

(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 1

C07C 237/42	(2006.01)	C07C 237/42
A61K 31/166	(2006.01)	A61K 31/166
A61K 31/17	(2006.01)	A61K 31/17
A61K 31/18	(2006.01)	A61K 31/18
A61K 31/27	(2006.01)	A61K 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) 國際出願番号	PCT/EP2000/009151
(87) 國際公開番号	W02001/025189
(87) 國際公開日	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・ドイチュラント ・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-65929フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ50
(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61118パートフィル ベル、ラントグラーベンシュトラーゼ23

最終頁に続く

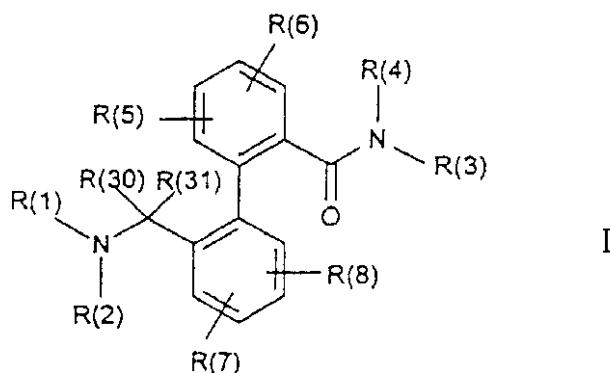
(54) 【発明の名称】 2' - 置換 1, 1' - ビフェニル-2-カルボキサミド、その製造、医薬としてのその使用およびそれを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I

【化 1】



10

[式中、

R(1) は C(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)、C(OR(12))R(13) または C(S)NR(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；

20

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、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_3 、 OCF_3 、 NO_2 、CN、 COOMe 、 CONH_2 、 COMe 、 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(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_2 、 COMe 、 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、

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_2 、 COMe 、 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)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_2 、 COMe 、 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；

または

R(3)は $\text{CH}_z\text{R}(18)\text{R}(19)$ であり；

R(18)は水素または C_zH_{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；

10

20

30

40

50

z は 0、1、2 または 3 であり；

R(19)は COOH 、 CONH_2 、 CONR (20) R(21)、 COOR (22)、 CH_2OH 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 $\text{C}_w\text{H}_{2w} - \text{フェニル}$ 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、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、CN、 COOMe 、 CONH_2 、 COMe 、 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 CF_3 で
あり；

または

R(3)および R(4)は一緒にになって、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、 CF_3 、 NO_2 、CN、 COOMe 、 CONH_2 、 COMe 、 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
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 C(O)OR (9)、 SO_2R (10)、 COR (11)または 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、 CF_3 、 C_2F_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、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、CN、 COOMe 、 CONH_2 、 COMe 、
 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、 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、 CF_3 、 NO_2 、CN、 COOMe 、
 CONH_2 、 COMe 、 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CF₃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CF₃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、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、CF₃、C₂F₅、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、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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、CF₃、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、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、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CHR(18)R(19)であり；

R(18)が水素またはC_zH_{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CONH₂、CONR(20)R(21)、COOR(22)、CH₂OH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_vH_{2v}-CF₃またはC_wH_{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、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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CF₃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、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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

10

20

30

40

50

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)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)またはCONR(12)R(13)であり；

R(9)がC_xH_{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、CF₃、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，
10

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、CF₃、OCF₃、CN、COOMe、CONH₂、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、CF₃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、CF₃、CN、COOMe、CONH₂、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；
20

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CH₂R(18)R(19)であり；

R(18)が水素またはC_zH_{2z}-R(16)であり；

zが0、1、2または3であり；
30

R(19)がCONH₂、CONR(20)R(21)、COOR(22)またはCH₂OH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_vH_{2v}-CF₃またはC_wH_{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、CF₃、CN、COOMe、CONH₂、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；
40

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、CF₃、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、CF₃、OCF₃、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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；
50

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、 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 、CN、COOMe、 CONH_2 、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 、C 10 N、COOMe、 CONH_2 、COMe、 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)、 SO_2R (10)、 COR (11)または $\text{C}(\text{O})\text{NR}$ (12)R(13)であり；

R (9)が C_xH_{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、 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、 CF_3 、 OCF_3 、CN、COOMe、 CONH_2 、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、 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、 CF_3 、CN、COOMe、 CONH_2 、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_2 、COMe、 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；

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、CF₃、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、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、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、CF₃、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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 C(O)OR(9)、SO₂R(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、CF₃、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、CF₃、OCF₃、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 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、CF₃、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、CF₃、OCF₃、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、CF₃、CN、COOMe、CONH₂、NH₂、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 C(O)OR(9)または COR(11)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；

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、C1、CF₃、OCF₃、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_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、CF₃、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、C1、CF₃、OCF₃、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、CF₃、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。

10

20

【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⁺チャンネル媒介疾患の治療および予防用のK⁺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。

30

【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。

40

【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（電気的除細動）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

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 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】

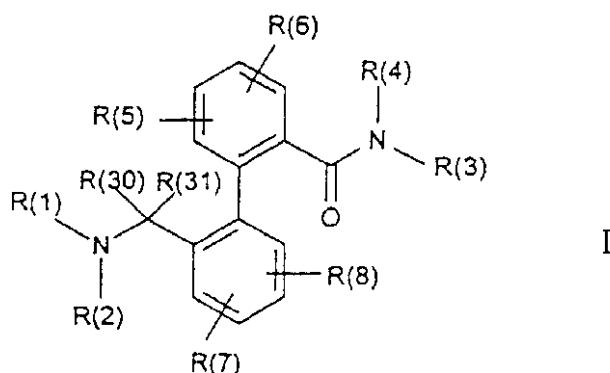
10

【0001】

【発明の分野】

本発明は、下記式 I

【化 2】



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。

【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")。

【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. Colatsky 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

40

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 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、E 4031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ネル I_{Kr} 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"）。頻度は低いが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_{Kr} 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 $Kv1.5$ チャネルに相当し、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態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_{Kr} 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, ら, Circ. Res. 73, 1993, 1061-1076: "Sustained Depolarization-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes"; G.-R. Li ら, Circ. Res. 78, 1996, 689-696: "Evidence for Two Compounds of Delayed Rectifier K^+ Current in Human Ventricular Myocytes"; G. J. Amos ら, 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 $Kv1.5$ チャ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、ブピバカインまたはセルチンドール）に関して、 $Kv1.5$ チャネルに対する遮断作用は記載されたが、 $Kv1.5$ 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 18 475およびWO 98 18 476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 25 936）。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 $Kv1.5$ チャネルの効力ある遮断剤であることを見出した

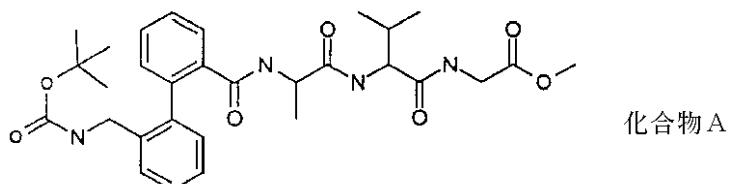
。従ってこれらの化合物を、特に有利な安全性プロフィールを有する新規な抗不整脈剤として使用することができる。特にこれらの化合物は、上室性不整脈、例えば心房細動または心房粗動の処置に適している。

これらの化合物を、洞調律の再確立（電気的除細動）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）。

【0010】

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 Helvetica, 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。
10

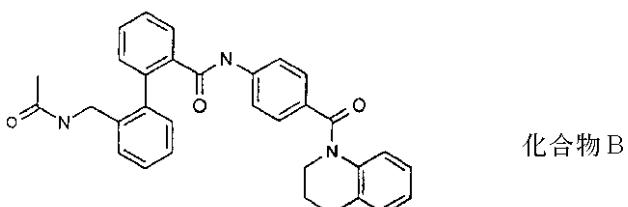
【化3】



【0011】

もう一つの類似化合物（化合物B）は欧州特許出願EP 0620216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。EP 0620216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Kv1.5チャネルの遮断剤とは全く異なる生物学的活性を有する。
20

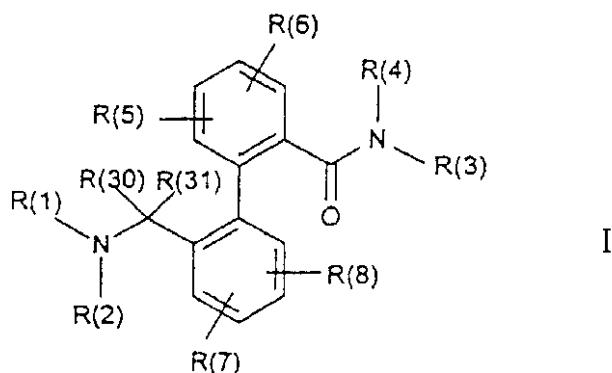
【化4】



【0012】

本発明は、下記式I

【化5】



[式中、

R(1)はC(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)、C(ON)NR(12)R(13)またはC(S)NR(12)R(13)であり；

10

20

30

40

50

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、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_3 、 OCF_3 、 NO_2 、CN、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $COMe$ 、 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；

【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、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $COMe$ 、 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、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $COMe$ 、 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)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、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $COMe$ 、 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；

または

10

20

30

40

50

R(3)はC H R(18)R(19)であり；

R(18)は水素またはC_zH_{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COOH、CONH₂、CONR(20)R(21)、COOR(22)、CH₂OH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_vH_{2v}-CF₃またはC_wH_{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、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOME、CONH₂、COMe、NH₂、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；

【0015】

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CF₃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、CF₃、NO₂、CN、COOME、CONH₂、COMe、NH₂、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)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。

【0016】

好ましい式Iの化合物は、

R(1)がC(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)またはC(OR)NR(12)R(13)であり；

R(9)がC_xH_{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、CF₃、C₂F₅、OCF₃、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、CF₃、NO₂、CN、COOME、CONH₂、COMe、NH₂、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)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、 $C F_3$ 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、 $C F_3$ 、 $N O_2$ 、CN、COOMe、CONH₂、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 $C F_3$ であり；

【0017】

10

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 $C F_3$ であり；

R(3)が $C_y H_{2y}$ -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、 $C F_3$ 、 $C_2 F_5$ 、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、 $C F_3$ 、OCF₃、 $N O_2$ 、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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、 $C F_3$ 、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、 $C F_3$ 、OCF₃、 $N O_2$ 、CN、COOMe、CONH₂、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CHR(18)R(19)であり；

R(18)が水素または $C_z H_{2z}$ -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CONH₂、CONR(20)R(21)、COOR(22)、 $C H_2 O H$ 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、 $C_v H_{2v}$ - $C F_3$ または $C_w H_{2w}$ -フェニルであり、

40

ここで、フェニル環が非置換であるかまたはF、Cl、Br、 $C F_3$ 、OCF₃、 $N O_2$ 、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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；

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CF₃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、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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C(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)またはC(OR(12))R(13)であり；

R(9)がC_xH_{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、CF₃、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、CF₃、OCF₃、CN、COOMe、CONH₂、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、CF₃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、CF₃、CN、COOMe、CONH₂、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CH_vR(18)R(19)であり；

【0020】

R(18)が水素またはC_zH_{2z}-R(16)であり；

zが0、1、2または3であり；

R(19)がCONH₂、CONR(20)R(21)、COOR(22)またはCH₂OH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、C_vH_{2v}-CF₃またはC_wH_{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、CF₃、OCF₃、CN、COOME、CONH₂、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、 $C F_3$ 、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、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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、 $C F_3$ 、フェニルまたは2-、3-または4-ピリジルであり、10

【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、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、CN、COOMe、CONH₂、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、 $C F_3$ 、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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】

特に好みしい式Iの化合物はまた、

R (1)がC(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)またはC(OR)NR(12)R(13)であり；30

R (9)がC_xH_{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、 $C F_3$ 、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、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、CN、COOMe、CONH₂、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；40

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、 $C F_3$ 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、 $C F_3$ 、CN、COOMe、CONH₂、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；

10

20

30

40

50

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 、 OCH_3 、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、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 、 OCH_3 、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、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、CONH₂、COMe、NH₂、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)、SO₂R (10)、COR (11)またはC(OR)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 、 OCH_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、

10

20

30

40

50

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、C1、CF₃、OCF₃、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、CF₃、CN、COOMe、CONH₂、NH₂、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_xH_{2x}-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、C1、CF₃、OCF₃、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_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、CF₃、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、C1、CF₃、OCF₃、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、CF₃、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_xH_{2x}、C_yH_{2y}、C_zH_{2z}、C_vH_{2v}およびC_wH_{2w}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、ペントデシル、ヘキサデシル、ヘpta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、シクロヘキシリル、2-メチルシクロヘキシリル、3-メチルシクロヘキシリル、4-メチルシクロヘキシリル、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-フタラジニルである。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いてもよい。

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よい場合、これらの基は式Iの窒素原子と一緒にになって、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

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】

10

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性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】

20

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の還元に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HNR(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C1、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】

30

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HNR(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】

40

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、またはベンジルオ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。

50

【0040】

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Pd[(PPh₃)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Ib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。

【0041】

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。10

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-サクシンイミドなどの好適な非核脱離基である。

【0042】

R(1)がC(O)OR(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-スクシンイミドである式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ンイミドカルボネートが用いられる。20

【0043】

R(1)がSO₂R(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COR(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)-OHの遊離酸を、カルボジイミドまたはTOTU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。

【0044】

R(1)がCONR(12)R(13)またはCSNR(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。30

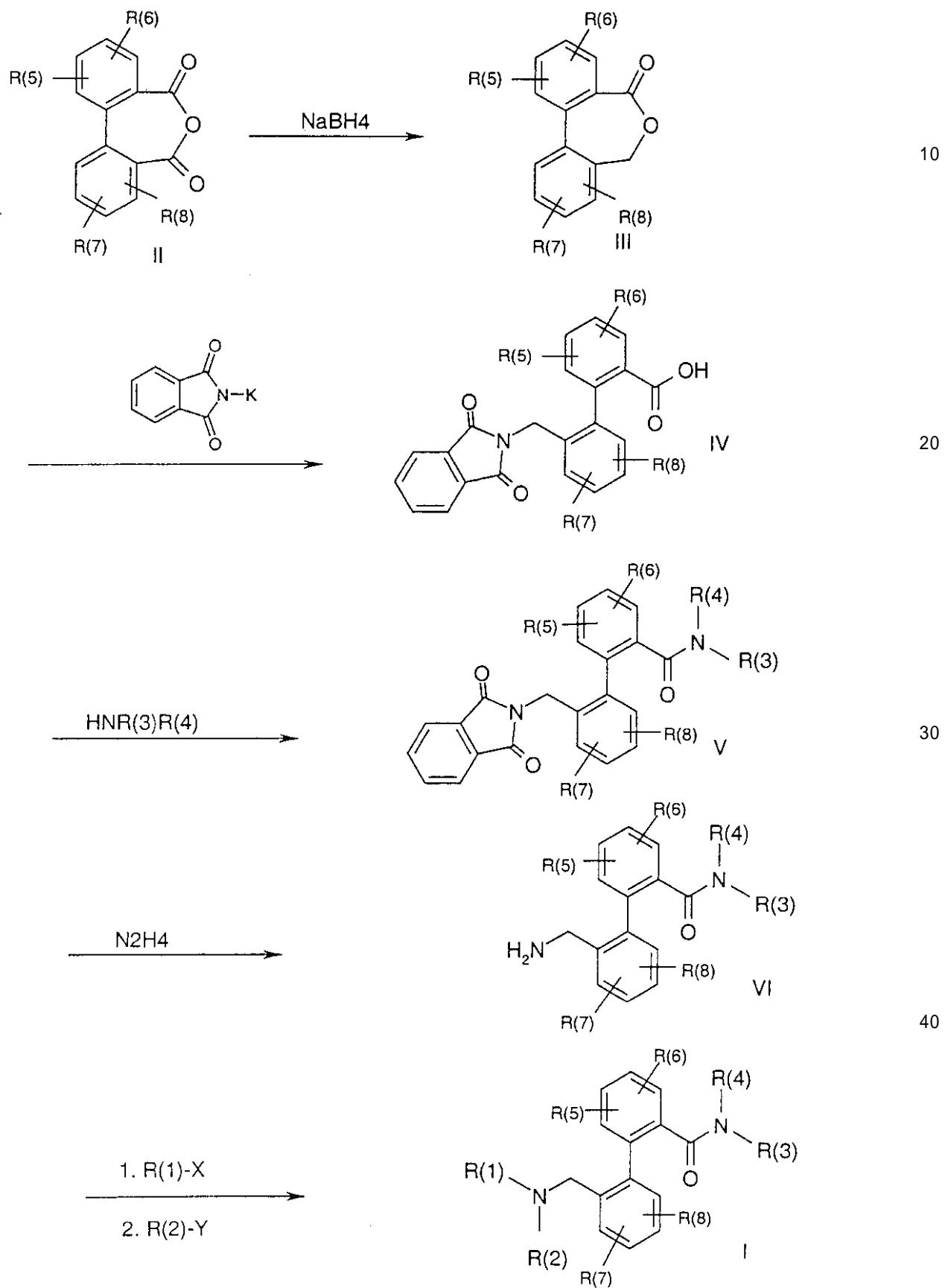
【0045】

式IVまたはVIIIの化合物と式HN 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リカルボジイミド(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(TOTU)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SOC₂₂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HN 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。40

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。50

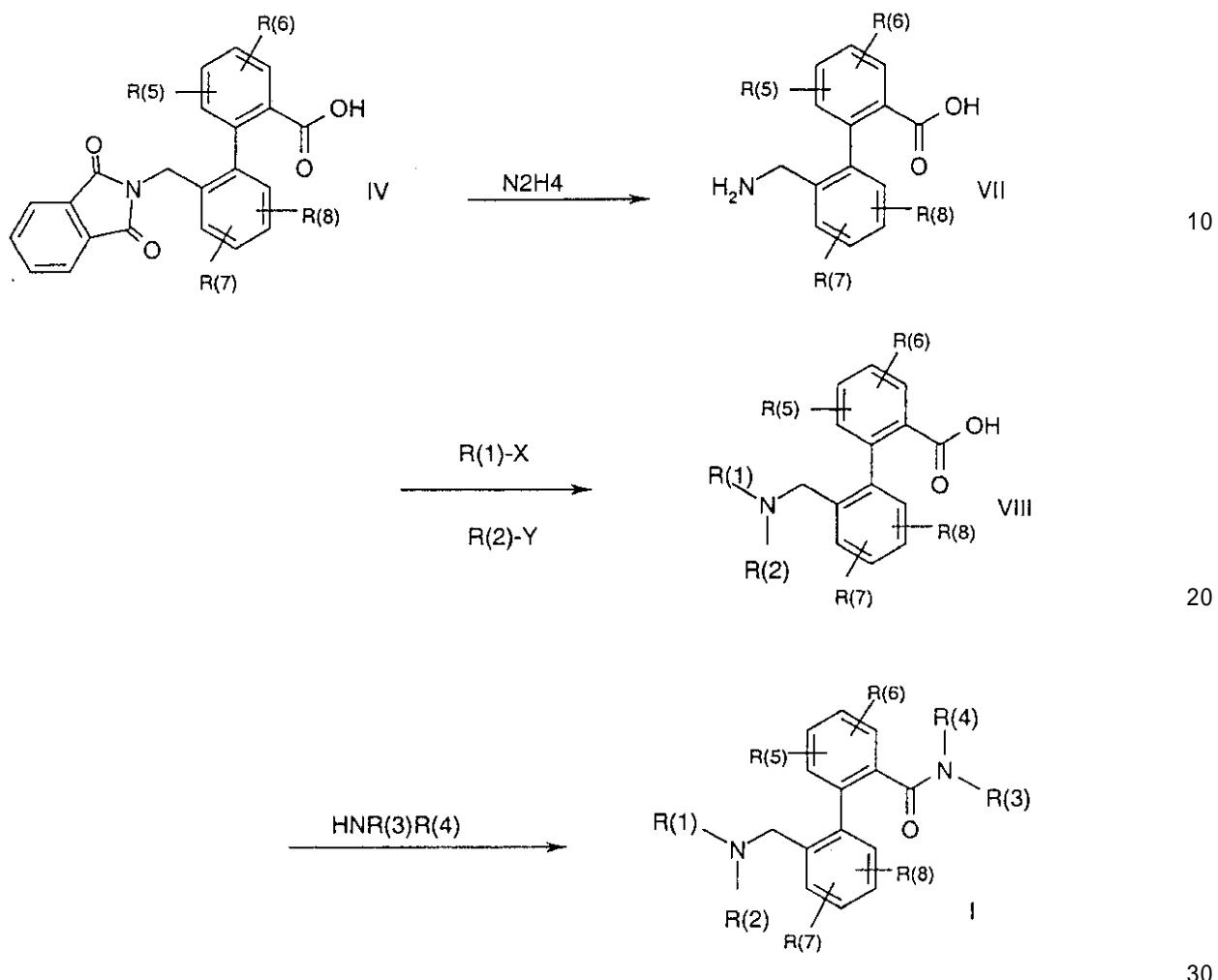
【0046】

【化6】

スキーム1：

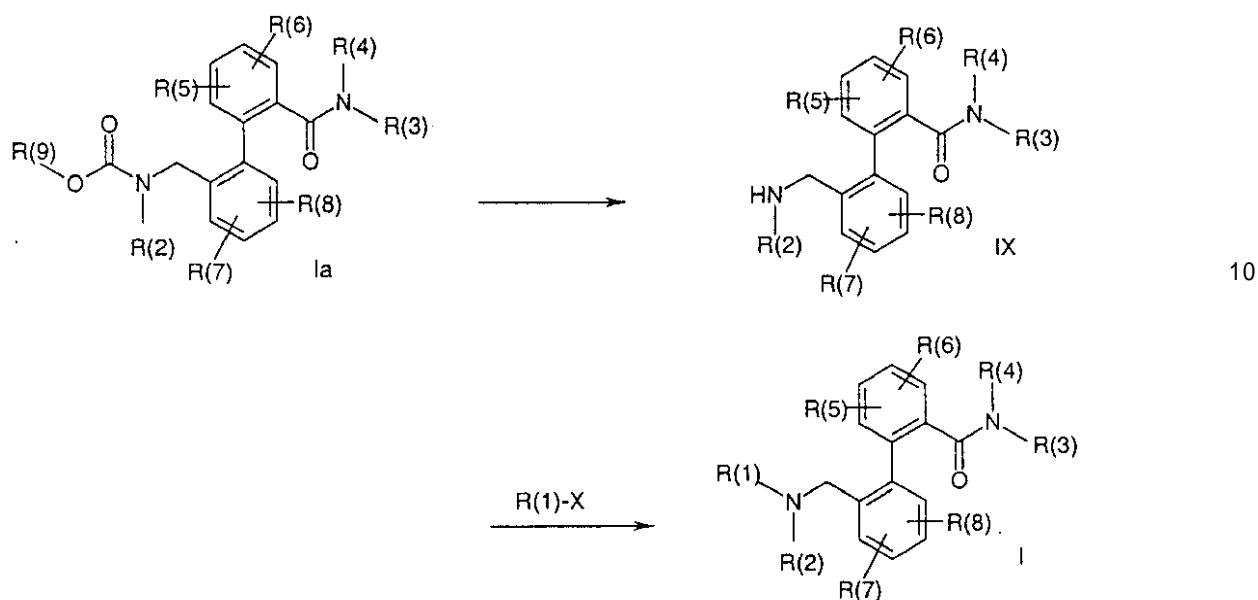
【0047】

【化7】

スキーム2：

【0048】

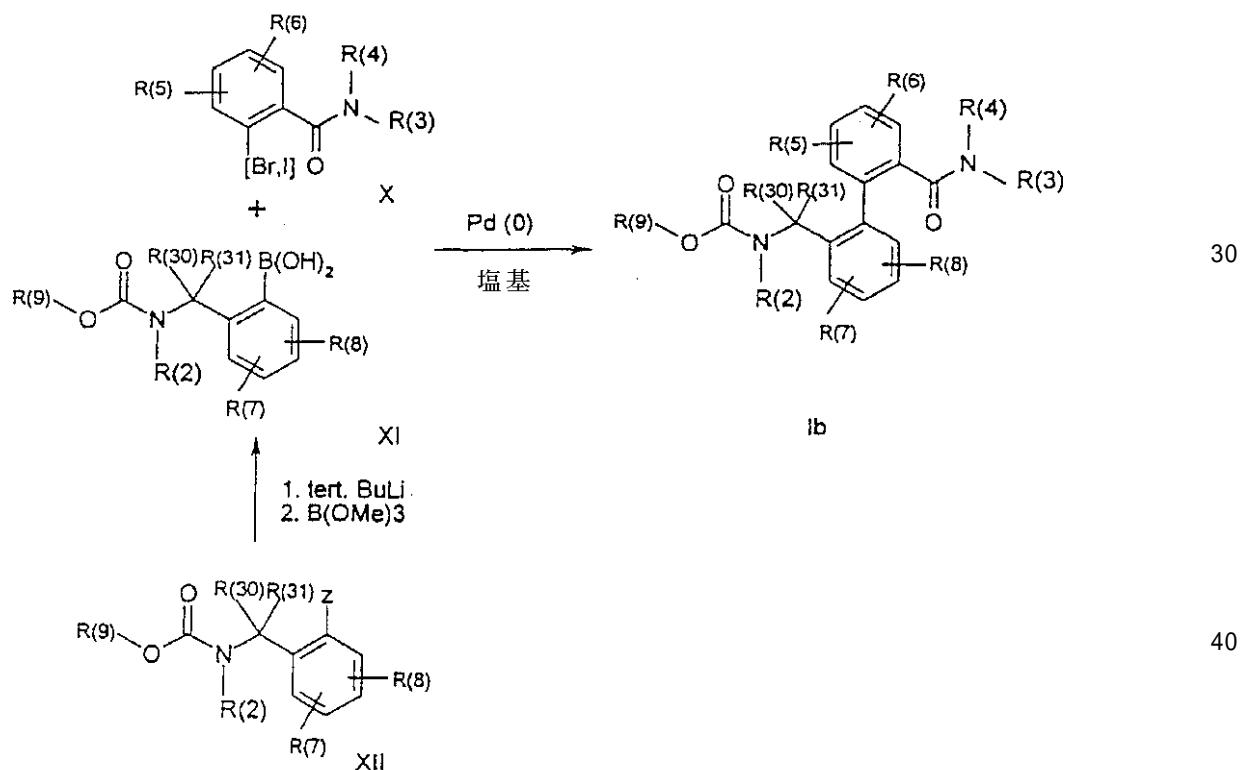
【化8】

スキーム 3 :

【 0 0 4 9 】

20

【化 9】

スキーム 4 :

【 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リ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リおよび/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。10

【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、香味矯臭剤、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_sまたはIK_r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。20

【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、例えばビヒクリ、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。好適な油性ビヒクリまたは溶剤は、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。30

【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。40

【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I50

の活性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合物を通常は約0.1～1.0、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に依存する。慣例上、体重が約7.5kgの患者に投与する場合の式Iの化合物の一日量は、0.001mg/kg体重～100mg/kg体重、好ましくは0.01mg/kg体重～20mg/kg体重である。用量は個別用量の形態で投与することができ、または2個またはそれ以上、例えば2、3または4個の個別用量に分割することができる。特に急性の場合の心不整脈を例えば集中治療室中で処置する場合に、注射または注入、例えば静脈内連続注入による非経口投与も有利なことがある。

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	20
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 - ベンゾトリニアゾール	
in vac.	真空中	
S	溶剤	30
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	

【0059】

前駆体1

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

40

【0060】

前駆体2

2 - フタロイミドメチルビフェニル - 2 - カルボン酸

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

50

乾燥した。2 - フタルイミドメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 44.8 g を得た ; m.p. 198。

【0061】

前駆体 3

2 - アミノメチルビフェニル - 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ビフェニル - 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 度で 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 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 4.8 g を得た。

10

【0062】

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 DMAP 1.2 g (9.8 mmol) の溶液に 0 度で少量ずつ加える。RT で 2.5 ~ 10 時間攪拌した後、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。

【0063】

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)。

【0064】

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)。

【0065】

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)。

【0066】

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、一般的手順と同様にして、(S)- - 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、一般的手順と同様にして、(R)- - 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、一般的手順と同様にして、
-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

10

(S)-1-フェニル-1-ブタノール 9.8 mmolから、一般的手順と同様にして、(S)-
-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 -アミノメチルビフェニル-2-カルボン酸フェネチルアミド
2 -フタロイミドメチルビフェニル-2-カルボン酸（前駆体 2）から、CDI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ビフェニル-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 時間攪拌した後、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 -アミノメチルビフェニル-2-カルボン酸フェネチルアミド 3 g 得た。

20

【0069】

前駆体 5 b

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
2 -フタロイミドメチルビフェニル-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ビフェニル-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 時間攪拌した後、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 -アミノメチルビフェニル-2-カルボン酸ベンジルアミド 0.49 g 得た。

30

【0070】

前駆体 5 c

2 -アミノメチルビフェニル-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ビフェニル-2-カルボン酸（前駆体 2）3 g (8.4 mmol) から、HOBT および CDI 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ビフェニル-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 -アミノメチルビフェニル-2-カルボン酸イソペンチルアミド 1.8 g 得た。

40

【0071】

前駆体 5 d

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
2 -フタロイミドメチルビフェニル-2-カルボン酸（前駆体 2）10 g (28 mmol) から、HOBT および CDI の存在下に 2 - (2 - ピリジル)エチルアミンと反応させる

50

ことにより、2 - フタロイミ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 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 - アミノメチルビフェニル - 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) ビフェニル - 2 - カルボン酸 10
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 - アミノメチルビフェニル - 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) ビフェニル - 2 - カルボン酸 590 mg を得た。

【 0073 】

前駆体 7

2 - (tert - プ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 20
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 - アミノメチルビフェニル - 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 - プ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 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 - 保護アミノメチルビフェニル誘導体 (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 - アミノメチルビフェニル - 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 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。

アミノメチルビ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 - アミノメチルビフェニル 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。

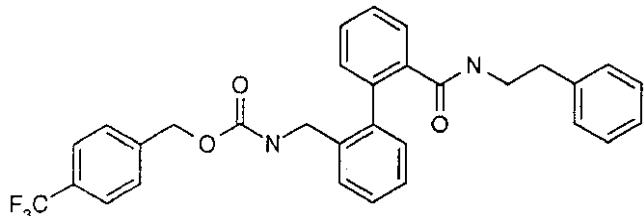
乾燥して濃縮した後、相当するカルバメートを得る。

【0077】

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10】



10

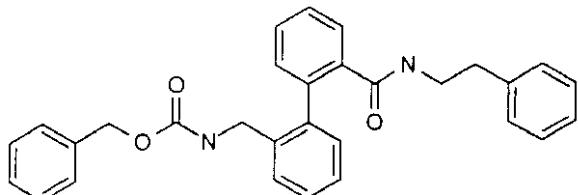
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 0.45 mmol および 4 - トリフルオロメチルベンジル N - スクシンイミドカルボネート（前駆体 4 b）から、一般的な作業手順に従って、2 - (4 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 226 mg を得た。MS (ES+) : m/e = 533 (M+1)。

【0078】

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11】



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、一般的な作業手順に従って、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 66 mg を油状物として得た。MS (ES+) : m/e = 456 (M+1)。

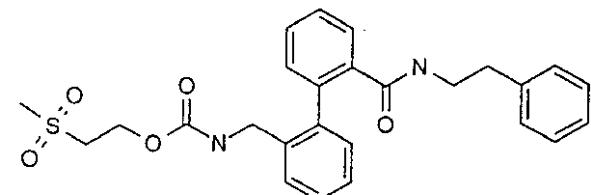
30

【0079】

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12】



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）0.45 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、一般的な作業手順に従って、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 164 mg を油状物として得た。MS (ES+) : m/e = 481 (M+1)。

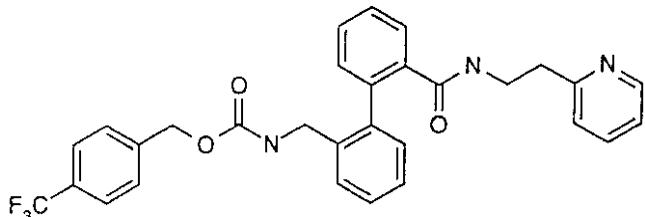
【0080】

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、一般的な作業手順に従って、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+) : m/e = 534 (M + 1)。

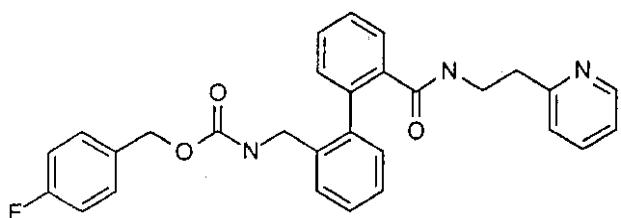
【0081】

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

20

【化 1 4】



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、一般的な作業手順に従って、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+) : m/e = 484 (M + 1)。

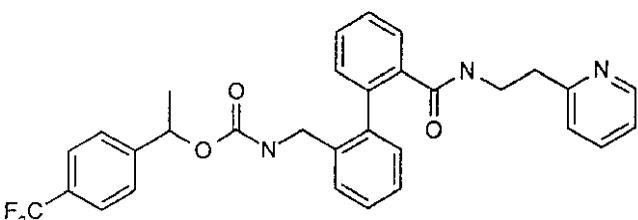
30

【0082】

実施例 1 f

(±) - 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) 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 - 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、一般的な作業手順に従って、(±) - 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) 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+) : m/e = 534 (M + 1)。

50

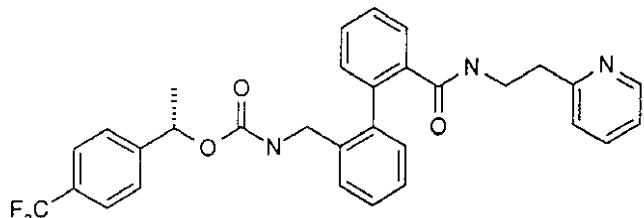
$^+$: m/e = 548 ($M + 1$)。

【0083】

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16】



10

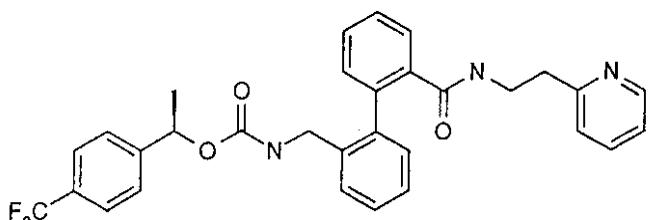
相当するラセミ体（実施例 1 f）から、溶剤として n-ヘキサン / エタノール / イソプロパノール（10 : 1 : 1、それぞれ 0.3 % のトリフルオロ酢酸 / ジエチルアミン）を用いた Chiralpak AD 250 × 4.6 カラム上での分取用 HPLC により、上記の S エナンチオマーを得た。

【0084】

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

【化17】



20

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（10 : 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 HPLC により、上記の R エナンチオマーを得た。

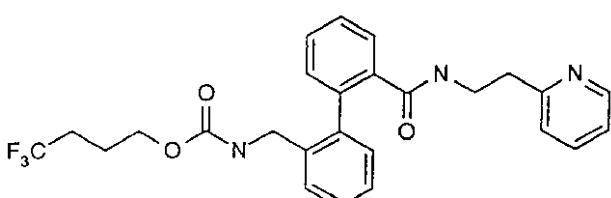
30

【0085】

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18】



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、一般的な作業手順に従って、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 ($M + 1$)。

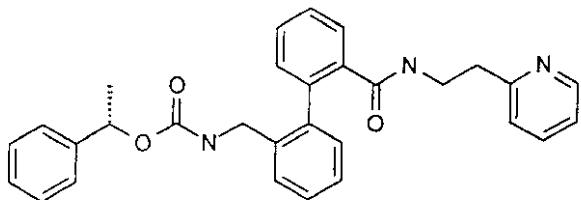
【0086】

50

実施例 1 j

(S) - 2 - (- 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 9】



10

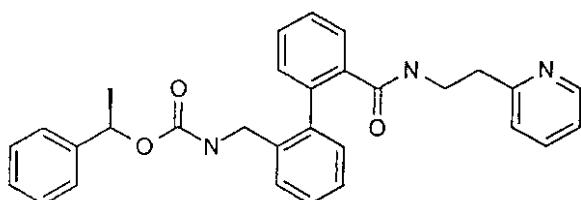
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (前駆体 5 d) 0.3 mmol および (S) - - メチルベンジル N - スクシンイミドカルボネート (前駆体 4 h) から、一般的な作業手順に従って、(S) - 2 - (- メチルベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 60 mg を得た。 MS (E S +) : m / e = 480 (M + 1)。

【0087】

実施例 1 k

(R) - 2 - (- 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 2 0】



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 (R) - - 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 i) から、一般的な作業手順に従って、(R) - 2 - (- 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 60 mg を得た。 MS (E S +) : m / e = 480 (M + 1)。

30

【0088】

実施例 1 l ~ 1 u

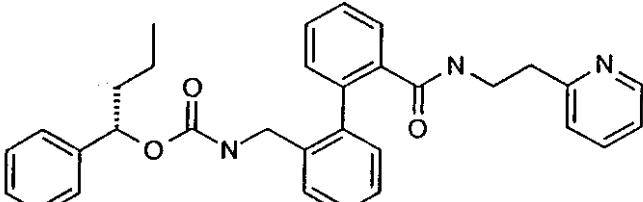
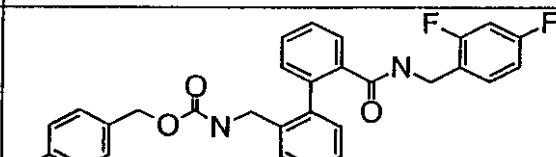
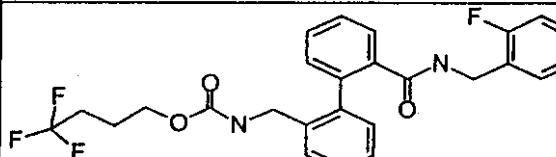
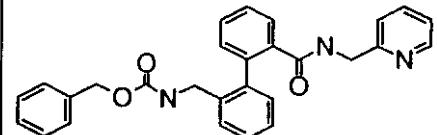
それぞれの前駆体から、一般的な作業手順に従って、実施例 1 a ~ 1 k と同様にして、下記の化合物を得た :

【表 1】

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

【0089】

【表2】

1 r	5 d + 4 k		508	
1 s	8 a + 4 a		505 (m.p. 104°C)	10
1 t	8 a + 4 d		507 (m.p. 111°C)	
1 u			452	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的一般的手順(実施例2a～2m)：

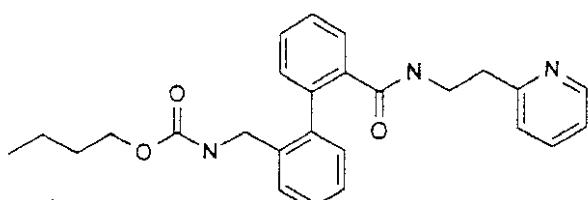
塩化メチレン1mlに溶解したそれぞれのクロロギ酸エステル0.32mmolを、塩化メチレン6ml中のそれぞれの2-アミノメチルビフェニル0.3mmolおよびトリエチルアミン37mg(0.36mmol)の溶液に5滴で徐々に滴下する。この混合物をRTで一夜攪拌し、水に注ぎ、有機相をもう1回水洗する。濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製する。

【0091】

実施例2a

2-(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21】



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およびクロロギ酸ブチルから、一般的な作業手順に従って、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69mgを油状物として得た。MS(ES+) : m/e = 432(M+1)。

【0092】

実施例2b

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

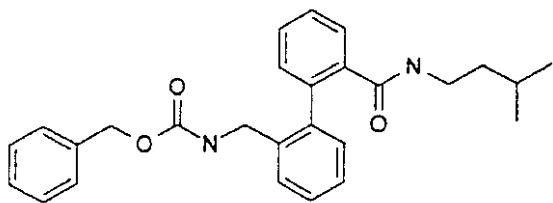
30

40

50

チルブチル)アミド

【化22】



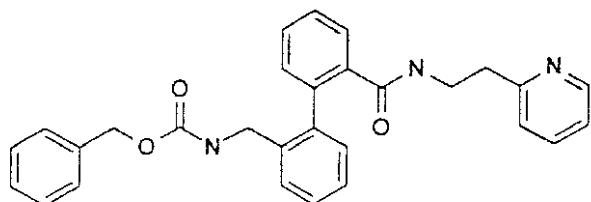
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル)アミド (前駆体 5 c) 0.27 mmol およびクロロギ酸ベンジルから、一般的な作業手順に従って、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル)アミド 44 mg を得た ; m.p. 112。MS (ES+) : m/e = 431 (M + 1)。

【0093】

実施例 2 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 2 - (2 - ピリジル)エチルアミド

【化23】



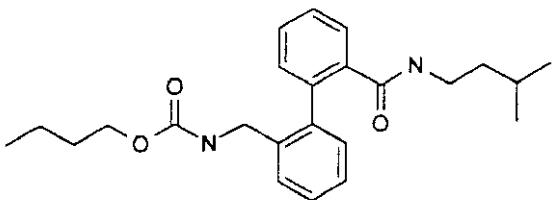
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) - エチルアミド (前駆体 5 d) 0.24 mmol およびクロロギ酸ベンジルから、一般的な作業手順に従って、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル)エチルアミド 59 mg を得た ; m.p. 140 (ヘプタン / EA)。MS (ES+) : m/e = 466 (M + 1)。

【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24】



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、一般的な作業手順に従って、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 66 mg を樹脂状物として得た。MS (ES+) : m/e = 397 (M + 1)。

【0095】

実施例 2 e

2 - (2 - クロロ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 - メチルブチル)アミド

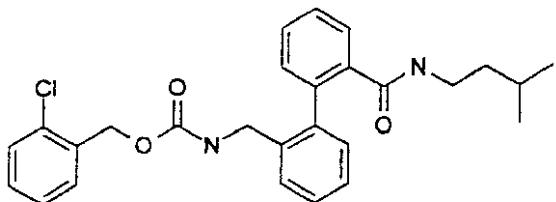
【化25】

10

20

30

40



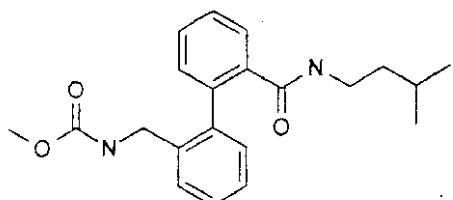
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol およびクロロギ酸 2 - クロロベンジルから、一般的な作業手順に従って、2 - (2 - クロロベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 7.5 mg を樹脂状物として得た。MS (ES+) : m/e = 465 (M + 1)。 10

【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 2 6】



20

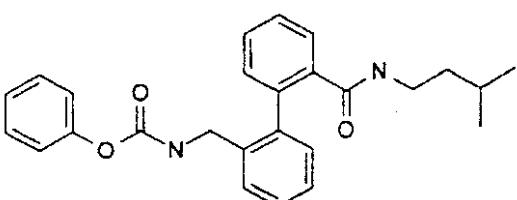
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol およびクロロギ酸メチルから、一般的な作業手順に従い、続いて EA で抽出し、フラッショクロマトグラフィーで精製して、2 - (メトキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 2.9 mg を樹脂状物として得た。MS (ES+) : m/e = 355 (M + 1)。

【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 30

【化 2 7】



40

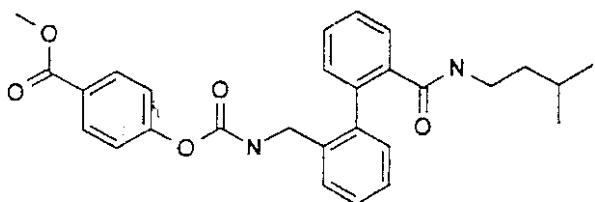
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0.34 mmol およびクロロギ酸フェニルから、一般的な作業手順に従い、続いて EA で抽出し、フラッショクロマトグラフィーで精製して、2 - (フェノキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 5.5 mg を樹脂状物として得た。MS (ES+) : m/e = 417 (M + 1)。

【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 2 8】



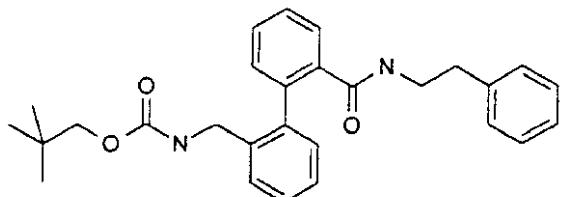
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド (前駆体 5 c) 0 . 3 4 mmol および クロロギ酸 (4 - カルボメトキシ) - フェニルから、一般的な作業手順に従い、続いて EA で抽出し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - (4 - カルボメトキシフェノキシカルボニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル) アミド 7 7 mg を樹脂状物として得た。MS (ES +) : m / e = 475 (M + 1)。

【 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 2 9 】



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 . 4 5 mmol および クロロギ酸ネオペンチルから、一般的な作業手順に従い、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 - (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 と同様にして、下記の化合物を得た：

【 表 3 】

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

【0101】

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ニアミドを得るための一般的な手順（実施例3a～3t）：

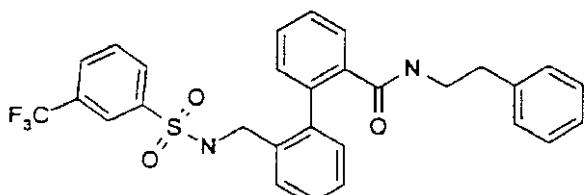
それぞれのスルホニルクロリド0.66mmolを、塩化メチレン5ml中のそれぞれの2-アミノメチルビフェニル0.61mmolおよびトリエチルアミン74mg(0.73mmol)の溶液に0で徐々に滴下する。RTで12時間攪拌した後、反応混合物を真空濃縮し、残留物を水25mlとともに2時間攪拌し、結晶化した生成物を吸引濾別する。

【0102】

実施例3a

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30】



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5a）0.61mmol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、一般的な作業手順に従って、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)ビフェニルアミドを得る。

10

20

30

40

50

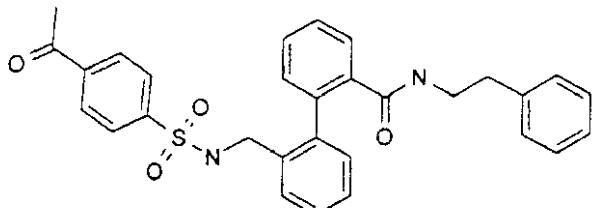
ル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 272 mgを得た ; m.p. 145°。MS(ES+) : m/e = 539 (M+1)。

【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 5a) 0.6 1 mmol および 4 - アセチルフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、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)。

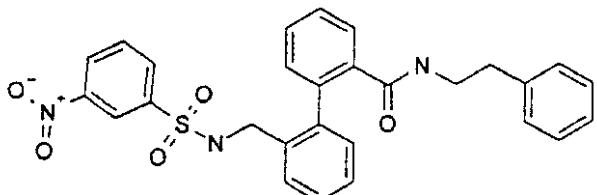
【0104】

実施例 3 c

20

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】



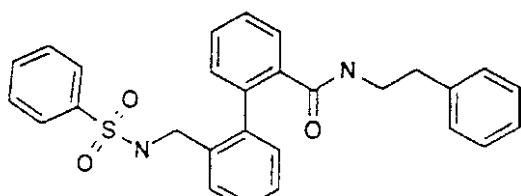
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド(前駆体 5a) 0.6 1 mmol および 3 - ニトロフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、2 - (3 - ニトロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 272 mgを得た ; m.p. 145°。MS(ES+) : m/e = 516 (M+1)。

【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】



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 5a) 0.6 1 mmol および フェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、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)。

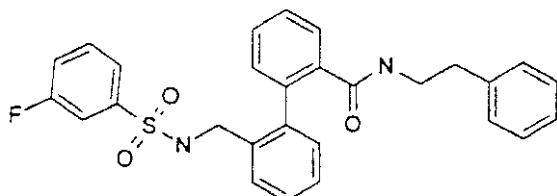
【0106】

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34】



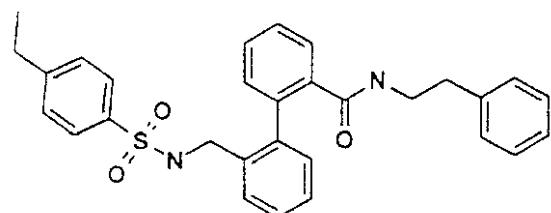
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド(前駆体5a) 0.6 10
1mmolおよび3 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、
2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 221mgを得た；m.p. 153。MS(ES+) : m/e = 489(M+1)。

【0107】

実施例3f

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35】



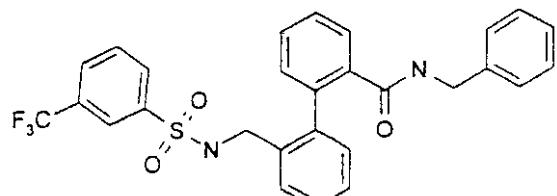
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド(前駆体5a) 0.6 20
1mmolおよび4 - エチルフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、2 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸フェネチルアミド 250mgを得た；m.p. 163。MS(ES+) : m/e = 499(M+1)。

【0108】

実施例3g

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36】



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5b) 0.28mol 40
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、一般的な作業手順に従って、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 131mgを得た；m.p. 126。MS(ES+) : m/e = 525(M+1)。

【0109】

実施例3h

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37】

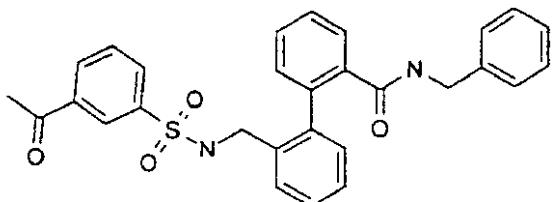
10

20

30

40

50



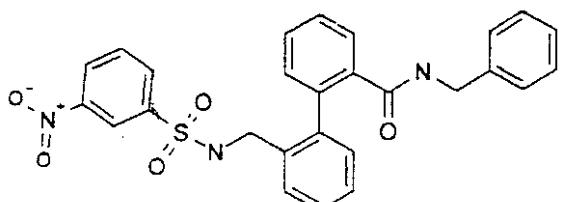
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド（前駆体 5 b）0.28 mol および 3 - アセチルフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、2 - (3 - アセチルフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド 110 mg を得た；m.p. 182。MS(ES+) : m/e = 499 (M+1)。 10

【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 3 8】



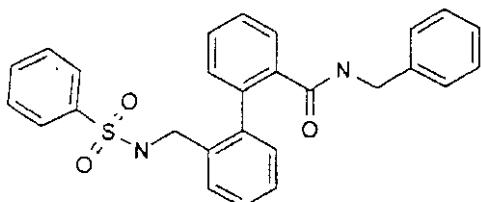
20

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、一般的な作業手順に従って、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 3 9】



30

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、一般的な作業手順に従って、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)。

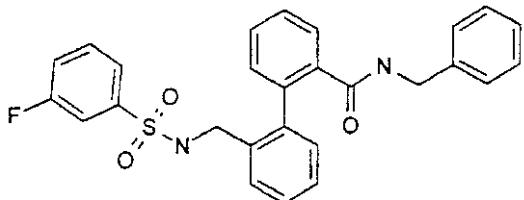
【0112】

40

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 4 0】



50

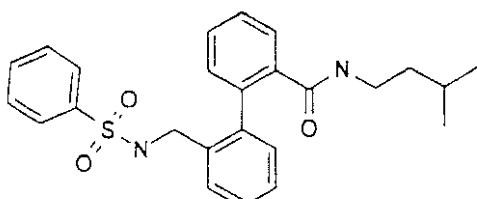
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド（前駆体 5 b）0.28 mmolおよび3 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル)ビフェニル - 2 - カルボン酸ベンジルアミド 112 mgを得た；m.p. 147。MS(ES+) : m/e = 475 (M+1)。

【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41】



10

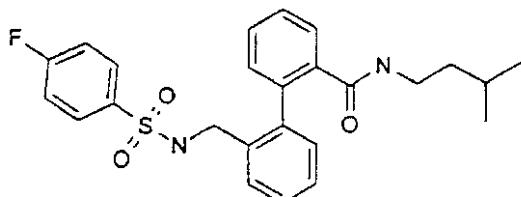
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル)アミド（前駆体 5 c）0.34 mmolおよびフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、2 - (フェニルスルホニルアミノメチル)ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル)アミド 100 mgを得た；m.p. 127。MS(ES+) : m/e = 437 (M+1)。

【0114】

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42】



20

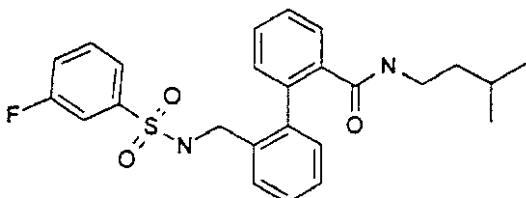
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル)アミド（前駆体 5 c）0.34 mmolおよび4 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、2 - (4 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル)ビフェニル - 2 - カルボン酸 (3 - メチルブチル)アミド 122 mgを得た；m.p. 149。MS(ES+) : m/e = 455 (M+1)。

【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43】



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3 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、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+) : m/e = 455 (M+1)。

40

50

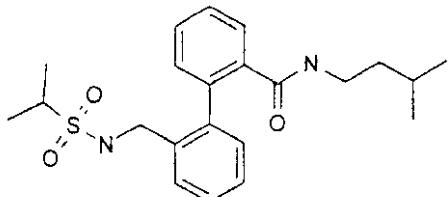
: m/e = 455 (M + 1)。

【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44】



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、一般的な作業手順に従って、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 1.6 mg を油状物として得た。MS (ES+) : m/e = 403 (M + 1)。

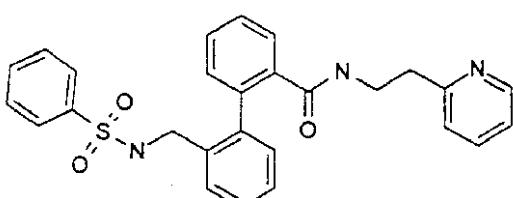
【0117】

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45】



30

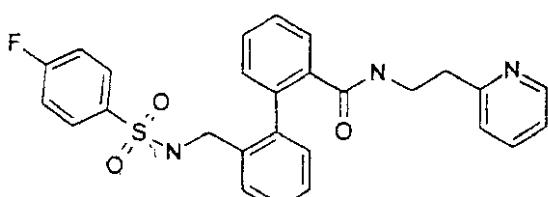
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル)エチルアミド (前駆体 5 d) 0.3 mmol およびフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、2 - (フェニルスルホニルアミノメチル)ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル)エチルアミド 1.17 mg を得た ; m.p. 131。MS (ES+) : m/e = 472 (M + 1)。

【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46】



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、一般的な作業手順に従って、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 1.06 mg を得た ; m.p. 130。MS (ES+) : m/e = 490 (M + 1)。

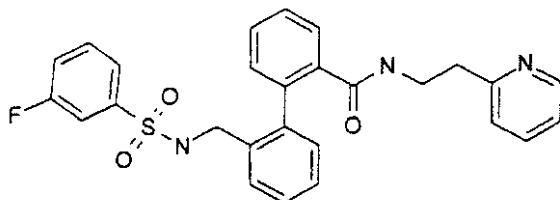
【0119】

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

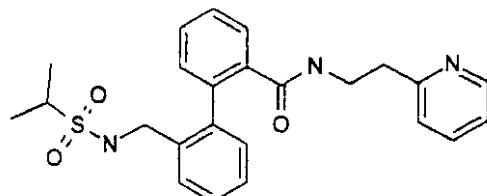
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド（前駆体 5 d）0.3 mmol および 3 - フルオロフェニルスルホニルクロリドから、一般的な作業手順に従って、2 - (3 - フルオロフェニルスルホニルアミノメチル) ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 102 mg を得た；m.p. 123。MS (ES+) : m/e = 490 (M + 1)。

【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、一般的な作業手順に従い、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 =
3t		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な手順（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 度徐々に滴下する。RT で 3 時間攪拌した後、反応混合物を真空濃縮し、残留物

50

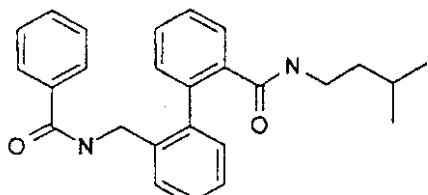
を水25mlとともに攪拌し、沈殿した生成物を吸引濾別するか、またはEAでの抽出により単離する。

【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5c) 0.34mmolおよびベンゾイルクロリドから、一般的な作業手順に従って、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 7.5mgを得た；m.p. 147。MS(ES+) : m/e = 401 (M+1)。

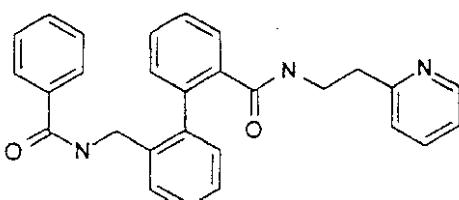
【0124】

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】



30

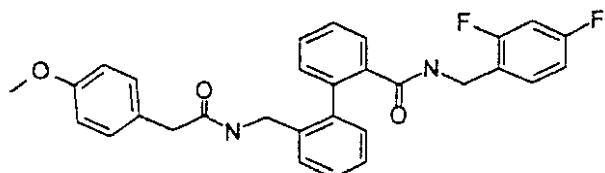
2 - アミノメチルビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル)エチルアミド (前駆体5d) 0.3mmolおよびベンゾイルクロリドから、一般的な作業手順に従って、2 - (ベンゾイルアミノメチル)ビフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル)エチルアミド 9.8mgを得た；m.p. 135。MS(ES+) : m/e = 436 (M+1)。

【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8a) 0.5mmolおよび4 - メトキシフェニルアセチルクロリドから、一般的な作業手順に従って、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 16.0mgを得た；m.p. 138。MS(ES+) : 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：

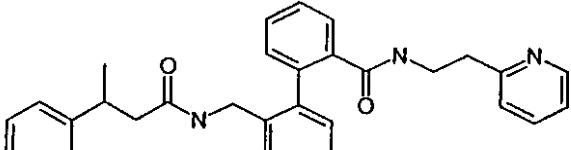
50

【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	

【0127】

【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）：

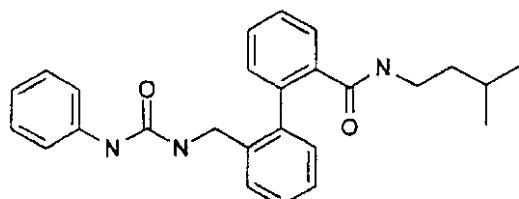
塩化メチレン0.5mlに溶解したそれぞれのイソシアネート0.36mmolを、塩化メチレン5ml中のそれぞれの2-アミノメチルビフェニル0.34mmolおよびトリエチルアミン41g(0.41mmol)の溶液に0℃で徐々に滴下する。RTで3時間攪拌した後、反応混合物を真空濃縮し、残留物を水25mlとともに攪拌し、沈殿した生成物を吸引濾別するか、またはEAで抽出することにより単離する。

【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】



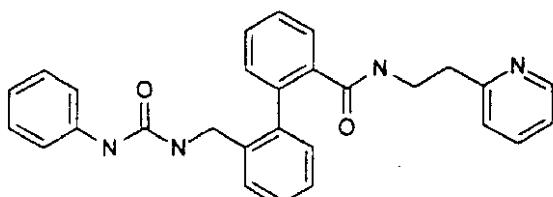
2-アミノメチルビフェニル-2-カルボン酸(3-メチルブチル)アミド(前駆体5c)0.34mmolおよびフェニルイソシアネートから、一般的な作業手順に従って、2-[(3-フェニルウレイド)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸(3-メチルブチル)アミド85mgを得た；m.p.194。MS(ES+) : m/e = 416(M+1)。

【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、一般的な作業手順に従って、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：

10

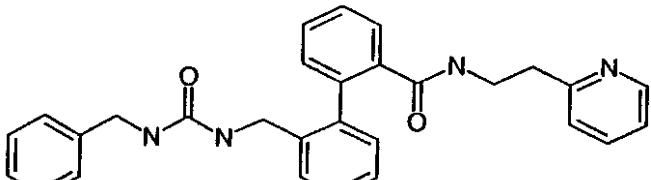
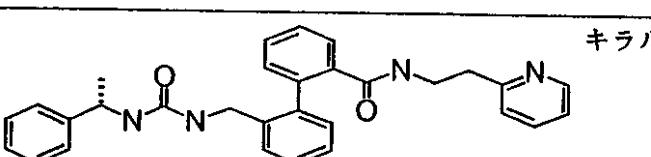
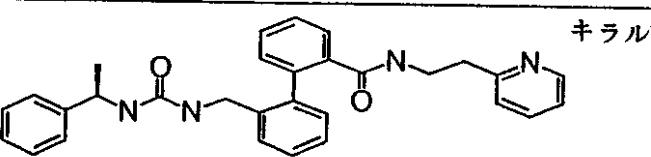
20

30

40

50

【表7】

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

10

20

【0132】

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な手順（実施例 6 a ~ 6 h）

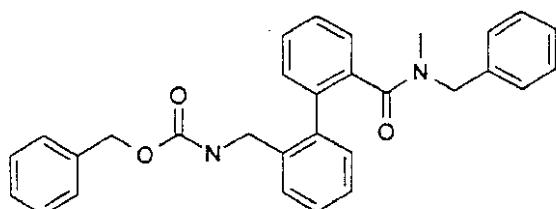
それぞれのアミン 0.3 mmol を、 THF 5 ml 中の適切なビフェニルカルボン酸 0.28 mmol 、 HOB T 0.3 mmol および D I C 0.3 mmol の溶液に 0 ℃ で滴下し、 R T で 12 時間攪拌する。反応混合物を EA で希釈し、希塩酸および重炭酸ナトリウム溶液で洗浄する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空濃縮した後、相当するアミドを得る。

【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) ビフェニル - 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) ビフェニル - 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、一般的な作業手順に従って、 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 - カルボン酸ベンジルメチルアミド 8.9 mg を得た。 MS (ES+) : m/e = 465 (M + 1) 。

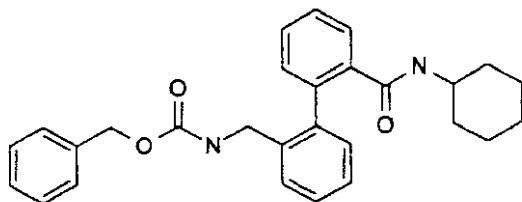
【0134】

実施例 6 b

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

【化 5 5】

40



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 . 2 8 mmol およびシクロヘキシリルアミンから、一般的な作業手順に従って、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 - カルボン酸シクロヘキシリルアミド 9 9 mgを得た。MS (ES+) : m/e = 443 (M + 1)。

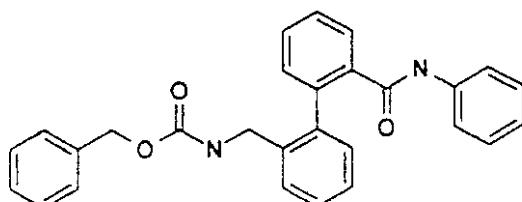
10

【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) ピフェニル - 2 - カルボン酸フェニルアミド

【化56】



20

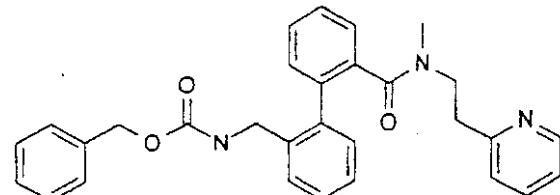
2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体
6) 0 . 2 8 mmol およびアニリンから、一般的な作業手順に従って、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸フェニルアミド 6 6 mgを得た。MS (ES+) : m/e = 437 (M + 1)。

【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) ピフェニル - 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) ピフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体
6) 0 . 2 8 mmol および 2 - [2 - (メチルアミノエチル) ピリジンから、一般的な作業手順に従い、続いてフラッショナル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) ピフェニル - 2 - カルボン酸 { N - メチル - N - [2 - (2 - ピリジル) エチル] } アミド 5 4 mgを得た。MS (ES+) : m/e = 480 (M + 1)。

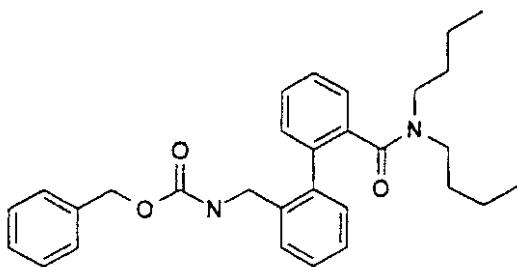
40

【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) ピフェニル - 2 - カルボン酸ジブチルアミド

【化58】



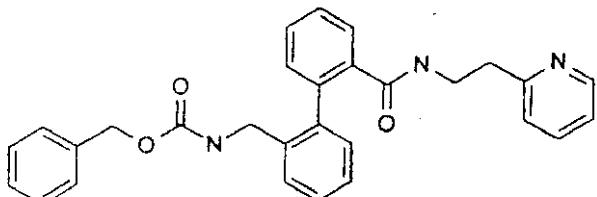
2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体
6) 0 . 2 8 mmol およびジブチルアミンから、一般的な作業手順に従い、続いてフラッシュ
クロマトグラフィーで精製して、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフ
エニル - 2 - カルボン酸ジブチルアミド 8 2 mg を得た。MS (ES+) : m/e = 4 7 3 (M
+ 1)。

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

【化59】



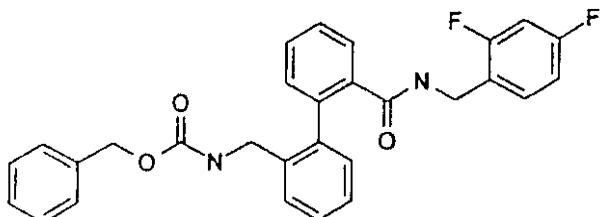
2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体
6) 0 . 2 8 mmol および 2 - (2 - ピリジル) エチルアミンから、一般的な作業手順に従い、
続いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - (ベンジルオキシカルボニルア
ミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド 8 5 mg
を得た ; m.p. 140 。 MS (ES+) : m/e = 4 6 6 (M + 1)。

【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) 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

【化60】



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 . 2 8 mmol および 2 , 4 - ジフルオロベンジルアミンから、一般的な作業手順に従い、
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) 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 9 9 mg
を得た。MS (ES+) : m/e = 4 8 7 (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) ピフェニル - 2 - カルボン酸 (2 , 2 ,
2 - トリフルオロエチル) アミド

10

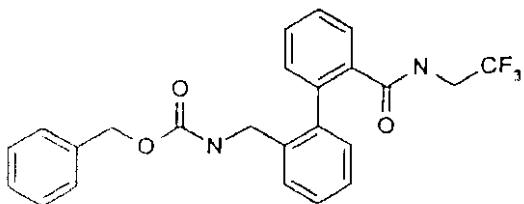
20

30

40

50

【化 6 1】



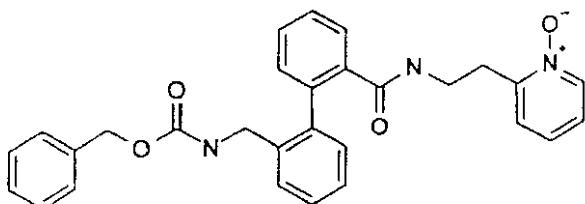
2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 (前駆体 6) 0 . 2 8 mmol および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミンから、一般的な作業手順に従い、続いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミド 1 9 mg を得た。MS (ES+) : m/e = 443 (M + 1)。

【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) ピフェニル - 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 4.7 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) ピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - (2 - ピリジル) エチルアミド (実施例 6 f) 8.5 mg (0 . 1 8 mmol) の溶液に 0 °C で滴下し、反応混合物を RT で 12 時間攪拌した。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) ピフェニル - 2 - カルボン酸 2 - [2 - (1 - オキシピリジル)] エチルアミド 7.9 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】

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な手順 (実施例 8 a ~ 8 c) :

それぞれのアミン 0 . 4 4 mmol を、T H F 5 ml 中の適切なピフェニルカルボン酸 0 . 4 2 mmol 、H O B T 0 . 4 4 mmol および E D A C 0 . 4 4 mmol の溶液に 0 °C で滴下し、R T で 4

10

20

30

40

50

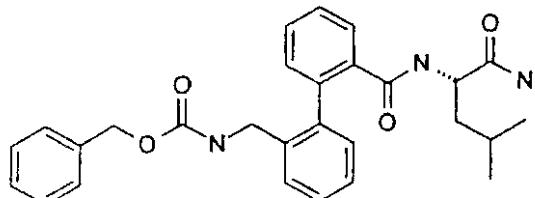
~12時間攪拌する。反応混合物をEAで希釈し、希塩酸および重炭酸ナトリウム溶液で洗浄する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空濃縮した後、相当するアミドを得る。

【0144】

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63】



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)0.28mmolおよびL-ロイシンアミド塩酸塩/トリエチルアミンから、一般的な作業手順に従って、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180mgを得た。MS(ES+): m/e = 474(M+1)。

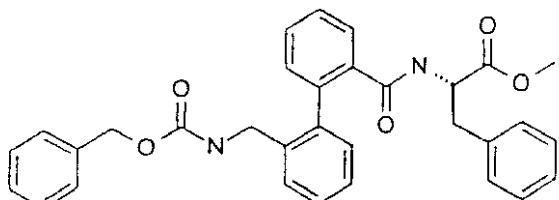
【0145】

実施例8 b

20

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64】



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)0.28mmol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、一般的な作業手順に従って、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230mgを得た。MS(ES+): m/e = 523(M+1)。

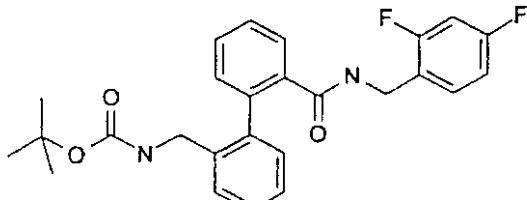
30

【0146】

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65】



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)1.0mmolおよび2,4-ジフルオロベンジルアミンから、一般的な作業手順に従って、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3.8gを得た。MS(ES+): m/e = 453(M+1)。

【0147】

50

実施例 8 d ~ 8 p

2 - (tert - プ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（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

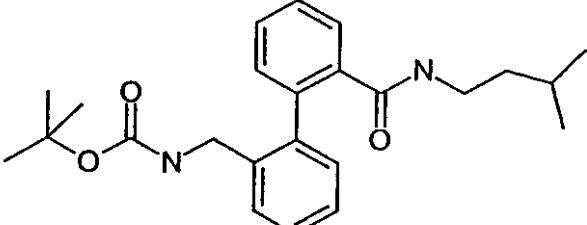
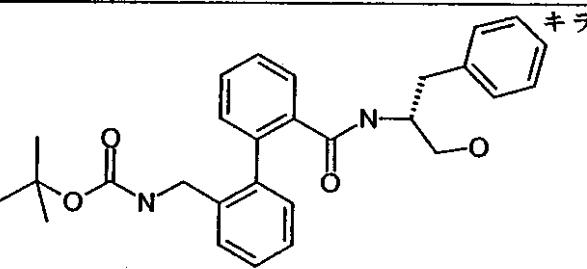
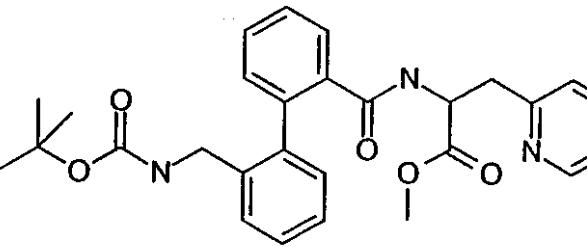
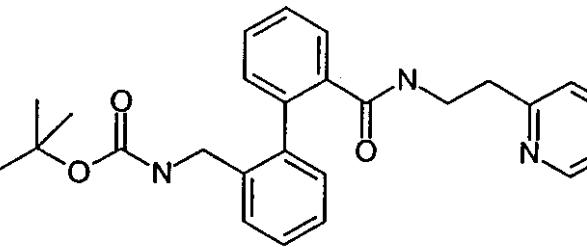
30

40

50

【0148】

【表10】

8 l		397		10
8 m		461	キラル	
8 n		490		20
8 o		432		30

【0149】

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) ピフェニル - 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：

【表11】

40

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	

【0150】

【表12】

8 z		524		
8 aa		466		10
8 ab		466	132°C	20
8 ac		474		30

【0151】

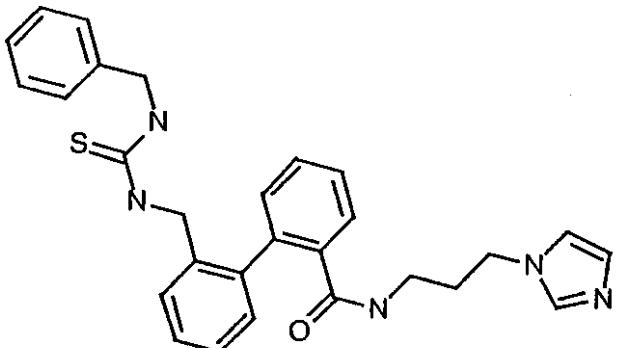
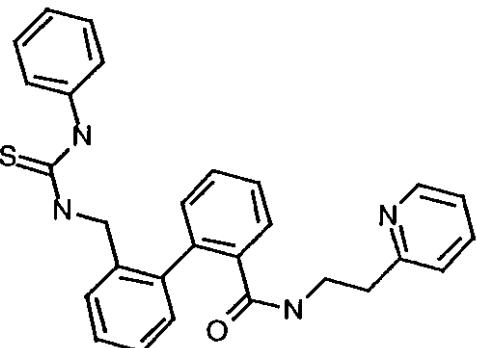
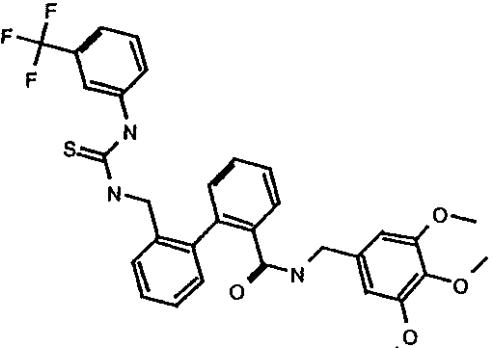
アミノメチルビフェニルをイソチオシアネートと反応させてチオ尿素を得るための一般的手順（実施例 9 a ~ 8 i）：

塩化メチレン 0.5 ml に溶解したそれぞれのイソチオシアネート 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 mg (0.41 mmol) の溶液に 0 °C で徐々に滴下する。RT で 3 時間攪拌した後、反応混合物を真空濃縮し、残留物を水 25 ml とともに攪拌し、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】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
9 a		483 10
9 c		466 20
9 d		609 30

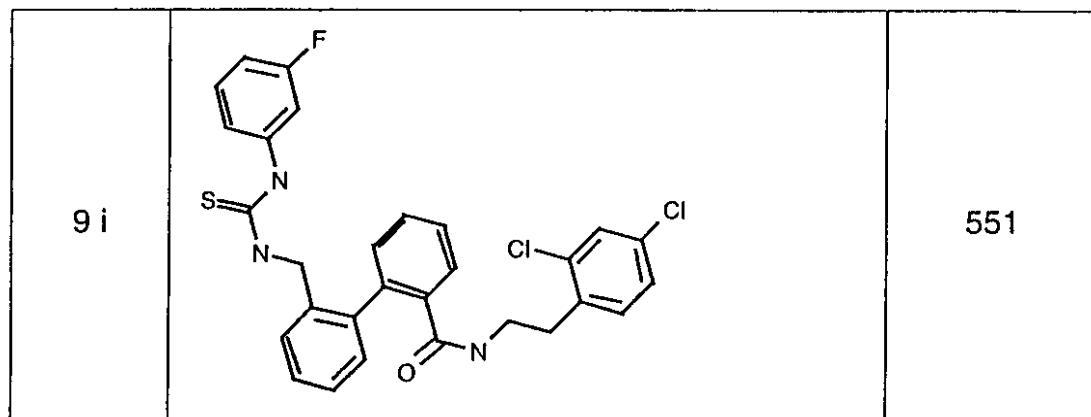
【 0 1 5 3 】

【表 1 4 】

9 e		534	10
9 f		480	20
9 g		480	30
9 h		537	40

【 0 1 5 4 】

【表 15】



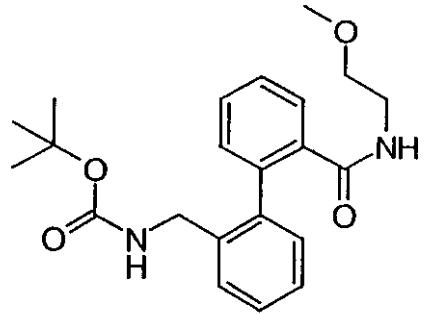
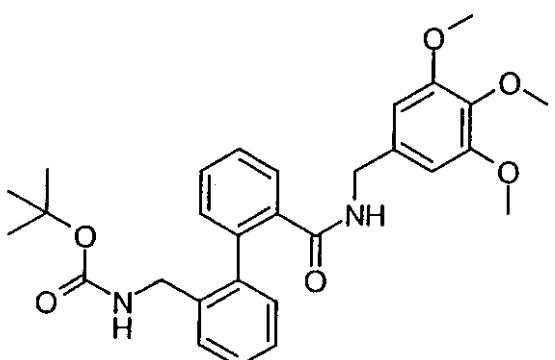
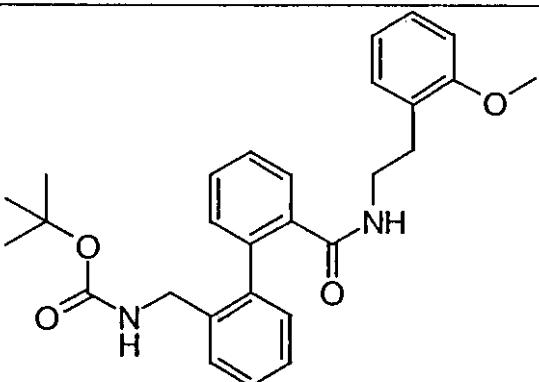
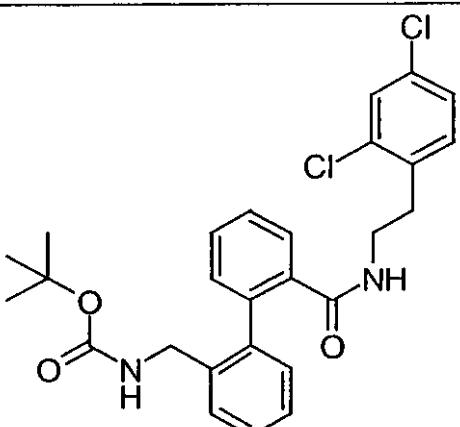
10

【0155】

実施例 10 a ~ 10 o

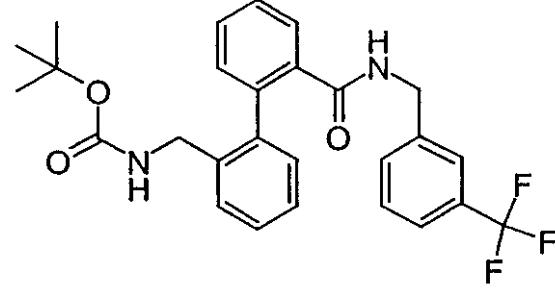
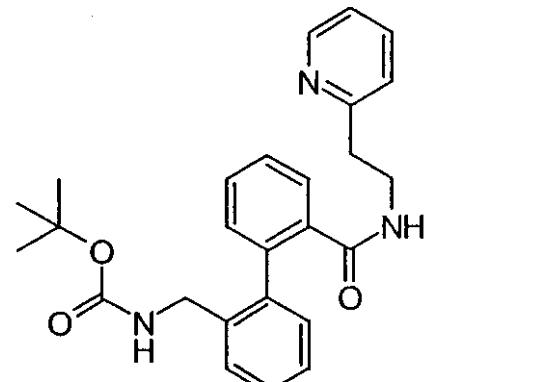
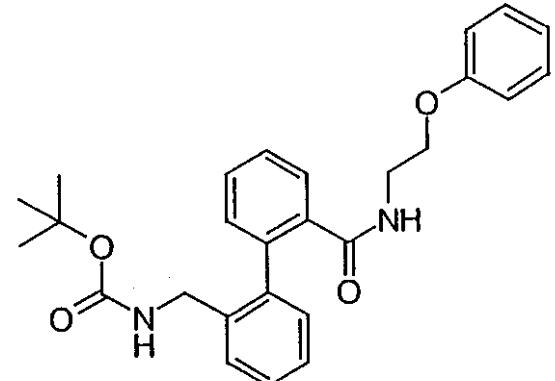
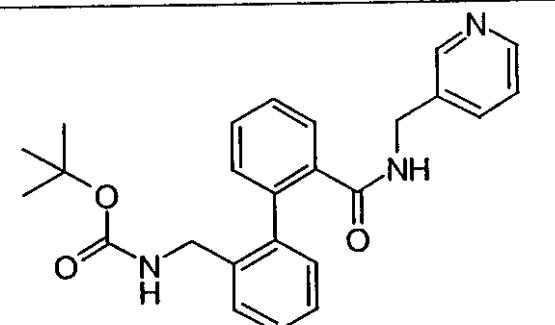
2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) ピフェニル - 2 - カルボン酸（前駆体 7）を相当するアミンと、実施例 6 または 8 で記載した方法と同様にしてカップリングさせることにより、とりわけ下記の生成物を得た：

【表 16】

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

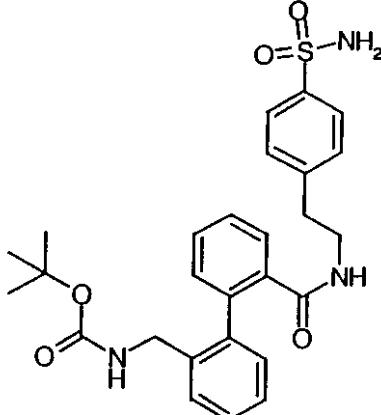
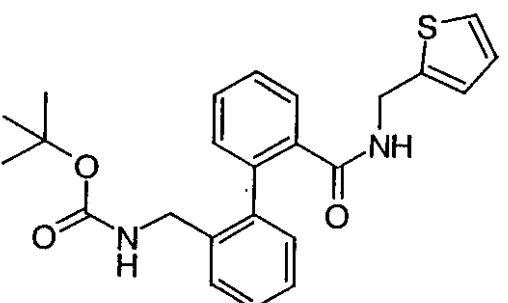
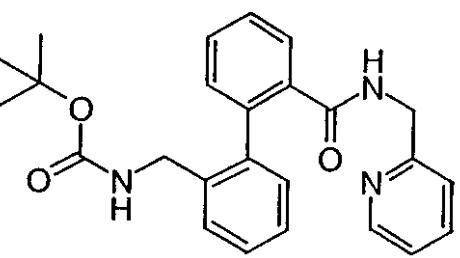
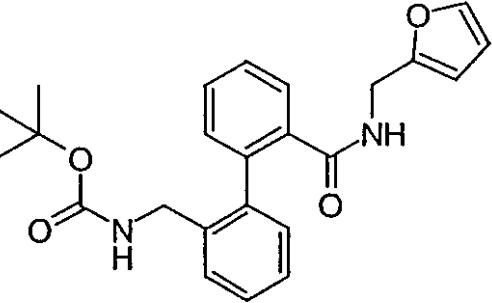
【0156】

【表17】

10 e		484	10
10 f		431	20
10 g		446	30
10 h		417	40

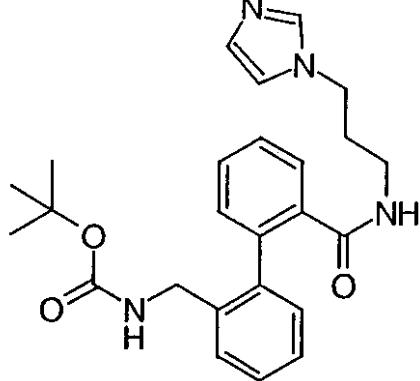
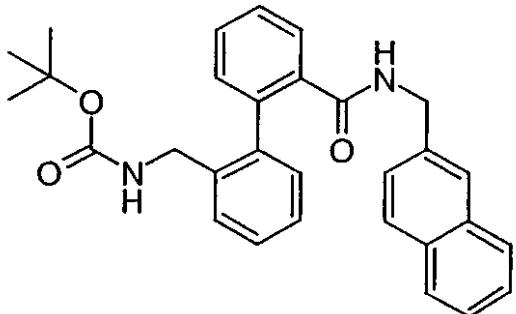
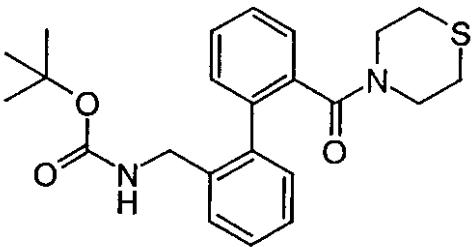
【0157】

【表18】

10 i		509	10
10 j		422	20
10 k		417	30
10 l		406	40

【0158】

【表19】

10 m		434	10
10 n		466	20
10 o		412	

【0159】

30

実施例11a～11r

実施例10のBoc誘導体を尿素に変換するための一般的手順：

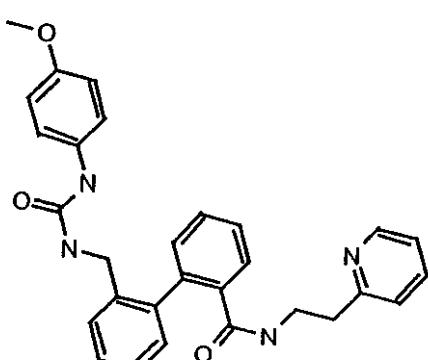
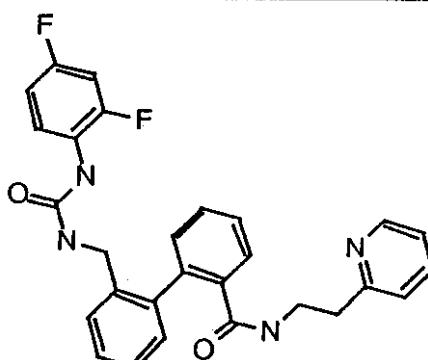
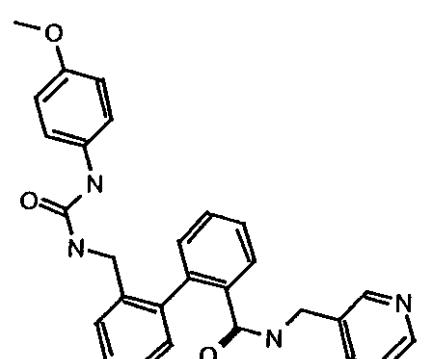
Boc保護基を除去するために、実施例10の適切な化合物1gを、ジクロロメタン中のTFAの30%溶液10mlに加えた。この混合物をRTで30分間攪拌し、溶剤を回転蒸発装置で真空除去した。残留物を酢酸エチルに吸収させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、溶剤を真空除去した。次いで得られた2-アミノメチルビフェニル-2-カルボキサミドを、実施例5の手順と同様にしてイソシアネートと反応させて、相当する尿素を得た。

【0160】

40

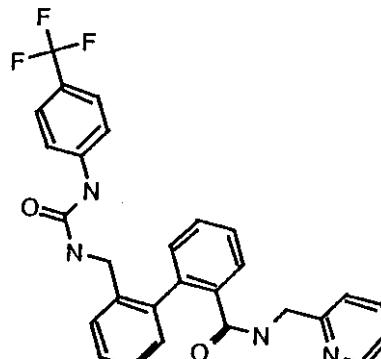
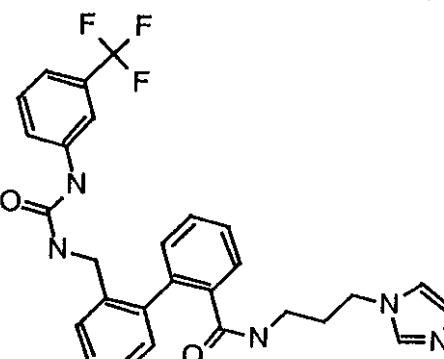
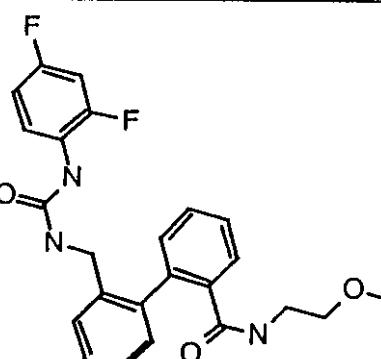
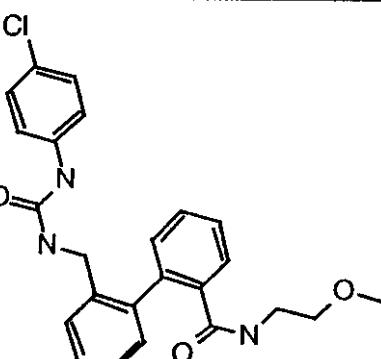
このようにして、とりわけ下記の生成物を得た：

【表20】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =	
11 a		480	10
11 b		486	20
11 c		466	30

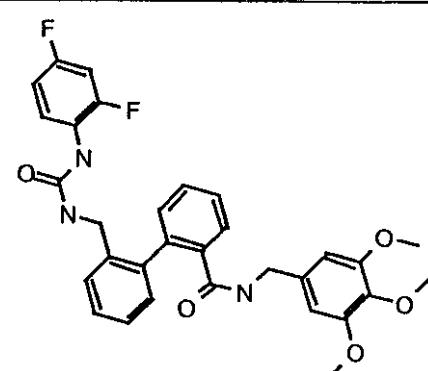
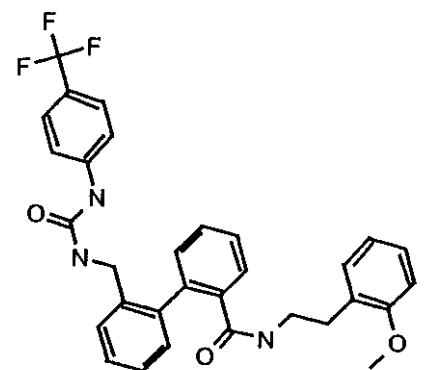
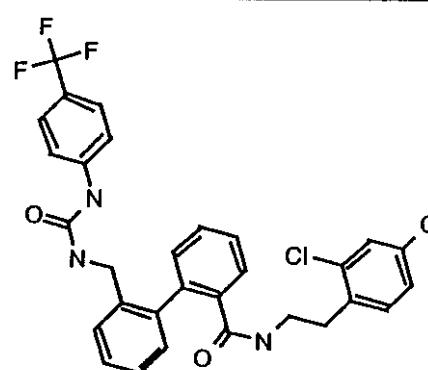
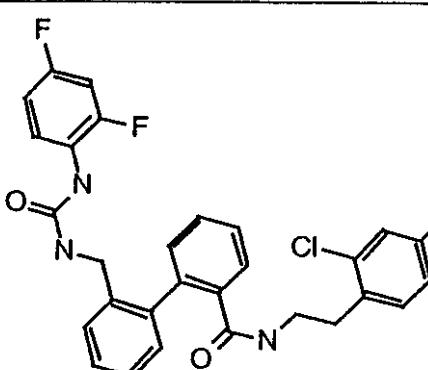
【0161】

【表21】

11 d		504	10
11 e		521	20
11 f		439	30
11 g		437	40

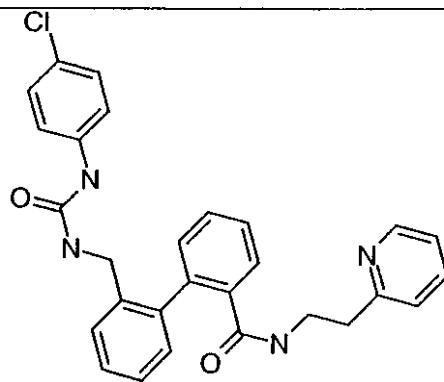
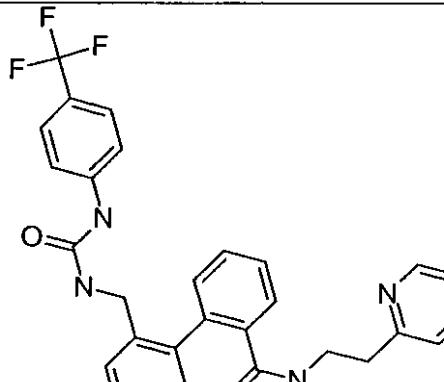
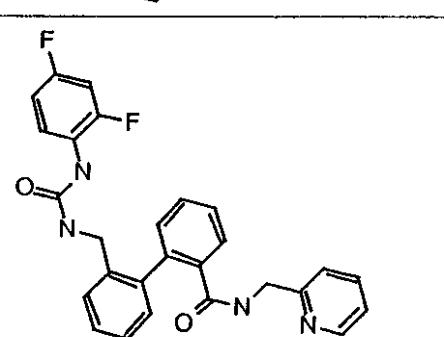
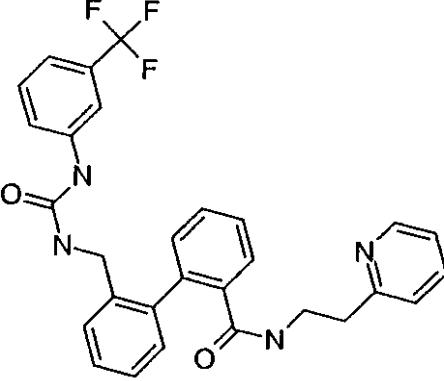
【 0 1 6 2 】

【表 2 2 】

11 h		561	10
11 i		547	20
11 j		585	30
11 k		553	40

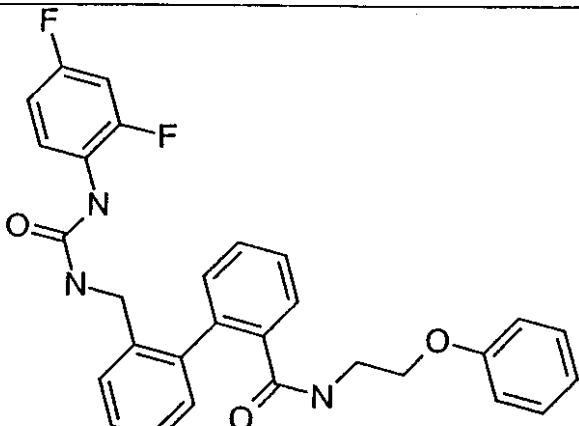
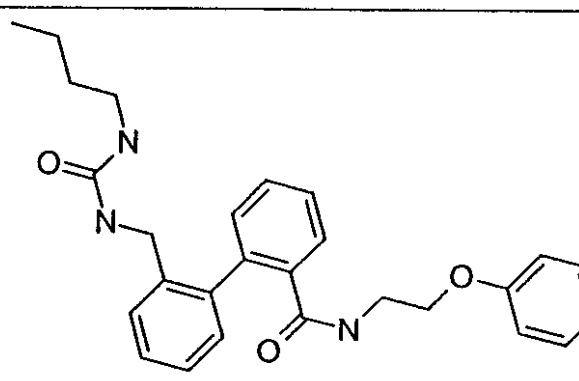
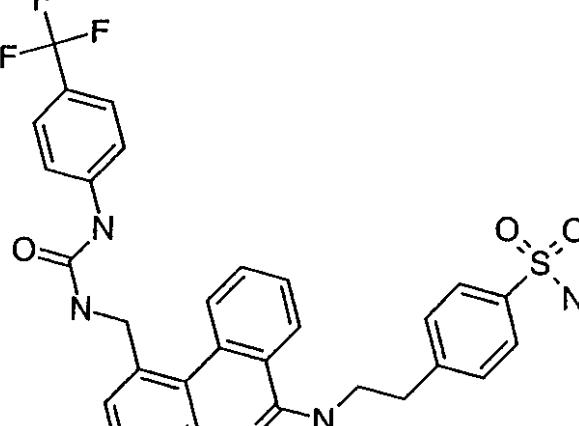
【 0 1 6 3 】

【表 2 3 】

11 l		484	10
11 m		519	20
11 n		473	30
11 o		519	40

【 0 1 6 4 】

【表24】

11 p		502	10
11 q		446	20
11 r		597	30

【 0 1 6 5 】

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な作業手順：

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

【 0 1 6 6 】

- 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な手順

D MF (5 ml / g 樹脂) 中の HOB T、TOTU、DIP E A 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 1.2 mmol / 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 1.0 ml で 3 回、トルエン 1.0 ml で 1 回、メタノール 1.0 ml で 1 回およびジクロロメタン 1.0 ml で 3 回洗浄した。Fmoc 法による負荷量測定は、0.9 mmol / g 担体の負荷量を示した。

【 0 1 6 7 】

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(4ml/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、そのままで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な作業手順

DMF 5ml中のHOBT 12.2mg(0.09mmol)、TOTU 29.5mg(0.09mmol)¹⁰、DIP EA 16μl(0.09mmol)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)0.09mmolの溶液を、アミノ酸を負荷した樹脂(0.6~0.8mmol/g)100mg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。

【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な手順

DMF中の濃度10%のヒドラジン溶液5mlを、Fmoc-保護アミノ化合物を負荷した樹脂1g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10ml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な手順

DMF 5ml中のDIP EA 0.16ml(0.027mmol)およびスルホニルクロリド0.027mmol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100mg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。

【0171】

樹脂から除去するための一般的な作業手順

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(3ml/0.1g樹脂)、1時間振盪した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン1ml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		キラル 542 10
12 b		キラル 480
12 c		キラル 516 20
12 d		キラル 534 30
12 e		キラル 506 40

【0173】

【表26】

12 f		キラル	528	10
12 g		キラル	564	
12 h		キラル	582	20
12 i		キラル	554	30
12 j		キラル	522	40

【0174】

【表27】

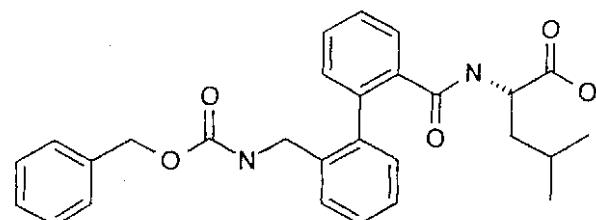
12 k		キラル	530
12 l		キラル	565
12 m		キラル	556

【0175】

実施例 13 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pentantan酸 30

【化66】



40

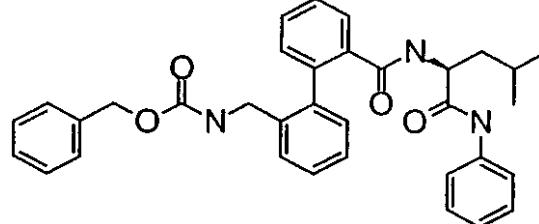
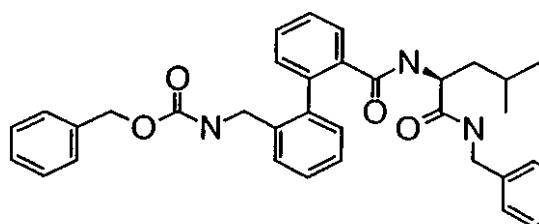
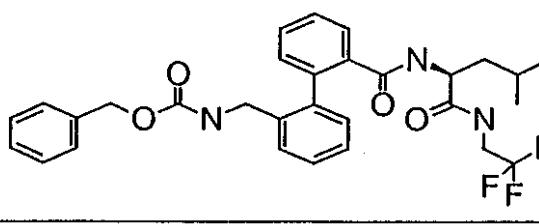
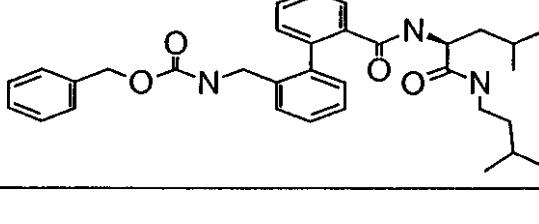
実施例 8 r のメチルエステルから、メタノール / 水中の水酸化カリウムを用いて 60 で加水分解することにより、上記の化合物を得た。

【0176】

実施例 13 b ~ 13 e

実施例 8 で示した一般的方法に従って、実施例 13 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28】

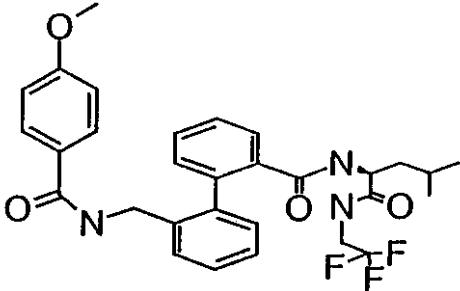
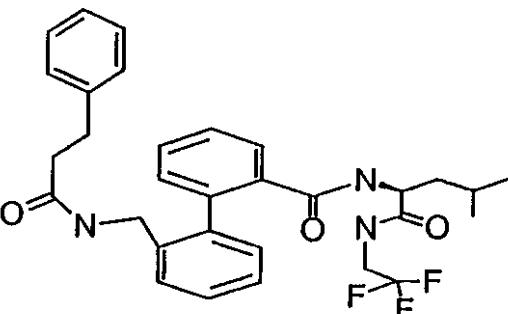
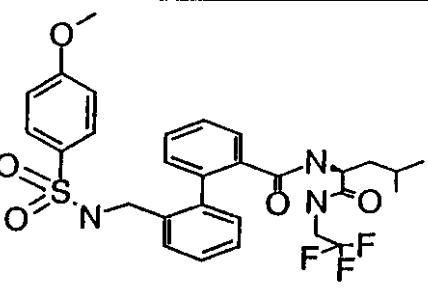
実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
13 b	 キラル	550
13 c	 キラル	564
13 d	 キラル	556
13 e	 キラル	544

【 0 1 7 7 】

30

実施例 13 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 29】

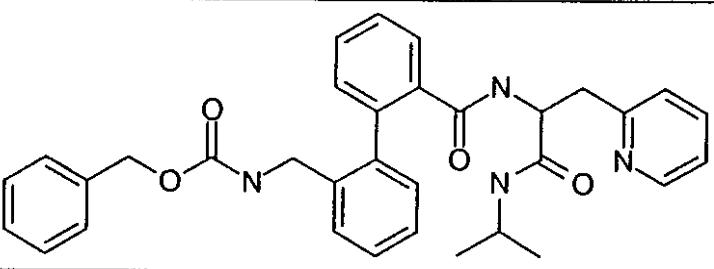
実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
13 f		キラル 556
13 g		キラル 554
13 h		キラル 592

【0178】

30

実施例 8 z の化合物から出発し、加水分解し、実施例 13 a ~ 13 e と同様にしてイソブ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30】

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/e =
13 i		551

【0179】

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 14 a ~ 14 f)

適切なカルボン酸 0.27 mmol を、THF 1ml 中の HOBt 0.27 mmol および EDAC 0.27 mmol の溶液とともに RT で 30 分間攪拌した。次いで THF 1ml に溶解した 2

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 で一夜攪拌した。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	10
14 b		503	
14 c		499	20
14 d		501	
14 e		515	30
14 f		521	40

【 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) および適切なブロミド 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

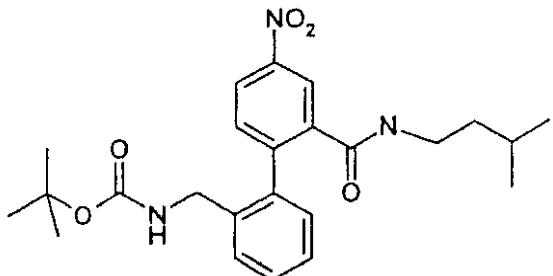
で希釈した。この混合物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。

【0182】

実施例15a

2 - (tert-ブトキ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。

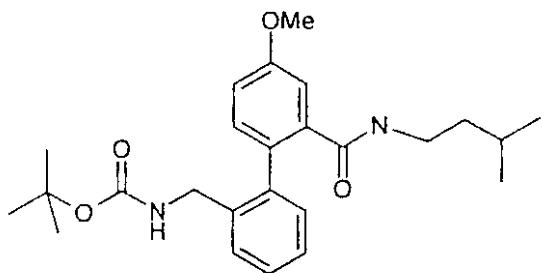
【0183】

実施例15b

2 - (t - ブトキ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

20

【化68】



30

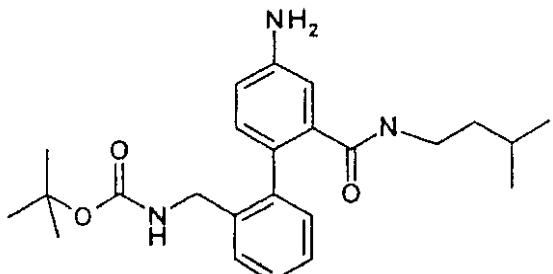
一般的手順に従って、上記のメトキシ置換化合物 170 mg (収率 41%) を粘調な薄黄色油状物として得た。

【0184】

実施例16a

2 - (tert-ブトキ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】



40

実施例15a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%)。

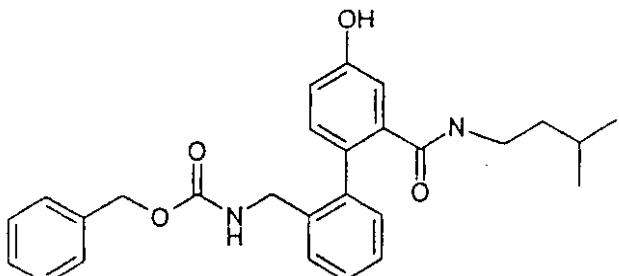
【0185】

50

実施例 16 b

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 7 0】



10

実施例 15 b のメトキシ置換化合物 150 mg (0.35 mmol) を無水塩化メチレン 5 ml に溶解し、n - ヘキサン中の三臭化ホウ素の 1 モル溶液 1.4 ml (1.4 mmol) 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 40 ml 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 (80 mg) のうち、30 mg (0.1 mmol) を塩化メチレン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 11 mg (0.11 mmol) およびベンジルオキシカルボニルスクシンイミド 27 mg (0.11 mmol) 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、R P - H P L C 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 8 mg を暗色油状物として得た。

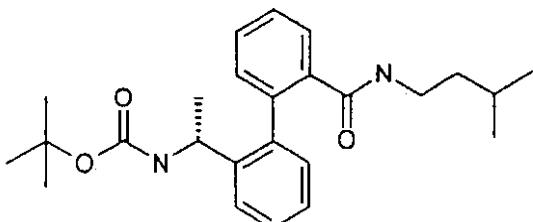
20

【0186】

実施例 17 a

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 7 1】



30

N - B o c - (R) - フェニルエチルアミン 2.2 g (10 mmol) を無水 T H F 50 ml に溶解し、- 78 に冷却し、tert - ブチルリチウム 1.4 ml (ペンタン中の 1.5 M 溶液, 21 mmol) 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 4.5 ml (40 mmol) を加え、R T に温めた。この溶液を 0 に冷却し、10 % H C l 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 N a C l 溶液で洗浄し、乾燥して濃縮した。ボ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 1 mmol を用い、一般的な作業手順 (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 8.5 mg (0.2 mmol) を得た。

【0187】

実施例 17 b ~ 17 e

実施例 17 a と同様にして、エナンチオマー 17 b を得た。B o c 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 17 a および 17 b を実施例 17 c ~ 17 e

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

【0188】

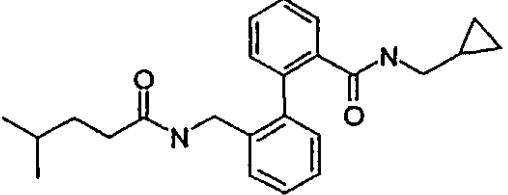
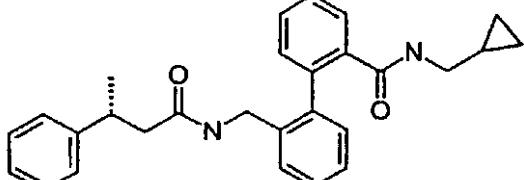
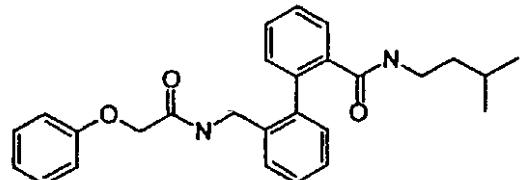
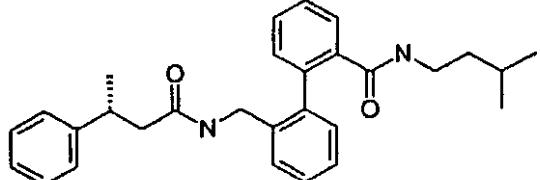
実施例 1 ~ 17 で記載した手順と同様にして、下記の化合物を製造した：

【表 3 3】

10

20

30

実施例 No.	構造	MS (ES+): m/z =
18 a		379
18 b		427
18 c		431
18 d		443

【 0 1 8 9 】

【表34】

10

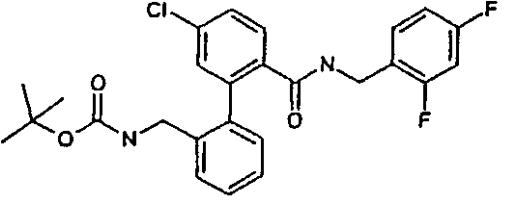
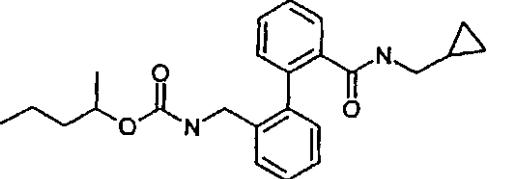
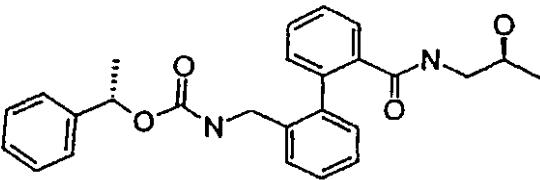
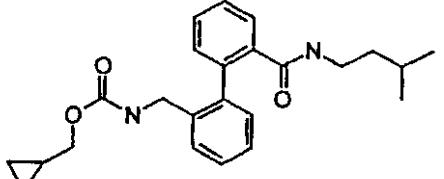
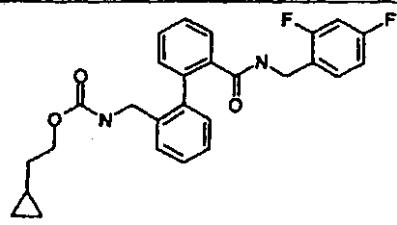
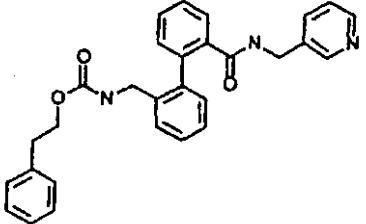
20

30

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

【0190】

【表35】

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 】

18 r		494	
18 s		480	10
18 t		487	
18 u		489	20
18 v		515	
18 w		487	30
18 x		473	

【0192】
【表37】

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

【0193】
【表38】

10

20

30

40

18 af		505	
18 ag		543	10
18 ah		491	
18 ai		494	20

【0194】

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。次いでインピトロで合成した $Kv1.5$ 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 : $NaCl$ 9.6 mM、 KCl 1.2 mM、 $CaCl_2$ 1.8 mM、 $MgCl_2$ 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 p 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。

【0195】

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】

実施例 番号	IC ₅₀ [μM]						
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

【0196】

【表40】

実施例 番号	IC ₅₀ [μM]						
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・ペロウ

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7-2800 (JP, A)

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

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 237/42 - 409/44

C07D 201/00 - 521/00

CA/REGISTRY(STN)