

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3852708号
(P3852708)

(45) 発行日 平成18年12月6日(2006.12.6)

(24) 登録日 平成18年9月15日(2006.9.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 229/38 (2006.01)

C O 7 C 229/38 C S P

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 K 31/137

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 4 (全 76 頁)

(21) 出願番号 特願2004-517277 (P2004-517277)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月25日(2003.6.25)
 (65) 公表番号 特表2005-530852 (P2005-530852A)
 (43) 公表日 平成17年10月13日(2005.10.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2003/008061
 (87) 国際公開番号 W02004/002939
 (87) 国際公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)
 審査請求日 平成17年3月7日(2005.3.7)
 (31) 優先権主張番号 PS3241
 (32) 優先日 平成14年6月27日(2002.6.27)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア(AU)
 (31) 優先権主張番号 2002953604
 (32) 優先日 平成14年12月30日(2002.12.30)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア(AU)

(73) 特許権者 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 (74) 代理人 100137464
 弁理士 濱井 康丞
 (72) 発明者 服部 浩二
 大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢
 薬品工業株式会社内
 (72) 発明者 富島 康代
 大阪市北区豊崎5-5-24-706
 (72) 発明者 今西 正史
 大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢
 薬品工業株式会社内

審査官 吉良 優子

最終頁に続く

早期審査対象出願

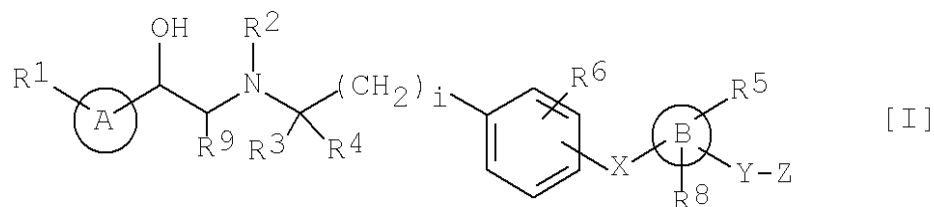
(54) 【発明の名称】 アミノアルコール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

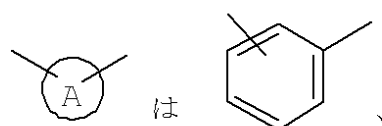
式 [I]

【化1】

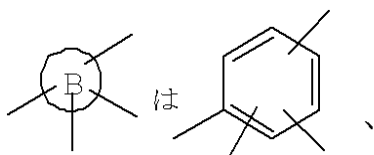


[式中、

【化2】



【化 3】



X は結合、
 Y は結合、
 Z はカルボキシまたは低級アルコシカルボニル、
 R^1 は水素またはハロゲン、
 R^2 は水素、
 R^3 は水素または低級アルキル、
 R^4 は水素、
 R^5 は低級アルキルまたは低級アルコシ、
 R^6 は水素、
 R^8 は水素または低級アルキル、
 R^9 は水素、

i は 1、

をそれぞれ意味する。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

(1) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸、

(2) 4' - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸、

(3) 4' - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - イソプロピルオキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸、

(4) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸、

(5) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2, 3 - ジメチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸、

(6) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - プロボキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸、

(7) 4' - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - プロボキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸、

(8) 4' - [2 - [[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] - 3 - イソプロボキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸、

(9) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - イソブチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸、

(10) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - イソプロボキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸および

(11) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - プロピル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

よりなる群から選択された請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 3】

医薬として許容される担体または賦形剤と共に、請求項 1 に記載の化合物または医薬と

10

20

30

40

50

して許容されるその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 4】

用途が選択的 β_3 アドレナリン性受容体作動薬である請求項 3 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベータ 3 (β_3) アドレナリン性受容体作動薬であって、医薬として有用な新規アミノアルコール誘導体およびそれらの塩に関する。

【背景技術】

【0002】

1990 年 6 月 14 日に発行された国際公開 WO 90 / 06299 は、フェニルエタノールアミン誘導体が、代謝、好ましくは血糖値と体脂肪の低下に対して効力を有することを記載しており、2002 年 4 月 25 日に発行された国際公開 WO 02 / 32897 は、アルファアリアルエタノールアミンが β_3 アドレナリン性受容体作動薬として有用であることを記載している。

【発明の開示】

【0003】

本発明は、 β_3 アドレナリン性受容体作動薬である新規アミノアルコール誘導体およびそれらの塩に関する。

【0004】

より詳しくは、本発明は、腸交感神経活性、抗潰瘍活性、抗膵臓炎活性、脂肪分解活性、抗尿失禁活性、抗頻尿活性、抗糖尿病活性および抗肥満活性を有する新規アミノアルコール誘導体およびそれらの塩、それらの製造方法、それらを含有する医薬組成物、ならびにそれらをヒトまたは動物における平滑筋収縮を要因とする胃腸疾患の治療および／または予防に用いる方法に関する。

【0005】

本発明の一つの目的は、腸交感神経活性、抗潰瘍活性、脂肪分解活性、抗尿失禁活性、抗頻尿活性、抗糖尿病活性および抗肥満活性を有する新規で有用なアミノアルコール誘導体およびそれらの塩を提供することである。

【0006】

本発明の他の目的は、前記のアミノアルコール誘導体およびそれらの塩の製造法を提供することである。

【0007】

本発明のさらに他の目的は、前記のアミノアルコール誘導体およびそれらの塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供することである。

【0008】

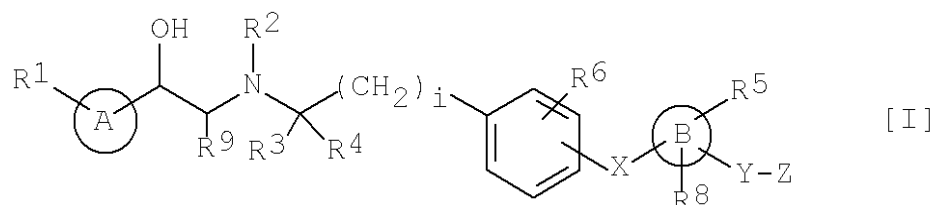
本発明のいま一つの目的は、前記のアミノアルコール誘導体およびそれらの塩を用いて、ヒトまたは動物における前記の疾患の治療および／または予防方法を提供することである。

【0009】

本発明の目的アミノアルコール誘導体は新規であり、下記の一般式 [I]

【0010】

【化 1】



10

20

30

40

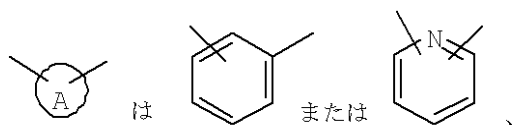
50

【 0 0 1 1 】

[式中、

【 0 0 1 2 】

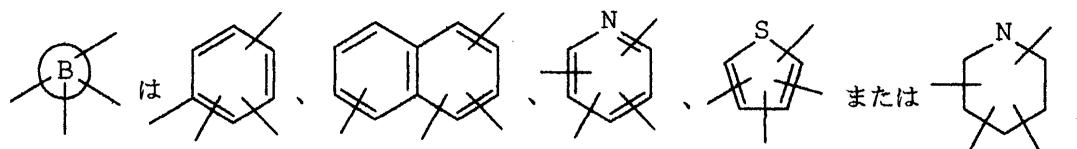
【 化 2 】



10

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



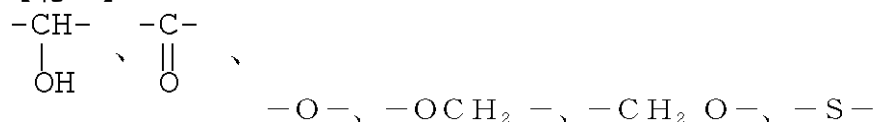
【 0 0 1 4 】

X は結合、 $-\text{CH}_2-$ 、

20

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



または

【 0 0 1 6 】

【 化 5 】



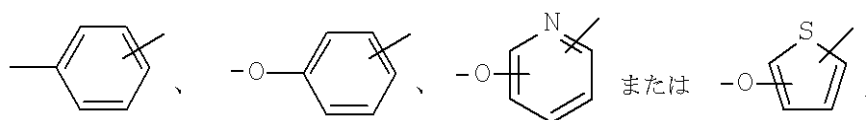
30

【 0 0 1 7 】

(式中、 R^7 は水素または低級アルキル)、Y は結合、 $-\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_2)_n-$ (式中、n は 1、2、3 または 4)、 $-(\text{CH}_2)_m-$ (式中、m は 1、2、3 または 4)、

【 0 0 1 8 】

【 化 6 】



40

【 0 0 1 9 】

Z はシアノ、テトラゾリル、(ベンジルスルホニル) カルバモイル、ベンゾイルスルファモイル、ホルミル、カルボキシまたは保護されたカルボキシ、

 R^1 は水素、低級アルキルまたはハロゲン、 R^2 は水素またはアミノ保護基、 R^3 は水素または低級アルキル、 R^4 は水素または低級アルキル、 R^5 および R^8 は、それぞれ個別に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級

50

アルケニル、低級アルコキシ、ヒドロキシ（低級）アルコキシ、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルコキシ、低級アルコキシ（低級）アルコキシ、低級アルケニルオキシ、シクロ（低級）アルキルオキシ、シクロ（低級）アルキル（低級）アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、低級アルキルチオ、シクロ（低級）アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、シクロ（低級）アルキルスルホニル、アミノ、モノ（またはジ）（低級）アルキルアミノ、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル、シアノ、ピペリジニルまたはフェニル、

R^6 は水素、低級アルキルまたはハロゲン、

R^9 は水素または低級アルキル、

i は 1 または 2、

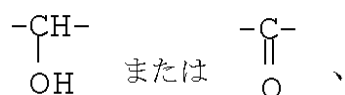
10

ただし、

(1) X が結合、 $-CH_2-$ 、

【0020】

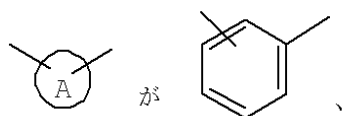
【化7】



【0021】

【化8】

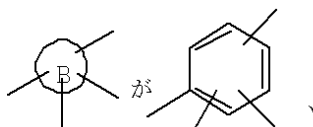
20



【0022】

【化9】

30



【0023】

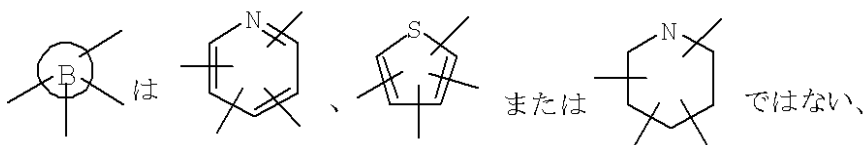
である場合、 R^5 は水素ではない、または

(2) i が 1、

である場合、

【0024】

【化10】



40

【0025】

をそれぞれ意味する。]

で表される化合物またはその塩である。

【0026】

本発明によれば、目的化合物は下記の式で表される諸方法によって製造することができる。

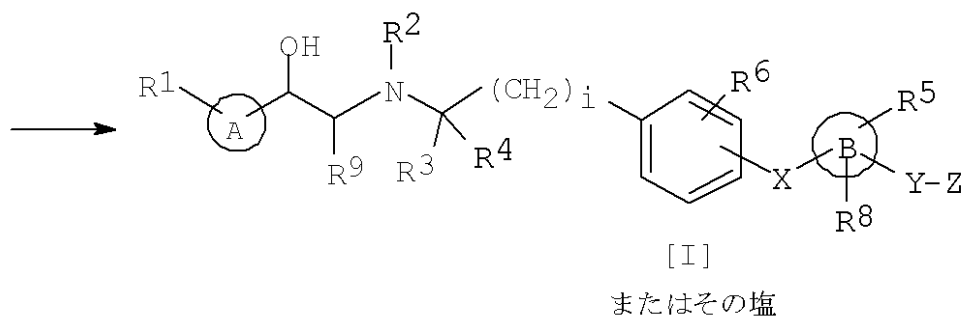
製造法 1

【0027】

[II] + [III]

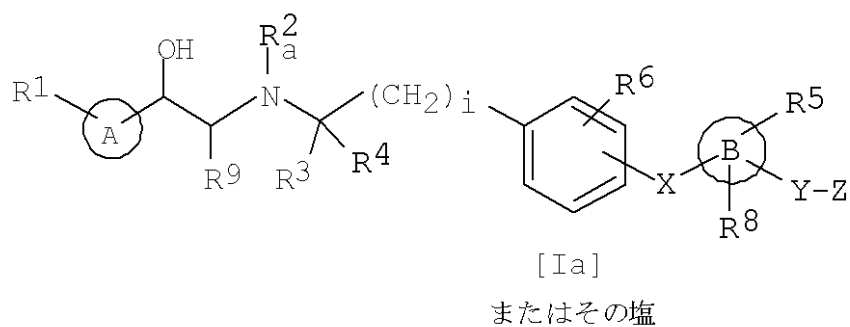
またはその塩

【化 1 2】

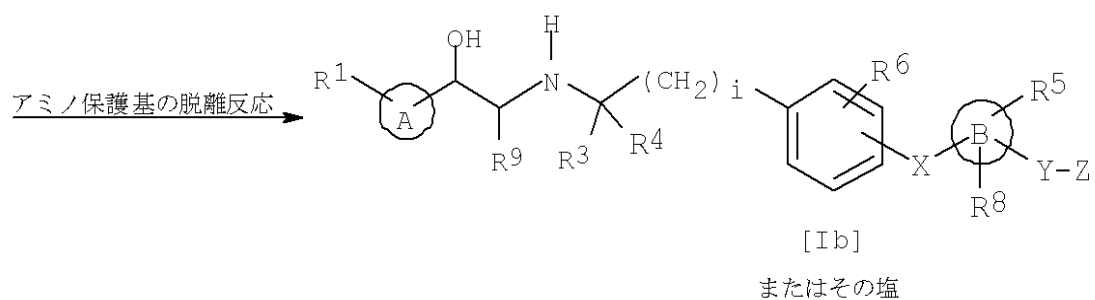


製造法 2

【化 1 3】



【化 1 4】



50

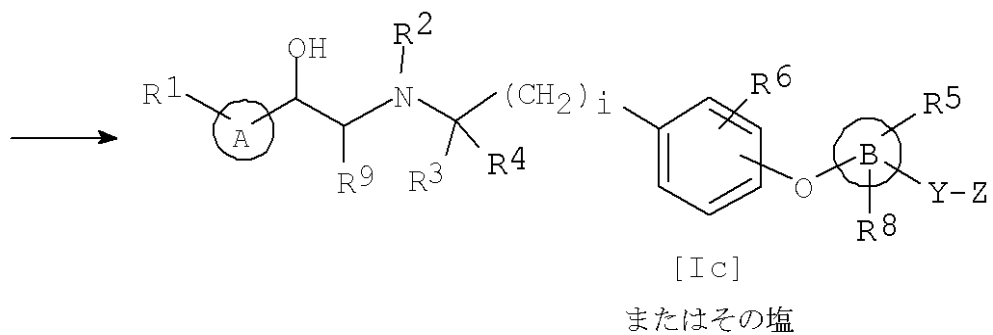
【化 1 5】

【化 1 6】

【化 1 7】

【 0 0 3 7 】

【化 18】



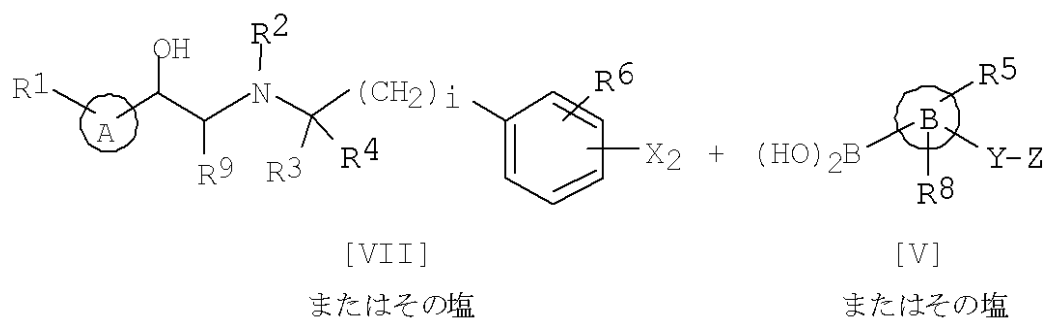
10

【 0 0 3 8 】

製造法 5

【 0 0 3 9 】

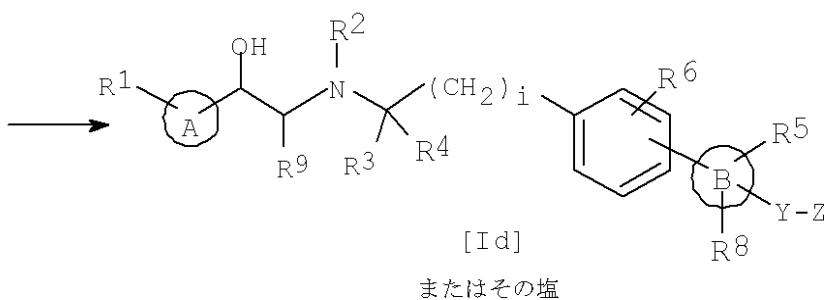
【化 19】



20

【 0 0 4 0 】

【化 20】



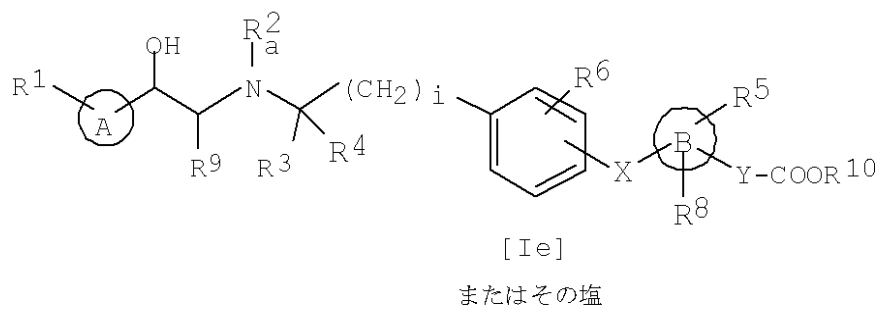
30

【 0 0 4 1 】

製造法 6

【 0 0 4 2 】

【化 21】

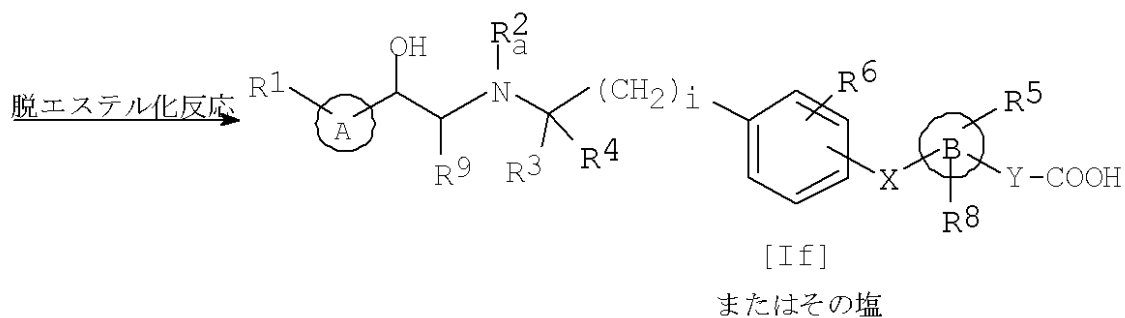


40

50

【 0 0 4 3 】

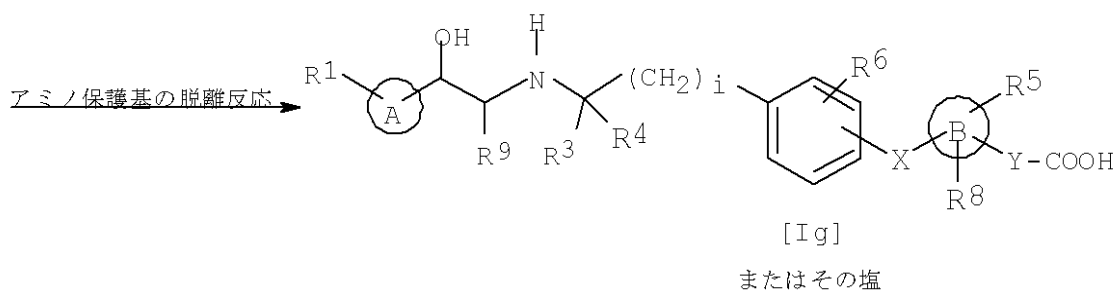
【 化 2 2 】



10

【 0 0 4 4 】

【 化 2 3 】



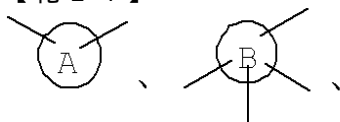
20

【 0 0 4 5 】

(上記各式中、

【 0 0 4 6 】

【 化 2 4 】



30

【 0 0 4 7 】

X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 および i はそれぞれ前記定義の通りであり、

R^{2a} はアミノ保護基、

R^{10} は低級アルキル、

X_1 および X_2 はそれぞれ脱離基、
をそれぞれ意味する。)

出発化合物 [I I]、[I I I]、[I a]、[I V]、[V]、[V I] および [V I I] のいくつかは新規であり、下記の製造例および実施例に記載の方法または慣用の方法にしたがって製造することができる。

40

【 0 0 4 8 】

本明細書の以上および以下の記述において、本発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例を次に詳細に説明する。

【 0 0 4 9 】

「低級」とは、特記ない限り、炭素原子 1 ないし 6 個、好ましくは 1 ないし 4 個を有する基を意味する。

【 0 0 5 0 】

「低級アルキル」および、「モノ (またはジ) (低級) アルキルアミノ」および「モノ (またはジまたはトリ) ハロ (低級) アルキル」における「低級アルキル」部分の好適な

50

ものとしては、炭素原子 1 ないし 6 個を有する直鎖または分枝状のもの、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、1 - メチルペンチル、第三級ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどを挙げることができる。

【0051】

好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを挙げることができ、好ましいものとしては、メトキシまたはエトキシを挙げることができる。

【0052】

「シクロ（低級）アルキルオキシ」における好適な「シクロ（低級）アルキル」部分としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、シクロヘキシルを挙げることができる。

【0053】

好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を挙げることができ、好ましいものとしては、塩素を挙げることができる。

【0054】

好適な「モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル」としては、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブromoメチル、ジブromoメチル、トリブromoメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1 または 2 - クロロエチル、1 または 2 - ブromoエチル、1 または 2 - フルオロエチル、1, 1 - ジフルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチルなどを挙げることができる。

【0055】

好適な「保護されたカルボキシ」としては、エステル化されたカルボキシ、たとえば低級アルコキシカルボニル〔たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど〕、

ハロ（低級）アルコキシカルボニル〔たとえば（クロロメトキシ）カルボニル、（2, 2, 2 - トリクロロエトキシ）カルボニル、（2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ）カルボニル、（2 - クロロプロポキシ）カルボニル、（1 - フルオロ - 4 - ブromoブトキシ）カルボニル、（4 - クロロペンチルオキシ）カルボニル、（6 - クロロヘキシルオキシ）カルボニルなど〕、

高級アルコキシカルボニル〔たとえばヘブチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、2 - エチルヘキシルオキシカルボニル、ノニルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、3, 7 - ジメチルオクチルオキシカルボニル、ウンデシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、トリデシルオキシカルボニル、テトラデシルオキシカルボニル、ペンタデシルオキシカルボニル、3 - メチル - 10 - エチルドデシルオキシカルボニル、ヘキサデシルオキシカルボニル、ヘプタデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル、ノナデシルオキシカルボニル、イコシルオキシカルボニルなど〕、

アリールオキシカルボニル〔たとえばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど〕、

1 個またはそれ以上（好ましくは 1 ないし 3 個）の適当な置換基を有していてもよいアリール（低級）アルコキシカルボニル、たとえばニトロまたは低級アルコキシを有していてもよいフェニル（低級）アルコキシカルボニル〔たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシカルボニル、p - メトキシベンジルオキシカルボニルなど〕などを挙げることができ、

好ましいものとしては、低級アルコキシカルボニルを、より好ましいものとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたは第三級ブトキシカルボニルを挙げることができる。

【0056】

10

20

30

40

50

好適な「脱離基」としては、ヒドロキシ、ヒドロキシから誘導された反応基などを挙げることができる。

【0057】

好適な「ヒドロキシから誘導された反応基」としては、酸残基などを挙げることができる。

【0058】

好適な「酸残基」としては、ハロゲン（たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、アシルオキシ（たとえばアセトキシ、トシルオキシ、メシルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）などを挙げることができる。

【0059】

「アミノ保護基」部分の好適な例としては、通常のアミノ保護基、たとえば置換されたまたは置換されていない低級アルカノイル〔たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロアセチルなど〕、フタロイル、低級アルコキシカルボニル〔たとえば第三級ブトキシカルボニル、第三級アミルオキシカルボニルなど〕、置換されたまたは置換されていないアラルキルオキシカルボニル〔たとえばベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニルなど〕、置換されたまたは置換されていないアレンスルホニル〔たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど〕、ニトロフェニルスルフェニル、アル（低級）アルキル〔たとえばトリチル、ベンジルなど〕などを挙げることができ、好ましいものとしては、第三級ブトキシカルボニルを挙げることができる。

【0060】

目的アミノアルコール誘導体〔I〕の好適な塩は、医薬として許容される塩であって、無機酸付加塩〔たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩など〕、有機酸付加塩〔たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など〕、アルカリ金属塩〔たとえばナトリウム塩、カリウム塩など〕などの慣用の無毒の塩を挙げることができる。

【0061】

本発明の目的化合物の製造法1ないし6を次に詳細に説明する。

製造法1

目的化合物〔I〕またはその塩は、化合物〔II〕を化合物〔III〕またはその塩と反応させることによって製造することができる。

【0062】

化合物〔III〕の好適な塩としては、化合物〔I〕で例示したのと同じものを挙げることができる。

【0063】

反応は塩基の存在下で行われるのが好ましく、塩基としては、たとえばアルカリ金属炭酸塩〔たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど〕、アルカリ土類金属炭酸塩〔たとえば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなど〕、アルカリ金属重炭酸塩〔たとえば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど〕、トリ（低級）アルキルアミン〔たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど〕、ピコリンなどを挙げることができる。

【0064】

反応は、通常、慣用の溶媒、たとえばアルコール〔たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなど〕、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、または反応に悪影響を及ぼさない他の有機溶媒中で行われる。

【0065】

反応温度は特に限定されず、反応は、冷却ないし加熱下で行われる。

製造法2

目的化合物〔Ib〕またはその塩は、化合物〔Ia〕またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

【0066】

化合物 [I a] および [1 b] の好適な塩としては、化合物 [I] で例示したのと同じものを挙げることができる。

【 0 0 6 7 】

この反応は、下記の実施例 1 1 と同様の方法にしたがって実施することができる。

製造法 3

目的化合物 [I c] またはその塩は、化合物 [I V] またはその塩を化合物 [V] またはその塩と反応させることによって製造することができる。

【 0 0 6 8 】

化合物 [I c]、[I V] および [V] の好適な塩としては、化合物 [I] で例示したのと同じものを挙げることができる。

10

【 0 0 6 9 】

この反応は、下記の実施例 1 5 と同様の方法にしたがって実施することができる。

製造法 4

目的化合物 [I c] またはその塩は、化合物 [I V] またはその塩を化合物 [V I] またはその塩と反応させることによって製造することができる。

【 0 0 7 0 】

化合物 [I c]、[I V] および [V I] の好適な塩としては、化合物 [I] で例示したのと同じものを挙げることができる。

【 0 0 7 1 】

この反応は、下記の実施例 9 と同様の方法にしたがって実施することができる。

20

製造法 5

目的化合物 [I d] またはその塩は、化合物 [V I I] またはその塩を化合物 [V] またはその塩と反応させることによって製造することができる。

【 0 0 7 2 】

化合物 [I d]、[V I I] および [V] の好適な塩としては、化合物 [I] で例示したのと同じものを挙げることができる。

【 0 0 7 3 】

この反応は、下記の実施例 7 と同様の方法にしたがって実施することができる。

製造法 6

目的化合物 [I g] またはその塩は、化合物 [I e] またはその塩を脱エステル化反応に付し、化合物 [I f] またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

30

【 0 0 7 4 】

化合物 [I g]、[I e] および [I f] の好適な塩としては、化合物 [I] で例示したのと同じものを挙げることができる。

【 0 0 7 5 】

これらの反応は、下記の実施例 1 8 と同様の方法にしたがって実施することができる。

【 0 0 7 6 】

上記の製造法にしたがって得られた化合物は、粉碎、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈殿などの慣用の方法で分離・精製でき、必要に応じて、慣用の方法で所望の塩に転換できる。

40

【 0 0 7 7 】

化合物 [I] および他の化合物は、不斉炭素原子に基づく立体異性体を 1 個またはそれ以上有することがあるが、これらの異性体およびそれらの混合物のすべてもまた本発明の範囲に含まれる。

【 0 0 7 8 】

目的化合物 [I] の異性化または転位が、光、酸、塩基などの影響により生じることがあるが、この異性化または転位の結果として得られる化合物もまた本発明の範囲に含まれる。

【 0 0 7 9 】

50

さらに、目的化合物 [I] の溶媒和形態（たとえば水和物など）および化合物 [I] の結晶のいかなる形態もまた本発明の範囲に含まれる。

【 0 0 8 0 】

目的化合物 [I] またはその塩は、腸交感神経活性、抗潰瘍活性、抗脾臓炎活性、脂肪分解活性、抗尿失禁活性および抗頻尿活性を有し、ヒトまたは動物における平滑筋収縮を要因とする胃腸疾患の治療および／または予防に有用であり、より詳しくは、過敏性腸症候群、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腸炎、胆嚢症、胆管炎、尿路結石などの場合における痙攣または運動機能亢進症の治療および／または予防；胃潰瘍、十二指腸潰瘍、消化性潰瘍、非ステロイド性消炎薬などを要因とする潰瘍などの潰瘍の治療および／または予防；排尿障害または過活動膀胱、すなわち神経性頻尿症、神経因性膀胱機能障害、夜間頻尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎、慢性前立腺炎、前立腺肥大症などの場合における頻尿症、尿失禁、急迫区性尿失禁などの治療および／または予防；脾臓炎、肥満症、糖尿病、糖尿、高脂血症、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、緑内障、メランコリー、鬱病などの治療および／または予防；インスリン耐性を要因とする疾患（たとえば高血圧症、インスリン血症など）の治療および／または予防；神経性炎症の治療および／または予防；ならびに消耗状態の軽減などに有用である。

10

【 0 0 8 1 】

さらに、₃ アドレナリン性受容体作動薬は、哺乳類においてトリグリセリドおよびコレステロールレベルを下げ、高密度リポ蛋白レベルを上げることが知られている（米国特許 No. 5, 451, 677）。したがって、目的化合物 [I] は、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症などの症状の治療および／または予防、高密度リポ蛋白レベルの低下、さらにはアテローム硬化性疾患、循環器疾患および関連症状の治療に有用である。

20

【 0 0 8 2 】

さらに、目的化合物 [I] は、子宮収縮の抑制、早期分娩の防止および月経困難症の治療および予防に有用である。

【 0 0 8 3 】

ヒトまたは動物における前記の疾患の予防および治療のための化合物 [I] の有用性を示すために、化合物 [I] の代表的化合物を、下記の薬学試験にしたがって試験した。

試験

30

麻酔したイヌにおけるカルバコールによって誘発された膀胱内圧の増加に対する影響
試験化合物

(1) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩、

(2) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2, 3 - ジメチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩、

(3) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩、

(4) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 3 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

40

試験方法

体重 8 . 0 ~ 1 5 . 0 k g の雌性ビーグル犬を 2 4 時間絶食させ、ハロタン麻酔下に保持した。12 F フォーリーカテーテルを、水溶性ゼリーで潤滑し、尿道口に挿入し、バルーン先端が十分に膀胱内部に位置するまで約 1 0 c m 進入させた。次に、バルーンを 5 m l の大気で膨張させ、膀胱頸で感じる最初の抵抗箇所までカテーテルを徐々に後退させた。カテーテルを通して尿を完全に排出し、30 m l の生理食塩水を注入した。カテーテルを圧力トランスジューサーに接続し、膀胱内圧 (I V P) を連続的に記録した。カルバコール (1 . 8 μ g / k g) 投与の 3 0 分前に、試験化合物を静脈注射した。試験化合物に

50

よる I V P 増加阻害率を、I V P a (試験化合物投与後にカルバコールによって誘発された I V P の増加) を I V P b (試験化合物投与直前にカルバコールによって誘発された I V P の増加) で割算して計算した。

試験結果

【 0 0 8 4 】

【表 1】

| 処理 | I V P 増加阻害率 |
|----------------------------|-------------|
| 試験化合物 (1) (0.032 mg/kg) | 93 |
| 試験化合物 (2) (0.032 mg/kg) | 91 |
| 試験化合物 (3) (0.032 mg/kg) | 86 |
| 試験化合物 (4) (0.032 mg/kg) | 96 |

10

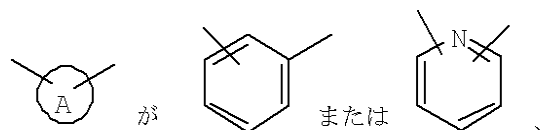
【 0 0 8 5 】

目的化合物 [I] の好ましい例としては、以下のものを挙げることができる。

20

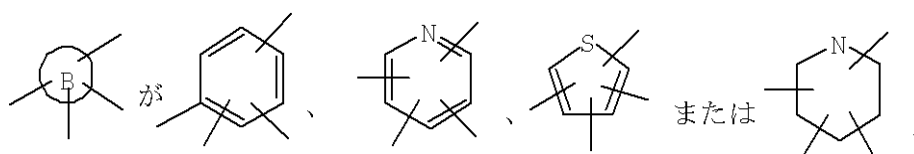
【 0 0 8 6 】

【化 2 5】



【 0 0 8 7 】

【化 2 6】



30

【 0 0 8 8 】

X が結合、 - O - 、 - O C H₂ - 、 - S - または

【 0 0 8 9 】

【化 2 7】



40

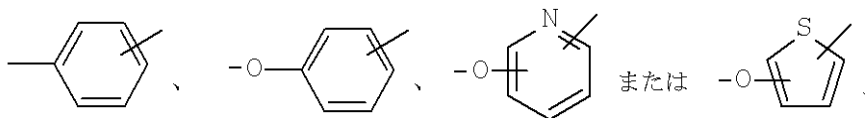
【 0 0 9 0 】

(式中、 R⁷ は水素または低級アルキル (より好ましくは C₁ - C₄ アルキル、最も好ましくはメチル))、

Y が結合、 - O - (C H₂)_n - (式中、 n は 1、2、3 または 4)、 - (C H₂)_m - (式中、 m は 1、2、3 または 4)、

【 0 0 9 1 】

【化 2 8】



【0092】

Z がカルボキシまたは低級アルコキシカルボニル（より好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、最も好ましくはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたは第三級ブトキシカルボニル）、

R^1 が水素またはハロゲン（より好ましくは塩素）、

R^2 が水素、

R^3 が水素または低級アルキル（より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル、最も好ましくはメチル）、

R^4 が水素、

R^5 がハロゲン（より好ましくは塩素）、ヒドロキシ、低級アルキル（より好ましくは $C_1 - C_6$ アルキル、最も好ましくはメチル）、低級アルコキシ（より好ましくは $C_1 - C_6$ アルコキシ、最も好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシまたはペンチルオキシ）、ヒドロキシ（低級）アルコキシ（より好ましくはヒドロキシ（ $C_1 - C_4$ ）アルキル、最も好ましくは 2 - ヒドロキシエトキシ）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルコキシ（より好ましくはモノ（またはジまたはトリ）ハロ（ $C_1 - C_4$ ）アルコキシ、最も好ましくは 2 - フルオロエトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、3 - フルオロプロポキシまたは 3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ）、低級アルコキシ（低級）アルコキシ（より好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシ（ $C_1 - C_4$ ）アルコキシ、最も好ましくは 2 - メトキシエトキシ）、低級アルケニルオキシ（より好ましくは $C_2 - C_4$ アルケニル、最も好ましくはアリルオキシ）、シクロ（低級）アルキルオキシ（より好ましくはシクロ（ $C_3 - C_6$ ）アルキルオキシ、最も好ましくはシクロヘキシルオキシ）、フェノキシまたはフェニル、

R^6 が水素、

R^8 が水素または低級アルキル（より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル、最も好ましくはメチル）、

R^9 が水素または低級アルキル（より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル、最も好ましくはメチル）、

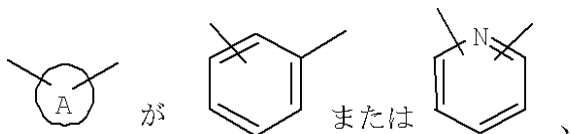
i が 1 または 2、
をそれぞれ意味する。

【0093】

目的化合物 [I] のより好ましい例としては、以下のものを挙げることができる。

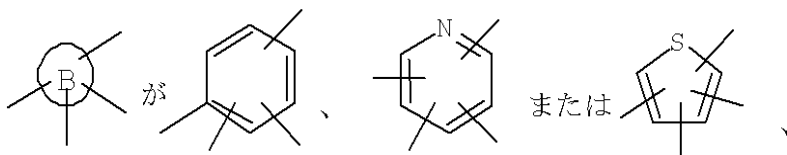
【0094】

【化 2 9】



【0095】

【化 3 0】



【 0 0 9 6 】

X が結合、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ または

【 0 0 9 7 】

【 化 3 1 】



【 0 0 9 8 】

(式中、 R^7 は水素または低級アルキル (より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル、最も好ましくはメチル))、

Y が結合、 $-O-(CH_2)_n-$ (式中、 n は 1 または 2) または $-(CH_2)_m-$ (式中、 m は 1 または 2)、

Z がカルボキシまたは低級アルコキシカルボニル (より好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、最も好ましくはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたは第三級ブトキシカルボニル)、

R^1 は水素またはハロゲン (より好ましくは塩素)、

R^2 が水素、

R^3 が水素または低級アルキル (より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル、最も好ましくはメチル)、

R^4 が水素、

R^5 が水素、ハロゲン (より好ましくは塩素)、ヒドロキシ、低級アルキル (より好ましくは $C_1 - C_6$ アルキル、最も好ましくはメチル) または低級アルコキシ (より好ましくは $C_1 - C_6$ アルコキシ、最も好ましくはメトキシ)、

R^6 が水素、

R^8 が水素または低級アルキル (より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル、最も好ましくはメチル)、

i が 1、

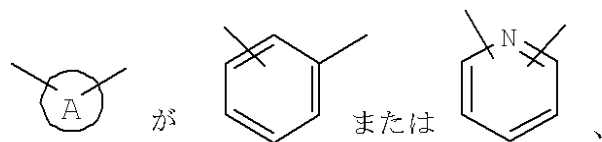
をそれぞれ意味する。

【 0 0 9 9 】

目的化合物 [I] のさらに好ましい例としては、以下のものを挙げることができる。

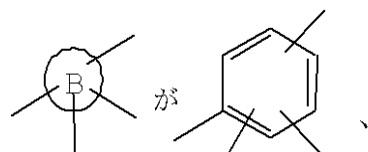
【 0 1 0 0 】

【 化 3 2 】



【 0 1 0 1 】

【 化 3 3 】



【 0 1 0 2 】

X が結合、

Y が結合、

Z がカルボキシまたは低級アルコキシカルボニル (より好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、最も好ましくはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたは第三級ブトキシカルボニル)、

R^1 が水素またはハロゲン（より好ましくは塩素）、
 R^2 が水素、
 R^3 が水素または低級アルキル（より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル、最も好ましくはメチル）、
 R^4 が水素、
 R^5 がハロゲン（より好ましくは塩素）、ヒドロキシ、低級アルキル（より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル、最も好ましくはメチル）または低級アルコキシ（より好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシ、最も好ましくはメトキシまたはエトキシ）、
 R^6 が水素、
 R^8 が水素または低級アルキル（より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル、最も好ましくはメチル）、
 R^9 が水素または低級アルキル（より好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル、最も好ましくはメチル）、
 i が 1、
 をそれぞれ意味する。

【0103】

以下の製造例および実施例は、本発明を説明するために示したものである。

【0104】

製造例 1

N - ベンジル - 2 - (4 - ブロモフェニル) エタンアミン (13.5 g) のエタノール (270 ml) 中の溶液を (2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) オキシラン (8.63 g) に加え、溶液を 48 時間還流した。室温まで冷却後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離溶媒：ヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1）に付して、(1R) - 2 - [ベンジル [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] アミノ] - 1 - (3 - クロロフェニル) エタノール (18.6 g) を無色油状物として得た。

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

(+)ESI-MS (m/z): 444 および 446 (MH^+)

【0105】

製造例 2

(1R) - 2 - [ベンジル [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] アミノ] - 1 - (3 - クロロフェニル) エタノール (18.5 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (40 ml) 中の溶液に、イミダゾール (3.96 g) と塩化第三級ブチルジメチルシリル (7.52 g) を順次加え、溶液を室温で 14 時間攪拌した。水 (100 ml) を加えて反応混合物の反応を停止させ、酢酸エチル (100 ml \times 1) で抽出した。抽出物を水 (100 ml \times 2) と食塩水 (100 ml \times 1) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、留去して、無色油状物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（溶離溶媒：ヘキサン / 酢酸エチル）に付して、(2R) - N - ベンジル - N - [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - [[第三級ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) エタンアミン (21.0 g) を無色油状物として得た。

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

(+)ESI-MS (m/z): 558 および 560 (MH^+)

【0106】

製造例 3

[2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] カルバミン酸第三級ブチル (500 mg) の 1, 2 - ジメトキシエタン (6 ml) 中の溶液に、5 - ホルミル - 2 - チオフェンハウ素酸 (206 mg)、テ

トラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(63 mg)と炭酸ナトリウム水溶液(2 M、1.0 ml)を加え、混合物を窒素雰囲気下に80℃で7時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製して、[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル][2-[4-(5-ホルミル-2-チエニル)フェニル]エチル]カルバミン酸第三級ブチル(187 mg)を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 508 (M+Na)⁺

【0107】

製造例 4

[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバミン酸第三級ブチル(710 mg)、4-[[第三級ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]フェニルホウ素酸(457 mg)、トリエチルアミン(1.26 ml)と粉末4-モレキュラーシーブ(700 mg)のジクロロメタン(18 ml)中の懸濁液に、酢酸銅(II)(330 mg)を加え、混合物を大気圧下に室温で18時間攪拌した。生じたスラリーを濾去し、濾液から溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して、[2-[4-[4-[[第三級ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]フェノキシ]フェニル]エチル][(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸第三級ブチル(600 mg)を得た。

(-)ESI-MS (m/z): 569 (M-H)⁻

【0108】

製造例 5

下記の化合物を製造例4と同様の方法にしたがって得た。

(1) [2-[4-[4-[4-[[第三級ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]フェニル]アミノ]フェニル]エチル][(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸第三級ブチル

(+)ESI-MS (m/z): 597 (M+H)⁺

【0109】

(2) [2-[4-[4-[4-[[第三級ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]フェニル](メチル)アミノ]フェニル]エチル][(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸第三級ブチル

(+)ESI-MS (m/z): 611 (M+H)⁺

【0110】

製造例 6

[2-(4-アミノフェニル)エチル][(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸第三級ブチル(1.75 g)とホルムアルデヒド(水中37% w/w溶液、390 µl)の1,2-ジクロロエタン(20 ml)中の溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.23 g)を加え、混合物を窒素雰囲気下に室温で18時間攪拌した。生じた混合物を1 N水酸化ナトリウムとクロロホルムの混合物に注ぎ、混合物を20分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して、[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル][2-[4-(メチルアミノ)フェニル]エチル]カルバミン酸第三級ブチル(550 mg)を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 405 (M+H)⁺

【0111】

製造例 7

2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)チオ]フェニル]エタンアミン(6.3 g)のメタノール(45 ml)とテトラヒドロフラン(10 ml)中の懸濁液に、トリフルオロ

10

20

30

40

50

酢酸エチル (2 . 8 9 m l) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物から溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - [2 - [4 - [(4 - メトキシフェニル) チオ] フェニル] エチル] アセトアミド (3 . 9 5 g) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 378 (M+Na)⁺

【 0 1 1 2 】

製造例 8

窒素雰囲気下に 4 で、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - [2 - [4 - [(4 - メトキシフェニル) チオ] フェニル] エチル] アセトアミド (1 . 5 g) のジクロロメタン (1 5 m l) 中の溶液に、ジクロロメタン中 1 M 三臭化ホウ素 (1 0 . 5 m l) を加え、混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。混合物から溶媒を減圧留去した。残留物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の混合物に溶解した。分離後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - [2 - [4 - [(4 - ヒドロキシフェニル) チオ] フェニル] エチル] アセトアミド (1 . 4 2 g) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 364 (M+Na)⁺

【 0 1 1 3 】

製造例 9

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - [2 - [4 - [(4 - ヒドロキシフェニル) チオ] フェニル] エチル] アセトアミド (4 8 0 m g) のメタノール (5 . 0 m l) 中の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (2 . 8 m l) を加えた。混合物を 1 2 時間還流した。混合物から溶媒を減圧留去した。残留物をジクロロメタン (4 0 m l) 、1 N 塩酸溶液 (2 . 0 m l) と水 (1 5 m l) の混合物に溶解した。分離後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4 - [[4 - (2 - アミノエチル) フェニル] チオ] フェノール (3 0 0 m g) を得た。

(-)ESI-MS (m/z): 244 (M-H)⁻

【 0 1 1 4 】

製造例 1 0

エタノール (3 . 5 m l) 中の 4 - [[4 - (2 - アミノエチル) フェニル] チオ] フェノール (2 9 5 m g) と (2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) オキシラン (1 8 6 m g) を 6 時間還流した。混合物から溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 0 / 3) で精製して、4 - [[4 - [2 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] チオ] フェノール (1 5 5 m g) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 400 (M+H)⁺

上記の目的化合物をイミノ基において慣用の方法で保護して、[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] [2 - [4 - [(4 - ヒドロキシフェニル) チオ] フェニル] エチル] カルバミン酸第三級ブチル (2 0 0 m g) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 500 (M+H)⁺

【 0 1 1 5 】

製造例 1 1

下記の化合物を製造例 1 0 と同様の方法にしたがって得た。

(1) (1 R) - 2 - [[2 - (4 - プロモフェニル) エチル] アミノ] - 1 - (3 - クロロフェニル) エタノール

(+)ESI-MS (m/z): 354 (M+H)⁺

【 0 1 1 6 】

(2) [2 - (4 - プロモフェニル) エチル] [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] カルバミン酸第三級ブチル

(+)ESI-MS (m/z): 454 (M+H)⁺

【 0 1 1 7 】

実施例 1

[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] [2 - [4 - (5 - ホルミル - 2 - チエニル) フェニル] エチル] カルバミン酸第三級ブチル (180 mg) のアセトニトリル (2 ml) と pH 4 緩衝溶液 (リン酸二水素ナトリウム) (1 ml) 中の溶液に、30 % 過酸化水素溶液 (30 μ l) と 80 % 亜塩素酸ナトリウム (67 mg) を 10 以下で加えた。反応混合物を 50 で 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、5 - [4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] - 2 - チオフェンカルボン酸 (160 mg) を得た。

(-)ESI-MS (m/z): 500 (M-H)⁻

10

【 0 1 1 8 】

実施例 2

下記の化合物を実施例 4 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 5 - [4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] - 2 - チオフェンカルボン酸塩酸塩

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

(-)ESI-MS (m/z): 400 (M-HCl-H)⁻

【 0 1 1 9 】

(2) [4 - [[4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] アミノ] フェノキシ] 酢酸塩酸塩 20

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

(-)ESI-MS (m/z): 439 (M-HCl-H)⁻

【 0 1 2 0 】

(3) [4 - [[4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] (メチル)アミノ] フェノキシ] 酢酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 2.85-3.23 (6H, m), 3.17 (3H, s), 3.89-4.15 (1H, br), 4.65 (2H, s), 4.98-5.02 (1H, m), 6.68-7.08 (8H, m), 7.34-7.46 (4H, m), 8.86 (1H, br), 9.14 (1H, br) 30

(-)ESI-MS (m/z): 453 (M-HCl-H)⁻

【 0 1 2 1 】

(4) [4 - [[4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] チオ] フェノキシ] 酢酸塩酸塩

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

(-)ESI-MS (m/z): 456 (M-HCl-H)⁻

【 0 1 2 2 】

40

実施例 3

[2 - [4 - [4 - [[第三級ブチル (ジメチル)シリル] オキシ] フェノキシ] フェニル] エチル] [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] カルバミン酸第三級ブチル (370 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム (1.2 ml) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、フェノール生成物を得た。生成物と炭酸カリウム (94 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 中の溶液に、プロモ酢酸第三級ブチル (133 mg) を加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水 50

で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 2 / 1）で精製して、[4 - [4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] フェノキシ] 酢酸塩第三級ブチル (360 mg) を得た。

(-)ESI-MS (m/z): 597 (M-H)⁻

【0123】

実施例 4

[4 - [4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] フェノキシ] 酢酸第三級ブチル (305 mg) と 1, 4 - ジオキサン中 4 N 塩酸塩 (5.0 ml) の溶液を室温で 24 時間攪拌した。生じた固形物を濾取し、乾燥して、[4 - [4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] フェノキシ] 酢酸塩酸塩 (220 mg) を白色固形物として得た。

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

(+)ESI-MS (m/z): 442 (M-HCl+H)⁺

【0124】

実施例 5

[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] カルバミン酸第三級ブチル (550 mg)、(4 - メトキシカルボニルフェニル) ホウ素酸 (300 mg)、トリエチルアミン (1.0 ml) と粉末 4 モレキュラーシーブ (600 mg) のジクロロメタン (8 ml) 中の懸濁液に、酢酸銅 (II) (255 mg) を加え、混合物を室温で大気圧下に 18 時間攪拌した。生じたスラリーを濾去し、濾液から溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 2 / 1）で精製して、4 - [4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 安息香酸メチル (185 mg) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 526 (M+H)⁺

【0125】

実施例 6

4 - [4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 安息香酸メチル (183 mg) のエタノール (1.2 ml) 中の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) を加え、混合物を 40 °C で 3 時間攪拌した。溶媒を留去し、水溶液を 1 N 塩酸塩水溶液で酸性にし、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、安息香酸生成物を得た。生成物のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 中の溶液に、1, 4 - ジオキサン中 4 N 塩酸塩 (1.0 ml) を加え、混合物を室温で 12 時間攪拌した。生じた固形物を濾取し、乾燥して、4 - [4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 安息香酸塩酸塩 (127 mg) を得た。

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

(-)ESI-MS (m/z): 410 (M-HCl-H)⁻

【0126】

実施例 7

[2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] カルバミン酸第三級ブチル (400 mg) の 1, 2 - ジメトキシエタン (6 ml) 中の溶液に、(4 - メトキシカルボニル - 2 - メチルフェニル) ホウ素酸

10

20

30

40

50

(171 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(55 mg)と炭酸ナトリウム水溶液(2 M、0.92 ml)を加え、混合物を窒素雰囲気下に80 で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して、4'-[2-[[(第三級ブトキシカルボニル)[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル(320 mg)を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 524 (M+H)⁺

【0127】

10

実施例 8

下記の化合物を実施例6と同様の方法にしたがって得た。

(1) 5-クロロ-6-[4-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]ニコチン酸塩酸塩

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

(-)ESI-MS (m/z): 445 (M-HCl-H)⁻

【0128】

(2) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

20

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

(-)ESI-MS (m/z): 408 (M-HCl-H)⁻

【0129】

実施例 9

[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバミン酸第三級ブチル(600 mg)と炭酸カリウム(254 mg)のジメチルスルホキシド(6.0 ml)中の溶液に、5,6-ジクロロ-3-ピリジンカルボン酸メチル(347 mg)を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して、6-[4-[2-[[(第三級ブトキシカルボニル)[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]-5-クロロニコチン酸メチル(770 mg)を得た。

30

(+)ESI-MS (m/z): 561 (M+H)⁺

【0130】

実施例 10

窒素雰囲気下に5 で、[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバミン酸第三級ブチル(1.5 g)、[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]酢酸エチル(885 mg)とトリフェニルホスフィン(1.1 g)のテトラヒドロフラン(30 ml)中の溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル(0.66 ml)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して、[3-[4-[2-[[(第三級ブトキシカルボニル)[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]メチル]フェノキシ]酢酸エチル(1.04 g)を得た。

40

(+)ESI-MS (m/z): 585 (M+H)⁺

【0131】

実施例 11

50

[3 - [[4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] メチル] フェノキシ] 酢酸エチル (1 . 0 g) のテトラヒドロフラン (5 . 0 m l) 中の溶液に、ジオキサン中 4 N 塩酸塩 (4 . 3 m l) を加えた。混合物を室温で 8 時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / クロロホルム = 1 / 2 0) で精製して、[3 - [[4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] メチル] フェノキシ] 酢酸エチル (6 3 2 m g) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 484 (M+H)⁺

10

上記の目的化合物を慣用の方法にしたがって水素化して、[3 - [[4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] メチル] フェノキシ] 酢酸ナトリウム (4 9 2 m g) を得た。

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

(-)ESI-MS (m/z): 454 (M-Na-H)⁻

【 0 1 3 2 】

実施例 1 2

下記の化合物を実施例 3 と同様の方法にしたがって得た。

20

(1) [4 - [[4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] アミノ] フェノキシ] 酢酸第三級ブチル

(+)ESI-MS (m/z): 597 (M+H)⁺

【 0 1 3 3 】

(2) [4 - [[4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] (メチル) アミノ] フェノキシ] 酢酸第三級ブチル

(+)ESI-MS (m/z): 611 (M+H)⁺

【 0 1 3 4 】

30

実施例 1 3

[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] [2 [4 - [(4 - ヒドロキシフェニル) チオ] フェニル] エチル] カルバミン酸第三級ブチル (1 9 5 m g) と炭酸カリウム (5 9 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 m l) 中の溶液に、プロモ酢酸第三級ブチル (8 4 m g) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製して、[4 - [[4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] チオ] フェノキシ] 酢酸第三級ブチル (1 6 8 m g) を得た。

40

(+)ESI-MS (m/z): 636 (M+Na)⁺

【 0 1 3 5 】

製造例 1 2

4 - プロモ - 2 - フルオロ安息香酸塩 (1 . 5 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) 中の溶液に、ビス (ピナコラート) ジボラン (1 . 8 g) 、 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - ニ塩化パラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (1 : 1) (2 6 3 m g) と酢酸カリウム (1 . 9 g) を加え、混合物を窒素雰囲気下に 1 0 0 ° で 1 8 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製して、2 - フルオロ - 4 - (4

50

、4、5、5 - テトラメチル - 1、3、2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)安息香酸メチル (350 mg) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 303 ($M+Na$)⁺

【0136】

製造例 13

4 - プロモ - 2 - メトキシ安息香酸メチル (2.0 g) の1、4 - ジオキサン (40 ml) 中の溶液に、ビス (ピナコラート) ジボラン (2.07 g)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (286 mg) と酢酸カリウム (2.4 g) を加え、混合物を窒素雰囲気下に95 で10時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。10
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製して、2 - メトキシ - 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)安息香酸メチル (2.0 g) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 293 ($M+H$)⁺

【0137】

製造例 14

2 - メトキシ - 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)安息香酸メチル (2.0 g) のアセトン (70 ml) と水 (70 ml) 中の懸濁液に、酢酸アンモニウム (1.11 g) と過ヨウ素酸ナトリウム (3.08 g) を加え、混合物を室温で15時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで希釈した。20
有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、[3 - メトキシ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル]ホウ素酸 (1.4 g) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 209 ($M-H$)⁻

【0138】

製造例 15

下記の化合物を製造例 14 と同様の方法にしたがって得た。

(1) [3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル]ホウ素酸

(+)ESI-MS (m/z): 197 ($M-H$)⁻

【0139】

(2) [2 - クロロ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル]ホウ素酸

(+)ESI-MS (m/z): 213 ($M-H$)⁻

【0140】

(3) [4 - (エトキシカルボニル) - 2 - メトキシフェニル]ホウ素酸

(+)ESI-MS (m/z): 223 ($M-H$)⁻

【0141】

製造例 16

3 - メトキシ - 4 - [[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]安息香酸エチル (1.52 g) の1、4 - ジオキサン (35 ml) 中の溶液に、ビス (ピナコラート) ジボラン (1.18 g)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - 二塩化パラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (1:1) (309 mg) と酢酸カリウム (1.36 g) を加え、混合物を窒素雰囲気下に100 で10時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製して、3 - メトキシ - 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)安息香酸エチル (700 mg) を得た。40

(+)ESI-MS (m/z): 293 ($M+H$)⁺

【0142】

製造例 17

下記の化合物を製造例 16 と同様の方法にしたがって得た。

10

20

30

40

50

【0143】

3 - クロロ - 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) 安息香酸メチル
(+)ESI-MS (m/z): 297 (M+H)⁺

【0144】

製造例 18

[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] カルバミン酸第三級ブチル (5 . 0 g) と 2 , 6 - ルチジン (2 . 9 7 m l) のジクロロメタン (7 5 m l) 中の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2 . 3 6 m l) を窒素雰囲気下に - 7 0 で滴下し、混合物を - 7 0 で 3 0 10
分間攪拌した。混合物を室温まで加温させ、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して、4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩 (6 . 6 g) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 546 (M+Na)⁺

【0145】

製造例 19

4 - ブロモ - 2 - メチル安息香酸メチル (6 . 9 g) の 1 , 4 - ジオキサン (1 5 0 m l) 中の溶液に、ビス (ピナコラート) ジボラン (8 . 0 3 g) 、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (1 . 6 9 g) と酢酸カリウム (8 . 8 7 g) を加え、混合物を窒素雰囲気下に 9 5 で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、1 N 塩酸と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。粗製生成物 (1 1 g) のアセトン (2 0 0 m l) と水 (2 0 0 m l) 中の懸濁液に、酢酸アンモニウム (5 . 1 g) と過ヨウ素酸ナトリウム (1 4 . 1 g) を加え、混合物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を留去し、混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。生じた固形物をジイソプロピルエーテルで粉末化して、[3 - メチル - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル] ホウ素酸 (2 . 6 5 g) を得た。 20
30

(+)ESI-MS (m/z): 193 (M-H)⁻

【0146】

製造例 20

4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジメチルベンズアルデヒド (1 . 9 g) とピリジン (5 . 1 2 m l) のジクロロメタン (4 0 m l) 中の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2 . 3 4 m l) を窒素雰囲気下に加え、混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、4 - ホルミル - 2 , 3 - ジメチルフェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩 (2 . 7 g) を得た。 40

(+)ESI-MS (m/z): 281 (M-H)⁻

【0147】

製造例 21

4 - ホルミル - 2 , 3 - ジメチルフェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩 (2 . 5 g) の 1 , 4 - ジオキサン (5 0 m l) 中の溶液に、ビス (ピナコラート) ジボラン (2 . 4 7 g) 、 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - 二塩化パラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (1 : 1) (1 . 0 9 g) と酢酸カリウム (2 . 6 1 g) を加え、混合物を窒素雰囲気下に 9 0 で 5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、1 N 塩酸と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。粗製生成物のアセトン (8 0 m l) と水 (8 0 m l) 中の懸濁液に、酢酸アンモ 50

ニウム (1 . 4 g) と過ヨウ素酸ナトリウム (3 . 9 5 g) を加え、混合物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を留去し、混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製して、(4 - ホルミル - 2 , 3 - ジメチルフェニル) ホウ素酸 (5 6 0 m g) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 177 (M-H)⁻

【 0 1 4 8 】

製造例 2 2

N - ベンジル - N - [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] カルバミン酸塩 (1 . 3 g) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (2 0 m l) 中の溶液に、[4 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルフェニル] ホウ素酸 (7 9 2 m g) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (3 6 0 m g) と炭酸ナトリウム水溶液 (2 M 、 4 . 1 m l) を加え、混合物を窒素雰囲気下に 8 0 ° で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製して、4 ' - [2 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (6 6 0 m g) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 426 (M+Na)⁺

【 0 1 4 9 】

製造例 2 3

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - [3 - (4 - ヨードフェニル) プロピル] アセトアミド (2 . 5 g) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (1 5 m l) 中の溶液に、[4 - (メトキシカルボニル) フェニル] ホウ素酸 (1 . 5 1 g) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (8 0 9 m g) と炭酸ナトリウム水溶液 (2 M 、 7 m l) を加え、混合物を窒素雰囲気下に 7 5 ° で 1 0 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して、4 ' - [3 - [(トリフルオロアセチル) アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (9 2 0 m g) を得た。

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

【 0 1 5 0 】

製造例 2 4

下記の化合物を製造例 2 3 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 1 5 1 】

4 ' - [2 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] エチル] - 2 - メトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸エチル

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

【 0 1 5 2 】

製造例 2 5

4 ' - [3 - [(トリフルオロアセチル) アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (9 2 0 m g) 、エタノール中 4 N 塩酸塩 (2 m l) とエタノール (2 m l) の混合物を 1 8 時間還流した。混合物から溶媒を真空留去した。残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 1) で精製して、4 ' - (3 - アミノプロピル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸エチル (2 0 0 m g) を無色泡状物として得た。

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

【 0 1 5 3 】

製造例 2 6

10

20

30

40

50

(1R) - 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - [[3 - (4 - ヨードフェニル) プロピル] アミノ] エタノールエチル (2.0 g) のテトラヒドロフラン (3.5 ml) 中の溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル (53 mg) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物から溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して、[(2R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] [3 - (4 - ヨードフェニル) プロピル] カルバミン酸第三級ブチル (2.62 g) を得た。

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

【0154】

製造例 27

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [(1R) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 1 - メチルエチル] アセトアミドのジオキサン (10 ml) 中の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (12 ml) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、[(1R) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 1 - メチルエチル] アミン (2.34 g) を黄色油状物として得た。

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

【0155】

製造例 28

[(1R) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 1 - メチルエチル] アミン (1.0 g) と 2 - クロロ - 5 - [(2R) - 2 - オキシラニル] ピリジン (298 mg) のエタノール (10 ml) 中の溶液を18時間還流した。混合物から溶媒を真空留去した。残留物に二炭酸ジ第三級ブチル (418 mg) とテトラヒドロフラン (10 ml) を加え、混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製して、[(2R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] [(1R) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 1 - メチルエチル] カルバミン酸第三級ブチル (700 mg) を得た。

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

【0156】

製造例 29

下記の化合物を製造例 28 と同様の方法にしたがって得た。

【0157】

[(2R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] カルバミン酸第三級ブチル

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

【0158】

製造例 30

窒素雰囲気下にて、[2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] カルバミン酸第三級ブチル (570 mg) と 2, 6 - ルチジン (0.22 ml) のジクロロメタン (10 ml) 中の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.28 ml) を加え、混合物を同温で1時間攪拌した。生じた混合物をアンモニア水溶液に注ぎ、混合物水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N 塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] フェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩 (640 mg) を無色泡状物として得た。

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

【0159】

製造例 31

10

20

30

40

50

下記の化合物を製造例 30 と同様の方法にしたがって得た。

【0160】

4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - クロロフェニル) エチル] アミノ] プロピル] フェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩

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

【0161】

製造例 32

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル] アセトアミド (3.75 g) の酢酸 (32 ml)、水 (6.5 ml)、硫酸 (0.97 ml) 中の溶液に、ヨウ素 (1.65 g) と二水化過ヨウ素酸 (740 mg) を室温で加え、混合物を 60 ないし 80 で 5 時間加熱した。室温まで冷却させた後、混合物をヘキサン / 酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水、亜硫酸ナトリウム溶液、水と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテル (44 ml) から再結晶して、2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [(1 R) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 1 - メチルエチル] アセトアミド (2.15 g) を無色針状物として得た。

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

(+)ESI-MS (m/z): 380 (M+Na)⁺

【0162】

製造例 33

下記の化合物を製造例 32 と同様の方法にしたがって得た。

【0163】

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [3 - (4 - ヨードフェニル) プロピル] アセトアミド

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

(+)ESI-MS (m/z): 380 (M+Na)⁺

【0164】

製造例 34

3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸 (15.0 g)、(1 R) - 2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エタノール塩酸塩 (18.8 g) と 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (14.6 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の混合物に、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 (26.0 g) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル) で精製して、N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパンアミド (11.61 g) を白色非晶質粉末として得た。

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

【0165】

製造例 35

N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパンアミド (11.61 g) のテトラヒドロフラン (70 ml) 中の溶液に、ボラン - 硫化メチル錯体 (10 M、11.9 ml) を 0 で加え、混合物を 80 で 1 時間加熱した。室温まで冷却させた後、混合物を 2 N 塩酸 (20 ml) に 0 で加えた。混合物を 80 まで 1 時間加熱した。室温まで冷却させた後、混合物を 1 N

10

20

30

40

50

水酸化ナトリウム (40 ml) と二炭酸ジ第三級ブチル (8.72 g) に加え、室温で 1 時間攪拌した。混合物をヘキサン / 酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水、亜硫酸ナトリウム溶液、水と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル) で精製して、[(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] カルバミン酸第三級ブチル (11.36 g) を白色粉末として得た。

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

【0166】

製造例 36

4' - [2 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (650 mg)、蟻酸アンモニウム (500 mg) とパラジウム炭粉末 (400 mg) のメタノール (10 ml) と水 (1.0 ml) 中の混合物を 2 時間還流した。反応混合物を濾過し、水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、4' - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (380 mg) を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 270 (M+H)⁺

【0167】

製造例 37

下記の化合物を製造例 36 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4' - (2 - アミノエチル) - 2 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸エチル

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

【0168】

(2) [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] カルバミン酸第三級ブチル

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

【0169】

製造例 38

下記の化合物を実施例 14 と同様の方法にしたがって得た。

【0170】

[(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] [2 - (4' - ホルミル - 2', 3' - ジメチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) エチル] カルバミン酸第三級ブチル

(+)ESI-MS (m/z): 530 (M+Na)⁺

【0171】

実施例 14

[2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] カルバミン酸第三級ブチル (365 mg) の 1, 2 - ジメトキシエタン (6 ml) 中の溶液に、[4 - (エトキシカルボニル) - 2 - メトキシフェニル] ホウ素酸 (216 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (46 mg) と炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、0.85 ml) を加え、混合物を窒素雰囲気下に 80 で 4 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して、4' - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル)] [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸エチル (222 mg) を得た。

MS (m/z): 554 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

【 0 1 7 2 】

実施例 1 5

下記の化合物を実施例 1 4 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

10

【 0 1 7 3 】

(2) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 2 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 1 7 4 】

(3) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 2 - メチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

20

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

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

【 0 1 7 5 】

(4) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

30

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

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

【 0 1 7 6 】

(5) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

40

【 0 1 7 7 】

(6) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 2 - メチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 1 7 8 】

(7) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 S) - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 2 - メチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

50

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

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

【 0 1 7 9 】

(8) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - イソプロピルオキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 1.30 (6H, d, J=5.8Hz), 2.8-3.8 (5H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.0-5.3 (1H, m), 6.2-6.4 (1H, m), 7.2-7.8 (11H, m), 8.82 (1H, br s), 9.24 (1H, br s)

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

【 0 1 8 0 】

(9) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - イソプロピルオキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 1 8 1 】

(1 0) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - シクロヘキシルオキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 1 8 2 】

(1 1) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - シクロヘキシルオキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 1 8 3 】

(1 2) 4' - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS (m/z): 562 (M+Na)⁺

【 0 1 8 4 】

(1 3) 4' - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2 - クロロ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS (m/z): 544 (M+H)⁺

【 0 1 8 5 】

実施例 1 6

4 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩 (3 0 0 m g) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (5 m l) 中の溶液に、 [3 - フルオロ - 4

10

20

30

40

50

- (メトキシカルボニル)フェニル]ホウ素酸(125 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(53 mg)と炭酸ナトリウム水溶液(2 M、0.6 ml)を加え、混合物を窒素雰囲気下に80℃で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製して、4'-[2-[[(第三級ブトキシカルボニル)[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-3-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル(230 mg)を得た。

(+)ESI-MS (m/z): 528 (M+H)⁺

【0186】

10

実施例 17

下記の化合物を実施例16と同様の方法にしたがって得た。

【0187】

4'-[2-[[(第三級ブトキシカルボニル)[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-3-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル

(+)ESI-MS (m/z): 546 (M+Na)⁺

【0188】

実施例 18

4'-[2-[[(第三級ブトキシカルボニル)[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸エチル(220 mg)のエタノール(2.0 ml)中の溶液に、1 N水酸化ナトリウム水溶液(1.2 ml)を加え、混合物を40℃で3時間攪拌した。溶媒を留去し、水溶液を1 N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(30 ml × 2)で抽出した。合わせた有機層を水と食塩水洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、安息香酸生成物を得た。生成物のテトラヒドロフラン(1.5 ml)中の溶液に、ジオキサン中4 N塩酸塩(1.0 ml)を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。生じた固形物を濾取し、乾燥して、4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩(83 mg)を得た。

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

(-)ESI-MS (m/z): 424 (M-HCl-H)⁻

【0189】

実施例 19

下記の化合物を実施例18と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-3-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

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

(-)ESI-MS (m/z): 424 (M-HCl-H)⁻

【0190】

(2) 2-クロロ-4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

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

(-)ESI-MS (m/z): 424 (M-HCl-H)⁻

【0191】

(3) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-3-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

50

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

(-)ESI-MS (m/z): 412 (M-HCl-H)⁻

【0192】

(4) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-3-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 2.60 (3H, s), 3.01-3.34 (6H, m), 4.98-5.02 (1H, m), 6.34 (1H, br), 7.36-7.60 (8H, m), 7.72 (2H, d, J=8.0Hz), 7.91 (1H, d, J=8.0Hz), 9.25 (1H, br)

(-)ESI-MS (m/z): 408 (M-HCl-H)⁻

10

【0193】

実施例 20

[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル][2-(4'-ホルミル-2',3'-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]カルバミン酸第三級ブチルのアセトニトリル(2.5ml)とpH4緩衝溶液(リン酸二水素ナトリウム)(1.3ml)中の溶液に、30%過酸化水素溶液(60μl)と80%亜塩素酸ナトリウム(128mg)を10以下で加えた。反応混合物を40で1.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、安息香酸生成物を得た。生成物のテトラヒドロフラン(1.0ml)中の溶液に、ジオキササン中4N塩酸塩(1.18ml)を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。生じた固形物を濾取し、乾燥して、4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2,3-ジメチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩(140mg)を得た。

20

NMR (DMSO-d₆,): 2.14 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.00-3.34 (6H, m), 4.99-5.03 (1H, m), 6.34 (1H, br), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 7.05-7.59 (9H, m), 9.25 (1H, br)

(-)ESI-MS (m/z): 422 (M-HCl-H)⁻

【0194】

実施例 21

4'-(3-アミノプロピル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸エチル(200mg)と2-クロロ-5-[(2R)-2-オキシラニル]ピリジン(71.5mg)のエタノール(10ml)中の溶液を18時間還流した。混合物から溶媒を真空留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)で精製して、4'-[3-[(2R)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸エチル(96mg)を無色泡状物として得た。

30

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

【0195】

実施例 22

下記の化合物を実施例21と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4'-[2-[[(2R)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2-メチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル

40

(+)ESI-MS (m/z): 425 (M+H)⁺

【0196】

(2) 4'-[2-[[(2R)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸エチル

MS (m/z): 454 (M)⁺

【0197】

実施例 23

50

4' - [3 - [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸エチル (96 mg) のテトラヒドロフラン (3.5 ml) 中の溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル (53 mg) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌し、溶媒を留去した。残留物に 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (0.5 ml) とメタノール (0.5 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノール / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製して、4' - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (100 mg) を無色泡状物として得た。

10

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

【 0198 】

実施例 24

下記の化合物を実施例 23 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4' - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

(+) ESI-MS (m/z): 509 (M-H)⁻

【 0199 】

20

(2) 4' - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

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

【 0200 】

実施例 25

メタノール (5 ml) と水 (1.0 ml) 中の 4' - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (100 mg)、蟻酸アンモニウム (50 mg) とパラジウム炭粉末 (30 mg) を 30 分間還流した。反応混合物を濾過し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を真空留去した。残留物の混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) に付して、4' - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (90 mg) を無色泡状物として得た。

30

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

【 0201 】

実施例 26

下記の化合物を実施例 25 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4' - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

40

(+) ESI-MS (m/z): 475 (M-H)⁻

【 0202 】

(2) 4' - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 2 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

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

【 0203 】

(3) 4' - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2

50

- (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 2 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル
- 4 - カルボン酸

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

【0204】

(4) 4' - [(2R) - 2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

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

【0205】

実施例 27

4' - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸第三級ブチル (90 mg) とジオキサン中 4 N 塩酸塩 (5.0 ml) の溶液を室温で 24 時間攪拌した。生じた固形物を濾取し、乾燥して、4' - [3 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩 (80 mg) を白色固形物として得た。

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

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

【0206】

実施例 28

下記の化合物を実施例 27 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4' - [2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 3.10-3.80 (6H, m), 3.90 (3H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 7.40-7.70 (7H, m), 7.87-9.0 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=8Hz), 8.70-8.85 (2H, m)

(-)ESI-MS (m/z): 375 (M-2HCl-H)⁻

【0207】

(2) 4' - [2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] 2 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【0208】

(3) 4' - [3 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 2 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【0209】

(4) 2 - クロロ - 4' - [2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【0210】

(5) 4' - [(2R) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.70 (3H, d, J=6Hz), 3.30-3.90 (6H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 7. 50

10

20

30

40

40-7.70 (7H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=8Hz), 8.70-8.85 (2H, m)

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

【 0 2 1 1 】

(6) 4' - [3 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 2 - メチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 2 1 2 】

実施例 2 9

10

下記の化合物を実施例 2 3 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4' - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 2 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸エチル

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

【 0 2 1 3 】

(2) 4' - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 2 - クロロ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

20

【 0 2 1 4 】

(3) 4' - [(2 R) - 2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

【 0 2 1 5 】

(4) 4' - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 2 - メチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

30

【 0 2 1 6 】

(5) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 3 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【 0 2 1 7 】

(6) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 2 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

40

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

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

【 0 2 1 8 】

(7) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 2 - メチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

50

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

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

【 0 2 1 9 】

(8) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 3 - メチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【 0 2 2 0 】

(9) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 3 - イソプロピルオキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【 0 2 2 1 】

(1 0) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【 0 2 2 2 】

(1 1) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【 0 2 2 3 】

(1 2) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【 0 2 2 4 】

(1 3) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 3 - シクロヘキシルオキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.15 (3H, d, J=6.4Hz), 1.2-2.0 (10H, m), 2.7-3.8 (5H, m), 4.6 5 (1H, m), 5.31 (1H, m), 7.2-7.5 (5H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.45

10

20

30

40

50

(1H, m), 8.82 (1H, d, J=2.6Hz), 8.90 (1H, s), 9.07 (1H, br s), 9.43 (1H, br s)
MS (m/z): 475 (M+H)

【 0 2 2 5 】

実施例 3 0

4' - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 2 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸エチルのエタノール (5 . 0 m l) 中の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (1 . 0 m l) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと 1 N 塩酸で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製して、4' - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 2 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (1 0 0 m g) を得た。

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

【 0 2 2 6 】

実施例 3 1

下記の化合物を実施例 3 0 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4' - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 2 - クロロ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

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

【 0 2 2 7 】

(2) 4' - [(2 R) - 2 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

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

【 0 2 2 8 】

(3) 4' - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

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

【 0 2 2 9 】

製造例 3 9

下記の化合物を製造例 3 4 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 2 3 0 】

N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロパンアミド

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

【 0 2 3 1 】

製造例 4 0 下記の化合物を製造例 3 5 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 2 3 2 】

N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - N - [3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピル] カルバミン酸第三級ブチル

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

【 0 2 3 3 】

製造例 4 1

下記の化合物を製造例 3 0 と同様の方法にしたがって得た。

(1) N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - N - [3 - [3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] フェニル] プロピル] カルバミン酸第三級ブチル

10

20

30

40

50

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

【 0 2 3 4 】

(2) 4 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (5 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩

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

【 0 2 3 5 】

(3) 4 - [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] - 1 - ナフトエ酸メチル

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

【 0 2 3 6 】

(4) [4 - [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] フェニル] 酢酸メチル

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

【 0 2 3 7 】

(5) [3 - [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] フェニル] 酢酸メチル

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

【 0 2 3 8 】

(6) 5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル・トリフルオロメタンスルホン酸塩

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

【 0 2 3 9 】

(7) 5 - [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] - 1 - ナフトエ酸エチル

【 0 2 4 0 】

(8) 4 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] フェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩

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

【 0 2 4 1 】

(9) 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] 安息香酸メチル

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

【 0 2 4 2 】

(10) 5 - [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] - 1 , 1' - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチル

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

【 0 2 4 3 】

製造例 4 2

下記の化合物を製造例 2 1 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (5 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノール

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

【 0 2 4 4 】

(2) 4 - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] フェノール

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

【 0 2 4 5 】

製造例 4 3

4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (5 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノール (850 mg) の酢酸 (15 ml) と水 (1.0 ml) 中の溶液に、臭化テトラメチルアンモニウム (5.2 mg) と亜鉛末 (509 mg) を加え、混合物を窒素雰囲気下に 50 で 10 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し

10

20

30

40

50

た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製して、４－〔２－〔〔（２Ｒ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－２－ヒドロキシエチル〕アミノ〕エチル〕フェノール（５００ｍｇ）を無色油状物として得た。

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

【０２４６】

製造例４４

下記の化合物を製造例２６と同様の方法にしたがって得た。

（１） Ｎ－〔（２Ｒ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－２－ヒドロキシエチル〕－Ｎ－〔２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル〕カルバミン酸第三級ブチル

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

10

【０２４７】

（２） Ｎ－〔（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル〕－Ｎ－〔２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル〕カルバミン酸第三級ブチル

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

【０２４８】

製造例４５

ベンズアミド（１．４２ｇ）のテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）中の溶液に、水素化ナトリウム（６１１ｍｇ）と塩化４－プロモベンゼンスルホニル（３．０ｇ）を加え、混合物を室温で３時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製して、Ｎ－ベンゾイル－４－プロモベンゼンスルホンアミド（２．１ｇ）を無色粉末として得た。

20

NMR (CDCl₃,): 7.20-8.10(8H, m)

【０２４９】

製造例４６

下記の化合物を製造例１２と同様の方法にしたがって得た。

（１） ２－フェノキシ－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）ベンズアルデヒド

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

【０２５０】

30

（２） Ｎ－ベンゾイル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド

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

【０２５１】

（３） ２－イソブチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル

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

【０２５２】

（４） ２－イソプロピル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル

40

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

【０２５３】

（５） ２－プロピル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル

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

【０２５４】

（６） （１Ｒ）－１－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〕エチルカルバミン酸ベンジル

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

【０２５５】

50

製造例 4 7

下記の化合物を実施例 1 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 2 5 6 】

4 - メトキシ - 1 - ナフトエ酸

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

【 0 2 5 7 】

製造例 4 8

窒素雰囲気下に、ジクロロメタン (4 5 m l) 中の 4 - メトキシ - 1 - ナフトエ酸 (4 . 3 3 g) を三臭化ボロン (ジクロロメタン中 1 M、6 3 m l) に 0 で滴下し、混合物を同温で 2 時間攪拌した。生じた混合物を氷水に注ぎ、沈殿物を濾取した。フィルターケーキを水と酢酸エチルの混合物に加え、1 N 水酸化ナトリウムで p H 9 に調整した。分離後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を真空留去して、4 - ヒドロキシ - 1 - ナフトエ酸 (2 . 1 9 g) を無色粉末として得た。

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

【 0 2 5 8 】

製造例 4 9

4 - ヒドロキシ - 1 - ナフトエ酸 (2 . 1 8 g) のメタノール (1 5 m l) 中の溶液に、硫酸 (1 . 0 m l) を加え、混合物を 7 0 で 3 時間攪拌した。溶液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。残留物を、酢酸エチルとヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4 - ヒドロキシ - 1 - ナフトエ酸メチル (1 . 6 4 g) を白色固形物として得た。

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

【 0 2 5 9 】

製造例 5 0

下記の化合物を製造例 1 6 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 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) - 1 - ナフトエ酸メチル

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

【 0 2 6 0 】

(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] 酢酸メチル

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

【 0 2 6 1 】

(3) [3 - (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] 酢酸メチル

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

【 0 2 6 2 】

(4) 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 1 ' - ピフェニル - 2 - カルボン酸メチル

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

【 0 2 6 3 】

製造例 5 1

4 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (5 . 0 g) のジメチルスルホキシド (4 0 m l) 中の溶液に、フェノール (2 . 7 8 g) と炭酸カリウム (4 . 0 8 g) を加え、混合物を 1 0 0 で 3 時間攪拌した。溶液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。残留物を、酢酸エチルとヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して

10

20

30

40

50

、4 - ブロモ - 2 - フェノキシ - 1 - ベンズアルデヒド (7 . 3 g) を白色固形物として得た。

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

【 0 2 6 4 】

製造例 5 2

下記の化合物を製造例 1 4 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) フェニルハウ素酸

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

【 0 2 6 5 】

(2) 3 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) フェニルハウ素酸

10

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

【 0 2 6 6 】

(3) 4 - [(2 R) - 2 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] プロピル] フェニルハウ素酸

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

【 0 2 6 7 】

(4) 4 - [2 - [N - ベンジル - N - (第三級ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] フェニルハウ素酸

(-)ESI-MS m/z: 354 (M-H)⁻

【 0 2 6 8 】

20

製造例 5 3

下記の化合物を製造例 2 3 と同様の方法にしたがって得た。

(1) [4 ' - [(2 R) - 2 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] 酢酸メチル

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

【 0 2 6 9 】

(2) 5 - [4 - [(2 R) - 2 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] プロピル] フェニル] - 1 - ナフトエ酸エチル

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

【 0 2 7 0 】

30

(3) 5 - (ベンジルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチル

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

【 0 2 7 1 】

製造例 5 4

下記の化合物を製造例 3 6 と同様の方法にしたがって得た。

(1) [4 ' - [(2 R) - 2 - アミノプロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] 酢酸メチル

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

【 0 2 7 2 】

(2) 5 - [4 - [(2 R) - 2 - アミノプロピル] フェニル] - 1 - ナフトエ酸エチル

40

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

【 0 2 7 3 】

(3) 5 - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチル

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

【 0 2 7 4 】

製造例 5 5

5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル・トリフルオロメタンスルホン酸塩 (8 . 0 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 5 m l) とエタノール (5 . 0 m l) 中の混合物に、1 , 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (6 2 1 m g) 、酢酸パラジウム (I I) (

50

3.7 mg) とトリエチルアミン (1.35 g) を加え、混合物を一酸化炭素雰囲気下に 100 で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製して、5-ヒドロキシ-1-ナフトエ酸エチル (1.7 g) を無色油状物として得た。

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

【0275】

製造例 56

4-ブromo-2-フルオロ安息香酸 (2.0 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 中の溶液に、ジエチルエーテル中 2 M 臭化イソブチルマグネシウム (13.5 ml) を氷冷 10
下で滴下し、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 中の溶液に、ヨウ化メチル (1.14 g) と炭酸カリウム (1.89 g) を加え、混合物を 20 で 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製して、4-ブromo-2-イソブチル安息香酸メチル (1.5 g) を無色油状物として得た。

NMR (DMSO-d₆,): 0.80 (6H, d, J=8Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.80 (2H, d, J=8Hz), 3.80 (3H, s), 7.40-7.80 (3H, m) 20

【0276】

製造例 57

下記の化合物を製造例 56 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4-ブromo-2-イソプロピル安息香酸メチル

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

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

【0277】

(2) 4-ブromo-2-プロピル安息香酸メチル

NMR (DMSO-d₆,): 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.40-1.70 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.82 (30
3H, s), 7.60-7.70 (3H, m)

【0278】

製造例 58

下記の化合物を製造例 28 と同様の方法にしたがって得た。

【0279】

N - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - N - [(1R) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 1 - メチルエチル] カルバミン酸第三級ブチル

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

【0280】

製造例 59

下記の化合物を製造例 13 と同様の方法にしたがって得た。

(1) N - ベンジル - N - [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] カルバミン酸第三級ブチル

(+)ESI-MS m/z: 460 (M+Na)⁺

【0281】

(2) 2 - ((1 - ピペリジニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズアルデヒド

(+)ESI-MS m/z: 581 (M+Na)⁺

【0282】

製造例 60

10

20

30

40

50

2 - (3 - メトキシフェニル) エタンアミン (5.6 g) のジクロロメタン (50 ml) 中の溶液に、ジクロロメタン中 1 M 三臭化ボロン (75 ml) を加えた。混合物を 20 で 16 時間攪拌し、溶媒を真空留去した。残留物に飽和重炭酸ナトリウム (50 ml) とテトラヒドロフラン (150 ml) を加えた。1 N 水酸化ナトリウム水溶液で混合物の pH 値を 7 ないし 8 に保持した。混合物に、二炭酸ジ第三級ブチル (8.08 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) を中の溶液を加え、20 で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、2 - (3 - ヒドロキシフェニル) エチルカルバミン酸第三級ブチル (8.2 g) を得た。

(+)ESI-MS m/z: 260 (M+Na)⁺

【0283】

製造例 6 1

2 - (3 - ヒドロキシフェニル) エチルカルバミン酸第三級ブチル (730 mg) と炭酸カリウム (893 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の溶液に、4 - ブロモ - (3 - ブロモメチル) 安息香酸メチル (1.52 g) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して、4 - ブロモ - 3 - [[3 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] フェノキシ] メチル] 安息香酸メチル (970 mg) を得た。

(+)ESI-MS m/z: 464 (M+H)⁺

【0284】

製造例 6 2

4 - ブロモ - 3 - [[3 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] フェノキシ] メチル] 安息香酸メチル (410 mg) の N, N - ジメチルアセトアミド (4.0 ml) 中の溶液に、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (124 mg) と酢酸ナトリウム (362 mg) を加え、混合物を窒素雰囲気下に 130 で 1.5 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製して、3 - [2 - [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 6 H - ベンゾ [c] クロメン - 8 - カルボン酸メチル (190 mg) を得た。

(+)ESI-MS m/z: 406 (M+Na)⁺

【0285】

製造例 6 3

下記の化合物を実施例 7 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 6 - [4 - [2 - [N - ベンジル - N - (第三級ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] フェニル] ニコチン酸エチル

(+)ESI-MS m/z: 461 (M+H)⁺

【0286】

(2) 4' - [2 - [N - ベンジル - N - (第三級ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 2, 6 - ジメチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS m/z: 474 (M+H)⁺

【0287】

製造例 6 4

下記の化合物を実施例 2 7 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 3 - (2 - アミノエチル) - 6 H - ベンゾ [c] クロメン - 8 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS m/z: 284 (M+H)⁺

【0288】

10

20

30

40

50

(2) 6 - [4 - [2 - (ベンジルアミノ)エチル]フェニル]ニコチン酸エチル塩酸塩

(+)ESI-MS m/z : 361 (M+H)⁺

【0289】

製造例 6 5

下記の化合物を製造例 1 6 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 3 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]フェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩

(+)ESI-MS m/z : 546 (M+Na)⁺

10

【0290】

(2) 4 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]エチル] - 2 - メトキシフェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩

(+)ESI-MS m/z : 576 (M+Na)⁺

【0291】

(3) 4 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]エチル] - 2 - クロロフェニル・トリフルオロメタンスルホン酸塩

(+)ESI-MS m/z : 581 (M+Na)⁺

20

【0292】

製造例 6 6

下記の化合物を実施例 5 と同様の方法にしたがって得た。

【0293】

4' - [2 - (ベンジルアミノ)エチル] - 2, 6 - ジメチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS m/z : 374 (M+H)⁺

【0294】

製造例 6 7

3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル酢酸 (2.96 g)、(1R) - 2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル)エタノール塩酸塩 (3.0 g) と 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.14 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) 中の混合物に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (2.46 g) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、アミド生成物を得た。生成物のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、テトラヒドロフラン中 2 M ボラン - ジメチルスルフィド錯体 (23 ml) を室温に加え、混合物を 30 分間還流した。混合物に、6 N 塩酸 (29.5 ml) を 10 以下で滴下し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に、3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (58 ml) を 10 以下で加え、二炭酸ジ第三級ブチル (3.46 g) を室温で少しずつ加えた。1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH 値を 7 ないし 8 に保持した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製して、N - [2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル] - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]カルバミン酸第三級ブチル (7.0 g) を得た。

30

40

(+)ESI-MS m/z : 448 (M+Na)⁺

【0295】

製造例 6 8

下記の化合物を製造例 6 7 と同様の方法にしたがって得た。

50

【 0 2 9 6 】

N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] カルバミン酸第三級ブチル
(+)ESI-MS m/z: 444 (M+Na)⁺

【 0 2 9 7 】

製造例 6 9

4 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (3 . 0 g)、ピペリジン (2 . 9 3 m l) と炭酸カリウム (5 . 1 1 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) 中の混合物を 1 0 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水、飽和塩化アンモニウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1) で精製して、4 - ブロモ - 2 - (1 - ピペリジニル) ベンズアルデヒド (3 . 5 g) を得た。

(+)ESI-MS m/z: 268 (M+H)⁺

【 0 2 9 8 】

製造例 7 0

下記の化合物を実施例 2 3 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 2 9 9 】

N - ベンジル - N - [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] カルバミン酸第三級ブチル
(+)ESI-MS m/z: 390 (M+H)⁺

【 0 3 0 0 】

実施例 3 2

下記の化合物を実施例 7 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 468 (M+H)

【 0 3 0 1 】

(2) 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩
NMR (DMSO-d₆,): 2.8-3.0(6H, m), 4.8-5.0(1H, m), 6.33(1H, m), 7.0-7.9(11H, m)

MS m/z: 411 (M+H)

【 0 3 0 2 】

(3) 3 - ヒドロキシ - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩
NMR (DMSO-d₆,): 1.12(3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2(5H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.9(11H, m), 8.77(1H, br s), 9.03(1H, br s)

MS m/z: 392 (M+H)

【 0 3 0 3 】

(4) 3 - エトキシ - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩
NMR (DMSO-d₆,): 1.15(3H, d, J=6.4Hz), 1.36(3H, t, J=7.0Hz), 2.6-3.2(5H, m), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 418 (M-H)

【 0 3 0 4 】

(5) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 3 - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 434 (M+H)

【 0 3 0 5 】

(6) 3 - ブトキシ - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 448 (M+H)

10

【 0 3 0 6 】

(7) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 3 - (ペンチルオキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 462 (M+H)

【 0 3 0 7 】

(8) 3 - (ヘプチルオキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 490 (M+H)

20

【 0 3 0 8 】

(9) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 3 - イソブトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 448 (M+H)

30

【 0 3 0 9 】

(1 0) 3 - (アリルオキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 432 (M+H)

40

【 0 3 1 0 】

(1 1) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 3 - [(2 - メチル - 2 - プロペニル) オキシ] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 446 (M+H)

【 0 3 1 1 】

(1 2) 3 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 -

50

ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カ
 ルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 438 (M+H)

【 0 3 1 2 】

(1 3) 3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R)
 - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル -
 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.13(3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2(5H, m), 4.3-4.7(2H, m), 4.9-5.1 10
 (1H, m), 6.0-6.5(2H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 456 (M+H)

【 0 3 1 3 】

(1 4) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル
] アミノ] プロピル] - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 , 1 ' - ビフェ
 ニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 472 (M-H)

【 0 3 1 4 】

(1 5) 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2
 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 -
 カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 434 (M-H)

【 0 3 1 5 】

(1 6) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル
] アミノ] プロピル] - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カ
 ルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 450 (M+H)

【 0 3 1 6 】

(1 7) 3 - (3 - フルオロプロポキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2
 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 -
 カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 452 (M+H)

【 0 3 1 7 】

(1 8) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル
] アミノ] プロピル] - 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) - 1 , 1 ' - ビフ
 ェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.13(3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2(7H, m), 4.39(2H, t, J=6.0Hz), 4
 .9-5.1(1H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 488 (M+H)

【 0 3 1 8 】

(1 9) 3 - (シクロプロピルオキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - 50

ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カ
 ルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 432 (M+H)

【 0 3 1 9 】

(2 0) 3 - (シクロブチルオキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒ
 ドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カ
 ルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.13(3H, d, J=6.4Hz), 1.2-2.4(6H, m), 2.6-3.2(5H, m), 4.9-5.1 10
 (2H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 446 (M+H)

【 0 3 2 0 】

(2 1) 3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 -
 ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カ
 ルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 460 (M+H)

【 0 3 2 1 】

(2 2) 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2
 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 -
 カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 0.2-0.7(2H, m), 0.9-1.3(6H, m), 2.6-3.2(5H, m), 4.03(2H, d, J
 =6.6Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z: 446 (M+H)

【 0 3 2 2 】

(2 3) 3 - (シクロヘキシルメトキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2
 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 -
 カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 488 (M+H)

【 0 3 2 3 】

(2 4) 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ]
 エチル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - ニトリル

MS m/z: 457 (M+H)

【 0 3 2 4 】

(2 5) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル
] アミノ] プロピル] - 3 - フェノキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩 40

NMR (DMSO-d₆,): 1.13(3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2(5H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.24(1H
 , m), 6.8-7.9(16H, m)

MS m/z: 468 (M+H)

【 0 3 2 5 】

(2 6) 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ]
 エチル] - 3 - メトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 392(M+H)

【 0 3 2 6 】

(2 7) 3 - エトキシ - 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエ 50

チル]アミノ]エチル]-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 406 (M+H)

【0327】

(28) 4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-3-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.01(3H, t, J=6.8Hz), 1.6-1.9(2H, m), 2.9-3.4(6H, m), 4.11(2H, q, J=6.8Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8(12H, m)

MS m/z: 420 (M+H)

10

【0328】

(29) 4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-3-イソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 420 (M+H)

【0329】

(30) 4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-3-イソブトキシ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 434 (M+H)

20

【0330】

(31) 3-(アリルオキシ)-4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 418(M+H)

【0331】

(32) 3-(2-フルオロエトキシ)-4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 424 (M+H)

30

【0332】

(33) 3-(3-フルオロプロポキシ)-4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 438 (M+H)

40

【0333】

(34) 3-(シクロプロピルオキシ)-4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 392 (M+H)

【0334】

50

(35) 3 - (シクロヘキシルオキシ) - 4' - [2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 460 (M+H)

【0335】

(36) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - フェノキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 454 (M+H)

【0336】

(37) 3 - (ベンジルオキシ) - 4' - [2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 468 (M+H)

【0337】

(38) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 460(M+H)

【0338】

(39) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 2.28(3H, s), 2.9-3.4(6H, m), 4.9-5.1(1H, m), 5.33(2H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8(12H, m)

MS m/z: 476 (M+H)

【0339】

(40) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - プロポキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.5-1.9(2H, m), 2.9-3.4(6H, m), 4.11(2H, q, J=7.4Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.1-7.8(11H, m)

MS m/z: 438 (M+H)

【0340】

(41) 4' - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - プロポキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.10(3H, d, J=6.8Hz), 1.5-1.9(2H, m), 2.7-3.4(5H, m), 4.03(2H, q, J=7.4Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.1-7.8(11H, m)

MS m/z: 450 (M-H)

【0341】

(42) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - イソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

10

20

30

40

50

MS m/z: 438 (M+H)

【 0 3 4 2 】

(4 3) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - イソプロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 450 (M-H)

【 0 3 4 3 】

(4 4) 3 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩 10

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

MS m/z: 490 (M-H)

【 0 3 4 4 】

(4 5) 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.5-1.9(2H, m), 2.9-3.4(6H, m), 4.10(2H, q, J=7.4Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.28(1H, m), 7.1-7.8(11H, m) 20

MS m/z: 438 (M+H)

【 0 3 4 5 】

(4 6) 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - イソプロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 454 (M+H)

【 0 3 4 6 】

(4 7) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩 30

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

MS m/z: 468 (M-H)

【 0 3 4 7 】

(4 8) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - イソプロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩 40

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

MS m/z: 468 (M-H)

【 0 3 4 8 】

(4 9) 3 - エトキシ - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.19(3H, d, J=6.8Hz), 1.36(3H, t, J=7.0Hz), 2.7-3.4(5H, m), 4.23(2H, q, J=7.0Hz), 5.1-5.3(1H, m), 6.32(1H, m), 7.2-7.9(8H, m), 8.25(1H, d, J= 50

8Hz), 8.7-8.9(2H, m), 8.94(1H, m), 9.20(1H, m)

MS m/z: 421 (M+H)

【 0 3 4 9 】

(5 0) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 3 - プロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 435 (M+H)

10

【 0 3 5 0 】

(5 1) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 3 - イソブトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

MS m/z: 449 (M+H)

【 0 3 5 1 】

(5 2) N - [[4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル] カルボニル] - 1 - フェニルメタンスルホンアミド二塩酸塩

MS m/z: 528 (M-H)

【 0 3 5 2 】

(5 3) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - プロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

MS m/z: 469 (M+H)

30

【 0 3 5 3 】

(5 4) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 3 - イソプロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

MS m/z: 421 (M+H)

【 0 3 5 4 】

(5 5) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 3 - プロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

MS m/z: 421 (M+H)

【 0 3 5 5 】

(5 6) 3 - (シクロヘキシルオキシ) - 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

50

NMR (DMSO-d₆,): 1.0-2.0(10H, m), 2.9-3.4(6H, m), 4.65(1H, m), 5.0-5.3(1H, m), 7.2-7.5(4H, m), 7.6-8.0(4H, m), 8.4-8.6(1H, m), 8.7-8.9(2H, m), 9.0-9.4(2H, m)
MS m/z: 461 (M-H)

【 0 3 5 6 】

(5 7) 4' - [2 - [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - プロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

MS m/z: 453 (M-H)

10

【 0 3 5 7 】

(5 8) 3 - ブチル - 4' - [(2 R) - 2 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 432(M+H)

【 0 3 5 8 】

(5 9) 3 - (3 - ブテニル) - 4' - [(2 R) - 2 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

20

MS m/z: 430 (M+H)

【 0 3 5 9 】

(6 0) 4' - [2 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] - 2 - メチルプロピル] - 3 - イソプロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

MS m/z: 482 (M+H)

【 0 3 6 0 】

(6 1) 4' - [3 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 3 - イソプロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

MS m/z: 434 (M+H)

30

【 0 3 6 1 】

(6 2) 4' - [2 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - イソプロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 454 (M+H)

【 0 3 6 2 】

(6 3) 4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 3 - カルボン酸エチル

40

(+)ESI-MS m/z: 524 (M+H)⁺

【 0 3 6 3 】

(6 4) 3' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS m/z: 510 (M+H)⁺

【 0 3 6 4 】

(6 5) 4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2 - フルオロ - 1 ,

50

1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS m/z: 550 (M+Na)⁺

【0365】

(66) 4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]エチル] - 3 - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS m/z: 566 (M+Na)⁺

【0366】

(67) 4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]エチル] - 2' - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル 10

(+)ESI-MS m/z: 540 (M+H)⁺

【0367】

(68) 4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]エチル] - 2' - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS m/z: 544 (M+H)⁺

【0368】

(69) N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - N - [2 - [4' - ホルミル - 3' - (1 - ピペリジニル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル]エチル]カルバミン酸第三級ブチル 20

(+)ESI-MS m/z: 563 (M+H)⁺

【0369】

(70) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

【0370】

(71) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - カルボン酸エチル 30

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

【0371】

(72) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル] - 3 - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

【0372】

(73) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル] - 3 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル 40

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

【0373】

(74) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル] - 3 - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

【0374】

(75) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル] - 3 - メチル - 1, 50

1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

【0375】

(76) 3' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

【0376】

(77) 3' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - カルボン酸エチル

10

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

【0377】

(78) 4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (5 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]エチル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

【0378】

(79) N - [(2R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] - N - [(1R) - 2 - (4' - ホルミル - 3' - フェノキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 1 - メチルエチル]カルバミン酸第三級ブチル

20

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

【0379】

(80) N - [2 - (4' - ホルミル - 3' - フェノキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル)エチル] - N - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル)エチル]カルバミン酸第三級ブチル

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

【0380】

(81) [4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]エチル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル]酢酸メチル

30

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

【0381】

(82) [4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]エチル] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル]酢酸メチル

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

【0382】

(83) 4 - [4 - [(2R) - 2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]フェニル] - 1 - ナフトエ酸メチル

40

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

【0383】

(84) N - [(1R) - 2 - [4' - [(ベンゾイルアミノ)スルホニル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 1 - メチルエチル] - N - [(2R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル]カルバミン酸第三級ブチル

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

【0384】

(85) N - [2 - [4' - ホルミル - 3' - (1 - ピペリジニル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル]エチル] - N - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル]

50

カルバミン酸第三級ブチル

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

【 0 3 8 5 】

(8 6) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

【 0 3 8 6 】

(8 7) 3 - (2 - エトキシエトキシ) - 4' - [2 - [[(2 R) - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カル

10

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

【 0 3 8 7 】

(8 8) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - プロピル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

【 0 3 8 8 】

(8 9) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 3 - プロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

20

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

【 0 3 8 9 】

(9 0) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

MS m/z: 436 (M+H)

【 0 3 9 0 】

(9 1) 3 - (2 - エトキシエトキシ) - 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

30

MS m/z: 450 (M+H)

【 0 3 9 1 】

(9 2) 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

MS m/z: 462 (M+H)

40

【 0 3 9 2 】

(9 3) 4' - [2 - [[(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] - 3 - イソプロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 0.98 (3H, d, J=6.6Hz), 1.31 (6H, d, J=6.0Hz), 2.8-3.5 (5H, m), 4.79 (1H, q, J=6.0Hz), 5.0-5.2 (1H, m), 6.0 (1H, m), 6.7-7.9 (11H, m)

MS m/z: 450 (M+H)

【 0 3 9 3 】

実施例 3 3

4' - [2 - [[(2 R) - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル]

50

- 1, 1' - ビフェニル - 4 - ニトリル (100 mg) の DMF (N, N - ジメチルホルムアミド) (10 ml) 中の混合物に、アジ化ナトリウム (30 mg) と塩化アンモニウム (30 mg) を加え、120 で12時間攪拌した。生じた混合物を、酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、有機層を食塩水で洗浄した。溶媒を圧力下に留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、対応するテトラゾールを得た。得られたテトラゾールを1, 4 - ジオキサン中6 N塩化水素 (10 ml) で希釈し、混合物を室温に4時間保持した。混合物から溶媒を減圧留去し、得られた固形物をエーテルで洗浄して、(1R) - 2 - [[(1R) - 1 - メチル - 2 - [4' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] エチル] アミノ] - 1 - フェニルエタノール塩酸塩 (25 mg) を得た。

10

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

MS m/z: 400 (M+H)

【0394】

実施例 34

下記の化合物を実施例30と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

20

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

【0395】

(2) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - カルボン酸

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

【0396】

(3) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

30

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

【0397】

(4) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

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

【0398】

(5) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

40

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

【0399】

(6) 4' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

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

【0400】

(7) 3' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

50

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

【 0 4 0 1 】

(8) 3' - [3 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 3 - カルボン酸

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

【 0 4 0 2 】

(9) [4' - [(2 R) - 2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル] 酢酸

10

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

【 0 4 0 3 】

(1 0) 4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (5 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

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

【 0 4 0 4 】

(1 1) [4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル] 酢酸

20

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

【 0 4 0 5 】

(1 2) 4 - [4 - [N - (2 R) - 2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] フェニル] - 1 - ナフトエ酸

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

【 0 4 0 6 】

実施例 3 5

下記の化合物を実施例 2 7 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4' - [3 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

30

NMR (DMSO-d₆,): 1.70-2.10(2H, m), 2.60-3.40(6H, m), 4.90-5.10(1H, m), 7.40-7.60(6H, m), 7.70-7.90(4H, m), 8.10(1H, d, J=8Hz)

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

【 0 4 0 7 】

(2) 4' - [3 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1' - ビフェニル - 3 - カルボン酸塩酸塩

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

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

40

【 0 4 0 8 】

(3) 4' - [3 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - フルオロ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 4 0 9 】

(4) 4' - [3 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] - プロピル] - 3 - メトキシ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

50

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

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

【 0 4 1 0 】

(5) 3 - クロロ - 4 ' - [3 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 4 1 1 】

(6) 4 ' - [3 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 3 - メチル - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 4 1 2 】

(7) 3 ' - [3 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 4 1 3 】

(8) 3 ' - [3 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - カルボン酸塩酸塩

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

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

【 0 4 1 4 】

(9) [4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] 酢酸塩酸塩

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

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

【 0 4 1 5 】

(1 0) 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - (5 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【 0 4 1 6 】

(1 1) 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 3 - フェノキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【 0 4 1 7 】

(1 2) 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 3 - フェノキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

10

20

30

40

50

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

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

【 0 4 1 8 】

(1 3) [4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] 酢酸塩酸塩

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

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

【 0 4 1 9 】

(1 4) N - ベンゾイル - 4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - スルホンアミド二塩酸塩

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

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

【 0 4 2 0 】

(1 5) 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - (1 - ピペリジニル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

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

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

【 0 4 2 1 】

実施例 3 6

下記の化合物を実施例 2 1 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

【 0 4 2 2 】

(2) [4 ' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] 酢酸メチル

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

【 0 4 2 3 】

(3) 5 - [4 - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] プロピル] フェニル] - 1 - ナフトエ酸エチル

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

【 0 4 2 4 】

(4) 4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

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

【 0 4 2 5 】

(5) 6 - [4 - [2 - [N - ベンジル - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] ニコチン酸エチル

(+)ESI-MS m/z: 515 (M+H)⁺

【 0 4 2 6 】

(6) 4 ' - [2 - [N - ベンジル - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS m/z: 528 (M+H)⁺

【 0 4 2 7 】

10

20

30

40

50

実施例 3 7

窒素雰囲気下に、4'-[2-[[(2R)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル(110mg)のテトラヒドロフラン(10ml)中の溶液に、テトラヒドロフラン中1M塩化メチル亜鉛(0.8ml)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(15.5mg)を室温で加えた。混合物を80℃で24時間攪拌し、エチレンジアミンテトラ酢酸(1g)の水溶液(60ml)に注いだ。生じた混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：1)で精製して、4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル]アミノ]エチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル(41mg)を無色油状物として得た。

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

【0428】

実施例 3 8

慣用の方法にしたがって、各々のエステルをアルカリ加水分解することによって下記の化合物を得た。

(1) 4'-[2-[[(2R)-2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル]アミノ]エチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸ナトリウム

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

【0429】

(2) 4'-[2-[[(2R)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸ナトリウム

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

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

【0430】

(3) 4'-[2-[[(2R)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸ナトリウム

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

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

【0431】

実施例 3 9

下記の化合物を製造例 2 9 と同様の方法にしたがって得た。

(1) [4'-[2-[[(2R)-2-[N-(第三級ブトキシカルボニル)-N-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1,1'-ビフェニル-4-イル]酢酸メチル]

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

【0432】

(2) 5-[4-[[(2R)-2-[N-(第三級ブトキシカルボニル)-N-[(2R)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]フェニル]-1-ナフトエ酸エチル]

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

【0433】

実施例 4 0

下記の化合物を実施例 1 8 と同様の方法にしたがって得た。

(1) [4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-1,1'-ビフェニル-3-イル]酢酸塩酸塩]

10

20

30

40

50

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

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

【 0 4 3 4 】

(2) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 3 - カルボン酸塩酸塩

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

(-)ESI-MS m/z: 394 (M-HCl-H)⁻

【 0 4 3 5 】

(3) 3 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 6 H - ベンゾ [c] クロメン - 8 - カルボン酸塩酸塩

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

(-)ESI-MS m/z: 422 (M-HCl-H)⁻

【 0 4 3 6 】

(4) 2 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 6 H - ベンゾ [c] クロメン - 8 - カルボン酸塩酸塩

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

(-)ESI-MS m/z: 422 (M-HCl-H)⁻

【 0 4 3 7 】

(5) 6 - [4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] ニコチン酸塩酸塩

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

(-)ESI-MS m/z: 395 (M-HCl-H)⁻

【 0 4 3 8 】

(6) 3' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 3.01-3.28(6H, m), 4.97-5.02(1H, m), 6.34(1H, br), 7.34-7.48(6H, m), 7.62-7.65(2H, m), 7.78-7.83(2H, m), 8.01-8.05(2H, m), 8.96(1H, br)

(-)ESI-MS m/z: 394 (M-HCl-H)⁻

【 0 4 3 9 】

(7) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2 - フルオロ - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 3.01-3.28(6H, m), 5.02-5.05(1H, m), 6.38(1H, br), 7.37-7.87(11H, m), 9.10(1H, br)

(-)ESI-MS m/z: 412 (M-HCl-H)⁻

【 0 4 4 0 】

(8) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 2.00(6H, m), 3.06-3.11(6H, m), 4.98-5.04(1H, m), 6.36-6.85(1H, br), 7.11-7.15(2H, m), 7.35-7.49(6H, m), 7.70-7.72(2H, m), 9.06(1H, br)

(-)ESI-MS m/z: 422 (M-HCl-H)⁻

【 0 4 4 1 】

(9) 3 - クロロ - 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

10

20

30

40

50

NMR (DMSO-d₆,): 3.01-3.28(6H, m), 5.00-5.04(1H, m), 6.36(1H, br), 7.35-7.47(6H, m), 7.70-7.91(5H, m), 9.07(1H, br)

(-)-ESI-MS m/z: 428 (M-HCl-H)⁻

【0442】

(10) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 3.03-3.27(6H, m), 3.80(3H, s), 5.03-5.07(1H, m), 6.38(1H, br), 6.96(1H, d, J=7.9Hz), 7.06(1H, s), 7.29-7.48(5H, m), 7.58(1H, d, J=8.3Hz), 7.96(1H, d, J=8.3Hz), 9.13-9.18(1H, br)

(-)-ESI-MS m/z: 424 (M-HCl-H)⁻

【0443】

(11) 2'-クロロ-4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 3.00-3.27(6H, m), 5.01-5.07(1H, m), 6.37-6.39(1H, br), 6.96(1H, d, J=7.9Hz), 7.34-7.57(9H, m), 8.04(2H, d, J=8.3Hz), 9.04-9.30(1H, br)

(-)-ESI-MS m/z: 428 (M-HCl-H)⁻

【0444】

(12) 4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-3-(イソプロピルチオ)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.31 (6H, d, J=6.5Hz), 2.99-3.33 (6H, m), 3.69-3.82 (1H, m), 4.96-5.00 (1H, m), 6.22 (1H, m), 7.30-7.92 (12H, m)

(-)-ESI-MS m/z: 434 (M-HCl-H)⁻

【0445】

(13) 4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-3-(イソプロピルスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.25 (6H, d, J=6.8Hz), 2.99-3.33 (6H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.96-5.00 (1H, m), 6.22 (1H, m), 7.27-8.12 (12H, m)

(-)-ESI-MS m/z: 466 (M-HCl-H)⁻

【0446】

実施例 4 1

下記の化合物を、実施例 1 4 と同様の方法にしたがって、次いで実施例 1 8 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-3-イソブチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 0.89(6H, d, J=8Hz), 1.80-2.00(1H, m), 2.90-3.40(8H, m), 4.90-5.10(1H, m), 7.30-7.80(12H, m)

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

【0447】

(2) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]プロピル]-3-イソブチル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 0.89(7H, d, J=6Hz), 1.21(3H, d, J=6Hz), 1.80-1.90(1H, m), 2.70-3.60(7H, m), 5.00-5.10(1H, m), 7.20-7.80(12H, m)

MS (m/z): 432 (M+H)

【0448】

(3) 4'-[2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]エチル]-3-イソプロピル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.20(3H, d, J=7Hz), 2.90-3.40(6H, m), 3.80-3.90(1H, m), 4.90-5.00(1H, m), 7.20-7.80(12H, m)

10

20

30

40

50

MS (m/z): 404 (M+H)

【 0 4 4 9 】

(4) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - フェニル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 2.90-3.40(6H, m), 4.95-5.10(1H, m), 7.30-7.80(17H, m)

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

【 0 4 5 0 】

(5) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - プロピル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 0.90-1.05(3H, m), 1.50-1.70(2H, m), 2.80-3.40(8H, m), 4.90-5.05(1H, m), 7.20-7.80(12H, m) 10

MS (m/z): 404 (M+H)

【 0 4 5 1 】

(6) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] プロピル] - 3 - プロピル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 0.80-1.70(8H, m), 2.70-3.20(7H, m), 5.00-5.15(1H, m), 7.10-7.90(12H, m)

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

【 0 4 5 2 】

(7) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] - プロピル] - 3 - イソプロピル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩 20

NMR (DMSO-d₆,): 1.05-1.10(9H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.80-3.60(5H, m), 5.00-5.15(1H, m), 7.20-7.80(12H, m)

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

【 0 4 5 3 】

(8) 4' - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 3 - フェニル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸二塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 1.15(3H, d, J=6Hz), 2.80-2.90(1H, m), 3.20-3.60(4H, m), 5.10-5.20(1H, m), 7.30-7.90(13H, m), 8.30-8.40(1H, m), 8.70-8.90(2H, m) 30

MS (m/z): 453 (M+H)

【 0 4 5 4 】

(9) 4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - フェニル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 3.00-3.60(6H, m), 5.20-5.30(1H, m), 7.20-7.90(13H, m), 8.30-8.40(1H, m), 8.70-8.80(2H, m)

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

【 0 4 5 5 】

実施例 4 2

40

慣用の方法にしたがって、ベンジルのそれぞれ対応するアミノ保護基からアミノ保護基を転換することによって下記の化合物を得た。

(1) 6 - [4 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] ニコチン酸エチル

(+)ESI-MS m/z: 547 (M+Na)⁺

【 0 4 5 6 】

(2) 4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル 50

(+)ESI-MS m/z : 560 ($M+Na$)⁺

【 0 4 5 7 】

実施例 4 3

下記の化合物を実施例 5 5 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 4 5 8 】

N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - N - [2 - (3 ' - ヒドロキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) エチル] カルバミン酸第三級ブチル

(+)ESI-MS m/z : 468 ($M+H$)⁺

【 0 4 5 9 】

10

実施例 4 4

慣用の方法にしたがって、実施例 4 3 の目的化合物を 2 - ブロモ酢酸第三級ブチルと置換することによって、下記の化合物を得た。

【 0 4 6 0 】

[[4 ' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル] オキシ] 酢酸第三級ブチル

(+)ESI-MS m/z : 582 ($M+H$)⁺

【 0 4 6 1 】

実施例 4 5

20

慣用の方法にしたがって、実施例 4 4 の目的化合物の 2 個のアミノ保護基を脱離することによって下記の化合物を得た。

【 0 4 6 2 】

[[4 ' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル] オキシ] 酢酸塩酸塩

NMR (DMSO- d_6 ,): 3.00-3.27(6H,m), 4.76(2H,s), 5.01-5.05(1H,m), 6.36(1H,br), 6.90(1H,m), 7.15-7.48(9H,m), 7.64(2H,d,J=8.0Hz), 9.09-9.21(1H,br)

(-)ESI-MS m/z : 424 ($M-HCl-H$)⁻

【 0 4 6 3 】

実施例 4 6

30

下記の化合物を製造例 6 1 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 4 6 4 】

4 - ブロモ - 3 - [[4 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] メチル] 安息香酸メチル

(+)ESI-MS m/z : 617, 619 ($M+H$)⁺

【 0 4 6 5 】

実施例 4 7

下記の化合物を実施例 2 0 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 4 6 6 】

40

N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - N - [2 - [4 ' - ホルミル - 3 ' - (1 - ピペリジニル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] エチル] カルバミン酸第三級ブチル

NMR (DMSO- d_6 ,): 1.71-2.00(6H, m), 3.09-3.20(6H,m), 3.47-3.59(4H, br), 5.06-5.10(1H, m), 7.28-7.48(6H, m), 7.82-7.89(3H, m), 8.12-8.21(2H, m)

(-)ESI-MS m/z : 474 ($M-HCl-H$)⁻

【 0 4 6 7 】

実施例 4 8

下記の化合物を製造例 2 8 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 4 6 8 】

50

3 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 6 H - ベンゾ [c] クロメン - 8 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS m/z: 538 (M+H)⁺

【 0 4 6 9 】

実施例 4 9

下記の化合物を製造例 6 2 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 4 7 0 】

2 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 6 H - ベンゾ [c] クロメン - 8 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS m/z: 560 (M+Na)⁺

【 0 4 7 1 】

実施例 5 0

下記の化合物を実施例 1 と同様の方法にしたがって得た。

(1) 4 ' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 3 - フェノキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

MS (m/z): 555 (M+H)

【 0 4 7 2 】

(2) 4 ' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - (1 - ピペリジニル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

MS (m/z): 545 (M+H)

【 0 4 7 3 】

実施例 5 1

下記の化合物を、実施例 1 と同様の方法にしたがって、次いで実施例 2 5 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 4 7 4 】

4 ' - [(2 R) - 2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] - 3 - フェノキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸

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

【 0 4 7 5 】

実施例 5 2

下記の化合物を、実施例 2 5 と同様の方法にしたがって、次いで実施例 1 8 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 4 7 6 】

5 - [4 - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] フェニル] - 1 - ナフトエ酸二塩酸塩

MS (m/z): 426 (M+H)

【 0 4 7 7 】

実施例 5 3

下記の化合物を、実施例 2 5 と同様の方法にしたがって、次いで実施例 2 7 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 4 7 8 】

4 - [4 - [(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] プロピル] フェニル] - 1 - ナフトエ酸二塩酸塩

MS (m/z): 427 (M+H)

【 0 4 7 9 】

10

20

30

40

50

実施例 5 4

下記の化合物を実施例 2 5 と同様の方法にしたがって得た。

【 0 4 8 0 】

N - [(1 R) - 2 - [4 ' - [(ベンゾイルアミノ) スルホニル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] - 1 - メチルエチル] - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] カルバミン酸第三級ブチル

MS (m/z): 616 (M+H)

【 0 4 8 1 】

実施例 5 5

下記の化合物を実施例 7 と同様の方法にしたがって得た。

10

【 0 4 8 2 】

4 ' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - (イソプロピルチオ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

(+)ESI-MS (m/z): 572 (M+Na)⁺

【 0 4 8 3 】

実施例 5 6

4 ' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - (イソプロピルチオ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (3 3 8 m g) のクロロホルム (8 m l) と N , N - ジメチルホルムアミド (4 m l) 中の溶液に、m - クロロ過安息香酸 (5 9 4 m g) を室温で加え、混合物を同温で 1 時間攪拌した。混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して、4 ' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] エチル] - 3 - (イソプロピルスルホニル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (3 4 0 m g) を得た。

20

(+)ESI-MS m/z: 604 (M+Na)⁺

【 0 4 8 4 】

製造例 7 1

30

(2 R) - N - ベンジル - N - [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - [[第三級ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) エタンアミン (2 . 1 g) のテトラヒドロフラン (2 5 m l) 中の溶液に、ブチルリチウムのヘキサン (1 . 5 9 M , 2 . 8 3 m l) 中の溶液を窒素雰囲気下に - 7 0 で滴下し、混合物を - 7 0 で 3 0 分間攪拌した。反応混合物に 4 - [[第三級ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] ベンズアルデヒド (9 7 7 m g) を - 7 0 で加え、混合物を - 7 0 で 1 時間攪拌した。混合物を室温まで加温させ、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 / 1) で精製して、[4 - [2 - [N - ベンジル - N - [(2 R) - 2 - [[第三級ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] [4 - [[第三級ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] フェニル] メタノール (1 . 1 g) を得た。

40

(+)ESI-MS m/z: 716 (M+H)⁺

【 0 4 8 5 】

製造例 7 2

(1 R) - 2 - [[2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] アミノ] - 1 - (3 - クロロフェニル) エタノール (5 . 1 g) とイミダゾール (2 . 9 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) 中の溶液に、塩化第三級ブチル (ジメチル) シリル (5 . 8 5 g) を加え、混合物を 4 0 で 2 4 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した

50

。有機層を分離し、水、5%酢酸溶液、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗製生成物を得た。生成物のテトラヒドロフラン(80 ml)とトリエチルアミン(2.0 ml)中の溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル(3.14 g)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1)で精製して、N-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-N-[(2R)-2-[[第三級ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-(3-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸第三級ブチル(5.0 g)を得た。

(+)ESI-MS m/z: 568 (M+H)⁺

10

【0486】

製造例 7 3

N-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-N-[(2R)-2-[[第三級ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-(3-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸第三級ブチル(880 mg)のテトラヒドロフラン(13 ml)中の溶液に、ブチルリチウムのヘキサン中の溶液(1.59 M、1.07 ml)を窒素雰囲気下に-70℃で滴下し、混合物を-70℃で30分間攪拌した。反応混合物に、4-[[第三級ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(480 mg)を-70℃で加え、混合物を-70℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで加温させ、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製して、N-[2-[4-[4-[[第三級ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]ベンゾイル]フェニル]エチル]-N-[(2R)-2-[[第三級ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-(3-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸第三級ブチル(710 mg)を得た。

20

(+)ESI-MS m/z: 746 (M+Na)⁺

【0487】

製造例 7 4

二炭酸ジ第三級ブチル(2.18 g)を2-(4-ブロモフェニル)エタンアミン(2.0 g)のテトラヒドロフラン(5 ml)中の溶液に氷水冷下で10分間かけて加え、混合物を室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物から溶媒を真空留去して、2-(4-ブロモフェニル)エチルカルバミン酸第三級ブチル(2.98 g)を無色泡状物として得た。

30

NMR (CDCl₃,): 1.43 (9H, s), 2.75 (2H, t, J=8Hz), 3.36 (2H, t, J=8Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.50 (2H, m)

【0488】

製造例 7 5

下記の化合物を製造例 3 と同様の方法にしたがって得た。

【0489】

4'-[2-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル

40

MS m/z: 356 (M+H)

【0490】

製造例 7 6

下記の化合物を実施例 4 と同様の方法にしたがって得た。

【0491】

4'-(2-アミノエチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル塩酸塩
NMR (DMSO-d₆,): 2.80-3.10 (4H, m), 3.88 (3H, s), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.60-8.10 (6H, m)

【0492】

50

製造例 7 7

4' - (2 - アミノエチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル塩酸塩 (420 mg) とベンズアルデヒド (153 mg) のジクロロメタン (5 ml) 中の溶液を3時間攪拌し、混合物から溶媒を真空留去した。メタノール (10 ml) 中の残留物に、水素化ホウ素ナトリウム (65 mg) を氷冷下に加え、同温で1時間攪拌した。生じた混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を真空留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) に付して、4' - [2 - (ベンジルアミノ) エチル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (460 mg) を無色粉末として得た。

MS m/z: 346 (M+H)

10

【0493】

製造例 7 8

窒素雰囲気下に4 で、2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [2 - [4 - [(4 - メトキシフェニル) チオ] フェニル] エチル] アセトアミド (1.5 g) のジクロロメタン (15 ml) 中の溶液に、ジクロロメタン中1 M三臭化ボロン (10.5 ml) を加え、混合物を室温で15時間攪拌した。混合物から溶媒を減圧留去した。残留物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の混合物に溶解した。分離後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [2 - [4 - [(4 - ヒドロキシフェニル) チオ] フェニル] エチル] アセトアミド (1.42 g) を得た。

(+)ESI-MS m/z: 364 (M+Na)⁺

20

【0494】

製造例 7 9

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [2 - [4 - [(4 - ヒドロキシフェニル) チオ] フェニル] エチル] アセトアミド (480 mg) のメタノール (5.0 ml) 中の溶液に、1 N水酸化ナトリウム溶液 (2.8 ml) を加えた。混合物を12時間還流した。混合物から溶媒を減圧留去した。残留物をジクロロメタン (40 ml)、1 N塩酸溶液 (2.0 ml) と水 (15 ml) の混合物に溶解した。分離後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、4 - [[4 - (2 - アミノエチル) フェニル] チオ] フェノール (300 mg) を得た。

(-)ESI-MS m/z: 244 (M-H)⁻

30

【0495】

製造例 8 0

(S, R) - 4 - ヒドロキシノルエフェドリン (500 mg) と臭化4 - ブロモフェニルエチル (500 mg) のN, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) を加え、混合物を80 で6時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空濃縮した。残留する油状物をテトラヒドロフラン (10 ml) で希釈した。溶液に二炭酸ジ第三級ブチル (1 g) を室温に加え、混合物を同温で12時間攪拌した。生じた混合物から溶媒を圧力下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4 - [2 - [N - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] - N - (第三級ブチルオキシカルボニル) アミノ] エチル] フェニルプロミド (520 mg) を得た。

MS m/z: 550 (M+H)

40

【0496】

実施例 5 7

(2R) - N - ベンジル - N - [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - [[第三級ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) エタンアミン (850 mg) の1, 2 - ジメトキシエタン (9 ml) 中の溶液に、4 - [[第三級ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] フェニルホウ素酸 (498 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (88 mg) と炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、1.6 ml) を

50

加え、混合物を窒素雰囲気下に75で10時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物のテトラヒドロフラン(10ml)中の溶液に、テトラヒドロフラン中1Mフッ化テトラブチルアンモニウム(3.6ml)を加え、混合物を窒素雰囲気下に室温で8時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して、4'-[2-[N-ベンジル-N-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-1,1'-ピフェニル-4-オール(540mg)を得た。

(+)ESI-MS m/z: 458 (M+H)⁺

【0497】

実施例58

4'-[2-[N-ベンジル-N-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-1,1'-ピフェニル-4-オール(420mg)の酢酸エチル中4N塩化水素(1.0ml)の混合物を5分間攪拌した。溶媒を留去した。残留物のエタノール(1.5ml)とクロロベンゼン(3.5ml)中の懸濁液をパラジウム炭(10%w/w、50%湿潤、10mg)で水素雰囲気下に1時間水素化した。触媒を濾去し、濾液から溶媒を留去した。残留物をクロロホルム(40ml)とメタノール(5ml)で希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物にテトラヒドロフラン(3ml)と二炭酸ジ第三級ブチル(220mg)を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して、(2R)-N-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-N-[2-(4'-ヒドロキシ-1,1'-ピフェニル-4-イル)エチル]カルバミン酸第三級ブチル(245mg)を得た。

(+)ESI-MS m/z: 490 (M+Na)⁺

【0498】

実施例59

(2R)-N-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-N-[2-(4'-ヒドロキシ-1,1'-ピフェニル-4-イル)エチル]カルバミン酸第三級ブチル(240mg)と炭酸カリウム(78mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)中の溶液に、プロモ酢酸第三級ブチル(110mg)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製して、[[4'-[2-[N-(第三級ブトキシカルボニル)-N-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-1,1'-ピフェニル-4-イル]オキシ]酢酸第三級ブチル(245mg)を得た。

(+)ESI-MS m/z: 582 (M+H)⁺

【0499】

実施例60

下記の化合物を実施例4と同様の方法にしたがって得た。

(1) [[4'-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-1,1'-ピフェニル-4-イル]オキシ]酢酸塩酸塩
NMR (DMSO-d₆,): 3.02-3.35 (6H, m), 4.72 (2H, s), 5.00-5.05 (1H, m), 6.37 (1H, br), 6.99 (2H, d, J=8.7Hz), 7.30-7.61 (10H, m), 9.04 (1H, br), 13.03 (1H, br)

(-)ESI-MS m/z: 424 (M-HCl-H)⁻

【0500】

(2) [4-[4-[2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シエチル]アミノ]エチル]ベンゾイル]フェノキシ]酢酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 3.01-3.32 (6H, m), 4.81 (2H, s), 4.96-5.00 (1H, m), 6.35 (1H, br), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.47 (6H, m), 7.66-7.75 (4H, m), 8.99 (1H, br)
(-)ESI-MS m/z: 452 (M-HCl-H)⁻

【0501】

実施例 6 1

N - [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] カルバミン酸第三級ブチル (435 mg) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (6 ml) 中の溶液に、4 - メトキシカルボニルフェニルホウ素酸 (224 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (55 mg) と炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、1.0 ml) を加え、混合物を窒素雰囲気下に 80 で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製して、4' - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (400 mg) を得た。

(+)ESI-MS m/z: 510 (M+H)⁺

【0502】

実施例 6 2

下記の化合物を実施例 6 と同様の方法にしたがって得た。

【0503】

4' - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

NMR (DMSO-d₆,): 3.01-3.27 (6H, m), 5.01-5.06 (1H, m), 6.36 (1H, br), 7.34-7.48 (6H, m), 7.70-7.81 (6H, m), 8.02 (2H, d, J=8.4Hz), 9.11 (1H, br)

(-)ESI-MS m/z: 394 (M-HCl-H)⁻

【0504】

実施例 6 3

[4 - [2 - [N - ベンジル - N - [(2 R) - 2 - [[第三級ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] - 2 - (3 - クロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] [4 - [[第三級ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] フェニル] メタノール (1.1 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム (5.0 ml) を 0 で加え、混合物を窒素雰囲気下に室温で 24 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して、4 - [[4 - [2 - [N - ベンジル - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] (ヒドロキシ) メチル] フェノール (550 mg) を得た。

(+)ESI-MS m/z: 486 (M-H)⁺

【0505】

実施例 6 4

4 - [[4 - [2 - [N - ベンジル - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] (ヒドロキシ) メチル] フェノール (545 mg) の 1 , 4 - ジオキサン中 4 N 塩化水素 (1.0 ml) 中の混合物を 5 分間攪拌した。溶媒を留去した。残留物のエタノール (2.2 ml) とクロロベンゼン (5.2 ml) 中の懸濁液を、パラジウム炭 (10 % w / w、50 % 湿潤、55 mg) で水素雰囲気下に 2 時間水素化した。触媒を濾去し、濾液から溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、4 - [4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] ベンジル] フェノール (39

10

20

30

40

50

5 mg)を得た。

(+)ESI-MS m/z : 382 (M+H)⁺

【0506】

実施例 6 5

4 - [4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] ベンジル] フェノール (390 mg) のテトラヒドロフラン (3 . 5 ml) と水 (3 . 5 ml) 中の溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル (223 mg) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、(2 R) - N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - N - [2 - [4 - (4 - ヒドロキシベンジル) フェニル] エチル] カルバミン酸第三級ブチル (480 mg) を得た。

10

(+)ESI-MS m/z : 482 (M+H)⁺

【0507】

実施例 6 6

下記の化合物を実施例 5 7 と同様の方法にしたがって得た。

(1) [4 - [4 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] ベンジル] フェノキシ] 酢酸第三級ブチル

(+)ESI-MS m/z : 598 (M+H)⁺

20

【0508】

(2) [4 - [4 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] ベンゾイル] フェノキシ] 酢酸第三級ブチル

(+)ESI-MS m/z : 610 (M+H)⁺

【0509】

実施例 6 7

[4 - [4 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] ベンジル] フェノキシ] 酢酸第三級ブチル (240 mg) と 1 , 4 - ジオキサン中 4 N 塩酸塩 (3 . 0 ml) の溶液を室温で 24 時間攪拌した。混合物から溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / 酢酸 / クロロホルム = 10 / 1 / 100) で精製して、生成物を得た。生成物のテトラヒドロフラン (2 . 0 ml) 溶液に、1 , 4 - ジオキサン中 4 N 塩化水素 (1 . 0 ml) を加えた。混合物を 5 分間攪拌し、溶媒を減圧留去して、[4 - [4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] ベンジル] フェノキシ] 酢酸塩酸塩 (72 mg) を得た。

30

NMR (DMSO-d₆,) : 2.91-3.24 (6H, m), 3.84 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.94-4.99 (1H, m), 6.32 (1H, br), 6.80 (2H, d, J=8.7Hz), 7.10-7.21 (6H, m), 7.29-7.46 (4H, m), 8.89 (1H, br)

(-)ESI-MS m/z : 438 (M-HCl-H)⁻

40

【0510】

実施例 6 8

下記の化合物を実施例 6 1 と同様の方法にしたがって得た。

【0511】

N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - N - [2 - [4 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) フェニル] エチル] カルバミン酸第三級ブチル

(+)ESI-MS m/z : 496 (M+H)⁺

【0512】

実施例 6 9

4' - [2 - (ベンジルアミノ) エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メ

50

チル (4 6 0 m g) と 2 - クロロ - 5 - [(2 R) - 2 - オキシラニル] ピリジン (2 0 7 m g) のエタノール (1 0 m l) 中の溶液を 1 8 時間還流した。混合物から溶媒を真空留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 1) で精製して、4' - [2 - [N - ベンジル - N - [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (4 7 0 m g) を無色泡状物として得た。

MS m/z: 501 (M+H)

【 0 5 1 3 】

実施例 7 0

4' - [2 - [N - ベンジル - N - [(2 R) - 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (4 7 0 m g) 、 蟻酸アンモニウム (2 9 6 m g) とパラジウム炭粉末 (1 0 0 m g) のメタノール (1 0 m l) と水 (1 . 0 m l) 中の溶液を 3 0 分間還流した。反応混合物を濾過し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を真空留去した。残留物の混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) に付して、4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (3 2 6 m g) を無色泡状物として得た。

MS m/z: 377 (M+H)

【 0 5 1 4 】

実施例 7 1

室温で、4' - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (3 2 6 m g) のメタノール中の溶液に、1 N 水素化ナトリウム (0 . 8 7 m l) を加え、混合物を同温で 3 時間攪拌した。生じた混合物から溶媒を減圧留去し、乾燥して、4 - [4 - [2 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エチル] アミノ] エチル]] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸ナトリウム (2 2 0 m g) を無色粉末として得た。

NMR (DMSO-d₆,): 2.50-2.80 (6H, m), 4.70 (1H, t, J=6Hz), 7.10-7.40 (3H, m), 7.50-7.70 (5H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.40-8.50 (2H, m)

MS m/z: 361 (M-H)

【 0 5 1 5 】

実施例 7 2

エタノール (3 . 5 m l) 中の 4 - [[4 - (2 - アミノエチル) フェニル] チオ] フェノール (2 9 5 m g) と (2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) オキシラン (1 8 6 m g) を 6 時間還流した。混合物から溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 0 / 3) で精製して、4 - [[4 - [2 - [[(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] チオ] フェノール (1 5 5 m g) を得た。

(+)ESI-MS m/z: 400 (M+H)⁺

【 0 5 1 6 】

実施例 7 3

N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - N - [2 - [4 - [(4 - ヒドロキシフェニル) チオ] フェニル] エチル] カルバミン酸第三級ブチル (1 9 5 m g) と炭酸カリウム (5 9 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 m l) 中の溶液に、ブromo酢酸第三級ブチル (8 4 m g) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製して、[4 - [[4 - [2 - [N - (第三級ブトキシカルボニル) - N - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エチル] フェニル] チオ] フェノキシ] 酢酸第三級ブチル (1

10

20

30

40

50

6.8 mg)を得た。

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

フロントページの続き

- (56)参考文献 特表平03 - 503405 (JP, A)
国際公開第02 / 006229 (WO, A1)
国際公開第02 / 006210 (WO, A1)
国際公開第02 / 006250 (WO, A1)
国際公開第02 / 000622 (WO, A1)
英国特許出願公開第02356197 (GB, A)
英国特許出願公開第02356196 (GB, A)
国際公開第01 / 062705 (WO, A1)
特表平09 - 512275 (JP, A)
国際公開第00 / 002846 (WO, A1)
国際公開第02 / 032897 (WO, A1)
特表2005 - 509024 (JP, A)
国際公開第98 / 013333 (WO, A1)
特開平10 - 036348 (JP, A)
英国特許出願公開第02305665 (GB, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C229/38 CSP
A61K 31/137
A61P 13/02
A61P 43/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)