

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4713800号  
(P4713800)

(45) 発行日 平成23年6月29日 (2011. 6. 29)

(24) 登録日 平成23年4月1日 (2011. 4. 1)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 C 237/42</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 C 237/42
<b>A 6 1 K 31/166</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/166
<b>A 6 1 K 31/17</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/17
<b>A 6 1 K 31/18</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/18
<b>A 6 1 K 31/27</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/27

請求項の数 17 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-528137 (P2001-528137)
(86) (22) 出願日	平成12年9月19日 (2000. 9. 19)
(65) 公表番号	特表2003-511363 (P2003-511363A)
(43) 公表日	平成15年3月25日 (2003. 3. 25)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2000/009151
(87) 国際公開番号	W02001/025189
(87) 国際公開日	平成13年4月12日 (2001. 4. 12)
審査請求日	平成19年8月30日 (2007. 8. 30)
(31) 優先権主張番号	199 47 457.5
(32) 優先日	平成11年10月2日 (1999. 10. 2)
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)

(73) 特許権者	397056695 サノフィー・アベンティス・ドイツラン ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ュトラーセ 5 0
(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100080355 弁理士 西村 公佑
(72) 発明者	ヨーアヒム・ブレンデル ドイツ連邦共和国 6 1 1 1 8 パートフィル ベル、ラントグラーベンシュトラーセ 2 3

最終頁に続く

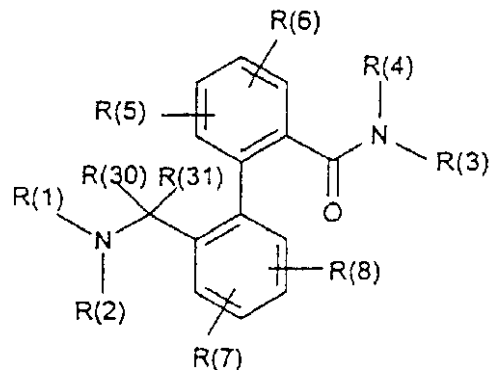
(54) 【発明の名称】 2'-置換 1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド、その製造、医薬としてのその使用およびそれを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I

【化 1】



I

10

[ 式中、

R (1) は C (O) O R (9)、S O<sub>2</sub> R (10)、C O R (11)、C (O) N R (12) R (13) または C (S) N R (12) R (13) であり；R (9) は C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub> - R (14) であり；

x は 0、1、2、3 または 4 であり；

20

ここで、R (14)がOR (15)または、SO<sub>2</sub>Meであるならば、xは0であることができず；

R (14)は1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8、9、10または11個の炭素原子を有するシクロアルキル基、CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、OR (15)、SO<sub>2</sub>Me、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フリル、チエニルまたは1、2、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基は非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

R (15)は1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル、CF<sub>3</sub>、または非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されたフェニルであり；

R (10)、R (11)およびR (12)は互いに独立して、R (9)で定義したとおりであり；

R (13)は水素、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたはCF<sub>3</sub>であり；

R (2)は水素、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたはCF<sub>3</sub>であり；

R (3)はC<sub>y</sub>H<sub>2y</sub> - R (16)であり；

yは0、1、2、3または4であり、

ここで、R (16)がOR (17)またはSO<sub>2</sub>Meであるならば、yは0であることができず、R (16)は1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8、9、10または11個の炭素原子を有するシクロアルキル基、CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、OR (17)、SO<sub>2</sub>Me、フェニル、ナフチル、フリル、チエニルまたは1、2、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、ナフチル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基は非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

R (17)は水素、1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、CF<sub>3</sub>、フェニルまたは2 - 、3 - または4 - ピリジルであり、

ここで、フェニルまたは2 - 、3 - または4 - ピリジルは非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

または

R (3)はCHR (18)R (19)であり；

R (18)は水素またはC<sub>z</sub>H<sub>2z</sub> - R (16)であり、ここで、R (16)は上記で定義したとおりであり；

z は 0、1、2 または 3 であり；

R (19) は  $\text{COOH}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONR}$  (20) R (21)、 $\text{COOR}$  (22)、 $\text{CH}_2\text{OH}$  であり；

R (20) は水素、1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキル、 $\text{C}_v\text{H}_{2v} - \text{CF}_3$  または  $\text{C}_w\text{H}_{2w} -$  フェニルであり、

ここで、フェニル環は非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

v は 0、1、2 または 3 であり；

10

w は 0、1、2 または 3 であり；

R (21) は水素または 1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (22) は 1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (4) は水素、1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルキルまたは  $\text{CF}_3$  であり；

または

R (3) および R (4) は一緒になって、4 または 5 個のメチレン基の鎖であり、その 1 個のメチレン基は - O -、- S -、- NH -、- N (メチル) - または - N (ベンジル) - で置き換えられていてもよく；

R (5)、R (6)、R (7) および R (8) は互いに独立して、水素、F、Cl、Br、I、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノであり；

20

R (30) および R (31) は互いに独立して、水素または 1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキルであり；

または

R (30) および R (31) は一緒になって、2 個のメチレン基の鎖である ]

の化合物、またはその製薬上許容される塩。

#### 【請求項 2】

30

R (1) が  $\text{C(O)OR}$  (9)、 $\text{SO}_2\text{R}$  (10)、 $\text{COR}$  (11) または  $\text{C(O)NR}$  (12) R (13) であり；

R (9) が  $\text{C}_x\text{H}_{2x} - \text{R}$  (14) であり；

x が 0、1、2、3 または 4 であり；

ここで、R (14) が OR (15) であるならば、x は 0 であることができず；

R (14) が 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_2\text{F}_5$ 、OR (15)、フェニル、フリル、チエニルまたは 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有する N - 含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、フリル、チエニルおよび N - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたは F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

40

R (15) が 1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル、 $\text{CF}_3$  またはフェニルであり、

このフェニルが非置換であるかまたは F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1、2

50

または 3 個の置換基で置換されており；

R (10)、R (11)および R (12)が互いに独立して、R (9)で定義したとおりであり；

R (13)が水素、1、2、3または 4 個の炭素原子を有するアルキルまたは  $\text{CF}_3$  であり；

R (2)が水素、1、2、3または 4 個の炭素原子を有するアルキルまたは  $\text{CF}_3$  であり；

R (3)が  $\text{C}_y\text{H}_{2y}$  - R (16)であり；

y が 0、1、2、3 または 4 であり、

ここで、R (16)が O R (17)であるならば、y は 0 であることができず；

R (16)が 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_2\text{F}_5$ 、O R (17)、フェニル、フリル、チエニルまたは 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有する N - 含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、フリル、チエニルおよび N - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたは F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R (17)が 1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、フェニルまたは 2 - 、3 - または 4 - ピリジルであり、

ここで、フェニルまたは 2 - 、3 - または 4 - ピリジルが非置換であるかまたは F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、OH、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

または

R (3)が  $\text{CHR}$  (18) R (19)であり；

R (18)が水素または  $\text{C}_z\text{H}_{2z}$  - R (16)であり、ここで、R (16)は請求項 1 で定義したとおりであり；

z が 0、1、2 または 3 であり；

R (19)が  $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONR}$  (20) R (21)、 $\text{COOR}$  (22)、 $\text{CH}_2\text{OH}$  であり；

R (20)が水素、1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキル、 $\text{C}_v\text{H}_{2v}$  -  $\text{CF}_3$  または  $\text{C}_w\text{H}_{2w}$  - フェニルであり、

ここで、フェニル環が非置換であるかまたは F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

v が 0、1、2 または 3 であり；

w が 0、1、2 または 3 であり；

R (21)が水素または 1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (22)が 1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (4)が水素、1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルキルまたは  $\text{CF}_3$  であり；

R (5)、R (6)、R (7)および R (8)が

互いに独立して、水素、F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノであり；

R (30)および R (31)が

互いに独立して、水素または 1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキルであり；  
または

R (30) および R (31) が一緒になって、2 個のメチレン基の鎖である  
請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 3】

R (1) が C (O) O R (9)、S O<sub>2</sub> R (10)、C O R (11) または C (O) N R (12) R (13) であり；

R (9) が C<sub>x</sub> H<sub>2x</sub> - R (14) であり；

x が 0、1、2、3 または 4 であり；

ここで、R (14) が O R (15) であるならば、x は 0 であることができず；

R (14) が 3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、C F<sub>3</sub>、O R (15)、フェニル、フリル、チエニルまたは 3、4 または 5 個の炭素原子を有する N - 含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、フリル、チエニルおよび N - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたは F、Cl、Br、C F<sub>3</sub>、O C F<sub>3</sub>、CN、C O O M e、C O N H<sub>2</sub>、C O M e、O H、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されており；

R (15) が 1 または 2 個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル、C F<sub>3</sub> またはフェニルであり、

このフェニルが非置換であるかまたは F、Cl、Br、C F<sub>3</sub>、CN、C O O M e、C O N H<sub>2</sub>、C O M e、O H、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されており；

R (10)、R (11) および R (12) が互いに独立して、R (9) で定義したとおりであり；

R (13) が水素であり；

R (2) が水素または 1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (3) が C H R (18) R (19) であり；

R (18) が水素または C<sub>z</sub> H<sub>2z</sub> - R (16) であり；

z が 0、1、2 または 3 であり；

R (19) が C O N H<sub>2</sub>、C O N R (20) R (21)、C O O R (22) または C H<sub>2</sub> O H であり；

R (20) が水素、1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキル、C<sub>v</sub> H<sub>2v</sub> - C F<sub>3</sub> または C<sub>w</sub> H<sub>2w</sub> - フェニルであり、

ここで、フェニル環が非置換であるかまたは F、Cl、Br、C F<sub>3</sub>、CN、C O O M e、C O N H<sub>2</sub>、C O M e、O H、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

v が 0、1、2 または 3 であり；

w が 0、1、2 または 3 であり；

R (21) が水素または 1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (22) が 1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (16) が 1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、C F<sub>3</sub>、O R (17)、フェニル、フリル、チエニルまたは 3、4 または 5 個の炭素原子を有する N - 含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、フリル、チエニルおよび N - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたは F、Cl、Br、C F<sub>3</sub>、O C F<sub>3</sub>、CN、C O O M e、C O N H<sub>2</sub>、C O M e、N H<sub>2</sub>、O H、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されており；

R (17)が1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、フェニルまたは2 - 、3 - または4 - ピリジルであり、

ここで、フェニルまたは2 - 、3 - または4 - ピリジルが非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

R (4)が水素、または1または2個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (5)、R (6)、R (7)およびR (8)が互いに独立して、水素、F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノであり；

R (30)およびR (31)が互いに独立して、水素またはメチルであり；

または

R (30)およびR (31)が一緒になって、2個のメチレン基の鎖である

請求項1または2に記載の式Iの化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項4】

R (1)が $\text{C}(\text{O})\text{OR}$  (9)、 $\text{SO}_2\text{R}$  (10)、 $\text{COR}$  (11)または $\text{C}(\text{O})\text{NR}$  (12) R (13)であり；

R (9)が $\text{C}_x\text{H}_{2x}$  - R (14)であり；

xが0、1、2、3または4であり；

ここで、R (14)がOR (15)であるならば、xは0であることができず；

R (14)が1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、OR (15)、フェニル、フリル、チエニルまたは3、4または5個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、ここで、フェニル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

R (15)が1または2個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル、 $\text{CF}_3$ またはフェニルであり、

このフェニルが非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

R (10)、R (11)およびR (12)が互いに独立して、R (9)で定義したとおりであり；

R (13)が水素であり；

R (2)が水素または1、2または3個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (3)が $\text{C}_y\text{H}_{2y}$  - R (16)であり；

yが0、1、2、3または4であり、

ここで、R (16)がOR (17)であるならば、yは0であることができず；

R (16)が1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、OR (17)、フェニル、フリル、チエニルまたは3、4または5個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホ

10

20

30

40

50

ニルアミノからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されており；

R (17) が 1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、フェニルまたは 2 -、3 - または 4 - ピリジルであり、

ここで、フェニルまたは 2 -、3 - または 4 - ピリジルが非置換であるかまたは F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、OH、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R (4) が水素、または 1 または 2 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (5)、R (6)、R (7) および R (8) が互いに独立して、水素、F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノであり；

R (30) および R (31) が互いに独立して、水素またはメチルであり；

または

R (30) および R (31) が一緒になって、2 個のメチレン基の鎖である

請求項 1 または 2 に記載の式 I の化合物またはその製薬上許容される塩。

#### 【請求項 5】

R (1) が  $\text{C}(\text{O})\text{OR}$  (9)、 $\text{SO}_2\text{R}$  (10)、 $\text{COR}$  (11) または  $\text{C}(\text{O})\text{NR}$  (12) R (13) であり；

R (9) が  $\text{C}_x\text{H}_{2x} - \text{R}$  (14) であり；

x が 0、1、2 または 3 であり；

R (14) が 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、フェニルまたはピリジルであり、

ここで、フェニルおよびピリジルが非置換であるかまたは F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、OH、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、および 1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されており；

R (10)、R (11) および R (12) が互いに独立して、R (9) で定義したとおりであり；

R (13) が水素であり；

R (2) が水素であり；

R (3) が  $\text{C}_y\text{H}_{2y} - \text{R}$  (16) であり；

y が 0、1 または 2 であり、

R (16) が 1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、5 または 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、フェニルまたはピリジルであり、

ここで、フェニルおよびピリジルが非置換であるかまたは F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、OH、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、および 1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されており；

R (4) が水素であり；

R (5)、R (6)、R (7) および R (8) が互いに独立して、水素、F、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、または 1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシであり；

R (30) および R (31) が互いに独立して、水素またはメチルであり；

または

R (30) および R (31) が一緒になって、2 個のメチレン基の鎖である

請求項 1、2 または 4 のいずれかに記載の式 I の化合物またはその製薬上許容される塩。

#### 【請求項 6】

R (1) が  $\text{C}(\text{O})\text{OR}$  (9) または  $\text{COR}$  (11) であり；

R (9) が  $\text{C}_x\text{H}_{2x} - \text{R}$  (14) であり；

x が 0、1、2 または 3 であり；

10

20

30

40

50

R (14)が5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基またはフェニルであり、ここで、フェニルが非置換であるかまたはF、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、および1または2個の炭素原子を有するアルコキシからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

R (11)がR (9)で定義したとおりであり；

R (2)が水素であり；

R (3)がC<sub>y</sub>H<sub>2y</sub> - R (16)であり；

yが0、1または2であり、

R (16)が1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、CF<sub>3</sub>、フェニルまたはピリジルであり、

ここで、フェニルおよびピリジルが非置換であるかまたはF、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、および1または2個の炭素原子を有するアルコキシからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

R (4)が水素であり；

R (5)、R (6)、R (7)およびR (8)が互いに独立して、水素、F、CF<sub>3</sub>、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、または1または2個の炭素原子を有するアルコキシであり；

R (30)およびR (31)が互いに独立して、水素である

請求項1、2、4または5のいずれかに記載の式Iの化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項7】

医薬として使用するための、請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物およびその製薬上許容される塩。

【請求項8】

活性化合物として、請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物および/またはその製薬上許容される塩の有効量を、製薬上許容されるビヒクルおよび添加剤、および場合によりさらに1種またはそれ以上の他の薬理活性化合物と一緒に含む医薬調製物。

【請求項9】

K<sup>+</sup>チャンネル媒介疾患の治療および予防用のK<sup>+</sup>チャンネル遮断作用を有する医薬を製造するための、請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物および/またはその製薬上許容される塩の使用。

【請求項10】

活動電位の延長により排除できる心不整脈の治療または予防用の医薬を製造するための、請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物および/またはその製薬上許容される塩の使用。

【請求項11】

リエントリー不整脈の治療または予防用の医薬を製造するための、請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物および/またはその製薬上許容される塩の使用。

【請求項12】

上室性不整脈の治療または予防用の医薬を製造するための、請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物および/またはその製薬上許容される塩の使用。

【請求項13】

心房細動または心房粗動の治療または予防用の医薬を製造するための、請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物および/またはその製薬上許容される塩の使用。

【請求項14】

心房細動または心房粗動の処置（電氣的除細動）用の医薬を製造するための、請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物および/またはその製薬上許容される塩の使用。

【請求項15】

活性化合物として、請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物および/またはその製薬上許容される塩およびIKrチャンネル遮断剤の有効量を、製薬上許容されるビヒクル

10

20

30

40

50



および添加剤と一緒に含む医薬調製物。

【請求項 16】

活性化合物として、請求項 1～6 のいずれかに記載の式 I の化合物および / またはその製薬上許容される塩および I K s チャンネル遮断剤の有効量を、製薬上許容されるビヒクルおよび添加剤と一緒に含む医薬調製物。

【請求項 17】

活性化合物として、請求項 1～6 のいずれかに記載の式 I の化合物および / またはその製薬上許容される塩およびベータ遮断剤の有効量を、製薬上許容されるビヒクルおよび添加剤と一緒に含む医薬調製物。

【発明の詳細な説明】

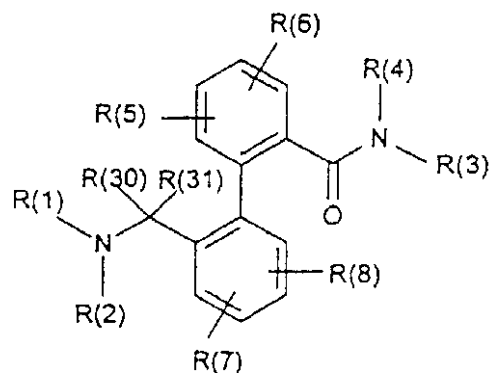
10

【0001】

【発明の分野】

本発明は、下記式 I

【化 2】



I

20

(式中、R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)、R(7)、R(8)、R(30)およびR(31)は以下に示す意味を有する)の化合物、その製造および使用、特にその医薬における使用に関する。

【0002】

本発明に係る式 I の化合物は、これまで知られていなかった。これらは、いわゆる K v 1 . 5 カリウムチャンネルに作用し、ヒト心房における「超高速活性化遅延型整流器 (ultra-rapidly activating delayed rectifier)」といわれるカリウム電流を阻害する。それ故にこれらの化合物は、新規な抗不整脈活性化合物として、特に心房不整脈、例えば心房細動 (A F) または心房粗動の処置および予防のために特に著しく適している。

30

【0003】

心房細動 (A F) および心房粗動は最も持続性の心不整脈である。この発生は加齢とともに増加し、例えば心臓発作のような致命的な続発症をしばしば引き起こす。A F は毎年約百万人のアメリカ人を冒し、アメリカで毎年 80,000 以上の卒中を引き起こす。現在慣用されているクラス I および III の抗不整脈剤は A F の再発率を低下させるが、その催不整脈性副作用のために限られた用途しか有しない。それ故に、心房不整脈を処置するためのより良好な医薬の開発に対して大きな医療上の要望がある (S. Nattel, Am. Heart J . 130, 1995, 1094-1106: "Newer developments in the management of atrial fibrillation")。

40

【0004】

大部分の上室性不整脈は、いわゆる「リエントリー」興奮波を受けやすいことが示された。このようなリエントリーは、心臓組織が遅い電導率を有すると同時に極めて短い不応期間を有するときに生じる。活動電位の延長により心筋不応時間を引き延ばすことは、不整脈を終わらせるかまたは不整脈の発生を防止するための認められた機構である (T. J. Coatsky ら, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129-140; "Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action")。活動電位の長さは、種々の K + チャンネルを経由して細

50

胞から流出する再分極化  $K^+$  電流の程度により本質的に決定される。ここで特に大きな重要性は、いわゆる「遅延型整流器」 $I_{K_r}$ に帰するものであり、これは3つの異なる成分： $I_{K_r}$ 、 $I_{K_s}$ および $I_{K_{ur}}$ からなる。

#### 【0005】

大部分の公知のクラスIII抗不整脈剤（例えばドフェチリド、E4031およびd-ソタロール）は、主にまたはもっぱら、高速活性化カリウムチャンネル $I_{K_r}$ を遮断し、これはヒト心室細胞および心房の両方で検出することができる。しかしながら、低心拍数または正常心拍数において、これらの化合物は増大した催不整脈性危険性を有し、特に「トルサード・ド・ポアント（多形性心室頻拍）」といわれる不整脈が観察される（D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B-49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy"）。頻度は低い場合によっては致命的なこの高い危険率に加えて、その作用が特に必要である頻脈状態における効力の減少が、 $I_{K_r}$ 遮断剤について認められている（「負の使用依存性」）。

#### 【0006】

これらの欠点の幾つかは、おそらく遅く活性化する成分（ $I_{K_s}$ ）の遮断剤により克服できるが、 $I_{K_s}$ チャンネル遮断剤を用いた臨床研究が知られていないので、その効力はこれまで確認されていない。

遅延型整流器の「特に高速で」活性化し、かつ極めて遅く不活性化する成分 $I_{K_{ur}}$ （=超高速活性化遅延型整流器）は $K_v 1.5$ チャンネルに相当し、ヒト心房の再分極期間において特に大きな役割を演じる。このように $I_{K_r}$ または $I_{K_s}$ の阻害と比較して、 $I_{K_{ur}}$ カリウム外部電流の阻害は、心房活動電位を延長するため、従って心房不整脈を終わらせるかまたは防止するための特に効果的な方法である。ヒト活動電位の数学モデルは、 $I_{K_{ur}}$ 遮断の正の効果が、とりわけ慢性心房再動の病理的状态において特に顕著であるべきであることを示唆している（M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477-489; "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model"）。

#### 【0007】

ヒト心室でも生じる $I_{K_r}$ および $I_{K_s}$ とは対照的に、 $I_{K_{ur}}$ は確かにヒト心房において重要な役割を演じるが、心室ではそうでない。この理由で、 $I_{K_r}$ または $I_{K_s}$ の遮断とは対照的に、 $I_{K_{ur}}$ 電流の阻害において、心室に対する催不整脈作用の危険性は最初から除外される（Z. Wang, et al., Circ. Res. 73, 1993, 1061-1076: "Sustained Depolarization-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes"; G.-R. Li et al., Circ. Res. 78, 1996, 689-696: "Evidence for Two Compounds of Delayed Rectifier  $K^+$  Current in Human Ventricular Myocytes"; G. J. Amos et al., J. Physiol. 491, 1996, 31-50: "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes"）。

#### 【0008】

しかしながら、 $I_{K_{ur}}$ 電流または $K_v 1.5$ チャンネルの選択的遮断により作用する抗不整脈剤は、以前は市場で入手できなかった。確かに多数の医薬活性化合物（例えばテディサミル、プピバカインまたはセルチンドール）に関して、 $K_v 1.5$ チャンネルに対する遮断作用は記載されたが、 $K_v 1.5$ 遮断は、それぞれの場合にこれらの物質の他の主要な作用に近い副作用を示すだけである。出願WO 98/18475およびWO 98/18476では、種々のピリダジノンおよびホスフィンオキシドを抗不整脈剤として使用することが特許請求されており、これらは $I_{K_{ur}}$ の遮断により作用するであろう。しかしながらこれらの同じ化合物は、始めは免疫抑制剤としても記載されていた（WO 96/25936）。これらの出願に記載された化合物は、本願発明に係る化合物とは構造が全く異なっている。

#### 【0009】

本発明者らは驚くべきことに、本明細書に記載する2-置換-1,1-ビフェニル-2-カルボキサミドが、ヒト $K_v 1.5$ チャンネルの効力ある遮断剤であることを見出した

10

20

30

40

50

これらの化合物を、洞調律の再確立（電氣的除細動）のために、先在する心房細動または粗動を終息させるのに使用することができる。さらにこれらの物質は、新たな粗動イベントの生成に対する感受性を減少させる（洞調律の保持、予防）。

本発明に係る化合物はこれまで知られていなかった。幾つかの構造上関連する化合物は *Helv. Chim. Acta* 1994 (70) 70およびそこで引用された参考資料に記載されている。しかしながら、そこに記載されたペプチド化合物（例えば化合物 A）については、カリウムチャンネル遮断活性は知られていない。さらに、この種の化合物は、多数のペプチド結合のため、抗不整脈剤として使用するには低すぎる代謝安定性を有するであろう。

COC(=O)CN(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)c1ccccc1Cc2ccccc2NC(=O)OC(C)(C)C

化合物 A

もう一つの類似化合物（化合物 B）は欧州特許出願 E P 0 6 2 0 2 1 6 に記載されている。化合物 B および該出願の他の全ての化合物は、R (3) の位置に特別な置換基（例えばベンゾイル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン）を有するが、これは本願発明に係る化合物には含まれていない。E P 0 6 2 0 2 1 6 に記載された化合物はバソプレシン拮抗剤として作用し、従って本明細書に記載する K v 1.5 チャンネルの遮断剤とは全く異なる生物学的活性を有する。

CC(=O)NCC1=CC=C(C(=C1)C(=O)Nc2ccccc2)C(=O)Nc3ccc(cc3)C(=O)N4C=CC5=C4C=CC=CC5

化合物 B

本発明は、下記式 I

# I

R (1)はC (O) O R (9)、S O<sub>2</sub> R (10)、C O R (11)、C (O) N R (12) R (13)またはC (S) N R (12) R (13)であり；

R (9)は $C_xH_{2x}$  - R (14)であり；

xは0、1、2、3または4であり；

ここで、R (14)がOR (15)または $SO_2Me$ であるならば、xは0であることができず；

R (14)は1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8、9、10または11個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $CF_3$ 、 $C_2F_5$ 、 $C_3F_7$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、OR (15)、 $SO_2Me$ 、フェニル、ナフチル、ピフェニリル、フリル、チエニルまたは1、2、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、ナフチル、ピフェニリル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基は非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

【0013】

R (15)は1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル、 $CF_3$ 、または非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されたフェニルであり；

R (10)、R (11)およびR (12)は互いに独立して、R (9)で定義したとおりであり；

R (13)は水素、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたは $CF_3$ であり；

R (2)は水素、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたは $CF_3$ であり；

R (3)は $C_yH_{2y}$  - R (16)であり；

yは0、1、2、3または4であり、

ここで、R (16)がOR (17)または $SO_2Me$ であるならば、yは0であることができず、

R (16)は1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8、9、10または11個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $CF_3$ 、 $C_2F_5$ 、 $C_3F_7$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、OR (17)、 $SO_2Me$ 、フェニル、ナフチル、フリル、チエニルまたは1、2、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、

【0014】

ここで、フェニル、ナフチル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基は非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

R (17)は水素、1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $CF_3$ 、フェニルまたは2 - 、3 - または4 - ピリジルであり、

ここで、フェニルまたは2 - 、3 - または4 - ピリジルは非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

または

R (3)はC H R (18) R (19)であり；

R (18)は水素または $C_z H_{2z}$  - R (16)であり、ここで、R (16)は上記で定義したとおりであり；

z は 0、1、2 または 3 であり；

R (19)はC O O H、C O N H<sub>2</sub>、C O N R (20) R (21)、C O O R (22)、C H<sub>2</sub> O Hであり；

R (20)は水素、1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキル、 $C_v H_{2v}$  - C F<sub>3</sub> または  $C_w H_{2w}$  - フェニルであり、

ここで、フェニル環は非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、C F<sub>3</sub>、O C F<sub>3</sub>、N O<sub>2</sub>、C N、C O O M e、C O N H<sub>2</sub>、C O M e、N H<sub>2</sub>、O H、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

#### 【 0 0 1 5 】

v は 0、1、2 または 3 であり；

w は 0、1、2 または 3 であり；

R (21)は水素または1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (22)は1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (4)は水素、1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルキルまたはC F<sub>3</sub>であり；

または

R (3)およびR (4)は一緒になって、4 または 5 個のメチレン基の鎖であり、その1 個のメチレン基は - O -、- S -、- N H -、- N (メチル) - または - N (ベンジル) - で置き換えられていてもよく；

R (5)、R (6)、R (7)およびR (8)は互いに独立して、水素、F、Cl、Br、I、C F<sub>3</sub>、N O<sub>2</sub>、C N、C O O M e、C O N H<sub>2</sub>、C O M e、N H<sub>2</sub>、O H、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノであり；

R (30)およびR (31)は互いに独立して、水素または1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキルであり；

または

R (30)およびR (31)は一緒になって、2 個のメチレン基の鎖である ]

の化合物およびその製薬上許容される塩に関する。

#### 【 0 0 1 6 】

好ましい式 I の化合物は、

R (1)がC (O) O R (9)、S O<sub>2</sub> R (10)、C O R (11)またはC (O) N R (12) R (13)であり；

R (9)が $C_x H_{2x}$  - R (14)であり；

x が 0、1、2、3 または 4 であり；

ここで、R (14)がO R (15)であるならば、x は 0 であることができず；

R (14)が1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、C F<sub>3</sub>、C<sub>2</sub> F<sub>5</sub>、O C F<sub>3</sub>、O R (15)、フェニル、フリル、チエニルまたは1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたはF、Cl、Br、C F<sub>3</sub>、N O<sub>2</sub>、C N、C O O M e、C O N H<sub>2</sub>、C O M e、N H<sub>2</sub>、O H、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R (15)が1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5 または 6 個

10

20

30

40

50

の炭素原子を有するシクロアルキル、 $\text{CF}_3$ またはフェニルであり、  
このフェニルが非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

R(10)、R(11)およびR(12)が

互いに独立して、R(9)で定義したとおりであり；

R(13)が水素、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたは $\text{CF}_3$ であり；

【0017】

R(2)が水素、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたは $\text{CF}_3$ であり；

R(3)が $\text{C}_y\text{H}_{2y}$ -R(16)であり；

yが0、1、2、3または4であり、

ここで、R(16)がOR(17)であるならば、yは0であることができず；

R(16)が1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_2\text{F}_5$ 、OR(17)、フェニル、フリル、チエニルまたは1、2、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するN-含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、フリル、チエニルおよびN-含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

R(17)が1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、フェニルまたは2-、3-または4-ピリジルであり、

ここで、フェニルまたは2-、3-または4-ピリジルが非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

または

R(3)が $\text{CHR}$ (18)R(19)であり；

R(18)が水素または $\text{C}_z\text{H}_{2z}$ -R(16)であり、ここで、R(16)が上記請求項1で定義したとおりであり；

zが0、1、2または3であり；

【0018】

R(19)が $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONR}$ (20)R(21)、 $\text{COOR}$ (22)、 $\text{CH}_2\text{OH}$ であり；

R(20)が水素、1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキル、 $\text{C}_v\text{H}_{2v}$ - $\text{CF}_3$ または $\text{C}_w\text{H}_{2w}$ -フェニルであり、

ここで、フェニル環が非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

vが0、1、2または3であり；

wが0、1、2または3であり；

R(21)が水素または1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキルであり；

R(22)が1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキルであり；

10

20

30

40

50

R (4)が水素、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルまたは $\text{CF}_3$ であり；

R (5)、R (6)、R (7)およびR (8)が互いに独立して、水素、F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノであり；  
R (30)およびR (31)が互いに独立して、水素または1、2または3個の炭素原子を有するアルキルであり；

または

R (30)およびR (31)が一緒になって、2個のメチレン基の鎖である化合物およびその製薬上許容される塩である。

10

# 【0019】

特に好ましい式Iの化合物は、

R (1)が $\text{C}(\text{O})\text{OR}$  (9)、 $\text{SO}_2\text{R}$  (10)、 $\text{COR}$  (11)または $\text{C}(\text{O})\text{NR}$  (12) R (13)であり；

R (9)が $\text{C}_x\text{H}_{2x} - \text{R}$  (14)であり；

xが0、1、2、3または4であり；

ここで、R (14)がOR (15)であるならば、xは0であることができず；

R (14)が3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、OR (15)、フェニル、フリル、チエニルまたは3、4または5個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、

20

ここで、フェニル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

R (15)が1または2個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル、 $\text{CF}_3$ またはフェニルであり、

このフェニルが非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

30

R (10)、R (11)およびR (12)が互いに独立して、R (9)で定義したとおりであり；

R (13)が水素であり；

R (2)が水素または1、2または3個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (3)が $\text{CHR}$  (18) R (19)であり；

# 【0020】

R (18)が水素または $\text{C}_z\text{H}_{2z} - \text{R}$  (16)であり；

zが0、1、2または3であり；

R (19)が $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONR}$  (20) R (21)、 $\text{COOR}$  (22)または $\text{CH}_2\text{OH}$ であり；

40

R (20)が水素、1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキル、 $\text{C}_v\text{H}_{2v} - \text{CF}_3$ または $\text{C}_w\text{H}_{2w} - \text{フェニル}$ であり、

ここで、フェニル環が非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COMe}$ 、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

vが0、1、2または3であり；

wが0、1、2または3であり；

R (21)が水素または1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキルであり；

50

R (22)が1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (16)が1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、OR (17)、フェニル、フリル、チエニルまたは3、4または5個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、ここで、フェニル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

R (17)が1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、フェニルまたは2 - 、3 - または4 - ピリジルであり、

【0021】

ここで、フェニルまたは2 - 、3 - または4 - ピリジルが非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

R (4)が水素、または1または2個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (5)、R (6)、R (7)およびR (8)が互いに独立して、水素、F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノであり；

R (30)およびR (31)が互いに独立して、水素またはメチルであり；

または

R (30)およびR (31)が一緒になって、2個のメチレン基の鎖である；

化合物およびその製薬上許容される塩である。

【0022】

特に好ましい式Iの化合物はまた、

R (1)がC(O)OR (9)、SO<sub>2</sub>R (10)、COR (11)またはC(O)NR (12)R (13)であり；

R (9)がC<sub>x</sub>H<sub>2x</sub> - R (14)であり；

xが0、1、2、3または4であり；

ここで、R (14)がOR (15)であるならば、xは0であることができず；

R (14)が1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $\text{CF}_3$ 、OR (15)、フェニル、フリル、チエニルまたは3、4または5個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、

【0023】

ここで、フェニル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

R (15)が1または2個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル、 $\text{CF}_3$ またはフェニルであり、

このフェニルが非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

R (10)、R (11)およびR (12)が互いに独立して、R (9)で定義したとおりであり；



R (13)が水素であり；

R (2)が水素または1、2または3個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (3)が $C_yH_{2y} - R(16)$ であり；

yが0、1、2、3または4であり、

ここで、R (16)がOR (17)であるならば、yは0であることができず；

R (16)が1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $CF_3$ 、OR (17)、フェニル、フリル、チエニルまたは3、4または5個の炭素原子を有するN - 含有ヘテロ芳香族基であり、

ここで、フェニル、フリル、チエニルおよびN - 含有ヘテロ芳香族基が非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

【0024】

R (17)が1、2、3、4または5個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $CF_3$ 、フェニルまたは2 - 、3 - または4 - ピリジルであり、

ここで、フェニルまたは2 - 、3 - または4 - ピリジルが非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、OH、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3または4個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

R (4)が水素、または1または2個の炭素原子を有するアルキルであり；

R (5)、R (6)、R (7)およびR (8)が互いに独立して、水素、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、1または2個の炭素原子を有するアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノであり；

R (30)およびR (31)が互いに独立して、水素またはメチルであり；

または

R (30)およびR (31)が一緒になって、2個のメチレン基の鎖である；

化合物およびその製薬上許容される塩である。

【0025】

極めて特に好ましい式Iの化合物は、

R (1)がC(O)OR (9)、SO<sub>2</sub>R (10)、COR (11)またはC(O)NR (12)R (13)であり；

R (9)が $C_xH_{2x} - R(14)$ であり；

xが0、1、2または3であり；

R (14)が1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $CF_3$ 、フェニルまたはピリジルであり、

、

ここで、フェニルおよびピリジルが非置換であるかまたはF、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、OH、1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、および1または2個の炭素原子を有するアルコキシからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されており；

【0026】

R (10)、R (11)およびR (12)が互いに独立して、R (9)で定義したとおりであり；

R (13)が水素であり；

R (2)が水素であり；

R (3)が $C_yH_{2y} - R(16)$ であり；

yが0、1または2であり、

R (16)が1、2または3個の炭素原子を有するアルキル、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 $CF_3$ 、フェニルまたはピリジルであり、

ここで、フェニルおよびピリジルが非置換であるかまたは F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、および 1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されており；

R (4) が水素であり；

R (5)、R (6)、R (7) および R (8) が互いに独立して、水素、F、CF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、または 1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシであり；

R (30) および R (31) が互いに独立して、水素またはメチルであり；

または

R (30) および R (31) が一緒になって、2 個のメチレン基の鎖である；

化合物およびその製薬上許容される塩である。

10

#### 【0027】

とりわけ好ましい式 I の化合物は、

R (1) が C(O)OR (9) または COR (11) であり；

R (9) が C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub> - R (14) であり；

x が 0、1、2 または 3 であり；

R (14) が 5 または 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基またはフェニルであり、

ここで、フェニルが非置換であるかまたは F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、および 1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されており；

20

R (11) が R (9) で定義したとおりであり；

R (2) が水素であり；

R (3) が C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub> - R (16) であり；

y が 0、1 または 2 であり、

R (16) が 1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、5 または 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、CF<sub>3</sub>、フェニルまたはピリジルであり、

ここで、フェニルおよびピリジルが非置換であるかまたは F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、および 1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されており；

R (4) が水素であり；

30

R (5)、R (6)、R (7) および R (8) が互いに独立して、水素、F、CF<sub>3</sub>、1、2 または 3 個の炭素原子を有するアルキル、または 1 または 2 個の炭素原子を有するアルコキシであり；

R (30) および R (31) が互いに独立して、水素である；

化合物およびその製薬上許容される塩である。

#### 【0028】

アルキル基およびアルキレン基は直鎖状であっても分枝状であってもよい。これは式 C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>、C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>、C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>、C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub> および C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub> のアルキレン基にも当てはまる。アルキル基およびアルキレン基は、これらが置換されているかまたは他の基に含まれている場合、例えばアルコキシ基またはフッ素化アルキル基中に含まれている場合にも、直鎖状であっても分枝状であってもよい。アルキル基の例は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、3,3 - ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシルである。これらの基から誘導される 2 価の基、例えばメチレン、1,1 - エチレン、1,2 - エチレン、1,1 - プロピレン、1,2 - プロピレン、2,2 - プロピレン、1,3 - プロピレン、1,1 - ブチレン、1,4 - ブチレン、1,5 - ペンチレン、2,2 - ジメチル - 1,3 - プロピレン、1,6 - ヘキシレンなどが、アルキレン基の例である。

40

#### 【0029】

50

シクロアルキル基も同様に分枝状であってもよい。3～11個の炭素原子を有するシクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロペンチル、2-メチルシクロブチル、3-メチルシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、3-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、メンチル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどである。

#### 【0030】

1、2、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有するN-含有ヘテロ芳香族基は、1-、2-または3-ピロリル、1-、2-、4-または5-イミダゾリル、1-、3-、4-または5-ピラゾリル、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-または-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-または-5-イル、1-または5-テトラゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-または-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-または-5-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イルまたは-5-イル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、1,3,4-チアジアゾール-2-または-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-または-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-または-5-イル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-、5-または6-ピリミジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル、1-、2-、4-または5-ベンズイミダゾリル、1-、3-、4-、5-、6-または7-インダゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-キノリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-または8-イソキノリル、2-、4-、5-、6-、7-または8-キナゾリニル、3-、4-、5-、6-、7-または8-シンノリル、2-、3-、5-、6-、7-または8-キノキサリニル、1-、4-、5-、6-、7-または8-フトラジニルである。これらの化合物の相当するN-オキシド、すなわち例えば1-オキシ-2-、-3-または-4-ピリジルも、さらに包含される。

#### 【0031】

N-含有ヘテロ環ピロリル、イミダゾリル、キノリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニルおよびピリダジニルが特に好ましい。ピリジルは2-、3-または4-ピリジルの何れかである。チエニルは2-または3-チエニルの何れかである。フリルは2-または3-フリルの何れかである。

#### 【0032】

モノ置換フェニル基は2、3または4位で、ジ置換フェニル基は2,3、2,4、2,5、2,6、3,4または3,5位で、トリ置換フェニル基は2,3,4、2,3,5、2,3,6、2,4,5、2,4,6または3,4,5位で置換されていることができる。同じことは同様にN-含有ヘテロ芳香族基、チオフェンまたはフリル基にも当てはまる。

#### 【0033】

基がジ-またはトリ置換されている場合、これらの置換基は同一であっても異なってもよい。

R(3)およびR(4)が一緒になって4または5個のメチレン基の鎖であり、その1つのメチレン基が-O-、-S-、-NH-などで置き換えられていてもよい場合、これらの基は式Iの窒素原子と一緒に、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンなどのような5員または6員の窒素ヘテロ環を形成する。

#### 【0034】

式Iの化合物が1個またはそれ以上の酸性基または塩基性基、または1個またはそれ以上の塩基性ヘテロ環を有する場合、本発明はまた、相当する生理的または毒物学的に許容される塩、特に製薬上利用可能な塩を包含する。酸性基、例えば1個またはそれ以上のCOOHを有する式Iの化合物を、例えばアルカリ金属塩、好ましくはナトリウム塩またはまたはカリウム塩として、またはアルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩として、またはアンモニウム塩、例えばアンモニアまたは有機アミンまたはアミノ

10

20

30

40

50

酸との塩として使用できる。1個またはそれ以上の塩基性基、すなわちプロトン化可能な基を有するか、または1個またはそれ以上の塩基性ヘテロ環を有する式Iの化合物は、これらと無機酸または有機酸との生理的に許容される酸付加塩の形態で、例えば塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩などとして使用することもできる。式Iの化合物が酸性基および塩基性基を分子中に同時に有する場合、本発明は、上記の塩の形態に加えて、内部塩、いわゆるベタインをも包含する。塩は式Iの化合物から慣用方法に従って、例えば溶剤または分散剤中で酸または塩基と混合することにより、またはその代わりに他の塩から陰イオン交換により得ることができる。

#### 【0035】

それらが適切に置換されているならば、式Iの化合物は立体異性体形態で存在することができる。式Iの化合物が1個またはそれ以上の不斉中心を有する場合、これらは互いに独立して、S配置またはR配置を有することができる。本発明は、全ての可能な立体異性体、例えばエナンチオマーまたはジアステレオマー、および2種またはそれ以上の立体異性体形態、例えばエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの任意の所望の比率の混合物を包含する。従って本発明は、例えば左旋性または右旋性の対掌体の両方としてエナンチオマー的に純粋な形態、そしてまた、2つのエナンチオマーの異なる比率の混合物の形態、またはラセミ体の形態にあるエナンチオマーを包含する。所望により、個々の立体異性体は、慣用法による混合物の分割により、または例えば立体選択的合成により製造することができる。移動性水素原子が存在する場合、本発明はまた、式Iの化合物の全ての互変異性体を包含する。

#### 【0036】

式Iの化合物は種々の化学的方法で製造することができ、これらの方法は同様に本発明に包含される。幾つかの典型的な経路を、以下にスキーム1、2、3および4として示す反応順序で概説する。ここで用いられる基R(1)~R(8)はそれぞれの場合に、以下で別に述べない限り上記で定義したとおりである。

#### 【0037】

従ってスキーム1によれば、例えば市販されているかまたは文献から公知である前駆体としての式IIのジフェン酸無水物誘導体から出発して、式Iの化合物が得られる。Tetrahedron 45 (1989) 1365-1376 に記載されたように、水素化ホウ素ナトリウムを用いる化合物IIの還元続くカリウムフタルイミドとの反応により、式IVのビフェニルカルボン酸が得られる。式HN R(3) R(4)のアミンとのカップリングに続くフタルイミドのヒドラジノリシスにより、式VIのアミノメチル化合物が得られ、これから式R(1)-Xの好適な誘導体との反応により、R(2)が水素であり、R(1)、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)、R(7)およびR(8)が上記の意味を有する本発明に係る式Iの化合物が得られる。次いで式R(2)Y(ここでYは非核脱離基、例えばCl、BrまたはIである)の好適なアルキル化剤を用いてアルキル化すると、R(2)が1~4個の炭素原子を有するアルキルである相当する式Iの化合物が得られる。

#### 【0038】

その代わりに、式IVのビフェニルカルボン酸をヒドラジノリシスにより、式VIIのアミノカルボン酸に変換することもでき、次いでこれを、アミノ基を式R(1)-XおよびR(2)-Yの化合物と反応させ、続いてカルボン酸を式HN R(3) R(4)のアミンでアミド化することにより、本発明に係る式Iの化合物を得ることができる(スキーム2)。

#### 【0039】

幾つかの場合には、前記方法の一つにより、R(9)が例えばtert-ブチルまたはベンジルのような容易に除去できる基である式Iaの化合物(スキーム3)を最初に製造することが有用な場合がある。相当する保護基を、例えばBoc基の場合はトリフルオロ酢酸を用いて除去した後に、またはベンジロキシカルボニル基の場合は接触水素化により除去した後に式IXの化合物が得られ、これを次いで式R(1)-Xの化合物と反応させることにより本発明に係る式Iの化合物に変換することができる。

## 【 0 0 4 0 】

本発明に係る化合物を製造する別の可能性は、式 X の臭化またはヨウ化フェニルと式 XI のフェニルボロン酸とのパラジウム触媒カップリングからなり (Suzuki coupling; スキーム 4)、この反応は例えば触媒として  $\text{Pd}[(\text{PPh})_3]_4$ 、塩基として炭酸ナトリウムおよび溶剤として 1, 2 - ジメトキシエタンの存在下に行うことができる。R (9) が例えば tert - ブチルまたはベンジルのような容易に除去できる基であるならば、式 I b の化合物を次いで上記およびスキーム 3 に記載するようにして、本発明に係る式 I の他の化合物に変換することができる。

## 【 0 0 4 1 】

式 IX の必要なボロン酸は、Z が水素、臭素またはヨウ素である式 XII の化合物から、オルトリチウム化または金属 - ハロゲン交換した後、トリメチルボレートと反応させることにより得ることができる。

上記の式 VI、VII および IX の化合物と式 R (1) - X の化合物との反応は、アミンをカルボキサミド、スルホンアミド、カルバメート、尿素またはチオ尿素誘導体に変換する公知の変換法に相当する。ここで基 X は、例えば F、Cl、Br、イミダゾール、O - サクシニミドなどのような好適な非核脱離基である。

## 【 0 0 4 2 】

R (1) が C (O) O R (9) である式 I または VIII の化合物、すなわちカルバメートを製造するためには、例えば X が塩素または O - スクシニミドである式 R (1) - X の化合物、すなわちクロロホルメートまたはスクシニミドカルボネートが用いられる。

## 【 0 0 4 3 】

R (1) が S O<sub>2</sub> R (10) である式 I または VIII の化合物、すなわちスルホンアミドを製造するためには、原則として、X が塩素である式 R (1) - X の化合物、すなわちスルホニルクロリドが用いられる。

R (1) が C O R (11) である式 I または VIII の化合物、すなわちカルボキサミドを製造するためには、例えば X が塩素、イミダゾールまたはアセトキシである式 R (1) - X の化合物、すなわちカルボニルクロリド、カルボン酸イミダゾリドまたは混合無水物が用いられる。しかしながら、式 R (1) - O H の遊離酸を、カルボジイミドまたは T O T U のようなウロニウム塩などの好適な縮合剤の存在下に用いることもできる。

## 【 0 0 4 4 】

R (1) が C O N R (12) R (13) または C (S) N R (12) R (13) である式 I または VIII の化合物、すなわち尿素またはチオ尿素を製造するためには、式 R (1) - X の化合物の代わりに式 R (12) N (= C = O) または R (12) N (= C = S) の化合物、すなわちイソシアネートまたはイソチオシアネートを用いることも可能である。

## 【 0 0 4 5 】

式 IV または VIII の化合物と式 H N R (3) R (4) のアミンとの上記の反応は、カルボン酸をカルボキサミドに変換する公知の変換法に相当する。これらの反応を行うための多くの方法が文献に記載されている。これらの反応は、カルボン酸を例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) で、適切ならばヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) またはジメチルアミノピリジン (DMAp) を加えて活性化するか、または O - [(シアノ (エトキシカルボニル) メチレン) アミノ] - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TOTTU) で活性化することにより、特に有利に行うことができる。しかしながら公知方法に従って最初に反応性酸誘導体を、例えば、式 IV または VIII のカルボン酸と例えば S O C l<sub>2</sub> のような無機酸ハライドとの反応により酸クロリドを、またはカルボニルイミダゾールとの反応により酸イミダゾリドを合成することもでき、次いでこれらを式 H N R (3) R (4) のアミンと、適切ならば補助塩基を加えて反応させる。

全ての手順において、分子中の官能基を特定の反応工程において一次的に保護することが適切な場合がある。このような保護基の技術は当業者によく知られている。問題の基のための保護基の選択、および保護基を導入および除去する方法は文献に記載されており、必要に応じて各場合に容易に適合させることができる。

10

20

30

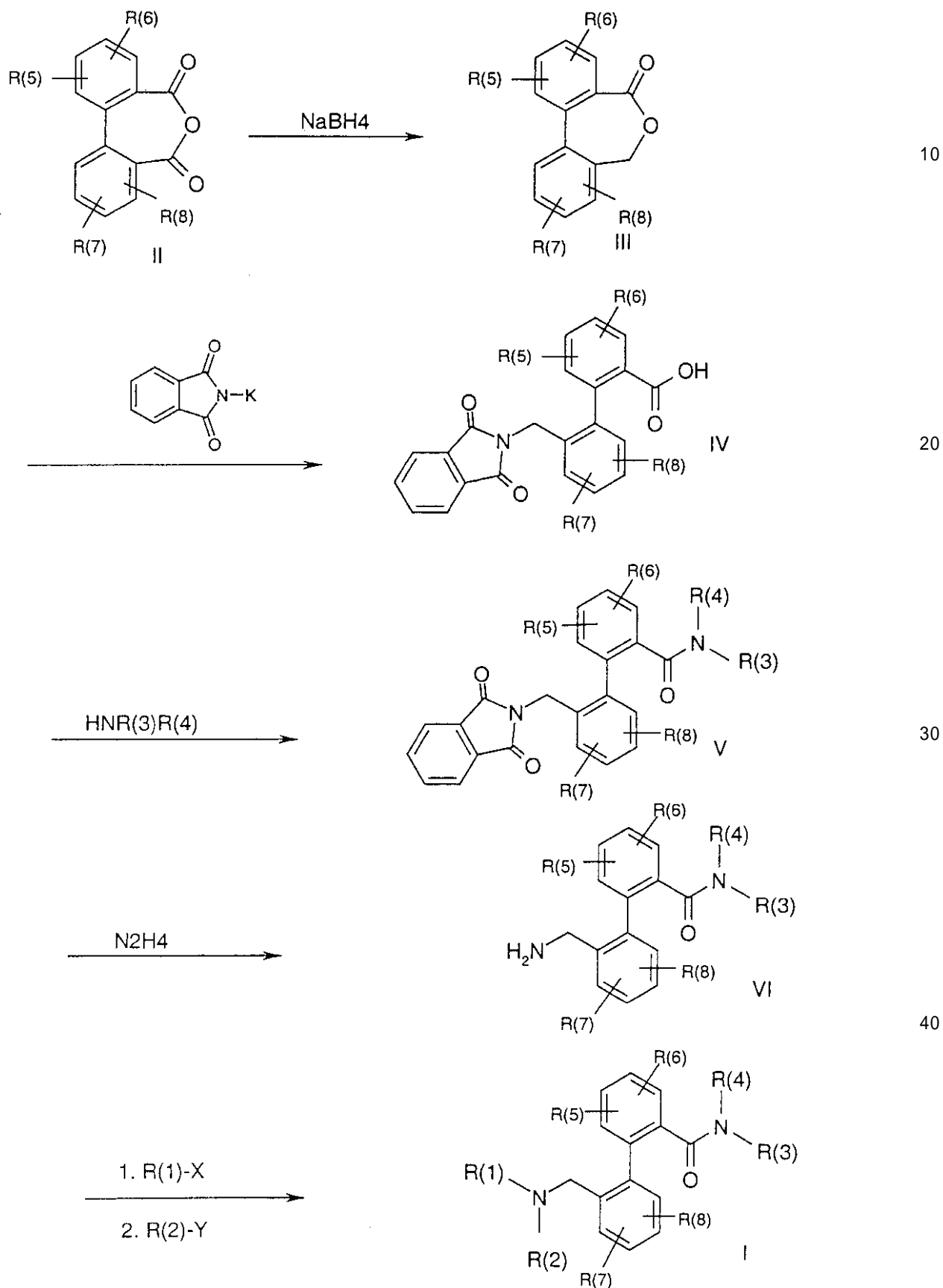
40

50

【 0 0 4 6 】

【 化 6 】

スキーム 1 :



10

20

30

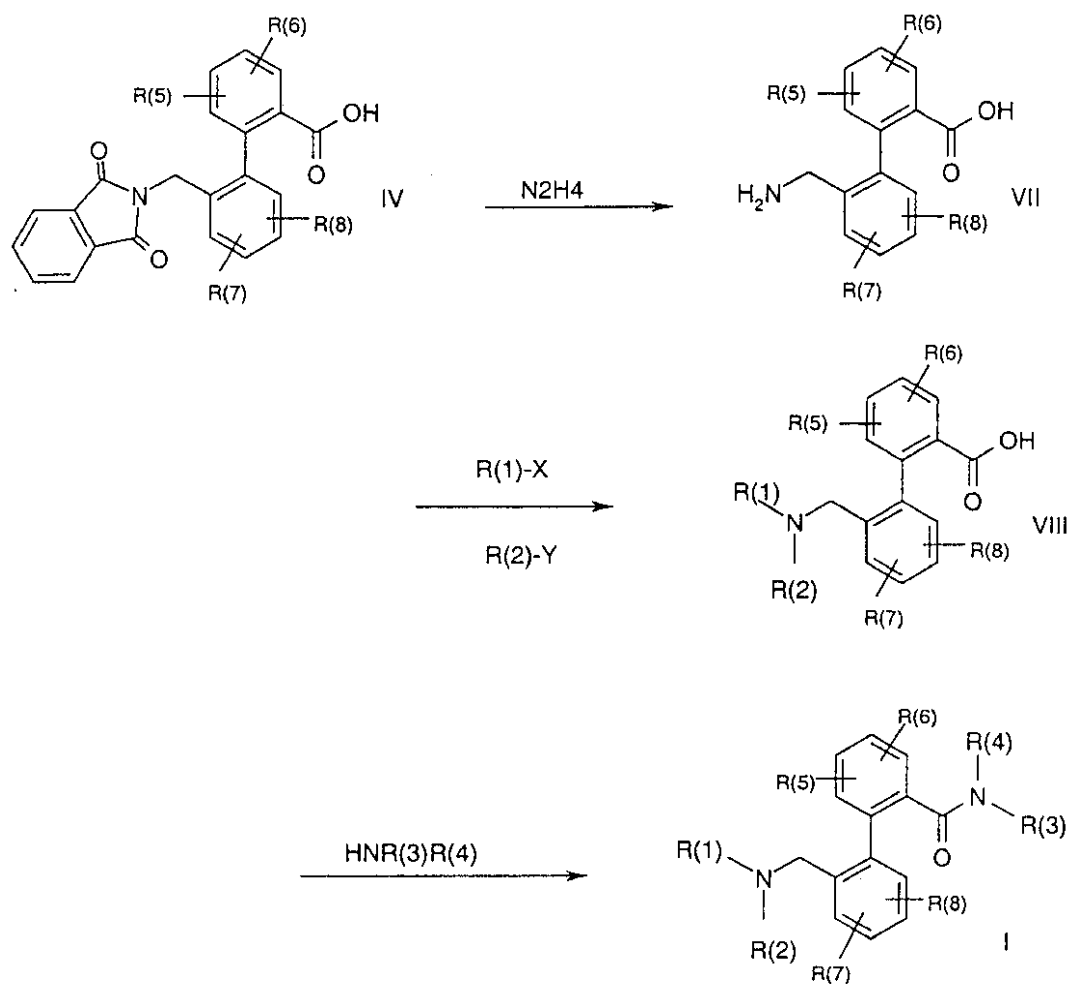
40

50

【 0 0 4 7 】

【 化 7 】

スキーム 2 :



10

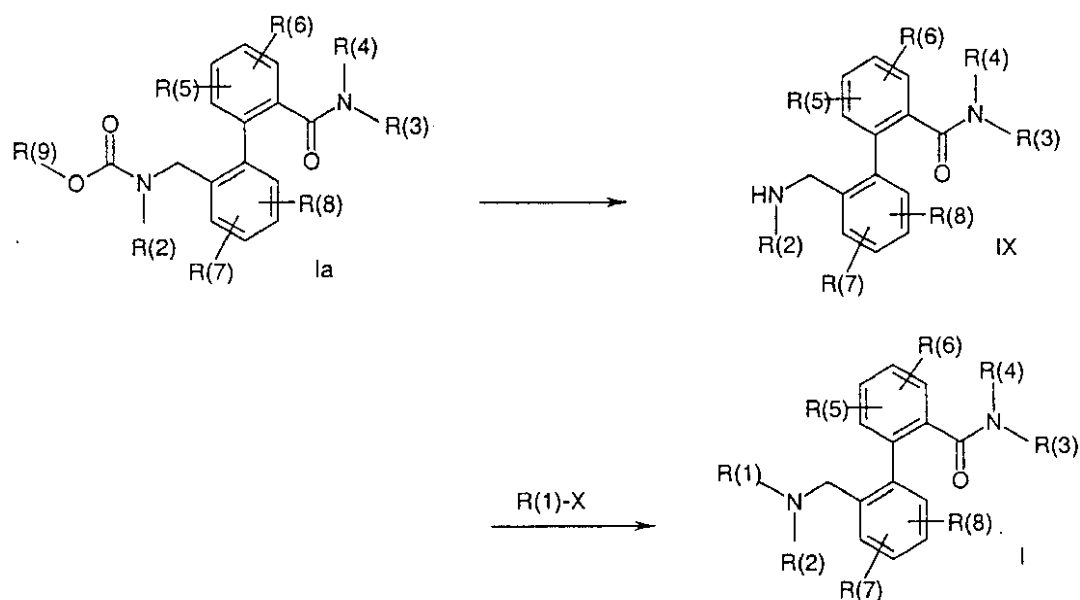
20

30

【 0 0 4 8 】

【 化 8 】

## スキーム 3 :



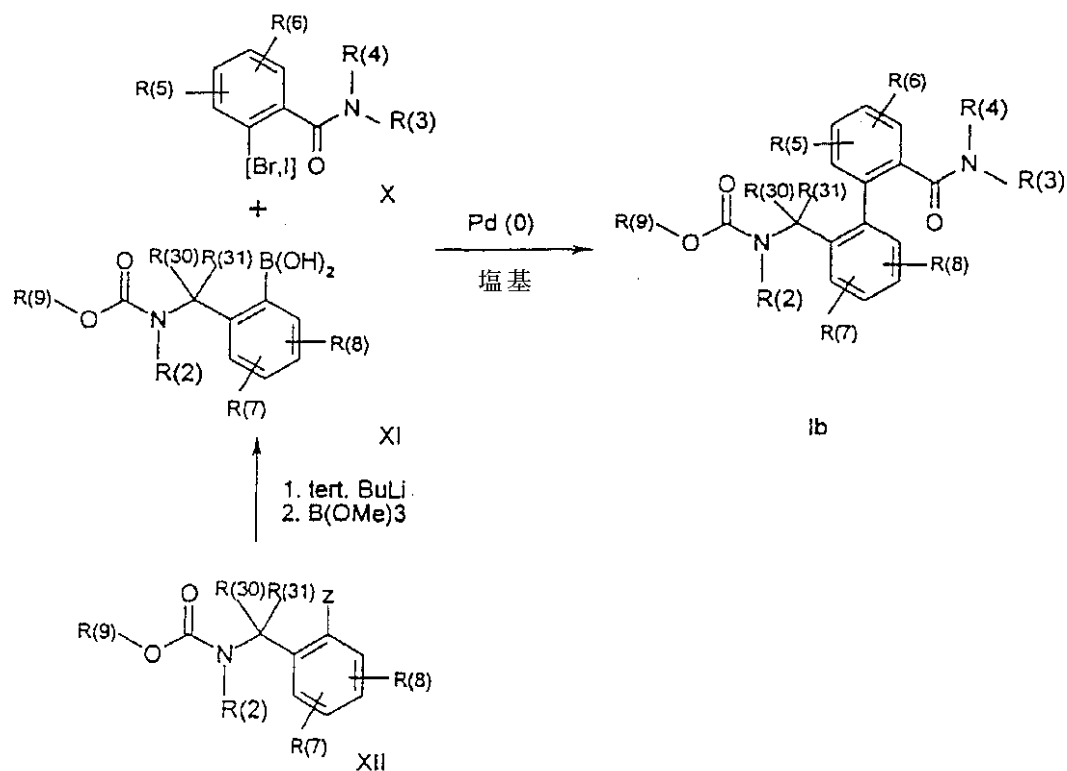
10

【 0 0 4 9 】

20

【 化 9 】

## スキーム 4 :



30

40

【 0 0 5 0 】

本発明に係る式 I の化合物およびその生理的に許容される塩を、単独で、相互の混合物として、または医薬調製物の形態で、動物、好ましくは哺乳類、特にヒトに医薬として使用することができる。本発明はまた、医薬として使用するための式 I の化合物およびその生理的に許容される塩、上記症候群の治療および予防におけるその使用、およびこのための医薬および K + チャンネル遮断作用を有する医薬を製造するためのその使用に関する。本

50



発明はさらに、製薬上無害な慣用のビヒクルおよび賦形剤に加えて、活性成分として、少なくとも1種の式Iの化合物および/またはその生理的に許容される塩の有効量を含む医薬調製物に関する。医薬組成物は通常0.1~90重量%の式Iの化合物および/またはその生理的に許容される塩を含有する。医薬組成物は本来公知の方法で製造できる。この目的のために、式Iの化合物および/またはその生理的に許容される塩を、1種またはそれ以上の固体または液体の製薬用のビヒクルおよび/または賦形剤と一緒に、所望により他の医薬活性化合物と組み合わせて、好適な投与形態または用量形態となし、これらは次いでヒト用医薬または動物医薬として使用できる。

#### 【0051】

本発明に係る式Iの化合物および/またはその生理的に許容される塩を含む医薬は、経口的に、非経口的に例えば静脈内、直腸内に、吸入により、または局所的に投与することができ、好ましい投与は各場合に、例えば処置すべき疾患の個々の形態に依存する。

#### 【0052】

当業者は専門知識に基づいて、どの賦形剤が所望の医薬処方物に適しているかをよく知っている。溶剤、ゲル形成剤、坐剤基剤、錠剤賦形剤および他の活性化合物担体に加えて、例えば酸化防止剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、矯味矯臭剤、保存剤、可溶化剤、デポー効果達成剤、緩衝物質または着色剤を用いることが可能である。

#### 【0053】

有利な治療作用を得るために、式Iの化合物を他の医薬活性化合物と組み合わせることもできる。従って心血管疾患の処置において、心血管活性を有する物質との有利な組み合わせが可能である。心血管障害にとって有利なこの種の可能な組み合わせパートナーは、例えば他の抗不整脈剤、すなわち例えば $IK_r$ または $IK_{AT}$ チャンネル遮断剤、例えばドフェチリドのようなクラスI、クラスIIまたはクラスIIIの抗不整脈剤、またはさらにACE阻害剤（例えばエナラプリル、カプトプリル、ラミプリル）のような血圧低下物質、アンギオテンシン拮抗剤、 $K^+$ チャンネル活性化剤、そしてまた、アルファ-およびベータ-受容体遮断剤だけでなく、交感神経作用化合物およびアドレナリン活性を有する化合物、ならびに $Na^+/H^+$ 交換阻害剤、カルシウムチャンネル拮抗剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、および例えばジギタリスグリコシダーゼまたは利尿剤のような正の変力性作用を有する他の物質である。

#### 【0054】

経口投与形態のためには、活性化合物をそれに適する添加剤、例えばビヒクル、安定剤または不活性希釈剤と混合し、慣用法で好適な投与形態、例えば錠剤、被覆錠剤、硬質ゼラチンカプセル、水性、アルコール性または油性の溶液にする。使用できる不活性担体は、例えばアラビアゴム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、乳糖、ブドウ糖または澱粉、特にトウモロコシ澱粉である。この場合、製造は乾燥および湿潤顆粒の両方として行うことができる。好適な油性ビヒクルまたは溶剤は、例えば植物油または動物油、例えばヒマワリ油またはタラ肝油である。水溶液またはアルコール性溶液に適する溶剤は、例えば水、エタノール、糖溶液またはこれらの混合物である。他の投与形態のためにも、他の賦形剤は、例えばポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールである。

#### 【0055】

皮下または静脈内投与のためには、活性化合物を、所望によりそのために慣用される物質、例えば可溶化剤、乳化剤または他の賦形剤とともに、溶液、懸濁液またはエマルジョンにする。式Iの化合物およびその生理的に許容される塩を凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物を例えば注射または注入処方物の製造に使用することもできる。好適な溶剤は、例えばエタノール、プロパノール、グリセロール、そしてまた、さらに糖溶液、例えばブドウ糖またはマンニトール溶液、またはその代わりに上記の種々の溶剤の混合物である。

#### 【0056】

エアゾールまたはスプレーの形態で投与するのに適する医薬組成物は、例えば、製薬上許容される溶剤、例えば特にエタノールまたは水、またはこれらの溶剤の混合物中に、式I

10

20

30

40

50

の活性化化合物またはその生理的に許容される塩を含む溶液、懸濁液またはエマルジョンである。必要ならば処方物は他の製薬用の賦形剤、例えば界面活性剤、乳化剤および安定剤、および噴射剤を含有することもできる。このような調製物は活性化化合物を通常は約 0.1 ~ 10、特に約 0.3 ~ 3 重量%の濃度で含有する。

#### 【0057】

投与すべき式 I の活性化化合物またはその生理的に許容される塩の用量は個々の場合に依存し、最適作用にとって慣用されるように各場合の条件に対して調節すべきである。従ってこれはもちろん、治療または予防のために各場合に用いられる化合物の投与頻度および作用の効力および持続性に依存するが、処置すべき病気の性質および重さ、および処置すべきヒトおよび動物の個々の応答性、および急性または予防のための処置であるかどうか

10

#### 【0058】

実験の部

略語のリスト

C D I      カルボニルジイミダゾール  
D I C      ジイソプロピルカルボジイミド  
D M A P    4 - ジメチルアミノピリジン  
D M F      N, N - ジメチルホルムアミド  
E D A C    塩酸 N - エチル - N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド  
E A        酢酸エチル  
m . p .    融点 ( 別に述べないならば、精製していない粗生成物の融点を記載する ; それぞれの純粋な物質の融点は必ず顕著に高くなる )  
H O B T    1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール  
in vac.    真空中  
S          溶剤  
M e        メチル  
R T        室温  
T H F      テトラヒドロフラン  
T O T U    O - [ ( シアノ ( エトキシカルボニル ) メチレン ) アミノ ] - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート

20

30

#### 【0059】

前駆体 1

7 H - ジベンゾ [ c, e ] オキセピン - 5 - オン

水素化ホウ素ナトリウム 9.0 g ( 0.24 mol ) を、D M F 220 ml 中のジフェン酸無水物 50.0 g ( 0.22 mol ) の懸濁液に 5 で 10 分間かけて少量ずつ加えた。R T で 1 時間攪拌した後、反応混合物を 6 M 塩酸 220 ml 上に注ぎ、水 750 ml で希釈し、2 時間攪拌した。析出した沈殿を吸引濾別し、7 H - ジベンゾ [ c, e ] オキセピン - 5 - オン 35.0 g を得た ; m . p . 131 。

40

#### 【0060】

前駆体 2

2 - フタロイミドメチルピフェニル - 2 - カルボン酸

D M F 330 ml 中の 7 H - ジベンゾ [ c, e ] オキセピン - 5 - オン 35 g ( 0.17 mol ) およびカリウムフタロイミド 30.8 g ( 0.17 mol ) の混合物を、170 で 18 時間加熱した。冷却した後、析出した沈殿を吸引濾別し、氷酢酸 160 ml 中に導入した。1 時間攪拌した後、この混合物を氷水 160 ml で希釈し、析出した沈殿を吸引濾別し、真空

50

乾燥した。2 - フタリイミドメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 4.8 g を得た ; m. p. 198 。

【 0 0 6 1 】

前駆体 3

2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボン酸

メタノール 450 ml 中の 2 - フタロイミドメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 10.0 g (28 mmol) の懸濁液を、ヒドラジン水和物 20 ml で処理し、40 で 1.5 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩化メチレン 250 ml 中に溶解させた。溶解しない 2,3 - ジヒドロフタラジン - 1,4 - ジオンを濾別した後、母液を濃縮し、2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 4.8 g を得た。

10

【 0 0 6 2 】

アルコールから混合スクシンイミドカルボネートを合成するための一般的手順 (前駆体 4 a ~ 4 k)

ジスクシンイミドカルボネート 5.0 g (19.5 mmol) を、塩化メチレン 30 ml およびアセトニトリル 30 ml 中の適切なアルコール 19.5 mmol および DMA P 1.2 g (9.8 mmol) の溶液に 0 で少量ずつ加える。RT で 2.5 ~ 10 時間撹拌した後、水 25 ml を加え、有機相を水でさらに 2 回洗浄する。乾燥して濃縮した後、相当するスクシンイミドカルボネートが普通は結晶性固体として得られる。

【 0 0 6 3 】

前駆体 4 a

20

一般的手順に従って、4 - フルオロベンジル N - スクシンイミドカルボネート 3.2 g を得た ; m. p. 89 (エーテル)。

前駆体 4 b

4 - トリフルオロメチルベンジルアルコール 11.7 mmol から、一般的手順と同様にして、4 - トリフルオロメチルベンジル N - スクシンイミドカルボネート 2.3 g を得た ; m. p. 102 (エーテル)。

【 0 0 6 4 】

前駆体 4 c

- メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジルアルコール 10.5 mmol から、一般的手順と同様にして、- メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル N - スクシンイミドカルボネート 1.6 g を得た ; m. p. 115 (エーテル)。

30

前駆体 4 d

4,4,4 - トリフルオロブタノール 19.5 mmol から、一般的手順と同様にして、4,4,4 - トリフルオロブチル N - スクシンイミドカルボネート 4.0 g を得た ; m. p. 72 (エーテル)。

【 0 0 6 5 】

前駆体 4 e

- メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルアルコール 26.3 mmol から、一般的手順と同様にして、- メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル N - スクシンイミドカルボネート 5.1 g を得た ; m. p. 77 (エーテル)。

40

前駆体 4 f

- メチル - 2,6 - ジフルオロベンジルアルコール 31.6 mmol から、一般的手順と同様にして、- メチル - 2,6 - ジフルオロベンジル N - スクシンイミドカルボネート 1.6 g を得た ; m. p. 108 (エーテル)。

【 0 0 6 6 】

前駆体 4 g

- メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジルアルコール 25 mmol から、一般的手順と同様にして、- メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル N - スクシンイミドカルボネート 3.5 g を得た。

前駆体 4 h

50

(S)-1-フェニルエタノール 2.5 mmol から、一般の手順と同様にして、(S)-1-メチルベンジル N-スクシンイミドカルボネート 3.5 g を得た。

前駆体 4 i

(R)-1-フェニルエタノール 2.5 mmol から、一般の手順と同様にして、(R)-1-メチルベンジル N-スクシンイミドカルボネート 3.5 g を得た。

【0067】

前駆体 4 j

-メチル-4-フルオロベンジルアルコール 2.5 mmol から、一般の手順と同様にして、  
-メチル-4-フルオロベンジル N-スクシンイミドカルボネート 4.3 g を得た。

前駆体 4 k

(S)-1-フェニル-1-ブタノール 9.8 mmol から、一般の手順と同様にして、(S)-1-プロピルベンジル N-スクシンイミドカルボネート 1.7 g を得た。

【0068】

前駆体 5 a

2-アミノメチルピフェニル-2-カルボン酸フェネチルアミド

2-フタロイミドメチルピフェニル-2-カルボン酸(前駆体 2) から、C D I で活性化し、フェネチルアミンと反応させた後、2-フタロイミドメチルピフェニル-2-カルボン酸フェネチルアミドを得た; m.p. 156。

この生成物 5.0 g (10.9 mmol) をメタノール 200 ml に溶解し、ヒドラジン水和物 5 ml で処理した。40℃で1時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、残留物を塩化メチレン中に溶解させた。生成した 2,3-ジヒドロフタラジン-1,4-ジオンを濾別し、母液を濃縮し、残留物を塩化メチレン/メタノール 20:1 を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。2-アミノメチルピフェニル-2-カルボン酸フェネチルアミド 3 g を得た。

【0069】

前駆体 5 b

2-アミノメチルピフェニル-2-カルボン酸ベンジルアミド

2-フタロイミドメチルピフェニル-2-カルボン酸(前駆体 2) から、塩化チオニルを用いて酸クロリドに変換し、ベンジルアミンと反応させた後、2-フタロイミドメチルピフェニル-2-カルボン酸ベンジルアミドを得た。この生成物 1.2 g (2.7 mmol) をメタノール 55 ml に溶解し、ヒドラジン水和物 1.35 ml で処理した。40℃で1時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、残留物を塩化メチレン中に溶解させた。生成した 2,3-ジヒドロフタラジン-1,4-ジオンを濾別し、母液を濃縮し、残留物を塩化メチレン/メタノール 30:1 を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。2-アミノメチルピフェニル-2-カルボン酸ベンジルアミド 0.49 g を得た。

【0070】

前駆体 5 c

2-アミノメチルピフェニル-2-カルボン酸イソペンチルアミド

2-フタロイミドメチルピフェニル-2-カルボン酸(前駆体 2) 3 g (8.4 mmol) から、H O B T および C D I の存在下にイソペンチルアミンと反応させることにより、2-フタロイミドメチルピフェニル-2-カルボン酸イソペンチルアミド 3.2 g を得た; m.p. 169。この生成物をメタノール 100 ml に溶解し、ヒドラジン水和物 5 ml で処理した。40℃で1時間撹拌した後、冷却した反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残留物を塩化メチレン中に溶解させた。水洗し、乾燥して濃縮した後、2-アミノメチルピフェニル-2-カルボン酸イソペンチルアミド 1.8 g を得た。

【0071】

前駆体 5 d

2-アミノメチルピフェニル-2-カルボン酸 2-(2-ピリジル)エチルアミド

2-フタロイミドメチルピフェニル-2-カルボン酸(前駆体 2) 10 g (28 mmol) から、H O B T および C D I の存在下に 2-(2-ピリジル)エチルアミンと反応させる

10

20

30

40

50

ことにより、2 - フタロイミドメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル)エチルアミド 1.3 g を得た; m. p. 155。この生成物をメタノール 300 ml に溶解し、ヒドラジン水和物 20 ml で処理した。40 で 1 時間攪拌した後、冷却した反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残留物を EA 中に溶解させた。生成物を 2 M 塩酸を用いて 2 回水相中に抽出した。次いで水相を炭酸カリウムでアルカリ性にし、EA で 2 回抽出した。水洗し、乾燥して濃縮した後、2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル)エチルアミド 7.3 g を得た。

#### 【0072】

##### 前駆体 6

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)ピフェニル - 2 - カルボン酸  
ジオキサン 2.5 ml に溶解した N - スクシンイミドカルボン酸 ベンジル 500 mg (2 mmol) を、ジオキサン 5 ml および水 5 ml 中の 2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 3) 455 mg (2 mmol) および炭酸水素ナトリウム 336 mg (4 mmol) の溶液に 0 で滴下した。RT で 4 時間攪拌した後、この混合物を真空濃縮し、水で希釈し、酸性化し、酢酸エチルで抽出した。2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)ピフェニル - 2 - カルボン酸 590 mg を得た。

#### 【0073】

##### 前駆体 7

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル)ピフェニル - 2 - カルボン酸  
1 M 水酸化ナトリウム溶液 65 ml を、1, 4 - ジオキサン 130 ml および水 65 ml 中の 2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 3) 12.0 g (53 mmol) の溶液に加え、完全に溶解した後、ジ - tert - ブチルジカルボネート 12.6 g (58 mmol) を加えた。RT で 2 時間攪拌した後、この混合物を真空濃縮し、水で希釈し、塩化メチレンで 2 回抽出した。水相を 1 M 硫酸水素カリウム溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。よく濃縮し、n - ヘプタンを加え、一夜放置した後、生成物が沈殿し、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル)ピフェニル - 2 - カルボン酸 7.6 g を得た; m. p. 136。

#### 【0074】

Boc 保護基を除去するための一般的手順:

n - Boc - 保護アミノメチルピフェニル誘導体 (1 g ~ 溶液 10 ml) を、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸溶液 (濃度 30%) に加えた。この混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで溶剤を回転蒸発装置で真空除去した。残留物を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶剤を真空除去し、相当する 2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボキサミドを得た。

#### 【0075】

##### 前駆体 8 a

2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 (2, 4 - ジフルオロベンジル)アミド Boc - 保護化合物 (実施例 8 c) から、一般的手順に従って、上記の化合物を得た。その代わりに、この化合物を直接にトリフルオロアセテートとして得て、さらに反応させることもできる。

#### 【0076】

##### 他の前駆体 8

実施例 8 d ~ 8 o および 10 a ~ 10 o の化合物の Boc - 保護化合物から相当するアミンを同様に遊離させた。

アミノメチルピフェニルをスクシンイミドカルボネートと反応させてカルバメートを得るための一般的手順 (実施例 1 a ~ 1 u)

ジオキサン 2 ml に溶解したそれぞれのスクシンイミドカルボネート 0.45 mmol を、ジオキサン 2 ml および水 2 ml 中のそれぞれの 2 - アミノメチルピフェニル 0.45 mmol および炭酸水素ナトリウム 38 mg (0.45 mmol) の溶液に徐々に滴下する。この混合物を RT で 2 ~ 12 時間攪拌し、濃縮し、水で希釈し、EA で抽出し、有機相を水で洗浄する。

10

20

30

40

50

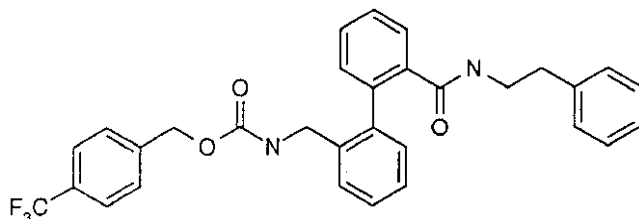
乾燥して濃縮した後、相当するカルバメートを得る。

【 0 0 7 7 】

実施例 1 a

2 - ( 4 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド

【 化 1 0 】



10

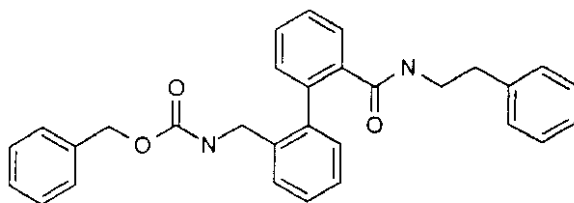
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 0 . 4 5 mmol および 4 - トリフルオロメチルベンジル N - スクシンイミドカルボネート ( 前駆体 4 b ) から、一般的作業手順に従って、2 - ( 4 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 2 2 6 mg を得た。MS ( ES + ) : m / e = 5 3 3 ( M + 1 )。

【 0 0 7 8 】

実施例 1 b

2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド

【 化 1 1 】



20

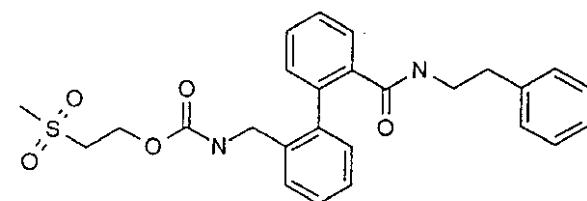
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 0 . 3 mmol およびベンジル N - スクシンイミドカルボネートから、一般的作業手順に従って、2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 6 6 mg を油状物として得た。MS ( ES + ) : m / e = 4 5 6 ( M + 1 )。

【 0 0 7 9 】

実施例 1 c

2 - ( メチルスルホニルエチルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド

【 化 1 2 】



30

40

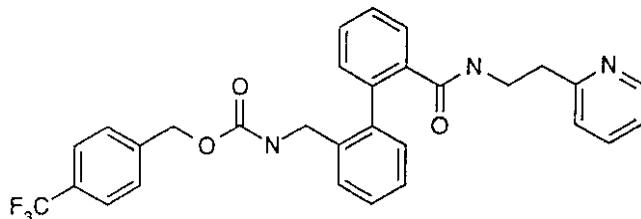
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド ( 前駆体 5 a ) 0 . 4 5 mmol およびメチルスルホニルエチル N - スクシンイミドカルボネートから、一般的作業手順に従って、2 - ( メチルスルホニルエチルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 1 6 4 mg を油状物として得た。MS ( ES + ) : m / e = 4 8 1 ( M + 1 )。

【 0 0 8 0 】

50

## 実施例 1 d

2 - (4 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド  
【化 1 3】



10

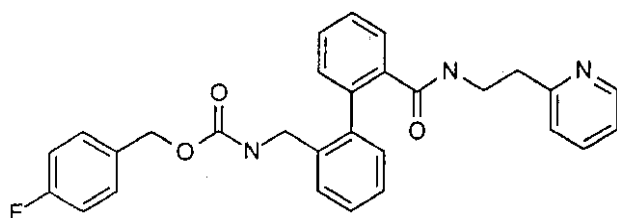
2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (前駆体 5 d) 0.3 mmol および 4 - トリフルオロメチルベンジル N - スクシンイミドカルボネート (前駆体 4 b) から、一般的作業手順に従って、2 - (4 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 170 mg を得た。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 534 (M + 1)。

【0081】

## 実施例 1 e

2 - (4 - フルオロベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド  
【化 1 4】

20



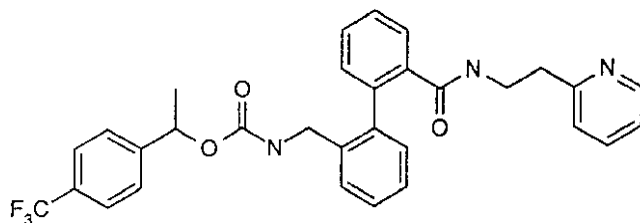
2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (前駆体 5 d) 0.3 mmol および 4 - フルオロベンジル N - スクシンイミドカルボネート (前駆体 4 a) から、一般的作業手順に従って、2 - (4 - フルオロベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 150 mg を得た。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 484 (M + 1)。

30

【0082】

## 実施例 1 f

(±) - 2 - (1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド  
【化 1 5】



40

2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (前駆体 5 d) 0.3 mmol および 1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル N - スクシンイミドカルボネート (前駆体 4 c) から、一般的作業手順に従って、(±) - 2 - (1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 170 mg を得た。MS (ES<sup>+</sup>)

50

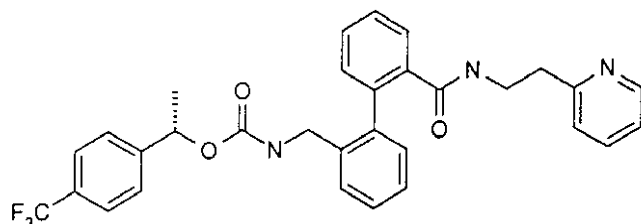
+ ) :  $m/e = 548 (M + 1)$ 。

【 0 0 8 3 】

実施例 1 g

( S ) - 2 - ( - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - ( 2 - ピリジル ) エチルアミド

【 化 1 6 】



10

相当するラセミ体 ( 実施例 1 f ) から、溶剤として n - ヘキサン / エタノール / イソプロパノール ( 1 0 : 1 : 1、それぞれ 0.3 % のトリフルオロ酢酸 / ジエチルアミン ) を用いた Chiralpak AD 250 × 4.6 カラム上での分取用 H P L C により、上記の S エナンチオマーを得た。

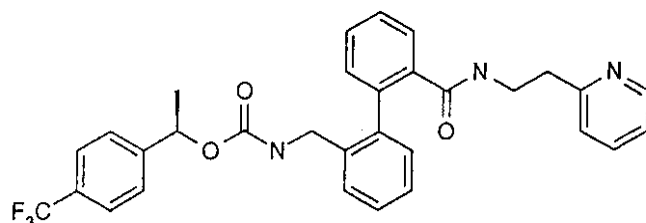
【 0 0 8 4 】

実施例 1 h

( R ) - 2 - ( - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - ( 2 - ピリジル ) エチルアミド

20

【 化 1 7 】



相当するラセミ体 ( 実施例 1 f ) から、溶剤として n - ヘキサン / エタノール / イソプロパノール ( 1 0 : 1 : 1、それぞれ 0.3 % のトリフルオロ酢酸 / ジエチルアミン ) を用いた Chiralpak AD 250 × 4.6 カラム上での分取用 H P L C により、上記の R エナンチオマーを得た。

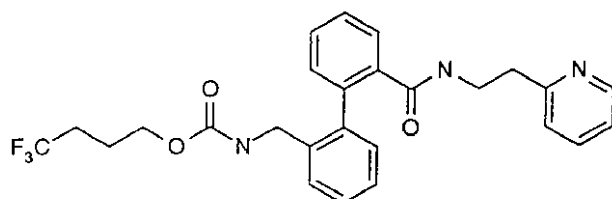
30

【 0 0 8 5 】

実施例 1 i

2 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - ( 2 - ピリジル ) エチルアミド

【 化 1 8 】



40

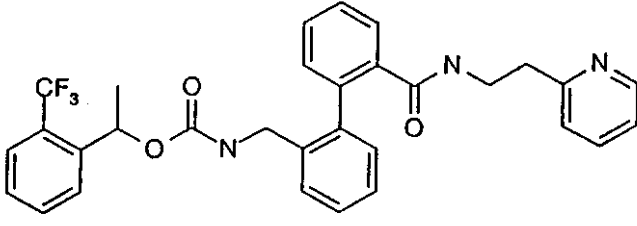
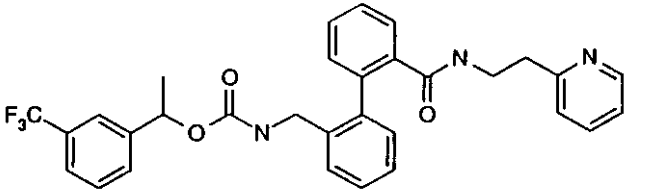
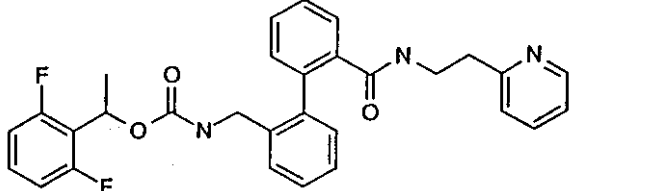
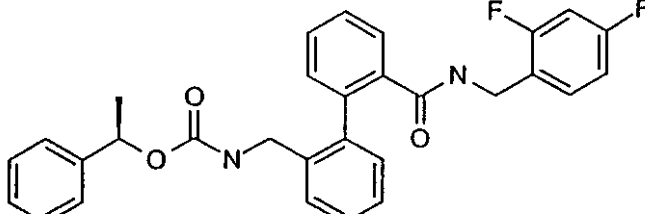
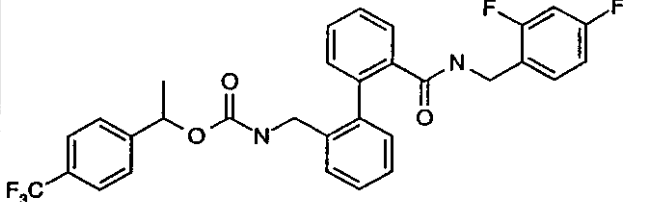
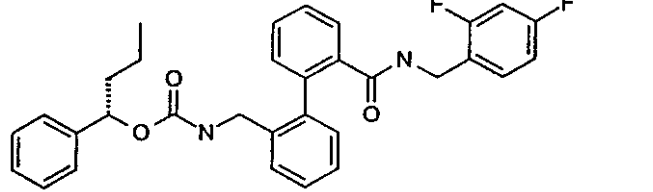
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - ( 2 - ピリジル ) エチルアミド ( 前駆体 5 d ) 0.3 mmol および 4, 4, 4 - トリフルオロブチル N - スクシンイミドカルボネート ( 前駆体 4 d ) から、一般的作業手順に従って、2 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - ( 2 - ピリジル ) エチルアミド 140 mg を得た。MS ( ES + ) :  $m/e = 486 (M + 1)$ 。

【 0 0 8 6 】

50





実施例 No.	前駆体	構造	MS (ES+): m/e =
1 l	5 d + 4 g		548
1 m	5 d + 4 e		548
1 n	5 d + 4 f		516
1 o	8 a + 4 i		501
1 p	8 a + 4 c		569
1 q	8 a + 4 k		529

【 0 0 8 9 】

【 表 2 】

1 r	5 d + 4 k		508
1 s	8 a + 4 a		505 (m.p. 104°C)
1 t	8 a + 4 d		507 (m.p. 111°C)
1 u			452

10

20

## 【0090】

アミノメチルビフェニルをクロロギ酸エステルと反応させてカルバメートを得るための一般的手順（実施例 2 a ~ 2 m）：

塩化メチレン 1 ml に溶解したそれぞれのクロロギ酸エステル 0.32 mmol を、塩化メチレン 6 ml 中のそれぞれの 2 - アミノメチルビフェニル 0.3 mmol およびトリエチルアミン 37 mg (0.36 mmol) の溶液に 5 で徐々に滴下する。この混合物を RT で一夜攪拌し、水に注ぎ、有機相をもう 1 回水洗する。濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製する。

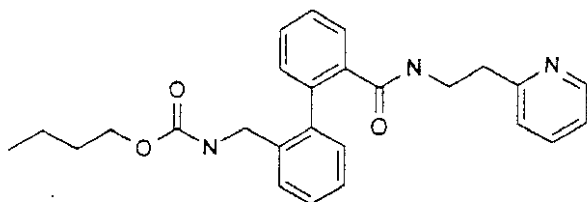
30

## 【0091】

## 実施例 2 a

2 - (ブトキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド

## 【化 2 1】



40

2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド（前駆体 5 d）0.3 mmol およびクロロギ酸ブチルから、一般的作業手順に従って、2 - (ブトキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 6.9 mg を油状物として得た。MS (ES+) : m/e = 432 (M + 1)。

## 【0092】

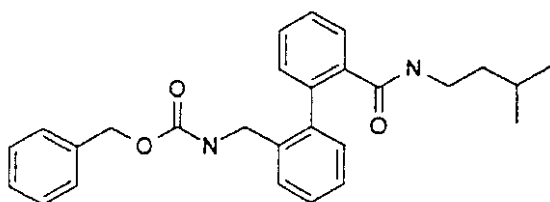
## 実施例 2 b

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メ

50

チルブチル) アミド

【化 2 2】



2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.27 mmol およびクロロギ酸ベンジルから、一般的作業手順に従って、2 - (ベン

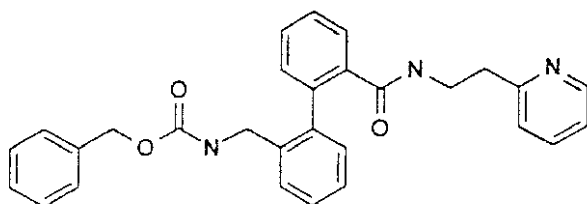
10

【0093】

実施例 2 c

2 - (ベンジロキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド

【化 2 3】



20

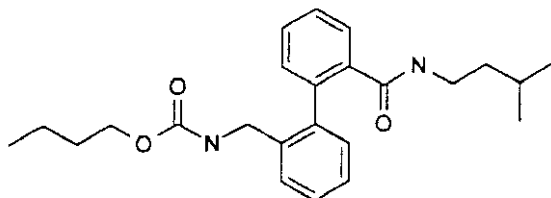
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) - エチルアミド (前駆体 5 d) 0.24 mmol およびクロロギ酸ベンジルから、一般的作業手順に従って、2 - (ベンジロキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 5.9 mg を得た ; m. p. 140 (ヘプタン / E A)。MS (ES+) : m/e = 466 (M + 1)。

【0094】

実施例 2 d

2 - (ブトキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 2 4】



2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol およびクロロギ酸ブチルから、一般的作業手順に従って、2 - (ブトキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 6.6 mg を樹脂状物として得た。MS (ES+) : m/e = 397 (M + 1)。

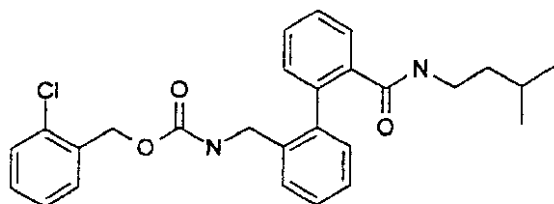
40

【0095】

実施例 2 e

2 - (2 - クロロベンジロキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 2 5】



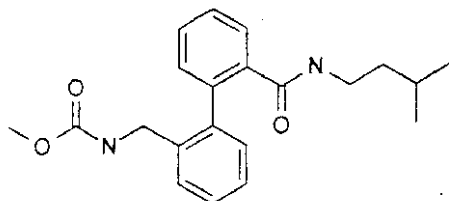
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol およびクロロギ酸 2 - クロロベンジルから、一般的作業手順に従って、2 - (2 - クロロベンジロキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 75 mg を樹脂状物として得た。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 465 (M + 1)。

【0096】

実施例 2 f

2 - (メトキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 26】



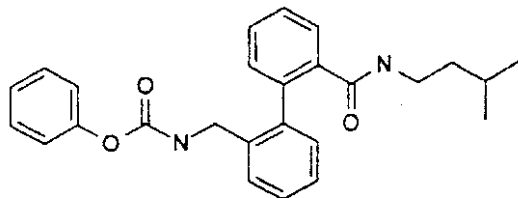
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol およびクロロギ酸メチルから、一般的作業手順に従い、続いて EA で抽出し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - (メトキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 29 mg を樹脂状物として得た。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 355 (M + 1)。

【0097】

実施例 2 g

2 - (フェノキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 27】



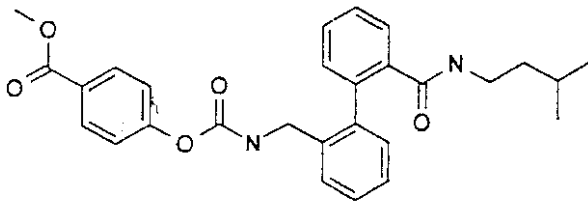
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol およびクロロギ酸フェニルから、一般的作業手順に従い、続いて EA で抽出し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - (フェノキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 55 mg を樹脂状物として得た。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 417 (M + 1)。

【0098】

実施例 2 h

2 - (4 - カルボメトキシフェノキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 28】



2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 ( 3 - メチルブチル ) アミド ( 前駆体 5 c ) 0.34 mmol および クロロギ酸 ( 4 - カルボメトキシ ) - フェニル から、一般的作業手順に従い、続いて E A で抽出し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - ( 4 - カルボメトキシフェノキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 ( 3 - メチルブチル ) アミド 77 mg を樹脂状物として得た。MS ( ES + ) : m / e = 475 ( M + 1 )。

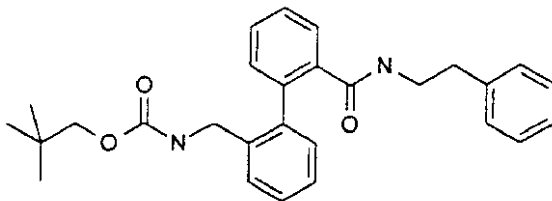
10

【 0099 】

実施例 2 i

2 - ( 2,2 - ジメチルプロポキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド

【 化 29 】



20

2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド ( 前駆体 5 a ) 0.45 mmol および クロロギ酸ネオペンチル から、一般的作業手順に従い、続いて E A で抽出し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - ( 2,2 - ジメチルプロポキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 156 mg を得た。MS ( ES + ) : m / e = 445 ( M + 1 )。

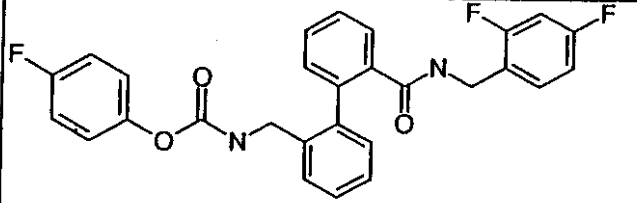
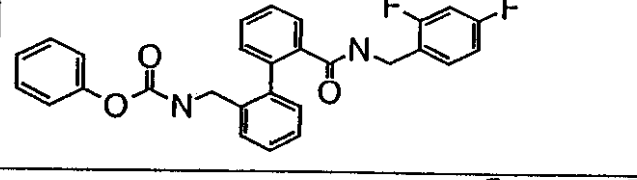
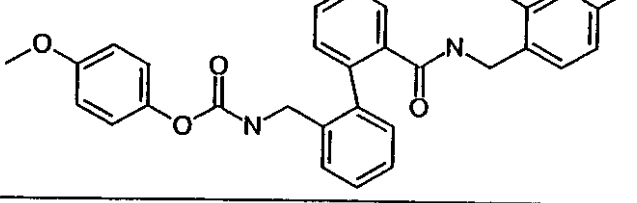
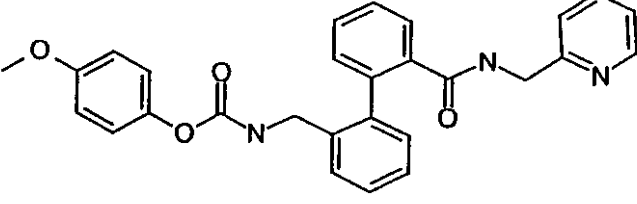
【 0100 】

実施例 2 j ~ 2 m

30

実施例 2 a ~ 2 i と同様に、下記の化合物を得た：

【 表 3 】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =	M.p.
2 j		491	
2 k		473	107
2 l		503	123
2 m		482	

## 【 0 1 0 1 】

アミノメチルビフェニルをスルホニルクロリドと反応させてスルホンアミドを得るための一般的手順（実施例 3 a ~ 3 t）：

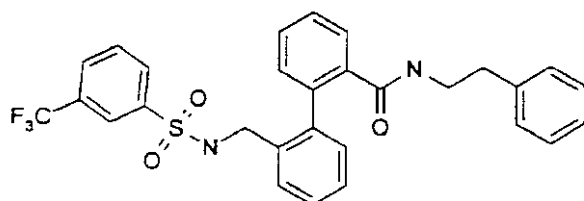
それぞれのスルホニルクロリド 0.66 mmol を、塩化メチレン 5 ml 中のそれぞれの 2 - アミノメチルビフェニル 0.61 mmol およびトリエチルアミン 74 mg (0.73 mmol) の溶液に 0 で徐々に滴下する。RT で 12 時間撹拌した後、反応混合物を真空濃縮し、残留物を水 25 ml とともに 2 時間撹拌し、結晶化した生成物を吸引濾別する。

## 【 0 1 0 2 】

実施例 3 a

2 - (3 - トリフルオロメチルフェニルスルホニルアミノメチル)ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド

## 【 化 3 0 】



2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド（前駆体 5 a）0.61 mmol および 3 - トリフルオロメチルフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - トリフルオロメチルフェニルスルホニルアミノメチル)ビフェニル

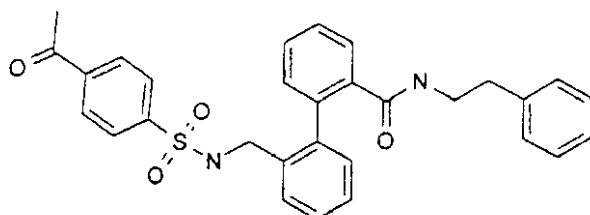
ル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 272 mgを得た ; m.p. 145 。 MS (ES+) : m/e = 539 (M + 1)。

【0103】

実施例 3 b

2 - (4 - アセチルフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド

【化31】



10

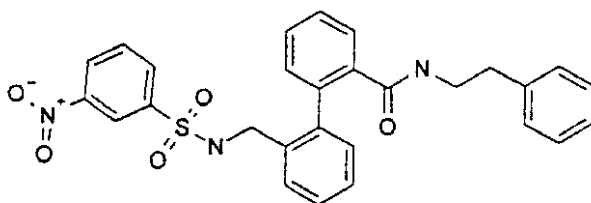
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド (前駆体 5 a) 0.61 mmol および 4 - アセチルフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - トリフルオロメチルフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 258 mgを得た ; m.p. 145 。 MS (ES+) : m/e = 513 (M + 1)。

【0104】

実施例 3 c

2 - (3 - ニトロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド

【化32】



20

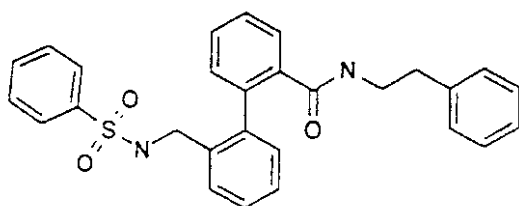
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド (前駆体 5 a) 0.61 mmol および 3 - ニトロフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - ニトロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 272 mgを得た ; m.p. 145 。 MS (ES+) : m/e = 516 (M + 1)。

【0105】

実施例 3 d

2 - (フェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド

【化33】



30

40

2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド (前駆体 5 a) 0.61 mmol および フェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - ニトロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 224 mgを得た ; m.p. 154 。 MS (ES+) : m/e = 471 (M + 1)。

【0106】

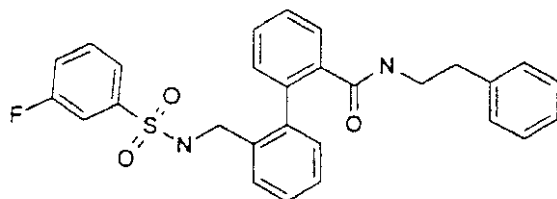
実施例 3 e

50



2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド

【化 3 4】



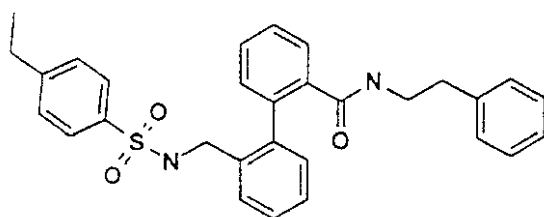
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド (前駆体 5 a) 0.61 mmol および 3 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 221 mg を得た ; m. p. 153 。 MS (ES+) : m/e = 489 (M + 1)。

【0107】

実施例 3 f

2 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド

【化 3 5】



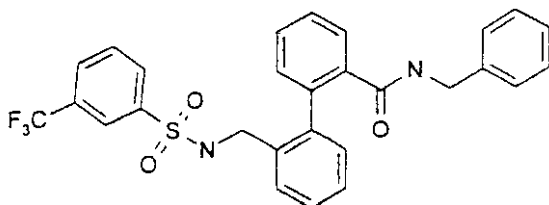
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド (前駆体 5 a) 0.61 mmol および 4 - エチルフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 250 mg を得た ; m. p. 163 。 MS (ES+) : m/e = 499 (M + 1)。

【0108】

実施例 3 g

2 - (3 - トリフルオロメチルフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド

【化 3 6】



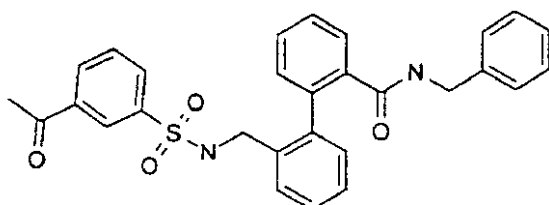
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド (前駆体 5 b) 0.28 mmol および 3 - トリフルオロメチルフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - トリフルオロメチルフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド 131 mg を得た ; m. p. 126 。 MS (ES+) : m/e = 525 (M + 1)。

【0109】

実施例 3 h

2 - (3 - アセチルフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド

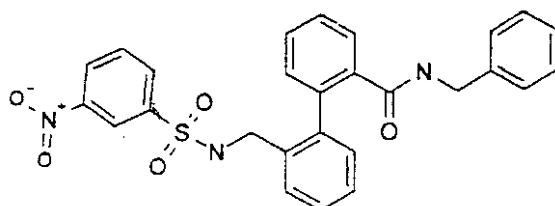
【化 3 7】



2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド (前駆体 5 b) 0.28 mol および 3 - アセチルフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - アセチルフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド 110 mg を得た ; m.p. 182 。 MS (ES+) : m/e = 499 (M+1)。  
【0110】

#### 実施例 3 i

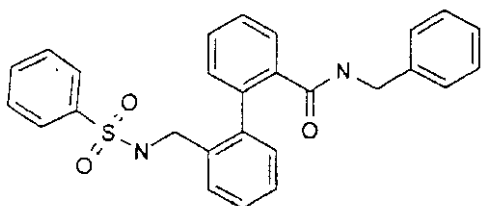
2 - (3 - ニトロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド  
【化 38】



2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド (前駆体 5 b) 0.28 mol および 3 - ニトロフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - ニトロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド 115 mg を得た ; m.p. 175 。 MS (ES+) : m/e = 502 (M+1)。  
【0111】

#### 実施例 3 j

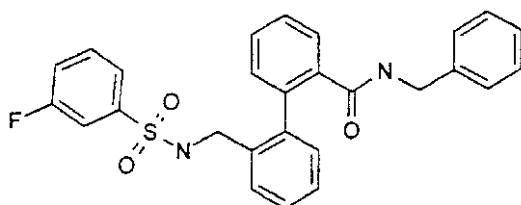
2 - (フェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド  
【化 39】



2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド (前駆体 5 b) 0.28 mol および フェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (フェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド 95 mg を得た ; m.p. 162 。 MS (ES+) : m/e = 457 (M+1)。  
【0112】

#### 実施例 3 k

2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド  
【化 40】



10

20

30

40

50

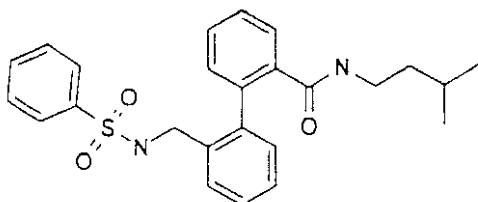
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド (前駆体 5 b) 0.28 mmol および 3 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド 112 mg を得た; m.p. 147。MS (ES+): m/e = 475 (M+1)。

【0113】

#### 実施例 3 l

2 - (フェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 4 1】



10

2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol および フェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (フェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 100 mg を得た; m.p. 127。MS (ES+): m/e = 437 (M+1)。

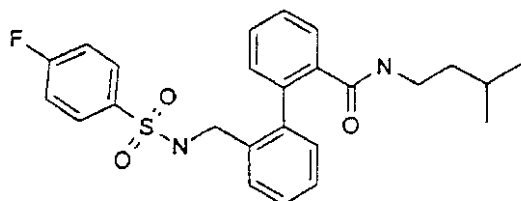
【0114】

20

#### 実施例 3 m

2 - (4 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 4 2】



30

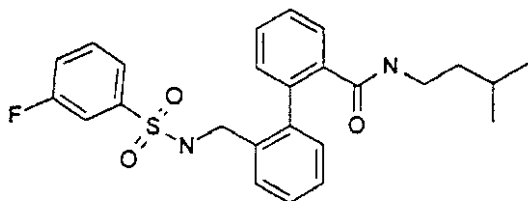
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol および 4 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (4 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 122 mg を得た; m.p. 149。MS (ES+): m/e = 455 (M+1)。

【0115】

#### 実施例 3 n

2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 4 3】



40

2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol および 3 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 118 mg を得た; m.p. 141。MS (ES+)

50

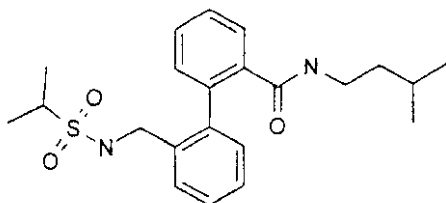
:  $m/e = 455 (M + 1)$ 。

【0116】

実施例 3 o

2 - (イソプロピルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 4 4】



10

2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol およびイソプロピルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (イソプロピルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 16 mg を油状物として得た。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/e = 403 (M + 1)$ 。

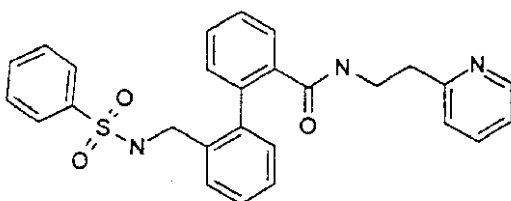
【0117】

実施例 3 p

2 - (フェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド

20

【化 4 5】



2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (前駆体 5 d) 0.3 mmol およびフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (フェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 117 mg を得た; m.p. 131。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/e = 472 (M + 1)$ 。

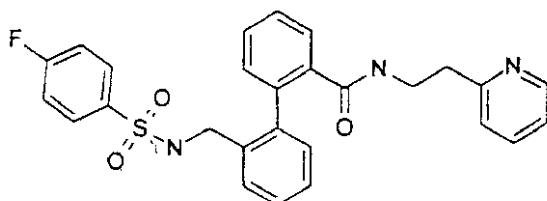
30

【0118】

実施例 3 q

2 - (4 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド

【化 4 6】



40

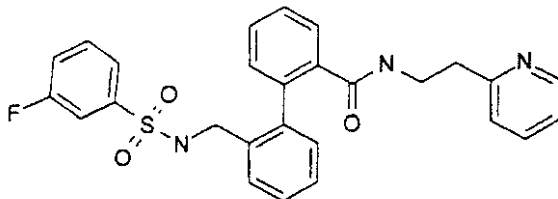
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (前駆体 5 d) 0.3 mmol および 4 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (4 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 106 mg を得た; m.p. 130。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/e = 490 (M + 1)$ 。

【0119】

50

## 実施例 3 r

2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド  
 【化 4 7】



10

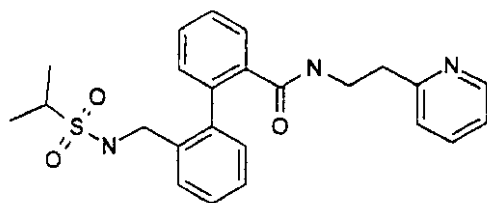
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (前駆体 5 d) 0.3 mmol および 3 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 102 mg を得た; m.p. 123 °C。MS (ES+): m/e = 490 (M + 1)。

【0120】

## 実施例 3 s

2 - (イソプロピルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド  
 【化 4 8】

20



2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (前駆体 5 d) 0.3 mmol および イソプロピルスルホニルクロリド から、一般的作業手順に従い、続いて EA で抽出して、2 - (イソプロピルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 40 mg を油状物として得た。MS (ES+): m/e = 438 (M + 1)。

30

【0121】

実施例 3 a ~ 3 s と同様にして、下記の化合物を得た:

【表 4】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
3 t		539

40

【0122】

アミノメチルビフェニルをカルボニルクロリドと反応させてカルボキサミドを得るための一般的手順 (実施例 4 a ~ 4 l):

それぞれのスルホニルクロリド 0.36 mmol を、塩化メチレン 5 ml 中のそれぞれの 2 - アミノメチルビフェニル 0.34 mmol および トリエチルアミン 41 g (0.41 mmol) の溶液に 0 °C で徐々に滴下する。RT で 3 時間撹拌した後、反応混合物を真空濃縮し、残留物

50

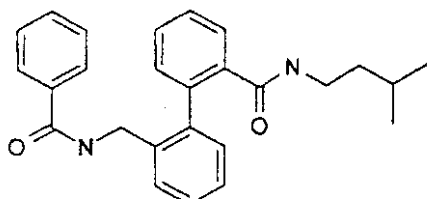
を水 25 ml とともに攪拌し、沈殿した生成物を吸引濾別するか、または E A での抽出により単離する。

【0123】

実施例 4 a

2 - (ベンゾイルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 49】



10

2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol およびベンゾイルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (ベンゾイルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 75 mg を得た; m. p. 147 °C。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 401 (M + 1)。

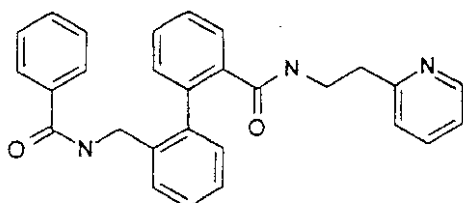
【0124】

実施例 4 b

2 - (ベンゾイルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド

20

【化 50】



2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (前駆体 5 d) 0.3 mmol およびベンゾイルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - (ベンゾイルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 98 mg を得た; m. p. 135 °C。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 436 (M + 1)。

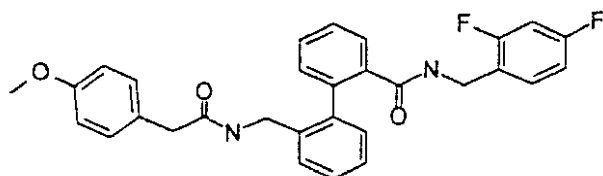
30

【0125】

実施例 4 c

2 - { [2 - (4 - メトキシフェニル) アセチルアミノ] メチル} ビフェニル - 2 - カルボン酸 2,4 - ジフルオロベンジルアミド

【化 51】



40

2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (2,4 - ジフルオロベンジル) アミド (前駆体 8 a) 0.5 mmol および 4 - メトキシフェニルアセチルクロリドから、一般的作業手順に従って、2 - { [2 - (4 - メトキシフェニル) アセチルアミノ] メチル} ビフェニル - 2 - カルボン酸 2,4 - ジフルオロベンジルアミド 160 mg を得た; m. p. 138 °C。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 501 (M + 1)。

【0126】

実施例 4 a ~ 4 c と同様にして、下記の化合物を得た:

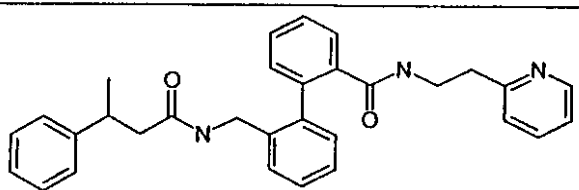
50

【表 5】

実施例 No.	構造	ME (ES+) m/e =	M.p.
4 d		480	
4 e		466	
4 f		466	
4 g		481	
4 h		465	
4 i		480	116°C
4 j		480	
4 k		508	

【 0 1 2 7 】

【表 6】

41		478	
----	---	-----	--

## 【0128】

アミノメチルビフェニルをイソシアネートと反応させて尿素を得るための一般的手順（実施例5a～5e）：

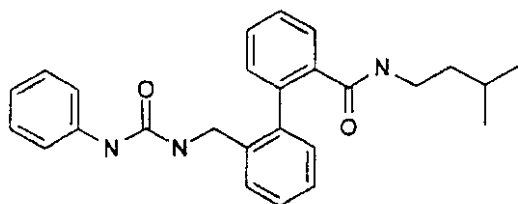
塩化メチレン0.5mlに溶解したそれぞれのイソシアネート0.36mmolを、塩化メチレン5ml中のそれぞれの2-アミノメチルビフェニル0.34mmolおよびトリエチルアミン41g（0.41mmol）の溶液に0で徐々に滴下する。RTで3時間撹拌した後、反応混合物を真空濃縮し、残留物を水25mlとともに撹拌し、沈殿した生成物を吸引濾別するか、またはEAで抽出することにより単離する。

## 【0129】

実施例5a

2-[(3-フェニルウレイド)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸(3-メチルブチル)アミド

## 【化52】



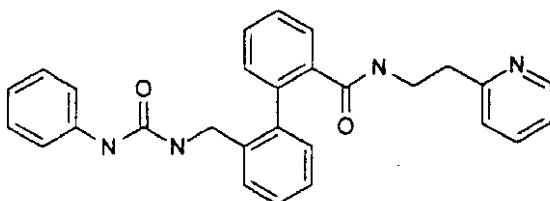
2-アミノメチルビフェニル-2-カルボン酸(3-メチルブチル)アミド（前駆体5c）0.34mmolおよびフェニルイソシアネートから、一般的作業手順に従って、2-[(3-フェニルウレイド)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸(3-メチルブチル)アミド85mgを得た；m.p.194。MS(ES+)：m/e=416(M+1)。

## 【0130】

実施例5b

2-[(3-フェニルウレイド)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸2-(2-ピリジル)エチルアミド

## 【化53】



2-アミノメチルビフェニル-2-カルボン酸2-(2-ピリジル)エチルアミド（前駆体5d）0.3mmolおよびフェニルイソシアネートから、一般的作業手順に従って、2-[(3-フェニルウレイド)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸2-(2-ピリジル)エチルアミド101mgを得た；m.p.99。MS(ES+)：m/e=451(M+1)。

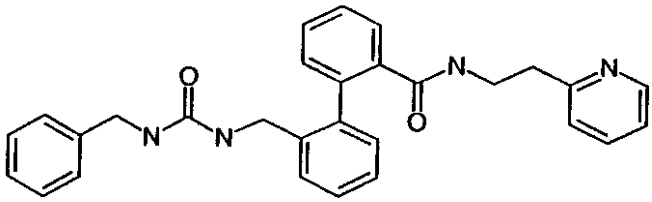
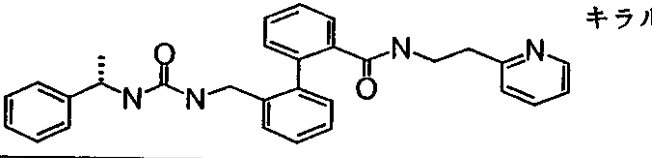
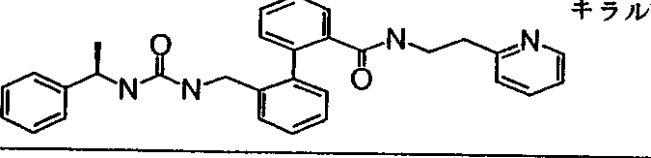
## 【0131】

実施例5c～5e

2-アミノメチルビフェニル-2-カルボン酸2-(2-ピリジル)エチルアミド（前駆体5d）および相当するイソシアネートから、同様にして下記の化合物を得た：



【表 7】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
5 c		465
5 d		479
5 e		479

## 【0132】

ピフェニルカルボン酸をアミンと反応させてアミドを得るための一般的手順（実施例 6 a ~ 6 h）

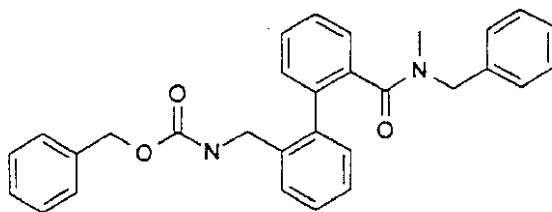
それぞれのアミン 0.3 mmol を、THF 5 ml 中の適切なピフェニルカルボン酸 0.28 mmol、HOBt 0.3 mmol および DIC 0.3 mmol の溶液に 0 で滴下し、RT で 12 時間攪拌する。反応混合物を EA で希釈し、希塩酸および重炭酸ナトリウム溶液で洗浄する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空濃縮した後、相当するアミドを得る。

## 【0133】

実施例 6 a

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルメチルアミド

## 【化 5 4】



2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸（前駆体 6）0.28 mmol およびベンジルメチルアミンから、一般的作業手順に従って、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルメチルアミド 89 mg を得た。MS (ES+) : m/e = 465 (M + 1)。

## 【0134】

実施例 6 b

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸シクロヘキシルアミド

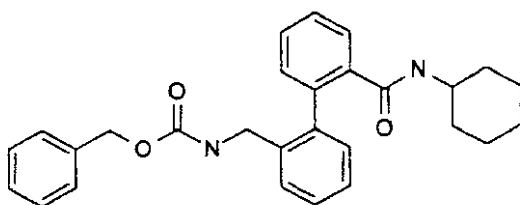
## 【化 5 5】

10

20

30

40



2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 6) 0.28 mmol およびシクロヘキシルアミンから、一般的作業手順に従って、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸シクロヘキシルアミド 99 mg を得た。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 443 (M + 1)。

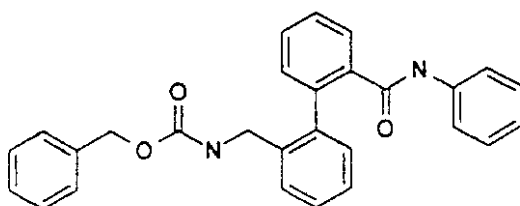
10

【0135】

実施例 6 c

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェニルアミド

【化56】



20

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 6) 0.28 mmol およびアニリンから、一般的作業手順に従って、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェニルアミド 66 mg を得た。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 437 (M + 1)。

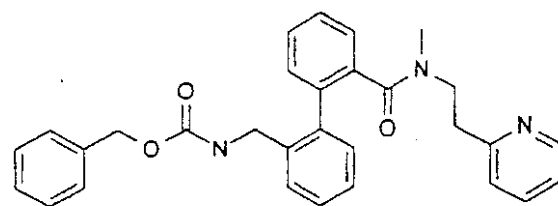
【0136】

実施例 6 d

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 {N-メチル-N-[2-(2-ピリジル)エチル]} アミド

【化57】

30



2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 6) 0.28 mmol および 2 - [2-(メチルアミノエチル)ピリジン] から、一般的作業手順に従い、続いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 {N-メチル-N-[2-(2-ピリジル)エチル]} アミド 54 mg を得た。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 480 (M + 1)。

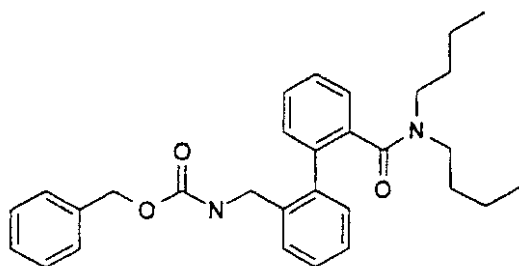
40

【0137】

実施例 6 e

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ジブチルアミド

【化58】



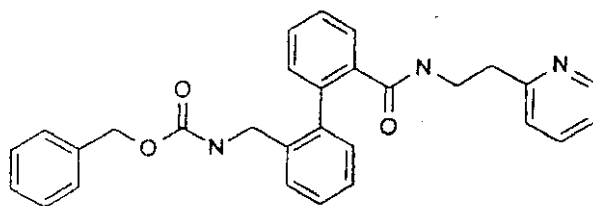
2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 6) 0.28 mmol およびジブチルアミンから、一般的作業手順に従い、続いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ジブチルアミド 82 mg を得た。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 473 (M + 1)。

【0138】

実施例 6 f

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド

【化 59】



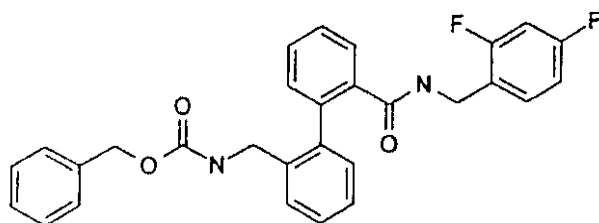
2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 6) 0.28 mmol および 2 - (2 - ピリジル) エチルアミンから、一般的作業手順に従い、続いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 85 mg を得た; m.p. 140 °C。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 466 (M + 1)。

【0139】

実施例 6 g

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (2,4 - ジフルオロベンジル) アミド

【化 60】



2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 6) 0.28 mmol および 2,4 - ジフルオロベンジルアミンから、一般的作業手順に従い、続いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (2,4 - ジフルオロベンジル) アミド 99 mg を得た。MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 487 (M + 1)。

【0140】

実施例 6 h

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (2,2,2 - トリフルオロエチル) アミド

10

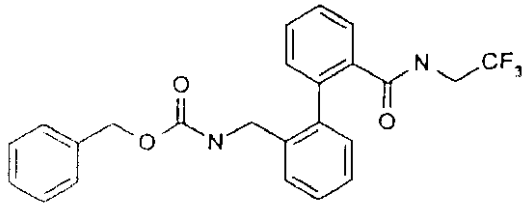
20

30

40

50

## 【化 6 1】



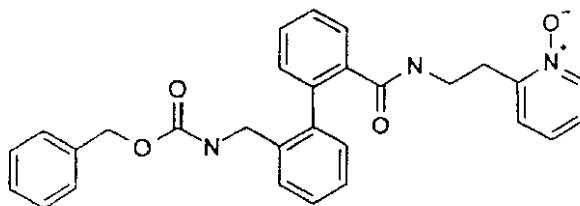
2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 6) 0.28 mmol および 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミンから、一般的作業手順に従い、続いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミド 19 mg を得た。MS (ES+) :  $m/e = 443 (M + 1)$ 。

## 【0141】

## 実施例 7 a

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - [2 - (1 - オキシピリジル)] エチルアミド

## 【化 6 2】



塩化メチレン 2 ml に溶解した m - クロロ過安息香酸 47 mg を、塩化メチレン 1.3 ml 中の 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (実施例 6 f) 85 mg (0.18 mmol) の溶液に 0 で滴下し、反応混合物を RT で 12 時間撹拌した。有機相を重炭酸ナトリウム溶液で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空濃縮した。2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - [2 - (1 - オキシピリジル)] エチルアミド 79 mg を得た。MS (ES+) :  $m/e = 482 (M + 1)$ 。

## 【0142】

相当するピリジンから、実施例 7 a と同様にして、下記の化合物を得た：

## 【表 8】

実施例 No.	構造	MS (ES+): $m/e =$
7 b		482
7 c		496

## 【0143】

ビフェニルカルボン酸をアミンと反応させてアミドを得るための一般的手順 (実施例 8 a ~ 8 c) :

それぞれのアミン 0.44 mmol を、THF 5 ml 中の適切なビフェニルカルボン酸 0.42 mmol、HOBt 0.44 mmol および EDC 0.44 mmol の溶液に 0 で滴下し、RT で 4

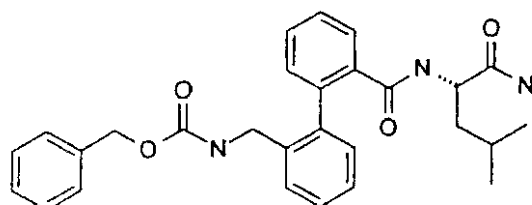
～ 12 時間撹拌する。反応混合物を EA で希釈し、希塩酸および重炭酸ナトリウム溶液で洗浄する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空濃縮した後、相当するアミドを得る。

【 0 1 4 4 】

実施例 8 a

ベンジル [ 2 - ( 1 - カルバモイル - 3 - メチルブチルカルバモイル ) ビフェニル - 2 - イルメチル ] カルバメート

【 化 6 3 】



10

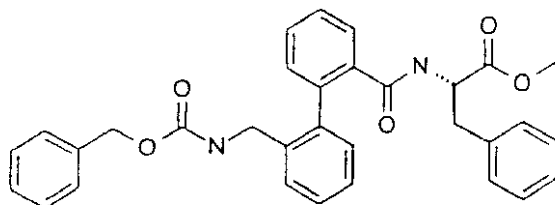
2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 ( 前駆体 6 ) 0.28 mmol および L - ロイシニアミド塩酸塩 / トリエチルアミンから、一般的作業手順に従って、ベンジル [ 2 - ( 1 - カルバモイル - 3 - メチルブチルカルバモイル ) ビフェニル - 2 - イルメチル ] カルバメート 180 mg を得た。MS ( ES + ) : m / e = 474 ( M + 1 )。

【 0 1 4 5 】

実施例 8 b

メチル 2 - { [ 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル ) - 2 - カルボニル ] アミノ } - 3 - フェニルプロピオネート

【 化 6 4 】



20

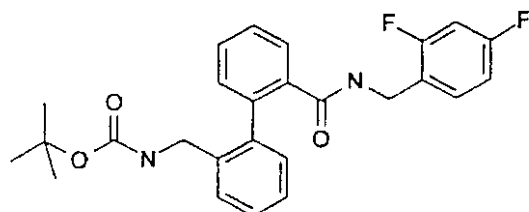
2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 ( 前駆体 6 ) 0.28 mmol および L - フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 / トリエチルアミンから、一般的作業手順に従って、メチル 2 - { [ 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル ) - 2 - カルボニル ] アミノ } - 3 - フェニルプロピオネート 230 mg を得た。MS ( ES + ) : m / e = 523 ( M + 1 )。

【 0 1 4 6 】

実施例 8 c

2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) アミド

【 化 6 5 】



30

40

2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 ( 前駆体 7 ) 1.0 mmol および 2 , 4 - ジフルオロベンジルアミンから、一般的作業手順に従って、2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) アミド 3.8 g を得た。MS ( ES + ) : m / e = 453 ( M + 1 )。

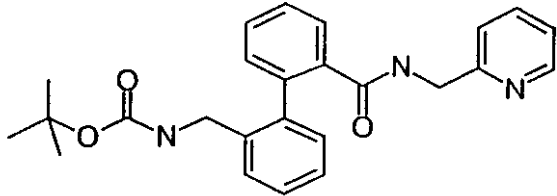
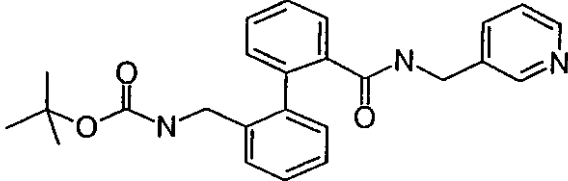
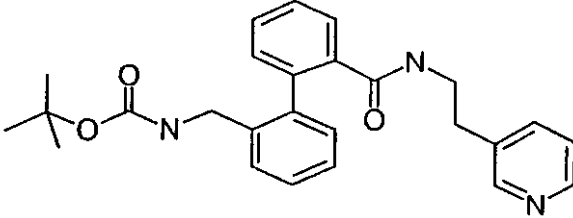
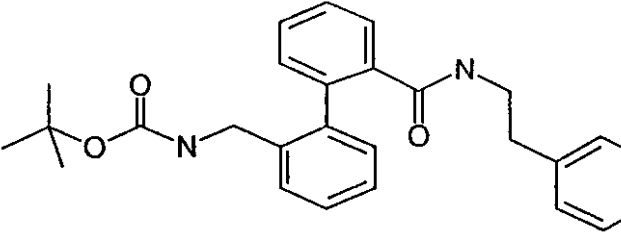
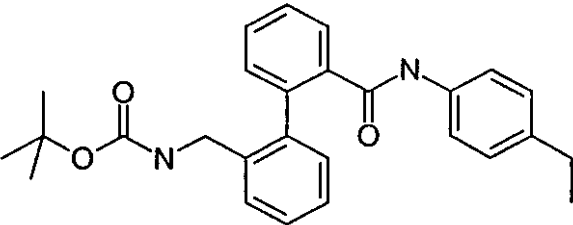
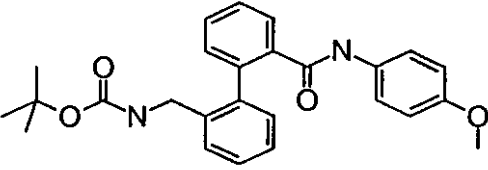
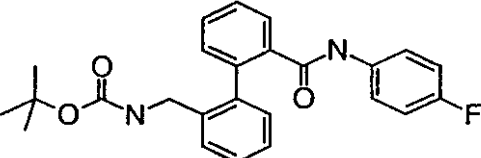
【 0 1 4 7 】

50

実施例 8 d ~ 8 p

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 7) および相当するアミンから、実施例 8 a ~ 8 c と同様にして、下記の生成物を得た：

【表 9】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =	M.p.
8 d		418	139
8 e		418	171
8 f		432	161
8 g		432	59
8 i		431	171
8 j		433	165
8 k		421	199

10

20

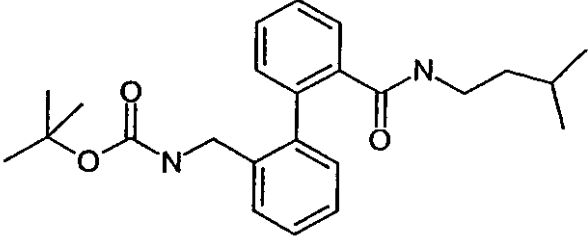
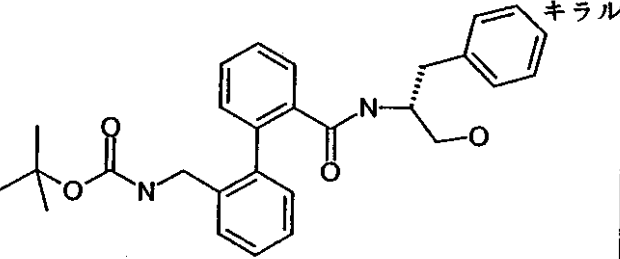
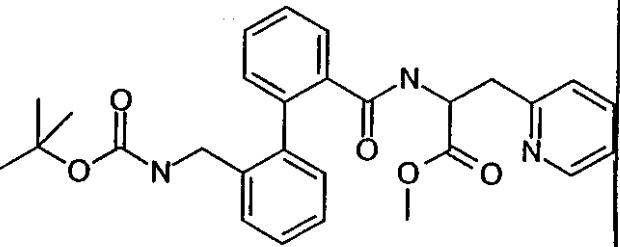
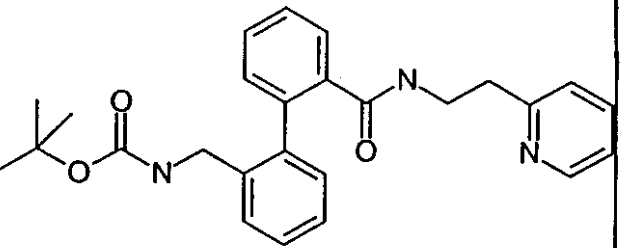
30

40

50

【 0 1 4 8 】

【 表 1 0 】

8 l		397	
8 m		461	
8 n		490	
8 o		432	

10

20

30

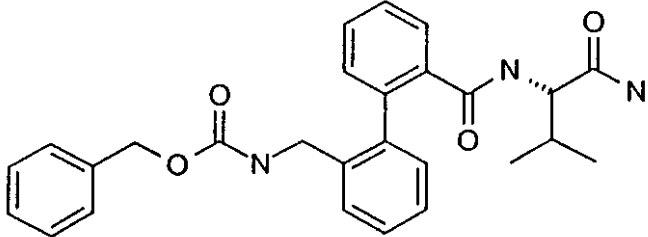
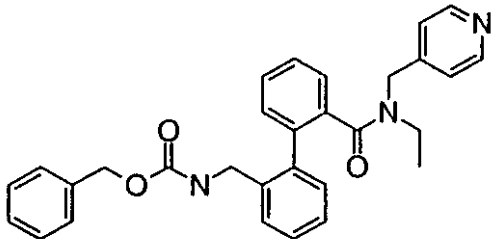
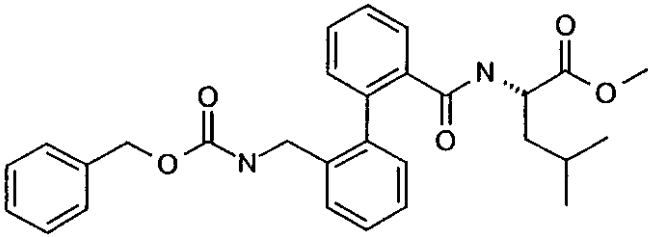
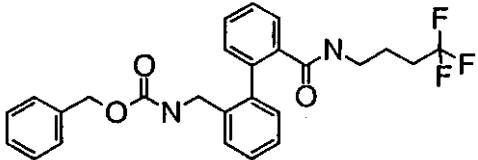
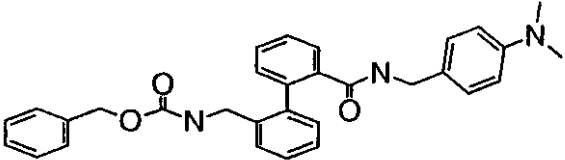
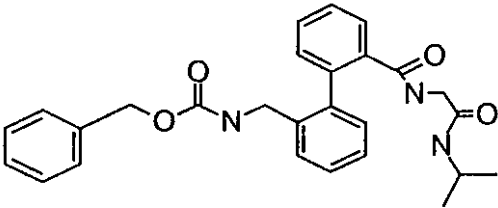
【 0 1 4 9 】

実施例 8 p ~ 8 a c

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 6) および相当するアミンから、実施例 8 a ~ 8 c と同様にして、下記の生成物を得た :

40

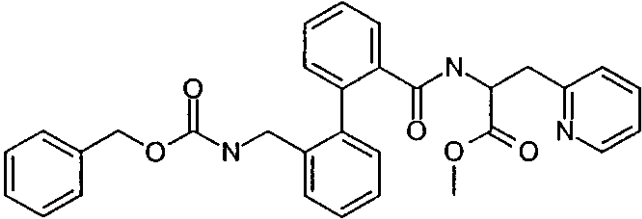
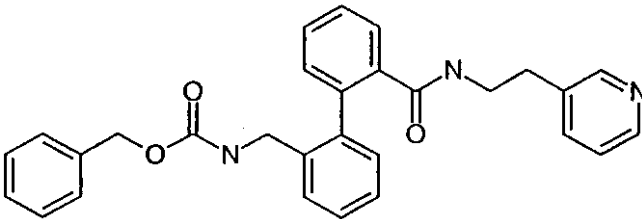
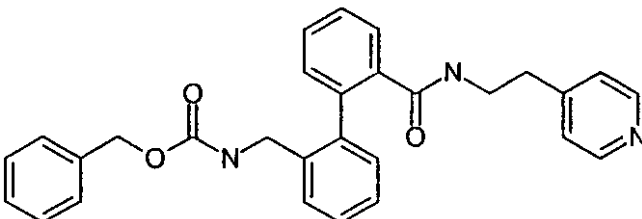
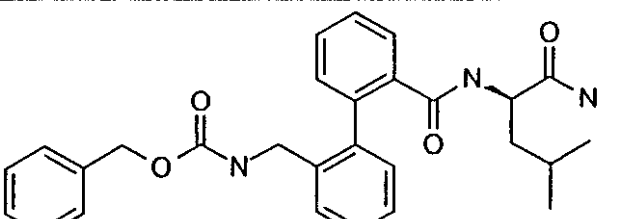
【 表 1 1 】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =	M.p.
8 p		460	119°C
8 q		480	
8 r		489	
8 s		471	
8 x		494	
8 y		460	

【 0 1 5 0 】

【 表 1 2 】



8 z		524	
8 aa		466	
8 ab		466	132°C
8 ac		474	

## 【0151】

アミノメチルビフェニルをイソチオシアネートと反応させてチオ尿素を得るための一般的手順（実施例9a～8i）：

塩化メチレン0.5mlに溶解したそれぞれのイソチオシアネート0.36mmolを、塩化メチレン5ml中のそれぞれの2-アミノメチルビフェニル0.34mmolおよびトリエチルアミン41mg（0.41mmol）の溶液に0℃で徐々に滴下する。RTで3時間撹拌した後、反応混合物を真空濃縮し、残留物を水25mlとともに撹拌し、沈殿した生成物を吸引濾過するか、または分取用HPLCにより精製する。

## 【0152】

このようにして、とりわけ下記の生成物を得た：

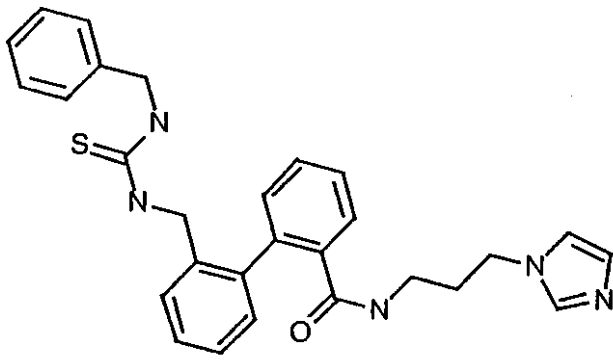
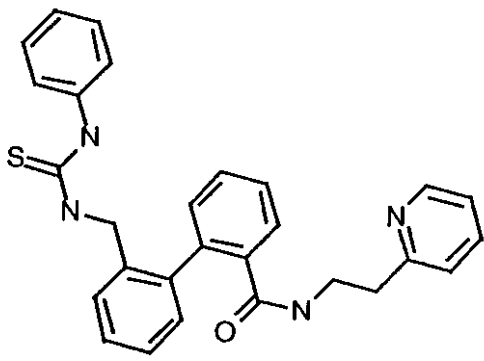
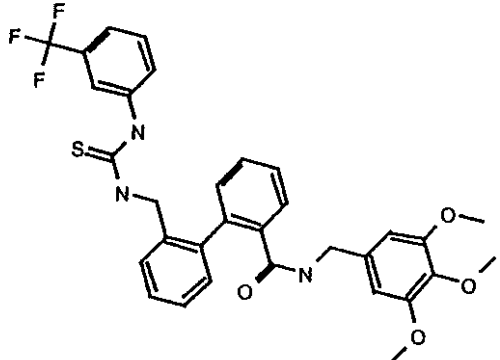
## 【表13】

10

20

30

40

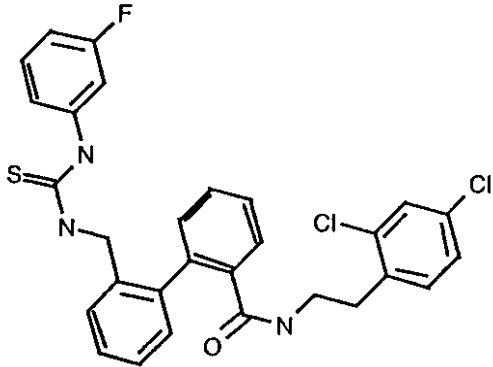
実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
9 a		483
9 c		466
9 d		609

【 0 1 5 3 】

【表 1 4】

40

【表 1 5】

9 i		551
-----	---	-----

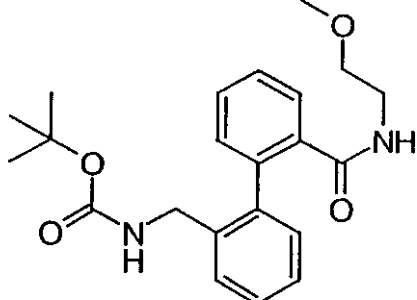
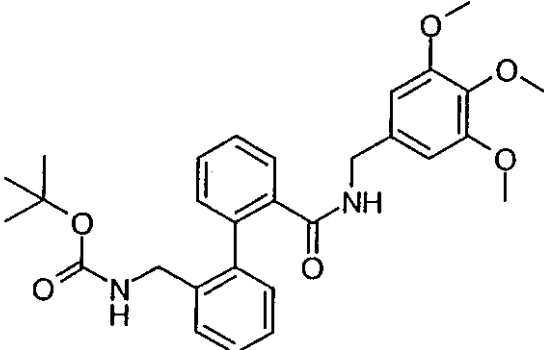
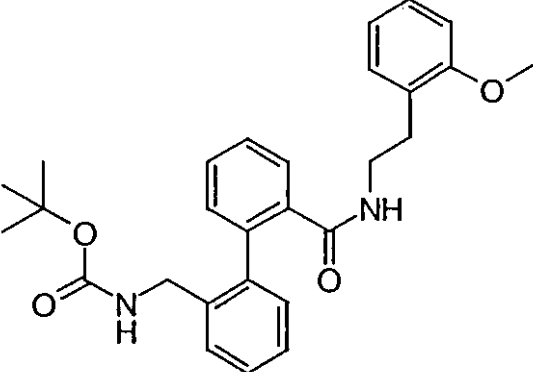
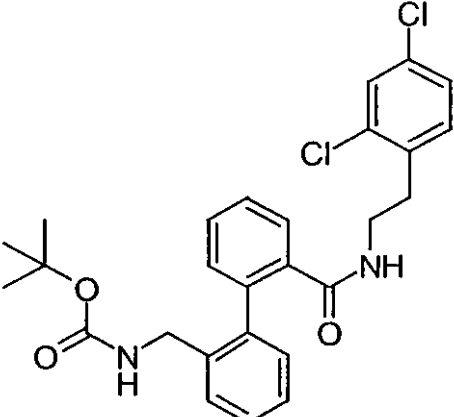
10

## 【 0 1 5 5 】

実施例 1 0 a ~ 1 0 o

2 - ( tert - ブチルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボン酸 ( 前駆体 7 ) を相当するアミンと、実施例 6 または 8 で記載した方法と同様にしてカップリングさせることにより、とりわけ下記の生成物を得た：

## 【 表 1 6 】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
10 a		384
10 b		506
10 c		460
10 d		498

【 0 1 5 6 】

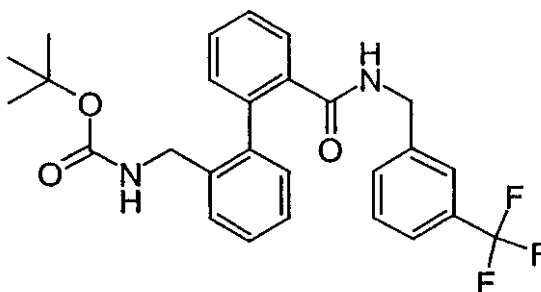
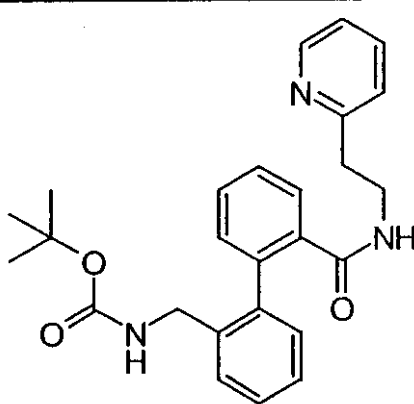
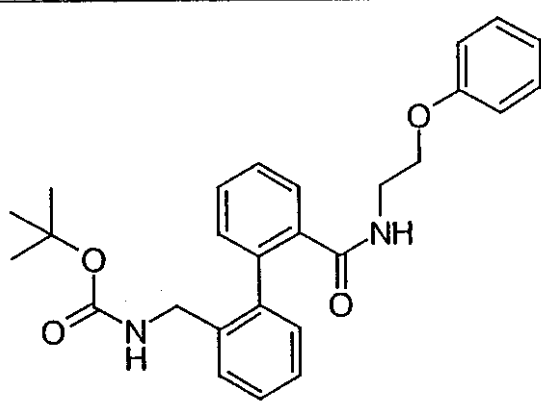
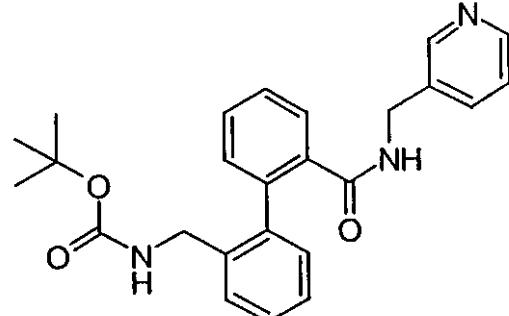
【 表 1 7 】

10

20

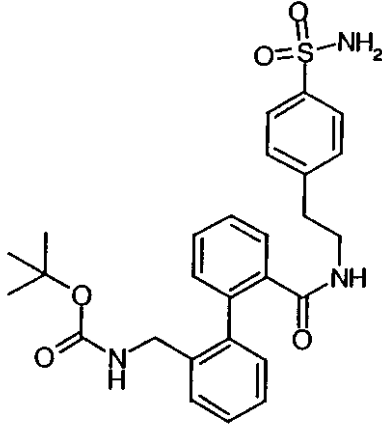
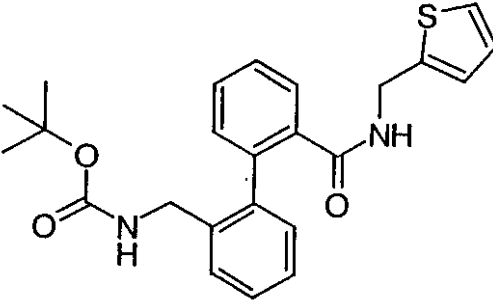
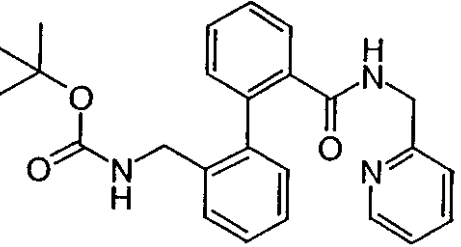
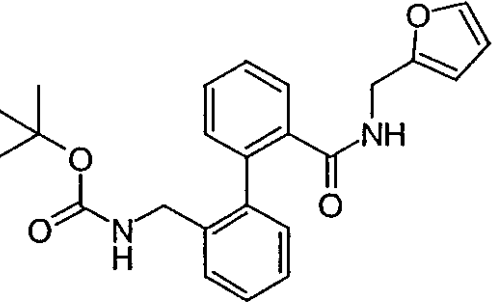
30

40

10 e		484
10 f		431
10 g		446
10 h		417

【 0 1 5 7 】

【 表 1 8 】

10 i	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCc1ccccc1C(=O)NCCc2ccc(S(=O)(=O)N)cc2</chem>	509
10 j	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCc1ccccc1C(=O)NCCc2ccsc2</chem>	422
10 k	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCc1ccccc1C(=O)NCCc2ccncc2</chem>	417
10 l	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCc1ccccc1C(=O)NCCc2ccoc2</chem>	406

【 0 1 5 8 】

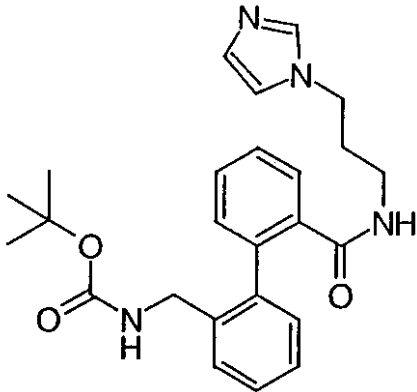
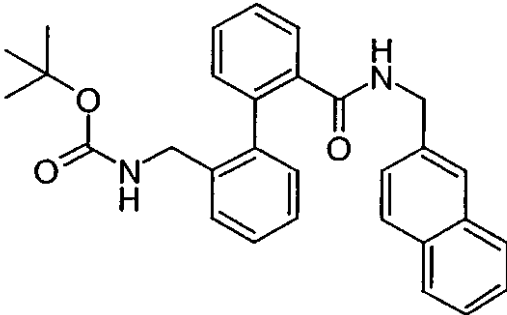
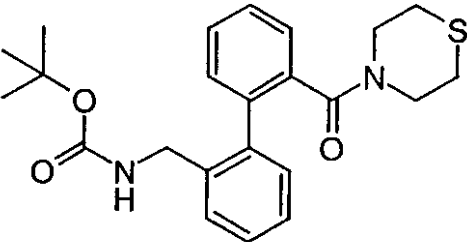
【 表 1 9 】

10

20

30

40

10 m		434
10 n		466
10 o		412

## 【 0 1 5 9 】

実施例 1 1 a ~ 1 1 r

実施例 1 0 の B o c 誘導体を尿素に変換するための一般的手順：

B o c 保護基を除去するために、実施例 1 0 の適切な化合物 1 g を、ジクロロメタン中の T F A の 3 0 % 溶液 1 0 ml に加えた。この混合物を R T で 3 0 分間攪拌し、溶剤を回転蒸発装置で真空除去した。残留物を酢酸エチルに吸収させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、溶剤を真空除去した。次いで得られた 2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボキサミドを、実施例 5 の手順と同様にしてイソシアネートと反応させて、相当する尿素を得た。

## 【 0 1 6 0 】

このようにして、とりわけ下記の生成物を得た：

## 【 表 2 0 】

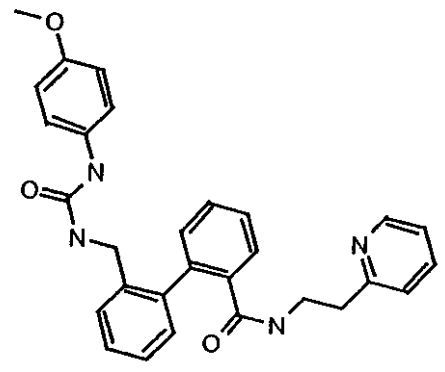
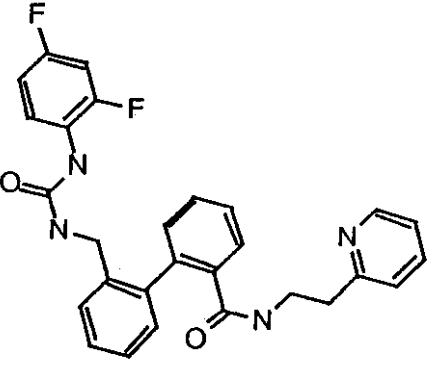
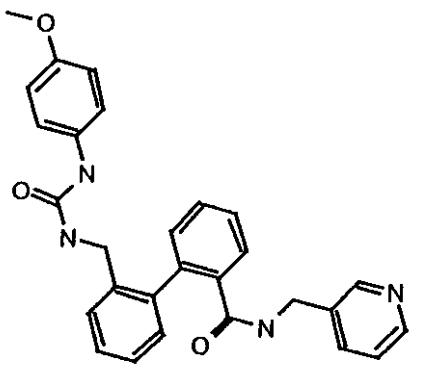
10

20

30

40



実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
11 a		480
11 b		486
11 c		466

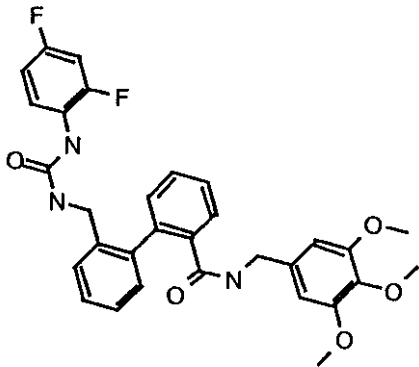
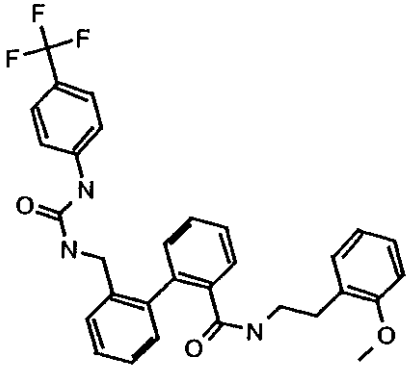
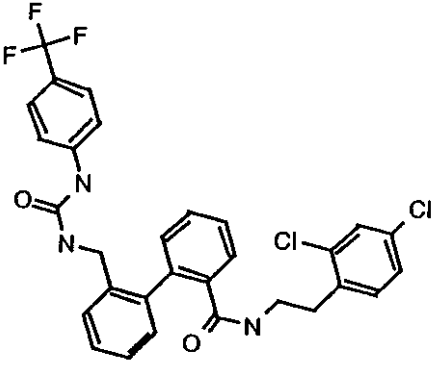
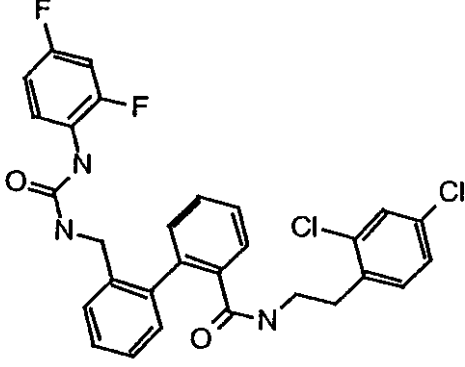
【 0 1 6 1 】

【 表 2 1 】

11 d	<p>Chemical structure 11 d: A biphenyl compound. The left phenyl ring is substituted with a trifluoromethylphenyl group (a benzene ring with a CF<sub>3</sub> group at the para position) via a carbonyl group. The right phenyl ring is substituted with a pyridyl group (a pyridine ring) via a carbonyl group.</p>	504
11 e	<p>Chemical structure 11 e: A biphenyl compound. The left phenyl ring is substituted with a trifluoromethylphenyl group (a benzene ring with a CF<sub>3</sub> group at the para position) via a carbonyl group. The right phenyl ring is substituted with a pyrazolyl group (a pyrazole ring) via a carbonyl group.</p>	521
11 f	<p>Chemical structure 11 f: A biphenyl compound. The left phenyl ring is substituted with a 2,4-difluorophenyl group (a benzene ring with fluorine atoms at the 2 and 4 positions) via a carbonyl group. The right phenyl ring is substituted with a methoxyethyl group (a -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> group) via a carbonyl group.</p>	439
11 g	<p>Chemical structure 11 g: A biphenyl compound. The left phenyl ring is substituted with a 4-chlorophenyl group (a benzene ring with a chlorine atom at the para position) via a carbonyl group. The right phenyl ring is substituted with a methoxyethyl group (a -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> group) via a carbonyl group.</p>	437

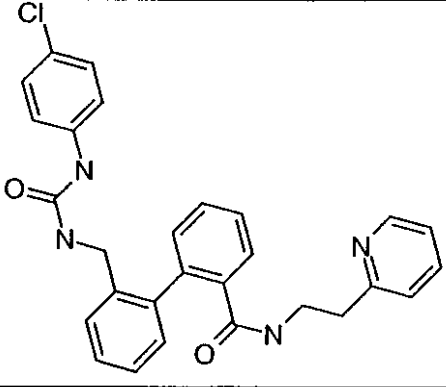
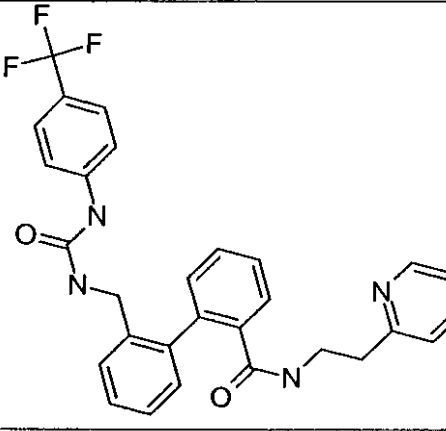
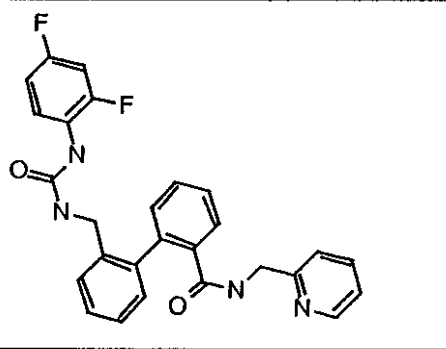
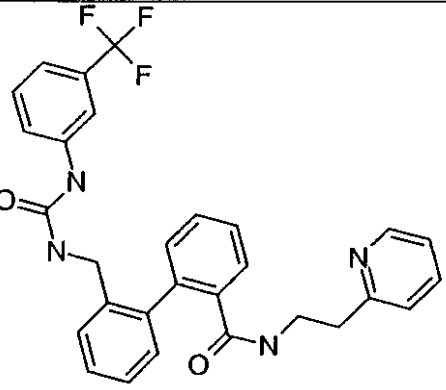
【 0 1 6 2 】

【 表 2 2 】

11 h		561
11 i		547
11 j		585
11 k		553

【 0 1 6 3 】

【 表 2 3 】

11 l		484
11 m		519
11 n		473
11 o		519

10

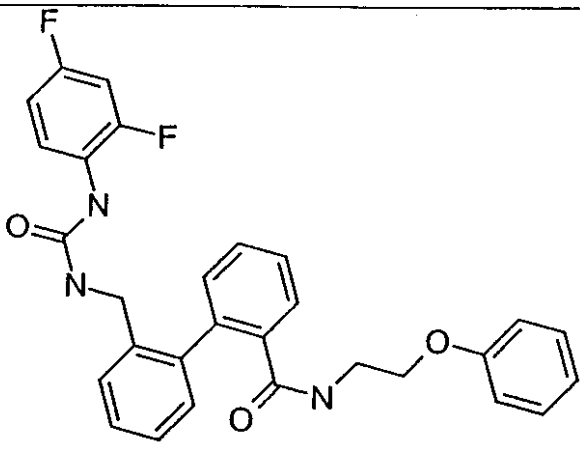
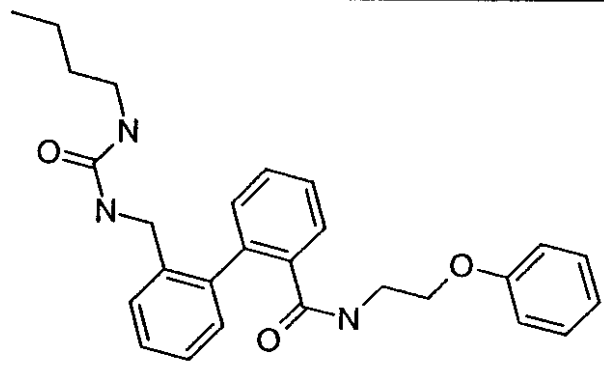
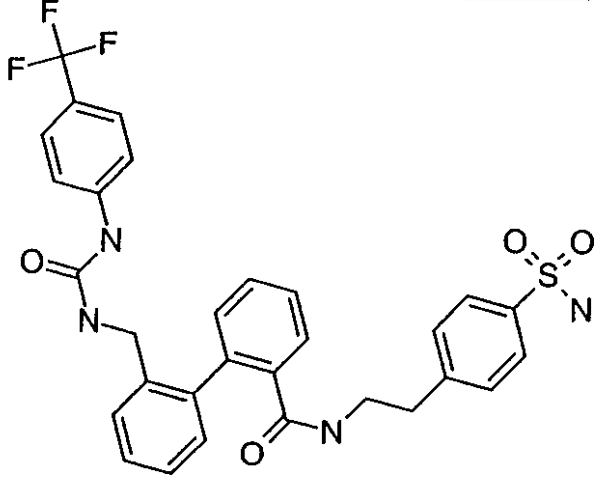
20

30

40

【 0 1 6 4 】

【 表 2 4 】

11 p		502
11 q		446
11 r		597

10

20

30

## 【0165】

固相合成により本発明に係る化合物を製造するための一般的作業手順：

各場合の手順における定量データは、常に樹脂負荷量に関し、Fmoc保護基を除去した後、UV光度計測法により負荷量を測定した（例えば“*The Combinatorial Chemistry Catalog*”, Novabiochem 参照）。

40

## 【0166】

- Fmoc - アミノ酸を Rink アミド樹脂にカップリングさせるための一般的手順  
DMF（5ml / g 樹脂）中のHOBt、TOTU、DIPEAおよび - Fmoc - アミノ酸それぞれ1.5当量の溶液を、Rinkアミドポリスチレン樹脂に加え（負荷量1.2mmol / g）、この混合物を室温で12時間振盪した。樹脂を濾別し、DMFそれぞれ10mlで3回、トルエン10mlで1回、メタノール10mlで1回およびジクロロメタン10mlで3回洗浄した。Fmoc法による負荷量測定は、0.9mmol / g担体の負荷量を示した。

## 【0167】

50

## Fmoc 保護基の除去

Fmoc 保護基を除去するために、樹脂を DMF 中で室温において 5 分間予備膨潤させた。DMF / ピペリジンの溶液 (4 ml / g 樹脂、1 : 1) を加えた後、この混合物を室温で 20 分間振盪した。この溶液を吸引濾別し、この工程を繰り返した。除去した分析用サンプルは、HPLC / MS 調査により、完全な反応を示した。反応が完結した後、樹脂をジクロロメタンで 3 回洗浄し、そのままカップリング反応に用いた。

## 【0168】

樹脂結合アミノ酸を 2 - フタルイミドメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 2) にカップリングさせるための一般的作業手順

DMF 5 ml 中の HOBt 12.2 mg (0.09 mmol)、TOTU 29.5 mg (0.09 mmol)、DIPEA 16  $\mu$ l (0.09 mmol) および 2 - フタルイミドメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 2) 0.09 mmol の溶液を、アミノ酸を負荷した樹脂 (0.6 ~ 0.8 mmol / g) 100 mg に加え、この混合物を室温で 12 時間振盪した。樹脂を濾別し、DMF それぞれ 10 ml で 3 回、トルエン 10 ml で 1 回、メタノール 10 ml で 1 回およびジクロロメタン 10 ml で 3 回洗浄した。

10

## 【0169】

担体上のフタルイミド保護基を除去するための一般的手順

DMF 中の濃度 10 % のヒドラジン溶液 5 ml を、Fmoc - 保護アミノ化合物を負荷した樹脂 1 g に加え、この混合物を室温で 2 時間振盪した。樹脂を吸引濾別した。次いで樹脂を DMF およびジクロロメタンそれぞれ 10 ml ずつで 3 回洗浄した。除去した分析用サンプルは、HPLC / MS の調査により、完全な反応を示した。

20

## 【0170】

スルホニルクロリドとカップリングさせるための一般的手順

DMF 5 ml 中の DIPEA 0.16 ml (0.027 mmol) およびスルホニルクロリド 0.027 mmol の溶液を、官能化した 2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸を負荷した樹脂 100 mg に加え、この混合物を室温で 12 時間振盪した。樹脂を濾別し、DMF それぞれ 10 ml で 3 回、トルエン 10 ml で 1 回、メタノール 10 ml で 1 回およびジクロロメタン 10 ml で 3 回洗浄した。

## 【0171】

樹脂から除去するための一般的作業手順

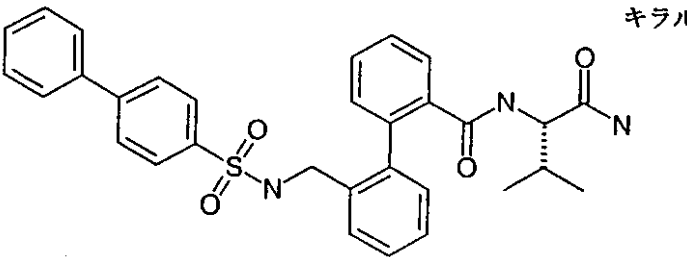
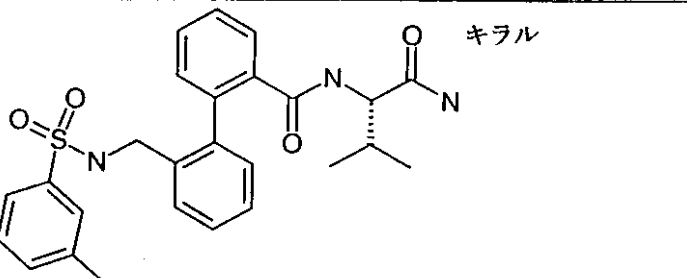
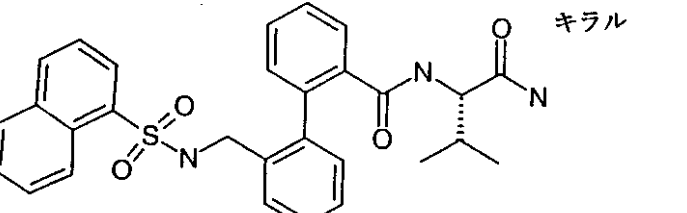
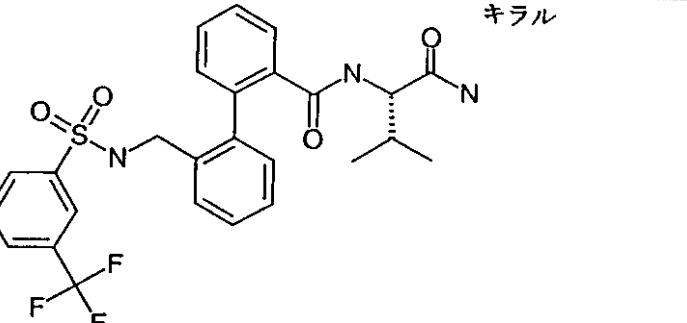
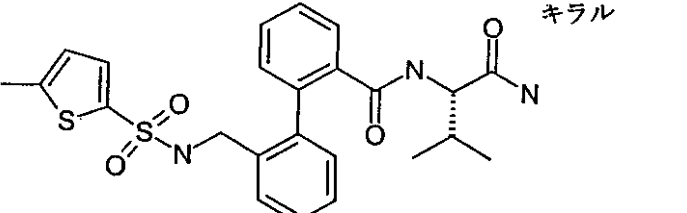
除去するために、樹脂をジクロロメタン / トリフルオロ酢酸に懸濁させ (3 ml / 0.1 g 樹脂)、1 時間振盪した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン 1 ml で洗浄した。一緒にした除去溶液を回転蒸発装置で濃縮した。残留物をジクロロメタンに吸収させ、ジクロロメタンおよび酢酸エチルを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーを行うか、または分取用 HPLC により精製した。

30

## 【0172】

このようにして、とりわけ下記の生成物を得た：

## 【表 25】

実施例No.	構造	MS (ES+): m/e =
12 a		542
12 b		480
12 c		516
12 d		534
12 e		506

【 0 1 7 3 】

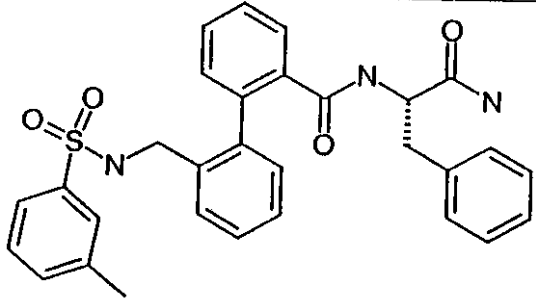
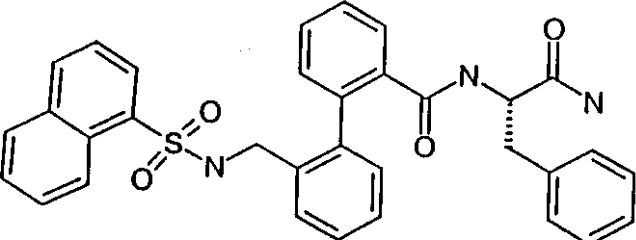
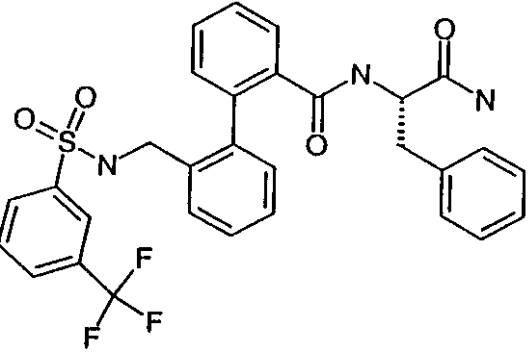
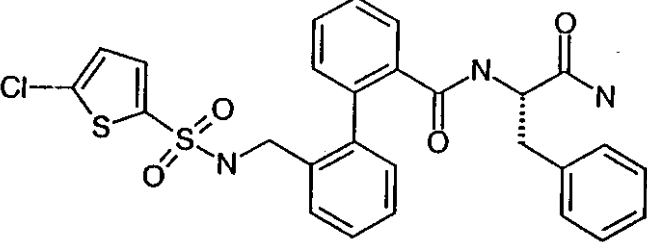
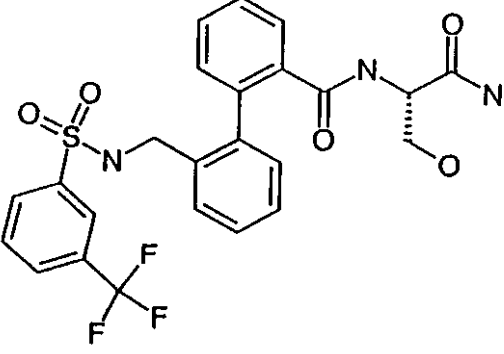
【 表 2 6 】

10

20

30

40

12 f		キラル	528
12 g		キラル	564
12 h		キラル	582
12 i		キラル	554
12 j		キラル	522

10

20

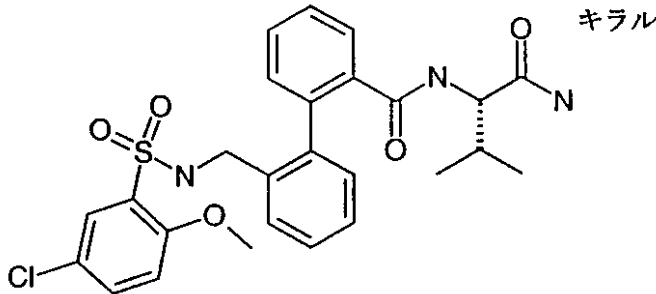
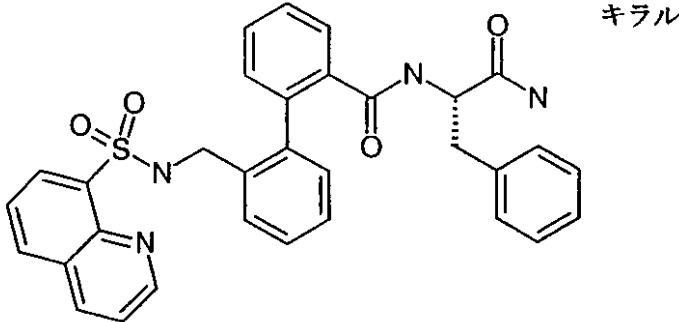
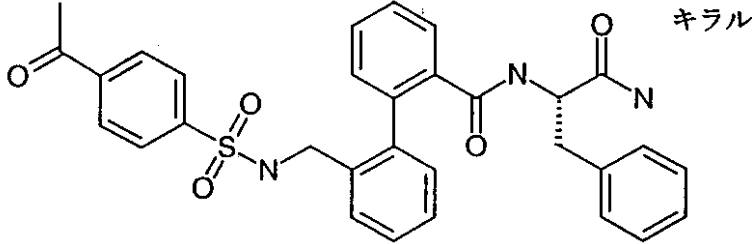
30

40

【 0 1 7 4 】

【 表 2 7 】



12 k		530
12 l		565
12 m		556

10

20

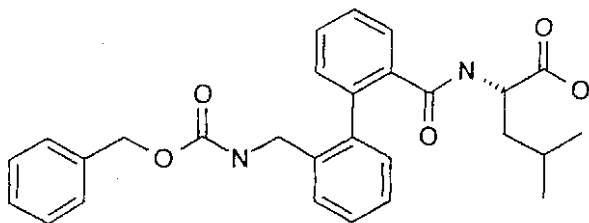
## 【 0 1 7 5 】

実施例 1 3 a

2 - { [ 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノメチル ) ビフェニル - 2 - カルボニル ] アミノ } - 4 - メチルペンタン酸

30

## 【 化 6 6 】



40

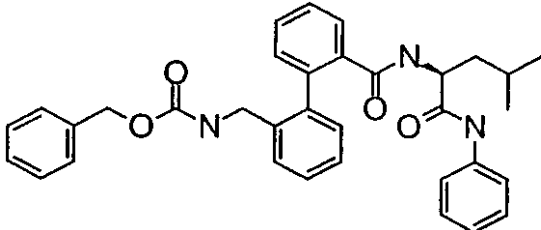
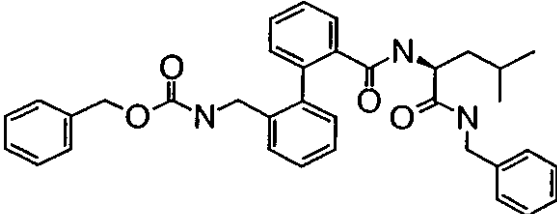
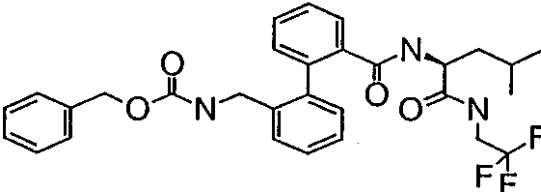
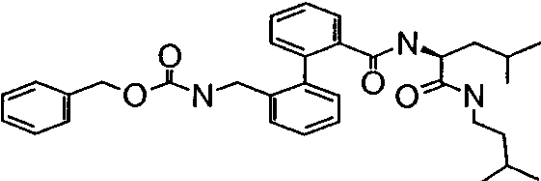
実施例 8 r のメチルエステルから、メタノール / 水中の水酸化カリウムを用いて 6 0 で加水分解することにより、上記の化合物を得た。

## 【 0 1 7 6 】

実施例 1 3 b ~ 1 3 e

実施例 8 で示した一般的方法に従って、実施例 1 3 a のカルボン酸を適切なアミンとカップリングさせることにより、下記の化合物を得た：

## 【 表 2 8 】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
13 b	 キラル	550
13 c	 キラル	564
13 d	 キラル	556
13 e	 キラル	544

【 0 1 7 7 】

実施例 1 3 c の化合物の Z 保護基を水素添加分解的に除去し、続いて適切な酸クロリドと反応させることにより、下記の化合物を得た：

【表 2 9】

10

20

30

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
13 f	<div>キラル</div>	556
13 g	<div>キラル</div>	554
13 h	<div>キラル</div>	592

## 【 0 1 7 8 】

実施例 8 z の化合物から出発し、加水分解し、実施例 1 3 a ~ 1 3 e と同様にしてイソプロピルアミンとカップリングさせることにより、下記の化合物を得た：

## 【 表 3 0 】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
13 i		551

## 【 0 1 7 9 】

2 - アミノメチルピフェニル - 2 - カルボン酸 ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) アミドをカルボン酸とカップリングさせてカルボキサミドを得るための一般的手順 ( 実施例 1 4 a ~ 1 4 f )

適切なカルボン酸 0 . 2 7 mmol を、 T H F 1 ml 中の H O B T 0 . 2 7 mmol および E D A C 0 . 2 7 mmol の溶液とともに R T で 3 0 分間撹拌した。次いで T H F 1 ml に溶解した 2

10

20

30

40

50

- アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) アミドトリフルオロアセテート 0 . 2 6 mmol を加え、この混合物を R T で一夜撹拌した。反応混合物を E A で希釈し、重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄した。有機相を濃縮した後、生成物を分取用 H P L C により精製した。

【 0 1 8 0 】

このようにして、下記の化合物を得た：

【表 3 1】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
14 a		499
14 b		503
14 c		499
14 d		501
14 e		515
14 f		521

【 0 1 8 1 】

Suzuki カップリングによりビフェニルを合成するための一般的手順 ( 実施例 1 5 a ~ 1 5 b )

テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 5 8 mg ( 0 . 0 5 mmol ) および適切なプロミド 1 mmol を、アルゴンガスを通気したジメトキシエタン ( 1 0 ml ) に加えた。1 0 分後、適切なボロン酸 1 . 5 mmol を加え、最後に炭酸ナトリウムの 2 モル溶液 1 ml ( 2 mmol ) を加えた。この混合物をアルゴン中で 1 8 時間加熱還流し、冷却し、塩化メチレン 3 0 ml

10

20

30

40

50

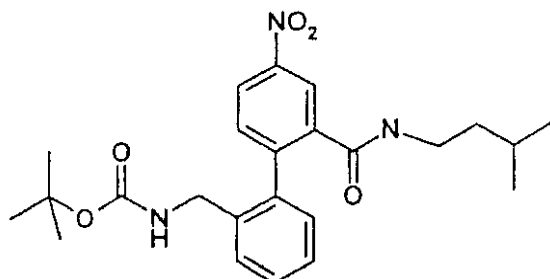
で希釈した。この混合物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。

【0182】

実施例 15 a

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル) - 4 - ニトロビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化67】



10

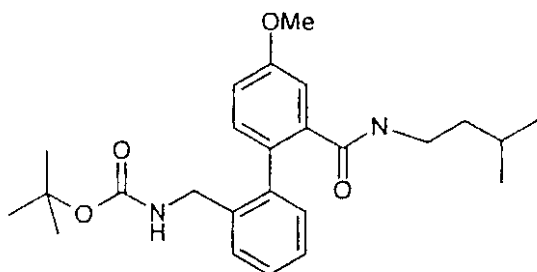
一般的手順に従って、上記のニトロ置換化合物 350 mg (収率 79%) を黄色固体として得た。

【0183】

実施例 15 b

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル) - 4 - メトキシビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化68】



20

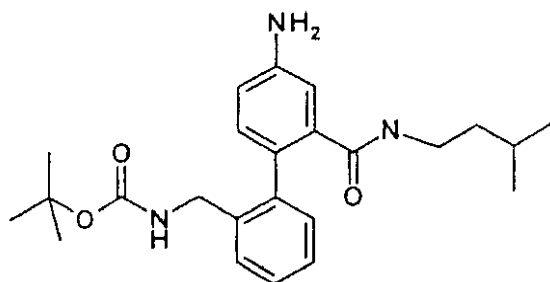
一般的手順に従って、上記のメトキシ置換化合物 170 mg (収率 41%) を粘調な薄黄色油状物として得た。

【0184】

実施例 16 a

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル) - 4 - アミノビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化69】



30

40

実施例 15 a のニトロ置換化合物 330 mg (0.75 mmol) を酢酸エチルに溶解し、水素雰囲気 (1 bar) 中でスパーテル 1 杯の炭素上 10% パラジウムを用いて水素化した。2 時間後、この混合物をセライトに通して濾過し、この透明溶液を濃縮した。収量: 260 mg (84%)。

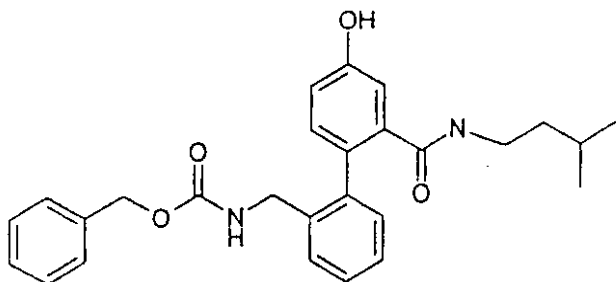
【0185】

50

## 実施例 16b

2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) - 4 - ヒドロキシビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド

【化 70】



10

実施例 15b のメトキシ置換化合物 150mg (0.35mmol) を無水塩化メチレン 5ml に溶解し、n - ヘキサン中の三臭化ホウ素の 1 モル溶液 1.4ml (1.4mmol) を用いて - 70 で徐々に処理した。10 分後、反応溶液を徐々に 0 に温めた。この温度で 2 時間後、この溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、合計 40ml の塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥して濃縮した。得られた 2 - アミノメチル - 4 - ヒドロキシビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミドの粗生成物 (80mg) のうち、30mg (0.1mmol) を塩化メチレン 3ml に溶解し、トリエチルアミン 11mg (0.11mmol) およびベンジルオキシカルボニルスクシンイミド 27mg (0.11mmol) で処理した。3 時間後、この混合物を塩化メチレンで希釈し、水洗し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、RP - HPLC により精製した。2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) - 4 - ヒドロキシビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 8mg を暗色油状物として得た。

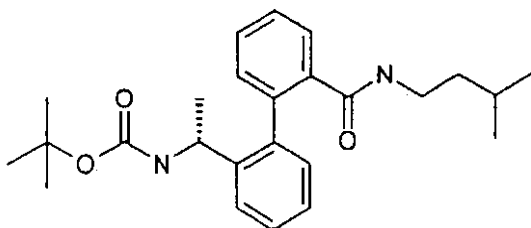
20

【0186】

## 実施例 17a

tert - ブチル { 1 - [ 2 - (3 - メチルブチルカルバモイル) ビフェニル - 2 - イル ] エチル } - カルバメート

【化 71】



30

N - Boc - (R) - フェニルエチルアミン 2.2g (10mmol) を無水 THF 50ml に溶解し、- 78 に冷却し、tert - ブチルリチウム 1.4ml (ペンタン中の 1.5M 溶液, 21mmol) を滴下して処理した。この混合物を 2 時間かけて - 20 に温め、次いでホウ酸トリメチル 4.5ml (40mmol) を加え、RT に温めた。この溶液を 0 に冷却し、10% HCl で pH 6 の酸性にし、水相をジクロロメタンで抽出し、一緒にした有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥して濃縮した。ポロン酸化合物を薄黄色固体泡状物として得た。これをさらに精製することなく使用した。

40

2 - プロモ - N - (3 - メチルブチル) ベンジルアミド 1mmol を用い、一般的作業手順 (実施例 15 参照) に従って Suzuki カップリングを行い、クロマトグラフィーで精製した後、上記のビフェニル化合物 85mg (0.2mmol) を得た。

【0187】

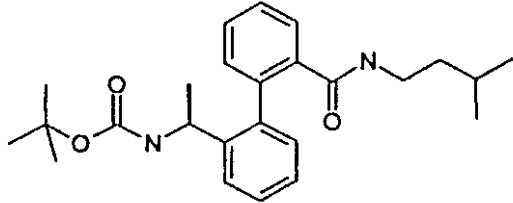
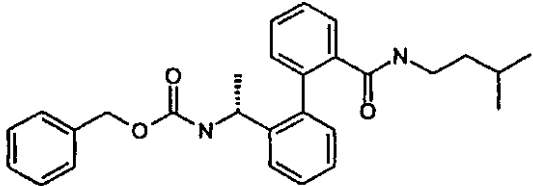
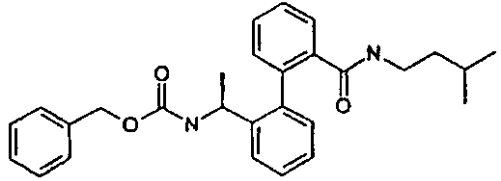
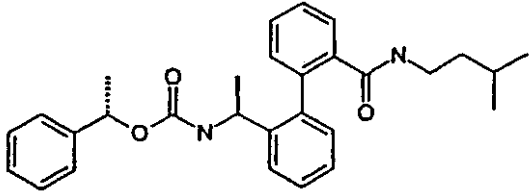
## 実施例 17b ~ 17e

実施例 17a と同様にして、エナンチオマー 17b を得た。Boc 基を除去し、相当するカルバメートに変換することにより、化合物 17a および 17b を実施例 17c ~ 17e

50

の化合物に変換した。

【表 3 2】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/z =
17 b		411
17 c		445
17 d		445
17 e		459

【 0 1 8 8 】

実施例 1 ~ 1 7 で記載した手順と同様にして、下記の化合物を製造した：

【表 3 3】

10

20

30





18 e		451
18 f		464
18 g		416
18 h		478
18 i		478
18 j		523
18 k		457

【 0 1 9 0 】

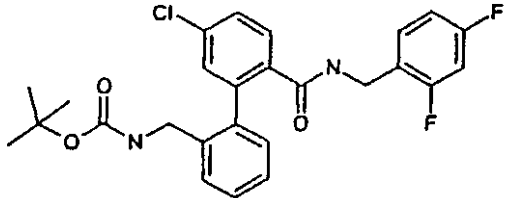
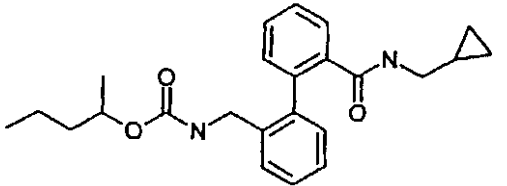
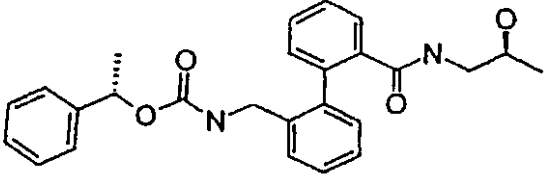
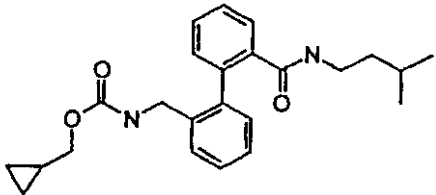
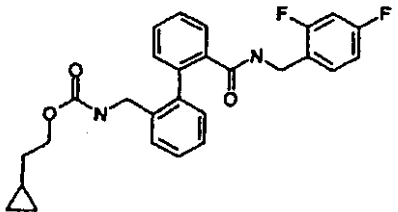
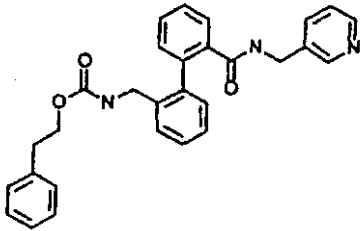
【 表 3 5 】

10

20

30

40

18 l		487
18 m		395
18 n		433
18 o		395
18 p		465
18 q		466

【 0 1 9 1 】

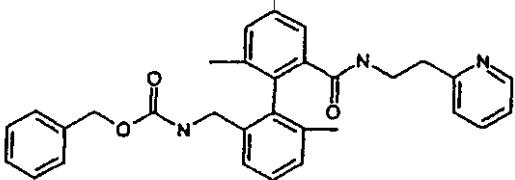
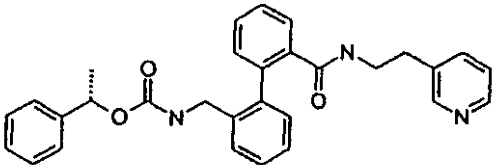
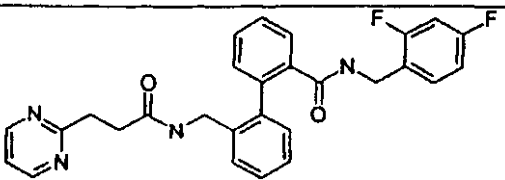
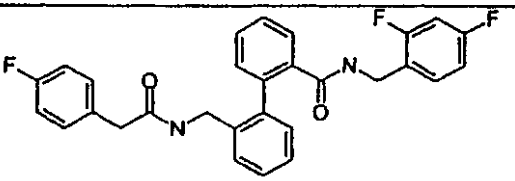
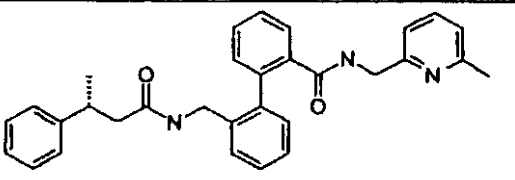
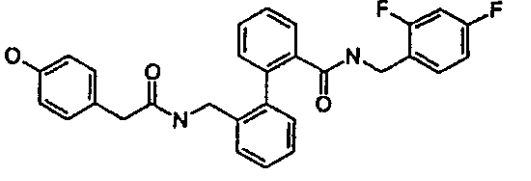
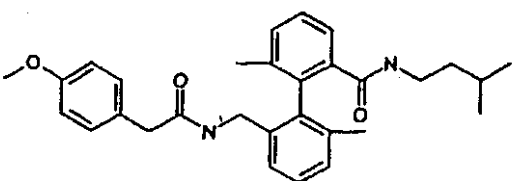
【 表 3 6 】

10

20

30

40

18 r		494
18 s		480
18 t		487
18 u		489
18 v		515
18 w		487
18 x		473

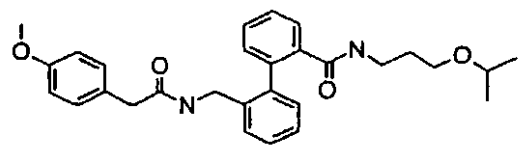
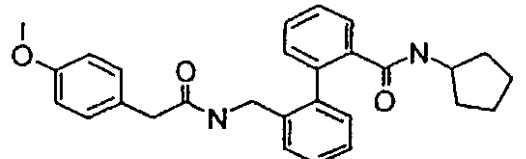
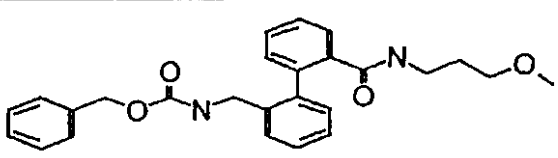
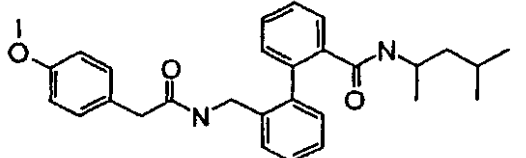
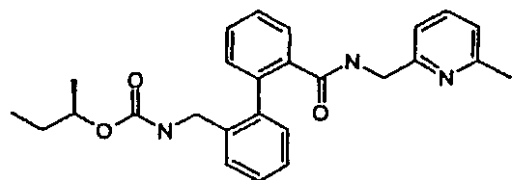
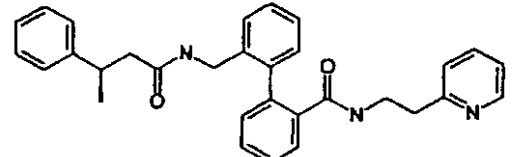
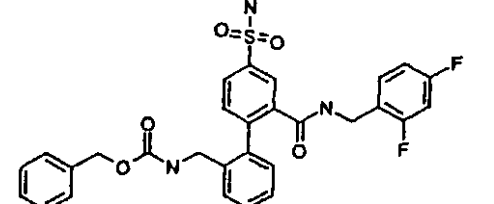
【 0 1 9 2 】  
【 表 3 7 】

10

20

30

40

18 y		475
18 z		443
18 aa		433
18 ab		459
18 ac		432
18 ad		478
18 ae		566

10

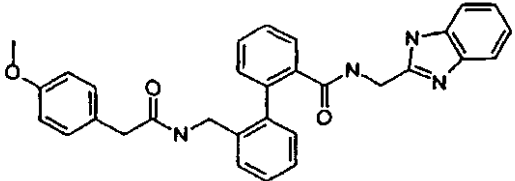
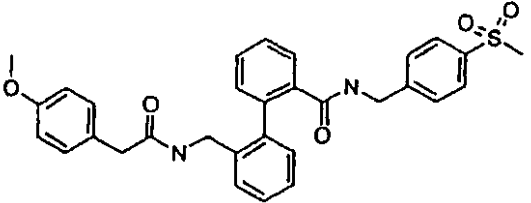
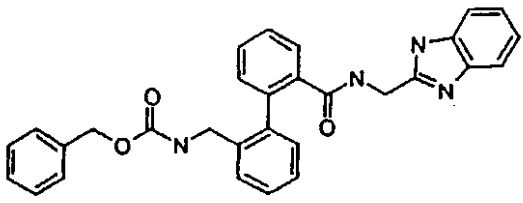
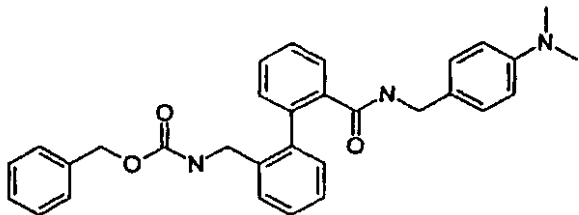
20

30

40

【 0 1 9 3 】

【 表 3 8 】

18 af		505
18 ag		543
18 ah		491
18 ai		494

## 【 0 1 9 4 】

## 薬理学的研究

ヒトからの  $Kv1.5$  チャンネルをクセノプス属 (*Xenopus*) 卵母細胞中で発現させた。このために、最初にアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) から卵母細胞を単離し、卵胞を除去した。次いでインビトロで合成した  $Kv1.5$  をコードする RNA をこれらの卵母細胞に注射した。  $Kv1.5$  タンパク質を 1 ~ 7 日間発現させた後、2 - マイクロ電極電圧クランプ技術を用いて卵母細胞上で  $Kv1.5$  電流を測定した。この場合、通例のように 500 ミリ秒間持続する 0 mV および 40 mV への電圧ジャンプを用いて  $Kv1.5$  チャンネルを活性化した。浴を次の組成：NaCl 96 mM、KCl 2 mM、CaCl<sub>2</sub> 1.8 mM、MgCl<sub>2</sub> 1 mM、HEPES 5 mM (NaOH で pH 7.4 に滴定) の溶液ですすいだ。これらの実験を室温で行った。データを得て分析するために、次のものを用いた：Geneclamp 増幅器 (Axon Instruments, Foster City, USA) および MacLab D/A 変圧器およびソフトウェア (ADInstruments, Castle Hill, Australia)。本発明に係る物質を異なる濃度で浴溶液に添加することにより、これらの物質を試験した。溶液に物質を添加しなかったときに得られた  $Kv1.5$  コントロール電流の % 阻害として、物質の効果を計算した。次いで個々の物質に関する阻害濃度  $IC_{50}$  を決定するために、データを Hill の式を用いて外挿した。

## 【 0 1 9 5 】

このようにして、下記に挙げる化合物に関して下記の  $IC_{50}$  値を得た：

## 【表 39】

10

20

30

40

実施例 番号	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	実施例 番号	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	実施例 番号	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	実施例 番号	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
1a	6.1	2a	2.6	4a	4.1	6h	3.0
1b	3.3	2b	0.8	4c	1.4	7a	~6.0
1d	1.0	2c	0.7	4d	1.8	8a	0.3
1e	0.5	2d	1.7	4g	3.4	8b	0.9
1f	0.4	2e	3.4	4h	1.8	8d	6.4
1g	0.4	2f	7.1	4i	4.7	8j	4.5
1h	4.3	2g	3.3	4j	7.1	8k	3.1
1i	1.7	2h	2.5	4k	2.2	8l	3.5
1j	0.2	2i	3.3	4l	0.8	8m	5.2
1k	2.4	2j	2.5	5a	4.5	8n	3.7
1l	1.4	2k	3.8	5c	7.8	8o	8.4
1m	0.7	2m	2.6	5d	1.9	8p	1.4
1n	1.4	3d	1.7	5e	7.2	8q	7.3
1o	4.4	3k	2.4	6a	4.4	8r	1.0
1r	0.8	3l	2.6	6b	1.8	8s	1.0
1s	1.7	3p	1.9	6c	2.5	8x	3.3
1t	1.3	3r	1.5	6d	3.1	8y	2.8
1u	0.8	3	3.0	6e	3.6	8z	1.6

10

20

30

【 0 1 9 6 】

【 表 4 0 】

実施例 番号	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	実施例 番号	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	実施例 番号	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	実施例 番号	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
8aa	0.8	8ab	1.2	8ac	1.1	9b	3.0
9c	2.0	9f	2.2	9g	2.2	11a	2.3
11b	7.3	11d	3.3	11g	7.8	11h	5.8
11l	2.7	11m	3.3	11n	5.9	11o	4.4
11p	7.3	12c	11.2	12f	11.3	12g	9.1
12h	4.8	12l	10.3	12m	7.7	13b	~3.0
13c	1.4	13d	0.5	13e	2.8	13f	3.4
13g	1.1	13h	1.4	13i	1.2	14a	3.6
14b	2.7	14d	2.0	14e	0.8	14f	2.5
15b	3.1	16b	5.2	18a	7.2	18b	0.4
18c	4.2	18d	0.4	18e	1.7	18f	1.3
18g	3.9	18h	0.8	18i	0.4	18j	0.7
18k	3.0	18m	2.1	18n	0.4	18o	3.6
18p	4.7	18q	3.2	18r	0.7	18s	0.9
18u	1.1	18v	0.4	18w	5.4	18x	4.6
17d	1.3	17e	1.8	17c	2.1	18y	1.9
18z	1.2	18aa	0.4	18ab	1.1	18ac	10
18ad	0.3	18af	5.8	18ah	2.1	18ai	6.6

10

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/417	(2006.01)	A 6 1 K 31/417	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/4425	(2006.01)	A 6 1 K 31/4425	
A 6 1 K 31/4462	(2006.01)	A 6 1 K 31/4462	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/54	(2006.01)	A 6 1 K 31/54	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 271/22	(2006.01)	C 0 7 C 271/22	
C 0 7 C 275/24	(2006.01)	C 0 7 C 275/24	
C 0 7 C 275/28	(2006.01)	C 0 7 C 275/28	
C 0 7 C 275/30	(2006.01)	C 0 7 C 275/30	
C 0 7 C 311/19	(2006.01)	C 0 7 C 311/19	
C 0 7 C 311/29	(2006.01)	C 0 7 C 311/29	
C 0 7 C 311/39	(2006.01)	C 0 7 C 311/39	
C 0 7 C 311/45	(2006.01)	C 0 7 C 311/45	
C 0 7 C 317/18	(2006.01)	C 0 7 C 317/18	
C 0 7 C 317/40	(2006.01)	C 0 7 C 317/40	
C 0 7 C 335/16	(2006.01)	C 0 7 C 335/16	
C 0 7 D 213/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 213/55	(2006.01)	C 0 7 D 213/55	
C 0 7 D 213/89	(2006.01)	C 0 7 D 213/89	
C 0 7 D 233/61	(2006.01)	C 0 7 D 233/61	1 0 2
C 0 7 D 235/14	(2006.01)	C 0 7 D 235/14	
C 0 7 D 239/26	(2006.01)	C 0 7 D 239/26	
C 0 7 D 295/18	(2006.01)	C 0 7 D 295/18	Z
C 0 7 D 307/52	(2006.01)	C 0 7 D 307/52	
C 0 7 D 333/20	(2006.01)	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 D 333/34	(2006.01)	C 0 7 D 333/34	

(72)発明者 ヴォルフガング・シュミット

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト・ヨハネスアレー 1 4

(72)発明者 ペーター・ベロウ

ドイツ連邦共和国 6 0 5 2 9 フランクフルト・フェルクリンガーヴェーク 6 2

審査官 爾見 武志

(56)参考文献 特開平 7 - 2 8 0 0 ( J P , A )

HELVETICA CHIMICA ACTA , (1994) , Vol.77 , p.70-85

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)



C07C 237/42 - 409/44  
C07D 201/00 - 521/00  
CA/REGISTRY(STN)