

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的胺醇衍生物及其鹽類 [$\beta 3$ 腎上腺素能受體激動劑 (adrenergic receptor agonists)] 且做為藥劑使用。

【先前技術】

公告於 1990 年 7 月 14 日的國際專利公告號 WO 90/06299 中，係描述在代謝作用中，較佳為血糖程度及體脂肪的減少，具有效用的苯基乙醇胺衍生物，及公告於 2002 年 4 月 25 日的國際專利公告號 WO 02/32897 中係描述作為 $\beta 3$ 腎上腺素能受體激動劑使用的 α -芳基乙醇胺。

【發明內容】

本發明係關於新穎胺醇衍生物 [$\beta 3$ 腎上腺素能受體激動劑] 及其鹽類。

更具體而言，本發明係關於新穎的乙醇胺衍生物及其鹽類，其含有類交感神經試劑、抗潰瘍、抗胰腺炎、脂解、抗小便失禁、抗頻尿活動、抗糖尿病及抗肥胖，其製備之過程、包括前述之醫藥組成物、及人類或動物在處理及 / 或預防由平滑肌收縮所引起的腸胃病時使用相同治療方法。

本發明的目的係提供新穎的且有用的乙醇胺衍生物及其鹽類，其含有類交感神經試劑、抗潰瘍、脂解、抗小便失禁、抗頻尿活動、抗糖尿病及抗肥胖。

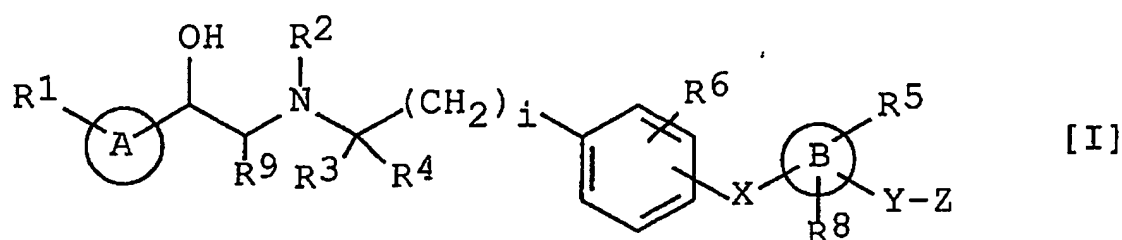
本發明的另一目的係為提供一種用於製備該乙醇胺衍

生物及其鹽類之方法。

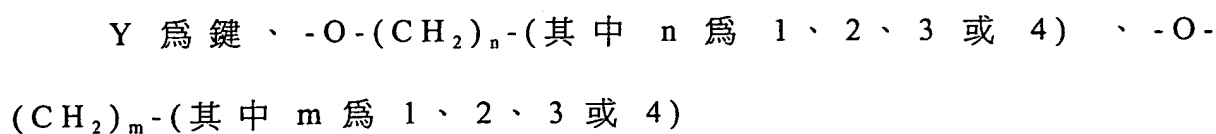
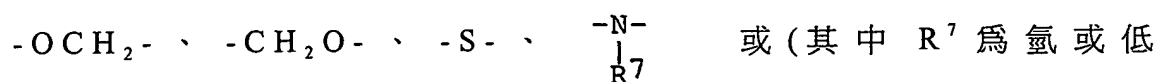
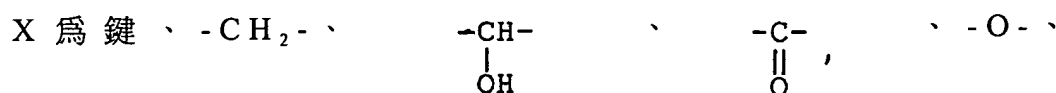
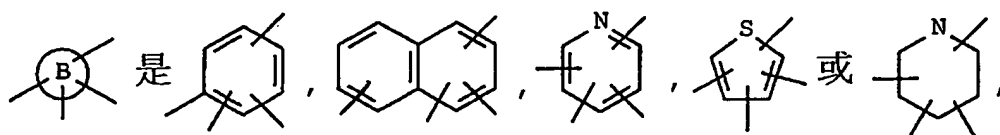
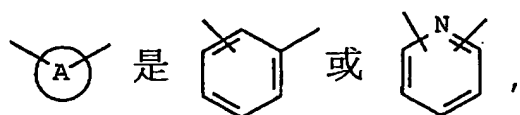
本發明之另一目的係為提供一種醫藥組成物，其包括作為活性成分的該乙醇胺衍生物及其鹽類。

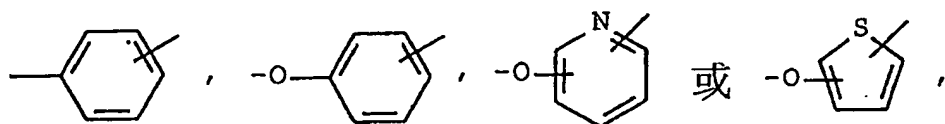
本發明的另一目的係為提供用於在人類或動物中治療及/或預防前述疾病之治療方法，其係使用該乙醇胺衍生物及其鹽類。

本發明的標的乙醇胺衍生物係為新穎的且可藉由下列式[I]化合物加以描述：



其中，





Z 為氰基、四唑基、(苄基)胺甲鹽基、苯甲鹽基、胺磺鹽基、甲鹽基、羧基或經保護的羧基，

R¹ 為氫、低級烷基或鹵素，

R² 為氫或胺基保護基，

R³ 為氫或低級烷基，

R⁴ 為氫或低級烷基，

R⁵ 及 R⁸ 係各自分別為氫、鹵素、羥基、低級烷基、低級烯基、低級烷氧基、羥基(低級)烷氧基、單(或二或三)鹵(低級)烷氧基、低級烷氧基(低級)烷氧基、低級烯氧基、環(低級)烷基氧基、環(低級)烷基(低級)烷氧基、苄氧基、苯氧基、低級烷硫基、環(低級)烷硫基、低級烷硫基、環(低級)烷硫基、胺基、單(或二)(低級)烷胺基、單(或二或三)鹵(低級)烷基、氰基、吡啶基、或苯基，

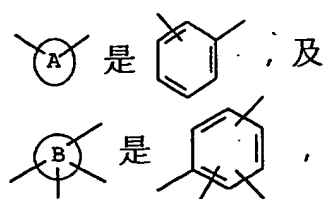
R⁶ 為氫、低級烷基或鹵素，

R⁹ 為氫或低級烷基，及

i 為 1 或 2，

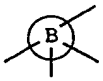
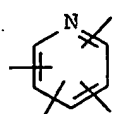
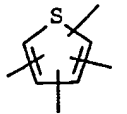
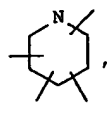
附帶條件：

(1) 若 X 為鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} -\text{C}- \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，



則 R^5 不為氫，或

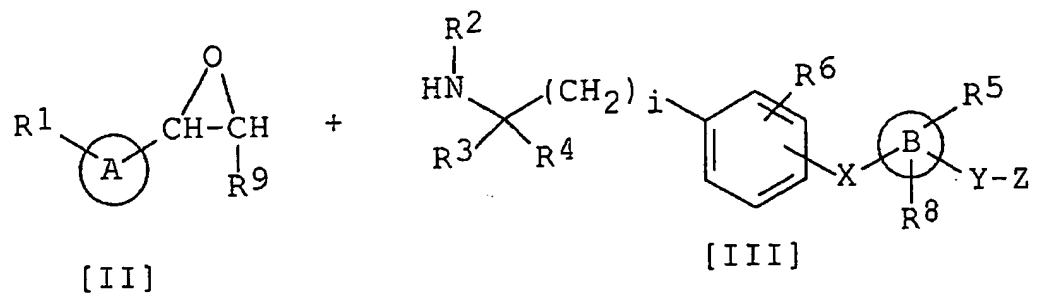
(2) 若 i 為 1 時，

則  不 , ,  為或

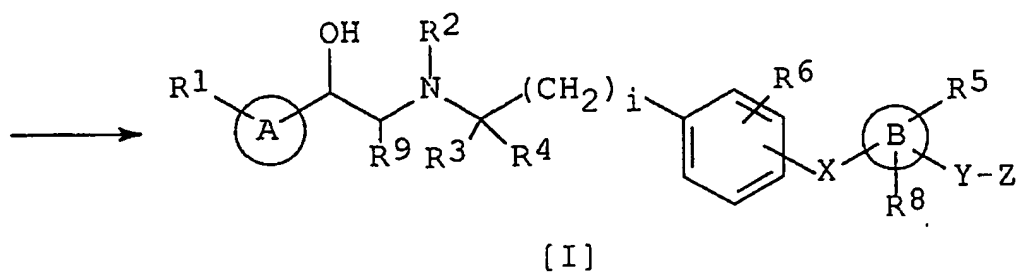
或其鹽類。

根據本發明，該標的化合物可藉由下列圖解所描述之方法而製備。

方法 1

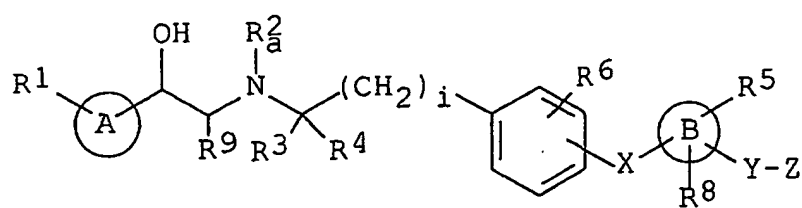


或其鹽類



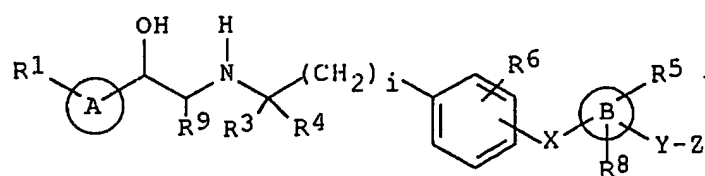
或其鹽類

方法 2



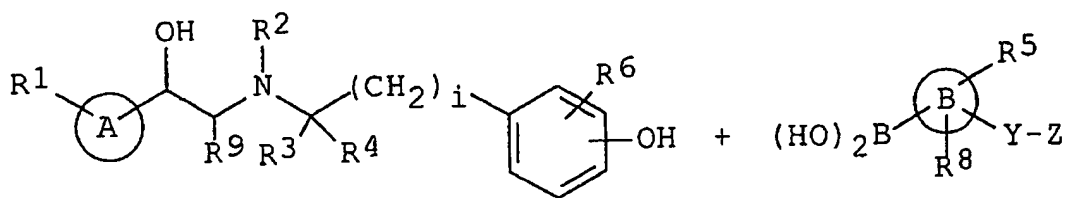
[Ia]
或其鹽類

胺基保護基的消去反應



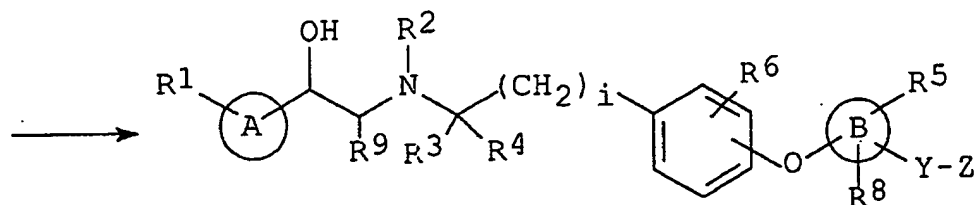
[Ib]
或其鹽類

方法 3

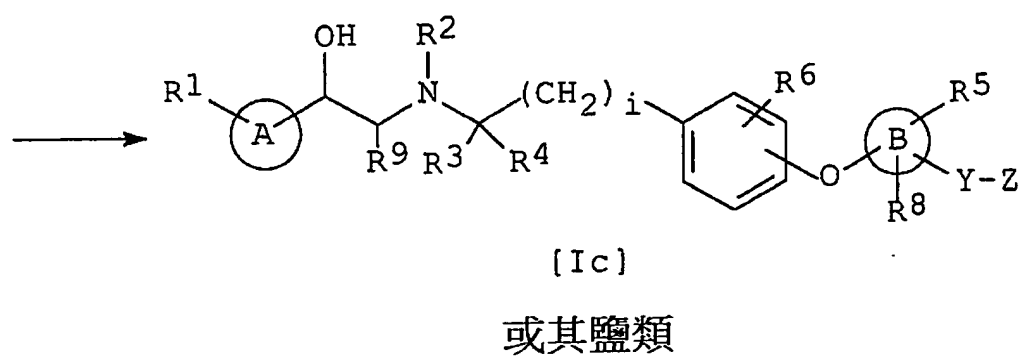


[IV]
或其鹽類

[V]
或其鹽類



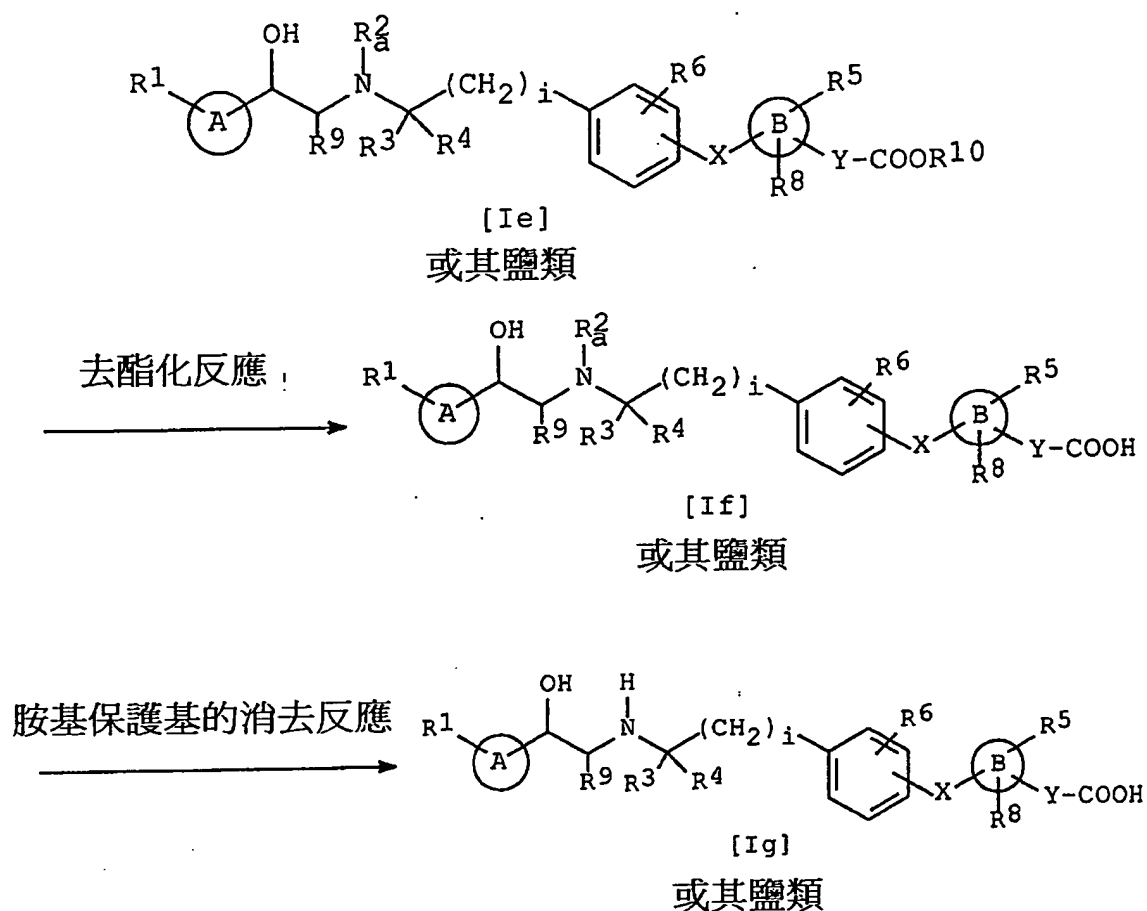
[Ic]
或其鹽類



方法 5



方法 6



其中 A 、 B 、 X 、 Y 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、

R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 及 i 係各自如上述所定義，

R^2_a 係為胺基保護基，

R^{10} 為低級烷基，及

X_1 及 X_2 各自為脫離基。

如起始化合物 [II]、[III]、[Ia]、[IV]、[V]、[VI] 及 [VII]，

其中有些係為新穎的，且可經由下列所提及製備及實例所述的步驟或習知的方法而製備。

在本發明說明書之上述及之後的敘述當中，包括於本發明範圍之各種定義的適當實例係於下列中詳細解釋。

名詞「低級」，除非有不同的指示，係表示具有 1-6 個碳原子，較佳為 1-4 個碳原子之基。

在名詞「單(或二)(低級)烷基胺」及「單(或二或三)鹵(低級)烷基」中之適當「低級烷基」及「低級烷基」部分可包括具有 1-6 個碳原子之直鏈或支鏈者，例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、1-甲基戊基、第三戊基、新戊基、己基、異己基等。

適當的「低級烷氧基」可包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、第三戊氧基、己氧基等，其中較佳為甲氧基或乙氧基。

名詞「環(低級)烷氧基」中適當的「環(低級)烷基」部分可包括環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷等，其中較佳為環己烷。

適當的「鹵素」可包括氟、氯、溴及碘，其中較佳為氯。

適當的「單(或二或三)鹵(低級)烷基」可包括氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1 或 2-氯乙基、1 或 2-溴乙基、1 或 2-氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基等。

適當的「經保護的羧基」可包括經酯化的羧基，例如低級烷氧基羧基[如：甲氧基羧基、乙氧基羧基、丙氧基

羰基、丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、戊氧基羰基、己氧基羰基等]、鹵(低級)烷氧基羰基、[如：(氯甲氧基)羰基、(2,2,2-三氯乙氧基)羰基、(2,2,2-三氟乙氧基)羰基、(2-氯丙氧基)羰基、(1-氟-4-溴丁氧基)羰基、(4-氯戊氧基)羰基、(6-氯己氧基)羰基等、高級烷氧基羰基[如：己氧基羰基、辛氧基羰基、2-乙基己氧基羰基、壬氧基羰基、癸氧基羰基、3,7-二甲基辛氧基羰基、十一氧基羰基十二氧基羰基、十三氧基羰基、十四氧基羰基、十五氧基羰基、3-甲基-10-乙基十二氧基羰基、十六氧基羰基、十七氧基羰基十八氧基羰基、十九氧基羰基、二十氧基羰基等]、芳氧基羰基[如：苯氧基羰基、萘氧基羰基等]、芳基(低級)烷氧基羰基，其可包括一或多個(較佳為 1-3)適當的取代基，例如：含有硝基或低級烷基之苯基(低級)烷氧基羰基[如：苄氧基羰基、苄乙氧基羰基、對硝基苄氧基羰基、對甲氧基苄氧基羰基等]等，其中較佳為低級烷氧基羰基，且更佳為假氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基。

適當的「脫離基」可包括羥基、衍生自羥基之反應性基等。

適當的「衍生自羥基之反應性基」可包括酸性殘基等。

適當的「酸性殘基」可包括鹵素(如：氟、氯、溴、碘)、醯氧基(如：乙醯氧基、甲苯磺氧基、甲磺氧基、三氟甲烷磺氧基等)等。

「胺基保護基」部分的適當實例可為一般胺基保護基，例如：經取代的或未經取代的低級烷醯基[如：甲醯

基、乙醯基、丙醯基、三氟乙醯基等]、酞醯基、低級烷氧基羰基[如：第三丁氧基羰基、第三戊氧基羰基等]、經取代或未經取代之芳烷氧基羰基[如：苄氧基羰基、對硝基苄氧基羰基等]、經取代或未經取代之芳烴基[如：苯基、甲苯基等]、硝基苯基次磺酸基、芳(低級)烷基[如：三苯甲基、苄基等]等，其中較佳為第三丁氧基羰基。

標的乙醇胺衍生物[I]的適當鹽類係為醫藥上可接受的鹽類且包括習知非毒性的鹽類例如：無機酸添加鹽[如：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸等]、有機酸添加鹽[如：甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、草酸鹽、順式丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、苯基磺酸鹽、甲苯磺酸鹽等]、鹼金屬鹽[如：鈉鹽、鉀鹽等]或其類似者。

用於製備本發明標的化合物之方法 1-6 係仔細說明如下。

方法 1

標的化合物[I]或其鹽類可藉由將化合物[II]與化合物[III]或其鹽類反應而製得。

適當化合物[III]的鹽類可與化合物[I]所舉例者相同。

該反應較佳為存在於如鹼金屬碳酸鹽[如：碳酸鈉、碳酸鉀等]之鹼、鹼土族金屬碳酸鹽[如：碳酸鎂、碳酸鈣、碳酸氫鉀等]、三(低級)烷基胺[如：三甲基胺、三乙基胺等]甲吡啶等的情形下而作用。

該反應通常於習知的溶劑中作用，例如：醇[如：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇等]、二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷、或任何其他不會負面影響該反應之有機溶劑。

該反應之溫度非關鍵的，該反應可在冷卻至加熱下作用。

方法 2

標的化合物 [Ib] 或其鹽類可藉由將化合物 [Ia] 或其鹽類經歷胺基保護基的消去反應而製備。

化合物 [Ia] 及 [Ib] 的適當鹽類可與化合物 [I] 所舉例者相同。

該反應可於下列實例 11 所提的類似方法中作用。

方法 3

標的化合物 [Ic] 或其鹽類可藉由將化合物 [IV] 或其鹽類與化合物 [V] 或其鹽類反應而製備。

化合物 [Ic]、[IV] 及 [V] 的適當鹽類可與化合物 [I] 所舉例者相同。

該反應可於下列實例 15 所提的類似方法中作用。

方法 4

標的化合物 [Ic] 或其鹽類可藉由將化合物 [IV] 或其鹽類與化合物 [VI] 或其鹽類反應而製備。

化合物 [Ic]、[IV] 及 [VI] 的適當鹽類可與化合物 [I] 所舉例者相同。

該反應可於下列實例 9 所提的類似方法中作用。

方法 5

標的化合物 [Id] 或其鹽類可藉由將化合物 [VII] 或其鹽類與化合物 [V] 或其鹽類反應而製備。

化合物 [Id]、[VII] 及 [V] 的適當鹽類可與化合物 [I] 所舉例者相同。

該反應可於下列實例 7 所提的類似方法中作用。

方法 6

標的化合物 [Ig] 或其鹽類可藉由將化合物 [Ie] 經歷去酯化反應、繼而將化合物 [If] 或其鹽類經歷胺基保護基的消去反應而製備。

化合物 [Ig]、[Ie] 及 [If] 的適當鹽類可與化合物 [I] 所舉例者相同。

該反應可於下列實例 18 所提的類似方法中作用。

上述方法所獲得的化合物可藉由習知方法而分離及純化，例如：粉碎、再結晶、管柱層析法、再沈澱等，及若需要的話，以習知方法轉換成所欲之鹽。

可提及該化合物 [I] 及其他化合物由於不對稱碳原子數可包括一或多種立體異構物，且所有此等異構物及其混合物係包括於本發明的範圍內。

更可提及該化合物 [I] 的異構化反應及重排作用可因為光的影響、酸性鹼等而發生，且所得之化合物若亦包括於本發明的範圍內的話，其係為異構化反應或重排作用的產物。

亦可提及化合物 [I] 的溶劑化類型（如：水合物等）及化合物 [I] 任何類型的結晶係表示於本發明的範圍內。

標的化合物 [I] 或其鹽類具有腸類交感神經試劑、抗潰瘍、抗胰腺炎、脂解、抗小便失禁、抗頻尿活動，且用於人類或動物在處理及 / 或預防由平滑肌收縮所引起的腸胃病，且更佳為在刺激性腸症候群、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腸炎、膽囊病、膽管炎、尿道結石等方面用於治療及 / 或預防痙攣或蠕動過度，用以治療及 / 或預防潰瘍例如：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、消化性潰瘍、非類固醇抗發炎藥劑所引起的潰瘍等，在神經性頻尿、神經原膀胱機能不全、夜尿症、不穩定性膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎、慢性前列腺炎、前列腺肥大等方面用以治療及 / 或預防排尿困難或過度作用的膀胱失調例如：頻尿、小便失禁、刺激失禁等，用以治療及 / 或預防胰炎、肥胖、糖尿病、糖尿、血內類脂質過多、高血壓、動脈粥樣硬化、青光眼、憂鬱症、抑鬱等，用以治療及 / 或預防胰島素所引起的疾病（如：高血壓、胰島素過多等），用以治療及 / 或預防神經原發炎，且用以減緩消耗性症狀等。

此外， $\beta 3$ 腎上腺素能受體激動劑已知在哺乳動物中用於降低三酸甘油酯及膽固醇程度且提升高密度脂蛋白程度 (UPS No. 5,451,677)。再者，標的化合物 [I] 有益於治療及 / 或預防症狀例如：高三酸甘油酯血症、血膽脂醇過多，且有益於降低高密度脂蛋白程度，及治療動脈粥樣硬化與心血管疾病和相關症狀。

甚者，標的化合物 [I] 係有益於抑制子宮收縮、預防早產分娩、且治療及預防痛經。

爲了顯示在人類或動物中化合物 [I] 對上述疾病的預防及治療處理的使用，一化合物 [I] 的代表性化合物係在下列醫藥測試中加以測試。

測試

在經麻醉的狗中由碳醯膽鹼而導致膀胱內的壓力增加之效果。

測試化合物

(1) 4'[(2R)-2-[[[(2R)-2-苯基-2-羥乙基]胺基]-丙基]-3-

甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氧化物，

(2) 4'[2-[[[(2R)-2-(3-氯基苯基)-2-羥乙基]-胺基]乙基]-

2,3-二甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氧化物，

(3) 4'[2-[[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]-乙基]-

2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氧化物，

(4) 4'[(2R)-2-[[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]-胺基]

丙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氧化物。

測試方法

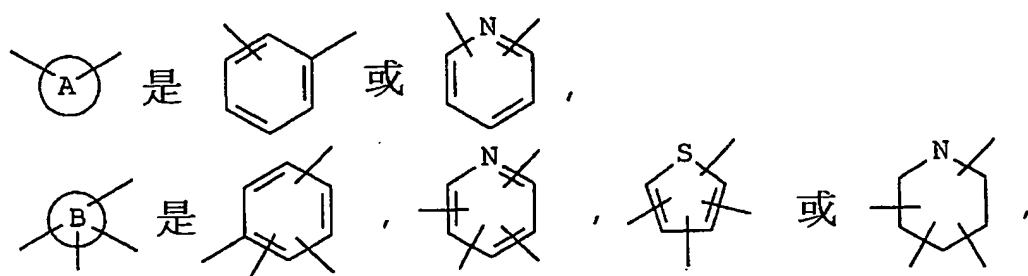
秤重 8.0-15.0 公斤的雌性畢爾格獵犬 (Beagle dogs) 係斷食 24 小時且在氟烷麻醉下維持。將以水溶性膠潤滑 12F 福蕾 (Foley) 導管，插入尿道口且向前約 10 公分直至該充氣囊頂端放置於膀胱內。然後充氣囊充氣 5 毫升的室內空氣且緩慢地抽回導管分開第一抵抗組織，停留在膀胱頸。經由導管將尿完全排出，且注入 30 毫升的生理食鹽水。該導管係連接至壓力變換器，且持續地記錄膀胱內壓力 (IVP)。該測試化合物係在吸收碳醯膽鹼 (1.8 微克/公克)

前 30 分鐘於膀胱內吸收。測試化合物 IVP 增加率的百分率限制計算係將由以 IVPb(吸收測試化合物之前導管所誘導的 IVP 增加率)除以 IVPa(吸收測試化合物之後導管所誘導的 IVP 增加率)。

測試結果

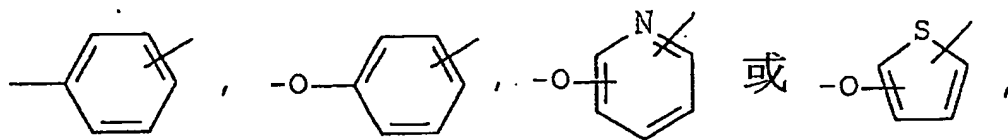
處理	IVP 增加率的百分率限制
測試化合物 (1)	93
(0.032 毫克/公斤)	
測試化合物 (2)	91
(0.032 毫克/公斤)	
測試化合物 (3)	86
(0.032 毫克/公斤)	
測試化合物 (4)	96
(0.032 毫克/公斤)	

標的化合物 [I]較佳具體實施例係如下所示：



X 為鍵、-O-、-OCH₂-、-S-、 $\begin{array}{c} \text{-N-} \\ | \\ \text{R}^7 \end{array}$ 或 (其中 R⁷ 為氫或低級烷基(較佳為 C₁-C₄ 烷基、更佳為甲基))，

Y 為鍵、-O-(CH₂)_n-(其中 n 為 1、2、3 或 4)、-O-(CH₂)_m-(其中 m 為 1、2、3 或 4)，



Z 為羧基或烷氧基羰基(較佳為 C_1-C_4 烷氧基羰基、更佳為甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基),

R^1 為氫或鹵素(較佳為氯),

R^2 為氫,

R^3 為氫或低級烷基(較佳為 C_1-C_4 烷基、更佳為甲基),

R^4 為氫,

R^5 為鹵素(較佳為氯)、羥基、低級烷基(較佳為 C_1-C_6 、更佳為甲基)、低級烷氧基(較佳為 C_1-C_6 烷氧基、更佳為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基或戊氧基)、羥基(低級)烷氧基(較佳為羥基(C_1-C_4)烷基、更佳為 2-羥基乙氧基)、單(或二或三)鹵(低級)烷氧基(較佳為單(或二或三)鹵(C_1-C_4)烷氧基、更佳為 2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、3-氟丙氧基或 3,3,3-三氟丙氧基)、低級烷氧基(低級)烷氧基(較佳為 C_1-C_4 烷氧基(C_1-C_4)烷氧基、更佳為 2-甲氧基乙氧基)、低級烯氧基(較佳為 C_2-C_4 、烯基、更佳為烯丙氧基)、環(低級)烷基氧基(較佳為環(C_3-C_6)烷基氧基、更佳為環己氧基)、苯氧基或苯基,

R^6 為氫,

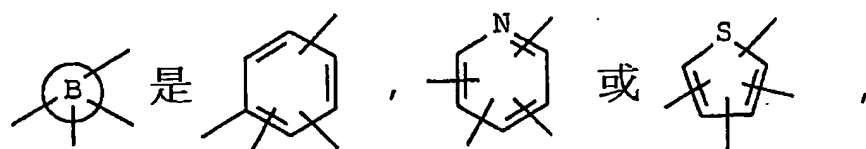
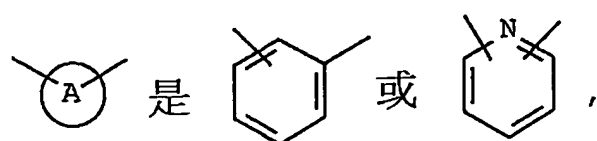
R^8 為氫或低級烷基(更佳為 C_1-C_4 烷基、更佳為甲基)

R^9 為氫或低級烷基(更佳為 C_1-C_4 烷基、更佳為甲基),

及

i 為 1 或 2。

標的化合物 [I] 的較佳具體實施例係如下所示：



X 為鍵、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ R^7 \end{array}$ 或 (其中 R^7 為氫或低級烷基 (較佳為 C_1-C_4 烷基、更佳為甲基))，

Y 為鍵、 $-O-(CH_2)_n-$ (其中 n 為 1 或 2)、 $-O-(CH_2)_m-$ (其中 m 為 1 或 2)，

Z 為羧基或烷氧基羰基 (更佳為 C_1-C_4 烷氧基羰基、更佳為甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基)，

R^1 為氫或鹵素 (較佳為氯)，

R^2 為氫，

R^3 為氫或低級烷基 (較佳為 C_1-C_4 烷基、更佳為甲基)，

R^4 為氫，

R^5 為鹵素 (較佳為氯)、羥基、羥基低級烷基 (較佳為 C_1-C_6 、更佳為甲基)、或低級烷氧基 (較佳為 C_1-C_6 烷氧基、更佳為甲氧基)，

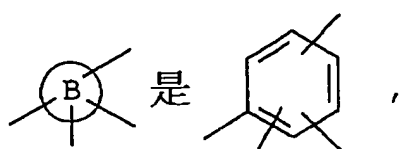
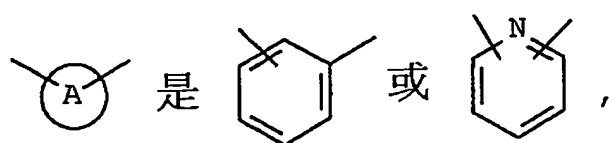
R^6 為氫，

R^8 為氫或低級烷基 (更佳為 C_1-C_4 烷基、更佳為甲基)，

及

i 為 1 或 2。

標的化合物 [I] 的另一較佳具體實施例係如下所示：



X 為鍵，

Y 為鍵，

Z 為羧基或烷氧基羰基 (較佳為 C_1-C_4 烷氧基羰基、更佳為甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基)，

R^1 為氫或鹵素 (較佳為氯)，

R^2 為氫，

R^3 為氫或低級烷基 (較佳為 C_1-C_4 烷基、更佳為甲基)，

R^4 為氫，

R^5 為鹵素 (較佳為氯)、羥基、低級烷基 (較佳為 C_1-C_4 烷基、更佳為甲基)、或低級烷氧基 (較佳為 C_1-C_4 烷氧基、更佳為甲氧基或乙氧基)，

R^6 為氫，

R^8 為氫或低級烷基 (更佳為 C_1-C_4 烷基、更佳為甲基)，

R^9 為氫或低級烷基 (更佳為 C_1-C_4 烷基、更佳為甲基)，

及

i 為 1 或 2。

【實施方式】

下列的製備例及實例之目的係用於說明本發明。

製備例 1

將 8.63 克的環氧乙烷添加至 13.5 克 N-苄基-2-(4-溴苯基)乙基胺之乙醇溶液(270 毫升)中，且迴流該溶液 48 小時。待冷卻至室溫之後，蒸發移除該溶劑且將該殘渣層析至矽凝膠上(溶析液：己烷/乙酸乙酯=9/1)以產生 18.6 克無色油的 (1R)-2-[苄基[2-(4-溴苯基)乙基]胺基]-1-(3-氯苯基)乙醇。

NMR(CDCl₃, δ) : 2.58(1H, dd, J=10, 13Hz), 2.68-2.89(5H,m), 3.56(1H, d, J=13Hz), 3.92(1H, d, J=13Hz), 4.59(1H, dd, J=3.4, 10Hz), 6.97(2H, d, J=8.3Hz), 7.21-7.40(12H, m)

(+)-ESI-MS(m/z) : 444 及 446(MH⁺)

製備例 2

將 3.96 克的咪唑及 7.52 克的第三丁基二甲基矽烷氯化物接連地添加至 18.5 克 (1R)-2-[苄基[2-(4-溴苯基)乙基]胺基]-1-(3-氯苯基)乙醇之 N,N-二甲基甲醯胺溶液(40 毫升)中，且在室溫下攪拌該溶液 14 小時。添加 100 毫升的水以驟冷該反應混合物且以乙酸乙酯(100 毫升 x1)進行萃取。用水(100 毫升 x2)、鹽水(100 毫升 x1)沖洗萃取物，然後經硫酸鎂乾燥。過濾繼而蒸發得到一無色油，將其層析至矽凝膠上(溶析液：己烷/乙酸乙酯=9/1)以產生 21.0 克無色油的 (2R)-N-苄基-N-[2-(4-溴苯基)乙基]胺基]-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]-2-(3-氯苯基)乙醇。

NMR(CDCl₃, δ) : 0.15(6H, s), 1.01(9H,s), 2.72-2.82(5H, m), 2.92(1H, dd, J=4.9, 13Hz), 3.75(1H, d, J=13.7Hz), 3.86(1H, d, J=13.7Hz), 4.71(1H, d, J=6.2Hz), 7.01(2H, d,

$J=8.3\text{Hz}$), 7.26-7.47(9H, m), 7.48(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

(+)ESI-MS(m/z): 558 及 560(MH^+)

製備例 3

將 206 毫克的 5-甲醯基-2-噁吩基硼酸、63 毫克的四(三苯基膦)鈰及碳酸鈉水溶液(2M, 1.0 毫升)添加至 500 毫克的第三丁基[2-(4-溴苯基)乙基][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸酯之 1,2-二甲氧基乙烷溶液(6 毫升)中, 然後將該混合物於氮氣中 80°C 下攪拌 7 小時。以乙酸乙酯及水稀釋混合物。將有機層分離、以鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。藉由管柱層析法在 187 毫升的矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=3/1)上純化以產生第三丁基[(2R)-2-(2-氯苯基)-2-羥乙基][2-(4-(5-甲醯基-2-噁吩基)苯基)乙基]胺基甲酸酯。

(+)ESI-MS(m/z): 508($M+Na$) $^+$

製備例 4

在 710 毫克的第三丁基[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基][2-(4-溴苯基)乙基]胺基甲酸酯、457 克的 4-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]苯基硼酸、1.26 毫升的三乙基胺及 700 毫克的粉末狀的 $4\text{\AA}$ 分子篩之 18 毫升的二氯甲烷溶液中, 添加 330 毫克的乙酸銅(II), 然後在周圍大氣壓力室溫下攪拌 18 小時。過濾所得漿液, 且在減壓下蒸發過濾液。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)上以管柱層析法純化殘渣以產生 600 毫克的第三丁基[2-[4-[4-[[第三丁基(二甲基)-矽烷]氧基]苯氧基]乙基][(2R)-2-(2-氯苯基)-2-羥乙基]胺基

甲酸酯。

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

製備例 5

下列化合物係以製備例 4 的類似方法而獲得。

(1) 第三丁基 [2-[4-[[4-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]-苯基]胺基]苯基]乙基][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸酯

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

(2) 第三丁基 [2-[4-[[4-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]-苯基](甲基)胺基]苯基]乙基][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸酯

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

製備例 6

將 1.23 克的三乙醯氧基氫化硼添加至 1.75 克的第三丁基 [2-(4-胺基苯基)-乙基][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸酯及甲醛 (37% w/w 水溶液, 390 微升) 之 20 毫升的 1,2-二氯乙烷中, 在室溫氮氣環境下攪拌混合物 18 小時。將所得之混合液傾倒至 1N 氫氧化鈉及氯仿之混合液中, 且攪拌混合液 20 分鐘。分離出有機層、以鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠 (己烷/乙酸乙酯 = 2/1) 上以管柱層析法純化殘渣以產生 550 毫克的第三丁基 [(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基] [2-[4-(甲基胺)苯基]乙基]胺基甲酸酯。

(+)-ESI-MS(m/z) : 405(M+H)⁺

製備例 7

將 2.89 毫升三氟乙酸乙酯添加至 6.3 克 2-[4-[(4-甲氧基苯基)硫基]苯基]-乙醯胺之 45 毫升乙醇溶液中，且在室溫下攪拌混合物 1 小時。在減壓下蒸發該混合物。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)上以管柱層析法純化殘渣以產生 3.95 克的 2,2,2-三氟-N-[2-[4-[(4-甲氧基苯基)硫基]苯基]乙基]胺基甲酸酯。

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

製備例 8

在 4℃ 氮氣下，將 10.5 毫升二氯甲烷中的 1M 三溴化硼，添加至在 15 毫升二氯甲烷中 1.5 克的 2,2,2-三氟-N-[2-[4-[(4-甲氧基苯基)硫基]乙基]-胺基甲酸酯中，且在室溫下攪拌 15 小時。在減壓下蒸發該混合液。將殘渣溶解於二氯甲烷及碳酸氫鈉飽和溶液之混合液中。在分離後，該有機層係經由硫酸鎂乾燥且在減壓下乾燥，以產生 1.42 克的 2,2,2-三氟-N-[2-[4-[(4-羥基苯基)硫基]苯基]乙基]胺基甲酸酯。

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

製備例 9

將 2.8 毫升 1M 氫氧化鈉溶液添加至在 5.0 毫升乙醇中 480 毫克的 2,2,2-三氟-N-[2-[4-[(4-甲氧基苯基)硫基]苯基]乙基]-胺基甲酸酯中，將該混合液在室溫下迴流 12 小時。在減壓下蒸發該混合液。將殘渣溶解於 40 毫升二氯甲烷及 2.0 毫升氫氯酸溶液與 15 毫升水之混合液中。

在分離後，該有機層係經由硫酸鎂乾燥且在減壓下乾燥，以產生 300 毫克的 4-[(4-胺基乙基)苯基]硫基]酚。

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

製備例 10

將 3.5 毫升乙醇中 295 毫克的 4-[(4-胺基乙基)苯基]硫基]酚及 186 毫升的 (2R)-2-(3-氯苯基)環氧乙烷迴流 6 小時，蒸發該混合液。該有機層係在矽凝膠(氯仿/甲烷=100/3)以管柱層析法純化，以產生 155 毫克的 4-[[4-[2-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基]硫基]酚。

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

上述標的化合物以習知方法的經亞胺基保護，以產生 200 毫克的第三丁基 [(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基][2-[4-[(4-羥基苯基)-硫基]苯基]乙基]胺基甲酸酯。

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

製備例 11

下列化合物係根據製備例 10 類似的方法而獲得。

(1)(1R)-2-[[2-(4-溴苯基)乙基]胺基]-1-(3-氯苯基)乙醇。

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

(2)第三丁基 [2-(4-溴苯基)乙基][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸酯。

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

實例 1

在 10℃ 下將 30 微升 30% 的過氧化氫溶液及 67 毫升

80% 的氯化鈉，添加至在 2 毫升丙腈中 180 毫克的第三丁基 [(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基][2-[4-(5-甲醯基-2-噻吩基)苯基]乙基]胺基甲酸酯及 1 毫升 pH4 緩衝液(二氫硫酸鈉)中。在 50℃ 下攪拌反應混合液 3 小時。用乙酸乙酯稀釋該混合液、以水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發，以產生 160 毫克的 5-[4-[2-[(第三丁氧基羰基)[(2R)-2-(2-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]苯基]-2-噻吩基羧酸。

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

實例 2

下列化合物係根據實例 4 類似的方法而獲得。

(1) 5-[4-2-[[(2R)-2(3-氯苯基)-2-羥乙基]-胺基]乙基]苯基]-2-噻吩基羧酸氫氧化物。

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

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

(2) 4-[4-2-[[(2R)-2(3-氯苯基)-2-羥乙基]-胺基]乙基]苯基]胺基]苯氧基]乙酸氫氧化物。

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

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

(3) 4-[[4-2-[[(2R)-2(3-氯苯基)-2-羥乙基]-胺基]乙基]苯基](甲基)胺基]苯氧基]乙酸氫氧化物。

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

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

(4) 4 - [[4 - 2 - [[(2R) - 2 (3 - 氯 苯 基) - 2 - 羥 乙 基] - 胺 基] 乙 基] 苯 基] 硫 基] 苯 氧 基] 乙 酸 氫 氧 化 物 。

NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.94-3.33(6H,m), 4.70(2H, s), 4.97-5.01(1H, m), 6.34(1H, br), 6.96(2H, d, J=8.7HHz), 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)-

實 例 3

將 1.2 毫 升 1M 氟 化 四 丁 基 銨 添 加 至 在 4.0 毫 升 四 氫 呋 喃 中 370 毫 升 第 三 丁 基 [2-[4-[4-[[第 三 丁 基 (二 甲 基) 矽 烷] 苯 氧 機] 苯 基] 乙 基] [(2R)-2-(3-氯 苯 基)-2-羥 乙 基] 胺 基 甲 酸 酯 之 溶 液 中 , 且 在 室 溫 下 攪 拌 混 合 液 1 小 時 。 該 混 合 物 係 分 配 至 乙 酸 乙 酯 及 水 之 間 。 將 有 機 層 分 離 、 以 水 及 鹽 水 沖 洗 、 經 硫 酸 鎂 乾 燥 且 在 減 壓 下 蒸 發 以 產 生 產 物 酚 。 將 133 毫 克 的 溴 化 乙 酸 第 三 丁 酯 , 添 加 至 產 物 及 在 4.0 毫 升 N,N-二 甲 基 甲 醛 中 有 94 毫 克 碳 酸 鉀 之 溶 液 中 , 且 在 室 溫 下 攪 拌 5 小 時 。 該 混 合 物 係 分 配 至 乙 酸 乙 酯 及 水 之 間 。 將 有 機 層 分 離 、 以 水 及 鹽 水 沖 洗 、 經 硫 酸 鎂 乾 燥 且 在 減 壓 下 蒸 發 以 產 生 產 物 酚 。 殘 渣 係 在 矽 凝 膠 (己 烷 / 乙 酸 乙 酯 =2/1) 上 以 管 柱 層 析 法 純 化 , 以 產 生 360 毫 克 第 三 丁 基 [4-[4-[2-[(第 三 丁 氧 基) [(2R)-2-(3-氯 苯 基)-2-羥 乙 基] 胺 基] 乙 基] 苯 氧 基] 苯 氧 基] - 乙 酸 酯 。

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

實 例 4

將 305 毫 克 的 第 三 丁 基 [4-[4-[2-[(第 三 丁 氧 基 羧

基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]苯氧基]-乙酸酯及在 5.0 毫升 1,4-二噁烷中的 4N 氫氯化物之溶液在室溫下攪拌 24 小時。用過濾方法收集產生的固體且乾燥，而產生 220 毫克白色固體的 [4-[4-[2-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]苯氧基]-乙酸酯氫氯化物。

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

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

實例 5

將乙酸銅(II)添加至 550 毫克的第三丁基[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基][2-(4-羥基苯基)乙基]胺基甲酸酯、300 毫克的(4-甲氧基羰基苯基)硼酸、1.0 毫升三乙基胺及在 8 毫升二氯甲烷中之粉末狀 600 毫克的 4Å 分子篩之懸浮液中，在周圍環境室溫下攪拌混合液 18 小時。過濾出產生的漿液、且該過濾液在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)下以管柱層析法純化殘渣，以產生 185 毫克的 [4-[4-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]苯甲酸。

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

實例 6

將 1N 水性氫氧化鈉溶液添加至在 1.2 毫升乙醇中有 183 毫克的甲基 4-[4[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]苯甲酸之溶液中，且

在 40℃ 下攪拌該混合液 3 小時。用蒸發作用移除溶劑，且以 1N 水性氫氯酸溶液酸化該水溶液，及用乙酸乙酯 (300 毫升 x 2) 進行萃取。用水及鹽水沖洗該結合的有機層、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發，以產生苯甲酸。將在 1.0 毫升 1,4-二噁烷中的 4N 氫氯化物添加至在 2.0 毫升四氫呋喃中的產物之溶液中，且在室溫下攪拌 12 小時。用過濾反應收集產生的固體且乾燥，以產生 127 毫克的 4[-4[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]苯甲酸氫氯化物。

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.00-3.28(6H, m), 4.88-5.04(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)-

實例 7

將 171 毫克的 (4-甲氧基羰基-2-甲基苯基)苯甲酸、55 毫克的四(三苯基磷)鈰及碳酸鉀水溶液 (2M, 0.92 毫升)，添加至在 6 毫升 1,2-二甲氧基乙烷中有 400 毫克的第三丁基 [2-(4-溴苯基)乙基]-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸酯之溶液中，且在 80℃ 氮氣環境下攪拌 2 小時。將有機層分離、以水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。殘渣係在矽凝膠 (己烷/乙酸乙酯 = 2/1) 上以管柱層析法純化，以產生 320 毫克甲基 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-胺基]乙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

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

實例 8

下列化合物係根據實例 6 之類似方法而獲得。

(1) 5-氯-6-[4-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]菸鹼酸氫氯化物。

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

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

(2) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物。

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

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

實例 9

將 347 毫克的 5,6-二氯-3-吡啶羧酸甲酯，添加至在 6.0 毫升二甲基亞碲中有 600 毫克的第三丁基[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基][2-(4-羥基苯基)乙基]胺基甲酸酯及 254 毫克的碳酸鉀之溶液中，且在室溫下攪拌 12 小時。混合液係分配至乙酸乙酯及水之間。分離出有機層、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)下純化該殘渣，以產生 770 毫克的甲基 6-[4-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]-5-氯菸鹼酸。

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

實例 10

在 5°C 氮氣下，將 0.66 毫升的偶氮二羧酸二乙酯添加至在 30 毫升的四氫呋喃中有 1.5 克的第三丁基 [(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基][2-(4-羥基苯基)乙基]胺基甲酸酯、885 毫克的乙基 [3-(羥甲基)苯氧基]乙酸酯及 1.1 克的三苯基膦之溶液中。將該混合液於室溫下攪拌 12 小時且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)下純化該殘渣，以產生 1.04 克的乙基 3-[[4-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]甲基]苯氧基]乙酸酯。

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

實例 11

將在 4.3 毫升二噁烷中的 4N 氫氰化物，添加至在 5.0 毫升四氫呋喃中 1.0 克的乙基 3-[[4-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]甲基]苯氧基]乙酸酯之溶液中。該混合液係在室溫下攪拌 8 小時且在減壓下蒸發。用乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液稀釋殘渣。將有機層分離、以鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(甲醇/氯仿=1/20)下純化該殘渣，以產生 632 毫克的乙基 [3-[[4-[2-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]甲基]苯氧基]乙酸酯。

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

上述的標的化合物係以習知方法水解，以產生 492 毫克的 [3-[[4-[2-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯

氧基]甲基]苯氧基]乙酸乙酯。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.56-2.8-73(6H, m), 4.09(2H, s), 4.58-4.64(1H, m), 4.98(2H, s), 6.72-6.8-77(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)-

實例 12

下列化合物係根據實例 3 的類似方法而獲得。

(1) 第三丁基[4-[[4-[2-(第三丁氧基羰基)](2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基胺基]苯氧基]乙酸酯。

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

(2) 第三丁基[4-[[4-[2-(第三丁氧基羰基)](2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基胺基](甲基)胺基]苯氧基]乙酸酯。

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

實例 13

將 84 毫克的溴乙酸第三丁酯，添加至在 3 毫升的 N,N-二甲基甲醯胺中有 195 毫克的第三丁基[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基][2-[4-[(4-羥基苯基)硫基]]苯基]乙基]胺基甲酸酯及 59 毫克的碳酸鉀之溶液中，且在室溫下攪拌該混合液 3 小時。混合液分配至乙酸乙酯及水之間。將有機層分離、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=3/1)下以管柱層析法純化殘渣，以產生 168 毫克的第三丁基[4-[[4-[2-(第三丁氧基羰基)](2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]硫基]

苯氧基]乙酸酯。

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

製備例 12

將 1.8 克的雙(頻哪醇)二硼、263 毫克的 1,1-雙(二苯基磷)二茂鐵鈹(II)二氯化物二氯甲烷複合物(1:1)及 1.9 克的醋酸鉀添加至在 30 毫升的 N,N -二甲基甲醯胺中有 1.5 克的 4-溴-2-氟苯甲酸之溶液中，且在 100°C 氮氣下攪拌 18 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯 = 5/1)上用管柱層析法純化，以產生 350 毫克的甲基 2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯甲酸酯。

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

製備例 13

將 2.07 克的雙(頻哪醇)二硼、286 毫克的二氯雙(三苯基磷)鈹(II)及 2.4 克的醋酸鉀添加至在 40 毫升的 1,4-二噁烷中有 2.0 克的 4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯之溶液中，且在 95°C 氮氣下攪拌 10 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯 = 3/1)上用管柱層析法純化，以產生 2.0 克的甲基 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯甲酸酯。

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

製備例 14

將 1.11 克的乙酸鉍及 3.08 克的過碘鈉添加至在 70

毫升丙酮中含 2.0 克的甲基 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯甲酸酯之溶液中，且在使室溫下攪拌混合液 15 小時。蒸發溶劑且用乙酸乙酯稀釋殘渣。將有機層分離、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及在減壓下蒸發，以產生 1.4 克的 [3-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基]硼酸。

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

製備例 15

下列化合物係根據製備例 14 的類似方法而獲得。

(1) [3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基]硼酸。

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

(2) [3-氯-4-(甲氧基羰基)苯基]硼酸。

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

(3) [3-(乙氧基羰基)-4-甲氧基苯基]硼酸。

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

製備例 16

將 1.18 克的雙(頻哪醇)二硼、309 毫克的 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵鈹(II)二氯化物二氯甲烷複合物(1:1)及 1.36 克的乙酸鉀，添加至在 35 毫升的 1,4-二噁烷中含 1.52 克的乙基 3-甲氧基-4-[[(三氟甲基)-碲基]氧基]苯甲酸酯之溶液中，且混合液在 100℃氮氣下攪拌 10 小時。用乙酸乙酯及水稀釋該混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=5/1)上用管柱層析法純化，以產生 700 毫克的甲基 2-甲氧基-4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯甲酸酯。

(+)ESI-MS(m/z) : 293(M+H)⁺

製備例 17

下列化合物係根據製備例 16 的類似方法而獲得。

甲基 3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯甲酸酯

(+)ESI-MS(m/z) : 297(M+H)⁺

製備例 18

在 -70℃ 氮氣下將 2.36 毫升三氟甲烷磺酸酐逐滴地添加至在 75 毫升的二氯甲烷中含 5.0 克的第三丁基[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基][2-(4-羥基苯基)乙基]胺基甲酸酯及 2.97 毫升的 2,6-二甲吡啶之溶液中。將混合液加熱至室溫在減壓下蒸發。該殘渣係在乙酸乙酯及水之間分離。將有機層分離、用碳酸氫鈉及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 6.6 克的 4-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基三氟甲烷磺酸酯。

(+)ESI-MS(m/z) : 546(M+Na)⁺

製備例 19

將 8.03 克的雙(頻哪醇)二硼、1.69 克的二氯雙(三苯基膦)鈹(II)及 8.87 克的乙酸鉀添加至在 150 毫升 1,4-二噁烷中含 6.9 克的 4-溴-甲基苯甲酸甲酯之溶液中，且將混合液在 95℃ 氮氣下攪拌 2 小時。用乙酸乙酯及水稀釋

混合液。將有機層分離、用 1N 氫氯酸及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及蒸發。將 5.1 克的乙酸鉍添加至在 200 毫升的丙酮及 200 毫升的水中含 11 克的粗產物之懸浮液中，且在室溫下攪拌混合液 6 小時。將溶劑蒸發，且用乙酸乙酯稀釋混合液。將有機層分離、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。所產生的產物係用二異丙醇乙醚磨成粉末，以產生 2.65 克的 [3-甲基-4-(甲氧基羰基)苯基] 硼酸。

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

製備例 20

在氮氣下將 2.34 毫升的三氟甲烷磺酸酐，添加至在 40 毫升的二氯甲烷中含 1.9 克的 4-羥基-2,3-二甲基苯甲醛及 5.12 毫升的吡啶之溶液中，且在室溫下攪拌混合液 30 分鐘及在減壓下蒸發。將殘渣在乙酸乙酯及水之間分離。將有機層分離、用飽和的碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發，以產生 2.7 克的 4-甲醯基-2,3-二甲基苯基三氟甲烷磺酸酯。

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

製備例 21

將 2.47 克的雙(頻哪醇)二硼、1.09 克的 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵鈹(II)二氯化物二氯甲烷複合物(1:1)及 2.61 克的乙酸鉀添加至在 50 毫升二噁烷中含 2.5 克的 4-甲醯基-2,3-二甲基苯基三氟甲烷磺酸酯之溶液中，且在 95℃ 氮氣下攪拌混合液 5 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。

將有機層分離、用 1N 氫氯酸及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且蒸發。將 1.4 克的乙酸銨及 3.95 克的過碘鈉添加至在 80 毫升丙酮及 80 毫升水中的粗產物懸浮液中，且在室溫下攪拌混合液 6 小時。將溶劑蒸發，且以乙酸乙酯稀釋混合液。將有機層分離、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=1/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 560 毫克的(4-甲醯基-2,3-二甲基苯基)硼酸。

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

製備例 22

將 792 毫克的[4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基]硼酸、360 毫克的四(三苯基磷)鈰及 4.1 毫升 2M 碳酸氫鈉的水溶液，添加至在 20 毫升 1,2-二甲氧基乙烷中含 1.3 克的 N-苄基-N-[2-(溴苯基)乙基]胺基甲酸酯之溶液中，且在 80°C 氮氣下攪拌 20 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=3/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 660 毫克的甲基 4'-[2-[[(苄氧基)羰基]胺基]乙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

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

製備例 23

將 1.51 克的[4-(甲氧基羰基)苯基]硼酸、809 毫克的四(三苯基磷)鈰及 7 毫升 2M 的碳酸鈉水溶液，添加至在 15 毫升的 1,2-二甲氧基乙烷中含 2.5 克的 2,2,2-三氟-N-

[3-(4-碘苯基)丙基]乙醯胺之溶液中，且在 75℃ 氮氣下攪拌混合液 10 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 920 毫克的甲基 4'-[3-[(三氟乙醯基)胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

MS(m/z): 336(M+H)

製備例 24

下列化合物根據製備例 23 的類似方法而獲得。

乙基 4'-[2-[[[(苄氧基)胺基]乙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基]-4-羧酸酯。

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

製備例 25

將 920 毫克的甲基 4'-[3-[(三氟乙醯基)胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-碳酸酯、在 20 毫升乙醇中的 4N 氫氨酸及 2 毫升乙醇迴流 18 小時。將混合液在真空下蒸發。用乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋該混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且蒸發。在矽凝膠(氯仿/甲醇=100/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 200 毫克無色泡沫的乙基 4'-(3-胺丙基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯作。

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

製備例 26

將 53 毫克的二第三丁基二碳酸酯，添加至在 3.5 毫升的四氫呋喃中有 2.0 克的乙基(1R)-1-(6-氯-3-吡啶)-2-

[[3-(4-碘苯基)苯基]胺基]乙醇之溶液中，且在室溫下攪拌混合液 2 小時。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 2.62 克的第三丁基[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶)-2-羥乙基][3-(4-碘苯基)苯基]胺基甲酸酯。

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

製備例 27

將 12 毫升 1N 氫氧化鈉添加至在 10 毫升的二噁烷中含 2,2,2-三氟-N-[(1R)-2-(4-碘苯基)-1-甲基乙基]胺基甲酸酯之溶液中，且在室溫下攪拌混合液 1 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且蒸發，以產生 2.34 克的[(1R)-2-(4-碘苯基)-1-甲基乙基]胺作為黃油。

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

製備例 28

將在 10 毫升乙醇中 1.0 克的[(1R)-2-(4-碘苯基)-1-甲基乙基]胺及 298 毫克的 2-氯-5-[(2R)-2-環氧乙烷基]吡啶迴流 18 小時。在真空下蒸發混合液。將 418 毫克的二第三丁基二碳酸酯及 10 毫克的四氫呋喃添加至殘渣中，且在室溫下攪拌混合液然後蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=1/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 700 毫克的第三丁基[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶)-2-羥乙基][(1R)-2-(4-碘苯基)-1-甲基乙基]胺基甲酸酯。

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

製備例 29

下列化合物係根據製備例 28 的類似方法而獲得。

第三丁基 [(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基][2-(4-羥基苯基)乙基]胺基甲酸酯

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

製備例 30

在 -60℃ 氮氣下，將 0.28 毫升的三氟甲烷磺酸酐，添加至 570 毫克的第三丁基 [2-(4-羥基苯基)乙基][(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基甲酸酯及在 10 毫升二氯甲烷中含 0.22 毫升 2,6-二甲吡啶之溶液中，且在相同溫度下攪拌混合液 1 小時。把所得混合液倒入水性氨中，且以乙酸乙酯萃取水性混合液。將有機層接連地以 1N 氫氨酸、水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水沖洗，經無水硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=1/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 640 毫克無色泡沫的 4-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(4-羥基)-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]苯基]三氟甲烷磺酸酯。

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

製備例 31

下列化合物係根據製備例 30 的類似方法而獲得。

4-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-羥基-2-(2-氯苯基)乙基]胺基]丙基]苯基三氟甲烷磺酸酯

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

製備例 32

在室溫下將 1.65 克的碘及 740 毫升的過碘酸二水合

物，添加至在 32 毫升乙酸 - 6.5 毫升水 - 0.97 毫升硫酸中含 3.75 克的 2,2,2-三氟-N-[(1R)-1-甲基-2-苯基乙基]乙醯胺之溶液中，且加熱該混合液 5 小時至 60-80°C。在冷卻至室溫之後，將混合液在己烷/乙酸乙酯及水之間分配。將有機層分離，接連地以水、亞硫酸鈉溶液、水及鹽水沖洗，經硫酸鎂乾燥，且過濾。濃縮過濾液且由 44 毫升的二異丙醚再結晶出殘渣，以產生 2.15 克無色針狀結晶的 2,2,2-三氟-N-[(1R)-2-(4-碘苯基)-1-甲基乙基]乙醯胺。

NMR(CDCl₃, δ) : 1.21(3H, d, J=7Hz), 2.74(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.85(1H, d, 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)+

製備例 33

下列化合物係根據製備例 32 的類似方法而獲得。

2,2,2-三氟-N-[3-(4-碘苯基)丙基]乙醯胺

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

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

製備例 34

將 26.0 克的 1-(3-二甲基胺丙基)-3-乙基羰二亞胺氫氯化物，添加至在 100 毫升的 N,N-二甲基甲醯胺中含 15.0 克的 3-(4-羥基苯基)丙酸、18.8 克的 (1R)-2-胺基-1-(3-氯苯基)乙醇氫氯化物、及 14.6 克的 1-羥苯並三唑之混合液中，且在室溫下攪拌混合液 3 小時。將混合液在乙酸乙酯及水之間分離。將有機層分離、接連地以碳酸氫鈉溶液及

鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥，且過濾。濃縮過濾液且用管柱層析法(矽凝膠，己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，以產生 11.61 克非晶型粉末的 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-3-(4-羥基苯基)丙醯胺。

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

製備例 35

在 0℃ 將 11.29 毫升 10M 的甲硼烷-甲硫醚複合物，添加至在 70 毫升四氫呋喃中含 11.61 克的 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-3-(4-羥基苯基)丙醯胺之溶液中，且加熱混合液 1 小時至 80℃。在冷卻至室溫後，該混合液在 0℃ 下添加 20 毫升 2N 氫氯酸。加熱混合液 1 小時至 80℃。在冷卻至室溫後，該混合液係添加 40 毫升 1N 氫氧化鈉及 8.72 克的二第三丁基二碳酸酯，且在室溫下攪拌 1 小時。將混合液在己烷/乙酸乙酯及水之間分配。將有機層分離、接連地以水、亞硫酸鈉溶液、水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥，且過濾。濃縮過濾液且用管柱層析法(矽凝膠，己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，以產生 11.36 克白色粉末的第三丁基 [(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基][3-(4-先機苯基)丙基]胺基甲酸酯。

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

製備例 36

將 650 毫克的甲基 4'-[2-[[(苄氧基)羰基]-胺基]乙基-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-碳酸酯、500 毫克的甲酸鉍及在 10 毫升乙醇中含 400 毫克的碳上鈹粉及 1.0 毫升的水迴流 2

小時。過濾反應混合物且倒入水及以氯仿萃取。將有機層以鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且蒸發，以產生 380 毫克的 4'-(2-胺基乙基)-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

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

製備例 37

下列化合物係根據製備例 36 的類似方法而獲得。

(1) 乙基 4'-(2-胺基乙基)-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(2) 第三丁基 [2-(4-羥基苯基)乙基][(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基甲酸酯

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

製備例 38

下列化合物係根據實例 14 的類似方法而獲得。

第三丁基 [(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥基乙基][2-(4'-甲醯基-2',3'-二甲基-1,1'-聯苯基-4-基)乙基]胺基甲酸酯

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

實例 14

將 216 毫克的 [4-(乙氧基羰基)-2-甲氧基苯基]硼酸、46 毫克的四(三苯基磷)鈰及 0.85 毫升 2M 碳酸氫鈉水溶液，添加至在 6 毫升的 1,2-二甲氧基乙烷中含 365 毫克的第三丁基 [2-(4-溴苯基)乙基][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥基乙基]胺基甲酸酯之溶液中，且在 80℃氮氣下攪拌 4 小時。用乙酸乙酯與水稀釋該混合液。將有機層分離、用鹽水沖

洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 222 毫克的乙基 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

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

實例 15

下列化合物係根據實例 14 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.14(3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8(5H, m), 3.92(3H, s), 5.0-5.3(1H, m), 6.2-6.4(1H, m), 7.2-7.8(10H, m), 8.13(1H, br s), 8.85(1H, br s), 9.42(1H, br s)

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

(2) 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(3) 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.17(3H, d, J=6.4Hz), 2.28(3H, s), 2.8-3.8(5H, m), 5.0-5.2(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.8(8H, m), 7.7-7.9(2H, m), 8.11(1H, br s), 8.86(1H, br s), 9.39(1H, br s)

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

(4) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羧乙基]胺基]丙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(5) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-苯基-2-羧乙基]胺基]丙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.15(3H, d, J=6.4Hz), 2.8-3.8(5H, m), 3.92(3H, s), 5.0-5.2(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.6(9H, m), 7.7-7.9(3H, m), 8.11(1H, br s), 9.31(1H, br s)

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

(6) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-苯基-2-羧乙基]胺基]丙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.17(3H, d, J=6.4Hz), 2.28(3H, s), 2.8-3.8(5H, m), 5.0-5.2(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 7.2-7.6(9H, m), 7.7-7.9(3H, m), 8.11(1H, br s), 9.24(1H, br s)

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

(7) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-苯基-2-羧乙基]胺基]丙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(8) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(9) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-苯基-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(10) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-環己氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(11) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-苯基-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-環己氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(12) 甲基 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯

基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(13) 甲基 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2-氯-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

實例 16

將 125 毫克的 [3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基]硼酸、53 毫克的四(三苯基磷)鈰及 0.6 毫升 2M 碳酸氫鈉水溶液，添加至在 5 毫升的 1,2-二甲氧基乙烷中含 300 毫克的 4-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基三氟甲烷磺酸酯之溶液中，且在 80℃氮氣下攪拌混合液 2 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=3/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 230 毫克的甲基 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-氟-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

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

實例 17

下列化合物係根據實例 16 的類似方法而獲得。

甲基 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

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

實例 18

將 1.2 毫升的 1N 氫氧化鈉水溶液添加至在 2.0 毫升乙醇中含 220 毫克的 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯之溶液中，且在 40℃ 下攪拌混合液 3 小時。藉由蒸發移除溶劑，且用 1N 氫氯酸酸化水溶液及以乙酸乙酯 (30 毫升 x2) 萃取。將結合的有機層用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發，以產生苯甲酸產物。將在 1.0 毫升二噁烷的 4N 氫氯化物添加至溶於 1.5 毫升四氫呋喃的產物溶液中，且攪拌在室溫下混合液 12 小時。以過濾收集產物固體且乾燥，以產生 83 毫克的 4'-[2-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物。

NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.02-3.27(6H, m), 3.82(3H, s), 4.98-5.02(1H, m), 6.35(1H, br), 7.03-7.64(11H, m), 9.05(1H, br)

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

實例 19

下列化合物係根據實例 18 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[2-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(2) 2-氯-4'-[2-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙

基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(3) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-

3-氟-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(4) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-

3-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.60(3H, s), 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)-

實例 20

在低於 10℃ 下將 60 微升 30% 過氧化氫溶液及 128 毫克 80% 亞氯酸鈉，添加至在 2.5 毫升的乙腈中含第三丁基[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基][2-(4'-甲醯基-2',3'-二甲基-1,1'-聯苯基-4-基)乙基]胺基甲酸酯及 1.3 毫升的 pH4 緩衝液(磷酸二氫鈉)。在 40℃ 下攪拌混合液 1.5 小時。將混合液用乙酸乙酯稀釋、以水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發，以產生苯甲酸產物。將在 1.18 毫升二噁烷的 4N 氫氯化物添加至溶於 1.0 毫升四氫呋喃的產物溶液中，且在室溫下攪拌混合液 12 小時。用過濾方法收

集產物固體且乾燥，以產生 140 毫克的 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2,3-二甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫化物。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.14(3H, s), 2.45(3H, s), 3.00-3.44(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)-

實例 21

將 200 毫克的乙基 4'-(3-胺基丙基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯、及在 10 毫升乙醇中含 71.5 毫克的 2-氯-5-[(2R)-2-環氧乙烷基]吡啶迴流 18 小時。將混合液在真空下蒸發。在矽凝膠(氯仿:甲烷=100:1)下以管柱層析法純化殘渣，以產生 96 毫克無色泡沫的乙基 4'-[3-[[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

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

實例 22

下列化合物係根據實例 21 的類似方法而獲得。

(1) 甲基 4'-[3-[[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(2) 乙基 4'-[3-[[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

實例 23

將 53 毫克的二第三丁基二碳酸酯，添加至在 3.5 毫

升四氫呋喃中含 96 毫克的乙基 4'-[3-[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯之溶液中，且在室溫下攪拌混合液 30 分鐘，然後蒸發。將 0.5 毫升 1N 氫氧化鈉溶液及 0.5 毫升甲醇添加至殘渣中，且在室溫下攪拌 2 小時。用乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋殘渣。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=1/1)下以管柱層析法純化殘渣，以產生 100 毫克無色泡沫的 4'-[3-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸。

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

實例 24

下列化合物係根據實例 23 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

(2) 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

實例 25

將 100 毫克的 4'-[3-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸、50 毫克的甲酸鉍及在 5 毫升的甲醇中含 30 毫克的碳上鈹粉與 1.0 毫升的水迴流 30 分鐘。將反應混合液過濾且倒入

水，及用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥、且在真空下蒸發。該殘渣的混合液經由在矽凝膠上管柱層析，以產生 90 毫克無色泡沫的 4'-[3-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸。

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

實例 26

下列化合物係根據實例 25 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

(2) 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

(3) 4'-[3-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

(4) 4'-[(2R)-2-[(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

實例 27

將 90 毫克的第三丁基 4'-[3-(第三丁氧基羰基)][(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸及在 5.0 毫升二噁烷中的 4N 氫氯化物在室溫下攪拌 24 小

時。以過濾方法收集產物固體且乾燥，以產生 80 毫克白色固體的 4'-[3-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫化物。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.90-3.90(8H, m), 5.10-5.20(1H, m), 7.35(1H, d, J=8Hz), 7.65-7.85(6H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=8.0Hz), 8.70-8.85(2H, m)

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

實例 28

下列化合物係根據實例 27 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫化物

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

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

(2) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫化物

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

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

(3) 4'-[3-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫化物

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.90-3.90(8H, m), 3.95(3H, s), 5.10-5.20(1H, m), 7.35(1H, d, J=8Hz), 7.64-7.85(6H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=8Hz), 8.70-8.85(2H, m)

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

(4) 2-氯-4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]

乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.10-3.20(6H, m), 5.10-5.20(1H, m), 7.40-7.70(7H, m), 7.90-8.10(2H, m), 8.70-8.85(2H, m)

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

(5) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]

丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

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

(6) 4'-[3-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-

2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

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

實例 29

下列化合物係根據實例 23 的類似方法而獲得。

(1) 乙基 4'-[3-[(第三丁氧基羰基)[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(2) 甲基 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-2-氯-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(3) 甲基 4'-[(2R)-2-[(第三丁氧基羰基)[(2R)-2-(6-氯-

3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(4) 甲基 4'-[(2R)-2-[(第三丁氧基羰基)](2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(5) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氮化物

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

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

(6) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氮化物

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

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

(7) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氮化物

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

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

(8) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]

丙基]-3-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

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

(9) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]

丙基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

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

(10) 4'-[(2R)-2-[[(2S)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]

丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

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

(11) 4'-[(2R)-2-[[(2S)-2-羥基-2-(6-氯-3-吡啶基)乙基]

胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

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

(12) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(6-氯-3-吡啶基)乙基]

胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

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

(13)4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]

丙基]-3-環己氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

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

實例 30

將 1.0 毫升 1N 氫氧化鈉添加至在 5.0 毫升中含 4'-[3-[(第三丁氧基羰基)-[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯之溶液中，且在室溫下攪拌混合液 2 小時。以乙酸乙酯及 1N 氫氯酸稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及乾燥。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=1/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 100 毫克的 4'-[3-[(第三丁氧基羰基)-[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸。

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

實例 31

下列化合物係根據實例 30 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-2-氯-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

(2) 4'-[(2R)-2-[(第三丁氧基羰基)[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

(3) 4'-[3-[(第三丁氧基羰基)[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

製備例 39

下列化合物係根據製備例 34 的類似方法而獲得。

N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-3-(3-羥苯基)丙醯胺

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

製備例 40

下列化合物係根據製備例 35 的類似方法而獲得。

第三丁氧基 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[3-(3-羥苯基)丙基]胺基甲酸酯

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

製備例 41

下列化合物係根據製備例 30 的類似方法而獲得。

(1) 第三丁氧基 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[3-[3-[[[(三氟甲基)碲基]氧基]苯基]丙基]胺基甲酸酯

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

(2) 4-[2-[N-(第三丁氧基)-N-[(2R)-2-(5-氯-3-吡啶基)-

2-羥乙基]-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基三氟甲烷磺酸酯

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

(3) 甲基 4-[[[(三氟甲基)砒基]氧基]-1-萘甲酸酯

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

(4) 甲基 [4-[[[(三氟甲基)砒基]氧基]苯基]乙酸酯

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

(5) 甲基 [3-[[[(三氟甲基)砒基]氧基]苯基]乙酸酯

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

(6) 5-羥基-1-萘基三氟甲烷磺酸酯

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

(7) 乙基 5-[[[(三氟甲基)砒基]氧基]-1-萘甲酸酯

(8) 4-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-羥基-2-苯

乙基]胺基]乙基]苯基三氟甲烷磺酸酯

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

(9) 甲基 4-(苄氧基)-2-[[[(三氟甲基)砒基]氧基]苯甲酸
酯

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

(10) 甲基 5-[[[(三氟甲基)砒基]氧基]-1,1'-聯苯基-2-

羧酸酯

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

製備例 42

下列化合物係根據製備例 21 的類似方法而獲得。

(1) 4-[2-[[[(2R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]

乙基]酚

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

(2) 4-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]酚

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

製備例 43

將 5.2 毫克的溴化四甲銨及 509 毫克的鋅塵，添加至在 15 毫升乙酸及 1.0 毫升水中含 850 毫克的 4-[2-[[(2R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]酚，且在 50 °C 氮氣下攪拌混合液 10 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 500 毫克的 4-[2-[[(2R)-2-(5-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]酚。

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

製備例 44

下列化合物係根據製備例 26 的類似方法而獲得。

(1) 第三丁基 N-[(2R)-2-(5-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]-N-[2-(4-羥苯基)乙基]胺基甲酸酯

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

(2) 第三丁基 N-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]-N-[2-(4-羥苯基)乙基]胺基甲酸酯

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

製備例 45

將 611 毫克的氫化鈉及 3.0 克的 4-溴苯磺醯氯，添加至在 50 毫升四氫呋喃中含 1.42 克的苯甲醯胺之溶液中，

且在室溫下攪拌混合液 3 小時。以乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 2.1 克無色粉末的 N-苯甲醯基-4-溴苯磺醯胺。

NMR (CDCl₃, δ) : 7.20-8.10(8H, m)

製備例 46

下列化合物係根據製備例 12 的類似方法而獲得。

(1) 2-苯氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯甲醛

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

(2) N-苯甲醯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯磺醯胺

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

(3) 甲基 2-異丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯甲酸酯

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

(4) 甲基 2-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯甲酸酯

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

(5) 甲基 2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯甲酸酯

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

(6) 苄基 2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯基]苯甲酸酯

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

製備例 47

下列化合物係根據實例 1 的類似方法而獲得。

4-甲氧基-1-萘甲酸

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

製備例 48

在 0℃下逐滴地將 63 毫升的三溴化硼(溶於二氯甲烷為 1M)，添加至在 45 毫升二氯甲烷中含 4.33 克的 4-甲氧基-1-萘甲酸之溶液中，且在相同溫度下攪拌混合液 2 小時。將產物混合液倒入冰冷水中且用過濾方法收集沈澱。將過濾餅加入水及乙酸乙酯的混合液中，然後以 1N 氫氧化鈉調整至 pH9。在分離之後，將有機層經無水硫酸鎂乾燥且在真空下之蒸發，以獲得 2.19 克無色粉末的 4-羥基-1-萘甲酸。

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

製備例 49

將 1.0 毫升硫酸添加至在 15 毫升乙醇中含 2.18 克的 4-羥基-1-萘甲酸之溶液中，且在 70℃下攪拌混合液 3 小時。用水及乙酸乙酯稀釋溶液。將有機層分離且用鹽水沖洗。把萃取物經由硫酸鎂乾燥、過濾且在減壓下濃縮。在具有乙酸乙酯及己烷之矽凝膠上用管柱層析法純化殘渣，以產生 1.64 克白色固體的甲基-4-羥基-1-萘甲酸酯。

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

製備例 50

下列化合物係根據製備例 16 的類似方法而獲得。

- (1) 甲基 4-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)-1-萘甲酸酯

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

- (2) 甲基 [4-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯基]萘甲酸酯

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

- (3) 甲基 [3-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)苯基]乙酸酯

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

- (4) 甲基 5-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二噁硼羊毛基-2-基)-1,1'-聯苯基-2-羧酸酯

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

製備例 51

將 2.78 克的酚及 4.08 克的碳酸鉀，添加至在 40 毫升二甲基砒中含 5.0 克 4-溴-2-氟苯甲醛之溶液中，且在 100℃ 下攪拌混合液 3 小時。用水及乙酸乙酯稀釋溶液。將有機層分離且用鹽水沖洗。把萃取物經由硫酸鎂乾燥、過濾且在減壓下濃縮。在具有乙酸乙酯及己烷之矽凝膠上用管柱層析法純化殘渣，以產生 7.3 克白色固體的 4-溴-2-苯氧基-1-苯甲醛。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 6.90-7.60(7H, m), 7.80(1H, d, J=8Hz), 10.48(1H, s)

製備例 52

下列化合物係根據製備例 14 的類似方法而獲得。

(1) 4-(2-甲氧基-2-氧乙基)苯基硼酸

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

(2) 3-(2-甲氧基-2-氧乙基)苯基硼酸

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

(3) 4-[(2R)-2-[[[(苄氧基)羰基]胺基]苯基]苯基]硼酸

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

(4) 4-[2-[N-苄基-N-(第三丁氧基羰基)胺基]乙基]苯基
硼酸

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

製備例 53

下列化合物係根據製備例 23 的類似方法而獲得。

(1) 甲基 [4'-[(2R)-2-[[[(苄氧基)羰基]胺基]丙基]-1,1'-
聯苯基-4-基]乙酸酯

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

(2) 乙基 5-[4-[(2R)-2-[[[(苄氧基)羰基]胺基]丙基]苯
基]-1-萘甲酸酯

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

(3) 甲基 5-(苄氧基)-1,1'-聯苯基-2-羧酸酯

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

製備例 54

下列化合物係根據製備例 36 的類似方法而獲得。

(1) 甲基 [4'-[(2R)-2-[胺基丙基]-1,1'-聯苯基-4-基]乙

酸 酯

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

(2) 乙 基 5-[4-[(2R)-2-[胺基丙基]苯基]-1-萘甲酸酯

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

(3) 甲 基 5-羥基-1,1'-聯苯基-2-羧酸酯

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

製 備 例 55

將 621 毫克的 1,3-雙(二苯基膦)丙烷、3.7 毫克的乙酸鈮(II)及 1.35 克的三乙基胺，添加至在 35 毫升的 N,N-二甲基甲醯胺中含 8.0 克的 5-羥基-1-萘基三氟甲烷磺酸酯之混合液中，且在 100℃ 一氧化碳下攪拌混合液 1 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=5/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 1.7 克無色油的 5-羥基-1-萘甲酸酯。

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

製 備 例 56

在冰冷下逐滴地將在 13.5 毫升二乙醚中的 2M 溴化異丁基鎂，添加至在 15 毫升的四氫呋喃中含 2.0 克的 4-溴-2-氟苯甲酸之溶液中，且在 0℃ 下攪拌混合 1 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及蒸發。將 1.14 克的碘甲烷及 1.89 克的碳酸鉀，添加至溶於 20 毫升的 N,N-二甲基甲醯胺的殘渣溶液中，且在 20℃ 下攪拌混合液 3 小時。用乙酸乙酯及水

稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=5/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 1.5 克無色油的甲基-4-溴-2-異丁基苯甲酸酯。

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

製備例 57

下列化合物係根據製備例 56 的類似方法而獲得。

(1) 甲基-4-溴-2-異丁基苯甲酸酯

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

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

(2) 甲基-4-溴-2-丙基苯甲酸酯

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

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

製備例 58

下列化合物係根據製備例 28 的類似方法而獲得。

第三丁基 N-((2R)-2-羥基-2-苯基乙基-N-[(1R)-2-(4-碘苯基)-1-甲基乙基]胺基甲酸酯

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

製備例 59

下列化合物係根據製備例 13 的類似方法而獲得。

(1) 第三丁基 N-苄基-N-[2-[4-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-

二 噁 硼 羊 毛 基 -2-基) 苯 基] 乙 基] 胺 基 甲 酸 酯

(+)ESI-MS m/z : 460 (M+Na)+

(2) 2-(1-吡啶基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼羊

毛基-2-基)苯甲醛

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

製 備 例 60

將 在 75 毫 升 二 氯 甲 烷 中 的 1N 三 溴 化 硼 添 加 至 在 50 毫 升 的 二 氯 甲 烷 中 含 5.6 克 的 2-(3-甲 氧 基 苯 基) 乙 醯 胺 之 溶 液 中 。 該 混 合 液 係 在 20℃ 下 攪 拌 且 在 真 空 下 蒸 發 。 添 加 50 毫 升 飽 和 碳 酸 氫 鈉 及 150 毫 升 四 氫 呋 喃 至 殘 渣 。 以 1N 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 使 混 合 液 的 pH 值 保 持 在 7 至 8 之 間 。 將 在 10 毫 升 四 氫 呋 喃 中 含 8.08 克 的 二 第 三 丁 基 二 碳 酸 酯 溶 液 添 加 至 混 合 液 ， 且 在 20℃ 下 攪 拌 1 小 時 。 用 乙 酸 乙 酯 及 水 稀 釋 混 合 液 。 將 有 機 層 分 離 、 用 鹽 水 沖 洗 、 經 硫 酸 鎂 乾 燥 及 蒸 發 ， 以 產 生 8.2 克 的 第 三 丁 基 2-(3-羥 苯 基) 乙 基 胺 基 甲 酸 酯 。

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

製 備 例 61

將 1.52 克 的 甲 基 4-溴 -(3-溴 乙 基) 苯 甲 酸 酯 ， 添 加 至 在 10 毫 升 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 中 含 730 毫 克 的 第 三 丁 基 2-(3-羥 苯 基) 乙 基 胺 基 甲 酸 酯 及 893 毫 克 的 碳 酸 鉀 之 溶 液 中 ， 且 在 室 溫 下 攪 拌 16 小 時 。 混 合 液 係 在 乙 酸 乙 酯 及 水 之 間 分 離 。 將 有 機 層 分 離 、 用 水 及 鹽 水 沖 洗 、 揪 硫 酸 鎂 乾 燥 及 在 減 壓 下 蒸 發 。 在 矽 凝 膠 (己 烷 / 乙 酸 乙 酯 =2/1) 下 用 管

柱層析法純化殘渣，以產生 970 毫克的甲基 4-溴-2-[[3-[2-[(第三丁氧基羰基)胺基]乙基]苯氧基]甲基]苯甲酸酯。

(+)ESI-MS m/z : 464 (M+H)⁺

製備例 62

將 124 毫克的二氯雙(三苯基膦)鉀(II)及 362 毫克的乙酸鈉，添加至在 4.0 毫升的 N,N-二甲基乙醯胺中含 410 毫克的甲基 4-溴-2-[[3-[2-[(第三丁氧基羰基)胺基]乙基]苯氧基]甲基]苯甲酸酯之溶液中，且在 130℃ 下攪拌混合液 1.5 小時。將混合液冷卻至室溫，用乙酸乙酯及水稀釋。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=3/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 190 毫克的甲基 3-[2-[(第三丁氧基羰基)胺基]乙基]-6H-苯並色烯-8-羧酸酯。

(+)ESI-MS m/z : 406 (M+Na)⁺

製備例 63

下列化合物係根據實例 7 的類似方法而獲得。

(1) 乙基 6-[4-[2-[N-苄基-N-(第三丁氧基羰基)胺基]乙基]苯基]菸鹼酸酯

(+)ESI-MS m/z : 461 (M+H)⁺

(2) 甲基 4'-[2-[N-苄基-N-(第三丁氧基羰基)胺基]乙基]-2,6-二甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

(+)ESI-MS m/z : 474 (M+H)⁺

製備例 64

下列化合物係根據實例 27 的類似方法而獲得。

(1) 甲基 3-(2-胺乙基)-6H-苯並色烯-8-羧酸酯

(+)ESI-MS m/z : 284 (M+H)⁺

(2) 乙基 6-[4-[2-[N-苄基胺基]乙基]苯基]菸鹼酸酯氫
氯化物

(+)ESI-MS m/z : 361 (M+H)⁺

製備例 65

下列化合物係根據製備例 16 的類似方法而獲得。

(1) 3-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-
2-羥乙基]胺基]乙基]苯基三氟甲烷磺酸酯

(+)ESI-MS m/z : 546 (M+Na)⁺

(2) 4-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-
2-羥乙基]胺基]乙基]-2-甲氧基苯基三氟甲烷磺酸酯

(+)ESI-MS m/z : 576 (M+Na)⁺

(3) 4-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-
2-羥乙基]胺基]乙基]-2-氯苯基三氟甲烷磺酸酯

(+)ESI-MS m/z : 581 (M+Na)⁺

製備例 66

下列化合物係根據實例 5 的類似方法而獲得。

甲基 4'-[2-(苄基胺基)乙基]-2,6-二甲基-1,1'-聯苯基-
4-羧酸酯

(+)ESI-MS m/z : 374 (M+H)⁺

製備例 67

將 2.46 克的 1-(2-二甲基胺苯基)-3-乙基羰二亞胺，
添加至在 20 毫升的 N,N-二甲基甲醯胺中含 2.96 克的 3-

氯-4-羥苯基乙酸、3.0 克的 (1R)-2-胺基-1-(3-氯苯基)乙醇氫氯化物、及 2.14 克的 1-乙基苯並三唑之混合液中，且在室溫下攪拌混合液 2 小時。混合液係在乙酸乙酯及水之間分離。將有機層分離、接連地以碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥及在減壓下蒸發，以產生醯胺產物。在室溫下將在 23 毫升的 2M 甲硼烷-硫化二甲烷複合物添加至溶於 30 毫升四氫呋喃的產物溶液中，且在室溫下迴流混合液 30 分鐘。在 10℃ 以下逐滴地將 29.5 毫升 6N 氫氯酸添加至混合液中，且在室溫下攪拌混合液 3 小時。將低於 10℃ 的 58 毫升 3N 氫氧化鈉水溶液添加至反應混合液中，且加入部分地將 3.46 克室溫的二第三丁基二碳酸酯。藉由使用 1N 氫氧化鈉水溶液保持 pH 值在 7 至 8 之間。在室溫下攪拌混合液 1 小時。混合液係在乙酸乙酯及水之間分離。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 7.0 克的第三丁基 N-[2-(3-氯-4-羥苯基)乙基]-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸酯。

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

製備例 68

下列化合物係根據製備例 67 的類似方法而獲得。

第三丁基 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[2-(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙基]胺基甲酸酯

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

製備例 69

在 100℃ 下攪拌在 30 毫升的 N,N-二甲基甲醯胺中含 3.0 克的 4-溴-2-氟苯甲醛、2.93 毫升的吡啶及 5.11 克的碳酸鉀之混合液 12 小時。冷卻混合液至室溫。混合液係在乙酸乙酯及水之間分離。將有機層分離，用水、飽和氯化銨水溶液及鹽水沖洗，經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=9/1)下用管柱層析法純化殘渣，以產生 3.5 克的 4-溴-2-(1-吡啶基)苯甲醛。

(+)ESI-MS m/z : 268 (M+H)⁺

製備例 70

下列化合物係根據實例 23 的類似方法而獲得。

第三丁基 N-苄基-N-[2-(4-溴苯基)乙基]胺基甲酸酯

(+)ESI-MS m/z : 390 (M+H)⁺

實例 32

下列化合物係根據實例 7 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

MS m/z : 468 (M+H)

(2) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-羥基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

MS m/z : 411 (M+H)

(3) 3-羥甲基-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氮化物

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

MS m/z : 392 (M+H)

(4) 3-乙氧基-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氮化物

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

MS m/z : 418 (M-H)

(5) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氮化物

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

MS m/z : 434 (M+H)

(6) 3-丁氧基-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氮化物

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

MS m/z : 448 (M+H)

(7) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-(戊氧基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氮化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.89(3H, t, J=7.4Hz), 1.13(3H, d, J=6.4Hz), 1.2-1.8(6H, m),

2.6-3.2(5H, m), 4.14(2H, q, J=7.0Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z : 462 (M+H)

(8) 3-(己氧基)-4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d6, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.16(3H, d, J=6.4Hz), 1.1-1.8(10H, m),

2.6-3.2(5H, m), 4.14(2H, q, J=7.0Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z : 490 (M+H)

(9) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-異丁基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d6, δ) : 1.03(6H, t, J=6.2Hz), 1.16(3H, d, J=6.4Hz), 1.8-2.2(1H, m),

2.6-3.2(5H, m), 3.93(2H, q, J=6.2Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z : 448 (M+H)

(10) 3-(烯丙氧基)-4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d6, δ) : 1.16(3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2(5H, m), 4.77(2H, m), 4.9-5.1(1H,

m), 5.27(1H, dd, J=1.8, 10.6Hz), 5.40(1H, dd, J=1.8, 17.2Hz), 5.9-6.2(1H, m),

6.23(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z : 432 (M+H)

(11) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-[(2-甲基-2-丙基)]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d6, δ) : 1.16(3H, d, J=6.4Hz), 1.69(3H, s), 2.6-3.2(5H, m), 4.77(2H, m),

4.65(2H, s), 4.9-5.1(1H, m), 4.9-5.2(2H, m), 6.23(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z : 446 (M+H)

(12) 3-(2-氟乙氧基)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z: 438 (M+H)

(13) 3-(2-二氟乙氧基)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z: 456 (M+H)

(14) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z: 472 (M-H)

(15) 3-(2-羥氧基乙氧基)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z: 434 (M-H)

(16) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

物

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

MS m/z : 450 (M+H)

(17) 3-(3-氟基丙氧基)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 452 (M+H)

(18) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-(3,3,3-三氟丙氧基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.13(3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2(5H, m), 4.39(2H, t, J=6.0Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z : 488 (M+H)

(19) 3-(環丙氧基)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 432 (M+H)

(20) 3-(環丁氧基)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.13(3H, d, J=6.4Hz), 1.2-2.4(6H, m), 2.6-3.2(5H, m), 4.9-

5.1(2H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.7(11H, m)

MS m/z : 446 (M+H)

(21) 3-(環己氧基)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 406 (M+H)

(22) 3-(環丙基甲氧基)4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 446 (M+H)

(23) 3-(環己基甲氧基)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 488 (M+H)

(24) 4'-[2-[(2R)-2-苯基-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

MS m/z : 457 (M+H)

(25) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-苯氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

m), 6.8-7.9(16H, m)

MS m/z : 468 (M+H)

(26) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-甲

氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.8-3.2(6H, m), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.7(12H, m)

MS m/z : 392 (M+H)

(27) 3-環乙氧基-4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]

乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.35(3H, d, 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), 7.2-7.7(12H, m)

MS m/z : 460 (M+H)

(28) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-丙

氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.01(3H, t, J=6.8Hz), 1.6-1.9(2H, m), 2.9-3.4(6H, m), 4.11(2H,

q, J=6.8Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8(12H, m)

MS m/z : 420 (M+H)

(29) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-異

丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8(12H, m)

MS m/z : 420 (M+H)

(30) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-異

丁氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.02(6H, t, J=6.8Hz), 1.9-2.1(1H, m), 2.9-3.4(6H, m), 3.92(2H,

d, J=6.8Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8(12H, m)

MS m/z : 434 (M+H)

(31) 3-(烯丙氧基)-4'-[2-[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 418 (M+H)

(32) 3-(2-氟乙氧基)-4'-[2-[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 424 (M+H)

(33) 3-(3-氟丙氧基)-4'-[2-[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.9-2.3(2H, m), 2.9-3.4(6H, m), 4.25(2H, t, J=6.0Hz), 4.56(1H, t, J=5.9Hz), 4.8(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)

(34) 3-(環丙氧基)-4'-[2-[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 392 (M+H)

(35) 3-(環己氧基)-4'-[2-[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

6.22(1H, m), 7.2-7.8(12H, m)

MS m/z : 460 (M+H)

(36) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-苯
氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 454 (M+H)

(37) 3-(苄氧基)-4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]
乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 468 (M+H)

(38) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-
3(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫
氯化物

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

MS m/z : 460 (M+H)

(39) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-2-甲
基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.8(3H, s), 2.9-3.4(6H, m), 4.9-5.1(1H, m), 5.33(2H, m),
6.22(1H, m), 7.2-7.8(12H, m)

MS m/z : 476 (M+H)

(40) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氟苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-
3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.0(3H, t, J=7.4 Hz), 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), 7.2-7.8(11H, m)

MS m/z : 438 (M+H)

(41) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-氟苯基)-2-羥乙基]胺基]

丙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 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), 4.3(2H, q, J=7.4Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.22(1H, m), 7.2-7.8(11H, m)

MS m/z : 450 (M+H)

(42) 4'-[2-[(2R)-2-(3-氟苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-

3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 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), 7.2-7.8(11H, m)

MS m/z : 438 (M+H)

(43) 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-氟苯基)-2-羥乙基]胺基]

丙基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.00(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), 7.2-7.8(11H, m)

MS m/z : 450 (M+H)

(44) 3-(環己氧基)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-氟苯基)-2-

羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化

物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.33(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), 7.2-7.8(11H, m)

MS m/z : 490 (M+H)

(45) 4'-[2-[(2R)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-

3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.5-1.9(2H, m), 2.7-3.4(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)

MS m/z : 438 (M+H)

(46) 4'-[2-[[(2R)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-

3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 454 (M+H)

(47) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]

丙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 468 (M-H)

(48) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]

丙基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 468 (M-H)

(49) 3-乙氧基-4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)

乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯二氫氯化物

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

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

MS m/z : 421 (M+H)

(50) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

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

MS m/z : 435 (M+H)

(51) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-3-異丁氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯二氫氯化物

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

MS m/z : 449 (M+H)

(52) N-[[4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-基]羰基]-1-苯基甲烷磺醯胺二氫氯化物

MS m/z : 528 (M-H)

(53) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯二氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.12(3H, d, J=6.8Hz), 1.7-1.9(2H, m),

2.7-3.4(5H, m), 4.11(2H, q, J=7.4Hz), 4.9-5.3(1H, m), 7.2-7.8(10H, m), 8.56(1H, m)

MS m/z : 469 (M+H)

(54) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙

基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯二氫氯化物

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

MS m/z : 421 (M+H)

(55) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙

基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯二氫氯化物

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

MS m/z : 421 (M+H)

(56) 3-(環己氧基)-4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)

乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯二氫氯化物

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

MS m/z : 461 (M-H)

(57) 4'-[2-[[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]

乙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

MS m/z : 453 (M-H)

(58) 3-丁基-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

MS m/z: 432 (M+H)

(59) 3-(3-丁烯基)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

MS m/z: 430 (M+H)

(60) 4'-[2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]-2-甲基丙基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

MS m/z: 482 (M+H)

(61) 4'-[3-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

MS m/z: 434 (M+H)

(62) 4'-[2-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.13(6H, d, J=6.0Hz), 2.8-3.0(6H, m), 4.79(1H, q, J=6.0Hz), 4.8-5.0(1H, m), 6.33(1H, m), 7.0-7.9(11H, m)

MS m/z: 454 (M+H)

(63) 乙基 4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

(+)-ESI-MS m/z: 524 (M+H)⁺

(64) 甲基 3'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-

氯苯基)-2-苯乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(65) 甲基 4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]乙基]-2-氟-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(66) 甲基 4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-氯-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(67) 甲基 4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]乙基]-2'-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(68) 甲基 4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]乙基]-2'-氯-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(69) 第三丁基 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]-N-[2-[4'-甲醯基-3'-(1-哌啶基)-1,1'-聯苯基-4-基]乙基]胺基甲酸酯

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

(70) 甲基 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-

氯苯基)-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

MS m/z : 524 (M+H)

(71) 乙基 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(72) 甲基 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-氟-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

MS m/z : 542 (M+H)

(73) 甲基 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

MS m/z : 554 (M+H)

(74) 甲基 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-氯-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

MS m/z : 55824 (M+H)

(75) 甲基 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

MS m/z : 538 (M+H)

(76) 甲基 3'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-

氯 苯 基)-2-苯 乙 基]胺 基]丙 基]-1,1'-聯 苯 基 -4-羧
酸 酯

MS m/z : 523 (M+H)

(77) 乙 基 3'-[3-[N-(第 三 丁 氧 基 羰 基)-N-[(2R)-2-(3-
氯 苯 基)-2-苯 乙 基]胺 基]丙 基]-1,1'-聯 苯 基 -4-羧
酸 酯

MS m/z : 538 (M+H)

(78) 甲 基 4'-[2-[N-(第 三 丁 氧 基 羰 基)-N-[(2R)-2-(5-
氯 -3-吡 啶 基)-2-苯 乙 基]胺 基]乙 基]-1,1'-聯 苯 基 -
4-羧 酸 酯

MS m/z : 511 (M+H)

(79) 第 三 丁 基 N-[(2R)-2-(6-氯 -3-吡 啶 基)-2-羥 乙 基]-
N-[(1R)-2-(4'-甲 醯 基 -3'-苯 氧 基 -1,1'-聯 苯 基 -4-
基)-1-甲 基 乙 基]胺 基 甲 酸 酯

MS m/z : 587 (M+H)

(80) 第 三 丁 基 N-[2-(4'-甲 醯 基 -3'-苯 氧 基 -1,1'-聯 苯
基 -4-基)乙 基]-N-[(2R)-2-羥 基 -2-(3-吡 啶 基)乙 基]
胺 基 甲 酸 酯

MS m/z : 539 (M+H)

(81) 甲 基 [4'-[2-[N-(第 三 丁 氧 基 羰 基)-N-[(2R)-2-(3-
氯 苯 基)-2-苯 乙 基]胺 基]乙 基]-1,1'-聯 苯 基 -4-基]
乙 酸 酯

MS m/z : 524 (M+H)

(82) 甲 基 [4'-[2-[N-(第 三 丁 氧 基 羰 基)-N-[(2R)-2-(3-

氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-3-基]
乙酸酯

MS m/z : 524 (M+H)

(83) 甲基 4'-[4-[(2R)-2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-
[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]苯
基]-1-萘甲酸酯

MS m/z : 575 (M+H)

(84) 第三丁基 N-[(1R)-2-[4'-[(苄甲醯基胺基)磺醯
基]-1,1'-聯苯基-4-基]-1-甲基乙基]-N-[(2R)-2-(6-
氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基甲酸酯

MS m/z : 650 (M+H)

(85) 第三丁基 N-[2-[4'-甲醯基-3'-(1-哌啶基)-1,1'-
聯苯基-4-基]乙基]-N-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺
基甲酸酯

MS m/z : 529 (M+H)

(86) 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-
3-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

MS m/z : 470 (M+H)

(87) 3-(2-乙氧基甲氧基)-4'-[2-[[[(2R)-(3-氯苯基)-2-
羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

MS m/z : 484 (M+H)

(88) 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-
3-丙基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

MS m/z : 438 (M+H)

(89) 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

MS m/z : 454 (M+H)

(90) 4'-[2-[[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

MS m/z : 436 (M+H)

(91) 3-(2-乙氧基乙氧基)-4'-[2-[[[(2R)-2-羥基-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

MS m/z : 450 (M+H)

(92) 3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-4'-[2-[[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

MS m/z : 462 (M+H)

(93) 4'-[2-[[[(1S,2R)-2-羥基-2-(4-羥苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]-3-異丙基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

MS m/z : 450 (M+H)

實例 33

將 30 毫克的疊氮化鈉及 30 毫克的氯化銨，添加至在 10 毫升的 DMF(N,N-二甲基甲醯胺)中含 100 毫克的 4'-

[2-[[[(2R)-2-苯基-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-腓之混合液中，且在 120℃ 下攪拌 12 小時。將所得混合液到入乙酸乙酯及水的混合液中，且以鹽水沖洗有機層。在壓力下蒸發溶劑後，在矽凝膠上用管柱層析法純化殘渣，以產生對應的四唑。以 10 毫升的 1,4-二噁烷將所得的四唑稀釋於 6N 氯化氫中且將混合液在室溫下保持 4 小時。在減壓下蒸發該混合液，且用醚沖洗所得之固體，以產生 25 毫克的 (1R)-2-[[[(1R)-1-甲基-2-[-4'-(1H-四唑基-5-基)-1,1'-聯苯基-4-基]乙基]胺基]-1-苯基乙醇氫氯化物。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.14(3H, d, J=6.4Hz), 2.6-3.2(5H, m), 3.93(2H, d, J=6.6Hz), 4.9-5.1(1H, m), 6.24(1H, m), 7.2-7.5(7H, m), 7.7(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)

實例 34

下列化合物係根據實例 30 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

(2) 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-3-羧酸

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

(3) 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-氟-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

- (4) 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

- (5) 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-氯-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

- (6) 4'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

- (7) 3'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

- (8) 3'-[3-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-3-羧酸

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

- (9) [4'-[(2R)-2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-乙酸

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

- (10) 4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(5-氯-3-

吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

(11) [4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-乙酸

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

(12) 4-[4-[N-(2R)-2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]苯基]-1-萘甲酸

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

實例 35

下列化合物係根據實例 27 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[3-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(2) 4'-[3-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-3-羧酸氫氯化物

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

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

(3) 4'-[3-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-氟-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

- (4) 4'-[3-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]胺基]丙基]-
3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

- (5) 3-氯-4'-[3-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]胺基]
丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

- (6) 4'-[3-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]胺基]丙基]-
3-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.80-2.10(2H, m), 2.6(3H, s), 2.60-3.40(6H, m), 4.90-
5.10(1H, m), 7.30-7.60(10H, m), 7.90(1H, s)

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

- (7) 3'-[3-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]胺基]丙基]-
1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

- (8) 3'-[3-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]胺基]丙基]-

1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氧化物

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

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

(9) [4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-基]乙酸氫氧化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.05(3H, d, J=6.0Hz), 2.80-3.60(7H, m), 5.00-5.15(1H, m), 7.20-7.70(12H, m)

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

(10) 4'-[2-[[(2R)-2-(5-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氧化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.10-3.40(6H, m), 5.00-5.10(1H, m), 7.40-8.10(9H, m),
7.70-7.90(2H, m)

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

(11) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-3-苯氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氧化物

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

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

(12) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-3-苯氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氧化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.30-3.50(6H, m), 5.20-5.30(1H, m), 7.00-7.70(7H, m),

7.90-8.00(2H, m), 8.40-8.50(1H, m), 8.80-8.90(2H, m)

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

(13) [4'-[2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-基]乙酸氫氯化物

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

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

(14) N-苄氧基-4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-磺醯胺二氫氯化物

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

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

(15) 4'-[2-[[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-(1-哌啶基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.50-1.80(6H, d, m), 3.00-3.40(10H, m), 5.50-5.10(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)

實例 36

下列化合物係根據實例 21 的類似方法而獲得。

(1) 甲基 4'-[2-[[[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-苯乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(2) 甲基 [4'-[2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

基]-1,1'-聯苯基-4-基]乙酸酯

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

(3) 乙基 5-[4-[(2R)-2-[[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥

乙基]胺基]丙基]苯基]-1-萘甲酸酯

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

(4) 甲基 4'-[2-[[(2R)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙

基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

(5) 乙基 6-[4-[2-[N-苄基-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥

乙基]胺基]乙基]苯基]菸鹼酸酯

(+)ESI-MS m/z : 515 (M+H)+

(6) 甲基 4'-[2-[N-苄基-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙

基]胺基]乙基]-2,6-二甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

實例 37

在室溫氮氣下將在 0.8 毫升四氫呋喃中 1M 氯化甲基鋅及 15.5 毫克的四(三苯基磷)鈹，添加至在 10 毫升的四氫呋喃中含 110 毫克的甲基 4'-[2-[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯之溶液中。將混合液在 80℃下攪拌 24 小時，然後倒入 1 克伸乙二胺四乙酸之 60 毫升水溶液中。將所得之混合液用飽和碳酸氫鈉水溶液加以中和且用乙酸乙酯進行萃取。有機層以鹽水沖洗、經無水硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(氯仿：甲醇=100：1)下用管柱層析法純化殘渣，以產

生 41 毫克無色油的甲基 4'-[2-[(2R)-2-羥基-2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

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

實例 38

下列化合物係根據實例 29 的類似方法而獲得。

(1) 甲基 [4'-[(2R)-2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,1'-聯苯基-4-基]乙酸酯

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

(2) 乙基 5-[4-[(2R)-2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]丙基]苯基]-1-萘甲酸酯

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

實例 40

下列化合物係根據實例 29 的類似方法而獲得。

(1) [4'-2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-3-基]乙酸氫氯化物

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

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

(2) 4'-2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-3-羧酸氫氯化物

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

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

(3) 3-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羧乙基]胺基]乙基]-

6H-苯並色烯-8-羧酸氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.00-3.28(6H, m), 4.96-5.01(1H, m), 5.20(2H, s), 6.34(1H, br),

6.94-7.03(2H, m), 7.34-7.47(4H, m), 7.86-7.94(4H, m), 8.94(1H, br)

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

(4) 2-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羧乙基]胺基]乙基]-

6H-苯並色烯-8-羧酸氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.00-3.26(6H, m), 5.03-5.07(1H, m), 5.19(2H, s), 6.38(1H, br),

6.99(1H, d, J-8.2Hz), 7.20-7.25(2H, m), 7.35-7.48(4H, m), 7.85-7.98(4H, br),

9.10(1H, br)

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

(5) 6-[4-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羧乙基]胺基]乙基]

苯基]菸鹼酸氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.08-3.24(6H, m), 5.00-5.07(1H, br), 7.34-7.47(6H, m), 8.09-

8.17(3H, m), 8.31-8.38(1H, m), 8.98(1H, br), 9.12-9.16(1H, m), 9.30(1H, br)

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

(6) 3'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羧乙基]胺基]乙基]-

1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.01-3.28(6H, m), 4.97-5.02(1H, m), 6.34(1H, br), 7.34-

7.48(6H, m), 7.62-7.65(2H, m), 7.78-7.83(2H, m), 8.01-8.05(2H, m), 8.96(1H, br)

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

(7) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羧乙基]胺基]乙基]-

2-氯-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(8) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]胺基]乙基]-

2,6-二甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(9) 3-氯-4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]胺基]乙

基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

(-)ESI-MS m/z : 428 (M-HCl-H)-

(10) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]胺基]乙基]-

2'-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

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

(11) 2'-氯-4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]胺基]

乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

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

(-)ESI-MS m/z : 428 (M-HCl-H)-

(12) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-(異丙基硫基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氧化物

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

(-)-ESI-MS m/z : 434 (M-HCl-H)-

(13) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-(異丙基硫基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氧化物

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

(-)-ESI-MS m/z : 466 (M-HCl-H)-

實例 41

下列化合物係根據實例 14 的類似方法繼而實例 18 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-異丁基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氧化物

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

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

(2) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]丙基]-3-異丁基-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氧化物

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

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

(3) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-異丙

基 - 1, 1' - 聯 苯 基 - 4 - 羧 酸 氫 氯 化 物

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

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

(4) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - 羥 基 - 2 - 苯 乙 基] 胺 基] 乙 基] - 3 - 苯 基
- 1, 1' - 聯 苯 基 - 4 - 羧 酸 氫 氯 化 物

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

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

(5) 4' - [2 - [[(2R) - 2 - 羥 基 - 2 - 苯 乙 基] 胺 基] 乙 基] - 3 - 丙 基
- 1, 1' - 聯 苯 基 - 4 - 羧 酸 氫 氯 化 物

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

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

(6) 4' - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - 羥 基 - 2 - 苯 乙 基] 胺 基] 丙 基] - 3 -
丙 基 - 1, 1' - 聯 苯 基 - 4 - 羧 酸 氫 氯 化 物

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

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

(7) 4' - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - 羥 基 - 2 - 苯 乙 基] 胺 基] 丙 基] - 3 -
異 丙 基 - 1, 1' - 聯 苯 基 - 4 - 羧 酸 氫 氯 化 物

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

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

(8) 4' - [(2R) - 2 - [[(2R) - 2 - 羥 基 - 2 - (3 - 吡 啶 基) 乙 基] 胺 基]

丙基]-3-苯基-1,1'-聯苯基-4-羧酸二氫氯化物

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

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

(9) 4'-[2-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-苯基
-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.30-3.06(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)

實例 42

下列化合物係以習知方法自苄基之每個對應的胺基保護基之胺基保護基轉換作用而獲得。

(1) 乙基 6-[4-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯
苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基]菸鹼酸酯

(+)-ESI-MS m/z : 547 (M+Na)+

(2) 甲基 4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯
苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-2,6-二甲基-1,1'-聯苯
基-4-羧酸酯

(+)-ESI-MS m/z : 560 (M+Na)+

實例 43

下列化合物係根據實例 55 的類似方法而獲得。

第三丁基 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[2-(3'-
羥基-1,1'-聯苯基-4-基)乙基]胺基甲酸酯

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

實例 44

下列化合物係用習知方法藉由實例 43 的標的化合物與第三丁基 2-溴乙酸酯之置換反應而獲得。

第三丁基 [[4'-[2-[N-(第三丁氧基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-3-基]氧基]乙酸酯

(+)ESI-MS m/z : 582 (M+H)+

實例 45

下列化合物係以習知方法藉由實例 44 標的化合物的 2 個胺基保護基之消去反應而獲得。

[[4'-[2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-3-基]氧基]乙酸氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.00-3.27(6H, m), 4.76(2H, s), 5.01-5.05(1H, m), 6.36(1H, br), 6.90(1H, m), 7.15-7.48(9H, m), 7.64(2H, d, J=8.0Hz), 9.09-9.21(1H, br)

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

實例 46

下列化合物係根據製備例 61 的類似方法而獲得。

甲基 4-溴-3-[[4-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯氧基]甲基]苯甲酸酯

(+)ESI-MS m/z : 617, 619 (M+H)+

實例 47

下列化合物係根據實例 20 的類似方法而獲得。

第三丁基 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[2-[4'-甲醯基-3'-(1-哌啶基)-1,1'-聯苯基-4-基]乙基]胺基甲酸酯

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.71-2.00(6H, m), 3.09-3.20(6H, m), 3.47-3.59(4H, br), 5.06-

5.10(1H, m), 7.28-7.48(6H, m), 7.82-7.89(3H, m), 8.12-8.21(2H, m)

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

實例 48

下列化合物係根據製備例 28 的類似方法而獲得。

甲基 3-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-6H-苯並色烯-8-羧酸酯

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

實例 49

下列化合物係根據製備例 62 的類似方法而獲得。

甲基 2-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-6H-苯並色烯-8-羧酸酯

(+)ESI-MS m/z : 560 (M+Na)+

實例 50

下列化合物係根據實例 1 的類似方法而獲得。

(1) 4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-3-苯氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

(2) 4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-3-(1-哌啶基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸

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

實例 51

下列化合物係根據實例 1 的類似方法繼而實例 25 的

類似方法而獲得。

4'-[(2R)-2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]-3-苯氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

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

實例 52

下列化合物係根據實例 52 的類似方法繼而實例 18 的類似方法而獲得。

5-[4-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]苯基]-1-萘甲酸二氫氯化物

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

實例 53

下列化合物係根據實例 25 的類似方法繼而實例 27 的類似方法而獲得。

4-[4-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]丙基]苯基]-1-萘甲酸二氫氯化物

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

實例 54

下列化合物係根據實例 52 的類似方法而獲得。

第三丁基 N-[(1R)-2-[4'-[(苯甲醯基胺基)砒基]-1,1'-聯苯基-4-基]-1-甲基乙基]-N-[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基甲酸酯

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

實例 55

下列化合物係根據實例 7 的類似方法而獲得。

甲基 4'-[2-[N-[(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-(異丙基硫基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯
(+)ESI-MS (m/z) : 572 (M+Na)+

實例 56

在室溫下將 594 毫克的間氯過氧苯甲酸，添加至在 8 毫升氯仿及 4 毫升 N,N-二甲基甲醯基中含 338 毫克的甲基 4'-[2-[N-[(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-(異丙基硫基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯之溶液中，且在相同溫度下攪拌混合液 1 小時。將水加入混合液且以二氯甲烷進行萃取。以鹽水沖洗有機層、經硫酸鎂乾燥及蒸發。在矽凝膠上(己烷/乙酸乙酯=2/1)用管柱層析法純化殘渣，以產生 340 毫克的 4'-[2-[N-[(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-(異丙基磺醯基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

(+)ESI-MS m/z : 604 (M+Na)+

製備例 71

在 -70℃ 氮氣下逐滴地將在 2.83 毫升 1.59M 己烷中丁基鋰之溶液，添加至在 25 毫升四氫呋喃中含 2.1 克的 (2R)-N-[2-(4-溴苯基)-乙基]-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]-2-(3-氯苯基)乙胺之溶液中，且在 -70℃ 下攪拌混合液 30 分鐘。在 -70℃ 下將 977 毫克的 4-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]苯甲醛添加至反應混合液中，且在 -70℃ 下攪拌混合液 1 小時。混合液可加熱至室溫且在乙酸乙酯及水之

間分離。將有機層分離、以飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=10/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 1.1 克的 [4-[2-[N-苄基-N-[(2R)-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]-2-(3-氯苯基)乙基]胺基]乙基]苯基][4-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]苯基]甲醇。

(+)-ESI-MS m/z : 716 (M+H)⁺

製備例 72

將 5.85 克的氯化第三丁基(二甲基)矽烷，添加至在 30 毫升的 N,N-二甲基甲醯基中含 5.1 克的 (1R)-2-[[2-(4-溴苯基)乙基]胺基]-1-(3-氯苯基)乙醇及 2.9 克的咪唑之溶液中，且在 40℃ 下攪拌混合液 24 小時。將混合液在乙酸乙酯及水之間分配。將有機層分離、以水、5% 乙酸溶液、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發，以產生粗產物。將 3.14 克的二第三丁基二碳酸酯添加至 80 毫升的四氫呋喃及 2.0 毫升的三乙胺之產物溶液中，且在室溫下攪拌混合液 3 小時。將有機層在乙酸乙酯及水之間分配。將有機層分離、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=20/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 5.0 克的第三丁基 N-[2-(4-溴苯基)乙基]-N-[(2R)-2-[[第三丁基(二甲基)-矽烷]氧基]-2(3-氯苯基)乙基]胺基甲酸酯。

(+)-ESI-MS m/z : 568 (M+H)⁺

製備例 73

在 -70°C 氮氣下逐滴地將在 1.07 毫升 1.59M 中的己烷丁基鋰溶液，添加至在 13 毫升的四氫呋喃中含 880 毫克的第三丁基 N-[2-(4-溴苯基)乙基]-N-[(2R)-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]-2-(3-氯苯基)乙基]胺基甲酸酯之溶液中，且在 -70°C 下攪拌混合液 30 分鐘。在 -70°C 下將 480 毫克的 4-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]-N-[甲氧基-N-甲基苯甲醯基]添加至混合液中，且在 -70°C 下攪拌混合液 1 小時。將混合液加熱至室溫且分配至乙酸乙酯及水之間。將有機層分離、以飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=10/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 710 毫克的第三丁基 N-[2-[4-[4-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]苯基]乙基]-N-[(2R)-2-[[第三丁基(二甲基)-矽烷]氧基]-2-(3-氯苯基)乙基]胺基甲酸酯。

(+)-ESI-MS m/z : 746 ($M+Ma$)+

製備例 74

將 2.18 克的二第三丁基二碳酸酯添加至在 5 毫升的四氫呋喃中含 2.0 克的 2-(4-溴苯基)乙胺之溶液在冷水下冷卻 10 分鐘以上，且在室溫下攪拌混合液 1 小時。在真空下蒸發反應混合液以產生 2.98 克無色泡沫的第三丁基 2-(4-溴苯基)胺基甲酸乙酯。

NMR (CDCl_3 , δ): 1.43(9H, s), 2.75(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.36(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.00-7.10(2H, m), 7.30-7.50(2H, m)

製備例 75

下列化合物係根據製備例 3 的類似方法而獲得。

甲基 4'-[2-[(第三丁氧基羰基)胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯

MS m/z : 356 (M+H)

製備例 76

下列化合物係根據實例 4 的類似方法而獲得。

甲基 4'-(2-胺乙基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.80-3.10(4H, m), 3.88(3H, s), 3.88(3H, s), 7.40(2H, d, J=8Hz), 7.60-8.10(6H, m)

製備例 77

將在 5 毫升的二氯甲烷中含 420 毫克的甲基 4'-(2-胺乙基)-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯氫氯化物及 153 毫克的苯甲醛攪拌 3 小時，且再真空下蒸發混合液。在冰冷卻下將 65 毫克碳酸氫鈉添加至溶於 10 毫升乙醇的殘渣中，且在相同溫度下攪拌 1 小時。將產生的混合液倒入飽和碳酸氫鈉溶液中，且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。在矽凝膠(己烷-乙酸乙酯)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 460 毫克無色粉末的甲基 4'-[2-(苄胺基)乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

MS m/z : 346 (M+H)

製備例 78

在 4℃ 氮氣下，將在 10.5 毫升二氯甲烷中含 1M 的三溴化硼，添加至在 15 毫升二氯甲烷中含 1.5 克的 2,2,2-三氟-N-[2-[4-[(4-甲氧基苯基)硫基]苯基]乙基]乙醯胺之

溶液中，且在室溫下攪拌混合液 15 小時。在減壓下蒸發混合液。將混合液溶解於二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉之溶液。在分離之後，將有機層經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發，以產生 1.42 克的 2,2,2-三氟-N-[2-[4-[(4-羥苯基)硫基]苯基]乙基]乙醯胺。

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

製備例 79

將 2.8 毫升的 1N 氫氧化鈉溶液，添加至在 5.0 毫升乙醇中含 480 毫升的 2,2,2-三氟-N-[2-[4-[(4-羥苯基)硫基]苯基]乙基]乙醯胺之溶液中，且將混合液迴流 12 小時。在減壓下蒸發混合液。將殘渣溶解於 40 毫升二氯甲烷、2.0 毫升 1N 氫氯酸溶液及水之混合液中。在分離之後，將有機層經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發，以產生 300 毫克的 4-[[4-(2-胺乙基)苯基]硫基]酚。

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

製備例 80

將 0.5 毫升的 N,N-二異丙基乙基胺，添加至在 5 毫升二甲基甲醯基中含 500 毫克 (α S, β R) 及 500 毫克的 4-溴苯乙基溴化物之溶液中，且在 80°C 下攪拌混合液 6 小時。在乙酸乙酯及水之間分配混合液。將有機層用鹽水沖洗、經硫酸鎂沖洗、且在真空下濃縮。將殘留的油稀釋於 10 毫升的四氫呋喃中。在室溫下將 1 克的二第三丁基二碳酸酯添加至溶液中，且在室溫下攪拌混合液 12 小時。產生的混合液在減壓下蒸發，且在矽凝膠上用管柱層析法

純化，以產生 520 克的 4-[2-[N-[(1R,2R)-2-羥基-2-(4-羥苯基)-1-甲基乙基]-N-(第三丁氧基羰基)胺基]乙基]苯基]溴化物。

MS m/z : 550 (M+H)

實例 57

將 498 毫克的 4-[[[(第三丁基)(二甲基)矽烷]氧基]苯基硼酸、88 毫克的四(三苯基磷)鈰及 1.6 毫升 2M 碳酸氫鈉溶液，添加至在 9 毫升的 1,2-二甲氧基乙烷中含 850 毫克的 (2R)-N-苄基-N-[2-(4-溴苯基)乙基]-2-[[[(第三丁基)(二甲基)矽烷]氧基]-2-(3-氯苯基)乙胺之溶液中，且將在氮氣 75°C 下攪拌混合液 10 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且蒸發。將溶於 3.6 毫升四氫呋喃的 1M 溴化四丁基銨添加至溶於 10 毫升四氫呋喃之殘渣溶液中，且在氮氣室溫下攪拌混合液 8 小時。在乙酸乙酯及水之間分配混合液。將有機層分離、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(乙烷/乙酸乙酯=2/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 540 毫克的 4'-[2-[N-苄基-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-基。

(+)ESI-MS m/z : 458 (M+H)+

實例 58

將溶於 1.0 毫升乙酸乙酯 4N 氯化氫的 420 毫克的 4'-[2-[N-苄基-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-基攪拌 5 分鐘。用蒸發移除溶劑。將溶於

1.5 毫升的乙醇及 3.5 毫升的氯苯的殘渣懸浮液，在氬氣環境下經碳上鈀氫化 1 小時。過濾出觸媒且蒸發過濾液。用 40 毫升氯仿及 5 毫升乙醇稀釋殘渣。將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水沖洗且在減壓下蒸發。將 3 毫升四氫呋喃及 220 毫克的二第三丁基二碳酸酯添加至殘渣中，且在室溫下攪拌混合液 12 小時。在乙酸乙酯及水之間分配混合液。將有機層分離、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 245 毫克的第三丁基[(2R)-N-[2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[2-(4'-羥基-1,1'-聯苯基-4-基)乙基]胺基甲酸酯。

(+)ESI-MS m/z : 490 ($M+Na$)⁺

實例 59

將 110 毫克的第三丁基溴乙酸酯添加至溶於 4 毫升 N,N-二甲基甲醯基中含 240 毫克第三丁基(2R)-N-[2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[2-(4'-羥基-1,1'-聯苯基-4-基)乙基]胺基甲酸酯及 78 毫克碳酸鉀之溶液中，且在室溫下攪拌混合液 3 小時。在乙酸乙酯及水之間分配混合液。將有機層分離、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=3/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 245 毫克的第三丁基[[4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-基]氧基]乙酸酯。

(+)ESI-MS m/z : 582 ($M+H$)⁺

實例 60

下列化合物係根據實例 4 的類似方法而獲得。

(1) [[4'-[2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-基]氧基]乙酸氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.02-3.35(6H, m), 4.72(2H, s), 5.00-5.05(1H, m), 6.37(1H, br), 6.99(2H, d, J=8.7Hz), 7.30-7.61(10H, m), 9.04(1H, br), 13.03(1H, br)

(-)ESI-MS M/Z : 424 (M-HCl-H)-

(2) [4-[4-[2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苄氧基]苯氧基]乙酸氫氯化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.01-3.32(6H, m), 4.81(2H, s), 4.96-5.05(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)

(-)ESI-MS m/z : 452 (M-HCl-H)-

實例 61

將 224 毫克 4-甲氧基羰基苯基硼酸、55 毫克四(三苯基磷)鈹及 1.0 毫升 2M 碳酸鈉水溶液，添加至溶於 6 毫升 1,2-二甲氧基乙烷中的 435 毫克第三丁基 N-[2-(4-溴苯基)乙基]-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸酯之溶液中，且在 80°C 氮氣下攪拌混合液 2 小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=3/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 400 毫克的甲基 4'-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

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

實例 62

下列化合物係根據實例 6 的類似方法而獲得。

4'-[2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸氫氯化物。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.01-3.27(6H, m), 5.01-5.06(1H, m), 6.36(1H, br), 7.34-7.48(6H, m), 7.70-7.81(6H, m), 8.02(2H, d, J=8.04Hz), 9.11(1H, br)

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

實例 63

在 0℃ 將溶於 5.0 毫升四氫呋喃的 1M 氟化四丁基銨，添加至溶於 15 毫升四氫呋喃的 1.1 克 [4-[2-[N-苄基-N-[(2R)-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]-2-(3-氯苯基)乙基]胺基]乙基]苯基][4-第三丁基(二甲基)矽烷]氧基]苯基]甲醇之溶液中，且在室溫氮氣下攪拌混合液 24 小時。在乙酸乙酯及水之間分配混合液。將有機層分離、用鹽水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 550 毫克的 4-[[4-[2-[N-苄基-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基](羥基)甲基]酚。

(+)ESI-MS m/z : 486 (M-H)-

實例 64

將溶於 1.0 毫升 1,4-二噁烷 4N 氯化氫的 545 毫克的 4-[[4-[2-[N-苄基-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基](羥基)甲基]酚攪拌 5 分鐘。在氫氣環境下把溶於 2.2 毫升乙醇及 5.2 毫升氯苯的殘渣溶液，用碳上鈀(10%，

7.70(5H, m), 7.90-8.00(1H, m), 8.40-8.50(2H, m)

MS m/z : 361 (M-H)

實例 72

將溶於 3.5 毫升乙醇中的 295 毫克 4-[[4-(2-胺乙基)苯基]硫基]酚及 186 毫克的 (2R)-2-(3-氯苯基)環氧乙烷迴流 6 小時。蒸發混合液。在矽凝膠(氯仿/乙醇=100/3)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 155 毫克的 4-[[4-[2-[[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基]硫基]酚。

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

實例 73

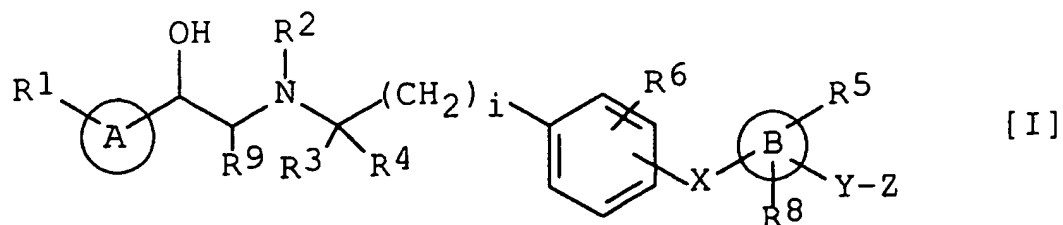
將 84 毫克的第三丁基溴乙酸酯，添加至溶於 3 毫升 N,N-二甲基甲醯基中之 195 毫克第三丁基 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[2-[4-[(4-羥苯基)硫基]苯基]乙基]胺基甲酸酯及 59 毫克碳酸鉀之溶液中，且在室溫下攪拌混合液 3 小時。在乙酸乙酯及水之間分配混合液。將有機層分離、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=3/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 168 毫克的第三丁基[4-[[4-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基]硫基]苯氧基]乙酸酯。

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

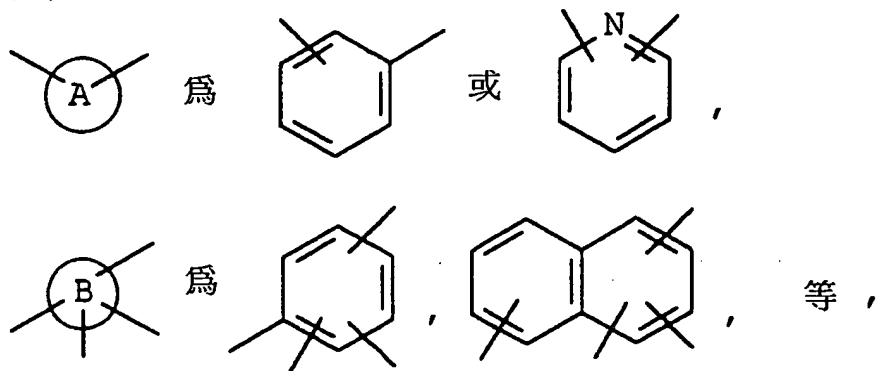
【圖式簡單說明】：無

伍、中文發明摘要：

本發明係關於一種式[I]化合物：



其中，



X 為 鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 等，

Y 為 鍵、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ (其中 n 為 1、2、3 或 4) 等，

Z 為 氰基、四唑基等，

R^1 為 氫、低級烷基等，

R^2 為 氫或胺基保護基，

R^3 為 氫或低級烷基，

R^4 為 氫或低級烷基，

R^5 及 R^8 係各自分別為 氫、鹵素、羥基、低級烷基等，

R^6 為氫、低級烷基等，

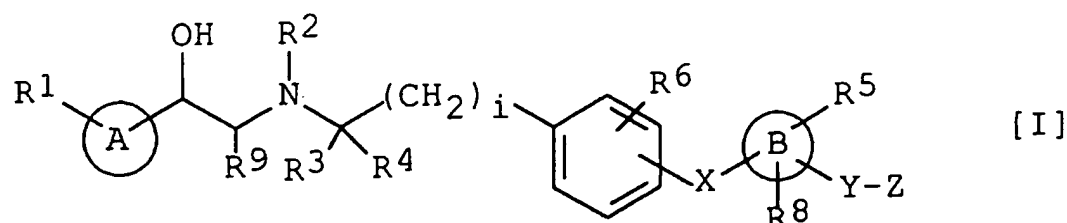
R^9 為氫或低級烷基，及

i 為 1 或 2，或其鹽類。

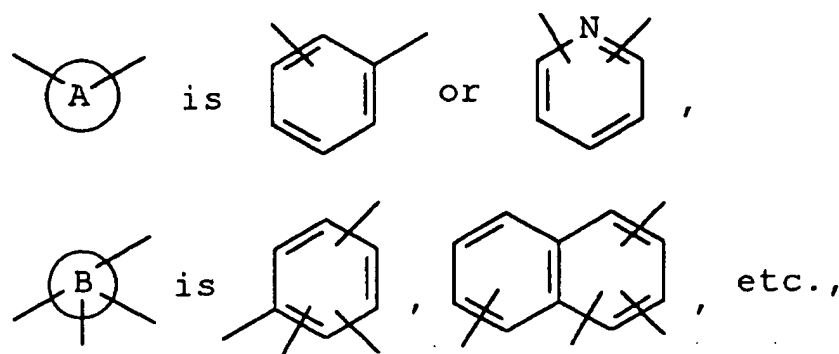
本發明之式 [I] 化合物及其醫藥上可接受的鹽類係用於預防及 / 或治療處理頻尿 (pollakiurea) 或小便失禁 (urinary incontinence)。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to a compound formula [I]:



wherein



X is bond, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-$, etc.,
 OH

Y is bond, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ (in which n is 1, 2, 3 or 4), etc.,

Z is cyano, tetrazolyl, etc.,

R^1 is hydrogen, lower alkyl, etc.,

R^2 is hydrogen or an cyano protective group,

R^3 is hydrogen, lower alkyl,

R^4 is hydrogen, lower alkyl,

R^5 and R^8 are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, lower alkyl, etc.,

R^6 is hydrogen, lower alkyl, etc.,

R^9 is hydrogen or lower alkyl, and

i is 1 or 2,

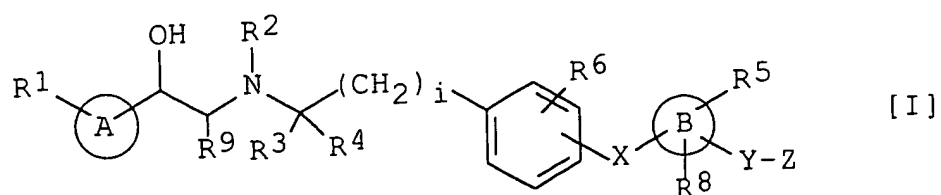
or a salt thereof. The compound [I] of the present invention and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful for the prophylactic and/or the therapeutic treatment of pollakiurea or urinary incontinence.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



發明專利說明書

修正頁

TP17158

(2007 年 6 月 27 日修正)

※ 申請案號：P2117362

※ 申請日期：P2,626

※IPC 分類：C07C 215/28, A61K 31/15 (2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

胺基醇衍生物

AMINOALCOHOL DERIVATIVES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

阿斯泰來製藥股份有限公司

ASTELLAS PHARMA INC.

代表人：(中文/英文)

竹中登一

住居所或營業所地址：(中文/英文)

東京都中央區日本橋本町二丁目 3 番 11 號

國 籍：(中文/英文)

日本/Japan

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 服部浩二/Kouji Hattori

2. 富島康代(富島康代)/Yasuyo Tomishima

3. 今西正史/Masashi Imanishi

住居所地址：(中文/英文)

1. 日本國大阪市中央區道修町 3 丁目 4 番 7 號 藤澤藥品工業股份有限公司內

c/o Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-8514
JAPAN

PL-6 修正頁

2. 日本國大阪府大阪市北區豐崎 5-5-24-706
5-5-24-706, Toyosaki, Kita-ku, Osaka-shi, OSAKA 531-0072
JAPAN

3. 日本國大阪府中央區道修町 3 丁目 4 番 7 號 藤澤藥品工業股份有限公司內
c/o Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-8514
JAPAN

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 3. 日本/Japan

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎ 本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 澳洲 2002.06.27 PS3241
2. 澳洲 2002.12.30 2002953604
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

2. 日本國大阪府大阪市北區豐崎 5-5-24-706

5-5-24-706, Toyosaki, Kita-ku, Osaka-shi, OSAKA 531-0072

JAPAN

3. 日本國大阪府中央區道修町 3 丁目 4 番 7 號 藤澤藥品工業股份有限公司內

c/o Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-8514

JAPAN

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 3. 日本/Japan

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎ 本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 澳洲 2002.06.27 PS3241
2. 澳洲 2002.12.30 2002953604

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

50% wet, 55 毫克) 氫化 2 小時。過濾出觸媒且蒸發過濾液。用乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液稀釋殘渣。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=2/1)上用管柱層析法純化殘渣, 以產生 395 毫克的 4-[4-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基]苄基]酚。

(+)ESI-MS m/z : 382 (M+H)⁺

實例 65

將 233 毫克的二第三丁基二碳酸酯, 添加至溶於 3.5 毫升四氫呋喃及 3.5 毫升水中含 4-[4-[2-[[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基]苄基]酚之溶液中, 且在室溫下攪拌混合液 30 分鐘。在乙酸乙酯及水之間分配混合液。將有機層分離、用鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發, 以產生 480 毫克的第三丁基 (2R)-N-[2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[2-[4-(4-羥基苄基)苯基]乙基]胺基甲酸酯。

(+)ESI-MS m/z : 482 (M+H)⁺

實例 66

下列化合物係根據實例 57 的類似方法而獲得。

(1) 第三丁基 [4-[4-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苄基]苯氧基]乙酸酯

(+)ESI-MS m/z : 598 (M+H)⁺

(2) 第三丁基 [4-[4-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苄氧基]苯氧基]

乙酸酯

p6 b 29

(+)ESI-MS m/z : 610 (M+H)+實例 67

在室溫下將 240 毫克第三丁基 [4-[4-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苄基]苯氧基]乙酸酯及溶於 3.0 毫升 1,4-二噁烷的 4N 氫氯化物之溶液攪拌 24 小時。在減壓下蒸發混合液。在矽凝膠(甲醇/乙酸/氯仿=10/1/100)上用管柱層析法純化殘渣，以產生產物。將溶於 1.0 毫升 1,4-二噁烷的 4N 氫氯化物添加至 2.0 毫升四氫呋喃的產物溶液中。攪拌混合液 5 分鐘且在減壓下蒸發，以產生 72 毫克的 [4-[4-[2-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苄基]苯氧基]乙酸氫氯化物。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.91-3.24(6H, m), 3.84(2H, s), 4.61(2H, s), 4.93-4.99(1H, m), 6.32(1H, br), 6.80(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.10-7.21(6H, m), 7.29-7.46(4H, d), 8.89(1H, br)

(-)ESI-MS m/z : 438 (M-HCl-H)-

實例 68

下列化合物係根據實例 61 的類似方法而獲得。

第三丁基 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[2-[4-(4-羥基苄氧基)苯基]乙基]胺基甲酸酯

(+)ESI-MS m/z : 496 (M+H)+

實例 69

將溶於 10 毫升乙醇中的 460 毫克甲基 4'-[2-(苄基胺基)乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯、及 207 毫克 2-氯-5-[(2R)-2-環氧乙烷基]吡啶之溶液迴流 18 小時。在真空下

蒸發混合液。在矽凝膠(氯仿/乙醇=100/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 470 毫克無色泡沫的甲基 4'-[2-[N-苄基-N-[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

MS m/z : 501 (M+H)

實例 70

將溶於 10 毫升乙醇及 1.0 毫升水中之 470 毫克的甲基 4'-[2-[N-苄基-N-[(2R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2-羥乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯、296 毫克的甲酸銨及 100 毫克的碳上鈹粉末迴流 30 分鐘。過濾出反應混合液且倒入水，且以乙酸乙酯萃取。將有機層分離、經硫酸鎂乾燥、且在真空下蒸發。在矽凝膠(氯仿-乙醇)上用管柱層析法純化殘渣混合液，以產生 326 毫克無色泡沫的甲基 4'-[2-[[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

MS m/z : 377 (M+H)

實例 71

在室溫下，將 0.87 毫升 1N 氫化鈉添加至溶於乙醇中的 326 毫克的 4'-[2-[[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯之溶液中，且在相同溫度下攪拌混合液 3 小時。在減壓下蒸發產物混合液且經硫酸鎂乾燥，以產生 220 毫克無色粉末的鈉 4-[4-[2-[[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]乙基]-1,1'-聯苯基-4-羧酸酯。

(26 6 27) 修正頁

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.50-2.80(6H, m), 4.70(1H, t, J=6Hz), 7.10-7.40(3H, m),
7.50-7.70(5H, m), 7.90-8.00(1H, m), 8.40-8.50(2H, m)

MS m/z : 361 (M-H)

實例 72

將溶於 3.5 毫升乙醇中的 295 毫克 4-[[4-(2-胺乙基)苯基]硫基]酚及 186 毫克的 (2R)-2-(3-氯苯基)環氧乙烷迴流 6 小時。蒸發混合液。在矽凝膠(氯仿/乙醇=100/3)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 155 毫克的 4-[[4-[2-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基]硫基]酚。

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

實例 73

將 84 毫克的第三丁基溴乙酸酯，添加至溶於 3 毫升 N,N-二甲基甲醯基中之 195 毫克第三丁基 N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]-N-[2-[4-[(4-羥苯基)硫基]苯基]乙基]胺基甲酸酯及 59 毫克碳酸鉀之溶液中，且在室溫下攪拌混合液 3 小時。在乙酸乙酯及水之間分配混合液。將有機層分離、用水及鹽水沖洗、經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。在矽凝膠(己烷/乙酸乙酯=3/1)上用管柱層析法純化殘渣，以產生 168 毫克的第三丁基 [4-[[4-[2-[N-(第三丁氧基羰基)-N-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]乙基]苯基]硫基]苯氧基]乙酸酯。

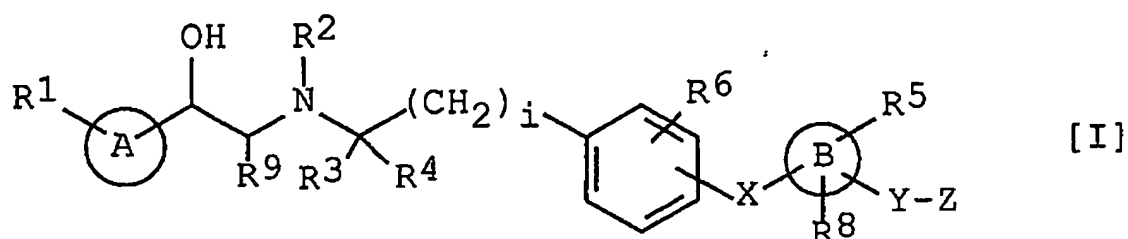
(+)ESI-MS m/z : 636 (M+Na)+

【圖式簡單說明】：無

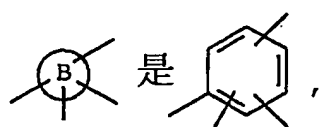
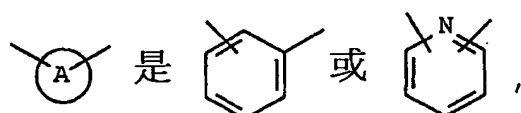
(2007 年 12 月 28 日修正)

拾、申請專利範圍：

1. 一種式 [I] 之化合物，



其中



X 為鍵，

Y 為鍵，

Z 為羧基或 C₁₋₆ 烷氧基羰基，

R¹ 為氫，鹵素，或羥基，

R² 為氫，

R³ 為氫或 C₁₋₆ 烷基，

R⁴ 為氫，

R⁵ 為 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，

R⁶ 為氫，

R⁸ 為氫或 C₁₋₆ 烷基，

R⁹ 為氫或 C₁₋₆ 烷基，及

i 爲 1，

或其鹽類。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自於下列構成之族群：

- (1) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯基苯基)-2-羥乙基]-胺基]乙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸，
- (2) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-苯基-2-羥乙基]胺基]-丙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸，
- (3) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-氯基苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸，
- (4) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯基苯基)-2-羥乙基]-胺基]乙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸，
- (5) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氯基苯基)-2-羥乙基]-胺基]乙基]-2,3-二甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸，
- (6) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]胺基]-乙基]-2-甲基-1,1'-聯苯基-4-羧酸，
- (7) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-羥基-2-(3-吡啶基)乙基]-胺基]丙基]-3-甲氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸，
- (8) 4'-[2-[[(2R)-2-(3-氟苯基)-2-羥乙基]-胺基]乙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸，
- (9) 4'-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-氟苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-3-丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸，
- (10) 4'-[2-[[(1S,2R)-2-羥基-2-(4-羥苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]-3-異丙氧基-1,1'-聯苯基-4-羧酸，及

(11) 4'-[2-[[(2R)-2-羥基-2-苯乙基]胺基]乙基]-3-異丁基-1,1'-聯苯基-4-羧酸；

或其醫藥上可接受的鹽類。

3. 一種用於預防及 / 或治療處理人類或動物的頻尿或小便失禁之醫藥組成物，其係在含醫藥上可接受的載體或賦形劑之摻合物中，含有作為活性成分的如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受的鹽類。
4. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受的鹽類之用途，其係用於製造預防及 / 或治療處理人類或動物的頻尿或小便失禁之醫藥。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物或其醫藥上可接受的鹽類係作為預防及 / 或治療處理人類或動物的頻尿或小便失禁之醫藥使用。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物或其醫藥上可接受的鹽類係作為選擇性 β_3 腎上腺素能受體激動劑 (β_3 adrenergic receptor agonists) 使用。