C}(=\text{O})\text{Q}^1$ 基はメタまたはパラ位に存在し、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は独立してHおよび $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルから選択され、nは0、1または2であり、そして $\text{Q}^1$ は

## 【化 2】



および\*-NR-Q<sup>2</sup>-A基から選択される基であり、ここで、pは1、2または3であり、qは1または2であり、Q<sup>2</sup>は直接結合または場合によりOHで置換される $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキレンであり、RはH、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルまたは場合によりOHで置換されるフェニルであり、そしてAは $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルであり、該シクロアルキルは場合により1個またはそれ以上の炭素原子、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリジル、または

## 【化 3】



から選択される基により架橋し、ここで、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は同一であるかまたは異なって、それぞれ独立してH、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、OR<sup>9</sup>、SR<sup>9</sup>、ハロ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^9$ 、SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、NHCO<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルおよび場合によりヒドロキシまたはヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルで置換されるフェニルから選択され；ここでmは0、1および2から選択される整数であり、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一であるかまたは異なって、独立してHまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルから選択され、そして\*はカルボニル基との結合点を示す]の化合物、あるいは適当ならば、その薬学的に許容しうる塩および/または異性体、互変異性体、溶媒和物または同位体。

## 【請求項 2】

nは1または2であり、Q<sup>1</sup>は\*-NH-Q<sup>2</sup>-Aであり、Q<sup>2</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレンであり、そしてAは

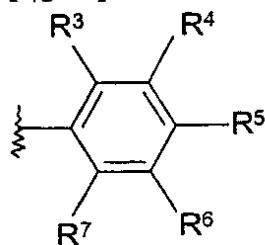
10

20

30

40

## 【化4】



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は請求項1で定義された通りである)で表わされる基である、請求項1記載の化合物。

10

## 【請求項3】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一であるかまたは異なってH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、OR<sup>9</sup>、Cl、F、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>から選択されるが、但しR<sup>3</sup>～R<sup>7</sup>のうち少なくとも2個はHであり、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一であるかまたは異なってHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される、請求項2記載の化合物。

## 【請求項4】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一であるかまたは異なってH、CH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、Cl、F、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOH、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>から選択されるが、但しR<sup>3</sup>～R<sup>7</sup>のうち少なくとも2個はHである、請求項3記載の化合物。

20

## 【請求項5】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一であるかまたは異なってH、CH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、Cl、F、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOH、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>から選択されるが、但しR<sup>3</sup>～R<sup>7</sup>のうち少なくとも3個はHである、請求項4記載の化合物。

## 【請求項6】

Q<sup>1</sup>は\*-NH-Q<sup>2</sup>-A基であり、Q<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレンであり、そしてAはピリジン-2-イルである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項7】

Q<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-および-CH(CH<sub>3</sub>)-から選択される、請求項1～6の何れか1項記載の化合物。

30

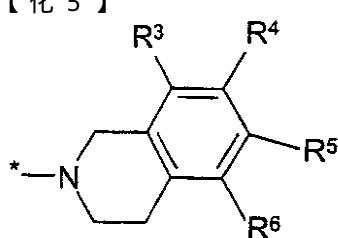
## 【請求項8】

Q<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>-である、請求項1～6の何れか1項記載の化合物。

## 【請求項9】

nは1または2であり、Q<sup>1</sup>は

## 【化5】



40

(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一であるかまたは異なってH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、OR<sup>9</sup>、SR<sup>9</sup>、ハロ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、NHCOR<sup>8</sup>から選択されるが、但しR<sup>3</sup>～R<sup>6</sup>のうち少なくとも2個はHであり、そしてR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一であるかまたは異なってHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される)で表わされる、請求項1記載の化合物。

## 【請求項10】

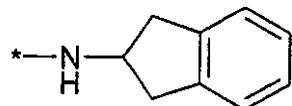
R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一であるかまたは異なってHおよびOR<sup>9</sup>から選択されるが、但しR<sup>3</sup>～R<sup>6</sup>の少なくとも2個はHであり、そしてR<sup>9</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される、請求項9記載の化合物。

50

## 【請求項 11】

 $Q^1$  は

## 【化 6】



で表わされる、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 12】

 $n$  は 1 である、請求項 1 ~ 11 の何れか 1 項記載の化合物。 10

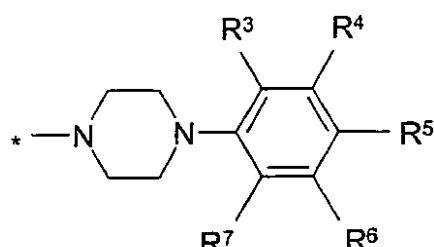
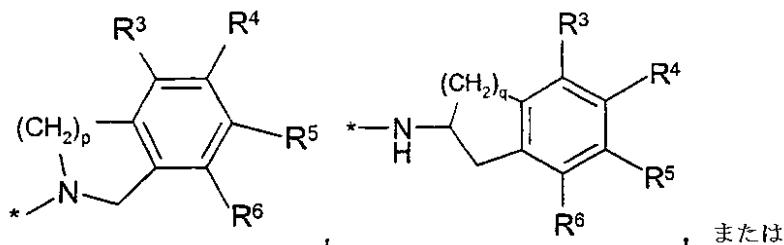
## 【請求項 13】

 $R^1$  は H であり、 $R^2$  は  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、または  $R^1$  および  $R^2$  は  $C_1 - C_4$  アルキルであり、請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 14】

 $n$  は 0 または 1 であり、 $Q^1$  は式 :

## 【化 7】



20

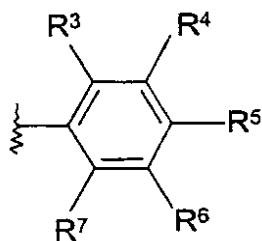
30

の基であり、ここで、 $p$  は 2 または 3 であり、 $q$  は 2 であり、そして  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は同一であるかまたは異なって H および OH から選択されるが、但し  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  のうち少なくとも 1 個は OH である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 15】

 $n$  は 0 または 1 であり、 $R^1$  は H または  $C_1 - C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は  $C_1 - C_4$  アルキルであり、 $Q^1$  は \* - NR - Q<sup>2</sup> - A 基であり、そして A は式 :

## 【化 8】



40

(式中、R、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は請求項 1 で定義された通りである) の基である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 16】

 $R^1$  は H であり、 $R^2$  は  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、または  $R^1$  および  $R^2$  は共に  $C_1 - C_4$  アルキルであり、請求項 15 記載の化合物。 50

## 【請求項 17】

RはH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、およびOHにより置換されたフェニルから選択される、請求項15または16記載の化合物。

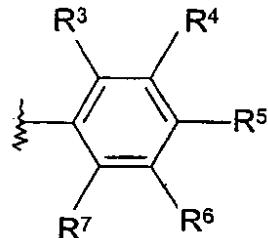
## 【請求項 18】

Q<sup>2</sup>は直接結合であるか、または-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-から選択される、請求項15~17の何れか1項記載の化合物。

## 【請求項 19】

Aは式：

## 【化9】



[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一であるかまたは異なってH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、OR<sup>9</sup>、Cl、F、CF<sub>3</sub>、COOR<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびOHまたはヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルにより置換されたフェニルから選択されるが、但しR<sup>3</sup>~R<sup>7</sup>のうち少なくとも2個はHであり、そしてR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一であるかまたは異なるHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される]

の基である、請求項15~18の何れか1項記載の化合物。

## 【請求項 20】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一であるかまたは異なってH、CH<sub>3</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、Cl、F、CF<sub>3</sub>、COOCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、およびOHまたは-CH<sub>2</sub>-OHにより置換されたフェニルから選択されるが、但しR<sup>3</sup>~R<sup>7</sup>のうち少なくとも2個はHである、請求項19記載の化合物。

## 【請求項 21】

請求項1~20の何れか1項記載の化合物の(R、R)-立体異性体。

## 【請求項 22】

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Q<sup>1</sup>基はメタ位に存在する、請求項1~21の何れか1項記載の化合物。

## 【請求項 23】

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-N-ベンジル-アセトアミド、  
2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-N-(2-メトキシ-ベンジル)-アセトアミド、  
2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-N-(2-エトキシ-ベンジル)-アセトアミド、

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-N-(3-フェニル-プロピル)-アセトアミド、

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-N-(3-フェニル-プロピル)-アセトアミド、

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-N-フェネチル-アセトアミド、

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-N-(3,4-ジメチル-ベンジル)-アセトアミド、

10

20

30

40

50

2 - ( 3 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - プロピル } - フェニル ) - N - インダン - 2 - イル - アセトアミド、

2 - ( 3 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - プロピル } - フェニル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロ - ベンジル ) - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - プロピル } - フェニル ) - N - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンジル ) - アセトアミド、

2 - (4 - {2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 10  
エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (3 - メトキシ - ベンジル) -  
アセトアミド、

2 - ( 4 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - 2 - メチル - プロピル } - フェニル ) - N - ( 2 , 6 - ジメトキシ - ベンジル ) - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - 2 - メチル - プロピル } - フェニル ) - N - ( 4 - スルファモイル - ベンジル ) - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - 2 - メチル - プロピル } - フェニル ) - N - ( 2 - エトキシ - ベンジル ) - 20  
アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - 2 - メチル - プロピル } - フェニル ) - N - インダン - 2 - イル - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - 2 - メチル - プロピル } - フェニル ) - N - ベンジル - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - 2 - メチル - プロピル } - フェニル ) - N - フェネチル - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - 2 - メチル - プロピル } - フェニル ) - N - ( 3 - フェニル - プロピル ) - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - 2 - メチル - プロピル } - フェニル ) - N - ( 3 , 5 - ジクロロ - ベンジル ) - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - 2 - メチル - プロピル } - フェニル ) - N - ( 3 , 4 - ジメチル - ベンジル ) - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - 2 - メチル - プロピル } - フェニル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロ - ベンジル ) - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - プロピル } - フェニル ) - N - ( 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - プロピル } - フェニル ) - N - ( 3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル ) - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ] - プロピル } - フェニル ) - N - ( 3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - アセトアミド、

2 - ( 3 - { 2 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 50

エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンジル) - アセトアミド、

(3 - { 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アセトアミド、

2 - (3 - { (2 R) - 2 - [2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル} フェニル) - N - (4 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル)アセトアミド、

2 - (3 - { (2 R) - 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル} フェニル) - N - (4 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イルメチル)アセトアミド、

2 - (3 - { (2 R) - 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]プロピル} フェニル) - N - (4 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル)アセトアミド、

2 - (3 - { (2 R) - 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]プロピル} フェニル) - N - (4 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イルメチル)アセトアミド、

3 - { 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル} - N - (4 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル)ベンズアミド、

3 - { (2 R) - 2 - [2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - メチル - プロピル] - ベンズアミド、

3 - { 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - { 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - { 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - { (2 R) - 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]プロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - { (2 R) - 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]プロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - { (2 R) - 2 - [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]プロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル)エチル]ベンズアミド、

2 - [3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル)アセトアミド、

10

20

30

40

50

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - ( 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル ) アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンジル ) アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - [ 5 - ( エチルスルホニル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - ( 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - フェニル ) アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル ) アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - ( 4 - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ピフェニル - 3 - イル ) アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) エチル ] - N - メチル - アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - エチル - N - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル ) エチル ] アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - { [ 4 ' - ( ヒドロキシメチル ) - 1,1 ' - ピフェニル - 3 - イル ] メチル } アセトアミド、

2-[3-[2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ]-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-(2,4-ジクロロ-6-ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - [ ( 3 - フルオロ - 4 ' - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル ) メチル ] アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [( 4 ' - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル)メチル]アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - ( 2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル ) - N - エチルアセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - [ ( 2 ' - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル ) メチル ] アセトアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) フェニル ] - N - [ 3 - ヒドロキシ - 5 - ( トリフ

ルオロ - メチル)ベンジル] - N - メチルアセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - エチルアセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル)アセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジメチルベンジル)アセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [ 2 - (2 - ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - ベンジル - N - (4 - ヒドロキシフェニル)アセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (2 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [ 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [ 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル)エチル]アセトアミド、

メチル 4 - ( { [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル]アセチル } アミノ ) - 3 - ヒドロキシベンゾエート、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (5 - t - ブチル - 2 - ヒドロキシ - フェニル)アセトアミド、

2 - [ 3 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニル)アセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル)フェニル] - N - [ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - アミノ } プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒド

10

20

30

40

50

ロキシ - エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(5-t-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンジル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシフェニル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル-アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)エチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)エチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-エチル-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-N-エチルアセトアミド、

10

20

30

40

50

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (5 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル)アセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル)アセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - [ 4 - (4 - ヒドロキシフェニル)ブチル]アセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - [ (4 ' - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル)メチル]アセトアミド、 10

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - { [ 4 ' - (ヒドロキシメチル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル]メチル } アセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシ - ベンジル)アセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - [ (3 - フルオロ - 4 ' - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル)メチル]アセトアミド、 20

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - [ (4 ' - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル)メチル]アセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシベンジル) - N - エチルアセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - [ (2 ' - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル)メチル]アセトアミド、 30

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - [ 3 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロ - メチル)ベンジル] - N - メチルアセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシベンジル) - N - エチルアセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル)アセトアミド、

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルベンジル)アセトアミド、 40

2 - [ 3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル)アセトアミド、

3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (4 - ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、 50

3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) - N - (2 - ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、  
3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) - N - [2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) - N - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル )エチル ]ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニル)ベンズアミド、

3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) - N - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジメトキシフェニル )エチル ]ベンズアミド、

3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) - N - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 -イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) - N - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド、  
3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 -イル) - 2 - ヒドロキシエチル]

- アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル)ベニズアミド、  
 3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ベンジルアミド

3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) - N - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル)ペニズアミド

3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチルプロピル) - N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル)ベンズアミド

3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ]  
 - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) - N - ( 4 - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3  
 イル )ベンズアミド

3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) - N - [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル )エチル ] - N - メチルベンズアミド

3 - (2 - { [(2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) - N - (2 - ヒドロキシベンジル) - N - メチルベンズアミド

3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ]  
- アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) - N - ( 3 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシベンジル )  
ベンズアミド

3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ]  
- アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) - N - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシフェニル )エチル ]ベン  
ズアミド

3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ]  
- アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) - N - [ 2 - ( 3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル )エチル ]ベンズアミド

3 - (2 - { [ (2 R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル])

- アミノ} - 2 - メチル - プロピル) - N - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

2 - [ 3 - ( 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) - ベンゾイル] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 8 - オール、

3 - ( 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) - N - [( 4 ' - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル)メチル] - ベンズアミド、

3 - ( 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) - N - [( 3 ' - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ピフェニル - 2 - イル) - メチル]ベンズアミド、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル)ベンズアミド、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル)エチル] - N - メチルベンズアミド、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - ( 2 - ( 3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

2 - [ 3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル)ベンゾイル] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 8 - オール、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - エチル - N - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - ( 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - エチルベンズアミド、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル)ベンズアミド、

2 - { 4 - [ 3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)ベンゾイル]ピペラジン - 1 - イル } フェノール、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル)ブチル]ベンズアミド、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [( 4 ' - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル)メチル]ベンズアミド、

3 - (( 2 R ) - 2 - { [( 2 R ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド、

JP 2006-526613 A 2006.11.24 10 20 30 40 50

エチル] - アミノ}プロピル) - N - { [4' - (ヒドロキシメチル) - 1,1' - ピフェニル - 3 - イル]メチル}ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (2,4 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [(3 - フルオロ - 4' - ヒドロキシ - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル)メチル]ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [(4' - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル)メチル]ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - エチルベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [(2' - ヒドロキシ - 1,1' - ピフェニル - 2 - イル)メチル]ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [(4' - ヒドロキシ - 1,1' - ピフェニル - 2 - イル)メチル]ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [3 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロ - メチル)ベンジル] - N - メチルベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - エチルベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [(4' - ヒドロキシ - 1,1' - ピフェニル - 3 - イル)メチル]ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジメチルベンジル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (3,5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - エチル]ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンジル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ

10

20

30

40

50

エチル] - アミノ}プロピル) - N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - フェニル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド 10

、  
3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (4 - ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (2 - ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、

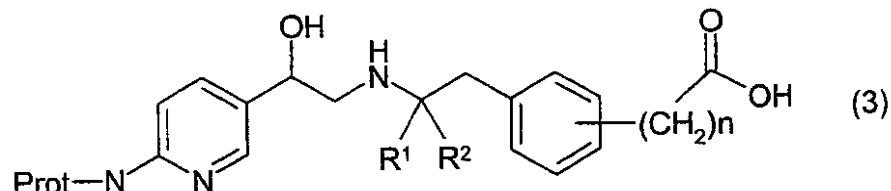
3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - (3 - ヒドロキシベンジル)ベンズアミドおよび

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ}プロピル) - N - [2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミドからなる群より選択される、請求項1記載の化合物。 20

【請求項24】

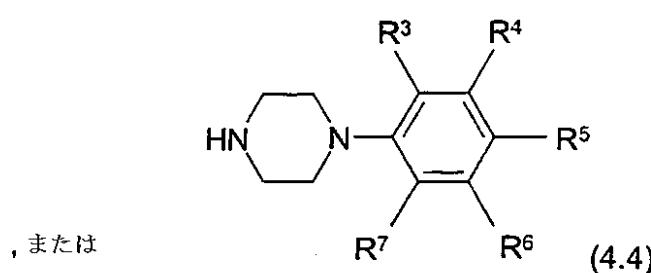
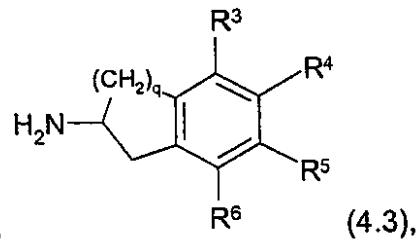
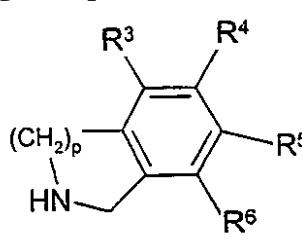
(a) 式(3)：

【化10】



(式中、Protは保護基であり、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびnは請求項1で定義された通りである)の酸を式N R H - Q<sup>2</sup> - A(4.1)、 30

【化11】



(式中、p、q、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は請求項1で定義された通りである)のアミンとカップリングさせ、

(b) 式(2)：

10

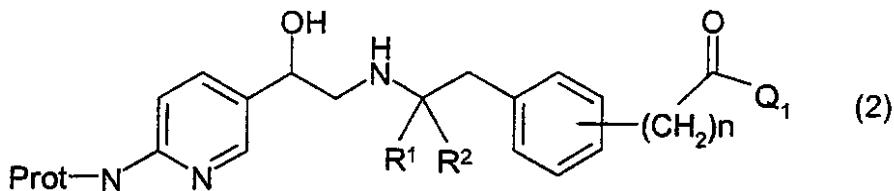
20

30

40

50

## 【化12】



の化合物から保護基“Prot”を除去して式(1)の2-アミノ-ピリジン誘導体を得、そして

(3)上記式(1)の化合物を単離する

10

工程を包含することを特徴とする、請求項1～23の何れかの項記載の式(1)の化合物、その薬学的に許容しうる塩、または誘導体の製造法。

## 【請求項25】

請求項1～23の何れか1項記載の式(1)の化合物、その薬学的に許容しうる塩、または誘導体を慣用の薬学的に無害の賦形剤および／または添加剤と一緒に含有する医薬組成物。

## 【請求項26】

医薬として使用される請求項1～23の何れか1項記載の式(1)の化合物、その薬学的に許容しうる塩、誘導体、または組成物。

## 【請求項27】

2受容体が関与する疾患、障害および症状の治療において使用される請求項1～23の何れか1項記載の式(1)の化合物、その薬学的に許容しうる塩、誘導体、または組成物。

## 【請求項28】

・あらゆる種類の病因または発症原因の喘息、特に、アトピー性喘息、非アトピー性喘息、アレルギー性喘息、アトピー性気管支IgE依存性喘息、気管支喘息、本態性喘息、真性喘息、病態生理学的障害により引き起こされる内因性喘息、環境要因により引き起こされる外因性喘息、原因が知られていないまたは明らかでない本態性喘息、非アトピー性喘息、気管支喘息、気腫性喘息、運動誘発性喘息、アレルゲン誘発性喘息、冷気誘発性喘息、職業性喘息、細菌、真菌、原虫またはウイルス感染により引き起こされる感染型喘息、非アレルギー性喘息、初期喘息、ゼーゼー言う乳幼児症候群および細気管支炎からなる群より選択される喘息；

・慢性または急性の気管支収縮、慢性気管支炎、末梢気道閉塞および気腫；

・あらゆる種類の病因または発症原因の閉塞性または炎症性気道疾患、特に、慢性の好酸球性肺炎、慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、COPDに関連するまたは関連しない慢性気管支炎、肺気腫または呼吸困難を含むCOPD、不可逆的な進行性気道閉塞を特徴とするCOPD、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、他の薬物療法の結果として起こる気道過敏性の悪化および肺高血圧に関連する気道疾患からなる群より選択される閉塞性または炎症性気道疾患；

・あらゆる種類の病因または発症原因の気管支炎、特に、急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキン酸気管支炎、カタル性気管支炎、クループ性気管支炎、乾性気管支炎、感染性喘息性気管支炎、湿咳性気管支炎、ブドウ球菌または連鎖球菌性気管支炎および肺胞性気管支炎からなる群より選択される気管支炎；

・急性肺障害；

・あらゆる種類の病因または発症原因の気管支拡張症、特に、円柱状気管支拡張症、囊胞状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、毛細血管気管支拡張症、囊状気管支拡張症、乾性気管支拡張症および濾胞性気管支拡張症からなる群より選択される気管支炎からなる群より選択される疾患、障害および症状の治療において使用される請求項1～23の何れか1項記載の式(1)の化合物、その薬学的に許容しうる塩、誘導体、または組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 29】**

2アゴニスト活性を有する薬剤の製造における請求項1～23の何れか1項記載の式(1)の化合物、その薬学的に許容しうる塩、誘導体、または組成物の使用。

**【請求項 30】**

請求項28記載の群から選択される疾患、障害および症状を治療するための薬剤の製造における請求項1～23の何れか1項記載の式(1)の化合物、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、または組成物の使用。

**【請求項 31】**

ヒトを含む哺乳動物を有効量の請求項1～23の何れか1項記載の式(1)の化合物、その薬学的に許容しうる塩、誘導体、または組成物で治療することを包含する該哺乳動物を2アゴニストで治療する方法。  
10

**【請求項 32】**

疾患、障害または症状は請求項28記載の群から選択される、請求項31記載の方法。

**【請求項 33】**

請求項1～23の何れか1項記載の化合物と

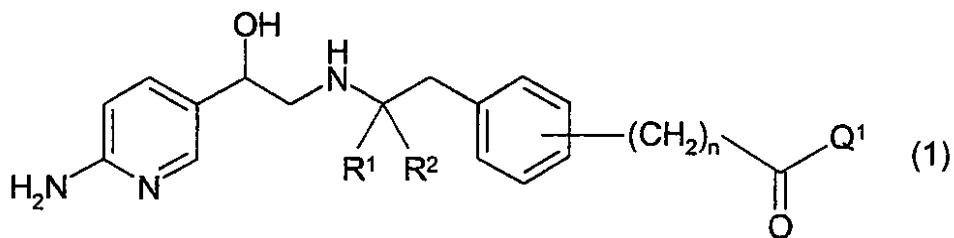
- (a) 5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニスト、
- (b) LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>およびLTE<sub>4</sub>のアンタゴニストを含むロイコトリエンアンタゴニスト(LTRA)、
- (c) H1およびH3アンタゴニストを含むヒスタミン受容体アンタゴニスト、  
20
- (d) 充血を除去するために使用される<sub>1</sub>-および<sub>2</sub>-アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮交感神経作用物質、
- (e) ムスカリン性M3受容体アンタゴニストまたは抗コリン剤、
- (f) PDE阻害剤、例えばPDE3、PDE4およびPDE5阻害剤、
- (g) テオフィリン、
- (h) クロモグリク酸ナトリウム、
- (i) COX阻害剤：非選択的および選択的COX-1またはCOX-2阻害剤(NSAID)、
- (j) 経口および吸入用糖質コルチコステロイド、
- (k) 存在する内因性炎症に対して活性なモノクローナル抗体、  
30
- (l) 抗腫瘍壞死因子(抗TNF-)作用物質、
- (m) VLA-4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤、
- (n) キニンB<sub>1</sub>-およびB<sub>2</sub>-受容体アンタゴニスト、
- (o) 免疫抑制剤、
- (p) マトリックスマクロプロテアーゼ(MMP)の阻害剤、
- (q) タキキニンNK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>およびNK<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト、
- (r) エラスター阻害剤、
- (s) アデノシンA<sub>2a</sub>受容体アゴニスト、
- (t) ウロキナーゼの阻害剤、
- (u) ドーパミン受容体に作用する化合物、例えばD<sub>2</sub>アゴニスト、  
40
- (v) NF経路の調節因子、例えばIKK阻害剤、
- (w) 粘液溶解薬または鎮咳薬として分類することができる薬剤、および
- (x) 抗生物質

から選択される他の治療剤との組合せ。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は一般式(1)：

## 【化1】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、nおよびQ<sup>1</sup>は下記で定義される意味を有する)の 2アゴニスト、並びにこのような誘導体の製造法、これらの製造で使用される中間体、これらを含有する組成物およびこれらの使用に関する。 10

## 【背景技術】

## 【0002】

アドレナリン受容体は高分子量G-タンパク質共役型受容体スーパーファミリーの一員である。アドレナリン受容体サブファミリーはそれ自体 および サブファミリーに分類され、 サブファミリーは少なくとも3種のサブタイプの受容体： 1、 2および 3からなる。これらの受容体は哺乳動物の様々な系統および臓器の組織において異なる発現パターンを示す。 2アドレナリン作動性( 2)受容体は主に平滑筋細胞(例えば血管、気管支、子宮または腸管平滑筋)で発現するが、 3アドレナリン作動性受容体は主に脂肪組織で発現し(そのため 3アゴニストは潜在的に肥満症および糖尿病の治療において有用である)、そして 1アドレナリン作動性受容体は主に心臓組織で発現する(そのため 1アゴニストは主に強心剤として使用される)。 20

## 【0003】

気道疾患の病態生理および治療は文献で広範に検討されており(Barnes, P.J.らのChest, 111: 2,17S~26S頁(1997年)およびBryan, S.A.らのExpert Opinion on investigational drugs, 9: 1,25~42頁(2000年)を参照)、そのため背景となる情報を幾らか提供するために要約だけが本明細書に包含される。

## 【0004】

糖質コルチコステロイド、抗ロイコトリエン、テオフィリン、クロモン、抗コリン剤および 2アゴニストは喘息および慢性閉塞性気道疾患(COPD)のようなアレルギー性および非アレルギー性気道疾患を治療するために現在使用されている薬剤類を構成する。これらの疾患の治療ガイドラインは短時間および長時間作用する吸入 2アゴニストを含む。急速に薬効を現し、短時間作用する 2アゴニストは気管支拡張を“救う”のに使用されるが、長時間作用する形態は持続した緩和をもたらし、維持療法として使用される。 30

## 【0005】

気管支拡張には気道の平滑筋細胞で発現した 2アドレナリン受容体の作用が関与し、それは弛緩を引き起こして気管支拡張をもたらす。したがって、機能的アンタゴニストとして、 2アゴニストはロイコトリエンD4(LTD4)、アセチルコリン、プラジキニン、プロスタグランジン、ヒスタミンおよびエンドセリンを含むすべての気管支収縮物質の作用を予防し、改善することができる。 2受容体は気道に広範囲に分布するため、 2アゴニストは喘息に関する他のタイプの細胞に影響を与えることもできる。例えば、 2アゴニストは肥満細胞を安定させることができると報告されている。気管支収縮物質の放出阻害は 2アゴニストがアレルゲン、運動および冷気により誘発される気管支収縮をブロックする方法である。さらに、 2アゴニストはヒトの気道においてコリン作動性神経伝達を阻害し、それによりコリン作動性 - 反射性気管支収縮の減少をもたらすことができる。 40

## 【0006】

気道の他に、 2アドレナリン受容体は他の臓器および組織でも発現し、そのため本発明で開示されたような 2アゴニストはこれらに限定されないが神経系の疾患、早産、鬱血性心不全、鬱病、炎症性およびアレルギー性皮膚疾患、乾癬、増殖性皮膚疾患、緑内障のような他の疾患の治療、並びに胃液酸度の低下が有利である症状、特に胃および消化器

官の潰瘍に適用されることもまた確立している。

【0007】

しかしながら、多くの2アゴニストはそれらの低い選択性または高い全身暴露による有害な副作用によって使用が制限され、主に気道の外部で発現した2アドレナリン受容体の作用に関与する(筋肉振戦、頻脈、動悸、不穏状態)。そのため、この類の改良された薬剤が必要である。

【0008】

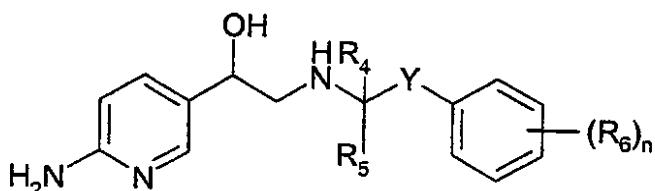
したがって、例えば効力、選択性および/または薬力学的性質に関して適当な薬理学的特性を有する新規な2アゴニストがさらに必要とされる。これに関連して、本発明は新規な2アゴニストに関する。

10

【0009】

様々な2-アミノ-ピリジン誘導体がすでに合成されている。例えば、米国特許第4,358,455号は式:

【化2】



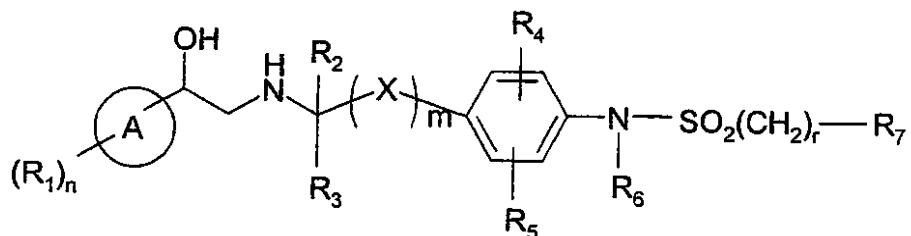
20

[式中、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は独立してHおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルから選択され;Yはすなわちメチレン基であり;R<sub>6</sub>はH、OH、アルコキシ、メチレンジオキシ、ハロまたはアルキルであり;そしてnは1または2である]の-アドレナリン刺激剤または-アドレナリン遮断剤としてランダムな活性を有する化合物を開示している。

【0010】

他の例は式:

【化3】



30

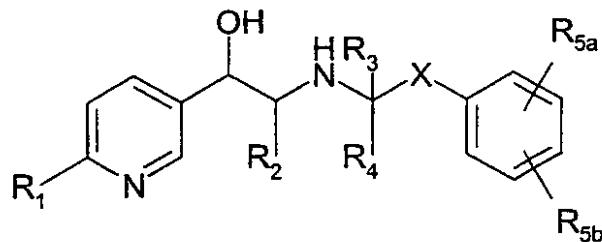
[式中、AはO、SおよびNから選択される1~4個のヘテロ原子を有する6-員の複素環式環であり;R<sub>1</sub>はアミノであり、nは1であり;R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は独立してHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキルであり;mは0または1であり、Xはメチレン基であり;R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>はHであり;R<sub>6</sub>はHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキルであり;rは0~3であり;そしてR<sub>7</sub>は多数の置換基(OH、オキソ、ハロ、CNなど)により0~5回置換されるフェニルである]の選択的な3アゴニスト(1および2活性が殆んどない)を開示している特許出願WO 95/29259に関する。

40

【0011】

他の2-アミノ-ピリジン誘導体はまた、米国特許第5,714,506号に選択的な3アゴニストとして開示されている。さらに詳しくは、それらは式:

## 【化4】



[式中、R<sub>1</sub>はアミノであり；R<sub>2</sub>はHまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルであり；R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立してHまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>)アルキルであり；Xは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基であり、nは1、2および3から選択され；そしてR<sub>5a</sub>およびR<sub>5b</sub>は-CONR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、アリール、-CH<sub>2</sub>-アルコキシ、-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>から選択され、R<sub>2</sub>はHまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルである]の化合物である。

10

## 【0012】

しかしながら、これまで合成された2-アミノ-ピリジン誘導体は何れも選択的な2アゴニスト活性を示さないため、2が関与する疾患および/または症状、特にアレルギー性および非アレルギー性気道疾患または前記のような他の疾患の治療において有効な薬剤として使用することができない。

20

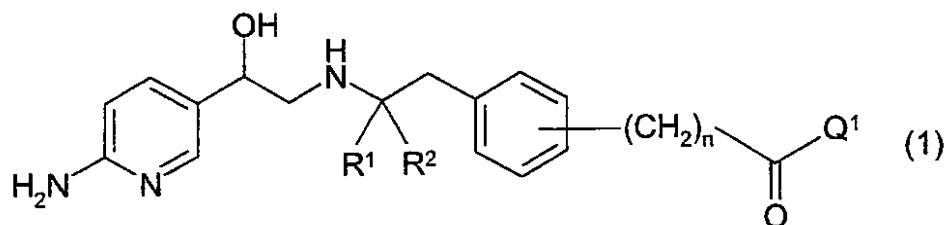
## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0013】

本発明は一般式(1)：

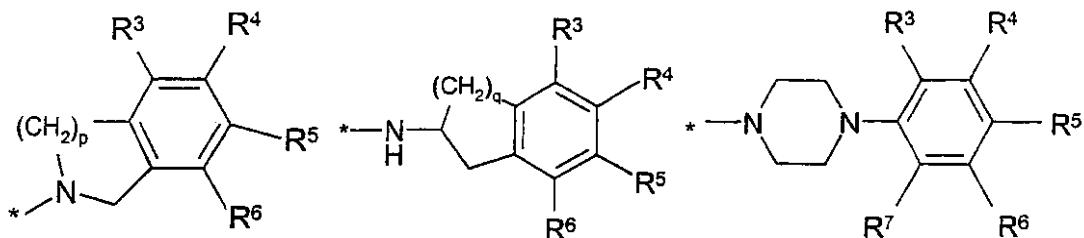
## 【化5】



30

[式中、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Q<sup>1</sup>基はメタまたはパラ位に存在し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立してHおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルから選択され、nは0、1または2であり、そしてQ<sup>1</sup>は

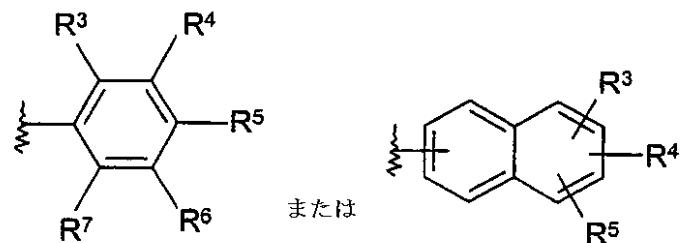
## 【化6】



40

および\*-NR-Q<sup>2</sup>-A基から選択される基であり、ここでpは1、2または3であり、qは1または2であり、Q<sup>2</sup>は直接結合または場合によりOHで置換されるC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレンであり、RはH、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルまたは場合によりOHで置換されるフェニルであり、そしてAはC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、前記シクロアルキルは場合により1個またはそれ以上の炭素原子、好ましくは1または2個の炭素原子、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロオピラニル、ピリジル、または

## 【化7】



から選択される基により架橋し、ここで $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は同一であるかまたは異なって、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、OR<sup>9</sup>、SR<sup>9</sup>、ハロ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOR<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、NHCOR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルおよび場合によりヒドロキシまたはヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルで置換されるフェニルから選択され；ここで $m$ は0、1および2から選択される整数であり、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一であるかまたは異なって、独立してHまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルから選択され、そして\*はカルボニル基との結合点を示す]の化合物、あるいは適当ならば、それらの薬学的に許容しうる塩および/または異性体、互変異性体、溶媒和物または同位体に関する。

10

## 【0014】

本発明の化合物は特に2が関与する疾患および/または症状の治療において有用であり、特に吸入経路により投与した場合に優れた薬効を示す2受容体の選択的なアゴニストである。

20

## 【0015】

好ましくは、「選択的」なる用語は式(1)の化合物が2受容体に対してアゴニスト効果を示すことを意味し、それは3受容体に対してよりも少なくとも約50倍高く、また1受容体に対してよりも少なくとも約500倍高い。

## 【0016】

好ましくは、式(1)の化合物は2受容体に対してアゴニスト効果を示し、それは下記の細胞系アッセイにより測定して10nM未満である。

## 【0017】

本明細書において、上記一般式(1)のC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレンは1、2、3または4個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖基を意味する。このことはそれらが置換基を有する場合、または例えばヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、O-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基、S-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基などのように他の基の置換基として存在する場合にも当てはまる。適当な(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基の例はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、t-ブチルである。ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基はヒドロキシ(OH)置換基により置換されたアルキル基である。本発明の好ましい態様によれば、このような基はアルキル基の何れかの位置に存在することができる1個のヒドロキシ置換基を含有する。適当なヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基の例はヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルなどである。

30

## 【0018】

「C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル」なる用語はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルおよびシクロヘプチルを包含する。好ましいシクロアルキル基はシクロヘキシリルである。

40

## 【0019】

2個またはそれ以上の炭素原子が場合により1個またはそれ以上の炭素原子により架橋するC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキルにはアダマンタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタンがある。

## 【0020】

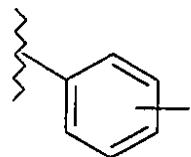
最後に、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードからなる群より選択されるハロゲン原子、特にフルオロまたはクロロを意味する。

50

## 【0021】

下記において、次の構造式：

## 【化8】



のようなフェニル基の遊離結合はフェニルがメタまたはパラ位で置換されることを意味する。

10

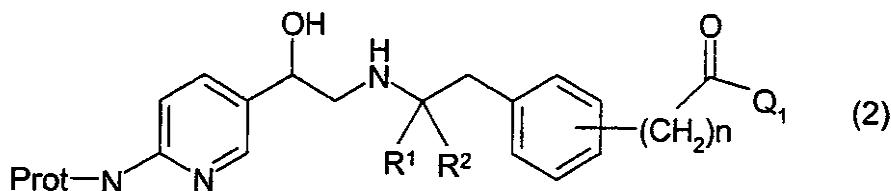
## 【0022】

式(1)の2-アミノ-ピリジン誘導体は慣用の方法を使用して、例えば特に断りがなければR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Q<sup>1</sup>およびnが前記で式(1)の2-アミノ-ピリジン誘導体について定義された通りである次の例示的な方法により製造することができる。

## 【0023】

式(1)の2-アミノ-ピリジン誘導体は式(2)：

## 【化9】



20

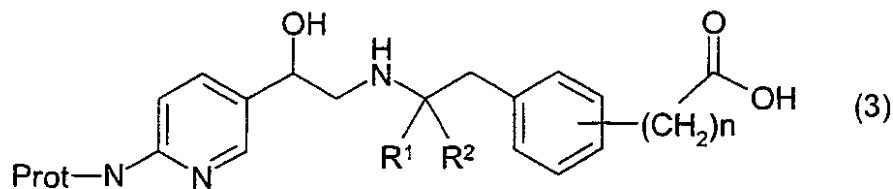
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Q<sup>1</sup>およびnは前記で式(1)の2-アミノ-ピリジン誘導体について定義された通りであり、そしてProtはアミノ-ピリジンの1個の適当な保護基(または2個の適当な保護基)であり、限定されないがt-ブトキシカルボニル、アシリルまたは2,5-ジメチルピロールを含む)の化合物から保護基“Prot”(複数可)を当業者によく知られている方法、例えば教本(例えばT.W. GREENEの「Protective Groups in Organic Synthesis」, A. Wiley - Interscience Publication(1981年))に記載の窒素保護基を開裂するための標準法で除去することにより製造することができる。

30

## 【0024】

式(2)の化合物は式(3)：

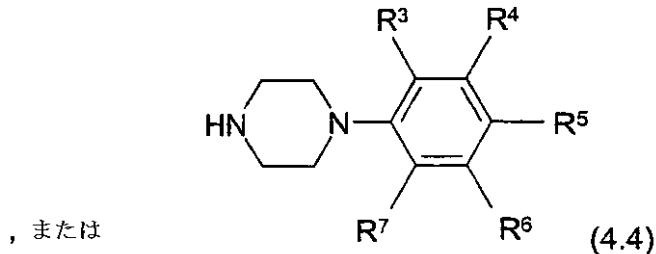
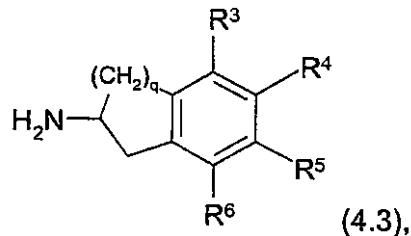
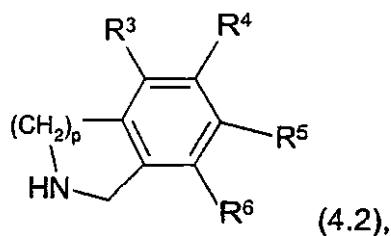
## 【化10】



(式中、Prot、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびnは前記で定義された通りである)の酸を式NRH-Q<sup>2</sup>-A(4.1)、

40

## 【化11】



10

20

30

(式中、p、q、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記で定義された通りである)

のアミンとカップリングさせることにより製造することができる。

## 【0025】

酸(3)とアミン(4.1)、(4.2)、(4.3)または(4.4)のカップリングは一般に過剰の前記アミン中、慣用のカップリング剤(例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩またはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド)を使用し、場合により触媒(例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物または1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)の存在下、また場合により第3アミン塩基(例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン)の存在下で行なわれる。反応はピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタンまたは酢酸エチルのような適当な溶媒中、10~40の温度(室温)で行なうことができる。

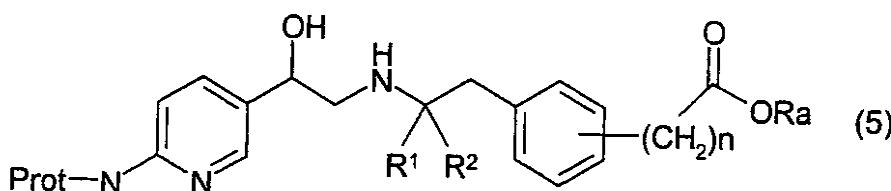
## 【0026】

前記アミン(4.1)、(4.2)、(4.3)または(4.4)は商業的に入手でき、また当業者によく知られている慣用の方法(例えばアシリル化、スルホニル化、還元、酸化、アルキル化、保護、脱保護など)により商業的に入手できる物質から製造することができる。

## 【0027】

式(3)の酸はエステルから酸を製造するための当業者によく知られている方法に従って相当する式(5)：

## 【化12】



40

(式中、Prot、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Raおよびnは前記で定義された通りである)のエステルから製造することができる。

## 【0028】

典型的な方法では、酸を得るためのエステルの加水分解はエステルから酸を製造するための当業者によく知られている方法に従って、残りの分子を変更することなく行なわれる。例えば、エステルは場合により共溶媒(例えばテトラヒドロフラン/1,4-ジオキサン)の存在下、20~100の温度で1~40時間、水性の酸または塩基(例えば塩化水素、水酸化

50

カリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウム)で処理することにより加水分解することができる。

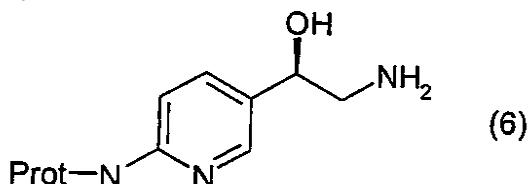
【0029】

式(5)のエステルはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の選択に応じて異なる経路により製造することができる。

【0030】

R<sup>1</sup>が水素であり、R<sup>2</sup>が(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルであり、そしてnが0ではない場合、式(5)のエステルは式(6)：

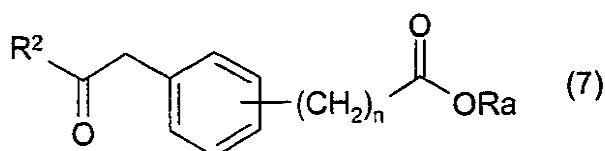
【化13】



10

のアミンを過剰の式(7)：

【化14】



20

(式中、Prot、R<sup>2</sup>、Raおよびnは前記で定義された通りである)のケトンと反応させて中間体化合物を生成し、それを場合により酢酸の存在下で適当な還元剤(例えば式NaCN(BH)<sub>3</sub>のシアノホウ水素化ナトリウムまたは式Na(OAc)<sub>3</sub>BHのトリアセトキシホウ水素化ナトリウム)によって還元することにより製造することができる。反応は一般にテトラヒドロフランまたはジクロロメタンのような適当な溶媒中、20 ~ 80 の温度で3~72時間行なわれ、式(5)の化合物をジアステレオマー混合物として与える。他の態様によれば、還元はモレキュラーシーブまたは硫酸マグネシウムのような乾燥剤の存在下で行なうことができる。

【0031】

式(6)のアミンはEP 1078924またはWO 99/32475に記載のように2-アミノ-5-プロモ-ピリジンから出発して製造することができる。

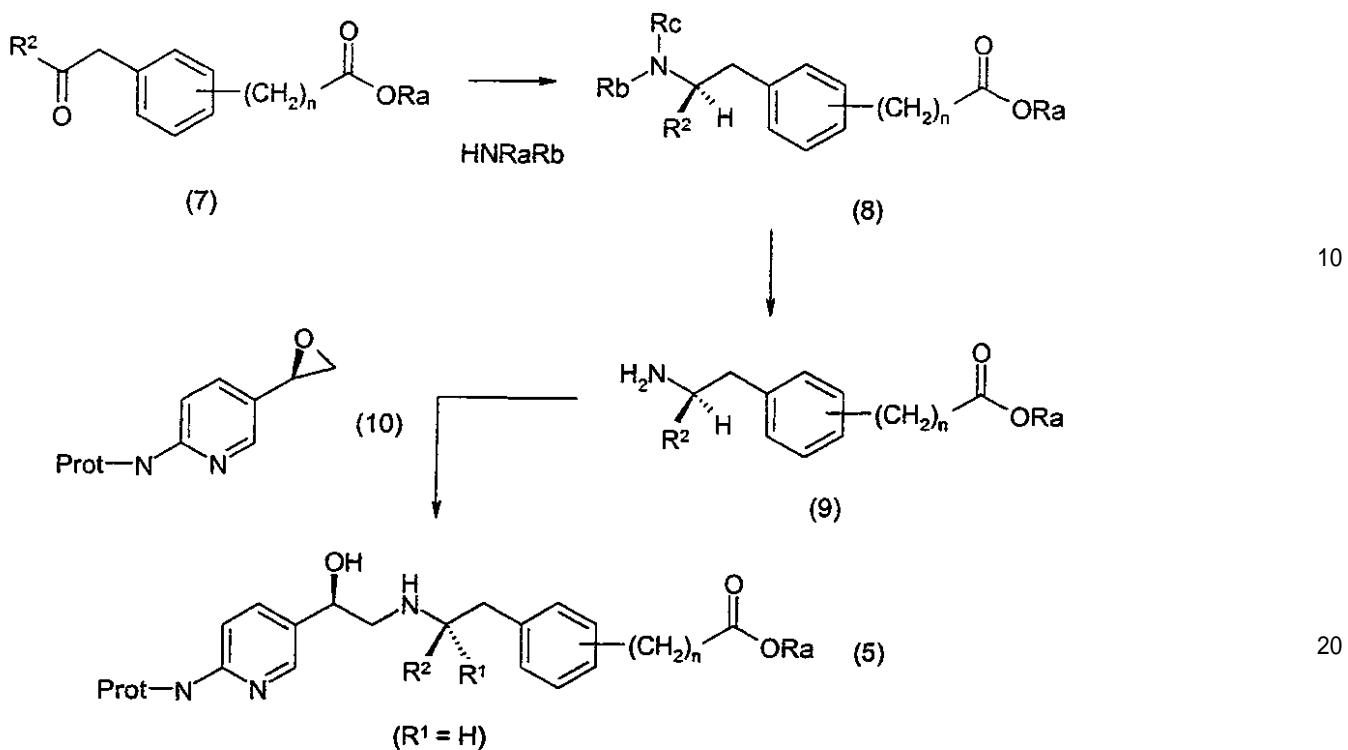
【0032】

別法として、式(5)のエステルは下記のスキーム1に従って製造することができる：

30

## 【化15】

スキーム1



(式中、n、RaおよびProtは前記で定義された通りであり、RbおよびRcはHNRbRcがキラルなアミンとなるような適当な置換基であり(例えばRbは水素であり、Rcは-メチルベンジル基である)、そしてNとRbの間、NとRcの間の結合は容易に分解して式(9)の遊離アミンを与えることができる)。

## 【0033】

典型的な方法では、式(7)のケトンを適当なキラルな非ラセミ型アミンHNRbRc(例えば-メチルベンジルアミンまたは他の商業的に入手できるキラルな非ラセミ型アミン)と反応させてキラルな中間体を生成し、それを前記のように場合により酢酸ナトリウムまたは酢酸の存在下、また場合により乾燥剤(例えばモレキュラーシーブ、硫酸マグネシウム)の存在下で適当な還元剤(例えば式NaCN(BH)<sub>3</sub>のシアノホウ水素化ナトリウムまたは式Na(OAc)<sub>3</sub>BHのトリアセトキシホウ水素化ナトリウム)により還元する。次に、得られる生成物をその塩酸塩に変換し、適当な溶媒または溶媒混合物(例えばイソプロパノール、エタノール、メタノール、ジイソプロピルエーテルまたはジイソプロピルエーテル/メタノール)から選択的に結晶させて式(8)のジアステレオマー的に純粋な生成物、またはアミンHNRbRcの反対のエナンチオマーが使用される場合はそのエナンチオマーを得る。

## 【0034】

次に、教本(例えばT.W.Greeneの「Protective Groups in Organic Synthesis」, A. Wiley - Interscience Publication(1981年)を参照)に記載のような窒素保護基を開裂するための標準法を使用して式(8)の保護アミンを分解して相当する式(9)の遊離アミンを得る。

-メチルベンジルアミンが使用される場合、その分解はギ酸アンモニウムおよび触媒として式Pd(OH)<sub>2</sub>/Cの水酸化パラジウム/炭素を使用して行なうことができる。

## 【0035】

次に、式(9)の前記アミンを適当な溶媒または溶媒混合物(例えばジメチルスルホキシド/トルエン)中、場合により触媒の存在下、20 ~ 80 の温度で式(10)のエポキシドと8~40時間反応させて式(5)のエステルを得る。

## 【0036】

式(10)のエポキシドはEP 1078924またはWO 99/32475に記載のように2-アミノ-5-

10

20

30

40

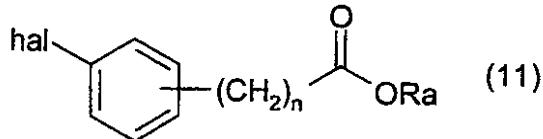
50

クロモ - ピリジンから出発して製造することができる。

【0037】

上記式(7)のケトンは式(11)：

【化16】



(式中、Raおよびnは前記で定義された通りであり、halはハロゲン原子を示し、それは限定されないがフルオロ、クロロおよびブロモを包含する)のハロゲン化アリールのエノラートアリール化により製造することができる。

10

【0038】

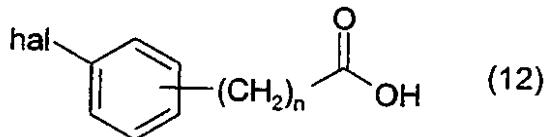
典型的な方法では、式(11)のハロゲン化アリールを非極性溶媒(例えばトルエン、ベンゼン、ヘキサン)中、適当なパラジウム触媒(式Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(o-Tol)<sub>3</sub>の酢酸パラジウム/トリ-オルト-トリルホスフィン)の存在下、酢酸ビニルの処理(例えば酢酸イソプレニルと式Bu<sub>3</sub>SnOMeのトリ-n-ブチルスズメトキシド)により現場で生成したスズエノラートと反応させる。好ましくは、反応は80 ~ 110 の温度で6~16時間行なわれる。

20

【0039】

式(11)のハロゲン化アリールは酸からエステルを製造するための当業者によく知られている方法に従って、残りの分子を変更することなく相当する式(12)：

【化17】



(式中、halは前記で定義された通りである)の酸をエステル化することにより製造することができる。

30

【0040】

典型的な方法では、式(12)の酸を10 ~ 40 の温度(室温)で塩化水素のような酸の存在下、式RaOH(式中、Raは前記で定義された通りである)のアルコール溶媒と8~16時間反応させる。

30

【0041】

他の態様によれば、式(12)の酸を上記のような温度で適当な有機溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン)中、炭酸セシウムのような適当な塩基の存在下、式RaBrのブロモアルキルと上記のような時間反応させる。

40

【0042】

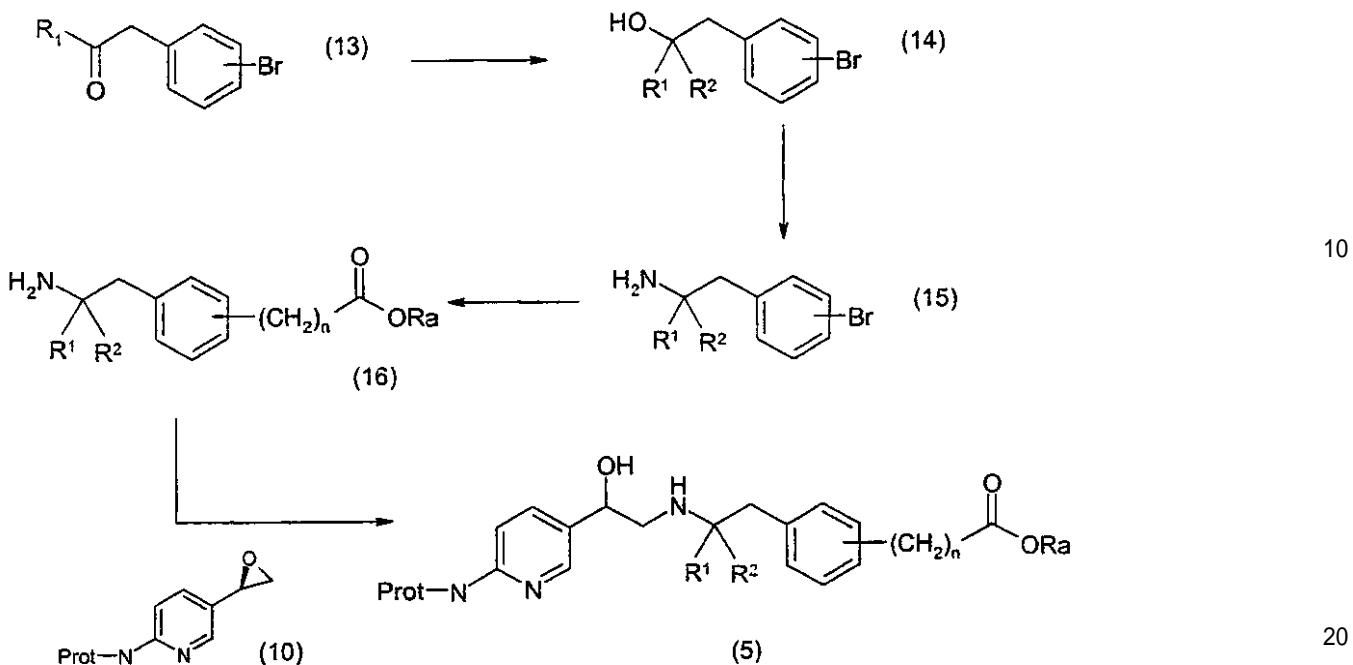
式(12)の酸は市販品であるか、または当業者によく知られている慣用の方法により製造することができる。

【0043】

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が共に水素ではない場合、式(5)のエステルは下記のスキーム2に従って製造することができる：

【化18】

スキーム2



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{Ra}$ および $\text{Prot}$ は前記で定義された通りである)。

【0044】

典型的な方法では、式(13)のハロケトンを"活性化"アルキル( $\text{R}^2\text{MgBr}$ 、 $\text{R}^2\text{MgCl}$ または $\text{R}^2\text{Li}$ のような有機金属アルキル)と反応させて相当する式(14)の第三級アルコールを得る。この有機金属付加は一般にテトラヒドロフラン、エーテル、シクロヘキサンまたは1,4-ジオキサンのような適当な溶媒中、10 ~ 40 の温度(室温)で1~24時間行なわれる。

【0045】

次に、前記式(14)の第三級アルコールを酸(例えば硫酸、酢酸)の存在下、アルキルニトリル(例えばアセトニトリル、クロロアセトニトリル)で処理して保護された中間体を得、それを教本に記載のような窒素保護基を開裂するための標準法により分解して式(15)のアミンを得る。

【0046】

次に、式(15)のアミンを適当なパラジウム触媒(例えば式 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$ の酢酸パラジウム(II)/トリ-オルト-トリルホスフィンまたは式 $\text{dppfPdCl}_2$ の(ジフェニルホスフィノ)フェロセニルパラジウム(II)クロライド)の存在下、適当なホウ素源(例えばピナコールボラン、ビス(ピナコラート)ジボロン)で処理することによりボロン酸エステルに変換する。反応は一般にジメチルスルホキシドまたはトルエンのような適当な溶媒中、場合により塩基(例えば酢酸カリウム)の存在下、60 ~ 110 の温度で4~24時間行なわれる。

【0047】

次に、中間体のボロン酸エステルを適当なパラジウム触媒(例えば式 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、式 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$ の酢酸パラジウム(II)/トリ-オルト-トリルホスフィンまたは式 $\text{dppfPdCl}_2$ の(ジフェニルホスフィノ)フェロセニルパラジウム(II)クロライド)の存在下でエチルプロモアセテートと結合させて式(16)の化合物を得る。

【0048】

最後に、式(16)の化合物を前記のように式(10)のエポキシドと反応させることにより式(5)の化合物を得る。

【0049】

10

20

30

40

50

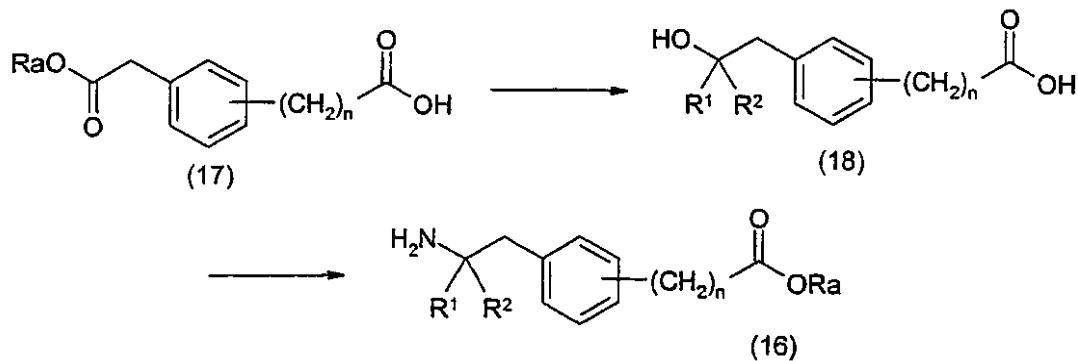
式(13)の化合物は市販品であるか、または市販品の化合物から当業者によく知られている慣用の方法により容易に製造することができる。

**【0050】**

別法として、式(16)のアミンは下記のスキーム3に従って製造することができる：

**【化19】**

スキーム3



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^{\alpha}$ は前記で定義された通りである)。

**【0051】**

典型的な方法では、上記の方法を使用して式(17)のエステルを"活性化"アルキル( $\text{R}^2\text{MgBr}$ 、 $\text{R}^2\text{MgCl}$ または $\text{R}^2\text{Li}$ のような有機金属アルキル)と反応させて相当する式(18)の第三級アルコールを得る。

**【0052】**

次に、前記式(17)の第三級アルコールを酸(例えば硫酸、酢酸)の存在下、アルキルニトリル(例えばアセトニトリル、クロロアセトニトリル)で処理して保護された中間体を得、それを教本に記載のような窒素保護基を開裂するための標準法により分解する。次に、得られるアミノ酸を上記の方法によりエステル化して式(16)のアミンを得る。

**【0053】**

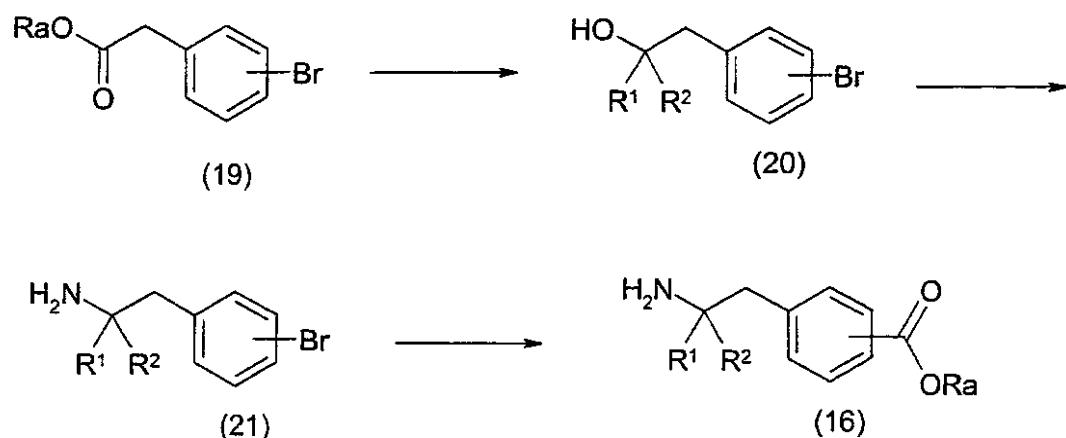
式(17)の化合物は市販品であるか、または市販品の化合物から当業者によく知られている慣用の方法により容易に製造することができる。

**【0054】**

$n$ が0である場合、式(16)のアミンは次のスキームに従って製造することができる：

**【化20】**

スキーム4



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^{\alpha}$ は前記で定義された通りである)。

10

20

30

40

50

## 【0055】

典型的な方法では、上記の方法を使用して式(19)のエステルを"活性化"アルキル( $R^2MgBr$ 、 $R^2MgCl$ または $R^2Li$ のような有機金属アルキル)と反応させて相当する式(20)の第三級アルコールを得る。

## 【0056】

次に、前記式(20)の第三級アルコールを酸(例えば硫酸、酢酸)の存在下、アルキルニトリル(例えばアセトニトリル、クロロアセトニトリル)で処理して保護された中間体を得、それを教本に記載のような窒素保護基を開裂するための標準法により分解してプロモアミン(21)を得る。

## 【0057】

得られるプロモアミン(21)を高い温度(100 )および圧力(100psi)で溶媒としてRaOH(例えばMeOH、EtOH)を使用して一酸化炭素の雰囲気下、適当なパラジウム触媒(例えば[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II))で処理して式(16)のエステルを得る。

## 【0058】

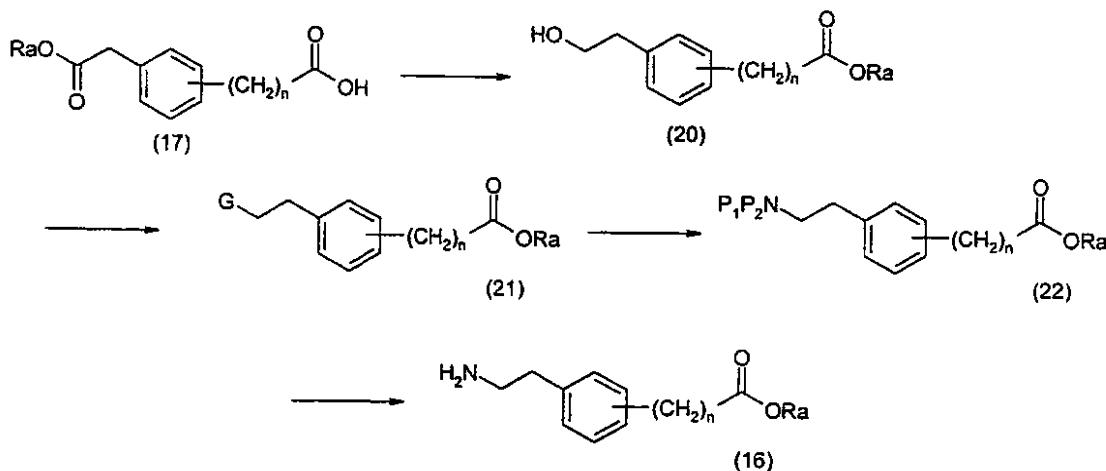
式(19)の化合物は市販品であるか、または市販品の化合物から当業者によく知られている慣用の方法により容易に製造することができる。

## 【0059】

別法として、 $R^1$ および $R^2$ が共に水素である場合、式(16)のアミンは下記のスキーム5に従って製造することができる：

## 【化21】

スキーム5



(式中、Raは前記で定義された通りである)。

## 【0060】

典型的な方法では、上記の方法を使用して式(17)のエステルを還元剤(例えば $LiAlH_3$ )で還元して相当する式(20)の第一級アルコールを得る。

## 【0061】

次に、前記式(20)の第三級アルコールを教本に記載のようなアルコール活性化の標準法により処理して活性化基(G)(ハロゲン、メシレート、トシレート)を得る。その後、得られる活性化基を教本に記載のような求核置換の標準法により窒素含有基(アジド、フタルアミド)で置換する。次に、アミンを窒素含有基の加水分解(水酸化物、ヒドラジン)または還元(水素化、 $LiAlH_4$ のような還元剤)により遊離させて式(16)のアミンを得る。

## 【0062】

すべての上記反応および前記方法で使用される新規な出発物質の製造は一般的であり、それらの実施または製造の適当な試薬および反応条件、並びに所望の生成物を単離する方

10

20

30

40

50

法は文献記載の前例や本明細書に記載した実施例および製造例に関連して当業者によく知られている。

【0063】

上記の式(1)の2-アミノ-ピリジン誘導体の製造法の幾つかの工程では、反応してほしくない潜在的な反応性官能基を保護し、結果として前記保護基を開裂する必要がある。そのような場合、何れかの適合する保護基を使用することができる。特に、T.W. GREENEの「Protective Groups in Organic Synthesis」, A. Wiley - Interscience Publication(1981年)またはMcOMIEの「Protective Groups in Organic Synthesis」, Plenum Press(1973年)に記載のような保護および脱保護の方法を使用することができる。

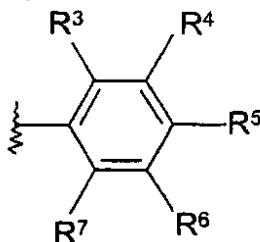
【0064】

また、式(1)の2-アミノ-ピリジン誘導体およびその製造の中間体は様々なよく知られている方法、例えば結晶化またはクロマトグラフィーにより精製することができる。

【0065】

$n$ は1または2であり、 $Q^1$ は $*-\text{NH}-Q^2-\text{A}$ であり、 $Q^2$ は $C_1-C_4$ アルキレンであり、そしてAは式：

【化22】



10

20

(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は上記で定義された通りである)の基である式(1)の化合物が特に好ましい。

【0066】

次の置換基が一般に好ましい：

$R^1$ はHであり、 $R^2$ は $C_1-C_4$ アルキル、より好ましくは $CH_3$ であり、あるいは $R^1$ および $R^2$ は同一でまたは異なって $C_1-C_4$ アルキルから選択され、より好ましくは $R^1$ および $R^2$ は共に $CH_3$ であり、そして/または

30

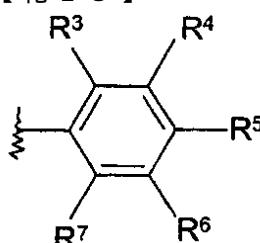
$n$ は1であり、そして/または

$Q^2$ は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ および $-CH(CH_3)-$ から選択され、より好ましくは $Q^2$ は $-CH_2-$ であり、そして/または

30

Aは式：

【化23】



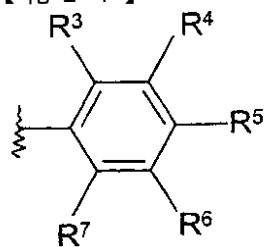
40

(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は同一でまたは異なってH、 $C_1-C_4$ アルキル、 $OR^9$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $COOR^9$ 、 $C(=O)NR^8R^9$ 、 $SO_2NR^8R^9$ から選択されるが、但し $R^3$ ～ $R^7$ のうち少なくとも2個はHであり、 $R^8$ および $R^9$ は同一でまたは異なってHまたは $C_1-C_4$ アルキルから選択される)の基である。

【0067】

好ましくは、Aは式：

## 【化24】

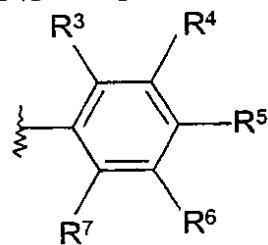


(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でまたは異なってH、CH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、Cl、F、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOH、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>から選択されるが、但しR<sup>3</sup>～R<sup>7</sup>のうち少なくとも2個はHである)の基である。 10

## 【0068】

好ましくは、Aは式：

## 【化25】



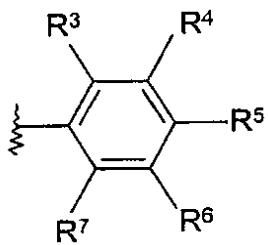
20

(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でまたは異なってH、CH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、Cl、F、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOH、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>から選択されるが、但しR<sup>3</sup>～R<sup>7</sup>のうち少なくとも3個はHである)の基である。

## 【0069】

好ましくは、Aは式：

## 【化26】



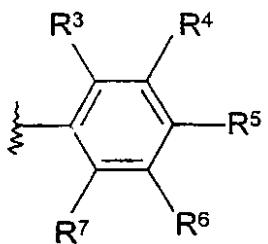
30

(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はH、CH<sub>3</sub>、OH、Cl、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>から選択されるが、但しR<sup>3</sup>～R<sup>7</sup>のうち少なくとも3個はHである)の基である。

## 【0070】

好ましくは、Aは式：

## 【化27】



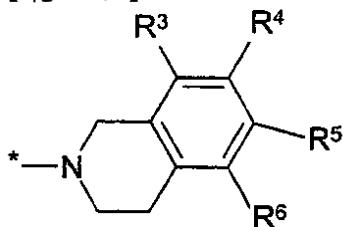
40

(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のうち少なくとも1個は水素ではない)の基である。

## 【0071】

他の好ましい化合物はnが1または2であり、そしてQ<sup>1</sup>が

## 【化28】



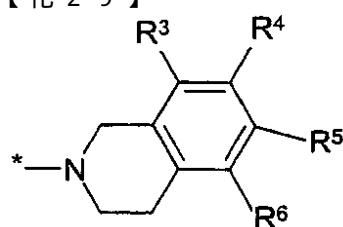
(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一でまたは異なってH、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、OR<sup>9</sup>、SR<sup>9</sup>、ハロ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、NHCOR<sup>9</sup>から選択されるが、但しR<sup>3</sup> ~ R<sup>6</sup>のうち少なくとも2個はHであり、そしてR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一でまたは異なってHまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルから選択される)である化合物である。

10

## 【0072】

好ましくは、Q<sup>1</sup>は

## 【化29】



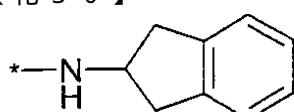
20

(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一でまたは異なってHおよびOR<sup>9</sup>から選択されるが、但しR<sup>3</sup> ~ R<sup>6</sup>のうち少なくとも2個はHであり、そしてR<sup>9</sup>はHまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルから選択される)である。

## 【0073】

他の好ましい化合物はnが1または2であり、そしてQ<sup>1</sup>が

## 【化30】



30

である化合物である。

## 【0074】

他の好ましい化合物はnが1または2であり、Q<sup>1</sup>が\* - NH - Q<sup>2</sup> - Aであり、Q<sup>2</sup>がC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレンであり、そしてAがピリジン-2-イルである化合物である。

他のより好ましい化合物はnが1または2であり、Q<sup>1</sup>が\* - NH - Q<sup>2</sup> - Aであり、Q<sup>2</sup>がC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレンであり、そしてAがナフチルである化合物である。

他のより好ましい化合物はnが1または2であり、Q<sup>1</sup>が\* - NH - Q<sup>2</sup> - Aであり、Q<sup>2</sup>がC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレンであり、そしてAがC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、前記シクロアルキルは場合により1個またはそれ以上の炭素原子により架橋する化合物である。好ましくは、Aはシクロヘキシリル、シクロヘプチルまたはアダマンタニルである。

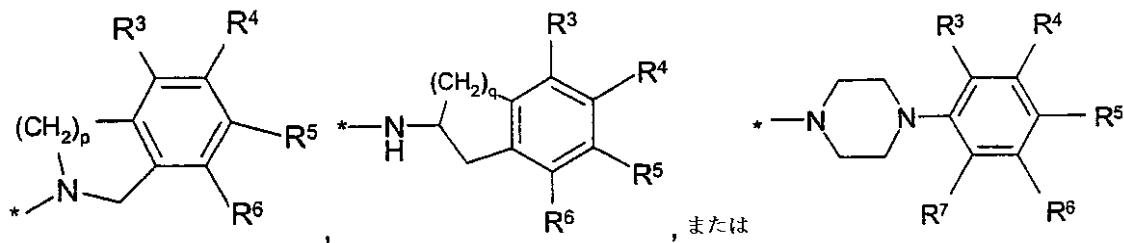
40

他のより好ましい化合物はnが1または2であり、Q<sup>1</sup>が\* - NH - Q<sup>2</sup> - Aであり、Q<sup>2</sup>がC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレンであり、そしてAがOHで置換されたナフチルである化合物である。

## 【0075】

他の好ましい化合物はnが0または1であり、そしてQ<sup>1</sup>が式

## 【化31】

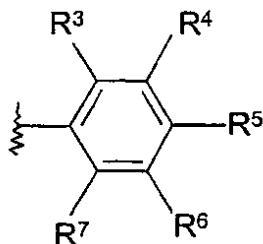


(式中、pは2または3であり、qは2であり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でまたは異なってHおよびOHから選択されるが、但しR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のうち少なくとも1個はOHである)の基である式(1)の化合物である。

## 【0076】

他の好ましい化合物はnが0または1であり、R<sup>1</sup>がHまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>2</sup>がC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであり、そしてQ<sup>1</sup>が\* - NH - Q<sup>2</sup> - A基であり、Aは式

## 【化32】



(式中、R、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記で定義された通りである)の基である式(1)の化合物である。

## 【0077】

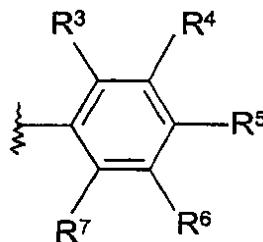
次の置換基が一般に好ましい：

R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、より好ましくはCH<sub>3</sub>であり、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一でまたは異なってC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルから選択され、より好ましくはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は共にCH<sub>3</sub>であり、そして/または

RはH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>およびOHにより置換されたフェニルから選択され、そして/またはQ<sup>2</sup>は直接結合であるか、または-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-から選択され、そして/または

Aは式

## 【化33】



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でまたは異なってH、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、OR<sup>9</sup>、Cl、F、CF<sub>3</sub>、COOR<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、およびOHまたはヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルにより置換されたフェニルから選択されるが、但しR<sup>3</sup> ~ R<sup>7</sup>のうち少なくとも2個はHであり、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一でまたは異なってHまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルから選択される)の基である。

## 【0078】

好ましくは、Aは式

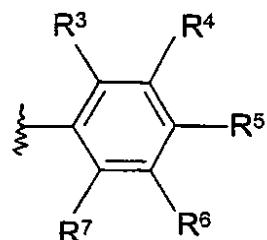
10

20

30

40

## 【化34】



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でまたは異なってH、CH<sub>3</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、Cl、F、CF<sub>3</sub>、COOCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、およびOHまたは-CH<sub>2</sub>-OHにより置換されたフェニルから選択されるが、但しR<sup>3</sup>～R<sup>7</sup>のうち少なくとも2個はHである)の基である。

10

## 【0079】

特に好みいのは後記の実施例に記載の式(1)の化合物、すなわち

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - ベンジル - アセトアミド、

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (2 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド、

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (2 - エトキシ - ベンジル) - アセトアミド、

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (3 - フェニル - プロピル) - アセトアミド、

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - フェネチル - アセトアミド、

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (3,4 - ジメチル - ベンジル) - アセトアミド、

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - インダン - 2 - イル - アセトアミド、

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (3,4 - ジクロロ - ベンジル) - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド、

30

2 - (4 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (3 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド、

【0080】

2 - (4 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (2,6 - ジメトキシ - ベンジル) - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (4 - スルファモイル - ベンジル) - アセトアミド、

40

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (2 - エトキシ - ベンジル) - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - インダン - 2 - イル - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - ベンジル - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - ベンジル - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - ベンジル - アセトアミド、

50

ミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - フェネチル - アセトアミド、  
 2 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (3 - フェニル - プロピル) - アセトア  
 ミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (3,5 - ジクロロ - ベンジル) - アセトア  
 ミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (3,4 - ジメチル - ベンジル) - アセトア  
 ミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (3,4 - ジクロロ - ベンジル) - アセトア  
 ミド、

### 【 0 0 8 1 】

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル)  
 - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アセトア  
 ミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジル)  
 - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (3,4,5 - トリメトキシ - ベンジル) - アセトアミド、  
 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アセトアミ  
 ド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル)  
 - アセトアミド、

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルア  
 ミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル)  
 - アセトアミド、

2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]  
 - 2 - メチルプロピル} フェニル) - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル)アセ  
 トアミド、

2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]  
 - 2 - メチルプロピル} フェニル) - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イルメチル)アセ  
 トアミド、

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル  
 アミノ] プロピル} フェニル) - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル)アセト  
 アミド、

### 【 0 0 8 2 】

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル  
 アミノ] プロピル} フェニル) - N - (4 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イルメチル)アセトア  
 ミド、

3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2  
 - メチルプロピル} - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル)ベンズアミド、

3 - { (2R) - 2 - [2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] 50

10

20

30

40

- 2 - メチル - プロピル } - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - メチル - プロピル]  
- ベンズアミド、

3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル } - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2,5 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル } - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2,3 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル } - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]プロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2,5 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド

3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]プロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2,3 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド

3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノプロピル] }<sub>n</sub> [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル)エチル]ベンズアミド

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニルアセトアミド

【 0 0 8 3 】

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - フェニル)アセトアミド

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル)アセトアミド

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンジル)アセトアミド

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル]アセトアミド

フェニル)アセトアミド、  
2 - [3 - (2 - {[(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - ア  
ミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - フェニル)ア  
セトアミド

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル)アセトアミド

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル)アセトアミド

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチル] - N - メチル - アセトアミド

2 - [3 - (2 - {[(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - エチル - N - (3 - ヒドロキシ - フェニル)アセトアミド

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [2 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

## 【0084】

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - {[4' - (ヒドロキシメチル) - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル]メチル}アセトアミド、

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [(2,4 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [(3 - フルオロ - 4' - ヒドロキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル)メチル]アセトアミド、

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [(4' - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル)メチル]アセトアミド、

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - エチルアセトアミド、

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [(2' - ヒドロキシ - 1,1' - ビフェニル - 2 - イル)メチル]アセトアミド、

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [3 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロ - メチル)ベンジル] - N - メチルアセトアミド、

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - エチルアセトアミド、

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル)アセトアミド、

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジメチルベンジル)アセトアミド、

## 【0085】

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [2 - (2 - ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - ベンジル - N - (4 - ヒドロキシフェニル)アセトアミド、

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - エチル]アセトアミド、

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (2 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2 - [3 - (2 - {[ (2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

10

20

30

40

50

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - エチル]アセトアミド、

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル)エチル]アセトアミド、

メチル4 - ({ [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル]アセチル}アミノ) - 3 - ヒドロキシベンゾエート、

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (5 - t - ブチル - 2 - ヒドロキシ - フェニル)アセトアミド、 10

### 【 0 0 8 6 】

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル)フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニル)アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、 20

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - (2 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - (3 - ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - [2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル)エチル]アセトアミド、 30

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - (5 - t - ブチル - 2 - ヒドロキシ - フェニル)アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニル)アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル)アセトアミド、

### 【 0 0 8 7 】

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンジル)アセトアミド、 40

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル]アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ} プロピル)フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - フェニル)アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチ

50

ル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンジル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル-アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)エチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)エチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-エチル-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(5-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[(4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-{[4'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル}アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(2,4-ジクロロ-6-ヒドロキシ-ベンジル)アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[(3-フルオロ-4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[(4'-ヒドロキシ-3-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(2-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)-N-エチルアセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[(2'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-2-イル)メチル]アセトアミド、

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[(2'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-2-イル)メチル]アセトアミド、

10

20

30

40

50

## 【0089】

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - [3 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロ - メチル)ベンジル] - N - メチルアセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシベンジル) - N - エチルアセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル)アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジメチルベンジル)アセトアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル]アミノ } プロピル)フェニル] - N - (3,5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル)アセトアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (4 - ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (2 - ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

## 【0090】

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニル)ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジメトキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル)ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル)ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチルプロピル) - N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル)ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (4 - ヒドロキシ - 1,1' - ピフェニル - 3 - イル)ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (4 - ヒドロキシ - 1,1' - ピフェニル - 3 - イル)ベンズアミド、

10

20

30

40

50

} - 2 - メチル - プロピル) - N - [2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチル] - N - メチルベンズアミド、

## 【0091】

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (2 - ヒドロキシベンジル) - N - メチルベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - (3,5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [2 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

2 - [3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - ベンゾイル] - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 8 - オール、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [(4' - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル)メチル] - ベンズアミド、

3 - (2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル) - N - [(3' - ヒドロキシ - 1,1' - ビフェニル - 2 - イル) - メチル]ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンジル)ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチル] - N - メチルベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (2 - ヒドロキシベンジル) - N - メチルベンズアミド、

## 【0092】

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [2 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

2 - [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル)ベンゾイル] - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 8 - オール、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - エチル - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - エチルベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (5 - ヒドロキシ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 10

10

20

30

40

50

ベンズアミド、

2 - { 4 - [ 3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } プロピル) ベンゾイル] ピペラジン - 1 - イル } フェノール、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (4 - ヒドロキシフェニル) ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) プチル] ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [(4' - ヒドロキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル] ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - { [4' - (ヒドロキシメチル) - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル] メチル } ベンズアミド、

### 【 0 0 9 3 】

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (2,4 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシベンジル) ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [(3 - フルオロ - 4' - ヒドロキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル] ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [(4' - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) メチル] ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - エチルベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [(2' - ヒドロキシ - 1,1' - ビフェニル - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [(4' - ヒドロキシ - 1,1' - ビフェニル - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [3 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロ - メチル) ベンジル] - N - メチルベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - エチルベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル) ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [(4' - ヒドロキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル) メチル] ベンズアミド、

### 【 0 0 9 4 】

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジメチルベンジル) ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - (3,5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシベンジル) ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - アミノ } プロピル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - エチル] ベンズアミド、

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] -

10

20

30

40

50

アミノ}プロピル)-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)ベンズアミド、  
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-  
 アミノ}プロピル)-N-(3-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド、  
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-  
 アミノ}プロピル)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンジル)ベンズアミド、  
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-  
 アミノ}プロピル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシフェニル]ベンズアミド  
 、  
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-  
 アミノ}プロピル)-N-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)ベンズアミド、  
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-  
 アミノ}プロピル)-N-(3-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)ベンズアミド、  
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-  
 アミノ}プロピル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、  
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-  
 アミノ}プロピル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、  
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-  
 アミノ}プロピル)-N-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド、  
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-  
 アミノ}プロピル)-N-(3-ヒドロキシベンジル)ベンズアミドおよび  
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-  
 アミノ}プロピル)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミドである。  
 【0095】

本発明の一態様によれば、 $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ 基がメタ位置にある式(1)の化合物が一般に好ましい。

#### 【0096】

式(1)の化合物の薬学的に許容しうる塩はその酸付加塩および塩基塩を包含する。

#### 【0097】

適当な酸付加塩は非毒性塩を生成する酸から製造される。その例は酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシリ酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプトン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、沃化水素酸塩/沃化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リノゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシリ酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸一水素塩/リン酸二水素塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩である。

#### 【0098】

適当な塩基塩は非毒性塩を生成する塩基から製造される。その例はアルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩である。酸および塩基の半塩、例えば半硫酸塩および半カルシウム塩もまた製造することができる。

#### 【0099】

適当な塩に関しては、StahlおよびWermuthの「Handbook of Pharmaceutical Salts : Properties, Selection, and Use」, Wiley - VCH, Weinheim, Germany(2002年)を参照。

#### 【0100】

式(1)の化合物の薬学的に許容しうる塩は次の3つの方法の何れかにより製造することができる：

- (i) 式(1)の化合物を所望の酸または塩基と反応させる；

10

20

30

40

50

(ii) 式(1)の化合物の適当な前駆体から酸または塩基に不安定な保護基を除去するか、あるいは所望の酸または塩基を使用して環状前駆体、例えばラクトンまたはラクタムを開環する；あるいは

(iii) 式(1)の化合物の塩を適当な酸または塩基と反応させることにより、あるいは適当なイオン交換カラムにより別の塩に変換する。

#### 【0101】

3つの方法はすべて、一般に溶液中で行なわれる。得られる塩を沈殿させ、ろ過により集めることができ、または溶媒を蒸発させて回収することができる。得られる塩のイオン化度は完全にイオン化しているものから殆どイオン化していないものまで様々である。

#### 【0102】

本発明の化合物は非溶媒和および溶媒和形態で存在する。本明細書で「溶媒和物」なる用語は本発明の化合物および化学量論的量の1種またはそれ以上の薬学的に許容しうる溶媒分子、例えばエタノールからなる分子複合体を表すために使用される。前記溶媒が水である場合は「水和物」なる用語が使用される。

#### 【0103】

包接化合物のような錯体、すなわち上記の溶媒和物と対照的に薬剤およびホストが化学量論的または非化学量論的量で存在する薬剤・ホスト包接錯体は本発明の範囲内に包含される。化学量論的または非化学量論的量で存在する2種またはそれ以上の有機および/または無機成分を含有する薬剤の錯体もまた包含される。得られる錯体はイオン化または部分的にイオン化されているか、あるいはイオン化されていない。このような錯体に関しては、HalebianのJ Pharm Sci, 64(8), 1269 ~ 1288(1975年8月)を参照。

以下、式(1)の化合物への言及はすべて、その塩、溶媒和物および錯体、並びにその塩の溶媒和物および錯体への言及を含む。

#### 【0104】

本発明の化合物はそのすべての多形体および晶癖を含む前記で定義されたような式(1)の化合物、後記で定義されるようなそのプロドラッグおよび異性体(光学異性体、幾何異性体および互変異性体を含む)、並びに式(1)の同位体標識化合物を包含する。

#### 【0105】

前述の通り、式(1)の化合物のいわゆる「プロドラッグ」もまた、本発明の範囲内である。したがって、体の内部または外部に投与した時にそれ自体薬理活性を殆んどまたは全く示さない式(1)の化合物の特定の誘導体を例えば加水分解により所望の活性を有する式(1)の化合物に変換することができる。このような誘導体は「プロドラッグ」と呼ばれる。プロドラッグの使用についての詳しい情報はT.HiguchiおよびW.Stellaの“Prodrug as Novel Delivery Systems, 第14巻, ACS Symposium Series、並びに(E.B.Roche編、American Pharmaceutical Association)のBioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press(1987年)に記載されている。

#### 【0106】

本発明のプロドラッグは例えば式(1)の化合物に存在する適当な官能基を例えばH.BundgaardのDesign of Prodrugs, Elsevier(1985年)に記載のような「プロ-部分」として当業者に知られている特定の部分と置換することにより製造することができる。

#### 【0107】

本発明のプロドラッグの幾つかの例は：

(i) 式(1)の化合物がカルボン酸基(-COOH)を含有する場合、そのエステル、例えば式(1)の化合物のカルボン酸基の水素が(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルにより置換される化合物；

(ii) 式(1)の化合物がアルコール基(-OH)を含有する場合、そのエーテル、例えば式(1)の化合物のアルコール基の水素が(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシメチルにより置換される化合物；および

(iii) 式(1)の化合物が第一級または第二級アミノ基(-NH<sub>2</sub>または-NHR; RはHではない)を含有する場合、そのアミド、例えば場合により式(1)の化合物のアミノ基の一方または両方の水素が(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)アルカノイルにより置換される化合物である。

10

20

30

40

50

## 【0108】

前記例の置換基のさらなる例および他のタイプのプロドラッグの例は上記の文献に記載されている。

## 【0109】

さらに、特定の式(1)の化合物はそれ自体、他の式(1)の化合物のプロドラッグとして役に立つことができる。式(1)の化合物の代謝物、すなわち薬剤の投与により生体内で生成する化合物もまた本発明の範囲内に包含される。

本発明の代謝物の幾つかの例は：

- (i) 式(1)の化合物がメチル基を含有する場合、そのヒドロキシメチル誘導体(-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OH)；
- (ii) 式(1)の化合物がアルコキシ基を含有する場合、そのヒドロキシ誘導体(-OR-OH)；
- (iii) 式(1)の化合物が第三級アミノ基を含有する場合、その第二級アミノ誘導体(-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-NHR<sup>1</sup>または-NHR<sup>2</sup>)；
- (iv) 式(1)の化合物が第二級アミノ基を含有する場合、その第一級アミノ誘導体(-NHR<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>)；
- (v) 式(1)の化合物がフェニル部分を含有する場合、そのフェノール誘導体(-Ph-PhOH)；および
- (vi) 式(1)の化合物がアミド基を含有する場合、そのカルボン酸誘導体(-CONH<sub>2</sub>-COOH)である。

## 【0110】

1個またはそれ以上の不斉炭素原子を含有する式(1)の化合物は2個またはそれ以上の立体異性体として存在することができる。式(1)の化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、シス/トランス(またはZ/E)幾何異性体が可能である。構造異性体が低エネルギーの境界で相互に交換可能である場合、互変異性が起こりうる。これは例えばイミノ、ケトまたはオキシム基を含有する式(1)の化合物ではプロトン互変異性の形態、あるいは芳香族部分を含有する化合物ではいわゆる原子価互変異性の形態を取りうる。したがって、1種の化合物でも複数のタイプの異性を示すことがある。

## 【0111】

複数のタイプの異性を示す化合物を含む式(1)の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体および互変異性形態、並びにこれらの1種またはそれ以上の混合物は本発明の範囲内に包含される。カウンターイオンが光学的に活性である酸付加塩または塩基塩、例えばd-乳酸塩またはL-リシン、あるいはラセミ体、例えばdL-酒石酸塩またはdL-アルギニンもまた包含される。

## 【0112】

シス/トランス異性体は当業者によく知られている慣用の方法、例えばクロマトグラフィーおよび分別結晶法により分離することができる。

## 【0113】

個々のエナンチオマーを製造/単離するための慣用の方法には適当な光学的に純粋な前駆体からのキラルな合成、または例えばキラルな高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用するラセミ体(あるいは塩または誘導体のラセミ体)の分割がある。

## 【0114】

別法として、ラセミ体(またはラセミ前駆体)を適当な光学的に活性な化合物、例えばアルコール、あるいは式(1)の化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合は酒石酸またはL-フェニルエチルアミンと反応させることができる。得られるジアステレオマー混合物はクロマトグラフィーおよび/または分別結晶法により分離し、ジアステレオマーの一方または両方を当業者によく知られている方法により相当する純粋なエナンチオマーに変換することができる。

## 【0115】

本発明のキラルな化合物(およびそのキラルな前駆体)は0~50容量%、典型的には2~20

10

20

30

40

50

容量%のイソプロパノールおよび0~5容量%のアルキルアミン、典型的には0.1容量%のジエチルアミンを含有する炭化水素、典型的にはヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を使用して不斉樹脂におけるクロマトグラフィー、典型的にはHPLCによりエナンチオマー的に過剰の形態で得ることができる。溶出液を濃縮すると富化された混合物が得られる。

【 0 1 1 6 】

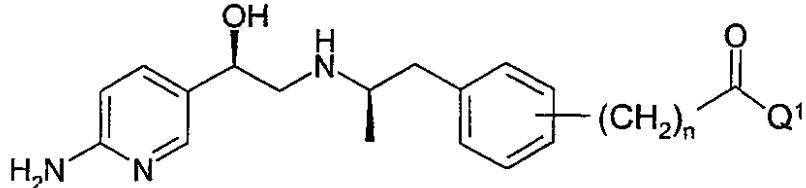
立体異性体の混合物は当業者に知られている慣用の方法により分離することができる：例えばE.L.Elielの*Stereochemistry of Organic Compounds*, (Wiley, New York) (1994年)を参照。

【 0 1 1 7 】

本発明の一態様によれば、下式

10

【化 3 5】



(式中、 $n$ および $Q^1$ は上記で定義された通りである)の $(R, R)$ -立体異性体が一般に好ましい。

【 0 1 1 8 】

本発明は1個またはそれ以上の原子が同じ原子番号であるが自然界で優位を占める原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子により置換される式(1)の薬学的に許容しうる同位体標識化合物をすべて包含する。

【 0 1 1 9 】

本発明の化合物に含まれるのに適した同位体の例は水素の同位体、例えば<sup>2</sup>Hおよび<sup>3</sup>H、炭素の同位体、例えば<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>C、塩素の同位体、例えば<sup>36</sup>Cl、フッ素の同位体、例えば<sup>18</sup>F、沃素の同位体、例えば<sup>123</sup>Iおよび<sup>125</sup>I、窒素の同位体、例えば<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>N、酸素の同位体、例えば<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>Oおよび<sup>18</sup>O、リンの同位体、例えば<sup>32</sup>P、並びに硫黄の同位体、例えば<sup>35</sup>Sである。

【 0 1 2 0 】

特定の式(1)の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだものは薬剤および/または基質組織分布試験において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち<sup>3</sup>Hおよび炭素-14、すなわち<sup>14</sup>Cは組み込みおよび検出が容易であるという観点から本目的において特に有用である。

【 0 1 2 1 】

本発明の化合物を重水素、すなわち<sup>2</sup>Hのような同位体で置換すると、大きな代謝安定性から特定の治療的利点、例えば生体内半減期の増加または必要な投与量の減少が達成され、ある状況下では好ましい。

【 0 1 2 2 】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ および $^{13}\text{N}$ のようなポジトロンを放出する同位体で置換することは基質受容体の占有率を測定するためのポジトロン断層法(PET)において有用である。

【 0 1 2 3 】

式(1)の同位体標識化合物は一般に当業者に知られている慣用の方法により、または下記の実施例および製造例に記載の方法と同様にして従来使用された非標識試薬の代わりに適当な同位体標識試薬を使用して製造することができる。

【 0 1 2 4 】

本発明の薬学的に許容しうる溶媒和物には結晶化の溶媒が同位体で置換されたもの、例えば $D_2O$ 、 $d_6$ -アセトン、 $d_6$ -DMSOがある。

【 0 1 2 5 】

式(1)の化合物、それらの薬学的に許容しうる塩および/または誘導体は有用な薬学的に

50

活性な化合物であり、これらは 2受容体が関与する、またはこの受容体のアゴニスト作用が有効である多くの疾患、特にアレルギー性および非アレルギー性気道疾患の治療および予防にだけでなく、これらに限定されないが神経系の疾患、早産、鬱血性心不全、鬱病、炎症性およびアレルギー性皮膚疾患、乾癬、増殖性皮膚疾患、線内障のような他の疾患の治療、並びに胃液酸度の低下が有利である症状、特に胃および消化器官の潰瘍にも適している。

#### 【0126】

薬学的に使用される本発明の化合物は結晶質または非晶質製剤として投与することができる。これらは例えば沈殿、結晶化、凍結乾燥、スプレー乾燥または蒸発乾燥のような方法により固体プラグ、粉末またはフィルムとして得られる。このために、マイクロ波または高周波乾燥を使用することもできる。10

#### 【0127】

これらは単独で、あるいは 1 種またはそれ以上の他の本発明の化合物と組合せて、あるいは 1 種またはそれ以上の他の薬剤と組合せて(またはこれらの配合剤として)投与することができる。一般に、これらは 1 種またはそれ以上の薬学的に許容しうる添加剤と共に製剤として投与される。本明細書で「添加剤」(excipient)なる用語は本発明の化合物以外の何れかの成分を示すために使用される。添加剤の選択は特定の投与態様、溶解度および安定度に関する添加剤の効果、並びに投与形態の性質のような要因にかなりの程度まで依存する。

#### 【0128】

本発明の化合物の送達に適した医薬組成物およびそれらの製造法は当業者ならば容易に理解されよう。このような組成物およびそれらの製造法は例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版, (Mack Publishing Company) (1995年)に記載されている。20

#### 【0129】

本発明の化合物は経口的に投与することができる。経口投与には嚥下が含まれ、それにより本化合物は胃腸管に入る。あるいは、口腔または舌下投与を行なうことができ、それにより本化合物は口から直接血流に入る。

#### 【0130】

経口投与に適した製剤には固体製剤、例えば錠剤；粒子、液体または粉末を含有するカプセル剤；トローチ剤(液体入りを含む)、咀しゃく剤、多粒子剤、ナノ粒子剤、ゲル剤、固溶体、リボソーム、フィルム剤、小卵形剤(ovules)、スプレー剤、および液体製剤がある。30

#### 【0131】

液体製剤には懸濁剤、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤がある。このような製剤は軟質および硬質カプセルへの充填物として使用することができ、典型的には担体、例えば水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロースまたは適当な油、並びに 1 種またはそれ以上の乳化剤および/または懸濁化剤を含有する。液体製剤は例えば薬包から固体を再構成することにより製造することもできる。

#### 【0132】

本発明の化合物はまた、Liang および Chen の Expert Opinion in Therapeutic Patents, 1 1(6), 981 ~ 986 (2001年) に記載のような急速に溶解し、急速に崩壊する投与形態で使用することができる。40

#### 【0133】

投与形態が錠剤の場合、投与量に応じて薬剤は投与形態の 1重量% ~ 80重量%、より典型的には投与形態の 5重量% ~ 60重量% を構成する。薬剤の他に、錠剤は一般に崩壊剤を含有する。崩壊剤の例はグリコール酸スターチナトリウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロイドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル - 置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムである。一般に、崩壊剤は投与形態の 1重量% ~ 25重量%、好ましくは投与50

形態の5重量%～20重量%である。

【0134】

結合剤は一般に粘着性を錠剤に付与するために使用される。適當な結合剤には微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースがある。錠剤はまた、希釈剤、例えばラクトース(一水和物、噴霧乾燥した一水和物、無水物など)、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、スターチおよび第二リン酸カルシウム二水和物を含有してもよい。

【0135】

錠剤はまた、場合により界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80、並びに二酸化ケイ素およびタルクのような滑剤を含有する。存在する場合、界面活性剤は錠剤の0.2重量%～5重量%であり、そして滑剤は錠剤の0.2重量%～1重量%である。

【0136】

錠剤はまた、一般にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物のような滑沢剤を含有する。滑沢剤は一般に錠剤の0.25重量%～10重量%、好ましくは0.5重量%～3重量%である。

【0137】

他の考えられる成分には抗酸化剤、着色剤、芳香剤、保存剤および味覚マスキング剤がある。

【0138】

典型的な錠剤は約80%までの薬剤、約10重量%～約90重量%の結合剤、約0重量%～約85重量%の希釈剤、約2重量%～約10重量%の崩壊剤および約0.25重量%～約10重量%の潤滑剤を含有する。

【0139】

錠剤混合物を直接またはローラーにより圧縮して錠剤を製造することができる。別法として、錠剤混合物またはその一部を湿式、乾式または溶融造粒、溶融凝固、あるいは押出して錠剤化することができる。最終製剤は1個またはそれ以上の層からなり、被覆または非被覆形態であってよく、さらにカプセル化することができる。

【0140】

錠剤の製剤化はH.LiebermanおよびL.LachmanのPharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 第1巻, (Marcel Dekker, New York) (1980年)に記載されている。

【0141】

ヒトまたは動物に使用される消耗経口フィルムは典型的には急速に溶解する、または粘膜付着性である柔軟な水溶性または水膨潤性の薄いフィルム投与形態であり、典型的には式(1)の化合物、フィルム形成ポリマー、結合剤、溶剤、保湿剤、可塑剤、安定剤または乳化剤、粘度調整剤および溶剤を含有する。製剤の成分の幾つかは複数の役割を果たす。

【0142】

式(1)の化合物は水に可溶性または不溶性である。水溶性化合物は典型的には1重量%～80重量%、より典型的には20重量%～50重量%の溶質を含有する。水に溶けにくい化合物は組成物の大半を占める、典型的には88重量%まで溶質を含有する。別法として、式(1)の化合物は多粒子のビーズ形態である。

【0143】

フィルム形成ポリマーは天然の多糖類、タンパク質、または合成の親水コロイドから選択され、典型的には0.01～99重量%、より典型的には30～80重量%の範囲で存在する。

【0144】

他の考えられる成分には抗酸化剤、着色剤、芳香剤、調味料、保存剤、唾液分泌刺激剤、冷却剤、共溶媒(油を含む)、皮膚軟化剤、充填剤、消泡剤、界面活性剤および味覚マスキング剤がある。

10

20

30

40

50

## 【0145】

本発明のフィルムは典型的には裏の剥離可能な支持体または紙に被覆された薄い水性フィルムを蒸発乾燥することにより製造される。これは乾燥オーブンまたはトンネル、典型的には複合コーダードライヤーで、あるいは凍結乾燥または真空化により行なうことができる。

## 【0146】

経口投与用固体製剤は即効型および/または放出調節製剤となるように製剤化することができる。放出調節製剤には遅延放出、持続放出、間欠放出、制御放出、標的放出および計画放出製剤がある。

## 【0147】

本発明の目的に適した放出調節製剤は米国特許第6,106,864号に記載されている。高エネルギー分散液および浸透性被覆粒子のような他の適当な放出技術の詳細はVermaらのPharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1~14(2001年)に記載されている。制御放出を達成するためのチューリングガムの使用はWO 00/35298に記載されている。

## 【0148】

本発明の化合物は血流、筋肉または内部器官に直接投与することもできる。非経口投与に適した経路には静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道、胸骨内、頭蓋内、筋肉内および皮下がある。非経口投与に適した装置には針(極微針を含む)注射器、無針注射器および注入法がある。

## 【0149】

非経口製剤は典型的には塩、炭水化物および緩衝剤(好ましくはpH3~9まで)のような添加剤を含有する水溶液であるが、使用目的によっては、これらは無菌の非水溶液として、または発熱物質を含まない滅菌水のような適当なビヒクルと共に使用される乾燥形態として好適に製剤化することができる。

## 【0150】

例えば凍結乾燥による無菌条件下での非経口製剤の製造は当業者によく知られている標準的な製薬技術を使用して容易に行なうことができる。

非経口液剤の製造で使用される式(1)の化合物の溶解度は適当な製剤化技術を使用して、例えば溶解度を高める物質を加えることにより増加させることができる。

## 【0151】

非経口投与用製剤は即効型および/または放出調節製剤となるように製剤化することができる。放出調節製剤には遅延放出、持続放出、間欠放出、制御放出、標的放出および計画放出製剤がある。したがって、本発明の化合物は活性化合物の放出を調節する埋め込み型持効性薬剤として投与される固体、半固体またはチキソトロピー液体として製剤化することができる。このような製剤の例には薬剤をコーティングしたステントおよびポリ(dl-乳酸-coグリコール酸)(PGLA)微小球がある。

## 【0152】

本発明の化合物はまた、皮膚または粘膜に、すなわち経皮的に局所投与することができる。このための典型的な製剤にはゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散布剤、包帯剤、フォーム剤、フィルム剤、皮膚パッチ剤、ウエハー剤、インプラント剤、スポンジ剤、ファイバー剤、救急錠およびマイクロエマルジョンがある。リポソームもまた使用することができる。典型的な担体にはアルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールがある。浸透促進剤を加えてよい; 例えばFinninおよびMorganのJ. Pharm. Sci., 88(10), 955~958(1999年10月)を参照。

## 【0153】

局所投与の他の手段にはエレクトロポレーション、イオントフォレシス、フォノフォレシス、ソノフォレシスおよび極微針または無針(例えばPowderject(登録商標)、Bioject(登録商標)など)注射による送達がある。

## 【0154】

10

20

30

40

50

局所投与用製剤は即効型および/または放出調節製剤となるように製剤化することができる。放出調節製剤には遅延放出、持続放出、間欠放出、制御放出、標的放出および計画放出製剤がある。

#### 【0155】

本発明の化合物はまた、乾燥粉末吸入器から(単独で、または混合物として、例えばラクトースとの乾燥ブレンドで、または成分粒子の混合物として、例えばホスファチジルコリンのようなリン脂質と混合して)典型的には乾燥粉末の形態で、あるいは圧縮容器、ポンプ、スプレー、噴霧器(好ましくは微細なミストを発生させる電気流体力学を利用する噴霧器)またはネプライザーからエアゾールスプレーとして、場合により1,1,1,2-テトラフルオロエタンまたは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンのような適当な噴射剤を使用して鼻内的にまたは吸入により投与することができる。鼻内投与の場合、粉末は生体接着剤、例えばキトサンまたはシクロデキストリンを含有してもよい。10

#### 【0156】

圧縮容器、ポンプ、スプレー、噴霧器またはネプライザーは例えば溶剤としてエタノール、水性エタノール、あるいは活性化合物を分散させる、可溶化する、またはその放出を延長するための適当な代替物質、噴射剤および任意の界面活性剤、例えばソルビタントリオレエート、オレイン酸またはオリゴ乳酸を含む本発明の化合物の溶液または懸濁液を含有する。20

#### 【0157】

乾燥粉末または懸濁製剤として使用する前に、薬剤は吸入による送達に適した粒度(典型的には5ミクロン未満)まで微粉末化される。これは適当な粉碎法、例えばスパイラルジエットミル、流動層ジェットミル、ナノ粒子を形成する超臨界流体プロセス、高圧均質化またはスプレー乾燥により行なうことができる。20

#### 【0158】

吸入器またはインサフレーターで使用される(例えばゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作られた)カプセル、プリスターおよびカートリッジは本発明の化合物、ラクトースまたはスター<sup>チ</sup>のような適当な粉末基剤およびL-ロイシン、マンニトールまたはステアリン酸マグネシウムのような性能改良剤の粉末混合物を含有するように製造することができる。ラクトースは無水であるか、または一水和物の形態であり、好ましくは後者である。他の適当な賦形剤にはデキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースがある。30

#### 【0159】

微細なミストを発生させる電気流体力学を利用する噴霧器で使用される適当な溶液製剤は作動1回あたり1μg~20mgの本発明の化合物を含有することができ、その作動量は1μlから100μlまで変動する。典型的な製剤は式(1)の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含有する。プロピレングリコールの代わりに使用することができる溶剤にはグリセロールおよびポリエチレングリコールがある。

#### 【0160】

適当な芳香剤、例えばメントールおよびレボメントール、あるいは甘味剤、例えばサッカリンまたはサッカリンナトリウムを吸入/鼻内投与に使用される本発明の製剤に加えることができる。40

#### 【0161】

吸入/鼻内投与用製剤は例えばPLGAを使用して即効型および/または放出調節製剤となるように製剤化することができる。放出調節製剤には遅延放出、持続放出、間欠放出、制御放出、標的放出および計画放出製剤がある。

#### 【0162】

吸入器およびエアゾール用乾燥粉末の場合、投与単位は所定量を送達させるバルブにより定量される。本発明の投与単位は典型的には計量した投与量、すなわち0.001mg~10mgの式(1)の化合物を含有する“一吹き”を投与するように準備される。1日の全投与量は典型的には0.001mg~40mgの範囲であり、単回投与量で、また通常は1日を通して分割投与量50

で投与することができる。

【0163】

式(1)の化合物は特に吸入による投与に適している。

本発明の化合物は例えば坐剤、ペッサリーまたは浣腸剤の形態で経腸的または膣内的に投与することができる。カ力オ脂は従来の坐剤基剤であるが、必要に応じて様々な代替物質を使用することができる。

【0164】

経腸/膣内投与用製剤は即効型および/または放出調節製剤となるように製剤化することができる。放出調節製剤には遅延放出、持続放出、間欠放出、制御放出、標的放出および計画放出製剤がある。

【0165】

本発明の化合物はまた、典型的にはpH調整した等張生理食塩水中の微細な懸濁液または溶液からなる滴剤の形態で眼または耳に直接投与することができる。眼および耳への投与に適した他の製剤には軟膏剤、生分解性(例えば吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン)および非生分解性(例えばシリコーン)インプラント剤、ウエハー剤、レンズおよび粒子または小胞系、例えばニオソームまたはリポソームがある。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース系ポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、またはメチルセルロース、あるいはヘテロ多糖類ポリマー、例えばゲランガム(gelan gum)のようなポリマーを保存剤、例えば塩化ベンズアルコニウムと一緒に加えることができる。このような製剤はイオントフォレシスにより送達させることもできる。

【0166】

眼/耳投与用製剤は即効型および/または放出調節製剤となるように製剤化することができる。放出調節製剤には遅延放出、持続放出、間欠放出、制御放出、標的放出および計画放出製剤がある。

【0167】

上記投与態様の何れかで使用する場合、本発明の化合物をそれらの溶解度、溶解速度、味覚マスキング、生物学的利用能および/または安定性を改善するために可溶性の高分子成分、例えばシクロデキストリンおよび適当なその誘導体、またはポリエチレングリコール含有ポリマーと組合せることができる。

【0168】

例えば薬剤 - シクロデキストリン複合体は一般に大抵の投与形態および投与経路で有用であると考えられる。包接および非包接複合体を共に使用することができる。直接薬剤と複合体を生成する代替物質として、シクロデキストリンは補助添加剤、すなわち担体、希釈剤または可溶化剤として使用することができる。これらの目的のために最も一般的に使用されるのは - - および - シクロデキストリンであり、その例は国際特許出願番号WO 91/11172、WO 94/02518およびWO 98/55148に記載されている。

【0169】

例えば特定の疾患または症状を治療するために活性化合物の組合せを投与することが望ましいので、そのうちの少なくとも1種が本発明の化合物を含有する2種またはそれ以上の医薬組成物をこれらの組成物の同時投与に適したキット形態で都合よく組合せることは本発明の範囲内である。

【0170】

したがって、本発明のキットはそのうちの少なくとも1種が本発明の式(1)の化合物を含有する2種またはそれ以上の医薬組成物、および前記組成物を個別に保管する手段、例えば容器、分割されたボトル、または分割されたホイルパケットからなる。このようなキットの例は錠剤、カプセル剤などを包装するのに使用される普通のプリスター・パックである。

【0171】

本発明のキットは異なる投与形態、例えば非経口製剤を投与するのに、異なる投与間隔

10

20

30

40

50

で別々の組成物を投与するのに、または別々の組成物を互いに滴定するのに特に適している。服薬遵守を助けるために、キットは典型的には使用説明書を含有し、いわゆる記憶補助を備えてよい。

#### 【0172】

ヒト患者に投与する場合、本発明の化合物の1日の全投与量はもちろん投与態様に応じて、典型的には0.001mg～5000mgの範囲である。例えば、静脈内投与で必要な1日量は0.001mg～40mgだけである。1日の全投与量は単回または分割投与量で投与することができ、医者の判断により本明細書で提示した標準範囲を超えてよい。

#### 【0173】

これらの投与量は約65kg～70kgの体重を有する平均的な人間に基づいている。医者ならば、この範囲を超える体重の患者、例えば幼児および高齢者の投与量を容易に決定することができよう。

#### 【0174】

誤解を避けるために、本明細書で使用される「治療」なる用語は治癒的、苦痛緩和的および予防的治療を意味する。

#### 【0175】

本発明の他の態様によれば、式(1)の化合物、あるいはその薬学的に許容しうる塩、誘導体または組成物は限定されないが(i)気管支収縮、(ii)炎症、(iii)アレルギー、(iv)組織破壊、(v)息切れ、咳のような徴候および症状を含む病態生理学に関連する疾患過程の治療のように幾つかの特に望ましい治療効果を得るために患者に同時投与することができる1種またはそれ以上の追加の治療剤と組合せて使用することもできる。第2およびそれ以上の追加の治療剤は式(1)の化合物、あるいはその薬学的に許容しうる塩、誘導体または組成物、あるいは当該技術分野で知られている1種またはそれ以上の2アゴニストであってよい。より典型的には、第2およびそれ以上の追加の治療剤は様々な種類の治療剤から選択される。

#### 【0176】

本明細書で使用される式(1)の化合物および1種またはそれ以上の他の治療剤に関する「同時投与」、「同時に投与される」および「組合せて」なる表現は次の事柄を意味し、言及し、そして包含することを意図している：

・このような式(1)の化合物および治療剤の組合せが一緒に、治療の必要な患者に前記成分を実質的に同時に放出する单一投与形態に製剤化される場合のこのような成分の前記患者への同時投与；

・このような式(1)の化合物および治療剤の組合せが別々に、治療の必要な患者が実質的に同時に服用するとすぐ前記成分が前記患者に実質的に同時に放出される別個の投与形態に製剤化される場合のこのような成分の前記患者への実質的に同時の投与；

・このような式(1)の化合物および治療剤の組合せが別々に、治療の必要な患者が各投与の間に有意な時間間隔がある連續した時間に服用するとすぐ前記成分が前記患者に実質的に異なる時間に放出される別個の投与形態に製剤化される場合のこのような成分の前記患者への連續投与；および

・このような式(1)の化合物および治療剤の組合せが一緒に、同一および/または異なる時間に同時に、連續して、そして/または重複して治療の必要な患者に投与されるとすぐ前記成分を持続して放出する单一投与形態に製剤化される場合のこのような成分の前記患者への連続投与であり、これらは何れも同一または異なる経路により投与することができる。

#### 【0177】

式(1)の化合物、その薬学的に許容しうる塩、誘導体または組成物と組合せて使用することができる他の治療剤の適当な例は

(a)5-リポキシゲナーゼ(5-LLO)阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(F-LAP)アンタゴニスト、

(b)LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>およびLTE<sub>4</sub>のアンタゴニストを含むロイコトリエンアンタゴニス

10

20

30

40

50

ト(LTRA)、

(c)H1およびH3アンタゴニストを含むヒスタミン受容体アンタゴニスト、

(d)充血を除去するために使用される<sub>1</sub>-および<sub>2</sub>-アドレナリン受容体アゴニスト

血管収縮交感神経様作用物質、

(e)ムスカリン性M3受容体アンタゴニストまたは抗コリン剤、

(f)PDE阻害剤、例えばPDE3、PDE4およびPDE5阻害剤、

(g)テオフィリン、

(h)クロモグリク酸ナトリウム、

(i)COX阻害剤：非選択的および選択的COX-1またはCOX-2阻害剤(NSAID)、

(j)経口および吸入用糖質コルチコステロイド、

(k)存在する内因性炎症に対して活性なモノクローナル抗体、

(l)抗腫瘍壞死因子(抗TNF-)作用物質、

(m)VLA-4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤、

(n)キニンB1-およびB2-受容体アンタゴニスト、

(o)免疫抑制剤、

(p)マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の阻害剤、

(q)タキキニンNK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>およびNK<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト、

(r)エラスター阻害剤、

(s)アデノシンA2a受容体アゴニスト、

(t)ウロキナーゼの阻害剤、

(u)ドーパミン受容体に作用する化合物、例えばD2アゴニスト、

(v)NF-経路の調節因子、例えばIKK阻害剤、

(w)p38 MAPキナーゼまたはsykキナーゼのようなサイトカインシグナル伝達経路の調節因子、

(x)粘液溶解薬または鎮咳薬として分類することができる薬剤、および

(y)抗生物質であるが、これらに決して限定されない。

### 【0178】

本発明によれば、式(1)の化合物と

- H3アンタゴニスト、

- ムスカリン性M3受容体アンタゴニスト、

- PDE4阻害剤、

- 糖質コルチコステロイド、

- アデノシンA2a受容体アゴニスト、

- p38 MAPキナーゼまたはsykキナーゼのようなサイトカインシグナル伝達経路の調節因子、あるいは

- LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>およびLTE<sub>4</sub>のアンタゴニストを含むロイコトリエンアンタゴニスト(LTRA)との組合せがさらに好ましい。

### 【0179】

本発明によれば、式(1)の化合物と

- プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジブロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドおよびフランカルボン酸モメタゾンを含む糖質コルチコステロイド、特に全身の副作用が軽減した吸入用糖質コルチコステロイド、あるいは

- 特にイプラトロピウム塩、すなわちその臭化物、チオトロピウム塩、すなわちその臭化物、オキシトロピウム塩、すなわちその臭化物、ピレンゼピンおよびテレンゼピンを含むムスカリン性M3受容体アンタゴニストまたは抗コリン剤との組合せがさらに好ましい。

### 【0180】

本明細書で治療に関するすべての言及は治癒的、苦痛緩和的および予防的治療を包含することは理解されよう。以下の記載は式(1)の化合物を使用する治療用途に関する。

### 【0181】

10

20

30

40

50

下記で説明されるように 2受容体がすべての哺乳動物の生理機能に関与する重要な役割を持つため、式(1)の化合物は 2受容体と相互に作用することができることにより幅広い治療用途を有する。

#### 【0182】

したがって、本発明の他の態様は 2受容体が関与する疾患、障害および症状の治療において使用される式(1)の化合物、あるいはその薬学的に許容しうる塩、誘導体または組成物に関する。さらに詳しくは、本発明はまた、

・あらゆる種類の病因または発症原因の喘息、特にアトピー性喘息、非アトピー性喘息、アレルギー性喘息、アトピー性気管支 IgE 依存性喘息、気管支喘息、本態性喘息、真性喘息、病態生理学的障害により引き起こされる内因性喘息、環境要因により引き起こされる外因性喘息、原因が知られていないまたは明らかでない本態性喘息、非アトピー性喘息、気管支喘息、気腫性喘息、運動誘発性喘息、アレルゲン誘発性喘息、冷気誘発性喘息、職業性喘息、細菌、真菌、原虫またはウイルス感染により引き起こされる感染型喘息、非アレルギー性喘息、初期喘息、ゼーゼー言葉乳幼児症候群および細気管支炎からなる群より選択される喘息；

・慢性または急性の気管支収縮、慢性気管支炎、末梢気道閉塞および気腫；  
 10  
 ・あらゆる種類の病因または発症原因の閉塞性または炎症性気道疾患、特に慢性の好酸球性肺炎、慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、COPDに関連するまたは関連しない慢性気管支炎、肺気腫または呼吸困難を含むCOPD、不可逆的な進行性気道閉塞を特徴とするCOPD、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、他の薬物療法の結果として起こる気道過敏性の悪化および肺高血圧に関連する気道疾患からなる群より選択される閉塞性または炎症性気道疾患；

・あらゆる種類の病因または発症原因の気管支炎、特に急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキン酸気管支炎、カタル性気管支炎、クループ性気管支炎、乾性気管支炎、感染性喘息性気管支炎、湿咳性気管支炎、ブドウ球菌または連鎖球菌性気管支炎および肺胞性気管支炎からなる群より選択される気管支炎；

・急性肺障害；  
 20  
 ・あらゆる種類の病因または発症原因の気管支拡張症、特に円柱状気管支拡張症、囊胞状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、毛細血管気管支拡張症、囊状気管支拡張症、乾性気管支拡張症および濾胞性気管支拡張症からなる群より選択される気管支炎  
 からなる群より選択される疾患、障害および症状の治療において使用される式(1)の化合物、あるいはその薬学的に許容しうる塩、誘導体または組成物に関する。

#### 【0183】

本発明のさらに他の態様はまた、2アゴニスト活性を有する薬剤の製造における式(1)の化合物、あるいはその薬学的に許容しうる塩、誘導体または組成物の使用に関する。特に、本発明は 2が関与する疾患および/または症状、特に上記で挙げた疾患および/または症状を治療するための薬剤の製造における式(1)の化合物、あるいはその薬学的に許容しうる塩、誘導体または組成物の使用に関する。

#### 【0184】

結果として、本発明はヒトを含む哺乳動物を有効量の式(1)の化合物、あるいはその薬学的に許容しうる塩、誘導体または組成物で治療するための特に興味深い方法を提供する。より正確には、本発明はヒトを含む哺乳動物に有効量の式(1)の化合物、その薬学的に許容しうる塩および/または誘導体を投与することからなる、前記患者の 2が関与する疾患および/または症状、特に上記で挙げた疾患および/または症状を治療するための特に興味深い方法を提供する。

次の実施例により式(1)の化合物の製造を詳しく説明する。

#### 【実施例】

#### 【0185】

実施例1

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - ベンジル - アセトアミド

10

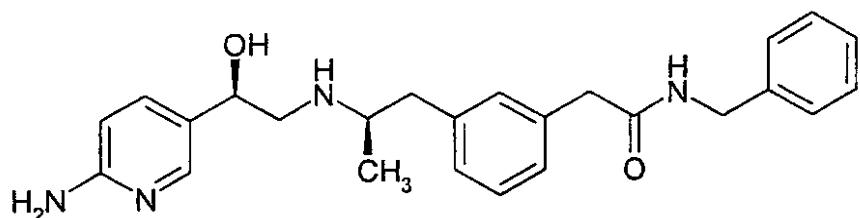
20

30

40

50

【化 3 6】



エタノール(5ml)中におけるN-ベンジル-2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-プロピル)-フェニル]-アセトアミド(製造例1、148mg、0.30ミリモル)の溶液をヒドロキシリルアミン塩酸塩(103mg、1.48ミリモル)で処理し、得られた混合物を85℃に48時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノール、次にメタノール中の2Nアンモニアで溶離する強力チオノ交換カラムを通して生成物を溶離した。さらに、ジクロロメタン：メタノール：880アンモニア(容量で97:3:0.5から90:10:1まで変える)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を淡黄色の固体(36mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.78 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.27 - 7.00 (9H, m), 6.51 (1H, s), 4.53 (1H, s), 4.35 (2H, s), 3.51 (2H, s), 2.90 - 2.82 (2H, m), 2.66 - 2.58 (3H, m), 1.07 (3H, d) ppm

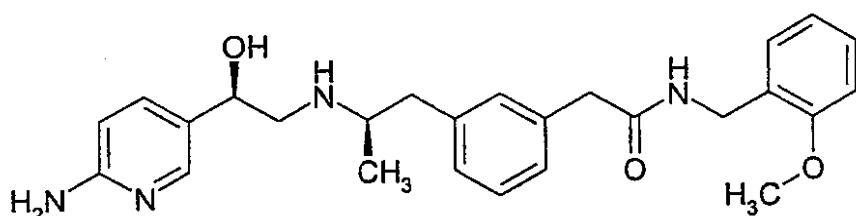
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 419.

[ 0 1 8 6 ]

实施例2

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル } - フェニル) - N - (2 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド

【化 3 7】



実施例1の方法に従って2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-プロピル)-フェニル]-N-(2-メトキシ-ベンジル)-アセトアミド(製造例2)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.77 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.23 - 6.84 (8H, m), 6.50 (1H, d), 4.52 (1H, m), 4.34 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.50 (2H, s), 2.88 - 2.81 (2H, m), 2.66 - 2.57 (3H, m), 1.06 (3H, d) ppm.

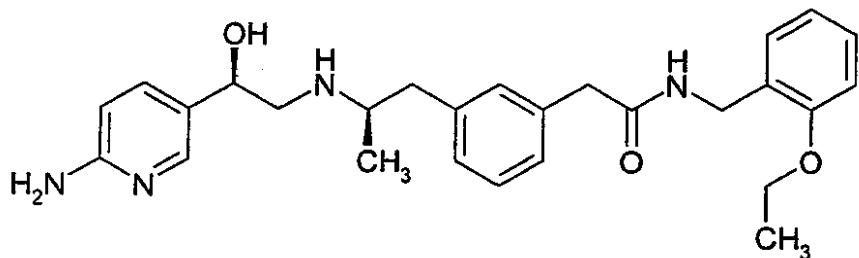
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 449.

【 0 1 8 7 】

### 実施例3

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル } - フェニル) - N - (2 - エトキシ - ベンジル) - アセトアミド

【化 3 8】



実施例1の方法に従つて2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-プロピル)-フェニル]-N-(2-エトキシ-ベンジル)-アセトアミド(製造例3)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.78 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.21 - 7.00 (6H, m), 6.90 (1H, d), 6.83 (1H, t), 6.50 (1H, s), 4.52 (1H, m), 4.35 (2H, s), 3.99 (2H, m), 3.51 (2H, s), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.70 - 2.54 (3H, m), 1.34 (3H, d), 1.06 (3H, d) ppm.

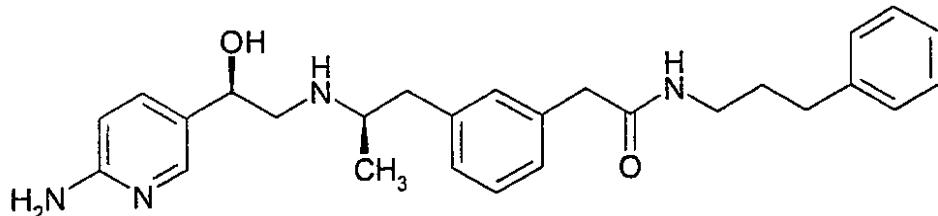
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 463.

【 0 1 8 8 】

## 实施例 4

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (3 - フェニル - プロピル) - アセトアミド

【化 3 9】



実施例1の方法に従って2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-プロピル)-フェニル]-N-(3-フェニル-プロピル)-アセトアミド(製造例4)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.79 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.24 (3H, m), 7.14 (5H, m), 7.01 (1H, d), 6.49 (1H, d), 4.51 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.20 (2H, t), 2.92 - 2.81 (2H, m), 2.68 - 2.55 (5H, m), 1.79 (2H, m), 1.06 (3H, d) ppm.

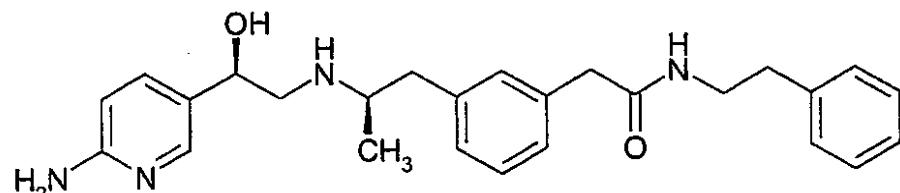
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 447.

【 0 1 8 9 】

## 実施例5

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - フェネチル - アセトアミド

【化 4 0】



実施例1の方法に従って2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-プロピル)-フェニル]-N-フェネチル-アセトアミド(製造例5)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.79 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.28 - 7.01 (9H, m), 6.49 (1H, d), 4.53 (1H, m), 3.42 - 3.37 (4H, m), 2.92 - 2.87 (2H, m), 2.77 - 2.73 (2H, m), 2.67 - 2.59 (3H, m), 1.08 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 433.

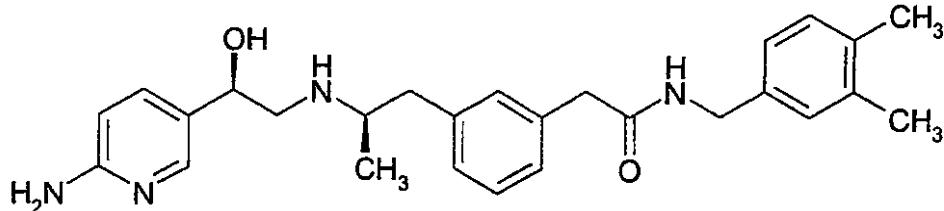
### 【0190】

実施例6

10

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-N-(3,4-ジメチル-ベンジル)-アセトアミド

### 【化41】



20

実施例1の方法に従ってN-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-プロピル)-フェニル]-アセトアミド(製造例6)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.77 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.19 - 6.96 (7H, m), 6.50 (1H, d), 4.50 (1H, m), 4.27 (2H, s), 3.50 (2H, s), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.67 - 2.55 (3H, m), 2.18 (6H, s), 1.06 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 419.

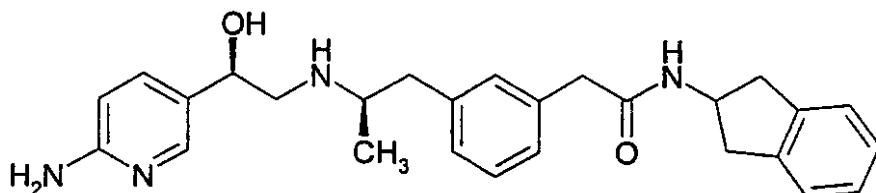
### 【0191】

実施例7

30

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-N-インダン-2-イル-アセトアミド

### 【化42】



40

実施例1の方法に従って2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-プロピル)-フェニル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド(製造例7)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.78 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.20 - 6.99 (8H, m), 6.51 (1H, s), 4.54 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.23 (2H, m), 2.89 - 2.79 (4H, m), 2.69 - 2.56 (3H, m), 1.07 (3H, d) ppm.

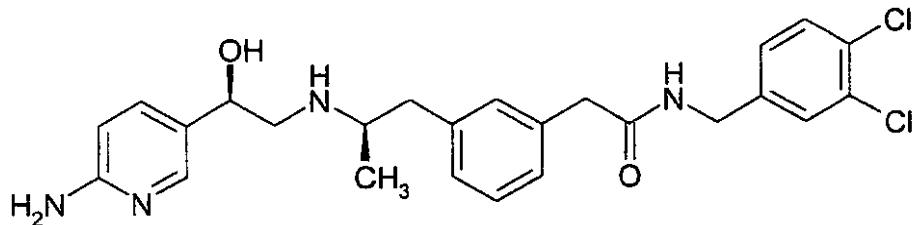
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 444.

### 【0192】

実施例8

50

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (3,4 - ジクロロ - ベンジル) - アセトアミド  
【化43】



10

実施例1の方法に従ってN - (3,4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - [3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - プロピル) - フェニル] - アセトアミド(製造例8)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.78 (1H, s), 7.41 - 7.35 (3H, m), 7.22 - 7.02 (5H, m), 6.51 (1H, s), 4.50 (1H, m), 4.31 (2H, s), 3.52 (2H, s), 2.92 - 2.82 (2H, m), 2.70 - 2.56 (3H, m), 1.06 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 487/489.

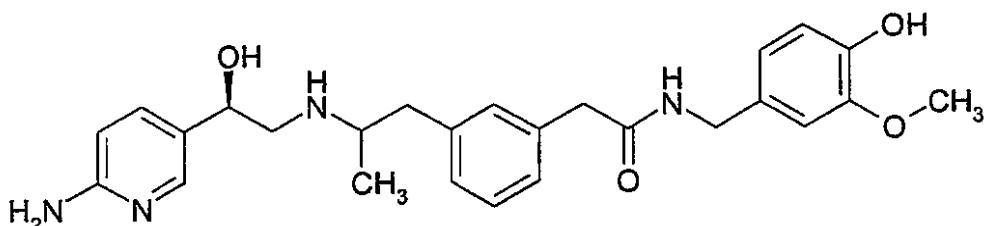
## 【0193】

実施例9

20

2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド

## 【化44】



30

実施例1の方法に従って2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - プロピル) - フェニル] - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド(製造例9)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.80 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.25 - 7.00 (4H, m), 6.77 (1H, bs), 6.69 (2H, m), 6.52 (1H, m), 4.55 (1H, m), 4.26 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.51 (2H, d), 2.90 - 2.58 (5H, m), 1.05 (3H, m) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 465, [M + Na]<sup>+</sup> 487, [M - H]<sup>-</sup> 463.

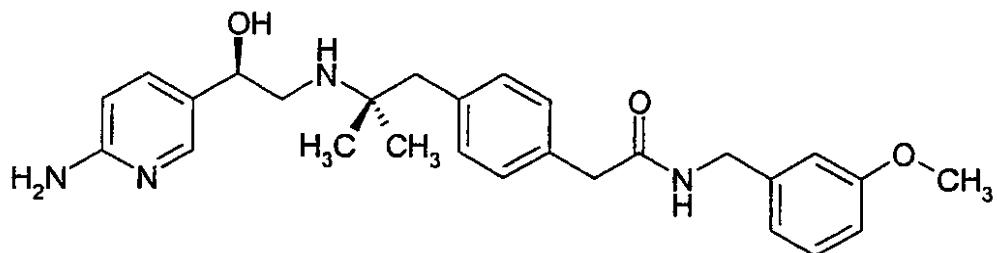
## 【0194】

実施例10

40

2 - (4 - { 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (3 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド

## 【化45】



実施例1の方法に従って2-[4-{2-[2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-2-メチル-プロピル]-フェニル]-N-(3-メトキシ-ベンジル)-アセトアミド(製造例10)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.87 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.20 (3H, m), 7.11 (2H, d), 6.77 (3H, m), 6.55 (1H, d), 4.56 (1H, m), 4.33 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.52 (2H, s), 2.86 (1H, m), 2.70 (3H, m), 1.06 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm.

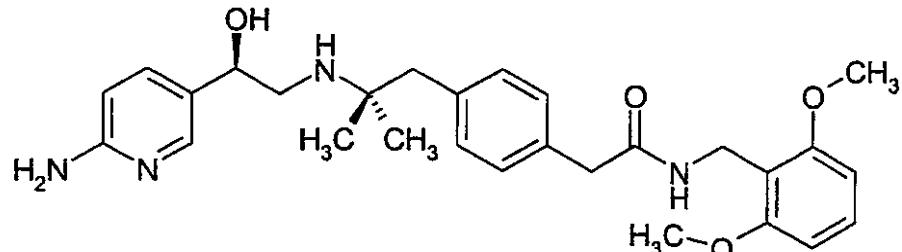
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 463.

## 【0195】

## 実施例11

2-[4-{2-[2R)-2-[6-(アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル}-フェニル]-N-(2,6-ジメトキシ-ベンジル)-アセトアミド 20

## 【化46】



30

実施例1の方法に従ってN-(2,6-ジメトキシ-ベンジル)-2-[4-(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル]-フェニル]-アセトアミド(製造例11)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.86 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.28 - 7.08 (5H, m), 6.60 (2H, d), 6.54 (1H, d), 4.56 (1H, m), 4.42 (2H, s), 3.76 (6H, s), 3.45 (2H, s), 2.87 (1H, m), 2.70 (3H, m), 1.06 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm.

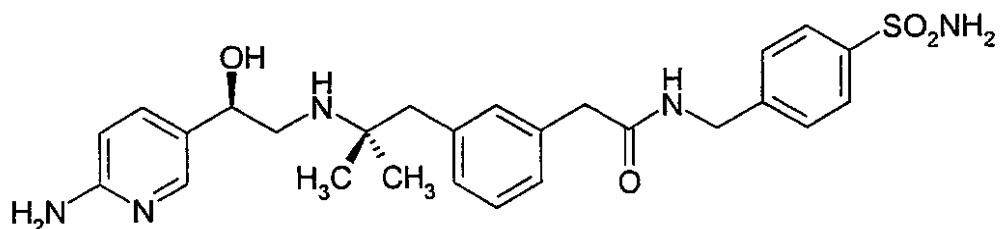
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 493.

## 【0196】

## 実施例12

2-[3-{2-[2R)-2-[6-(アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル}-フェニル]-N-(4-スルファモイル-ベンジル)-アセトアミド 40

## 【化47】



実施例1の方法に従って2-[3-[(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル]-フェニル]-N-(4-スルファモイル-ベンジル)-アセトアミド(製造例12)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。 10

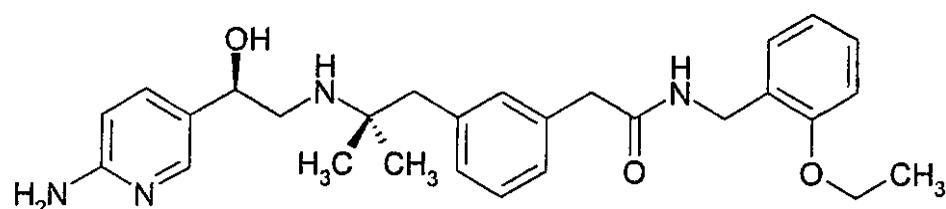
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.85 (1H, s), 7.79 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.25 - 7.10 (3H, m), 7.05 (1H, s), 6.58 (1H, d), 4.58 (1H, m), 4.40 (2H, s), 3.55 (2H, s), 2.82 (1H, m), 2.75 - 2.60 (3H, m), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm.  
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 512。

## 【0197】

## 実施例13

2-[3-[(2R)-2-[6-アミノ-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル]-フェニル)-N-(2-エトキシ-ベンジル)-アセトアミド 20

## 【化48】



実施例1の方法に従って2-[3-[(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル]-フェニル]-N-(2-エトキシ-ベンジル)-アセトアミド(製造例13)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。 30

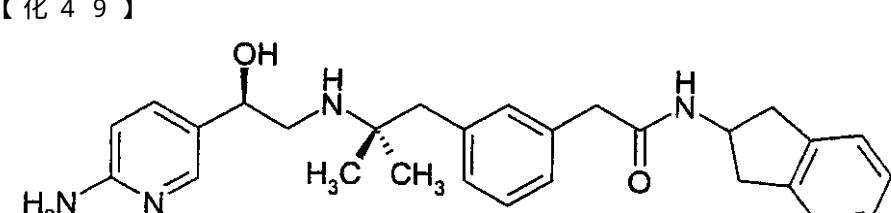
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.87 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.21 - 7.04 (6H, m), 6.87 (1H, d), 6.83 (1H, t), 6.57 (1H, d), 4.57 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.01 (2H, q), 3.52 (2H, s), 2.88 - 2.83 (1H, m), 2.74 - 2.64 (3H, m), 1.32 (3H, t), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s) ppm.  
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 477。

## 【0198】

## 実施例14

2-[3-[(2R)-2-[6-アミノ-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル]-フェニル)-N-インダン-2-イル-アセトアミド 40

## 【化49】



実施例1の方法に従って2-[3-[(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル]-フェニル)-N-インダン-2-イル-アセトアミド(製造例14)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。 50

エニル] - N - インダン - 2 - イル - アセトアミド(製造例14)から製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.90 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.22 - 7.11 (7H, m), 7.04 (1H, d), 6.57 (1H, d), 4.56 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.24 - 3.20 (2H, m), 2.86 - 2.67 (6H, m), 1.07 (3H, s), 1.06 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 459.

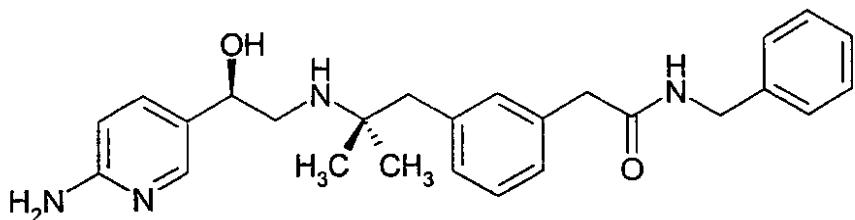
### 【0199】

#### 実施例15

2 - (3 - {2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - ベンジル - アセトアミド

10

#### 【化50】



実施例1の方法に従ってN - ベンジル - 2 - [3 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - アセトアミド(製造例15)から製造して表題化合物を無色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.87 (1H, m), 7.48 (1H, dd), 7.28 - 7.13 (8H, m), 7.05 (1H, d), 6.57 (1H, d), 4.59 - 4.56 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.90 - 2.85 (1H, m), 2.77 - 2.67 (3H, m), 1.08 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 433, [M + Na]<sup>+</sup> 455, [M - H]<sup>-</sup> 431.

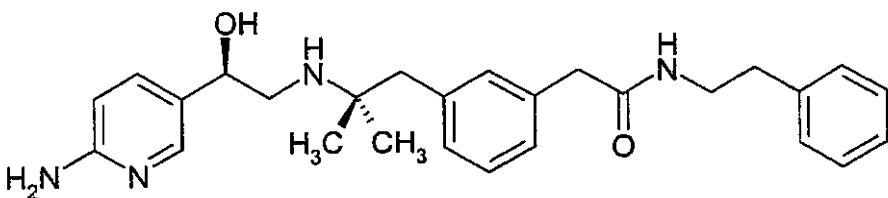
### 【0200】

#### 実施例16

2 - (3 - {2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - フェネチル - アセトアミド

20

#### 【化51】



実施例1の方法に従って2 - [3 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - N - フェネチル - アセトアミド(製造例16)から製造して表題化合物を無色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.91 - 7.89 (1H, m), 7.51 - 7.49 (1H, m), 7.24 - 7.05 (9H, m), 6.58 (1H, d), 4.60 - 4.57 (1H, m), 3.44 (2H, s), 3.42 - 3.38 (2H, m), 2.90 - 2.85 (1H, m), 2.77 - 2.66 (6H, m), 1.08 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 447, [M + Na]<sup>+</sup> 469, [M - H]<sup>-</sup> 445.

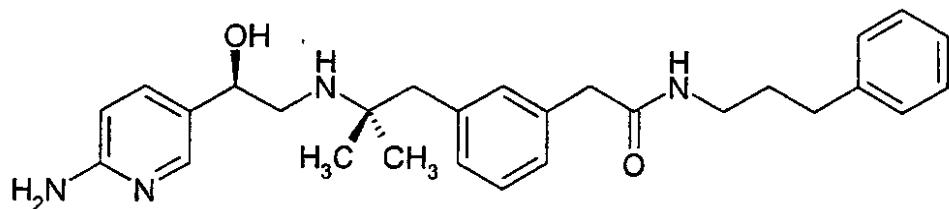
### 【0201】

#### 実施例17

2 - (3 - {2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェニル) - N - (3 - フェニル - プロピル) - アセトアミド

50

## 【化52】



実施例1の方法に従って2-[3-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-2-メチル-プロピル]-フェニル]-N-(3-フェニル-プロピル)-アセトアミド(製造例17)から製造して表題化合物を無色の泡状物として得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.88 (1H, s), 7.49 - 7.47 (1H, m), 7.24 - 7.11 (8H, m), 7.06 - 7.04 (1H, m), 6.56 (1H, d), 4.58 - 4.55 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.18 (2H, t), 2.88 - 2.83 (1H, m), 2.75 - 2.65 (3H, m), 2.59 - 2.55 (2H, m), 1.81 - 1.74 (2H, m), 1.06 (3H, s), 1.03 (3H, s) ppm。

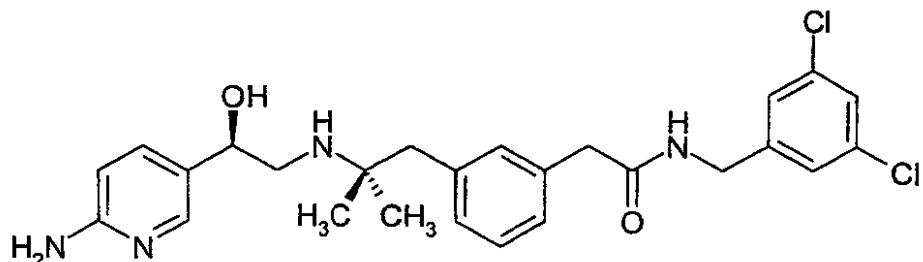
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 461, [M + Na]<sup>+</sup> 483, [M - H]<sup>-</sup> 459。

## 【0202】

## 実施例18

2-[3-{2-[{(2R)-2-[6-(アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル}-フェニル]-N-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-アセトアミド] 20

## 【化53】



30

実施例1の方法に従ってN-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-2-[3-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-2-メチル-プロピル]-アセトアミド(製造例18)から製造して表題化合物を無色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.87 (1H, s), 7.49 - 7.47 (1H, m), 7.26 - 7.12 (7H, m), 6.56 (1H, d), 4.59 - 4.56 (1H, m), 4.32 (2H, s), 3.55 (2H, s), 2.90 - 2.85 (2H, m), 2.77 - 2.66 (2H, m), 1.07 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

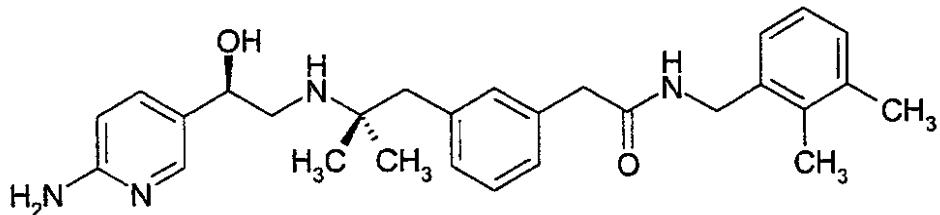
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 501/503, [M + Na]<sup>+</sup> 523/525, [M - H]<sup>-</sup> 499/501。

## 【0203】

## 実施例19

2-[3-{2-[{(2R)-2-[6-(アミノ-ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル}-フェニル]-N-(3,4-ジメチル-ベンジル)-アセトアミド] 40

## 【化54】



実施例1の方法に従ってN-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-[3-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-2-メチル-プロピル]-フェニル]-アセトアミド(製造例19)から製造して表題化合物を無色の泡状物として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.87 (1H, s), 7.49 - 7.47 (1H, m), 7.22 - 7.13 (3H, m), 7.05 - 6.95 (4H, m), 6.56 (1H, d), 4.58 - 4.55 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.51 (2H, s), 2.89 - 2.84 (1H, m), 2.75 - 2.65 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 461, [M + Na]<sup>+</sup> 483, [M - H]<sup>-</sup> 459.

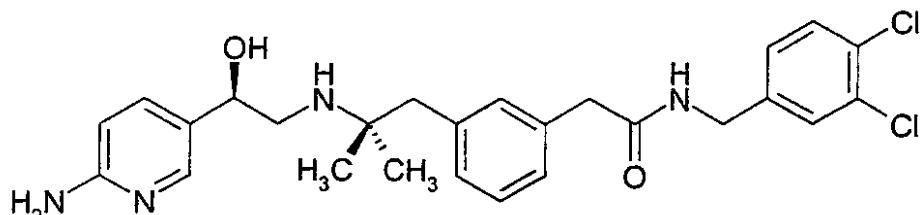
## 【0204】

## 実施例20

20

2-[3-{2-[{(2R)-2-[6-アミノ-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-2-メチル-プロピル]-フェニル}-N-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-アセトアミド

## 【化55】



30

実施例1の方法に従ってN-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-2-[3-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-2-メチル-プロピル]-フェニル]-アセトアミド(製造例20)から製造して表題化合物を無色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.88 (1H, s), 7.49 - 7.47 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.33 (1H, m), 7.24 - 7.11 (4H, m), 7.07 - 7.05 (1H, m), 6.56 (1H, d), 4.59 - 4.57 (1H, m), 4.32 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.90 - 2.85 (1H, m), 2.76 - 2.66 (3H, m), 1.06 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm.

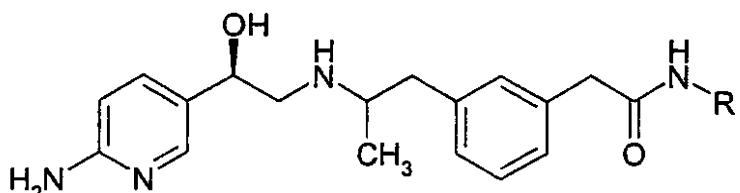
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 501/503, [M + Na]<sup>+</sup> 523/525, [M - H]<sup>-</sup> 499/501.

## 【0205】

40

実施例21~27(Rは表1で定義された通りである)

## 【化56】



製造例1の方法に従って製造例30からの酸および適当なアミンを使用してアミドを得、それを精製することなく実施例1の条件に付して製造した。HPLCにより精製して表題化合

50

物を得た。

カラム : Phenomenex Luna C18, 10  $\mu$ m, 内径 150 × 10mm, 周囲温度

溶離剤A : 水中の0.05%ジエチルアミン

溶離剤B : アセトニトリル

試料溶媒 : 水中の90%ジメチルスルホキシド

Gilson LCポンプ : グラジエントの設定 : Gilson 119 UV検出器 / 採取225(nm)

時間 A% B% 流量(ml/分)

0.00 80.0 20.0 6.000

0.20 80.0 20.0 6.000

7.00 5.0 95.0 6.000

9.00 5.0 95.0 6.000

9.10 80.0 20.0 6.000

10.50 80.0 20.0 6.000

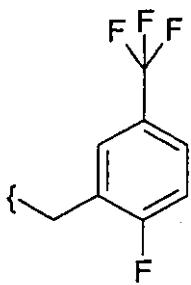
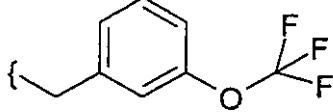
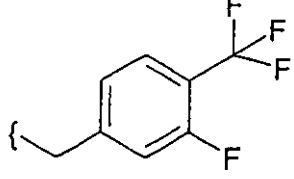
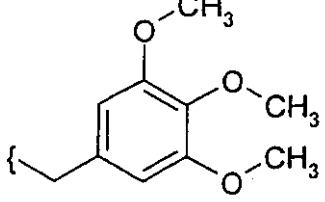
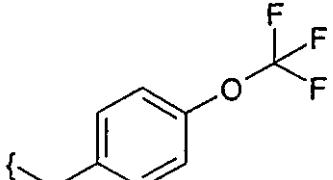
デュアル感度200 / ピーク感度60 / ピーク幅0.3分

Gilsonオートサンプラー : 注入量(μl) 550.00

【0206】

【表1】

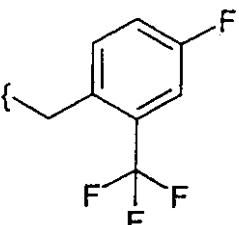
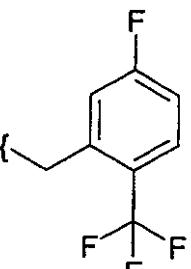
表 1

実施例	R	保持時間 (分)	LRMS (エレクトロスプレー)	
			[M+H] <sup>+</sup>	[M-H] <sup>-</sup>
21		5.91	505	503
22		5.97	503	501
23		5.9	505	503
24		4.76	509	507
25		5.95	503	501

【0207】

## 【表2】

(表1の続き)

26		5.84	505	503
27		5.79	505	503

10

20

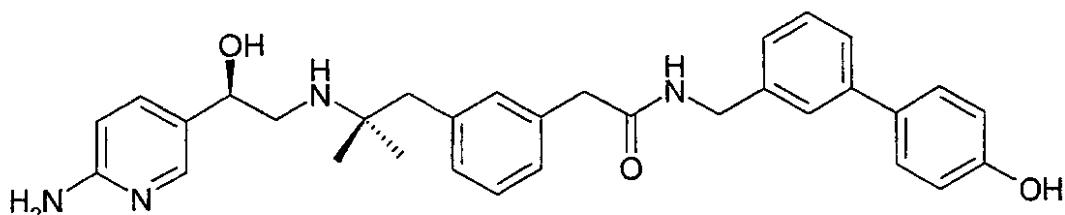
30

## 【0208】

## 実施例28

2 - { 3 - { 2 - [ (2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ ] - 2 - メチルプロピル } フェニル } - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル ) アセトアミド

## 【化57】



製造例48からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡褐色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.86 (1H, m), 7.45 (1H, dd), 7.27 - 7.40 (5H, m), 7.17 - 7.24 (2H, m), 7.11 - 7.13 (2H, m), 7.03 - 7.05 (1H, m), 6.79 - 6.83 (2H, m), 6.54 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.41 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.80 (1H, dd), 2.59 - 2.70 (3H, m), 1.01 (3H, s), 0.98 (3H, s) ppm.

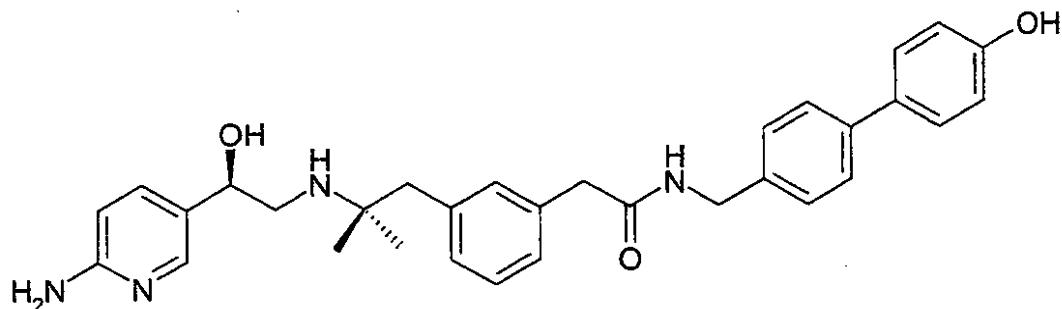
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 525, [M + Na]<sup>+</sup> 547.

## 【0209】

## 実施例29

2 - { (2R) - 2 - [ 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ ] - 2 - メチルプロピル } フェニル ) - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イルメチル ) アセトアミド

【化58】



10

製造例49からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物をピンク色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.87 (1H, d), 7.39 - 7.48 (5H, m), 7.14 - 7.26 (5H, m), 7.05 - 7.07 (1 H, m), 6.81 - 6.85 (2H, m), 6.55 (1 H, d), 4.54 (1 H, dd), 4.37 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.83 - 2.88 (1 H, m), 2.65 - 2.76 (3H, m), 1.05 (3H, s), 1.02 (3H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 525, [M + Na]<sup>+</sup> 547.

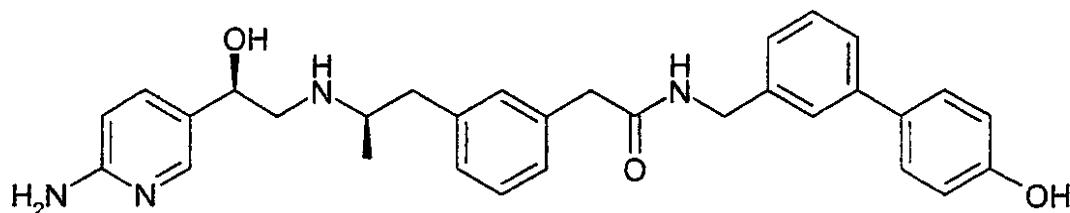
【0210】

実施例30

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]プロピル } フェニル) - N - (4' - ヒドロキシ - ピフェニル - 3 - イルメチル)アセトアミド

20

【化59】



30

製造例50からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を無色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.76 (1H, d), 7.27 - 7.41 (6H, m), 7.09 - 7.22 (4H, m), 7.00 - 7.03 (1 H, m), 6.79 - 6.83 (2H, m), 6.47 (1 H, d), 4.48 (1 H, dd), 4.40 (2H, s), 3.53 (2H, s), 2.79 - 2.88 (2H, m), 2.59 (2H, dd), 2.50 - 2.55 (1 H, m), 1.00 (3H, d) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 511, [M + Na]<sup>+</sup> 533.

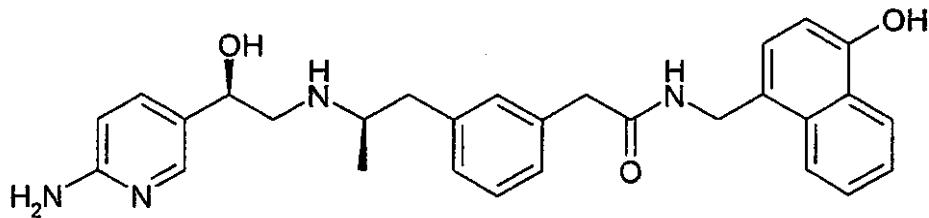
【0211】

実施例31

2 - (3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ]プロピル } フェニル) - N - (4 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イルメチル)アセトアミド

40

## 【化60】



製造例57からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡褐色の固体として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.17 - 8.20 (1H, m), 7.81 - 7.83 (1H, m), 7.71 (1H, d), 7.36 - 7.38 (2H, m), 7.728 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 7.09 - 7.13 (2H, m), 6.92 - 6.94 (2H, m), 6.68 (1H, d), 6.43 (1H, d), 4.65 (2H, d), 4.44 (1H, dd), 3.43 (2H, s), 2.71 - 2.79 (2H, m), 2.53 - 2.58 (2H, m), 2.43 - 2.48 (1H, m), 0.95 (3H, d) ppm。

LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 485, [M + Na]<sup>+</sup> 507。

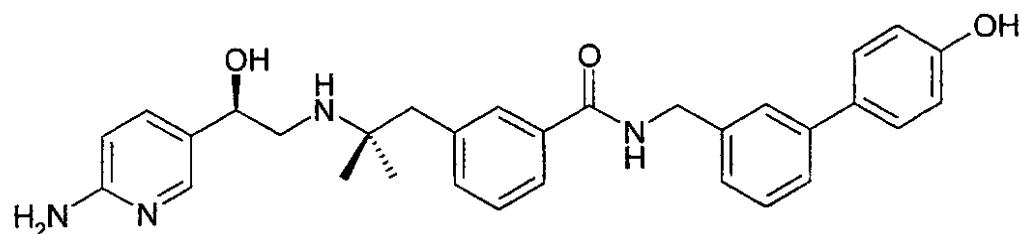
## 【0212】

## 実施例32

2 - {2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル} - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル)ベンズアミド

20

## 【化61】



製造例52からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.86 (1H, d), 7.71 - 7.75 (2H, m), m 7.53 (1H, bs), 7.33 - 7.46 (7H, m), 7.25 - 7.27 (1H, d), 6.81 - 8.85 (2H, m), 6.49 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.56 (2H, dd), 2.87 - 2.95 (2H, m), 2.69 - 2.74 (2H, m), 1.11 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm。

LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 511, [M + Na]<sup>+</sup> 533。

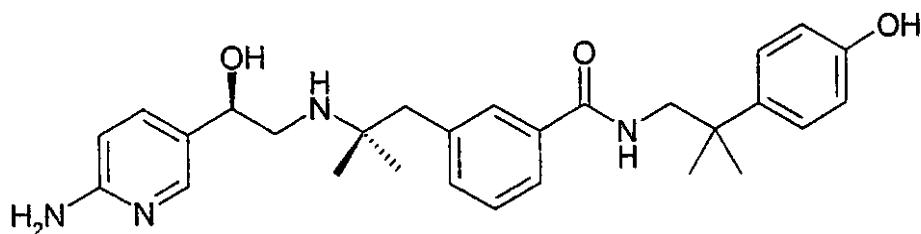
## 【0213】

## 実施例33

3 - { (2R) - 2 - [2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - プロピル] - ベンズアミド

40

## 【化62】



製造例53からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡褐色の固体として得た。

50

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.87 (1H, d), 7.53 - 7.55 (1H, m), m 7.48 - 7.51 (2H, m), 7.32 - 7.33 (2H, m), 7.24 (2H, dd), 6.72 (2H, dd), 6.56 (1H, d), 4.55 (1H, d), 3.51 (2H, s), 2.80 - 2.92 (2H, m), 2.70 - 2.74 (2H, m), 1.33 (6H, s), 1.08 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm.

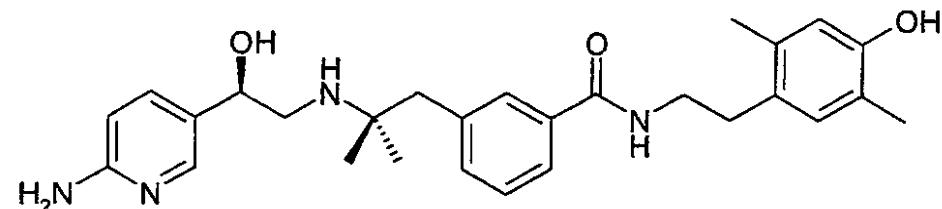
LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 477。

### 【0214】

#### 実施例34

3 - {(2R)-2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2,5 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド

#### 【化63】



製造例54からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を無色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.89 (1H, d), 7.62 - 7.67 (2H, m), 7.83 - 7.89 (2H, m), 6.83 (1H, s), 6.57 (1H, d), 6.53 (1H, s), 4.57 (1H, dd), 3.44 - 3.48 (2H, m), 2.87 - 2.97 (2H, m), 2.70 - 2.80 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm.

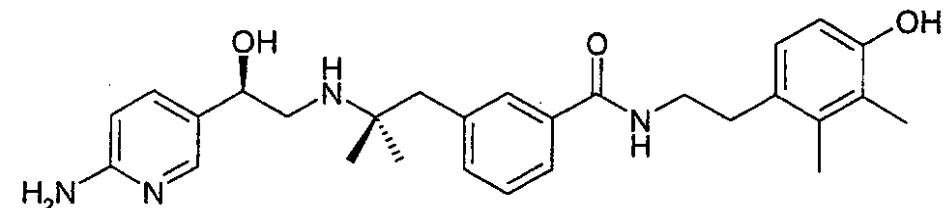
LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 477, [M - H]<sup>-</sup> 475.

### 【0215】

#### 実施例35

3 - {2 - [(2R)-2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2,3 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド

#### 【化64】



製造例55からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を無色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 1.05 (3H, s), 1.12 (3H, s), 21.12 (3H, s), 2.23 (3H, s), 270.275 (2H, m), 283 - 299 (4H, m), 2.45 - 2.48 (2H, m), 4.68 - 4.51 (1H, m), 6.53 - 6.59 (2H, m), 6.80 (1H, d), 7.33 - 7.41 (2H, m), 7.51 (1H, dd), 7.62 - 7.67 (2H, m), 7.90 (1H, d) ppm.

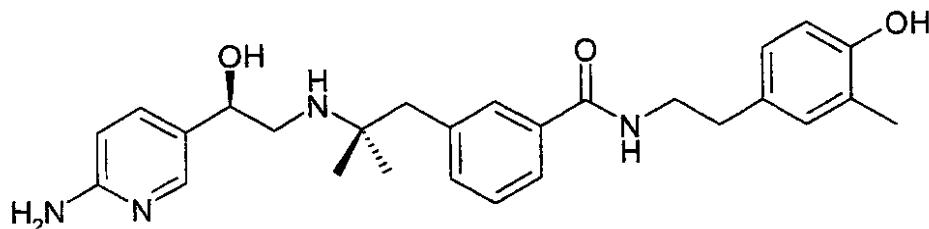
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z, [M + H]<sup>+</sup> 477, [M + Na]<sup>+</sup> 499.

### 【0216】

#### 実施例36

3 - {2 - [(2R)-2 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] - 2 - メチルプロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル)エチル]ベンズアミド

## 【化65】



製造例56からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物をベージュ色の泡状物として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.72 - 2.79 (4H, m), 2.87 - 2.98 (2H, m), 3.46 - 3.64 (2H, m), 4.69 (1H, dd), 6.57 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 7.33 - 7.39 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.61 (1H, bs), 7.63 (1H, dt), 7.89 (1H, d) ppm.

LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 463, [M - H]<sup>-</sup> 461.

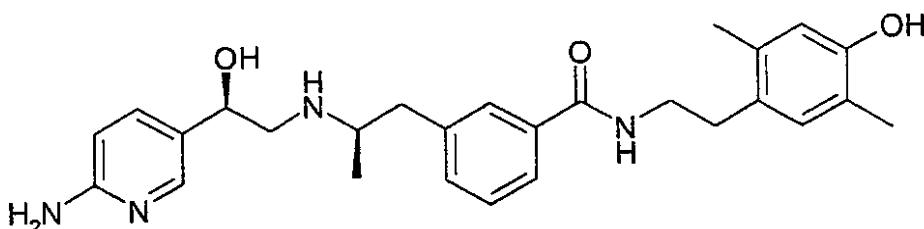
## 【0217】

## 実施例37

3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-N-[2-(4-ヒドロキシ-2,5-ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド

20

## 【化66】



製造例57からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.80 (1H, d), 7.60 - 7.62 (1H, m), 7.57 - 7.58 (1H, m), 7.39 (1H, dd), 7.29 - 7.36 (2H, m), 6.55 (1H, s), 6.50 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 3.46 - 3.50 (2H, m), 2.96 (1H, q), 2.78 - 2.90 (4H, m), 2.61 - 2.72 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.07 (3H, d) ppm.

LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 463, [M - H]<sup>-</sup> 461.

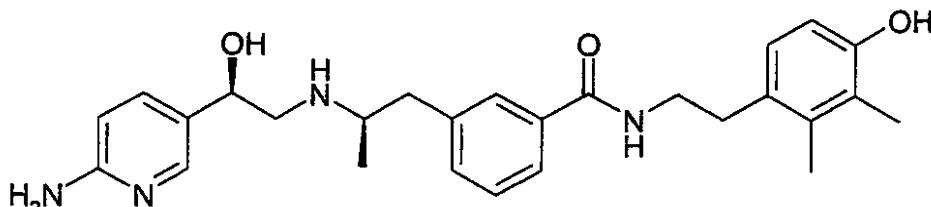
## 【0218】

## 実施例38

3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-N-[2-(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド

30

## 【化67】



製造例58からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡いピンク色の泡状物として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 1.08 (3H, d), 2.13 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.61 (1H, dd), 2.70 (1H, dd), 2.79 - 2.81 (4H, m), 2.98 (1H, q), 3.46 - 3.49 (2H, s), 4.5

50

5 (1H, dd), 6.50 (1H, d), 6.54 (1H, d), 6.81 (1H, d), 7.29 - 7.86 (2H, m), 7.89 (1H, dd), 7.58 (1H, bs), 7.60 (1H, dt), 7.80 (1H, d) ppm.

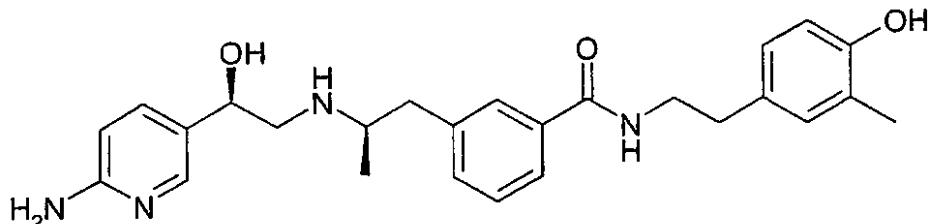
LRMS(エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 463, [M + Na]<sup>+</sup> 485。

### 【0219】

#### 実施例39

3 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル)エチル]ベンズアミド

### 【化68】



10

製造例59からのアミドを使用して実施例1に記載の方法に従って製造して表題化合物をベージュ色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 1.08 (3H, d), 2.15 (6H, s), 2.62 (1H, dd), 2.70 - 2.92 (5H, m), 2.98 (1H, q), 3.51 (2H, t), 4.55 (1H, dd), 6.50 (1H, d), 6.65 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.28 - 7.36 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.56 (1H, bs), 7.59 (1H, dt), 7.80 (1H, d) ppm.

LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 449, [M - H]<sup>-</sup> 447.

### 【0220】

実施例40～169の化合物を次の手順に従って製造した：

無水ジメチルアセトアミド/3.75%トリエチルアミン中の酸(150μlの0.2M溶液)を96ウェルポリプロピレンプレートの各ウェルに(ウェル1個あたり2mlの容量で)加えた。無水ジメチルアセトアミド/3.75%トリエチルアミン中におけるアミンの0.2M溶液(225μl)を各ウェルに加え、次にジメチルアセトアミド中における2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートの新しく調製した0.25M溶液(225μl)を手で各ウェルに加えた。プレートをテフロン(登録商標)シートおよびゴムガスケットで密封し、2個のアルミニウムブロックの間にしっかりと固定し、振とうし、60℃で3日間加熱し、プレートを開き、蒸発乾固した。

メタノール(200μl)を各ウェルに加え、プレートを再び密封し、30分間振とうして全残留物を溶解させた。プレートを再び開き、無水エタノール中のヒドロキシリルアミン塩酸塩(200μlの1.0M溶液)を手で各ウェルに加えた。プレートをテフロン(登録商標)シートおよびゴムガスケットで密封し、2個のアルミニウムブロックの間にしっかりと固定し、振とうし、80℃で16時間加熱し、蒸発乾固した。

ジメチルスルホキシド(300μl)を各ウェルに加え、プレートを密封し、30分間振とうして全残留物を溶解させた。プレートを開き、水(150μl)を手で加え、プレートを密封し、手で1分間振とうした。

室温でPhenomenex Luna C18, 10μm HPLCカラム(内径150×10mm)における分取用逆相クロマトグラフィーを行なった。カラム流量は8ml/分であった。使用した移動相は0.05%(v/v)ジエチルアミンで緩衝化した二成分アセトニトリル/水である。最初のクロマトグラフィー条件を0%アセトニトリルに設定した。試料の分離はアセトニトリル濃度を11.60分間にわたって70%まで増加させ、それをさらに0.5分間維持し、さらに2.5分間カラムを再び0%アセトニトリルに戻すことにより行なった。デュアル感度200、ピーク感度30およびピーク幅0.3分に設定したUVトリガーにより225nmおよび254nmの波長でフラクションを集めた。

### 【0221】

QC分析

30

40

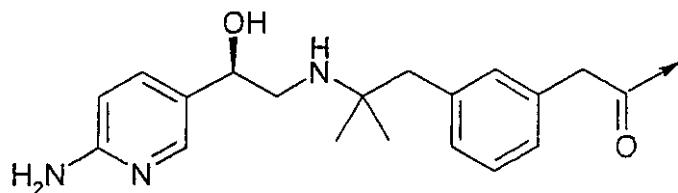
50

登録前にすべての精製した化合物をLC-MS分析により分析した。2つの検出法、UV(DIAD)およびELSDを使用した。

室温でWaters 1525 LCバイナリーポンプを使用してPhenomenex Luna C18, 5 μm, HPLCカラム(内径30×4.6mm)における分析用逆相クロマトグラフィーを行なった。カラム流量は2.5ml/分であった。使用した移動相は0.05%(v/v)酢酸アンモニウムで緩衝化した二成分アセトニトリル/水である。最初のクロマトグラフィー条件を5%アセトニトリルに設定した。グラジエントの設定はアセトニトリル濃度を3分間にわたって95%まで増加させ、それをさらに0.5分間維持し、さらに1.0分間カラムを再び5%アセトニトリルに戻すことにより行なった。Waters 2488デュアル波長検出器を使用して225nmおよび254nmのデュアル波長で検出した。

【0222】

【表3】



実施例	名 称	質量	検出器	保持時間	
40	2-[3-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル]フェニル]-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)アセトアミド	464.24	ELSD	1.35	
41	2-[3-{(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド	434.23	ELSD	1.3	
42	2-[3-{(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)フェニル]-N-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド	468.19	ELSD	1.46	

10

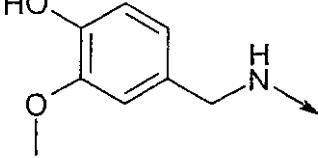
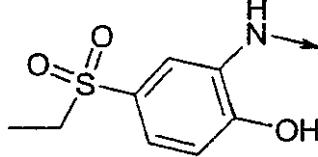
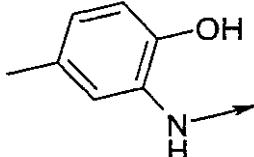
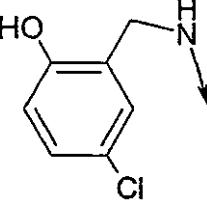
20

30

40

【0223】

【表4】

43	2-[3-{(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンジル)アセトアミド	478.26	ELSD	1.25		10
44	2-[3-{(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシフェニル]アセトアミド	526.22	ELSD	1.25		20
45	2-[3-{(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)アセトアミド	448.25	DAD: 225	1.52		30
46	2-[3-{(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジル)アセトアミド	482.21	ELSD	1.55		40

【0224】

【表5】

47	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-(4-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)アセトアミド	510.26	ELSD	1.89	
48	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチルアセトアミド	492.27	ELSD	1.25	
49	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-エチル-N-(3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド	462.26	DAD: 255	1.45	
50	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-[2-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド	506.29	ELSD	1.4	

【表6】

51	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ)-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-{[4'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル}アセトアミド	538.29	ELSD	1.49		10
52	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ)-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-(2,4-ジクロロ-6-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	516.17	DAD: 255	1.9		20
53	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ)-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]アセトアミド	542.27	ELSD	1.59		30 40

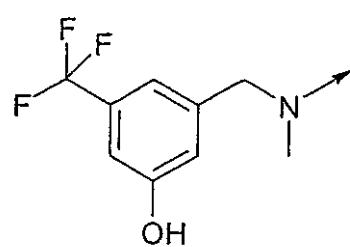
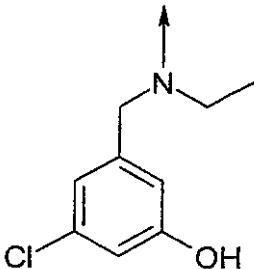
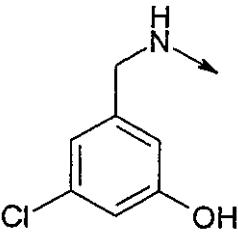
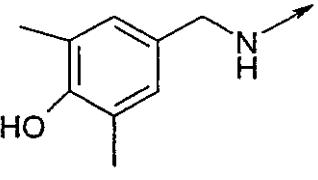
【0226】

【表7】

54	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-[(4'-ヒドロキシ-3-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]アセトアミド	538.29	ELSD	1.7		10
55	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-(2-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)-N-エチルアセトアミド	510.24	DAD: 255	1.67		20
56	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-[(2'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-2-イル)メチル]アセトアミド	524.28	ELSD	1.73		30

【0227】

【表8】

57	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)フェニル]-N-[3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロローメチル)ベンジル]-N-メチルアセトアミド	530.25	ELSD	1.77		10
58	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)フェニル]-N-(3-クロロ-5-ヒドロキシ-ベンジル)-N-エチルアセトアミド	510.24	ELSD	1.65		20
59	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)フェニル]-N-(3-クロロ-5-ヒドロキシ-ベンジル)アセトアミド	482.21	ELSD	1.52		30
60	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)フェニル]-N-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンジル)アセトアミド	476.28	ELSD	1.49		40

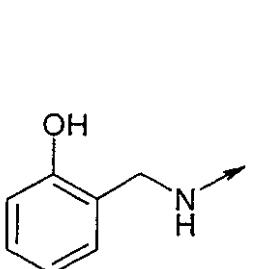
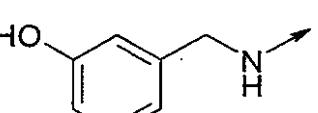
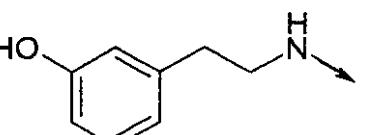
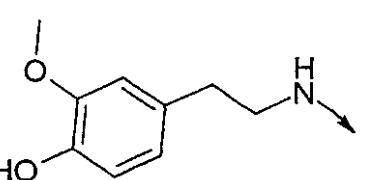
【0228】

【表9】

61	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)フェニル]-N-[2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド	462.26	ELSD	1.46		10
62	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)フェニル]-N-ベンジル-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド	524.3	ELSD	1.75		20
63	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)フェニル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド	462.3	ELSD	1.26		30
64	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)フェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	448.3	ELSD	1.33		40

【0229】

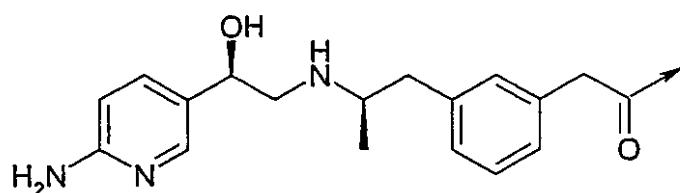
【表10】

65	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ)-2-メチルプロピル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	448.3	ELSD	1.38		10
66	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ)-2-メチルプロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	448.3	ELSD	1.33		20
67	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ)-2-メチルプロピル)フェニル]-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-エチル]アセトアミド	462.3	ELSD	1.41		30
68	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-2-メチルプロピル)フェニル]-N-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]アセトアミド	492.3	ELSD	1.29		40

【0230】

【表11】

69	メチル4-({[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]アセチル}アミノ)-3-ヒドロキシベンゾエート	492.2	ELSD	1.57	
70	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-(5-t-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)アセトアミド	490.3	ELSD	1.85	
71	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)アセトアミド	448.3	ELSD	1.54	



10

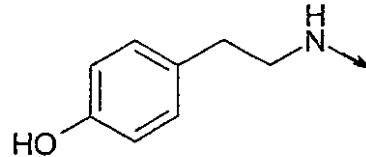
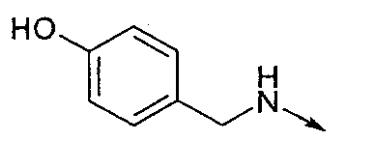
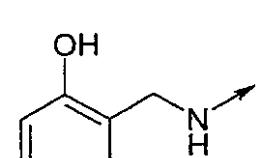
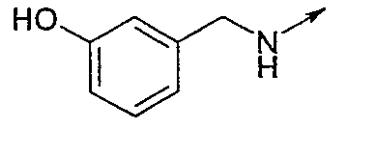
20

30

40

【0231】

【表12】

実施例	名 称	質量	検出器	保持時間	
72	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド	448.25	ELSD	1.3	
73	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	434.23	ELSD	1.16	
74	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	434.23	DAD: 225	1.35	
75	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	434.23	ELSD	1.23	

10

20

30

40

【0232】

【表13】

76	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド	448.25	ELSD	1.34		10
77	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]アセトアミド	478.26	ELSD	1.24		20
78	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(5-t-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)アセトアミド	476.28	ELSD	1.82		30
79	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)アセトアミド	434.23	DAD: 255	1.52		40

【0233】

【表14】

80	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)アセトアミド	450.23	ELSD	1.25	
81	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アセトアミド	464.24	ELSD	1.3	
82	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシフェニル]アセトアミド	512.21	ELSD	1.22	
83	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)アセトアミド	434.23	ELSD	1.47	

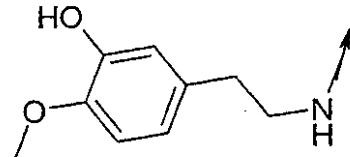
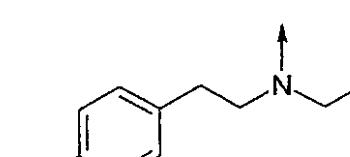
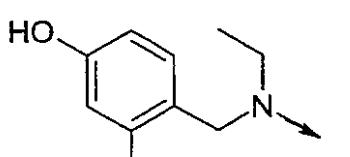
【0 2 3 4】

【表15】

84	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アセトアミド	434.23	DAD: 225	1.24		10
85	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	468.19	ELSD	1.5		20
86	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]メチルアセトアミド	478.26	ELSD	1.26		30
87	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド	492.27	DAD: 225	1.35		40

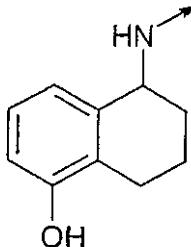
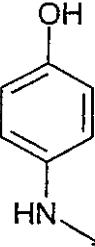
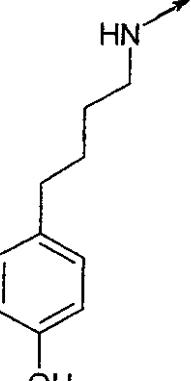
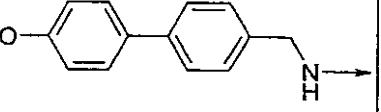
【0235】

【表16】

88	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]アセトアミド	478.26	ELSD	1.29		10
89	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド	476.28	ELSD	1.52		20
90	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-N-エチルアセトアミド	496.22	ELSD	1.56		30

【0236】

【表17】

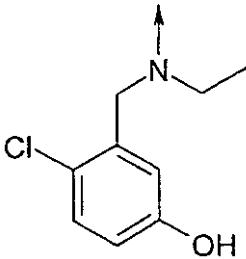
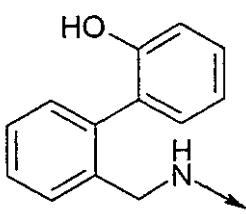
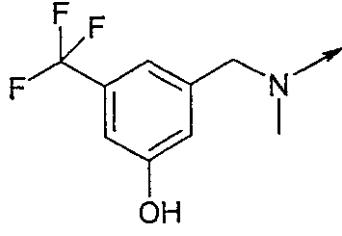
91	2-[3-((2R)-2- {[(2R)-2-(6-アミ ノピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシエ チル]アミノ}プロピ ル)フェニル]-N-(5 -ヒドロキシ- 1,2,3,4-テトラヒド ロナフタレン-1-イ ル)アセトアミド	474.26	ELSD	1.36		10
92	2-[3-((2R)-2- {[(2R)-2-(6-アミ ノピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシエ チル]アミノ}プロピ ル)フェニル]-N-(4 -ヒドロキシフェニ ル)アセトアミド	420.22	ELSD	1.19		20
93	2-[3-((2R)-2- {[(2R)-2-(6-アミ ノピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシエ チル]アミノ}プロピ ル)フェニル]-N-[4 -(4-ヒドロキシフェ ニル)ブチル]アセト アミド	476.28	DAD: 255	1.42		30
94	2-[3-((2R)-2- {[(2R)-2-(6-アミ ノピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシエ チル]アミノ}プロピ ル)フェニル]-N- [(4'-ヒドロキシ- 1,1'-ビフェニル-4 -イル)メチル]アセト アミド	510.26	ELSD	1.51		40

【0237】

【表18】

95	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-{[4'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル}アセトアミド	524.28	ELSD	1.53		10
96	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(2,4-ジクロロ-6-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	502.15	ELSD	1.74		20
97	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-((3-フルオロ-4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル)アセトアミド	528.25	ELSD	1.64		30
98	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[4'-ヒドロキシ-3-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル]アセトアミド	524.28	ELSD	1.59		40

【表19】

99	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-(2-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)-N-エチルアセトアミド	496.22	ELSD	1.7	
100	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[(2'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-2-イル)メチル]アセトアミド	510.26	ELSD	1.61	
101	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)フェニル]-N-[3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロローメチル)ベンジル]-N-メチルアセトアミド	516.23	ELSD	1.69	

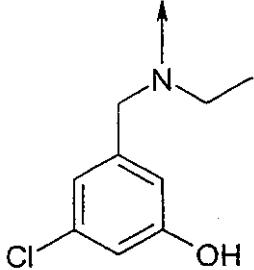
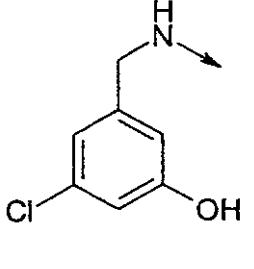
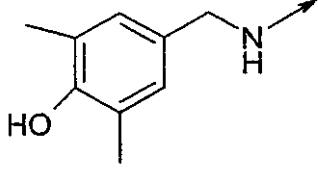
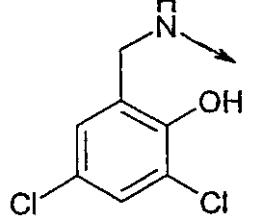
【0239】

10

20

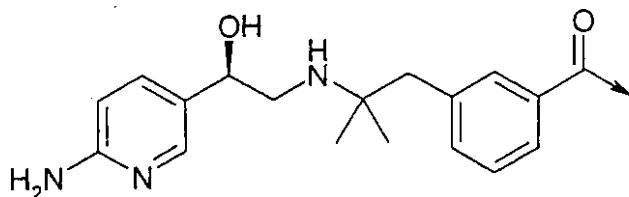
30

【表20】

102	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ)プロピル)フェニル]-N-(3-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)-N-エチルアセトアミド	496.22	ELSD	1.6		10
103	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ)プロピル)フェニル]-N-(3-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	468.2	ELSD	1.4		20
104	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ)プロピル)フェニル]-N-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンジル)アセトアミド	462.3	ELSD	1.35		30
105	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ)プロピル)フェニル]-N-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジル)アセトアミド	502.2	ELSD	1.76		40

【0240】

【表21】



実施例	名 称	質量	検出器	保持時間	
106	3-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}-2-メチルプロピル-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド	448.25	ELSD	1.26	
107	3-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}-2-メチルプロピル-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	434.23	ELSD	1.34	
108	3-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}-2-メチルプロピル-N-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	434.23	ELSD	1.43	

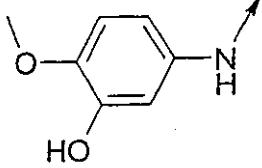
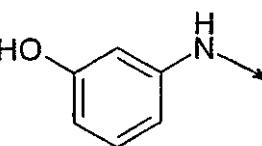
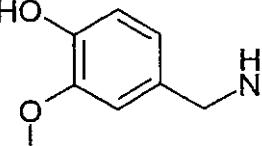
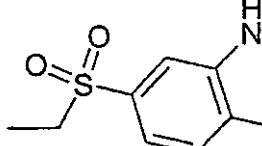
【0241】

【表22】

109	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド	448.25	ELSD	1.32		10
110	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]ベンズアミド	478.26	ELSD	1.4		20
111	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ベンズアミド	434.23	ELSD	1.44		30
112	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-[2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)エチル]ベンズアミド	508.27	ELSD	1.34		40

【0242】

【表23】

113	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ベンズアミド	450.23	ELSD	1.27		10
114	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-(3-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド	420.22	ELSD	1.4		20
115	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)ベンズアミド	464.24	ELSD	1.25		30
116	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシフェニル]ベンズアミド	512.21	ELSD	1.24		40

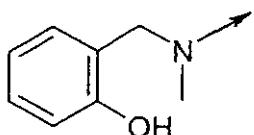
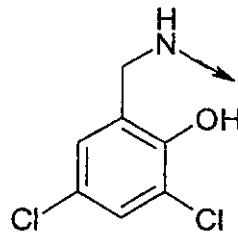
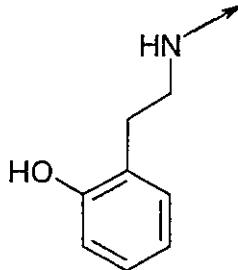
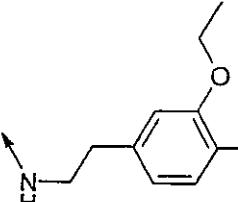
【0243】

【表24】

117	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)ベンズアミド	434.23	ELSD	1.26		10
118	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	468.19	ELSD	1.69		20
119	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-(4-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)ベンズアミド	496.25	ELSD	1.84		30
120	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド	478.26	ELSD	1.29		40

【0244】

【表25】

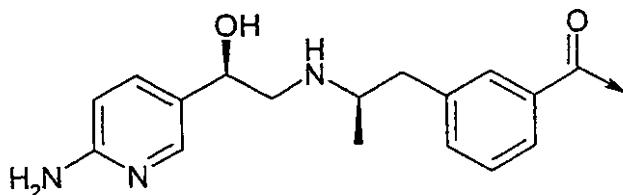
121	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-(2-ヒドロキシベンジル)-N-メチルベンズアミド	448.25	ELSD	1.43		10
122	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	502.15	DAD: 225	1.82		20
123	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-[2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド	448.25	ELSD	1.41		30
124	3-(2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}-2-メチルプロピル)-N-[2-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド	492.27	ELSD	1.34		40

【0245】

【表26】

125	3-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ)-2-メチルプロピル)-N-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]ベンズアミド	478.26	ESLD	1.09		10
126	2-[3-(2-{(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル}-アミノ)-2-メチルプロピル)-ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-オール	474.26	ESLD	1.28		20
127	3-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ)-2-メチルプロピル)-N-[(4'-ヒドロキシ-3-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ベンズアミド	524.28	ESLD	1.48		30
128	3-[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ)-2-メチルプロピル)-N-[(3'ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-2-イル)メチル]ベンズアミド	510.26	ESLD	1.25		40

【表27】



実施例	名 称	質量	検出器	保持時間	
129	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-N-(5-クロロロ-2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	454.2	ELSD	1.63	
130	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチルベンズアミド	464.2	ELSD	1.25	
131	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-N-(2-ヒドロキシベンジル)-N-メチルベンズアミド	434.2	ELSD	1.4	

【0247】

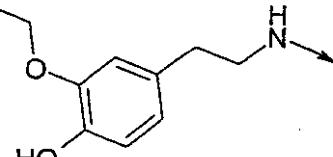
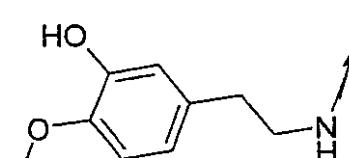
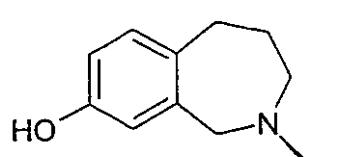
10

20

30

40

【表28】

132	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[2-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド	478.3	ELSD	1.36		10
133	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]ベンズアミド	464.2	ELSD	1.39		20
134	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-オール	460.3	ELSD	1.39		30

【0248】

【表29】

135	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-エチル-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド	462.3	ELSD	1.45		10
136	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(2-クロロ-4-ヒドロキシペニジル)-N-エチルベンズアミド	482.2	ELSD	1.49		20
137	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(5-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンズアミド	460.3	ELSD	1.48		30
138	2-{4-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル}フェノール	475.3	ELSD	1.46		40

【0249】

【表30】

139	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド	406.2	ELSD	1.24	
140	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]ベンズアミド	462.3	ELSD	1.44	
141	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[(4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ベンズアミド	496.3	ELSD	1.54	
142	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[(4'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]ベンズアミド	510.3	ELSD	1.54	

【0250】

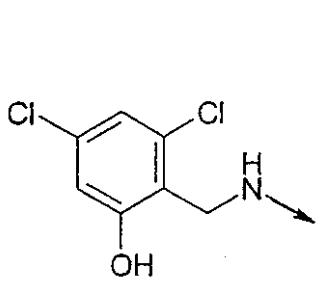
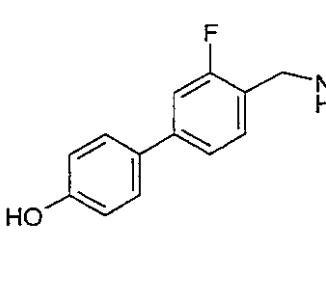
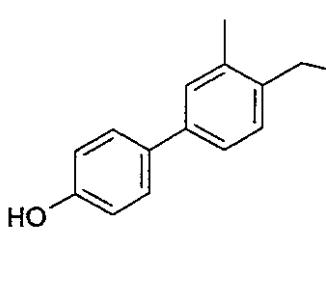
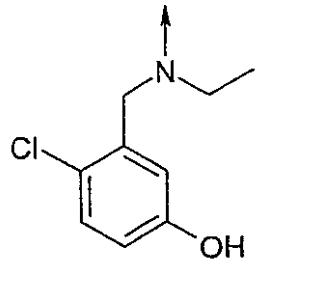
10

20

30

40

【表31】

143	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(2,4-ジクロロ-6-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	488.1	ELSD	1.79		10
144	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[(3-フルオロ-4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ベンズアミド	514.2	ELSD	1.69		20
145	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[(4'-ヒドロキシ-3-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ベンズアミド	510.3	ELSD	1.61		30
146	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(2-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)-N-エチルベンズアミド	482.2	ELSD	1.63		40

【0251】

【表32】

147	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[(2'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-2-イル)メチル]ベンズアミド	496.3	ELSD	1.64		10
148	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[(4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-2-イル)メチル]ベンズアミド	496.3	ELSD	1.59		20
149	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロオローメチル)ベンジル]ベンズアミド	502.2	ELSD	1.65		30
150	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(3-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)-N-エチルベンズアミド	482.2	ELSD	1.55		40

【0252】

【表33】

151	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(3-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	454.2	ELSD	1.44	
152	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[4'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル]ベンズアミド	496.3	ELSD	1.63	
153	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンジル)ベンズアミド	448.3	ELSD	1.35	
154	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	488.1	ELSD	1.88	

10

20

30

40

【0253】

【表34】

155	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-エチル]ベンズアミド	434.2	ELSD	1.37	
156	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ベンズアミド	436.21	ELSD	1.23	
157	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(3-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド	406.2	ELSD	1.31	
158	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)ベンズアミド	450.23	ELSD	1.31	
159	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシフェニル]ベンズアミド	498.19	ELSD	1.17	

10

20

30

40

【表35】

160	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンズアミド	420.22	ELSD	1.57	
161	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)ベンズアミド	420.22	ELSD	1.2	
162	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド	434.23	ELSD	1.25	
163	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	420.22	ELSD	1.18	
165	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	420.22	ELSD	1.49	

10

20

30

40

【表 3-6】

168	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-(3-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド	420.22	ELSD	1.23	
169	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ}プロピル)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド	434.23	ELSD	1.34	

10

20

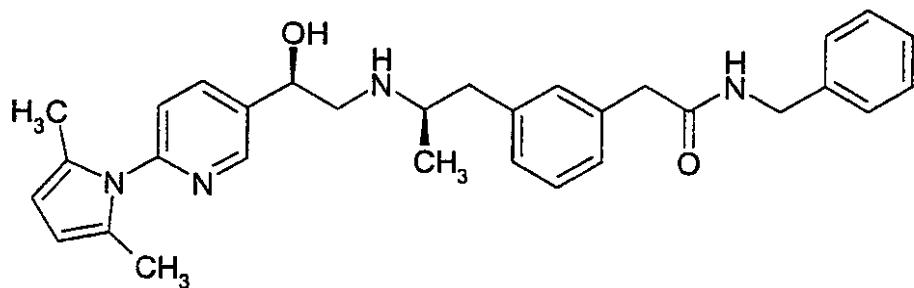
【 0 2 5 6 】

製造例

製造例 1

N - ベンジル - 2 - [3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - プロピル) - フェニル] - アセトアミド

30



N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中における製造例21からの酸(200mg、0.41ミリモル)、0-ベンゾトリニアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(114mg、0.48ミリモル)、トリエチルアミン(1.0ml、7.17ミリモル)およびベンジルアミン(52mg、0.48ミリモル)の溶液を窒素雰囲気下、室温で40時間攪拌した。反応混合物を水(3ml)で希釈し、酢酸エチル(2×10ml)で抽出した。合一した有機抽出物を乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮した。ジクロロメタン：メタノール：アンモニア(容量で100:0:0から94:6:0.5まで変える)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を淡黄色の油状物(148mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.52 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.30 - 7.09 (10H, m), 5.82 (2H, s), 4.86 (1H, m), 4.34 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.01 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.03 (6H, s), 1.08 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI) :  $m/z$  [M + H] $^+$  497.

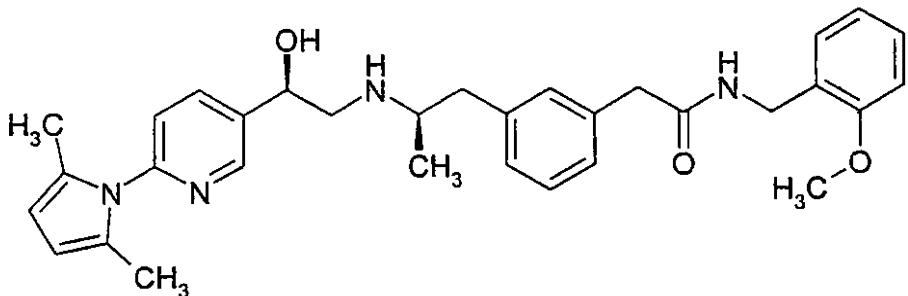
40

50

## 製造例2

2 - [3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - プロピル) - フェニル] - N - (2 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド

## 【化70】



10

適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.51 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.29 - 6.83 (9H, m), 5.81 (2H, s), 4.81 (1H, m), 4.34 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.52 (2H, s), 2.95 (1H, s), 2.85 (2H, m), 2.74 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.03 (6H, s), 1.06 (3H, d) ppm.  
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 527.

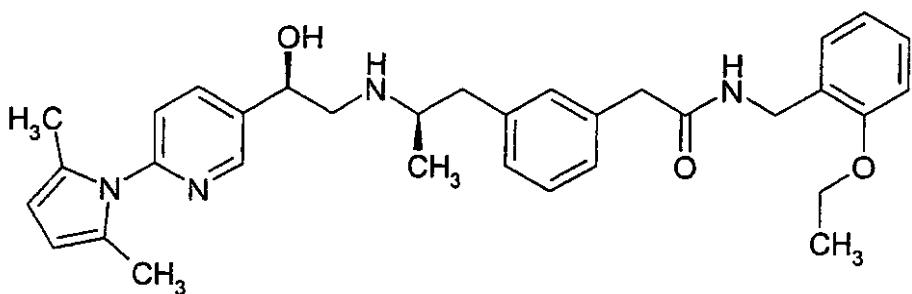
20

## 【0258】

## 製造例3

2 - [3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - プロピル) - フェニル] - N - (2 - エトキシ - ベンジル) - アセトアミド

## 【化71】



30

適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.50 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.29 - 6.80 (9H, m), 5.82 (2H, s), 4.83 (1H, m), 4.35 (2H, s), 3.99 (2H, q), 3.52 (2H, s), 2.96 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.03 (6H, s), 1.33 (3H, t), 1.06 (3H, d) ppm.  
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 541.

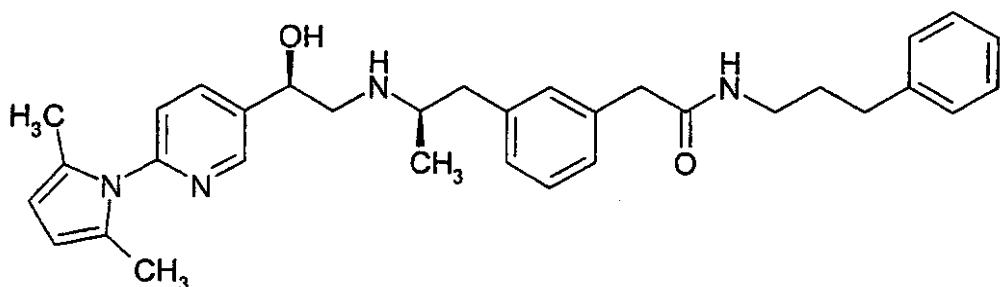
40

## 【0259】

## 製造例4

2 - [3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - プロピル) - フェニル] - N - (3 - フェニル - プロピル) - アセトアミド

## 【化72】



10

適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.52 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.28 - 7.08 (10H, m), 5.82 (2H, s), 4.82 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.19 (2H, m), 3.00 (1H, m), 2.86 - 2.77 (3H, m), 2.60 - 2.54 (3H, m), 2.03 (6H, s), 1.77 (2H, m), 1.05 (3H, d) ppm.

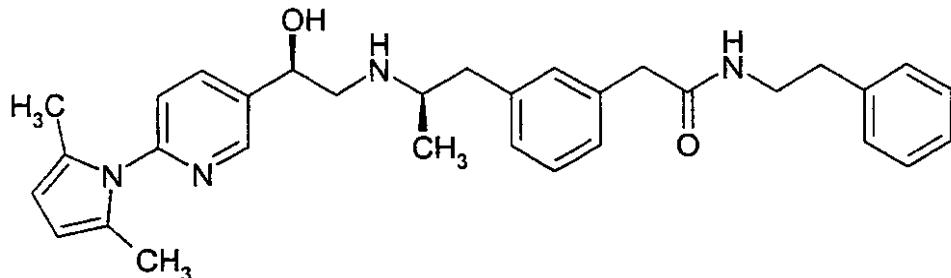
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 525。

## 【0260】

## 製造例5

2 - [3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - プロピル) - フェニル] - N - フェネチル - アセトアミド 20

## 【化73】



30

適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.51 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.29 - 7.08 (10H, m), 5.81 (2H, s), 4.83 (1H, m), 3.44 (2H, s), 2.99 (1H, m), 2.85 (3H, m), 2.77 (4H, m), 2.60 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.08 (3H, d) ppm.

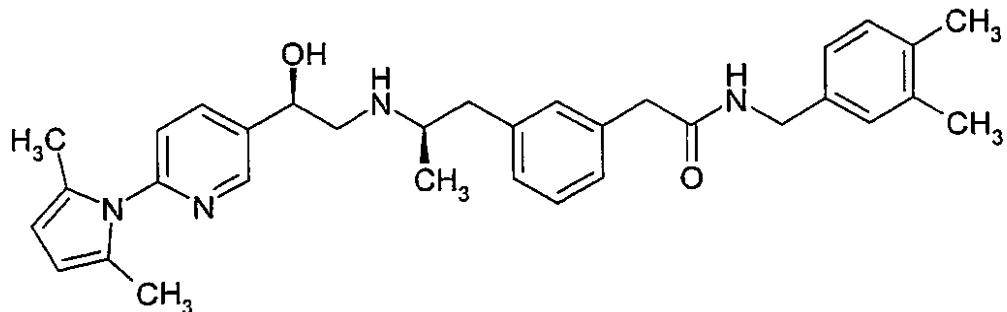
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 511。

## 【0261】

## 製造例6

N - (3,4 - ジメチル - ベンジル) - 2 - [3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - プロピル) - フェニル] - アセトアミド 40

## 【化74】



10

適当なアミンを使用して製造例1の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.55 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.32 - 6.90 (8H, m), 5.81 (2H, s), 4.90 (1H, m), 4.25 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.18 (1H, m), 3.00 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.02 (6H, s), 1.06 (3H, d) ppm.

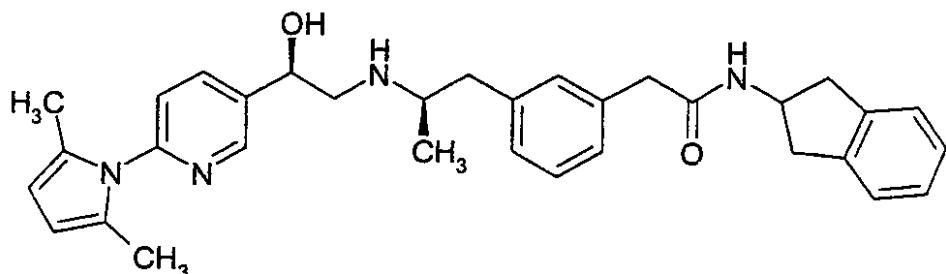
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 525.

## 【0262】

## 製造例7

2 - [3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - プロピル) - フェニル] - N - インダン - 2 - イル - アセトアミド 20

## 【化75】



30

適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.57 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.33 - 7.10 (9H, m), 5.82 (2H, s), 4.94 (1H, m), 4.55 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.31 - 2.66 (9H, m), 2.04 (6H, s), 1.17 (3H, d) ppm.

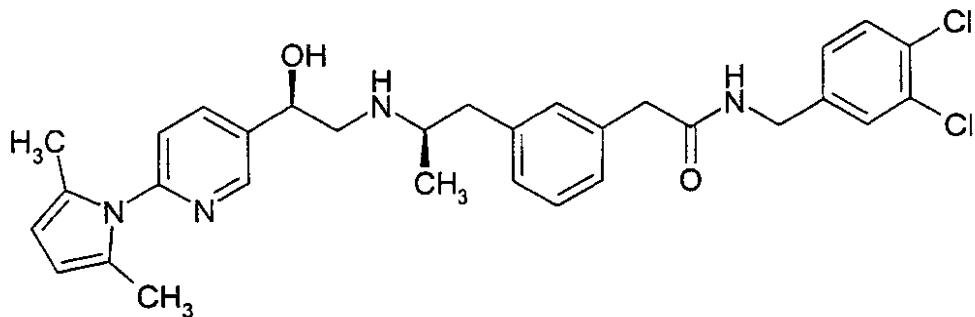
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 523.

## 【0263】

## 製造例8

N - (3,4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - [3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - プロピル) - フェニル] - アセトアミド 40

## 【化76】



10

アミンとして3,4-ジクロロベンジルアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.56 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.59 - 7.13 (8H, m), 5.82 (2H, s), 4.92 (1H, m), 4.32 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.20 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.15 (3H, d) ppm.

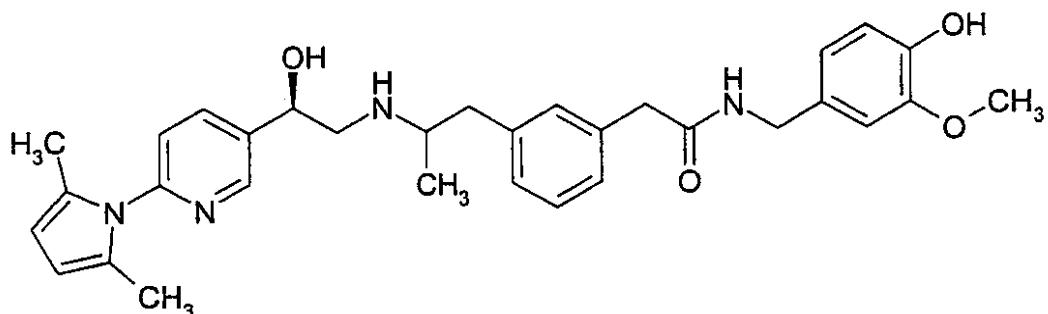
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 541 / 543.

## 【0264】

## 製造例9

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - プロピル) - フェニル] - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド 20

## 【化77】



30

製造例30からの酸および適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.47 (1H, m), 7.78 - 7.75 (1H, m), 7.28 - 7.24 (1H, m), 7.17 - 7.08 (3H, m), 6.86 - 6.61 (4H, m), 6.01 - 5.94 (3H, m), 4.72 - 4.57 (1H, m), 4.34 - 4.25 (2H, m), 3.80 (3H, m), 3.58 - 3.56 (2H, m), 3.10 - 2.57 (5H, m), 2.09 (6H, s), 1.13 (3H, t) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 543, [M + Na]<sup>+</sup> 565, [M - H]<sup>-</sup> 541.

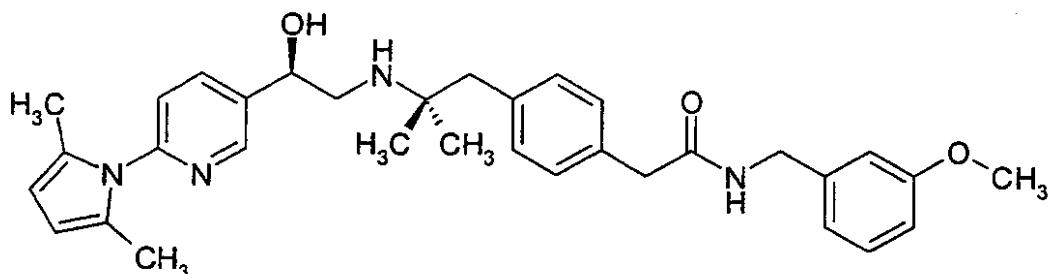
40

## 【0265】

## 製造例10

2 - [4 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - N - (3 - メトキシ - ベンジル) - アセトアミド

## 【化78】



製造例36からの酸および適当なアミンを使用して製造例1の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の泡状物として得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.58 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.20 (4H, m), 7.18 (2H, m), 6.78 (2H, m), 6.72 (1H, s), 5.98 (1H, bs), 5.85 (2H, s), 4.62 (1H, dd), 4.38 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.00 (1H, dd), 2.65 (3H, m), 2.08 (6H, s), 1.11 (3H, s), 1.10 (3H, s) ppm.

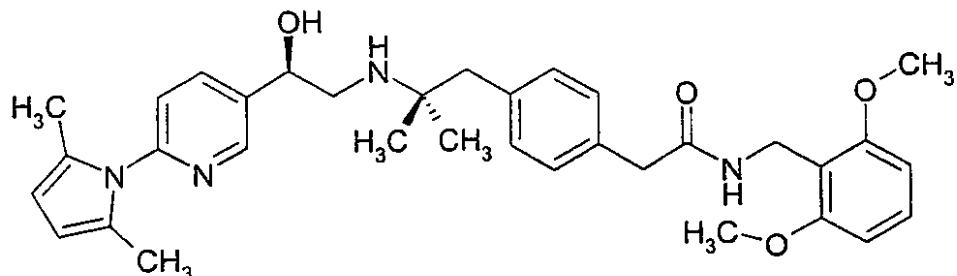
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 541。

## 【0266】

## 製造例11

N - (2,6 - ジメトキシ - ベンジル) - 2 - [4 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - アセトアミド 20

## 【化79】



30

製造例36からの酸および適当なアミンを使用して製造例1の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.58 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.20 - 7.10 (6H, m), 6.50 (2H, d), 6.00 (1H, s), 5.90 (2H, s), 4.70 (1H, dd), 4.50 (2H, d), 3.73 (6H, s), 3.50 (2H, s), 3.05 (1H, dd), 2.72 (3H, m), 2.10 (6H, s), 1.11 (3H, s), 1.10 (3H, s) ppm.

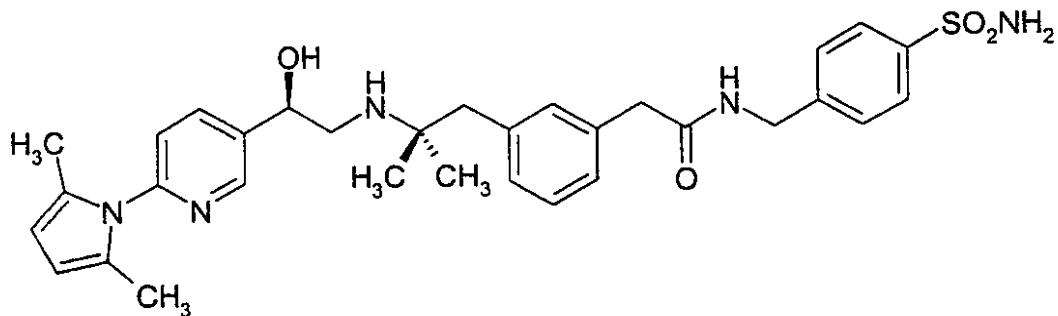
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 571。

## 【0267】

## 製造例12

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - N - (4 - スルファンモイル - ベンジル) - アセトアミド 40

## 【化80】



10

製造例34からの酸および適当なアミンを使用して製造例1の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.58 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.79 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.18 (2H, m), 7.13 (1H, d), 5.82 (2H, s), 4.81 (1H, 溶媒により部分的に不明瞭), 4.42 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.91 - 2.88 (2H, m), 2.78 - 2.66 (2H, m), 2.04 (6H, s), 1.07 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 590, [M - H]<sup>-</sup> 588.

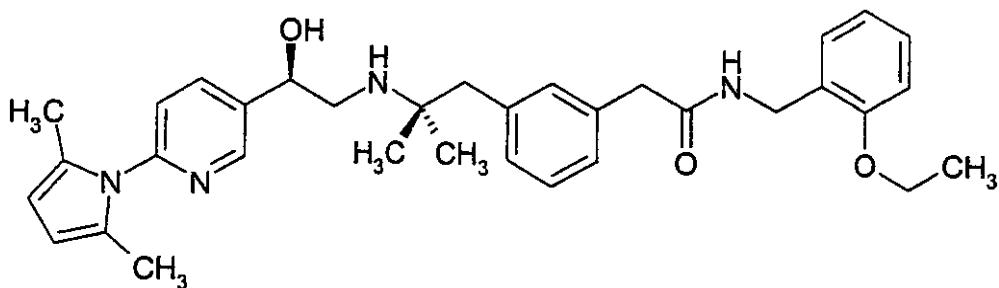
## 【0268】

## 製造例13

20

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - N - (2 - エトキシ - ベンジル) - アセトアミド

## 【化81】



30

製造例34からの酸および適当なアミンを使用して製造例1の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.58 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.25 - 7.10 (5H, m), 6.91 - 6.80 (3H, m), 5.80 (2H, s), 4.92 (1H, 溶媒により部分的に不明瞭), 4.38 (2H, s), 4.02 (2H, q), 3.55 (2H, s), 2.90 - 2.82 (2H, m), 2.78 - 2.65 (2H, m), 2.03 (6H, s), 1.03 (3H, t), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 555.

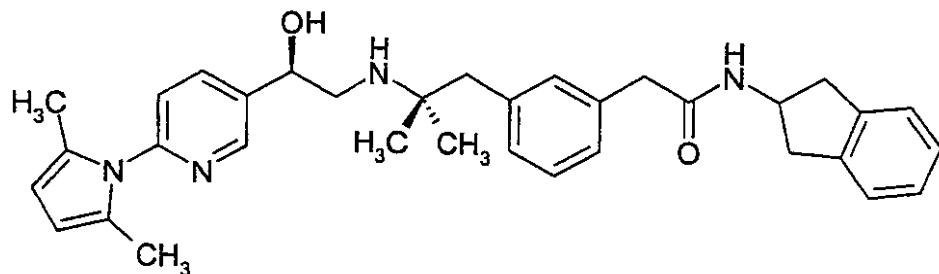
40

## 【0269】

## 製造例14

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - N - インダン - 2 - イル - アセトアミド

## 【化82】



製造例34からの酸および適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。 10

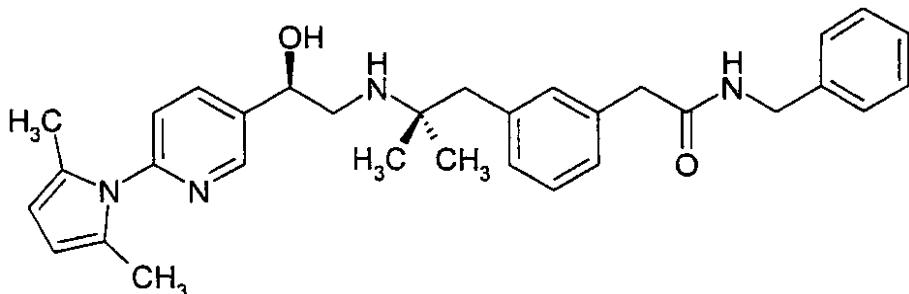
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.58 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.25 - 7.08 (8H, m), 5.81 (2H, s), 4.55 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.25 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.98 - 2.90 (7H, m), 2.00 (6H, s), 1.10 (3H, s), 1.09 (3H, s) ppm.  
LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 537.

## 【0270】

## 製造例15

N - ベンジル - 2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - アセトアミド 20

## 【化83】



製造例34からの酸および適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。 30

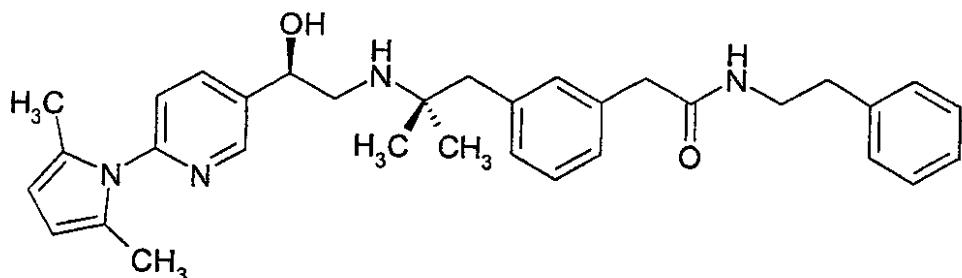
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.58 (1H, s), 8.03 - 8.00 (1H, m), 7.31 - 7.10 (10H, m), 5.82 (2H, s), 4.82 (1H, m, 溶媒により部分的に不明瞭), 4.35 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.94 - 2.84 (2H, m), 2.77 - 2.66 (2H, dd), 2.04 (6H, s), 1.07 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm.  
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 511, [M + Na]<sup>+</sup> 533, [M - H]<sup>-</sup> 509.

## 【0271】

## 製造例16

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - N - フェネチル - アセトアミド 40

## 【化84】



製造例34からの酸および適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.58 (1H, s), 8.03 - 8.01 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.24 - 7.09 (9H, m), 5.82 (2H, s), 4.85 (1H, m, 溶媒により不明瞭), 3.45 (2H, s), 3.41 - 3.38 (2H, m), 2.94 - 2.86 (2H, m), 2.78 - 2.66 (4H, m), 2.04 (6H, s), 1.08 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm。

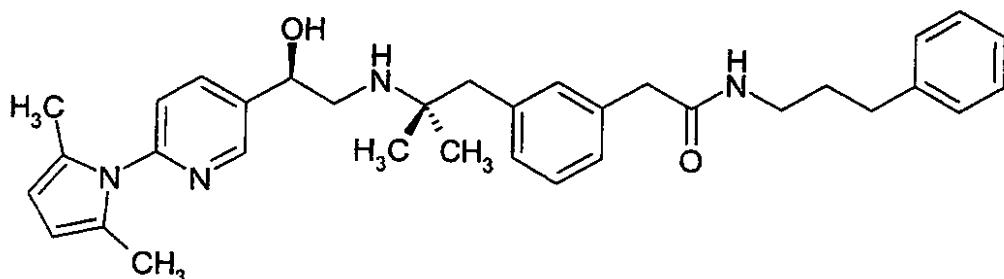
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 525, [M + Na]<sup>+</sup> 547, [M - H]<sup>-</sup> 523。

## 【0272】

製造例17

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - N - (3 - フェニル - プロピル) - アセトアミド 20

## 【化85】



製造例34からの酸および適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.58 (1H, s), 8.02 - 8.00 (1H, m), 7.31 - 7.11 (10H, m), 5.82 (2H, s), 4.82 (1H, 溶媒により部分的に不明瞭), 3.49 (2H, s), 3.20 - 3.17 (2H, m), 2.94 - 2.85 (2H, m), 2.79 - 2.67 (2H, m), 2.59 - 2.55 (2H, m), 2.04 (6H, s), 1.81 - 1.74 (2H, m), 1.08 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm。

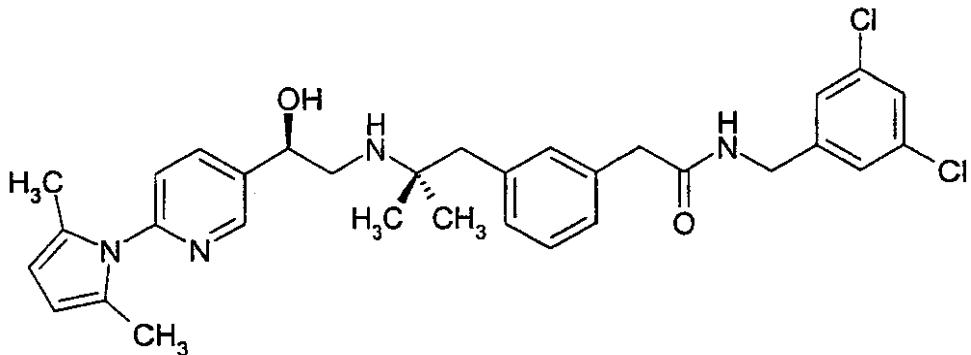
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 539, [M + Na]<sup>+</sup> 561, [M - H]<sup>-</sup> 537。

## 【0273】

製造例18

N - (3,5 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - アセトアミド 40

## 【化86】



10

製造例34からの酸および適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.59 (1H, s), 8.03 - 8.01 (1H, m), 7.32 - 7.11 (8H, m), 5.82 (2H, s), 4.83 (1H, m, 溶媒により部分的に不明瞭), 4.32 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.95 - 2.84 (2H, m), 2.79 - 2.67 (2H, dd), 2.04 (6H, s), 1.07 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 579 / 581, [M + Na]<sup>+</sup> 601 / 603, [M - H]<sup>-</sup> 577 / 579.

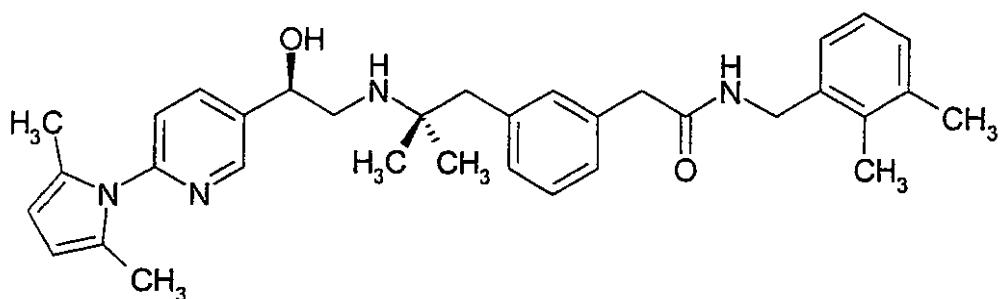
20

## 【0274】

## 製造例19

N - (2,3 - ジメチル - ベンジル) - 2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - アセトアミド

## 【化86】



30

製造例34からの酸および適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.61 (1H, s), 8.05 - 8.03 (1H, m), 7.32 - 6.95 (8H, m), 5.83 (2H, s), 4.95 - 4.92 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.05 - 3.03 (2H, m), 2.86 - 2.76 (2H, dd), 2.24 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.04 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.13 (3H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 539, [M + Na]<sup>+</sup> 561, [M - H]<sup>-</sup> 537.

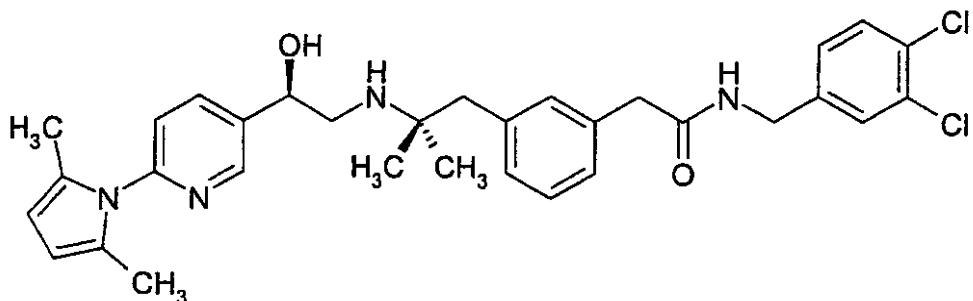
40

## 【0275】

## 製造例20

N - (3,4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - アセトアミド

## 【化88】



10

製造例34からの酸および適当なアミンを使用して製造例1に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.58 (1H, s), 8.03 - 8.01 (1H, m), 7.46 - 7.11 (8H, m), 5.82 (2H, s), 4.82 (1H, m, 溶媒により部分的に不明瞭), 4.32 (2H, s), 3.55 (2H, s), 2.94 - 2.84 (2H, m), 2.78 - 2.66 (2H, dd), 2.04 (6H, s), 1.06 (3H, s), 1.03 (3H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 579 / 581, [M + Na]<sup>+</sup> 601 / 603, [M - H]<sup>-</sup> 577 / 579.

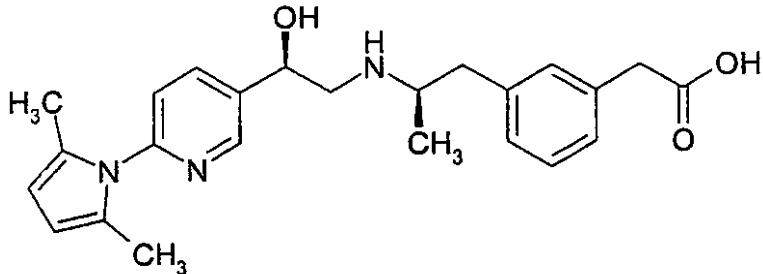
## 【0276】

## 製造例21

20

[3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - プロピル) - フェニル] - 酢酸

## 【化89】



30

テトラヒドロフラン(80ml)中における製造例22からのエステル(5.45g、12.93ミリモル)の溶液を1N水酸化リチウム(26ml、26ミリモル)で処理し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。1N塩化水素(26ml、26ミリモル)を加え、溶媒を真空中で除去した。残留物をトルエンと共に沸させて乾燥し、次にジクロロメタン：メタノール：880アンモニア(容量で90:10:1から80:20:3まで変える)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を無色の固体(3.7g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO<sub>d6</sub>) : δ = 8.54 (1H, bs), 7.92 - 7.90 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.07 - 7.00 (3H, m), 5.77 (2H, s), 4.77 - 4.74 (1H, m), 3.47 (2H, s), 2.91 - 2.75 (4H, m), 2.43 - 2.38 (1H, m), 2.01 (6H, s), 0.92 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 408.

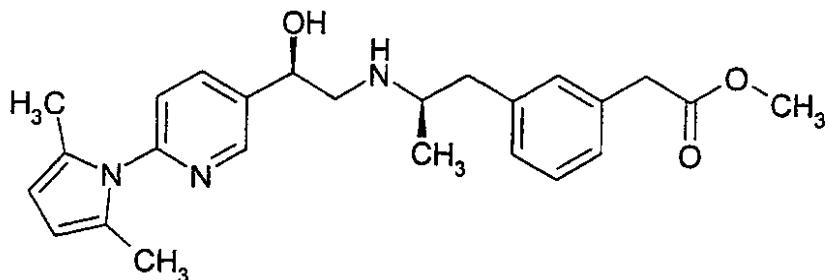
40

## 【0277】

## 製造例22

[3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - プロピル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル

## 【化90】



ジメチルスルホキシド(50mI)中における製造例27からのエポキシド(5.43gの66% b/w粗物質、3.58g、16.7ミリモル)および製造例23からのアミン(4.15g、20.02ミリモル)の溶液を窒素下、85℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、直接強力チオノン交換カラムに負荷した。カラムをメタノール(300mI)で溶離し、次に生成物をメタノール中の2Mアンモニア(100mI)で溶離した。溶媒を真空中で除去し、残留物をジクロロメタン：メタノール：880アンモニア(容量で100から98:2:0.2まで変える)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を薄いオレンジ色の油状物(5.45g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.54 (1H, bs), 7.79 (1H, dd), 7.31 - 7.22 (2H, m), 7.15 - 7.10 (3H, m), 5.82 (2H, s), 4.91 - 4.81 (1H, m, 溶媒により部分的に不明瞭), 3.67 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.04 - 2.96 (1H, m), 2.88 (2H, d), 2.81 - 2.74 (1H, m), 2.66 - 2.58 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.09 (3H, d) ppm.

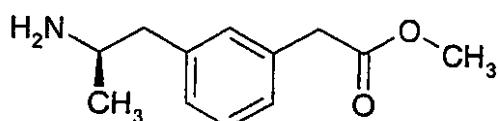
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 422, [M + Na]<sup>+</sup> 444, [M - H]<sup>-</sup> 420.

## 【0278】

## 製造例23

[3 - ((2R)-2-アミノ-プロピル)-フェニル]-酢酸メチルエステル塩酸塩

## 【化91】



30

製造例24からのアミン(7.69g、22ミリモル)およびギ酸アンモニウム(6.94g、110ミリモル)の溶液を20%水酸化パラジウム/木炭(2.00g)の存在下で75℃に加熱した。90分後、反応混合物を室温まで冷却し、arbocel(登録商標)を通してろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン(100mI)および880アンモニア(100mI)に分配し、有機相を分離した。水相をジクロロメタン(100mI)で抽出し、合一した有機抽出物を乾燥(硫酸マグネシウム)し、真空中で濃縮して表題化合物を無色の油状物(4.78g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.27 - 7.23 (1H, t), 7.13 - 7.09 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.12 - 3.05 (1H, m), 2.67 - 2.57 (2H, m), 1.06 (3H, d) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 208, [M + Na]<sup>+</sup> 230.

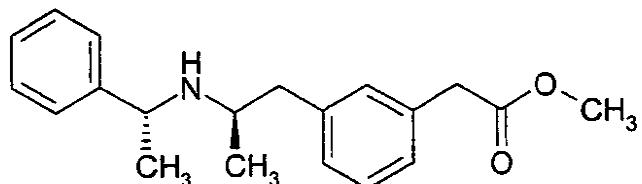
40

## 【0279】

## 製造例24

{3 - [(2R)-2-((1R)-1-フェニル-エチルアミノ)-プロピル]-フェニル} - 酢酸メチルエステル

## 【化92】



ジクロロメタン(400ml)における製造例25からのケトン(8.5g、41.2ミリモル)、(R)-メチルベンジルアミン(4.8ml、37.2ミリモル)、トリアセトキシホウ素化ナトリウム(11.6g、56ミリモル)および酢酸(2.2ml、38ミリモル)の溶液を室温で48時間攪拌した。10 飽和重炭酸ナトリウム水溶液(200ml)を加えて反応混合物を急冷し、泡立ちが止まるまで攪拌した。有機相を分離し、水相をジクロロメタン(100ml)で抽出した。合一した有機抽出物を乾燥(硫酸マグネシウム)し、真空下で濃縮した。ジクロロメタン：メタノール：88.0アンモニア(容量で99:1:0.1から95:5:0.5まで変える)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製してジアステレオマーの4:1混合物(R,R:主要成分)を淡黄色の油状物(8.71g)として得た。メタノール中の過剰の1M塩化水素で処理し、次に3回連続して結晶化(ジイソプロピルエーテル/メタノール)して表題化合物を無色の結晶性固体(5.68g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.52 - 7.48 (5H, m), 7.28 - 7.25 (1H, m), 7.18 - 7.16 (1H, m), 7.02 - 6.99 (2H, m), 4.59 (1H, q), 3.62 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.30 - 3.25 (1H, m), 3.26 - 3.15 (1H, m), 2.66 - 2.60 (1H, m), 1.68 (3H, d), 1.18, (3H, d) ppm.

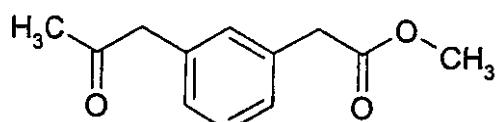
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 312, [M + Na]<sup>+</sup> 334.

## 【0280】

## 製造例25

[3-(2-オキソ-プロピル)-フェニル]-酢酸メチルエステル

## 【化93】



30

製造例26からの臭化物(15.0g、65.0ミリモル)、トリブチルスズメトキシド(28.3ml、98ミリモル)、酢酸イソプロペニル(10.8ml、98.0ミリモル)、酢酸パラジウム(II)(750mg、3.30ミリモル)およびトリ-オルト-トリルホスфин(2.0g、6.5ミリモル)の溶液と一緒にトルエン(75ml)中、100℃において窒素下で5時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を酢酸エチル(150ml)および4Mフッ化カリウム水溶液(90ml)で希釈し、15分間攪拌した。混合物をarbocel(登録商標)を通してろ過し、有機相を分離し、真空下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル：ペンタン：ジクロロメタン(容量で0:100:0から25:75:0、次に0:0:100まで変える)のグラジェント溶媒で溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を淡黄色の油状物(12.6g)として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.30 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.13 - 7.10 (2H, m), 3.69 (5H, s), 3.61 (2H, s), 2.15 (3H, s) ppm.

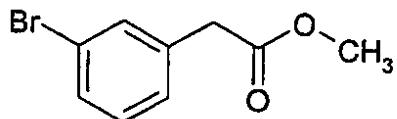
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 224, [M + Na]<sup>+</sup> 229.

## 【0281】

## 製造例26

(3-ブロモ-フェニル)-酢酸メチルエステル

## 【化94】



塩化アセチル(0.7ml、9.3ミリモル)を窒素下、0℃でメタノール(500ml)中における(3-ブロモ-フェニル)-酢酸(20.0g、93ミリモル)の溶液にゆっくりと加え、反応混合物を5時間にわたって室温まで徐々に加温した。溶媒を真空下で除去し、残留物をジクロロメタンに溶解し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮して表題化合物を無色の油状物(20.6g)として得た。  
10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.37 - 7.45 (2H, m), 7.24 - 7.17 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.59 (2H, s) ppm。

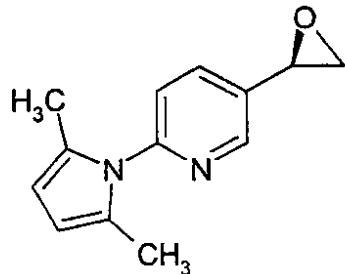
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + Na]<sup>+</sup> 253.

## 【0282】

製造例27

2-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-5-[(2R)-オキシラニル]ピリジン

## 【化95】



テトラヒドロフラン(20ml)中における製造例28からの塩化物(12.0g、48.1ミリモル)の溶液を窒素下、-30℃でt-ブチル-メチルエーテル(15ml)およびテトラヒドロフラン(30ml)中における(-)-B-クロロジイソピノカンフェニルボラン(20.1g、62.5ミリモル)の溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を-30℃で6時間攪拌し、過ホウ酸ナトリウム四水和物(7.4g、48.1ミリモル)、次にt-ブチル-メチルエーテル(50ml)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、2M水酸化ナトリウム水溶液(190ml)で処理し、さらに6時間攪拌した。有機相を分離し、水相を別のt-ブチル-メチルエーテル(50ml)で抽出した。合った有機抽出物を1M水酸化ナトリウム水溶液(50ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(50ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮した。残留物をペンタン:ジクロロメタン(容量で80:2から100:0まで変える)で溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して粗製エポキシド(65% b/w、11.0g)を得、それをさらに精製することなく使用した。  
30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.58 (1H, bs), 7.68 - 7.66 (1H, dd), 7.22 - 7.20 (1H, d), 3.97 - 3.96 (1H, m), 3.26 - 3.24 (1H, m), 2.91 - 2.89 (1H, m), 2.12 (6H, s) ppm  
40

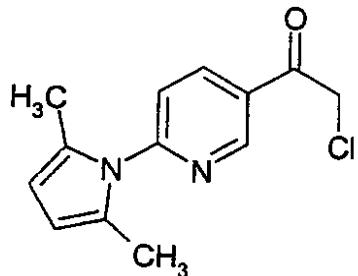
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 215, [M + Na]<sup>+</sup> 237.

## 【0283】

製造例28

2-クロロ-1-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-エタノン

## 【化96】



ヘキサン中の2.5M n-ブチルリチウム溶液(35ml、87.6ミリモル)を窒素下、-78℃で10分間にわたってt-ブチルメチルエーテル(300ml)中における製造例29からの臭化物(20.0g、79.7ミリモル)の溶液に加えた。反応混合物をさらに10分間攪拌し、t-ブチル-メチルエーテル(40ml)中の2-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-アセトアミド(12.1g、87.6ミリモル)をゆっくりと加えた。反応混合物を-78℃で20分間攪拌し、1M塩酸(200ml)を加えた。混合物を室温まで加温し、2時間攪拌し、有機相を分離した。水相をt-ブチルメチルエーテルで抽出し、合一した有機抽出物を水(100ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(100ml)および1M水酸化ナトリウム(100ml)で洗浄した。有機相を乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮し、残留油状物をペンタン：ジクロロメタン：メタノール(容量で75：25：0から0：99：1まで変える)で溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。残留物をペンタン：ジクロロメタンから再結晶して表題化合物を黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 9.11 (1H, s), 8.34 - 8.33 (1H, d), 7.32 - 7.30 (1H, d), 5.91 (2H, s), 4.66 (2H, s), 2.17 (6H, s) ppm.

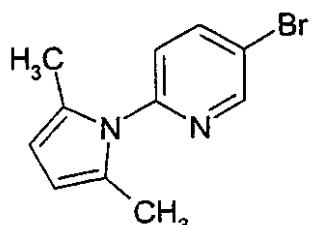
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M - H]<sup>+</sup> 247.

## 【0284】

## 製造例29

5-ブロモ-2-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン

## 【化97】



2,5-ヘキサンジオン(46.2g、0.41モル)を2-アミノ-5-ブロモピリジン(50.0g、0.29モル)の懸濁液に加え、反応混合物をDean & Stark条件下で24時間加熱還流した。p-トルエンスルホン酸(100mg)を加え、反応混合物をさらに18時間還流した。8mlの水を除去し、反応混合物を室温まで冷却し、水(100ml)で洗浄し、シリカゲルのプラグを通してトルエンで溶離した。溶離剤を真空下で濃縮し、残留物をペンタン：ジクロロメタン(容量で1:1)に溶解し、シリカゲルのプラグを通してペンタン：ジクロロメタン(容量で1:1)で溶離した。溶離剤を真空下で濃縮して赤色の液体を得、それを放置して固化させた。固体を再結晶(イソプロパノール)して表題化合物を淡黄色の固体(54.4g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.66 (1H, s), 7.93 - 7.92 (1H, d), 7.13 - 7.11 (1H, d), 5.91 (2H, s), 2.13 (6H, s) ppm.

LRMS (サーモスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 252.

## 【0285】

## 製造例30

[3-[(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-ピロール-1-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシ-エチルアミノ}-プロピル]-フェニル]酢酸

10

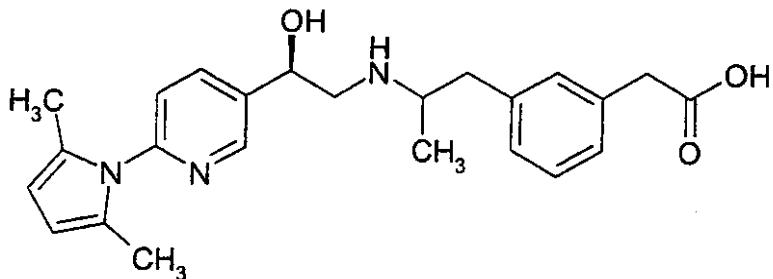
20

30

40

50

## 【化98】



10

製造例31からのエステルを使用して製造例21の方法を使用して製造して表題化合物を無色の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO<sub>d</sub>6) : δ = 8.55 (1H, s), 7.93 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.18 - 7.15 (1H, m), 7.10 - 7.03 (3H, m), 5.77 (2H, s), 4.87 - 4.80 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.01 - 2.89 (4H, m), 2.50 - 2.40 (1H, m, 溶媒により部分的に覆われる), 2.01 (6H, s), 0.96 (3H, d) ppm。

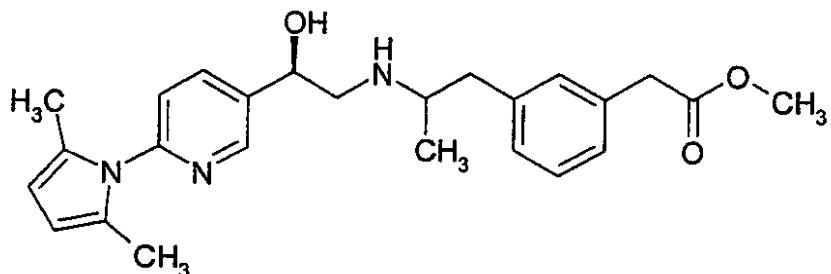
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 408。

## 【0286】

## 製造例31

[3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - プロピル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル 20

## 【化99】



30

製造例32からのアミン(2.0g、8.65ミリモル)、製造例25からのケトン(2.14g、10.0ミリモル)、酢酸(0.5ml、8.65ミリモル)およびトリアセトキシホウ素化ナトリウム(2.75g、13.0ミリモル)の溶液をジクロロメタン(25ml)中、室温において窒素下で18時間攪拌した。混合物を水(25ml)で洗浄し、水相を別のジクロロメタン(2×10ml)で抽出した。合一した有機抽出物を乾燥(硫酸マグネシウム)し、真空下で濃縮し、残留物をジクロロメタン：メタノール：880アンモニア(容量で98:2:0から95:5:0、次に95:5:0.5まで変える)で溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物(ジアステレオ異性体の1:1混合物)を淡黄色の油状物(3.65g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.56 (1H, s), 7.87 - 7.84 (1H, m), 7.30 - 7.26 (1H, m, 溶媒により部分的に覆われる), 7.20 - 7.09 (4H, m), 5.88 (2H, s), 4.97 - 4.87 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.18 - 3.03 (2H, m), 2.94 - 2.74 (3H, m), 2.10 (6H, s), 1.22 (3H, d) ppm。

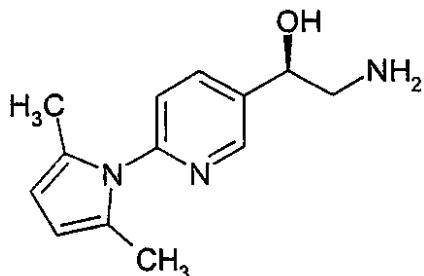
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 422。

## 【0287】

## 製造例32

(1R) - 2 - アミノ - 1 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - エタノール 40

## 【化100】



エタノール中の8Mメチルアミン(50ml)中における製造例33からのフタルイミド(4.85g、13.4ミリモル)の溶液を窒素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をメタノールに溶解した。この溶液を強力チオノン交換樹脂カートリッジを通してメタノール、次にメタノール中の2Nアンモニアで溶離し、生成物を溶出した。溶出液を真空下で濃縮し、残留物をジクロロメタン：メタノール：880アンモニア(容量で95:5:0から90:10:1まで変える)で溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を淡黄色の固体(1.6g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.21 (1H, d), 5.89 (2H, s), 4.69 (1H, t), 3.15 - 3.11 (1H, dd), 2.85 - 2.80 (1H, dd), 2.11 (6H, s) ppm.

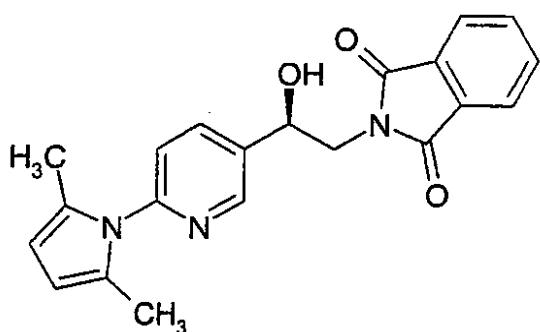
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 232, [M + Na]<sup>+</sup> 254.

## 【0288】

## 製造例33

2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチル } - イソインドール - 1,3 - ジオン

## 【化101】



N,N - ジメチルホルムアミド(200ml)中における製造例27からの粗製エポキシド(30.0gの65% b/wエポキシド、19.50g、91.0ミリモル)、フタルイミド(12.51g、85.0ミリモル)およびカリウムフタルイミド(2.78g、15.0ミリモル)の溶液を窒素下、90°で6時間加熱した。冷却した後、反応混合物を室温で18時間攪拌し、真空下で濃縮し、残留物をジクロロメタン(600ml)および水(400ml)に分配した。有機相を分離し、水相を別のジクロロメタン(200ml)で抽出した。合一した有機抽出物を乾燥(硫酸マグネシウム)し、真空下で濃縮した。

酢酸エチル(300ml)から結晶させて表題化合物を淡黄色の結晶性固体(22.1g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : δ = 8.42 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.80 (4H, d), 7.30 (1H, d), 5.90 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.00 (1H, brs), 3.82 (1H, m), 3.75 (1H, m), 1.95 (6H, s) ppm.

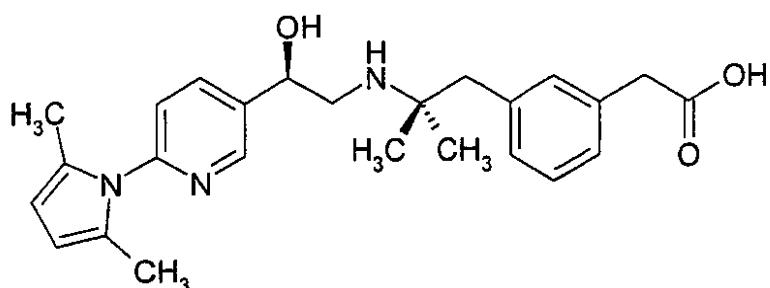
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 362.

## 【0289】

## 製造例34

[3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - 酢酸

## 【化102】



製造例35からのエステルを使用して製造例21に記載の方法に従って製造して表題化合物 10  
を無色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.66 (1H, s), 8.13 - 8.10 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.31 - 7.23 (3H, m), 7.14 - 7.12 (1H, m), 5.83 (2H, s), 5.11 - 5.07 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.42 - 3.23 (2H, m), 3.04 - 2.97 (2H, m), 2.05 (6H, s), 1.37 (3H, s), 1.36 (3H, s) ppm.

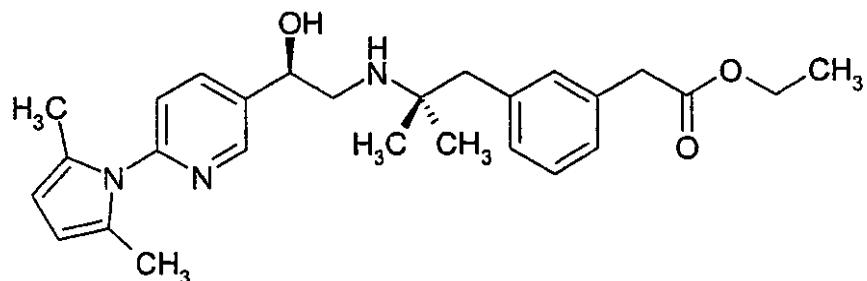
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 422, [M + Na]<sup>+</sup> 444, [M - H]<sup>-</sup> 420.

## 【0290】

## 製造例35

[3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - 酢酸エチルエステル 20

## 【化103】



製造例27からのエポキシドおよび製造例45からのアミンを使用して製造例22に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.58 (1H, s), 8.04 - 8.01 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.17 - 7.11 (3H, m), 5.82 (2H, s), 4.13 (2H, q), 3.62 (2H, s), 2.95 - 2.85 (2H, m), 2.80 - 2.67 (2H, dd), 2.04 (6H, s), 1.22 (3H, t), 1.09 (3H, s), 1.06 (3H, s) ppm.

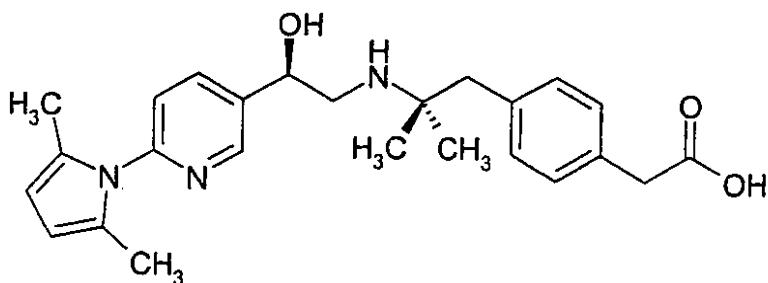
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 450, [M + Na]<sup>+</sup> 472, [M - H]<sup>-</sup> 448.

## 【0291】

## 製造例36

[4 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - 酢酸 40

## 【化104】



30

40

50

製造例37からのエステルを使用して製造例21に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO<sub>d6</sub>) : δ = 8.56 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.14 - 7.06 (4H, m), 5.77 (2H, s), 4.72 (1H, m), 3.46 (2H, s), 2.83 - 2.82 (2H, m), 2.60 (2H, s), 2.01 (6H, s), 0.95 (3H, s), 0.93 (3H, s) ppm.

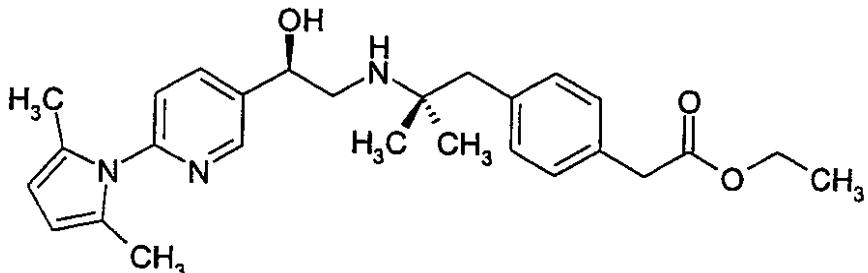
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 422, [M - H]<sup>-</sup> 420.

### 【0292】

製造例37

[4 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル 10

### 【化105】



20

製造例27からのエポキシドおよび製造例38からのアミンを使用して製造例22に記載の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.58 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.20 (3H, m), 7.15 (2H, m), 5.80 (2H, s), 4.70 (1H, m), 4.17 (2H, q), 3.59 (2H, s), 3.05 (1H, m), 2.75 - 2.65 (3H, m), 2.10 (6H, s), 1.25 (3H, t), 1.18 (3H, s), 1.17 (3H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 450, [M + Na]<sup>+</sup> 472, [M - H]<sup>-</sup> 448.

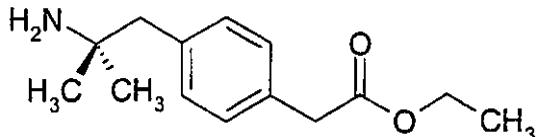
### 【0293】

製造例38

[4 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - 酢酸エチルエステル

30

### 【化106】



製造例39からのエステルの溶液(1.99g、5.44ミリモル)をエタノール中のメチルアミン溶液(10mlの8M溶液、80ミリモル)で処理し、得られた溶液を室温で攪拌した。3時間後、溶媒を真空下で除去し、残留物をメタノールで摩碎してN - [1,1 - ジメチル - 2 - (4 - メチルカルバモイルメチル - フェニル) - エチル] - N' - メチル - フタルイミドを無色の固体として得た。固体を塩酸(100mlの6N溶液)で処理し、100℃に48時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、粗製アミノ酸残留物を室温で16時間、エタノール(50ml)および濃硫酸(2ml)の混合物で処理した。溶媒を真空下で除去し、残留物をジクロロメタン(100ml)および飽和炭酸カリウム水溶液(100ml)に分配した。有機相を分離し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、溶媒を真空下で除去して表題化合物を淡黄色の油状物(760mg、59%)として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.22 (2H, d), 7.15 (2H, d), 4.17 (2H, q), 3.60 (2H, s), 2.61 (2H, s), 1.25 (3H, t), 1.10 (6H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 236.

### 【0294】

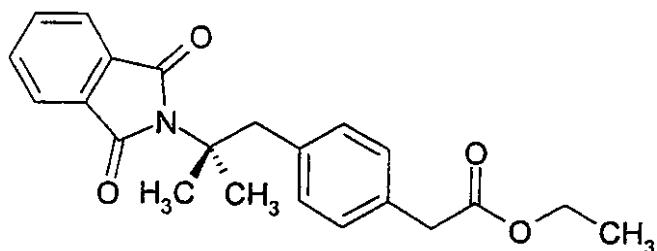
製造例39

{ 4 - [2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 2 - メチル - プ

50

## ロピル] - フェニル} - 酢酸エチルエステル

【化107】



テトラヒドロフラン(35ml)中における製造例40からのボロン酸エステル(3.32g、8.19ミリモル)の溶液をプロモ酢酸エチル(0.75ml、6.8ミリモル)、酢酸パラジウム(II)(46mg、0.20ミリモル)、トリ-オルト-トリルホスフィン(187mg、0.61ミリモル)およびリン酸カリウム(7.24g、34ミリモル)で処理し、得られた懸濁液を窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(150ml)で希釈し、水(100ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(100ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮して表題化合物をオレンジ色の油状物(1.85g、74%)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.77 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.12 (2H, d), 7.06 (2H, d), 4.12 (2H, q), 3.54 (2H, s), 3.26 (2H, s), 1.75 (6H, s), 1.23 (3H, t) ppm.

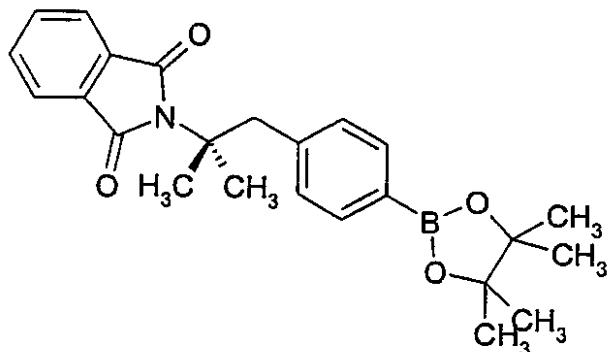
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 366, [M + Na]<sup>+</sup> 388.

【0295】

## 製造例40

2 - {1,1 - ジメチル - 2 - [4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - エチル} - イソインドール - 1,3 - ジオン

【化108】



ジメチルスルホキシド(100ml)中における製造例41からの臭化物(6.88g、19ミリモル)、酢酸カリウム(5.65g、57ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン(5.85g、23ミリモル)および[1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロライド(0.80g、0.98ミリモル)の溶液を窒素雰囲気下、80℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(3×100ml)で抽出した。合一した有機抽出物を水(100ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(100ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮した。ペンタン：ジクロロメタン(容量で60:40から0:100まで変える)で溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を無色の油状物(5.58g、72%)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.73 (2H, m), 7.68 (2H, m), 7.60 (2H, d), 7.08 (2H, d), 3.27 (2H, s), 1.74 (6H, s), 1.30 (12H, s) ppm.

【0296】

## 製造例41

2 - [2 - (4 - プロモ - フェニル) - 1,1 - ジメチル - エチル] - イソインドール - 1,3 - ジオン

10

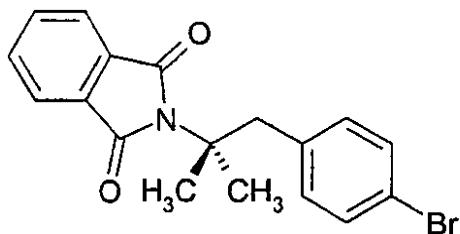
20

30

40

50

## 【化109】



トルエン(80ml)中における製造例42からのアミン(5.13g、22ミリモル)、カルボエトキシフタルイミド(5.91g、27ミリモル)およびトリエチルアミン(7.52ml、54ミリモル)の溶液を窒素雰囲気下、110℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空下で除去した。残留物をジクロロメタン(100ml)および飽和重炭酸ナトリウム(100ml)に分配した。有機相を分離し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮した。ペンタン：ジクロロメタン(容量で60:40から0:100まで変える)で溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を無色の油状物(5.14g、64%)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.78 (2H, m), 7.65 (2H, m), 7.25 (2H, d), 6.98 (2H, d), 3.20 (2H, s), 1.75 (6H, s) ppm.

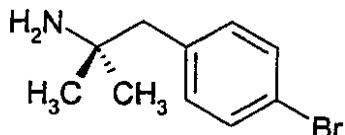
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 359, [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 376.

## 【0297】

## 製造例42

2-(4-ブロモ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミン

## 【化110】



エタノール(150ml)中における製造例43からのアミド(19.0g、62ミリモル)、チオ尿素(5.70g、75ミリモル)および酢酸(30ml)の溶液を窒素雰囲気下で16時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、固体沈殿物をろ過してエタノール(50ml)で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、残留物をジクロロメタン(500ml)および1M水酸化ナトリウム水溶液(300ml)に分配した。有機相を分離し、水をジクロロメタン(500ml)で抽出した。合一した有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液(200ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、溶媒を真空下で除去して表題化合物を暗いオレンジ色の油状物(12.58g、88%)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.41 (2H, d), 7.05 (2H, d), 2.60 (2H, s), 1.08 (6H, s) ppm.

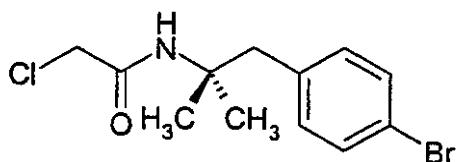
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 228 / 230.

## 【0298】

## 製造例43

N-[2-(4-ブロモ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチル]-2-クロロ-アセトアミド

## 【化111】



2-クロロアセトニトリル(8.8ml、140ミリモル)を酢酸(33ml)中における製造例44からのアルコール(16.0g、70ミリモル)の溶液に加えた。得られた溶液を0℃まで冷却し、内部温度を10℃未満に維持しながら濃硫酸(33ml)で処理した。次に、反応混合物を室温まで徐々に加温した。4時間後、反応混合物を氷上に注ぎ、炭酸ナトリウム固体で塩基性にした

10

20

30

40

50

。溶液を酢酸エチル(2×500ml)で抽出し、合一した有機抽出物を乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮して表題化合物を無色の固体(19.0g、89%)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.41 (2H, d), 7.00 (2H, d), 6.18 (1H, s), 3.95 (2H, s), 3.02 (2H, s), 1.35 (6H, s) ppm.

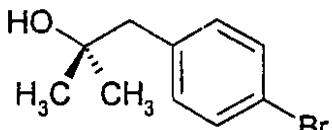
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 304 / 306.

### 【0299】

#### 製造例44

1-(4-ブロモ-フェニル)-2-メチル-プロパン-2-オール

#### 【化112】



10

ジエチルエーテル(100ml)中における4-ブロモフェニルアセトン(6.85g、32ミリモル)の溶液を0まで冷却し、臭化メチルマグネシウム(23.5mlの3M溶液、ジエチルエーテル中、70ミリモル)で処理した。反応混合物を室温まで徐々に加温した。2時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液(200ml)を加えて反応混合物を急冷した。有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム(100ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮した。ペンタン：ジクロロメタン(容量で60:40から0:100まで変える)で溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を無色の油状物(6.23g、84%)として得た。

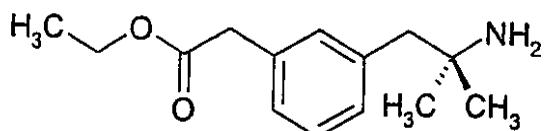
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.42 (2H, d), 7.10 (2H, d), 2.70 (2H, s), 1.22 (6H, s) ppm.

### 【0300】

#### 製造例45

[3-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-フェニル]-酢酸エチルエステル

#### 【化113】



30

エタノール(80ml)中における製造例46からのアミド(5.1g、18ミリモル)、チオ尿素(1.6g、21ミリモル)および酢酸(18ml)の溶液を窒素雰囲気下で16時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残留物をエタノール(150ml)に溶解し、塩化水素气体で飽和させ、得られた溶液を16時間加熱還流した。溶媒を真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチル(200ml)および5%炭酸ナトリウム水溶液(200ml)に分配した。有機抽出物を飽和塩化ナトリウム(100ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮した。残留物を強力チオノン交換樹脂により精製してメタノール、次にメタノール中の2Nアンモニアで溶離して生成物を溶出した。溶出液を真空下で濃縮して表題化合物を黄色の油状物(2.68g、63%)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.29 - 7.04 (4H, m), 4.08 (2H, q), 3.64 (2H, s), 2.57 (2H, s), 1.18 (3H, t), 0.99 (6H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 236, [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 258.

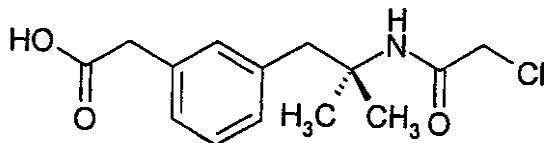
### 【0301】

#### 製造例46

{3-[2-(2-クロロ-アセチルアミノ)-2-メチル-プロピル]-フェニル}-酢酸

40

## 【化114】



出発物質として製造例47からのアルコールを使用して製造例43の方法に従って製造して表題化合物を無色の固体として得た。

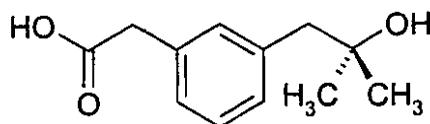
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.31 - 7.06 (4H, m), 6.19 (1H, bs), 3.95 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.02 (2H, s), 1.36 (6H, s) ppm.  
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M - H]<sup>+</sup> 282 / 284.

## 【0302】

製造例47

[3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - 酢酸

## 【化115】



出発物質として(3 - エトキシカルボニルメチル - フェニル) - 酢酸を使用して製造例44の方法に従って製造して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

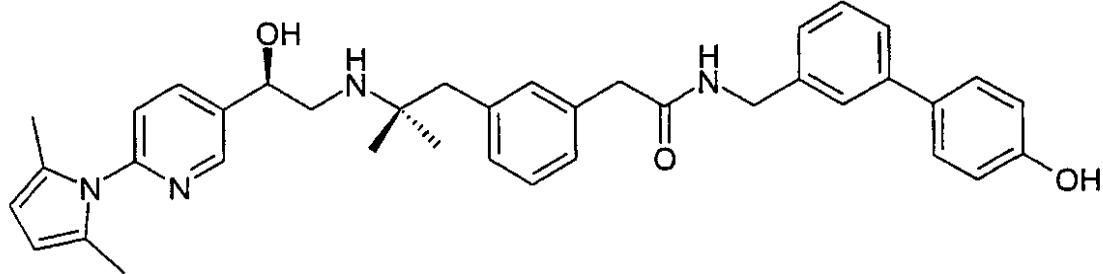
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.30 - 7.12 (4H, m), 3.63 (2H, s), 2.75 (2H, s), 1.22 (6H, s) ppm.  
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 209.

## 【0303】

製造例48

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - 2 - メチルプロピル)フェニル] - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル)アセトアミド

## 【化116】



製造例34からの酸および製造例73からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物をアンバー色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.54 (1H, d), 7.97 (1H, d), 7.35 - 7.38 (2H, m), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.24 - 7.25 (2H, m), 7.17 - 7.22 (3H, m), 7.08 - 7.12 (2H, m), 6.78 - 6.80 (2H, m), 5.81 (2H, s), 4.78 (1H, dd), 4.40 (2H, s), 3.55 (2H, s), 2.80 - 2.90 (2H, m), 2.60 (2H, dd), 2.03 (6H, s), 1.03 (3H, s), 1.00 (3H, s) ppm.  
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 603, [M + Na]<sup>+</sup> 625.

## 【0304】

製造例49

2 - [3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - 2 - メチルプロピル)フェニル] - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イルメチル)アセトアミド

10

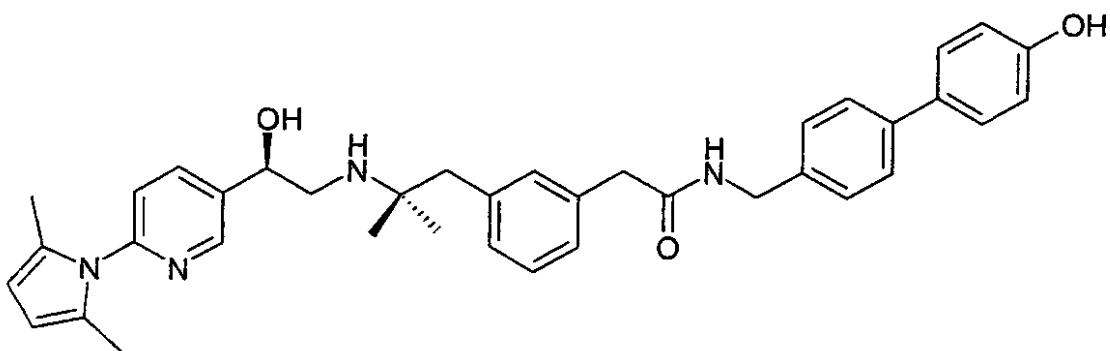
20

30

40

50

## 【化117】



製造例34からの酸および製造例82からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物をアンバー色の油状物として得た。

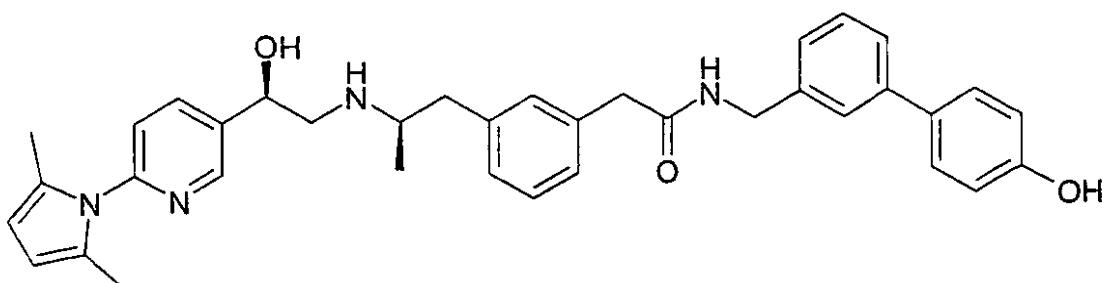
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.56 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.39 - 7.47 (4H, m), 7.23 - 7.31 (4H, m), 7.18 - 7.19 (2H, m), 7.11 - 7.13 (1H, m), 6.81 - 6.84 (2H, m), 5.82 (2H, s), 4.80 (1H, dd), 4.88 (2H, s), 3.65 (2H, s), 2.83 - 2.95 (2H, m), 2.66 (2H, dd), 2.03 (6H, s), 1.06 (3H, s), 1.03 (3H, s) ppm.  
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 603, [M + Na]<sup>+</sup> 625.

## 【0305】

## 製造例50

2 - [3 - ((2R) - 2 - ((2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエチルアミノ} プロピル) - フェニル] - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル)アセトアミド

## 【化118】



製造例21からの酸および製造例73からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物をアンバー色の油状物として得た。

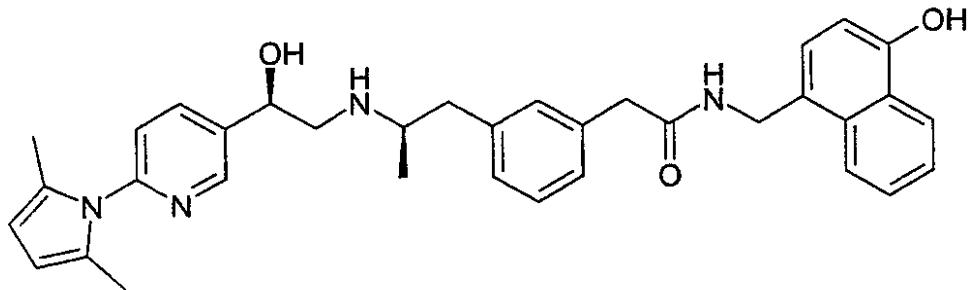
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.49 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.38 - 7.40 (1H, m), 7.31 - 7.35 (3H, m), 7.22 - 7.29 (3H, m), 7.17 - 7.19 (2H, m), 7.06 - 7.13 (2H, m), 6.80 - 6.82 (2H, m), 5.81 (2H, s), 4.78 (1H, dd), 4.40 (2H, s), 3.55 (2H, s), 2.92 (1H, dd), 2.81 - 2.83 (2H, m), 2.70 (1H, dd), 2.52 - 2.57 (1H, m), 2.02 (6H, s), 1.02 (3H, s) ppm.  
LRMS(エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 589, [M + Na]<sup>+</sup> 611.

## 【0306】

## 製造例51

2 - [3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエチルアミノ} プロピル)フェニル] - N - (4 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イルメチル)アセトアミド

## 【化119】



10

製造例21からの酸および製造例79からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物を淡褐色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.47 (1H, d), 8.20 - 8.23 (1H, m), 7.91 (1H, dd), 7.84 - 7.86 (1H, m), 7.05 - 7.12 (2H, m), 6.71 (1H, d), 5.81 (2H, s), 4.79 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 2.68 - 2.91 (6H, m), 2.02 (6H, s), 1.01 (3H, d) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 563, [M + Na]<sup>+</sup> 585.

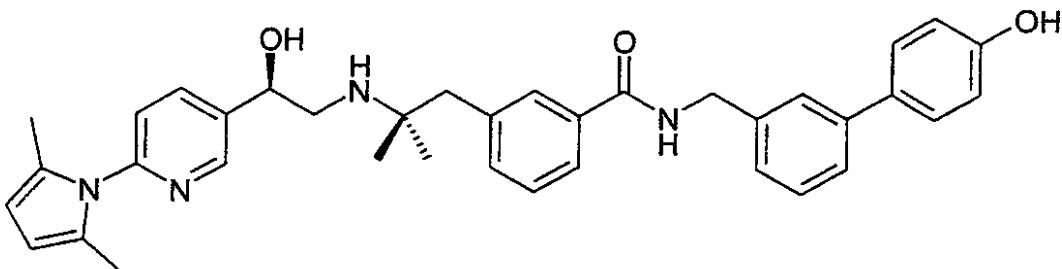
## 【0307】

## 製造例52

3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエチルアミノ } - 2 - メチルプロピル) - N - (4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル)ベンズアミド

20

## 【化120】



30

製造例60からの酸および製造例73からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物を無色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.59 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 7.77 - 7.80 (2H, m), 7.53 - 7.56 (1H, m), 7.40 - 7.45 (5H, m), 7.33 (1H, t), 7.24 - 7.28 (2H, m), 6.80 - 6.84 (2H, m), 5.82 (2H, s), 4.95 (1H, t), 4.58 (2H, dd), 3.12 (2H, d), 2.89 (2H, dd), 2.02 (6H, s), 1.2 (3H, s), 1.19 (3H, s) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 589, [M + Na]<sup>+</sup> 611.

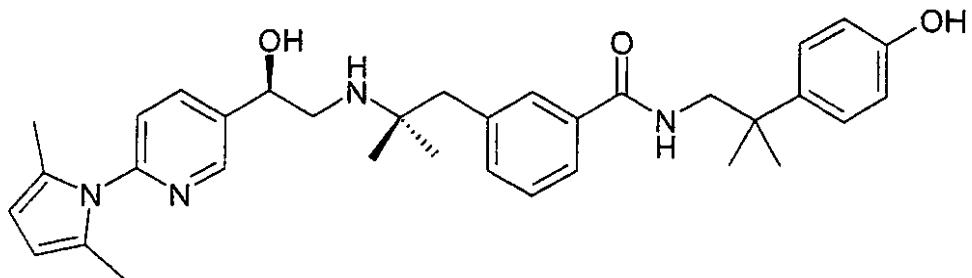
## 【0308】

## 製造例53

3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチルプロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルプロピル]ベンズアミド

40

## 【化121】



製造例60からの酸および製造例76からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物を淡褐色の泡状物として得た。 10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.65 (1H, d), 8.10 (1H, dd), 7.57 - 7.61 (2H, m), 7.38 - 7.44 (3H, m), 7.24 - 7.28 (2H, m), 6.72 - 6.76 (2H, m), 5.83 (2H, s), 5.03 (1H, dd), 3.52 (2H, s), 3.22 - 3.28 (2H, m), 3.02 (2H, s), 2.05 (6H, s), 1.84 (6H, s), 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, s) ppm.

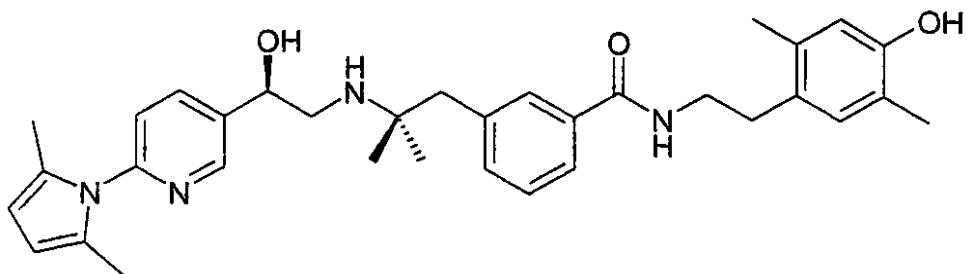
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 555, [M + Na]<sup>+</sup> 577。

## 【0309】

製造例54

3 - (2 - (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - ピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル - アミノ} - 2 - メチルプロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2,5 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド 20

## 【化122】



30

製造例60からの酸および製造例86からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物を無色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.59 (1H, d), 8.62 (1H, dd), 7.65 - 7.68 (2H, m), 7.38 - 7.40 (2H, m), 7.32 (1H, d), 6.84 (1H, s), 6.54 (1H, s), 5.81 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.45 (2H, dt), 2.96 (1H, dd), 2.88 - 2.91 (2H, m), 2.73 - 2.81 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.06 (3H, s) ppm.

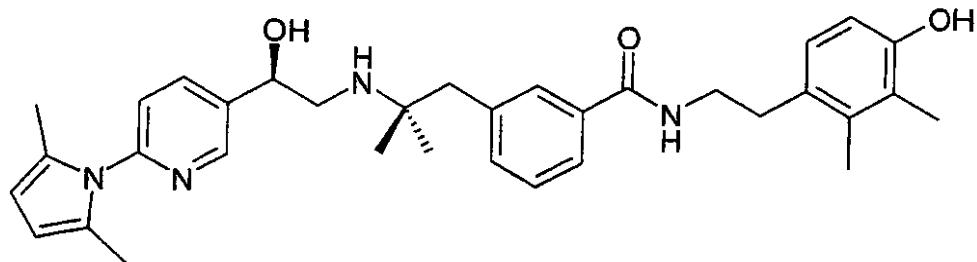
LRMS(エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 555, [M + Na]<sup>+</sup> 577。

## 【0310】

製造例55

3 - (2 - ((2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ} - 2 - メチルプロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2,3 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド 40

## 【化123】



製造例60からの酸および製造例87からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物を麦わら色の泡状物として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.04 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.73 (1H, d), 2.83 - 2.92 (4H, m), 2.97 - 3.02 (1H, m), 3.46 - 3.49 (2H, m), 4.84 (1H, m, 溶媒ピークにより部分的に不明瞭), 2.82 (2H, s), 6.53 (1H, d), 6.80 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.38 - 7.41 (2H, m), 7.65 - 7.68 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 8.59 (1H, s) ppm.

LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 555.

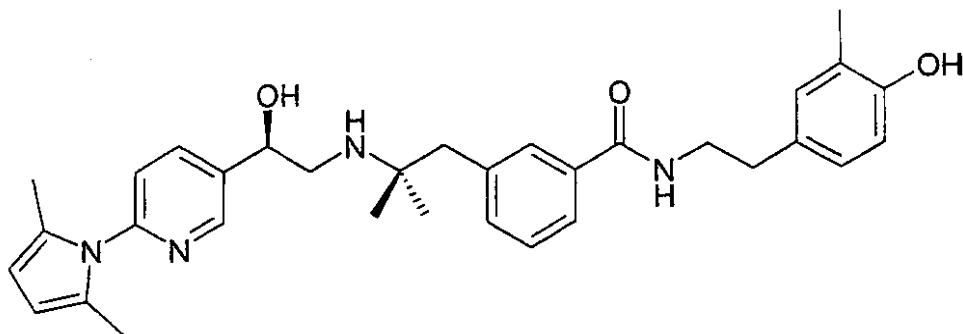
## 【0311】

## 製造例56

20

3 - (2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ } - 2 - メチルプロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル)エチル]ベンズアミド

## 【化124】



30

製造例60からの酸および製造例86からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物をベージュ色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.12 (9H, s), 2.62 (1H, d), 2.73 - 2.87 (4H, m), 2.95 (1H, d), 3.52 - 3.58 (1H, m), 3.74 - 3.81 (1H, m), 4.64 (1H, d), 5.89 (2H, s), 6.48 (1H, bs), 6.63 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.48 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.53 (1H, s) ppm.

40

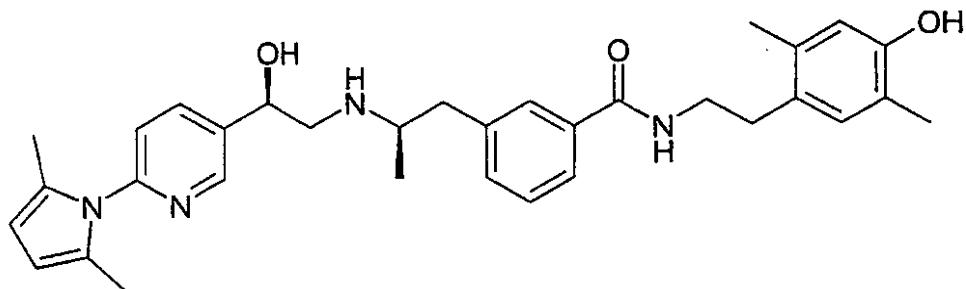
LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 541, [M - H]<sup>-</sup> 539.

## 【0312】

## 製造例57

3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエチルアミノ } プロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2,5 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド

## 【化125】



10

製造例68からの酸および製造例86からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物を無色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.53 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.87 - 7.88 (2H, m), 7.60 - 7.63 (2H, m), 7.29 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.54 (1H, s), 5.81 (2H, s), 4.84 - 4.85 (1H, m), 3.45 (2H, t), 3.02 (1H, dd), 2.86 - 2.92 (3H, m), 2.77 - 2.81 (2H, m), 2.626 - 2.67 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.03 (6H, s), 1.08 (3H, d) ppm。

LRMS(エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 541, [M + Na]<sup>+</sup> 563。

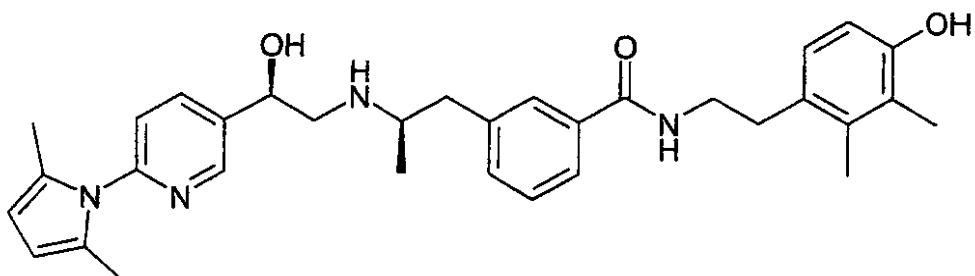
## 【0313】

製造例58

3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエチルアミノ } プロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2,3 - ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド

20

## 【化126】



30

製造例68からの酸および製造例87からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物を麦わら色の泡状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 1.09 (3H, s), 1.10 (3H, s), 2.03 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.62 (1H, dd), 2.83 - 2.94 (5H, m), 3.02 - 3.07 (1H, m), 3.45 - 3.48 (2H, m), 4.85 (1H, m, 溶媒ピークにより部分的に不明瞭), 5.81 (2H, s), 6.53 (1H, d), 6.80 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.86 - 7.89 (2H, m), 7.60 - 7.64 (2H, m), 7.96 (1H, dd), 8.52 (1H, d) ppm。

40

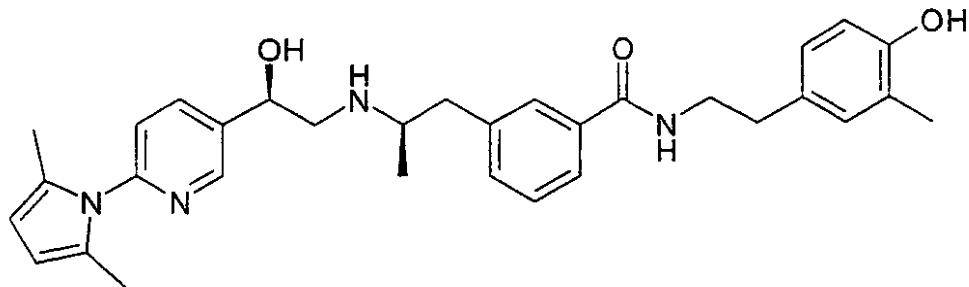
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 541, [M + Na]<sup>+</sup> 563。

## 【0314】

製造例59

3 - ((2R) - 2 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエチルアミノ } プロピル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル)エチル]ベンズアミド

## 【化127】



10

製造例68からの酸および製造例88からのアミンを使用して製造例1に記載の方法に従つて製造して表題化合物を明るいベージュ色の泡状物として得た。

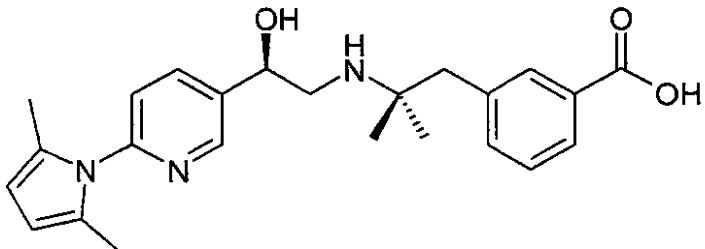
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 1.12 (3H, d), 2.09 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.67 - 2.73 (3H, m), 2.79 (2H, t), 2.94 - 3.02 (2H, m), 3.59 - 3.70 (2H, m), 4.59 (1H, dd), 5.88 (1H, s), 6.21 (1H, t), 6.67 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.28 - 7.36 (2H, m), 7.49 - 7.52 (2H, m), 7.80 (1H, dd), 7.48 (1H, d) ppm.  
LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 527, [M - H]<sup>-</sup> 525.

## 【0315】

## 製造例60

3 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエチルアミノ } - 2 - メチルプロピル)安息香酸

## 【化128】



30

製造例61からのアミンを使用して製造例21に記載の方法に従つて製造して表題化合物をクリーム色の粉末として得た。

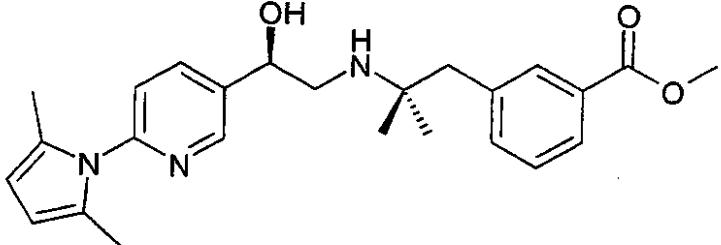
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.67 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.87 - 7.92 (2H, m), 7.40 - 7.47 (3H, m), 5.83 (2H, s), 5.08 (1H, dd), 3.43 (1H, dd), 3.32 (1H, dd), 3.10 (2H, d), 2.06 (6H, s), 1.35 (6H, s) ppm.  
LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 408, [M - H]<sup>-</sup> 406.

## 【0316】

## 製造例61

3 - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチルピロール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシエチルアミノ } - 2 - メチルプロピル) - 安息香酸メチルエステル

## 【化129】



製造例62からのアミンおよび製造例27からのエポキシドを使用して製造例22に記載の方

50

法に従って製造して表題化合物を褐色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.57 (1H, d), 7.86 - 7.93 (3H, m), 7.36 - 7.38 (2H, m), 7.20 (1H, d), 5.89 (2H, s), 4.65 (1H, d), 3.91 (3H, s), 3.05 (1H, d), 2.76 (2H, d), 2.67 (1H, dd), 2.11 (6H, s), 1.11 (6H, s) ppm.

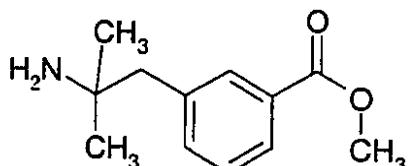
LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 422.

### 【0317】

製造例62

3-(2-アミノ-2-メチルプロピル)安息香酸メチルエステル

### 【化130】



10

0 度ジクロロメタン(160ml)中における製造例63(1.6g、5.2ミリモル)の溶液をトリフルオロ酢酸(13.6ml)で処理し、2時間にわたって室温まで加温した。溶媒を真空下で除去し、生成物をカチオン交換クロマトグラフィー(メタノール、次にメタノール中の2Mアンモニア)により精製して表題化合物をアンバー色の油状物(1.06g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.90 - 7.88 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.36 - 7.35 (2H, m), 3.90 (3H, s), 2.71 (2H, s), 1.67 (2H, bs), 1.12 (6H, s)。

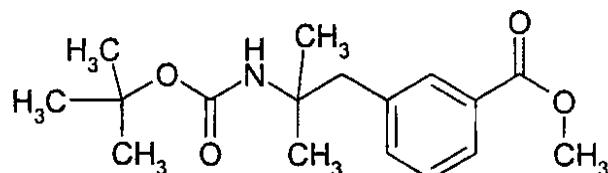
LRMS (エレクトロスプレー) m/z 208 [M + H]<sup>+</sup>

### 【0318】

製造例63

3-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピル)安息香酸メチルエステル

### 【化131】



30

メタノール(250ml)中における製造例64(7.0g、21ミリモル)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(1.74g、2.1ミリモル)およびトリエチルアミン(5.94モル、43ミリモル)の溶液を100psiの一酸化炭素下で12時間100 度まで加熱した。反応混合物をarbocelを通してろ過し、ろ液を真空下で濃縮し、ジクロロメタン：ペンタン(容量で50:50)で溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を黄色の固体(3.76g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.92 - 7.90 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.35 - 7.34 (2H, m), 4.24 (1H, bs), 3.90 (3H, s), 3.05 (2H, s), 1.48 (9H, s), 1.26 (6H, s)。

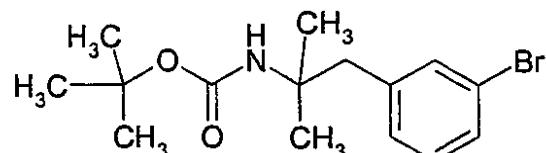
LRMS (エレクトロスプレー) m/z 208 [M + H - BOC]<sup>+</sup>

### 【0319】

製造例64

[2-(3-プロモフェニル)-1,1-ジメチルエチル]カルバミン酸t-ブチルエステル

### 【化132】



40

製造例65(5.0g、22ミリモル)をジクロロメタン(50ml)中のジ-t-ブチルジカーボネ-

50

ト(5.26g、24ミリモル)で処理し、20時間攪拌した。反応混合物を水(50ml)で洗浄し、合一した有機物を乾燥(硫酸ナトリウム)し、溶媒を真空中で除去した。粗製物質をカチオン交換カラム(メタノール、次にメタノール中の2Mアンモニア)で精製し、その後ジクロロメタンで溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を褐色の油状物(7.23g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.35 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.15 - 7.11 (1H, t), 7.05 (1H, d), 4.24 (1H, bs), 2.97 (2H, s), 1.50 (9H, s), 1.27 (6H, s)。

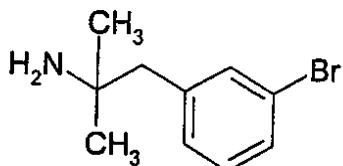
LRMS (エレクトロスプレー) m/z 350 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

### 【0320】

製造例65

2-(3-ブロモフェニル)-1,1-ジメチルエチルアミン

### 【化133】



エタノール(250ml)中における製造例66(32.0g、105ミリモル)、チオ尿素(9.60g、126ミリモル)および酢酸(50ml)の溶液を一晩加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を真空中で濃縮し、水酸化ナトリウム水溶液(1M、450ml)を使用して塩基性にした。生成物をジクロロメタン(2×500ml)で抽出し、合一した有機物をブライン(50ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、溶媒を真空中で除去して表題化合物を黒色の油状物(23g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.36 - 7.32 (2H, m), 7.16 - 7.08 (2H, m), 2.62 (2H, s), 1.84 (2H, bs), 1.12 (6H, s)。

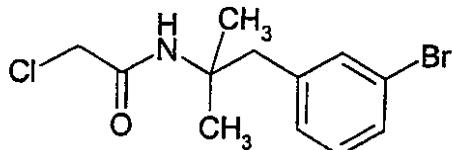
LRMS(エレクトロスプレー) m/z 228[M + H]<sup>+</sup>

### 【0321】

製造例66

N-[2-(3-ブロモフェニル)-1,1-ジメチルエチル]-2-クロロアセトアミド

### 【化134】



クロロアセトニトリル(6.63ml、105ミリモル)を室温で酢酸(25ml)中における製造例67(12.0g、52.0ミリモル)の攪拌溶液に加えた。得られた溶液を0まで冷却し、温度を10未満に維持しながら濃硫酸(25ml)を加えた。得られた溶液を1時間攪拌し、氷上に注ぎ、炭酸カリウム固体を加えて塩基性にした。生成物を酢酸エチル(2×500ml)で抽出し、有機物を合一し、水(50ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、溶媒を真空中で除去して表題化合物をオレンジ色の固体(16.08g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.39 - 7.32 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.1 - 7.13 (1H, t), 7.08 - 7.03 (1H, d), 6.17 (1H, bs), 3.94 (2H, s), 3.02 (2H, s), 1.37 (6H, s)。

元素分析値(C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrClNOとして)計算値(実測値): C 47.32 (47.26), H 4.96 (4.87), N 4.60 (4.65)。

LRMS (エレクトロスプレー) m/z 306 [M + H]<sup>+</sup>

### 【0322】

製造例67

1-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール

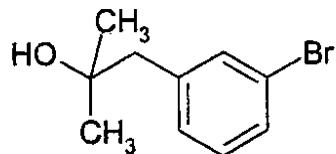
10

20

30

40

## 【化135】



臭化メチルマグネシウム(3M溶液、ジエチルエーテル中、51.6ml、155ミリモル)を0℃で乾燥ジエチルエーテル(200ml)中における1-(3-ブロモ-フェニル)プロパン-2-オン(15.0g、70ミリモル)の溶液にゆっくりと加えた。得られた混合物を3時間放置してから0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液でゆっくりとクエンチした。有機相をブライントで洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)した。次に、黄色の油状物をジクロロメタン：ペンタン：メタノール(容量で90:5:5)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して淡黄色の油状物(13.26g)を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.40 (2H, m), 7.15 (2H, m), 2.74 (2H, s), 1.42 (1H, bs), 1.22 (6H, s)。

10

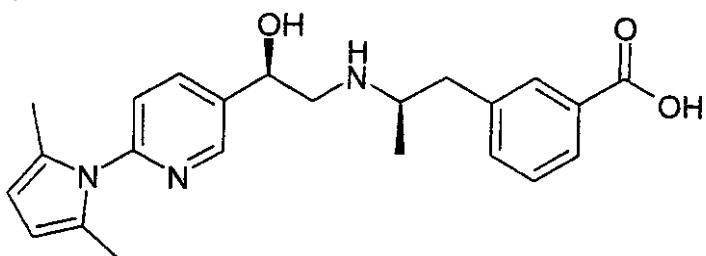
## 【0323】

製造例68

3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシエチルアミノ}プロピル)安息香酸

20

## 【化136】



製造例69からのアミンを使用して製造例21に記載の方法に従って製造して表題化合物をオレンジ色の固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.84 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.87 - 7.89 (2H, m), 7.37 - 7.40 (3H, m), 5.82 (2H, s), 5.11 (1H, dd), 3.57 - 3.63 (1H, m), 3.34 - 3.39 (2H, m), 3.23 - 3.28 (1H, m), 2.81 (1H, dd), 2.05 (6H, s), 1.26 (3H, d) ppm.

LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 394, [M - H]<sup>-</sup> 392。

30

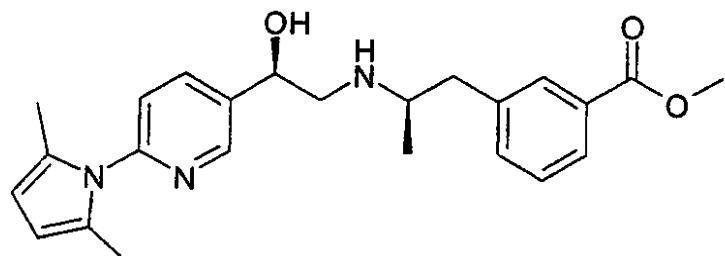
## 【0324】

製造例69

3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシエチルアミノ}プロピル)安息香酸メチルエステル

40

## 【化137】



製造例70からのアミンおよび製造例27からのエポキシドを使用して製造例22に記載の方法に従って製造して表題化合物を褐色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.53 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.84 - 7.87 (2H, m), 7.45

50

- 7.48 (1H, m), 7.38 - 7.42 (1H, m), 7.28 (1H, d), 5.81 (2H, s), 4.83 - 4.85 (1H, m), 3.88 (3H, s), 2.99 (1H, q), 2.86 - 2.91 (3H, m), 2.63 (1H, dd), 2.03 (6H, s), 1.07 (3H, d) ppm.

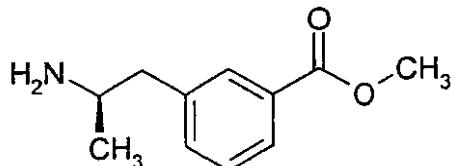
LRMS(APCI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 408。

【0325】

製造例70

メチル{3-[(2R)-2-アミノプロピル]フェニル}アセテート

【化138】



10

エタノール(200mI)中における製造例71(13.65g、40.9ミリモル)およびギ酸アンモニウム(12.9g、204ミリモル)の溶液を木炭上の20%水酸化パラジウム(Pd(OH)<sub>2</sub>/C、1.36g)の存在下で加熱還流した。3時間後、反応混合物を室温まで冷却し、arbocelを通してろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン(200mI)および880アンモニア(100mI)に分配し、有機相を分離した。水相を別のジクロロメタン(3×100mI)で抽出し、合一した有機抽出物をブライン(100mI)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮して表題化合物(8.48g)を淡黄色の油状物として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.90 - 7.87 (2H, m), 7.38 - 7.34 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.26 - 3.17 (1H, m), 2.78 - 2.73 (1H, dd), 2.64 - 2.59 (1H, dd), 1.14 - 1.12 (3H, d) ppm。

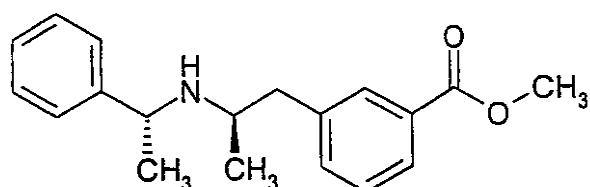
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]<sup>+</sup> 194。

【0326】

製造例71

メチル[3-((2R)-2-{[(1R)-1-フェニル-エチル]-アミノ}-プロピル)-フェニル]-アセテート塩酸塩

【化139】



30

ジクロロメタン(1500mI)中における製造例72(45.3g、236ミリモル)、(R)- - -メチルベンジルアミン(27.6mI、214ミリモル)、トリアセトキシホウ素化ナトリウム(68.1g、321ミリモル)および酢酸(14.7mI、257ミリモル)の溶液を室温で18時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(600mI)を加えて反応混合物をクエンチし、泡立ちが止まるまで攪拌した。有機相を分離し、水相を別のジクロロメタン(2×100mI)で抽出した。合一した有機抽出物をブライン(100mI)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、セライトを通してろ過し、真空下で濃縮した。油状物をメタノール(200mI)に溶解し、メタノール中の1M塩化水素(300mI)で処理し、真空下で濃縮してジアステレオマーの4:1混合物(R,R:主要成分)をオフホワイト色の塩酸塩として得た。2回の連続的な結晶化(ジイソプロピルエーテル/メタノール)により表題化合物(27.3g)を無色の結晶性固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.92 - 7.90 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.55 - 7.49 (5H, m), 7.45 - 7.42 (1H, dd), 7.35 - 7.33 (1H, d), 4.68 - 4.63 (1H, q), 3.90 (3H, s), 3.43 - 3.38 (1H, dd), 3.25 - 3.19 (1H, m), 2.71 - 2.65 (1H, dd), 1.71 - 1.69 (3H, d), 1.17 - 1.16 (3H, d) ppm。

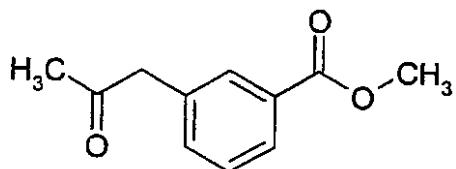
【0327】

50

## 製造例 72

メチル[3 - (2 - オキソプロピル)フェニル]アセテート

【化 1 4 0】



トリプチルスズメトキシド(80.3ml、279ミリモル)、メチル3 - プロモベンゾエート(53.5g、249ミリモル)、酢酸イソプロペニル(39.4ml、358ミリモル)、酢酸パラジウム(II)(2.6g、11.6ミリモル)およびトリ - o - トリルホスフィン(7.1g、23.2ミリモル)をトルエン(350ml)中で一緒に窒素下、100 °C で18時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を4Mフッ化カリウム水溶液(560ml)で処理し、2時間攪拌した。得られた混合物を別のトルエン(200ml)で希釈し、セライトを通してろ過し、ろ過パッドを酢酸エチルで洗浄した。有機相を分離し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル : ベンタン(容量で10 : 90から20 : 80まで変える)で溶離するシリカゲル上の上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物(45.3g)をオレンジ色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.95 - 7.93 (1H, d), 7.87 (1H, s), 7.43 - 7.37 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.75 (2H, s), 2.18 (3H, s) ppm.

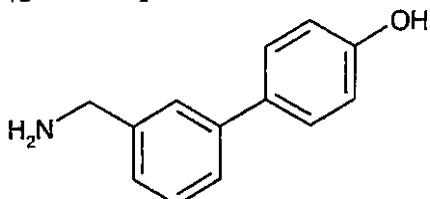
LRMS (エレクトロスプレー) : m/z [M + Na]<sup>+</sup> 215, [M - H]<sup>-</sup> 191.

【0 3 2 8】

## 製造例 73

3' - (アミノメチル)ビフェニル - 4 - オール

【化 1 4 1】



製造例 74からのフェノール(0.73g、2.43ミリモル)をジオキサン中の4M HCl(6ml、24.3ミリモル)で処理し、得られた溶液を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して表題化合物を無色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 4.17 (s, 2H) ppm.

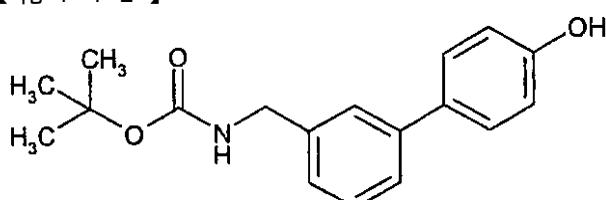
MS (エレクトロスプレー) m/z 198 [M - H]<sup>-</sup>, 200 [M + H]<sup>+</sup>

【0 3 2 9】

## 製造例 74

t - ブチル[(4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル)メチル]カルバメート

【化 1 4 2】



N,N - デミチルホルムアミド(14ml)中における製造例 75からの沃化物(0.75g、2.25モル)、4 - ヒドロキシフェニルボロン酸(0.62g、4.50ミリモル)、1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニルパラジウム(II)クロライド(0.11g、0.14ミリモル)の溶液を2M炭酸ナトリウム水溶液(4ml)で処理し、得られた混合物を窒素雰囲気下、80 °C で16時間加熱した

10

20

30

40

50

。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル：ペンタン(1:3)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を淡いピンク色の結晶性固体(0.73g)として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.43 - 7.45 (m, 4H), 7.37 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 4.87 - 4.94 (bs, 1H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm.

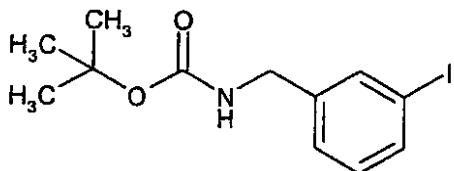
MS (エレクトロスプレー) m/z 298[M - H]<sup>-</sup>, 322 [M + Na]<sup>+</sup>

### 【0330】

製造例75

t - プチル(3 - ヨードベンジル)カルバメート

### 【化143】



ジクロロメタン(100ml)中における3 - ヨードベンジルアミン塩酸塩(4.95g、18.4ミリモル)の懸濁液をトリエチルアミン(3.1ml、22ミリモル)およびジ - t - プチルジカーボネート(4.40g、20ミリモル)で処理し、得られた溶液を窒素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を2M塩酸(30ml)、水(30ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、溶媒を真空下で除去して表題化合物を無色の固体(6.43g)として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.79 - 4.89 (bs, 1H), 4.21 - 4.30 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm.

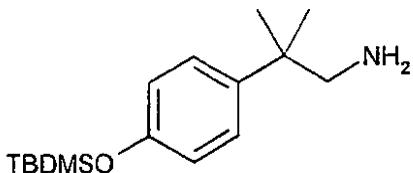
MS (エレクトロスプレー) m/z 332[M - H]<sup>-</sup>, 356 [M + Na]<sup>+</sup>

### 【0331】

製造例76

[2 - (4 - {[t - プチル(ジメチル)シリル]オキシ}フェニル) - 2 - メチルプロピル]アミン

### 【化144】



ジエチルエーテル(5ml)中における製造例77からのニトリル(0.75g、2.7ミリモル)の溶液をジエチルエーテル中ににおける水素化リチウムアルミニウムの冷却(0 )溶液(2.98mlの1M溶液)に滴加した。得られた溶液を0 で3時間攪拌し、水(0.1ml)、2N塩化ナトリウム水溶液(0.1ml)、さらに水(0.3ml)を加えてクエンチした。得られた懸濁液をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。ジクロロメタン：メタノール：0.880アンモニア(97:3:0.5から93:7:0.5まで変える)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を無色の油状物(0.52g)として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.16 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.00 (bs, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm.

MS (APCI) m/z 280 [M + H]<sup>+</sup>

### 【0332】

製造例77

2 - (4 - {[t - プチル(ジメチル)シリル]オキシ}フェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル

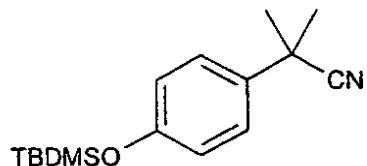
10

20

30

40

## 【化145】



乾燥テトラヒドロフラン(300ml)中における製造例78からのニトリル(5.62g、22.7ミリモル)、沃化メチル(3.11ml、50ミリモル)および18-クラウン-6(1.5g、5.6ミリモル)の溶液を窒素雰囲気下で-78まで冷却した。カリウムt-ブトキシド(50mlの1M溶液、テトラヒドロフラン中、50ミリモル)を20分間にわたって滴加し、次に反応混合物を室温まで徐々に加温した。2時間後、反応混合物を-78まで再び冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(200ml)を加えて急冷し、室温まで加温した。得られた溶液を酢酸エチル(300ml×2)で抽出し、合一した有機物を乾燥(硫酸ナトリウム)し、溶媒を真空中で除去した。酢酸エチル：ペンタン(0:100から10:90まで変える)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を無色の油状物(4.75g)として得た。

10

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.30 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 1.68 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm.

MS(APCI) m/z 293 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

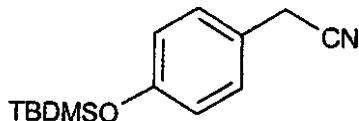
20

## 【0333】

製造例78

(4-{[t-ブチル(ジメチルシリル]オキシ}フェニル)アセトニトリル

## 【化146】



N,N-ジメチルホルムアミド(60ml)中における(4-ヒドロキシフェニル)アセトニトリル(6.01g、45.1ミリモル)の溶液をイミダゾール(3.81g、58.6ミリモル)、t-ブチルジメチルシリルクロライド(7.49g、49.6ミリモル)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(20mg)で処理し、得られた溶液を窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(200ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。合一した有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液(200ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、溶媒を真空中で除去した。酢酸エチル：ペンタン(0:100から10:90まで変える)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を淡黄色の油状物(9.44g)として得た。

30

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.17 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm.

MS(APCI) m/z 265 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

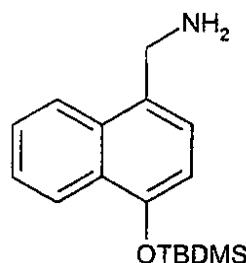
40

## 【0334】

製造例79

[(4-{[t-ブチル(ジメチルシリル]オキシ}-1-ナフチル)メチル]アミン

## 【化147】



製造例80(250mg、0.76モル)およびジメチルバルビツール酸(581mg、3.72ミリモル)をジ

50

クロロメタン(30ml)中で15分間加熱還流した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(88mg、76モル)を加え、得られた混合物を20時間加熱還流した。溶媒を除去し、物質を酢酸エチル(30ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(1M、 $3 \times 30\text{ml}$ )で洗浄した。水相を酢酸エチル(30ml)で抽出した。合一した有機物を強力チオノン交換樹脂カラム(メタノール～メタノール中の1Mアンモニア)を通して褐色の油状物(162mg)を得た。

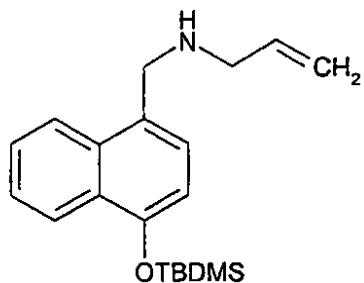
<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.25 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.31 (bs, 2H), 1.09 (s, 9H), 0.28 (s, 6H)。

### 【0335】

#### 製造例80

N - [(4 - { [t - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ } - 1 - ナフチル)メチル]プロパン - 2 - イン - 1 - アミン 10

### 【化148】



20

製造例81(1.00g、3.5ミリモル)、アリルアミン(219mg、3.85ミリモル)および酢酸(2滴)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、15分間攪拌した。トリアセトキシホウ素化ナトリウム(1.11g、5.25ミリモル)を加え、得られた混合物を4日間攪拌した。炭酸水素ナトリウム(10ml)を加え、混合物をさらに90分間攪拌した。混合物を分離し、水相を再びジクロロメタン(10ml)で抽出し、合一した有機物をブライン(20ml)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した。物質をクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の0～10%メタノール+1%アンモニア)により精製し、物質をさらにクロマトグラフィー(ペンタン中の0～25%酢酸エチル)により精製して暗い黄色の油状物(250mg)を得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.25 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.95 - 6.05 (m, 1H), 5.25 (dd, 1H), 5.16 (dd, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.39 (d, 2H), 1.97 (bs, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.30 (s, 6H) ppm。 30

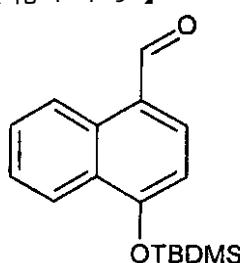
MS (エレクトロスプレー) m/z 328 [M + H]<sup>+</sup>, 655[2M + H]<sup>+</sup>

### 【0336】

#### 製造例81

4 - { [t - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ } - 1 - ナフトアルデヒド

### 【化149】



40

N,N - ジメチルホルムアミド(20ml)中の4 - ヒドロキシナフタレン - 1 - カルボアルデヒド(2.00g、11.63ミリモル)、t - ブチルジメチルシリルクロライド(1.93g、12.80ミリモル)、イミダゾール(983mg、15.12ミリモル)およびN,N - ジメチルアミノピリジン(4mg)を室温で20時間攪拌した。溶媒を除去し、混合物を酢酸エチル(20ml)中で懸濁し、水(20ml)で洗浄した。水相を酢酸エチル(20ml)で抽出し、合一した有機物をブライン(2 × 20ml)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した。溶媒を除去して生成物を褐色の油状物として得、それは放置す

50

ると固化した。

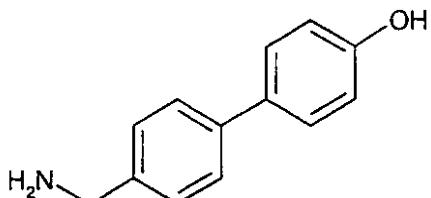
<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.21 (s, 1H), 9.30 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.36 (s, 6H)。

【0337】

製造例82

4' - (アミノメチル)ビフェニル - 4 - オール塩酸塩

【化150】



10

テトラヒドロフラン(500ml)中における4' - ヒドロキシビフェニル - 4 - カルボニトリル(10.0g、51.22ミリモル)の溶液をジボラン溶液(1M、テトラヒドロフラン中、102ml、102ミリモル)で処理し、得られた溶液を窒素下で6時間加熱還流した。室温まで冷却した後、混合物を塩酸(6N、200ml)で処理し、30分間加熱還流した。溶媒を除去し、メタノールに溶解し、次に強力チオノン交換カラム(メタノール、次にメタノール中の1Mアンモニア)を通してクリーム色の固体を得た。固体をメタノール中の1M塩酸に取り、溶媒を除去した後、黄色の固体(3.8g)を得た。

20

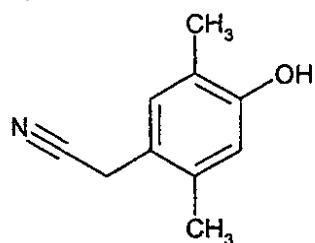
<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.62 (d, 2H), 7.44 - 7.46 (m, 4H), 6.83 (d, 2H), 4.15 (s, 2H) ppm。

【0338】

製造例83

(4 - ヒドロキシ - 2,5 - ジメチルフェニル)アセトニトリル

【化151】



30

ジクロロメタン(10ml)中における(4 - メトキシ - 2,5 - ジメチルフェニル)アセトニトリル(0.5g、2.9ミリモル)の溶液を-80まで冷却し、ジクロロメタン中の三臭化ホウ素溶液(14.3mlの1M溶液、14.3ミリモル)で処理した。反応混合物を-80でさらに30分間攪拌し、2時間にわたって徐々に室温まで加温した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20ml)でクエンチし、有機相を分離した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(20ml)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、溶媒を真空下で除去して淡褐色の固体を得た。酢酸エチル：ペンタン(1:4から1:2まで変える)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を無色の固体(0.28g)として得た。

40

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.98 (s, 1H) ppm。

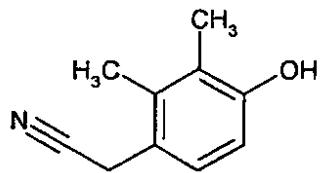
MS (エレクトロスプレー) m/z 160[M - H]<sup>-</sup>

【0339】

製造例84

(4 - ヒドロキシ - 2,3 - ジメチルフェニル)アセトニトリル

## 【化152】



製造例83の方法を使用して(4-メトキシ-2,3-ジメチルフェニル)アセトニトリルから製造して表題化合物を淡黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.20 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.91 (bs, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.03 (d, 1H) ppm.

10

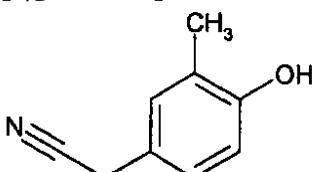
MS(エレクトロスプレー) m/z 160 [M - H]<sup>+</sup>

## 【0340】

製造例85

(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アセトニトリル

## 【化153】



20

製造例83の方法を使用して(4-メトキシ-3-メチルフェニル)アセトニトリルから製造して表題化合物を淡黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.25 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.98 (bs, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.07 (s, 1H) ppm.

10

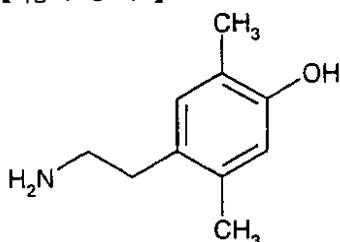
MS(エレクトロスプレー) m/z 146 [M - H]<sup>+</sup>

## 【0341】

製造例86

4-(2-アミノエチル)-2,5-ジメチルフェノール

## 【化154】



30

エタノール(15ml)中における製造例83からのニトリル(0.28g、1.74ミリモル)の溶液をラネーニッケル(0.1g、50%w/w)上、60psiで16時間水素化した。反応混合物をろ過し、溶媒を真空下で除去した。残留物をメタノール、次にメタノール中の1Mアンモニアで非塩基性不純物を溶離する強力チオノン交換樹脂により精製して表題化合物を無色の油状物として得た。

40

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 2.11 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.63 - 2.67 (m, 2H), 2.72 - 2.76 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.81 (s, 1H) ppm.

40

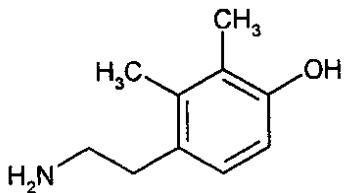
MS(エレクトロスプレー) m/z 166 [M + H]<sup>+</sup>

## 【0342】

製造例87

4-(2-アミノエチル)-2,3-ジメチルフェノール

## 【化155】



製造例86の方法を使用して製造例84のニトリルから製造して表題化合物を無色の油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 2.12 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.68 - 2.75 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (d, 1H) ppm.

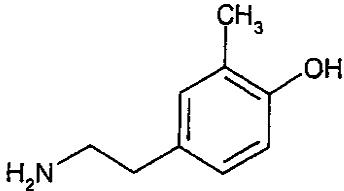
MS(エレクトロスプレー) m/z 166 [M + H]<sup>+</sup>

## 【0343】

## 製造例88

## 4-(2-アミノエチル)-2-メチルフェノール

## 【化156】



20

製造例86の方法を使用して製造例85のニトリルから製造して表題化合物を無色の油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 2.15 (s, 3H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 2.79 - 2.83 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (s, 1H) ppm.

MS(エレクトロスプレー) m/z 152 [M + H]<sup>+</sup>

## 【0344】

式(1)の化合物の試験管内活性

平滑筋の緩和に関する強力な2アゴニストとして作用する式(1)の化合物の能力は電場刺激によるモルモット気管片の収縮における2アドレナリン受容体刺激の効果の程度を測定することにより定量することができる。

## 【0345】

モルモット気管

雄のダンキン・ハートレイ種モルモット(475~525g)をCO<sub>2</sub>窒息および大腿動脈からの放血により致死させ、気管を単離する。喉頭の真下から切開し始め、長さ2.5cmの気管を採取することにより各動物から4個の標本を得る。気管筋の反対側にある軟骨を切開することにより気管の断片を開き、次に横断面の第3~4軟骨輪を切断する。得られるストリップ標本を木綿糸で上下の軟骨帯を通して結んで5mlの臓器浴中で懸濁させる。ストリップを3μMのインドメタシン(Sigma 17378)、10μMのグアネチジン(Sigma G8520)および10μMのアテノロール(Sigma A7655)を含有する変性したクレブスリンガー緩衝液(Sigma K0507)中で20分間平衡させて張力を解除し、37℃に加熱し、95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>ガスを通気してから1gの初期張力をかける。標本をさらに30~45分間平衡させ、その間に再びそれらに張力(1gまで)を15分間隔で2回かける。張力変化を記録し、データ収集システム(ファイザー社の特注設計)に連結した標準アイソメトリック・トランスデューサーにより監視する。張力をかける平衡化の後、次のパラメーターを使用して組織に電気刺激(EFS)を与える：実験全体を通してずっと2分毎の10秒間の訓練、0.1ミリ秒のパルス幅、10Hzおよびほぼ最大の電圧(25ボルト)。気管の後神経節コリン作用性神経のEFSは平滑筋の単相性収縮を引き起こし、単収縮の高さを記録する。実験の間は本発明の2アゴニストを加える時を除き絶えず臓器浴に蠕動ポンプ装置(ポンプの流量7.5ml/分)で上記のクレブスリンガー緩衝液を灌

40

50

50

流し、次に臓器浴に累積投与時間中はポンプを停止し、洗浄期間中に最大反応に達した後に再び開始する。

### 【0346】

#### 効能および効力を評価するための実験プロトコル

EFSと平衡させた後、蠕動ポンプを停止し、300nMのイソプレナリン(Sigma 15627)の単回用量で標本を「プライミング」して収縮を起こすEFS反応の阻害に関して最大の反応を確立する。次に、イソプレナリンを40分間かけて洗い流す。プライミングおよびウォッシュアウト再生の後、全組織でイソプレナリンに対する標準曲線を濃度の半対数的増加による臓器浴への累積的なボーラス添加を行なうことにより作成する(イソプレナリン曲線1)。使用する濃度範囲は $1^{e-9} \sim 1^e / 3^{e-6}$ Mである。イソプレナリン曲線の最後に標本を再び40分間洗浄してからイソプレナリン(内部対照として)または本発明の2アゴニストに対する第2の曲線を開始する。2アゴニスト反応はEFS反応の阻害率として表される。2アゴニストに関するデータは、阻害を曲線1のイソプレナリンにより引き起こされる最大阻害の割合として表すことにより標準化する。本発明の2アゴニストに関するEC<sub>50</sub>値は最大効果の50%の反応を引き起こすのに必要な化合物の濃度を意味する。また、本発明の2アゴニストに関するデータは(2アゴニストのEC<sub>50</sub>)/(イソプレナリンのEC<sub>50</sub>)の比率により定義されるようなイソプレナリンに対する相対効力として表される。

### 【0347】

#### 2が関与する機能活性の確認

試験化合物の2アゴニストは上記のプロトコルを使用して確認されるが、本発明の2アゴニストに対する曲線を作成する前に、標本を300nMのICI 118551(選択的2アンタゴニスト)でプレインキュベート(最低45分間)し、その結果、2が関与する効果の場合は試験化合物の用量反応曲線が右方向にシフトする。

このようにして、試験により本発明の式(1)の化合物はイソプレナリンと比べて0.01~1.0の範囲内の相対効力を示すことがわかった。

別法として、式(1)の化合物の2受容体に対するアゴニスト効力はまた、2受容体に対して最大効果の50%の反応を引き起こすのに必要な本発明の化合物の濃度(EC<sub>50</sub>)により定量することができる。

### 【0348】

#### 化合物の調製

化合物の10mM/100%DMSO(ジメチルスルホキシド)ストック溶液を4%DMSOで必要な最高投与量に希釈する。この最高投与量はすべて4%DMSOで10ポイントの半対数希釈曲線を作成するのに使用される。イソプレナリン(Sigma、I-5627)を各プレートのすべての実験および対照ウェルにおいて基準として使用した。データはイソプレナリン反応率(%)として表した。

### 【0349】

#### 細胞培養

ヒト2アドレナリン受容体を組み換え技術により発現するCHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞(KobilkaらのPNAS 84: 46~50(1987年)およびBouvierらのMol Pharmacol 33: 133~139(1988年); CHO<sub>h</sub> 2)を10%ウシ胎仔血清(Sigma、F4135、ロット90K8404、有効期限09/04)、2mMのグルタミン(Sigma、G7513)、500μg/mlのジェネティシン(Sigma、G7034)および10μg/mlのピューロマイシン(Sigma、P8833)を補足したダルベッコ培地MEM/NUT MIX F12(Gibco、21331-020)で培養した。試験用に細胞を約90%の密集度となるように接種した。

### 【0350】

#### アクセスイ法

それぞれ25μl/ウェルの化合物を基本対照としての1%DMSOおよび最大対照としての100nMイソプレナリンを含むcAMP-フラッシュプレート(登録商標)(NEN、SMP004B)に移した。これを25μl/ウェルのPBSを加えて1:2に希釈した。細胞をトリプシン(0.25%、Sigma、T4049)で処理し、PBS(Gibco、14040-174)で洗浄し、そして再び刺激緩衝液(NEN、SMP004B)

10

20

30

40

50

中で懸濁して $1 \times 10^6$ 細胞/mlのCHO<sub>h</sub> 2を得た。化合物を50 μl/ウェルの細胞と一緒に1時間インキュベートした。次に、細胞を0.18 μCi/mlの<sup>125</sup>I - cAMP(NEN、NEX-130)を含有する100 μl/ウェルの検出緩衝液(NEN、SMP004B)を加えて溶解させ、プレートを室温でさらに2時間インキュベートした。ラジオラッシャープレート(登録商標)に結合した<sup>125</sup>I - cAMPの量を標準的な計数効率のトップカウントNXT(Packard)を1分間使用して定量した。用量・反応データをイソプレナリン活性(%)として表し、4個のパラメーターのシグモイドフィットを使用して適合させた。

実施例1～27の化合物は0.01nM～4nMの 2cAMP EC<sub>50</sub> を示した。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inl nal Application No PCT/IB2004/001850															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D213/73 C07D401/14 A61K31/44 A61P11/00																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 96/35671 A (DOW ROBERT L ; PFIZER (US)) 14 November 1996 (1996-11-14) page 6, lines 3-7; claims 1,20; example 4d</td> <td style="padding: 2px;">1-33</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 03/042164 A (NODWELL MATTHEW B ; AGGEN JAMES (US); JACOBSEN JOHN R (US); MORAN EDMU) 22 May 2003 (2003-05-22) claims 1,35</td> <td style="padding: 2px;">1-33</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">EP 1 078 924 A (PFIZER PROD INC) 28 February 2001 (2001-02-28) cited in the application page 2, lines 10-33; claim 1</td> <td style="padding: 2px;">1-33</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 96/35671 A (DOW ROBERT L ; PFIZER (US)) 14 November 1996 (1996-11-14) page 6, lines 3-7; claims 1,20; example 4d	1-33	A	WO 03/042164 A (NODWELL MATTHEW B ; AGGEN JAMES (US); JACOBSEN JOHN R (US); MORAN EDMU) 22 May 2003 (2003-05-22) claims 1,35	1-33	A	EP 1 078 924 A (PFIZER PROD INC) 28 February 2001 (2001-02-28) cited in the application page 2, lines 10-33; claim 1	1-33		-/-	
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 96/35671 A (DOW ROBERT L ; PFIZER (US)) 14 November 1996 (1996-11-14) page 6, lines 3-7; claims 1,20; example 4d	1-33															
A	WO 03/042164 A (NODWELL MATTHEW B ; AGGEN JAMES (US); JACOBSEN JOHN R (US); MORAN EDMU) 22 May 2003 (2003-05-22) claims 1,35	1-33															
A	EP 1 078 924 A (PFIZER PROD INC) 28 February 2001 (2001-02-28) cited in the application page 2, lines 10-33; claim 1	1-33															
	-/-																
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.															
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report																
2 September 2004	10/09/2004																
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.O. Box 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Schuemacher, A																

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/IB2004/001850

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 31 and 32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	rial Application No
PCT/IB2004/001850	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9635671	A 14-11-1996	CA HU WO AU AU AU BR CZ EP FI JP KR NO NZ PL SG TR US	2220399 A1 9601240 A1 9635671 A1 4747599 A 706235 B2 5218596 A 9602209 A 9601321 A3 0824519 A1 974172 A 11504649 T 190259 B1 961887 A 286548 A 314120 A1 43365 A1 960980 A2 5977124 A	14-11-1996 29-09-1997 14-11-1996 02-12-1999 10-06-1999 21-11-1996 07-04-1998 12-03-1997 25-02-1998 07-11-1997 27-04-1999 01-06-1999 11-11-1996 25-03-1998 12-11-1996 17-10-1997 21-11-1996 02-11-1999
WO 03042164	A 22-05-2003	CA EP WO WO US US US US US US US US	2466962 A1 1446379 A1 03042160 A1 03042164 A1 2003153597 A1 6670376 B1 2003229058 A1 2004059116 A1 2004063755 A1	22-05-2003 18-08-2004 22-05-2003 22-05-2003 14-08-2003 30-12-2003 11-12-2003 25-03-2004 01-04-2004
EP 1078924	A 28-02-2001	EP JP US US	1078924 A1 2001048864 A 6297382 B1 2002045757 A1	28-02-2001 20-02-2001 02-10-2001 18-04-2002
US 4358455	A 09-11-1982	US US US	4816457 A 4568679 A 4686222 A	28-03-1989 04-02-1986 11-08-1987
WO 2004032921	A 22-04-2004	EP EP WO US	1407769 A1 1440966 A1 2004032921 A1 2004116503 A1	14-04-2004 28-07-2004 22-04-2004 17-06-2004
WO 2004016578	A 26-02-2004	WO	2004016578 A2	26-02-2004

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No
PCT/IB2004/001850	

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 358 455 A (ATKINSON JOSEPH G ET AL) 9 November 1982 (1982-11-09) cited in the application column 8, line 23 - column 9, line 39; claims 1,12,20	1-33
P,A	WO 2004/032921 A (BROWN ALAN DANIEL ; BRYANS JUSTIN STEPHEN (GB); BUNNAGE MARK EDWARD (G) 22 April 2004 (2004-04-22) claims 1,20,21	1-33
P,A	WO 2004/016578 A (BIGGADIKE KEITH ; COE DIANE MARY (GB); GLAXO GROUP LTD (GB); HOLMES DU) 26 February 2004 (2004-02-26) claims 1,15	1-33

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 43/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 11/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 11/06</b> (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
<b>A 6 1 P 37/08</b> (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
<b>A 6 1 P 29/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 K 45/00</b> (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
<b>C 0 7 B 57/00</b> (2006.01)	C 0 7 B 57/00	3 7 0

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,M A,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG ,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アラン・ダニエル・ブラウン

イギリス国ケントC T 1 3 9 N J . サンドウィッチ . ラムズゲイトロード . ファイザー・グロー  
バル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72)発明者 シャーロット・アリス・ルイーズ・レイン

イギリス国ケントC T 1 3 9 N J . サンドウィッち . ラムズゲイトロード . ファイザー・グロー  
バル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72)発明者 ラッセル・アンドルー・リュースウェイト

イギリス国ケントC T 1 3 9 N J . サンドウイッち . ラムズゲイトロード . ファイザー・グロー  
バル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA52 CA02 CA16 CB10 DA01

4C063 AA01 BB02 BB09 CC12 CC19 DD04 DD12 EE01

4C084 AA19 MA02 MA17 MA23 MA35 MA52 MA55 MA66 NA05 NA14

ZA591 ZB111 ZB131 ZC611

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 GA07 GA12 MA02 MA04 MA17

MA23 MA35 MA52 MA55 MA66 NA05 NA14 ZA59 ZB11 ZB13

ZC61

4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB25 AC53 AC83