

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-502749
(P2004-502749A)

(43) 公表日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int.Cl.⁷**CO7C 237/42****A61K 31/167****A61K 31/18****A61K 31/357****A61K 31/36**

F 1

CO7C 237/42

A61K 31/167

A61K 31/18

A61K 31/357

A61K 31/36

テーマコード(参考)

4 CO 2 2

4 CO 3 1

4 CO 3 4

4 CO 3 6

4 CO 5 0

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 191 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-509071 (P2002-509071)
 (86) (22) 出願日 平成13年7月4日 (2001.7.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年1月8日 (2003.1.8)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2001/007627
 (87) 國際公開番号 WO2002/004403
 (87) 國際公開日 平成14年1月17日 (2002.1.17)
 (31) 優先権主張番号 100 33 337.0
 (32) 優先日 平成12年7月8日 (2000.7.8)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(71) 出願人 503137975
 ベーリンガー インゲルハイム フアルマ
 ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
 テル ハフツング ウント コンパニー
 コマンディトゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム アム ライン (番地なし)
 (74) 代理人 100059959
 弁理士 中村 稔
 (74) 代理人 100067013
 弁理士 大塚 文昭
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100065189
 弁理士 宍戸 嘉一

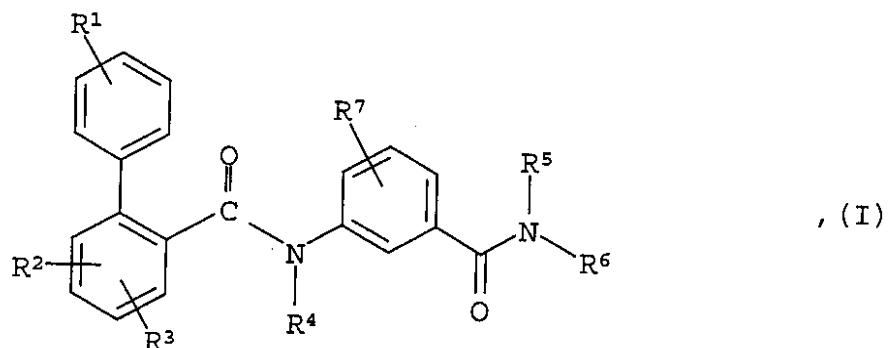
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ビフェニルカルボン酸アミド、これらの調製及び薬物としてのこれらの使用

(57) 【要約】

本発明は一般式(I)

【化1】



10

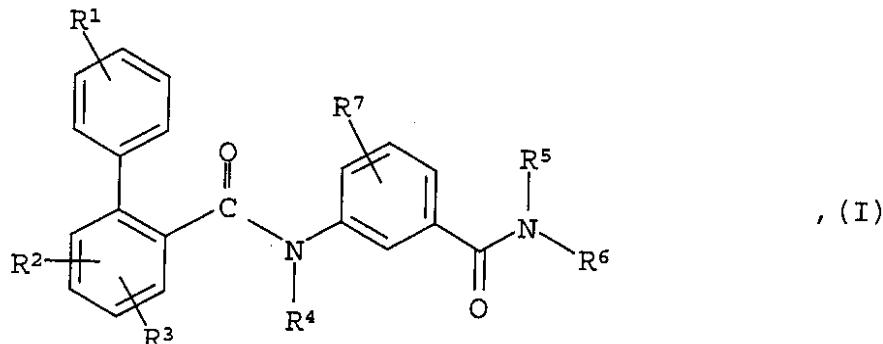
(式中、R¹ ~ R⁷ は請求の範囲第1項に示された意味を有する)の置換ピペラジン誘導体、これらの異性体及びこれらの塩、特にこれらの生理学上適合性の塩(これらはミクロソームトリグリセリド転移タンパク質(MTP)の有益なインヒビターに相当する)に関する。また、本発明はこれらの化合物を含む薬物並びにこれらの使用及び製造に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式

【化 1 】



10

のビフェニルカルボン酸アミド、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩。

〔式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 (これらは同じであってもよく、また異なっていてもよい) は夫々の場合に水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、直鎖又は分岐 C_{1-3} - アルキル基 (その水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよい)、ヒドロキシ基、 C_{1-3} - アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-3} - アルキルアミノ基又はジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ基を表し、

式 I のビフェニル基のオルト位、オルト' 位の R^1 及び R^2 は一緒にになってまたカルボニル基を表してもよく、

R^4 は水素原子又は $C_{1\sim 3}$ - アルキル基を表し、

R⁵ は水素原子又は直鎖もしくは分岐C₁–C₄アルキル基を有し、かつ

R⁶ は直鎖又は分岐 C₁ - 6 - アルキル基、アミノ基、C₁ - 3 - アルキルアミノ基又はジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノ基

シクロアルキルアミノ基又はN-(C₁-C₃-アルキル)-C₃-C₇-シクロアルキルアミノ基

(夫々の場合に、6員又は7員シクロアルキル基の4位のメチレン基は酸素原子もしくは硫黄原子又は必要により C_{1-3} -アルキル基、フェニル基、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、フェニル-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル基、 C_{1-3} -アルキル-アミノカルボニル基、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN-(C_{1-3} -アルキル)-フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい)

アリールアミノ基、N - (C₁₋₃ - アルキル) - アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、N - (C₁₋₃ - アルキル) - ヘテロアリールアミノ基、C₁₋₇ - アルキル -

アリールカルボニルアミノ基、N-(C₁-C₃-アルキル)-ヘテロアリールカルボニルアミノ基、C₁-C₈-アルコキシ-カルボニルアミノ基又はN-(C₁-C₃-アルキル)-(C₁-C₈-アルコキシ)-カルボニルアミノ基、

アリール基、アリール-カルボニル-アリール基、アリール-C₁-C₃-アルコキシ-アリール基又はアリール-C₁-C₃-アルキル-アリール基、

ヘテロアリール基、

ヘテロアリール基により置換されたアリール基、

C_3 - 2 : シクロアルキル基又は C_3 - 2 : シクロアルキル - アリール基

(夫々の場合に、6員又は7員シクロアルキル基の4位のメチレン基は酸素原子もしくは硫黄原子又は必要により $C_1 - C_2 -$ アルキル基、フェニル基、 $C_1 - C_2 -$ アルキル-カル

20

20

40

50

ボニル基、ベンゾイル基、フェニル - (C₁ - 3 - アルキル) - カルボニル基、C₁ - 3 - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN - (C₁ - 3 - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよく、又はシクロペンチル基の3位又はシクロヘキシル基もしくはシクロヘプチル基の3位もしくは4位のメチレン基の二つの水素原子がn - ブチレン基、n - ペンチレン基、n - ヘキシレン基、1, 2 - エチレンジオキシ基又は1, 3 - プロピレンジオキシ基により置換されていてもよく、又は

5員又は6員シクロアルキル基中で、互いに分離され、かつ少なくとも一つの結合により1位から分離された一つ又は二つの単結合が夫々フェニル基と縮合されていてもよい)、フェニルカルボニルアミノ - アリール基、フェニルアミノカルボニル - アリール基、N - (C₁ - 3 - アルキル) - フェニルカルボニルアミノ - アリール基又はN - (C₁ - 3 - アルキル) - フェニルアミノカルボニル - アリール基、

必要により1位でC₃ - 5 - シクロアルキル基又はC₁ - 3 - アルキル基により置換されていてもよい直鎖C₁ - 4 - アルキル基

[これは末端で

アリール基又はヘテロアリール基、

アリール - C - C - 基、ヘテロアリール - C - C - 基、アリール - C H = C H - 基又はヘテロアリール - C H = C H - 基、

アリール基(これは二つの隣接炭素原子を介してヘテロアリール基に縮合されている)、ヘテロアリール基(これは二つの隣接炭素原子を介して、又は5員ヘテロアリール基の場合には、イミノ窒素原子及び隣接炭素原子を介してアリール基又はヘテロアリール基に縮合されている)、

アリール基(これは

アリール基又はヘテロアリール基、

C₃ - 7 - シクロアルキル基又は4員～7員シクロアルキレンイミノ基

(これは夫々二つの隣接炭素原子を介してフェニル環に縮合されていてもよく、又は5員環の3位又は6員環もしくは7員環の3位もしくは4位のメチレン基の二つの水素原子がn - ブチレン基、n - ペンチレン基、n - ヘキシレン基、1, 2 - エチレンジオキシ基もしくは1, 3 - プロピレンジオキシ基又は酸素原子により置換されていてもよく、又は

夫々の場合に、6員又は7員環の4位のメチレン基が酸素原子もしくは硫黄原子又は必要によりC₁ - 3 - アルキル基、フェニル基、C₁ - 8 - アルキル - カルボニル基、C₁ - 8 - アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニル - (C₁ - 3 - アルキル - カルボニル) 基、C₁ - 3 - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN - (C₁ - 3 - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい)、又は

フェニルアミノスルホニル基又はフェニルスルホニルアミノ基

により置換されている)、

C₃ - 7 - シクロアルキル基

(夫々の場合に、6員又は7員シクロアルキル基の4位のメチレン基が酸素原子もしくは硫黄原子又は必要によりC₁ - 3 - アルキル基、フェニル基、C₁ - 8 - アルキル - カルボニル基、C₁ - 8 - アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニル - (C₁ - 3 - アルキル - カルボニル) 基、C₁ - 3 - アルキルアミノカルボニル基、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN - (C₁ - 3 - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい)、

フェニルカルボニルアミノ - アリール基、フェニルアミノカルボニル - アリール基、N - (C₁ - 3 - アルキル) - フェニルカルボニルアミノ - アリール基又はN - (C₁ - 3 -

10

20

30

40

50

アルキル) - フェニルアミノカルボニル - アリール基、
 ヘテロアリールカルボニルアミノ - アリール基、ヘテロアリールアミノカルボニル - アリール基、
 ヘテロアリールカルボニル - N - (C₁₋₃ - アルキル) - アミノ - アリール基
 又はヘテロアリール - N - (C₁₋₃ - アルキル) - アミノカルボニル - アリール基、
 直鎖もしくは分岐C₄₋₇ - アルキル - カルボニルアミノ - アリール基又はN - (C₁₋₃ -
 アルキル) - C₄₋₇ - アルキル - カルボニルアミノ - アリール基、
 C₃₋₇ - シクロアルキル - カルボニルアミノ - アリール基又はN - (C₁₋₃ - アルキ
 ル) - C₃₋₇ - シクロアルキル - カルボニルアミノ - アリール基、
 C₃₋₇ - シクロアルキル - アミノカルボニル - アリール基又はN - (C₁₋₃ - アルキ
 ル) - C₃₋₇ - シクロアルキル - アミノカルボニル - アリール基、
 10 シクロアルキレンイミノ - カルボニルアミノ - アリール基又はシクロアルキレンイミノ -
 カルボニル - N - (C₁₋₃ - アルキル) - アミノ - アリール基(そのシクロアルキレン
 イミノ部分は4員～7員である)、
 アリール - アミノカルボニルアミノ - アリール基(一つ又は両方のアミノ水素原子が夫々
 C₁₋₃ - アルキル基により置換されていてもよい)、
 ヒドロキシカルボニル基、C₁₋₃ - アルコキシカルボニル基、C₃₋₇ - シクロアルキ
 ルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル
 基、アリール - C₁₋₃ - アルコキシカルボニル基又はヘテロアリール - C₁₋₃ - アル
 コキシカルボニル基又は
 20 アミノカルボニル基、C₁₋₃ - アルキル - アミノカルボニル基、アリール - C₁₋₃ -
 アルキル - アミノカルボニル基、N - (C₁₋₃ - アルキル) - アリール - C₁₋₃ - ア
 ルキル - アミノカルボニル基、ジ - (C₁₋₃ - アルキル) - アミノカルボニル基、アミ
 ノカルボニル - C₁₋₃ - アルキル - アミノカルボニル基又はC₁₋₃ - アルコキシ - カ
 ルボニル - C₁₋₃ - アルキル - アミノカルボニル基
 により置換されている)、
 直鎖又は分岐C₂₋₆ - アルキル基(これは末端で
 ヒドロキシ基、C₁₋₃ - アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ - ア
 リール - C₁₋₃ - アルコキシ基又はヘテロアリール - C₁₋₃ - アルコキシ基、
 30 アミノ基、C₁₋₃ - アルキルアミノ基、ジ - (C₁₋₃ - アルキル) - アミノ基、C₁₋₃ -
 アルキル - カルボニルアミノ基、N - (C₁₋₃ - アルキル) - C₁₋₃ - アルキ
 ルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ヘテロアリールカルボニルアミ
 ノ基、N - (C₁₋₃ - アルキル) - アリールカルボニルアミノ基又はN - (C₁₋₃ - ア
 ルキル) - ヘテロアリールカルボニルアミノ基により置換されている)
 を表し、又は
 R⁵ 及び R⁶ は囲まれた窒素原子と一緒にになって4員～7員シクロアルキレンイミノ基(そのシクロアルキレン部分はフェニル環に縮合されていてもよい)を表し、
 R⁷ は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、C₁₋₃ - アル
 キル基、C₁₋₃ - アルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基を表し、
 上記アリール基という用語はフェニル基、1 - ナフチル基又は2 - ナフチル基を意味し、
 上記ヘテロアリール基という用語は窒素原子又は炭素原子を介して結合された5員ヘテロ
 芳香族環(これは
 40 イミノ基、酸素原子又は硫黄原子、
 イミノ基と酸素原子、硫黄原子又は窒素原子、
 イミノ基と2個の窒素原子又は
 酸素原子又は硫黄原子と2個の窒素原子
 を含む)、又は
 炭素原子を介して結合された6員ヘテロ芳香族環(これは1個又は2個の窒素原子を含む)
)を意味し、
 また1,4 - ブタジエニレン基が2個の隣接炭素原子又はイミノ窒素原子と隣接炭素原子
 を介して上記5員ヘテロ芳香族環そしてまた夫々の場合に2個の隣接炭素原子を介して 6
 50

員ヘテロ芳香族環に両方に結合されていてもよく、こうして形成された二環式ヘテロ芳香族環はまたその1, 4-ブタジエニレン基の炭素原子を介して結合されていてもよく、上記5員単環式基又は縮合ヘテロアリール基の窒素原子に結合された水素原子はC₁₋₃-アルキル基、フェニル基、フェニル-C₁₋₃-アルキル基、C₁₋₃-アルキルカルボニル基、フェニルカルボニル基又はフェニル-C₁₋₃-アルキルカルボニル基により置換されていてもよく、

全ての上記フェニル基、アリール基及びヘテロアリール基だけでなく炭素骨格中の分子の芳香族部分又はヘテロ芳香族部分はフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、直鎖又は分岐C₁₋₄-アルキル基、C₃₋₇-シクロアルキル基又は4員~7員シクロアルキレンイミノ基

10

(夫々の場合に、6員又は7員シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は酸素原子もしくは硫黄原子、スルフィニル基もしくはスルホニル基又は必要によりC₁₋₅-アルキル基、フェニル基、C₁₋₄-アルキル-カルボニル基、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル基、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル基もしくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい)、

トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシ基、C₁₋₃-アルコキシ基、フェニル-C₁₋₃-アルコキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基、C₁₋₃-アルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基、アミノ-C₁₋₃-アルキル基、tert.ブトキシカルボニルアミノ-C₁₋₃-アルキル基、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル基、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル基、アミノ-C₁₋₃-アルキル-カルボニルアミノ基、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル-カルボニル-アミノ基、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル-カルボニル-アミノ基、フェニルアミノ基、N-(C₁₋₃-アルキル)-フェニルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、N-(C₁₋₃-アルキル)-ベンゾイルアミノ基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ヒドロキシカルボニル基、C₁₋₄-アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、C₁₋₃-アルキルアミノ-カルボニル基、2,2,2-トリフルオロエチル-アミノカルボニル基もしくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基、4員~7員シクロアルキレンイミノ-カルボニル基又はシアノ基により置換されていてもよく、或いは5員ヘテロアリール基又は2個より多いヘテロ原子を含む分子のヘテロ芳香族部分を除いて、また上記置換基の一つ及びフッ素原子、塩素原子、臭素原子、C₁₋₃-アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ及びアミノの中から選ばれた一つの置換基により二置換されていてもよく、フェニル基又は上記基中に含まれるフェニル部分中の2個の隣接水素原子はまたメチレンジオキシ基又は1,2-エチレンジオキシ基により置換されていてもよく、又はまたフッ素原子、塩素原子及び臭素原子並びにC₁₋₃-アルキル基の中から選ばれた三つの置換基により三置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なっていてもよく、また上記フェニル基又はフェニル部分は順にフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はメトキシ基により置換されていてもよく、

20

全ての上記4員~7員シクロアルキレンイミノ基中で、シクロアルキレン部分はフェニル環に縮合されていてもよく、又は

30

夫々の場合の1個又は2個の水素原子はC₁₋₃-アルキル基により置換されていてもよく、かつ/又は

40

夫々の場合に、6員又は7員シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基はヒドロキシカルボニル基、C₁₋₆-アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、C₁₋₃-アルキルアミノ-カルボニル基、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ基又はN-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ基により置換されていてもよく、又は

酸素原子もしくは硫黄原子、スルフィニル基もしくはスルホニル基又は必要によりC₁₋₅

50

$C_1 - C_3$ - アルキル基、フェニル基、 $C_1 - C_3$ - アルキル - カルボニル基、ベンゾイル基、フェニル - $C_1 - C_3$ - アルキル - カルボニル基、 $C_1 - C_3$ - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - ($C_1 - C_3$ - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN - ($C_1 - C_3$ - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよく、

上記基の定義中に記載された $C_1 - C_3$ - アルキル基及びアルコキシ基中の水素原子はフッ素原子により完全又は部分置換されていてもよく、

更に上記基中に存在するカルボキシ基、アミノ基又はイミノ基は生体内で開裂でき、こうしてプロドラッグ基の形態で生じてもよい基により置換されていてもよい】

【請求項 2】

10

R^1 が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又は $C_1 - C_3$ - アルキル基（その水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよい）を表し、

R^2 が水素原子又は $C_1 - C_3$ - アルキル基を表し、又は

式 I のビフェニル基のオルト位、オルト' 位の R^1 及び R^2 が一緒になってカルボニル基を表し、

R^3 、 R^4 及び R^5 （これらは同じであってもよく、また異なっていてもよい）が夫々水素原子又は $C_1 - C_3$ - アルキル基を表し、

R^6 が直鎖又は分岐 $C_1 - C_4$ - アルキル基、

アミノ基、 $C_1 - C_3$ - アルキルアミノ基又はジ - ($C_1 - C_3$ - アルキル) - アミノ基、

$C_3 - C_7$ - シクロアルキルアミノ基又はN - ($C_1 - C_3$ - アルキル) - $C_3 - C_7$ - シクロ 20
アルキル - アミノ基

（夫々の場合に、シクロヘキシル基の 4 位のメチレン基は酸素原子もしくは硫黄原子又は必要により $C_1 - C_3$ - アルキル基、フェニル基、 $C_1 - C_3$ - アルキル - カルボニル基、 $C_1 - C_8$ - アルコキシ - カルボニル基、ベンゾイル基、 $C_1 - C_3$ - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - ($C_1 - C_3$ - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニル - アミノカルボニル基もしくはN - ($C_1 - C_3$ - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい）、

必要により窒素原子の位置で $C_1 - C_3$ - アルキル基により置換されていてもよいフェニルアミノ基、1 - ナフチルアミノ基又は2 - ナフチルアミノ基、

$C_1 - C_4$ - アルキル - カルボニルアミノ基、フェニルカルボニルアミノ基又は $C_1 - C_8$ - 30
アルコキシ - カルボニルアミノ基、

フェニル基、ビフェニル基、1 - ナフチル基、2 - ナフチル基、フェニルカルボニル - フェニル基、フェニル - $C_1 - C_3$ - アルコキシフェニル基又はフェニル - $C_1 - C_3$ - アルキルフェニル基（これらは芳香族部分中で夫々の場合にフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、直鎖又は分岐 $C_1 - C_4$ - アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 - C_3$ - アルキルアミノ基、ジ - ($C_1 - C_3$ - アルキル) - アミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、アセチル基、ベンゾイル基、 $C_1 - C_3$ - アルキルアミノ - カルボニル基又はシアノ基により置換されていてもよい）、

ヘテロアリール基又はヘテロアリール - フェニル基、

40

$C_3 - C_7$ - シクロアルキル基又は $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - フェニル基（夫々の場合に、シクロヘキシル基の 4 位のメチレン基は酸素原子もしくは硫黄原子又は必要により $C_1 - C_3$ - アルキル基、フェニル基、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、 $C_1 - C_3$ - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - ($C_1 - C_3$ - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN - ($C_1 - C_3$ - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよく、又はシクロペンチル基の 3 位又はシクロヘキシル基の 4 位のメチレン基の二つの水素原子が n - プチレン基、n - ペンチレン基、1, 2 - エチレンジオキシ基又は1, 3 - プロピレンジオキシ基により置換されていてもよく、又は

シクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基中で、互いに分離され、かつ少なくとも一つ 50

の結合により 1 位から分離された一つ又は二つの単結合が夫々フェニル基に縮合されていてもよい)、

フェニルカルボニルアミノ - フェニル基、フェニルアミノカルボニル - フェニル基、N - (C_{1 - 3} - アルキル) - フェニルカルボニルアミノ - フェニル基又はN - (C_{1 - 3} - アルキル) - フェニルアミノカルボニル - フェニル基、

必要により 1 位でシクロプロピル基又はC_{1 - 3} - アルキル基により置換されていてもよい直鎖C_{1 - 4} - アルキル基

[これは末端で

必要によりフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、直鎖もしくは分岐C_{1 - 4} - アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、C_{1 - 3} - アルコキシ基、ジフルオロメトキシ基、ベンジルオキシ基、アミノメチル基、アミノ基、C_{1 - 3} - アルキルアミノ基、ジ - (C_{1 - 3} - アルキル) - アミノ基、フェニルアミノ基、N - (C_{1 - 3} - アルキル) - フェニルアミノ基、アセチルアミノ基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ヒドロキシカルボニル基、C_{1 - 4} - アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、C_{1 - 3} - アルキルアミノ - カルボニル基、ジ - (C_{1 - 3} - アルキル) アミノカルボニル基、2,2,2 - トリフルオロエチルアミノカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基又はシアノ基により置換されていてもよいフェニル基、ビフェニル基、1 - ナフチル基又は2 - ナフチル基(二つの隣接水素原子はまたメチレンジオキシ基又は1,2 - エチレンジオキシ基により置換されていてもよい)、

必要により炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、直鎖もしくは分岐C_{1 - 4} - アルキル基もしくはC_{1 - 3} - アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基又はシアノ基により置換されていてもよいヘテロアリール基、

フェニル - C = C - 基又はフェニル - CH = CH - 基(これらはそのフェニル部分中でフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、直鎖もしくは分岐C_{1 - 4} - アルキル基もしくはC_{1 - 3} - アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ジメチルアミノ基、フェニル基又はシアノ基により置換されていてもよい)、

炭素原子を介して、又は、最初の二つの基の場合には、窒素原子を介して結合されたインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基又はキナゾリニル基、

フェニル基(これは必要により炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、直鎖もしくは分岐C_{1 - 4} - アルキル基、C_{3 - 7} - シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、フェニル基又はシアノ基により置換されていてもよいヘテロアリール基により置換されている)、

C_{5 - 6} - シクロアルキル基又は5員もしくは6員シクロアルキレンイミノ基

(これは夫々の場合に二つの隣接炭素原子を介してフェニル環に縮合されていてもよく、又は

5員環の3位又は6員環の4位のメチレン基の二つの水素原子がn - ブチレン基、n - ベンチレン基、n - ヘキシレン基、1,2 - エチレンジオキシ基もしくは1,3 - プロピレンジオキシ基又は酸素原子により置換されていてもよく、又は

6員環の4位のメチレン基が酸素原子もしくは硫黄原子又は必要によりC_{1 - 3} - アルキル基、フェニル基、C_{1 - 4} - アルキル - カルボニル基、C_{1 - 4} - アルコキシ - カルボニル基もしくはベンゾイル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい)、

フェニルアミノスルホニルフェニル基又はフェニルスルホニルアミノフェニル基、C_{3 - 7} - シクロアルキル基

(夫々の場合に、シクロヘキシル基の4位のメチレン基が酸素原子もしくは硫黄原子又は必要によりC_{1 - 3} - アルキル基、フェニル基、C_{1 - 3} - アルキル - カルボニル基、ベンゾイル基、C_{1 - 3} - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - (C_{1 - 3} - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN - (C_{1 - 3} - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されてい

10

20

30

40

50

てもよい)、

フェニルカルボニルアミノ - フェニル基、フェニルアミノカルボニル - フェニル基、N - (C₁ - C₃ - アルキル) - フェニルカルボニルアミノ - フェニル基又はN - (C₁ - C₃ - アルキル) - フェニルアミノカルボニル - フェニル基、

フェニル - C₁ - C₃ - アルキル - アミノカルボニル - フェニル基、N - (C₁ - C₃ - アルキル) - フェニル - C₁ - C₃ - アルキル - アミノカルボニル - フェニル基、C₃ - C₇ - シクロアルキル - カルボニルアミノ - フェニル基、N - (C₁ - C₃ - アルキル) - C₃ - C₇ - シクロアルキル - カルボニルアミノ - フェニル基、C₃ - C₇ - シクロアルキル - アミノカルボニル - フェニル基、N - (C₁ - C₃ - アルキル) - C₃ - C₇ - シクロアルキル - アミノカルボニル - フェニル基、C₄ - C₆ - アルキル - カルボニルアミノ - フェニル基、N - (C₁ - C₃ - アルキル) - C₄ - C₆ - アルキル - カルボニルアミノ - フェニル基、ヘテロアリールカルボニルアミノ - フェニル基、N - (C₁ - C₃ - アルキル) - ヘテロアリールカルボニルアミノ - フェニル基、ピロリジノカルボニル - アミノ - フェニル基、ピペリジノカルボニル - アミノ - フェニル基、N - (C₁ - C₃ - アルキル) - ピロリジノカルボニル - アミノ - フェニル基、フェニルアミノカルボニルアミノ - フェニル基、N - (C₁ - C₃ - アルキル) - フェニルアミノカルボニルアミノ - フェニル基又はN, N - ジ - (C₁ - C₃ - アルキル) - フェニルアミノカルボニルアミノ - フェニル基、

ヒドロキシカルボニル基、C₁ - C₃ - アルコキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基又はヘテロアリールオキシカルボニル基、

アミノカルボニル基、C₁ - C₃ - アルキル - アミノカルボニル基、ベンジル - アミノカルボニル基、ジ - (C₁ - C₃ - アルキル) - アミノカルボニル基、アミノカルボニル - C₁ - C₃ - アルキル - アミノカルボニル基又はC₁ - C₃ - アルコキシ - カルボニル - C₁ - C₃ - アルキル - アミノカルボニル基

により置換されている)、

直鎖C₂ - C₃ - アルキル基(これは末端で

ヒドロキシ基、C₁ - C₃ - アルコキシ基、フェノキシ基又はフェニル - C₁ - C₃ - アルコキシ基、又は

アミノ基、C₁ - C₃ - アルキルアミノ基、ジ - (C₁ - C₃ - アルキル) - アミノ基、C₁ - C₃ - アルキル - カルボニルアミノ基、N - (C₁ - C₃ - アルキル) - C₁ - C₃ - アルキル - カルボニルアミノ基、フェニルカルボニルアミノ基又はN - (C₁ - C₃ - アルキル) - フェニルカルボニルアミノ基により置換されている)

を表し、又は

R⁵ 及びR⁶ が囲まれた窒素原子と一緒にになってピロリジノ基又はピペリジノ基(これは夫々二つの隣接炭素原子を介して必要により1個もしくは2個のC₁ - C₃ - アルコキシ基、アミノ基、C₁ - C₃ - アルキルアミノ基、アセチルアミノ基、アミノメチルカルボニルアミノ基又はジメチルアミノメチルカルボニルアミノ基により置換されていてもよいフェニル環に縮合されていてもよい)、又は

ピペラジノ基、モルホリノ基又はチオモルホリノ基(そのピペラジノ基の4位の窒素原子はC₁ - C₃ - アルキル基、フェニル基、C₁ - C₃ - アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、C₁ - C₃ - アルキル - アミノカルボニル基又はフェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよい)を表し、かつ

R⁷ が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又はC₁ - C₃ - アルキル基或いはニトロ基又はアミノ基を表し、

特に明記しない限り、上記ヘテロアリール基という用語は必要により炭素骨格中で3個までのC₁ - C₃ - アルキル基により置換されていてもよい2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基、ピラジニル基、2 - ピリミジニル基、4 - ピリミジニル基、5 - ピリミジニル基、3 - ピリダジニル基、4 - ピリダジニル基、1 - ピロリル基、2 - ピロリル基、3 - ピロリル基、2 - フリル基、3 - フリル基、2 - チエニル基、3 - チエニル基、1 - イミダゾリル基、2 - イミダゾリル基、4 - イミダゾリル基、1 - ピラゾリル基、3

10

20

30

40

50

- ピラゾリル基、4 - ピラゾリル基、2 - チアゾリル基、4 - チアゾリル基、5 - チアゾリル基、〔1, 2, 3〕 - チアジアゾール - 4 - イル基、ベンゾイミダゾール - 2 - イル基、ベンゾイミダゾール - 5 - イル基、又はイミダゾ - [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル基を意味し、また

全ての上記フェニル基、ヘテロアリール基、分子の芳香族部分又はヘテロ芳香族部分は必要により更に炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、シアノ基又は直鎖もしくは分岐C_{1 - 3} - アルキル基又はトリフルオロメチル基により置換されていてもよく、かつ/又は

分子のヘテロアリール基又はヘテロ芳香族部分の窒素原子に結合された水素原子はC_{1 - 3} - アルキル基、フェニル基又はC_{1 - 3} - アルキルカルボニル基により置換されていてもよい請求の範囲第1項記載の式Iの化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩。

【請求項3】

R¹ が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、C_{1 - 3} - アルキル基又はトリフルオロメチル基を表し、

R² が水素原子又はC_{1 - 3} - アルキル基を表し、又は
式Iのビフェニル基のオルト位、オルト'位のR¹ 及びR² が一緒になってまたカルボニル基を表し、

R³ 及びR⁴ が夫々水素原子を表し、

R⁵ が水素原子又はC_{1 - 3} - アルキル基を表し、

R⁶ が直鎖又は分岐C_{1 - 4} - アルキル基、

フェニル基、ビフェニル基又はフェニル - C_{1 - 3} - アルキルフェニル基、
必要により1位でシクロプロピル基又はC_{1 - 3} - アルキル基により置換されていてもよい直鎖C_{1 - 3} - アルキル基

[これは末端で

フェニル基又はビフェニル基(これらは夫々の場合にフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、直鎖もしくは分岐C_{1 - 4} - アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、フェニルアミノ基又はN - (C_{1 - 3} - アルキル) - フェニルアミノ基により置換されていてもよい)、

2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基又は1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル基、

フェニル基(これは2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基、ピラジニル基、2 - ピリミジニル基、4 - ピリミジニル基、5 - ピリミジニル基、3 - ピリダジニル基、4 - ピリダジニル基、1 - ピロリル基、2 - ピロリル基、3 - ピロリル基、1 - イミダゾリル基、2 - イミダゾリル基、4 - イミダゾリル基、1 - ピラゾリル基、3 - ピラゾリル基、4 - ピラゾリル基、2 - チアゾリル基、4 - チアゾリル基、5 - チアゾリル基、〔1, 2, 3〕 - チアジアゾール - 4 - イル基、ベンゾイミダゾール - 2 - イル基又はイミダゾ - [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル基により置換されており、上記ヘテロ芳香族基は炭素骨格中でフッ素、塩素もしくは臭素、フェニル基、C_{1 - 4} - アルキル基、トリフルオロメチル基、C_{1 - 3} - アルコキシ基、ジメチルアミノ基又はC_{3 - 7} - シクロアルキル基により置換されていてもよい)、

フェニル基(これは必要によりフェニル基に縮合されていてもよいピロリジノ基又はピペリジノ基により置換されている)、

フェニル - C - C - 基(これはそのフェニル部分中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、直鎖もしくは分岐C_{1 - 4} - アルキルもしくはC_{1 - 3} - アルコキシ基、トリフルオロメチル基又はフェニル基により置換されていてもよい)、

必要により窒素原子の位置でC_{1 - 3} - アルキル基、C_{1 - 3} - アルキル - カルボニル基、ベンゾイル基、C_{1 - 3} - アルキルアミノカルボニル基、ジ - (C_{1 - 3} - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノ - カルボニル基又はN - (C_{1 - 3} - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよい4 - ピペリジニル基、

10

20

40

50

必要により末端フェニル部分中で C_{1-3} - アルキル基により置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ - フェニル基、フェニルアミノカルボニル - フェニル基、N - (C_{1-3} - アルキル) - フェニルカルボニルアミノ - フェニル基又はN - (C_{1-3} - アルキル) - フェニルアミノカルボニル - フェニル基、

ヘテロアリール - カルボニルアミノ - フェニル基又はN - (C_{1-3} - アルキル) - ヘテロアリール - カルボニルアミノ - フェニル基 (そのヘテロアリール部分は 2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基、ピラジニル基、2 - ピリミジニル基、4 - ピリミジニル基、5 - ピリミジニル基、3 - ピリダジニル基、4 - ピリダジニル基、1 - ピロリル基、2 - ピロリル基、3 - ピロリル基、1 - イミダゾリル基、2 - イミダゾリル基、4 - イミダゾリル基、1 - ピラゾリル基、3 - ピラゾリル基、4 - ピラゾリル基、2 - チアゾリル基、4 - チアゾリル基、5 - チアゾリル基及び [1, 2, 3] - チアジアゾール - 4 - イル基の中から選ばれ、ヘテロ芳香族基の窒素原子に結合された水素原子及び / 又はヘテロ芳香族基の炭素原子に結合された水素原子は夫々の場合に C_{1-3} - アルキル基により置換されていてもよい) 、

により置換されている) を表し、かつ

R^7 が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} - アルキル基又はアミノ基を表し、

全ての上記フェニル基、ヘテロアリール基、炭素骨格中の分子の芳香族部分又はヘテロ芳香族部分は必要により更にフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、直鎖もしくは分岐 C_{1-3} - アルキル基、シアノ基又はトリフルオロメチル基により置換されていてもよい請求の範囲第1項記載の式Iの化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩。

【請求項4】

(a) N - [4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド、

(b) N - (4 ' - メチルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド、

(c) N - [4 - (ピリジン - 2 - イル - カルボニルアミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド、

(d) N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - プロブ - 2 - インイル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及び

(e) N - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド、並びにこれらの塩である請求の範囲第1項記載の一般式Iの化合物。

【請求項5】

請求の範囲第1項～第4項記載の化合物の生理学上許される塩。

【請求項6】

必要により一種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤と一緒に請求の範囲第1項～第4項の少なくとも一つに記載の化合物又は請求の範囲第5項記載の塩を含むことを特徴とする薬物。

【請求項7】

じゅく腫形成性リポタンパク質の血漿レベルに対し低下効果を有する薬物の調製のための請求の範囲第1項～第4項の少なくとも一つに記載の化合物又は請求の範囲第5項記載の塩の使用。

【請求項8】

請求の範囲第1項～第4項の少なくとも一つに記載の化合物又は請求の範囲第5項記載の塩を非化学的方法により一種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤に混入することを特徴とする請求の範囲第6項記載の薬物の調製方法。

【請求項9】

10

20

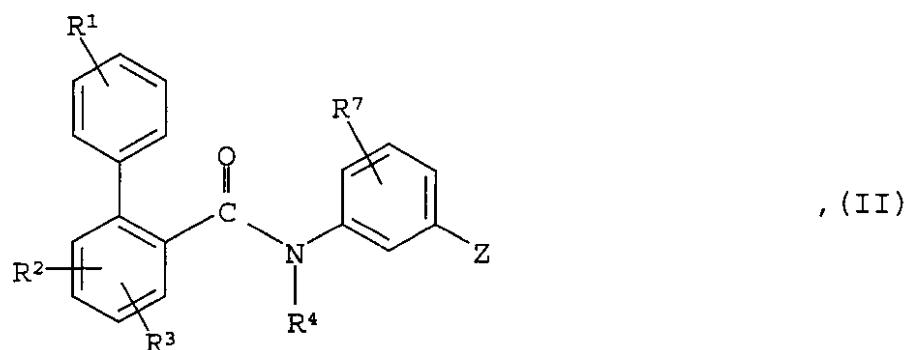
30

40

50

a. 一般式

【化2】



(式中、

(R¹ ~ R⁴ 及び R⁷ は請求の範囲第1項 ~ 第4項に定義されたとおりであり、かつZはカルボキシ基又はカルボキシ基の反応性誘導体を表す)

の化合物を一般式

【化3】



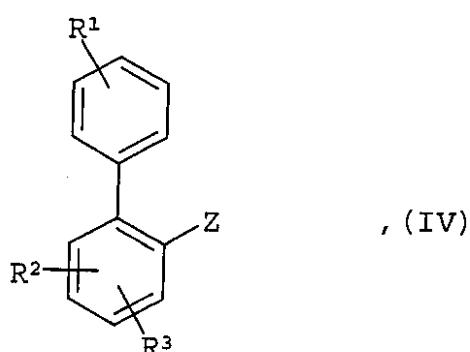
(式中、

(R⁵ 及び R⁶ は請求の範囲第1項 ~ 第4項に定義されたとおりである)

のアミンと反応させ、又は

b. 一般式

【化4】



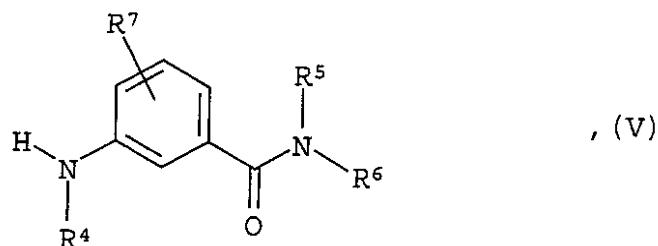
(式中、

(R¹ ~ R³ は請求の範囲第1項 ~ 第4項に定義されたとおりであり、かつZはカルボキシ基又はカルボキシ基の反応性誘導体を表す)

の化合物を一般式

40

【化5】



(式中、

10

R⁴ 及び R⁷ は請求の範囲第1項～第4項に定義されたとおりである)

のアミンと反応させ、そして

続いて、所望により、アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基を含むこうして得られた一般式Iの化合物をアシル化又はスルホニル化により相当するアシル化合物又はスルホニル化合物に変換し、かつ／又は

アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基を含むこうして得られた一般式Iの化合物をアルキル化又は還元アルキル化により相当するアルキル化合物に変換し、かつ／又はカルボキシ基を含むこうして得られた一般式Iの化合物をエステル化により相当するエステルに変換し、かつ／又は

カルボキシ基又はエステル基を含むこうして得られた一般式Iの化合物をアミド化により相当するアミドに変換し、かつ／又は

必要により、反応性基を保護するために反応中に使用された保護基を開裂し、かつ／又はこうして得られた一般式Iの化合物をその立体異性体に分割し、かつ／又は

こうして得られた一般式Iの化合物をその塩、特に医薬上の使用のために無機又は有機の酸又は塩基とのその生理学上許される塩に変換することを特徴とする請求の範囲第1項～第5項記載の化合物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

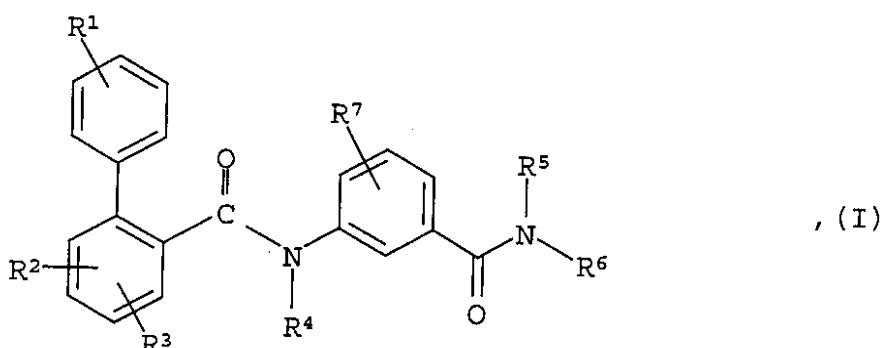
(発明の開示)

本発明は一般式

30

【0002】

【化6】



40

【0003】

のビフェニルカルボン酸アミド、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩、特にこれらの生理学上許される塩（これらは有益な薬理学的性質を有する）、これらの化合物を含む薬物、それらの使用並びにそれらの調製方法に関する。

上記一般式Iの化合物はミクロソームトリグリセリド転移タンパク質（MTP）の有益なインヒビターであり、それ故、じゅく腫形成性リポタンパク質（atherogenic lipoproteins）の血漿レベルを低下するのに適している。

上記一般式Iにおいて、

50

R^1 、 R^2 及び R^3 (これらは同じであってもよく、また異なっていてもよい) は夫々の場合に水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、直鎖又は分岐 C_{1-3} - アルキル基 (その水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよい)、ヒドロキシ基、 C_{1-3} - アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-3} - アルキルアミノ基又はジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ基を表し、

式 I のビフェニル基のオルト位、オルト' 位の R^1 及び R^2 は一緒になってまたカルボニル基を表してもよく、

R^4 は水素原子又は C_{1-3} - アルキル基を表し、

R^5 は水素原子又は直鎖もしくは分岐 C_{1-6} - アルキル基を表し、かつ

R^6 は直鎖又は分岐 C_{1-6} - アルキル基、アミノ基、 C_{1-3} - アルキルアミノ基又は 10
ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ基、

【0004】

C_{3-7} - シクロアルキルアミノ基又は $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - C_{3-7} - \text{シクロアルキル} - \text{アミノ基}$

(夫々の場合に、6員又は7員シクロアルキル基の4位のメチレン基は酸素原子もしくは硫黄原子又は必要により C_{1-3} - アルキル基、フェニル基、 C_{1-3} - アルキル - カルボニル基、ベンゾイル基、フェニル - (C_{1-3} - アルキル) - カルボニル基、 C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくは $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{フェニルアミノカルボニル基}$ により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい)、 20

アリールアミノ基、 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{アリールアミノ基}$ 、ヘテロアリールアミノ基、 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{ヘテロアリールアミノ基}$ 、 C_{1-7} - アルキル - カルボニルアミノ基、 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - C_{1-7} - \text{アルキル} - \text{カルボニルアミノ基}$ 、アリールカルボニルアミノ基、ヘテロアリールカルボニルアミノ基、 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{アリールカルボニルアミノ基}$ 、 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{ヘテロアリールカルボニルアミノ基}$ 、 $C_{1-8} - \text{アルコキシ} - \text{カルボニルアミノ基}$ 又は $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - (C_{1-8} - \text{アルコキシ}) - \text{カルボニルアミノ基}$ 、

アリール基、アリール - カルボニル - アリール基、アリール - C_{1-3} - アルコキシ - アリール基又はアリール - C_{1-3} - アルキル - アリール基、

ヘテロアリール基、 30

ヘテロアリール基により置換されたアリール基、

$C_{3-7} - \text{シクロアルキル基}$ 又は $C_{3-7} - \text{シクロアルキル} - \text{アリール基}$

(夫々の場合に、6員又は7員シクロアルキル基の4位のメチレン基は酸素原子もしくは硫黄原子又は必要により C_{1-3} - アルキル基、フェニル基、 C_{1-3} - アルキル - カルボニル基、ベンゾイル基、フェニル - (C_{1-3} - アルキル) - カルボニル基、 C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくは $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{フェニルアミノカルボニル基}$ により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよく、又は

【0005】

シクロペンチル基の3位又はシクロヘキシル基もしくはシクロヘプチル基の3位もしくは4位のメチレン基の二つの水素原子が n - ブチレン基、 n - ペンチレン基、 n - ヘキシレン基、1,2 - エチレンジオキシ基又は1,3 - プロピレンジオキシ基により置換されていてもよく、又は

5員又は6員シクロアルキル基中で、互いに分離され、かつ少なくとも一つの結合により1位から分離された一つ又は二つの単結合が夫々フェニル基と縮合されていてもよい)、フェニルカルボニルアミノ - アリール基、フェニルアミノカルボニル - アリール基、 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{フェニルカルボニルアミノ} - \text{アリール基}$ 又は $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{フェニルアミノカルボニル} - \text{アリール基}$ 、

必要により1位で $C_{3-5} - \text{シクロアルキル基}$ 又は $C_{1-3} - \text{アルキル基}$ により置換されていてもよい直鎖 $C_{1-4} - \text{アルキル基}$ 50

〔これは末端で

アリール基又はヘテロアリール基、

アリール - C - C - 基、ヘテロアリール - C - C - 基、アリール - C H = C H - 基又はヘテロアリール - C H = C H - 基、

アリール基（これは二つの隣接炭素原子を介してヘテロアリール基に縮合されている）、ヘテロアリール基（これは二つの隣接炭素原子を介して、又は5員ヘテロアリール基の場合には、イミノ窒素原子及び隣接炭素原子を介してアリール基又はヘテロアリール基に縮合されている）、

アリール基（これは

アリール基又はヘテロアリール基、

10

C₃ - 7 - シクロアルキル基又は4員～7員シクロアルキレンイミノ基

（これは夫々二つの隣接炭素原子を介してフェニル環に縮合されていてもよく、又は

【0006】

5員環の3位又は6員環もしくは7員環の3位もしくは4位のメチレン基の二つの水素原子がn - プチレン基、n - ペンチレン基、n - ヘキシレン基、1,2 - エチレンジオキシ基もしくは1,3 - プロピレンジオキシ基又は酸素原子により置換されていてもよく、又は

夫々の場合に、6員又は7員環の4位のメチレン基が酸素原子もしくは硫黄原子又は必要によりC₁ - 3 - アルキル基、フェニル基、C₁ - 8 - アルキル - カルボニル基、C₁ - 8 - アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニル - (C₁ - 3 - アルキル - カルボニル)基、C₁ - 3 - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN - (C₁ - 3 - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい）、又は

20

フェニルアミノスルホニル基又はフェニルスルホニルアミノ基

により置換されている）、

C₃ - 7 - シクロアルキル基

（夫々の場合に、6員又は7員シクロアルキル基の4位のメチレン基が酸素原子もしくは硫黄原子又は必要によりC₁ - 3 - アルキル基、フェニル基、C₁ - 8 - アルキル - カルボニル基、C₁ - 8 - アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、フェニル - (C₁ - 3 - アルキルカルボニル)基、C₁ - 3 - アルキルアミノカルボニル基、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN - (C₁ - 3 - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい）、

30

フェニルカルボニルアミノ - アリール基、フェニルアミノカルボニル - アリール基、N - (C₁ - 3 - アルキル) - フェニルカルボニルアミノ - アリール基又はN - (C₁ - 3 - アルキル) - フェニルアミノカルボニル - アリール基、

【0007】

ヘテロアリールカルボニルアミノ - アリール基、ヘテロアリールアミノカルボニル - アリール基、ヘテロアリールカルボニル - N - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノ - アリール基又はヘテロアリール - N - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノカルボニル - アリール基、

40

直鎖もしくは分岐C₄ - 7 - アルキル - カルボニルアミノ - アリール基又はN - (C₁ - 3 - アルキル) - C₄ - 7 - アルキル - カルボニルアミノ - アリール基、

C₃ - 7 - シクロアルキル - カルボニルアミノ - アリール基又はN - (C₁ - 3 - アルキル) - C₃ - 7 - シクロアルキル - カルボニルアミノ - アリール基、

C₃ - 7 - シクロアルキル - アミノカルボニル - アリール基又はN - (C₁ - 3 - アルキル) - C₃ - 7 - シクロアルキル - アミノカルボニル - アリール基、

シクロアルキレンイミノ - カルボニルアミノ - アリール基又はシクロアルキレンイミノ - カルボニル - N - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノ - アリール基（そのシクロアルキレンイミノ部分は4員～7員である）、

50

アリール - アミノカルボニルアミノ - アリール基 (一つ又は両方のアミノ水素原子が夫々 C_{1-3} - アルキル基により置換されていてもよい)、

ヒドロキシカルボニル基、 C_{1-3} - アルコキシカルボニル基、 C_{3-7} - シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、アリール - C_{1-3} - アルコキシカルボニル基又はヘテロアリール - C_{1-3} - アルコキシカルボニル基又は

アミノカルボニル基、 C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル基、アリール - C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル基、 N - (C_{1-3} - アルキル) - アリール - C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノカルボニル基、アミノカルボニル - C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル基又は C_{1-3} - アルコキシカルボニル - C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル基 10

により置換されている)、

【0008】

直鎖又は分岐 C_{2-6} - アルキル基 (これは末端で

ヒドロキシ基、 C_{1-3} - アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ - アリール - C_{1-3} - アルコキシ基又はヘテロアリール - C_{1-3} - アルコキシ基、

アミノ基、 C_{1-3} - アルキルアミノ基、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ基、 C_{1-3} - アルキル - カルボニルアミノ基、 N - (C_{1-3} - アルキル) - C_{1-3} - アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ヘテロアリールカルボニルアミノ基、 N - (C_{1-3} - アルキル) - アリールカルボニルアミノ基又は N - (C_{1-3} - アルキル) - ヘテロアリールカルボニルアミノ基により置換されている) 20

を表し、又は

R^5 及び R^6 は囲まれた窒素原子と一緒にになって 4 員 ~ 7 員シクロアルキレンイミノ基 (そのシクロアルキレン部分はフェニル環に縮合されていてもよい) を表し、

R^7 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、 C_{1-3} - アルキル基、 C_{1-3} - アルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基を表し、

上記アリール基という用語はフェニル基、1 - ナフチル基又は2 - ナフチル基を意味し、上記ヘテロアリール基という用語は窒素原子又は炭素原子を介して結合された 5 員ヘテロ芳香族環 (これは

イミノ基、酸素原子又は硫黄原子、

イミノ基と酸素原子、硫黄原子又は窒素原子、

イミノ基と 2 個の窒素原子又は

酸素原子又は硫黄原子と 2 個の窒素原子

を含む)、又は

炭素原子を介して結合された 6 員ヘテロ芳香族環 (これは 1 個又は 2 個の窒素原子を含む) を意味し、

【0009】

また 1, 4 - ブタジエニレン基が 2 個の隣接炭素原子又はイミノ窒素原子と隣接炭素原子を介して上記 5 員ヘテロ芳香族環そしてまた夫々の場合に 2 個の隣接炭素原子を介して 6 員ヘテロ芳香族環に両方に結合されていてもよく、こうして形成された二環式ヘテロ芳香族環はまたその 1, 4 - ブタジエニレン基の炭素原子を介して結合されていてもよく、 40

上記 5 員単環式基又は縮合ヘテロアリール基の窒素原子に結合された水素原子は C_{1-3} - アルキル基、フェニル基、フェニル - C_{1-3} - アルキル基、 C_{1-3} - アルキルカルボニル基、フェニルカルボニル基又はフェニル - C_{1-3} - アルキルカルボニル基により置換されていてもよく、

全ての上記フェニル基、アリール基及びヘテロアリール基だけでなく炭素骨格中の分子の芳香族部分又はヘテロ芳香族部分はフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、直鎖又は分岐 C_{1-4} - アルキル基、 C_{3-7} - シクロアルキル基又は 4 員 ~ 7 員シクロアルキレンイミノ基

(夫々の場合に、6 員又は 7 員シクロアルキレンイミノ基の 4 位のメチレン基は酸素原子 50

もしくは硫黄原子、スルフィニル基もしくはスルホニル基又は必要により C_{1-5} - アルキル基、フェニル基、 C_{1-4} - アルキル - カルボニル基、 C_{1-4} - アルコキシ - カルボニル基、 C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル基もしくはジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい)、

【0010】

トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシ基、 C_{1-3} - アルコキシ基、フェニル - C_{1-3} - アルコキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基、 C_{1-3} - アルキルアミノ基、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ基、アミノ - C_{1-3} - アルキル基、tert.ブトキシカルボニルアミノ - C_{1-3} - アルキル基、 C_{1-3} - アルキルアミノ - C_{1-3} - アルキル基、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ - C_{1-3} - アルキル基、アミノ - C_{1-3} - アルキル - カルボニルアミノ基、 C_{1-3} - アルキルアミノ - C_{1-3} - アルキル - カルボニル - アミノ基、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ - C_{1-3} - アルキルアミノ - C_{1-3} - アルキル - カルボニル - アミノ基、フェニルアミノ基、 N - (C_{1-3} - アルキル) - フェニルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、 N - (C_{1-3} - アルキル) - ベンゾイルアミノ基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ヒドロキシカルボニル基、 C_{1-4} - アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-3} - アルキルアミノ - カルボニル基、2,2,2 - トリフルオロエチル - アミノカルボニル基もしくはジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノカルボニル基、4員 ~ 7員シクロアルキレンイミノ - カルボニル基又はシアノ基により置換されていてもよく、或いは5員ヘテロアリール基又は2個より多いヘテロ原子を含む分子のヘテロ芳香族部分を除いて、また上記置換基の一つ及びフッ素原子、塩素原子、臭素原子、 C_{1-3} - アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-3} - アルコキシ、ヒドロキシ及びアミノの中から選ばれた一つの置換基により二置換されていてもよく、フェニル基又は上記基中に含まれるフェニル部分中の2個の隣接水素原子はまたメチレンジオキシ基又は1,2 - エチレンジオキシ基により置換されていてもよく、又はまたフッ素原子、塩素原子及び臭素原子並びに C_{1-3} - アルキル基の中から選ばれた三つの置換基により三置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なっていてもよく、また上記フェニル基又はフェニル部分は順にフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はメトキシ基により置換されていてもよく、

【0011】

全ての上記4員 ~ 7員シクロアルキレンイミノ基中で、シクロアルキレン部分はフェニル環に縮合されていてもよく、又は

夫々の場合の1個又は2個の水素原子は C_{1-3} - アルキル基により置換されていてもよく、かつ / 又は

夫々の場合に、6員又は7員シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基はヒドロキシカルボニル基、 C_{1-6} - アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-3} - アルキルアミノ - カルボニル基、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニル - C_{1-3} - アルキルアミノ基又は N - (C_{1-3} - アルキル) - フェニル - C_{1-3} - アルキルアミノ基により置換されていてもよく、又は

酸素原子もしくは硫黄原子、スルフィニル基もしくはスルホニル基又は必要により C_{1-3} - アルキル基、フェニル基、 C_{1-3} - アルキル - カルボニル基、ベンゾイル基、フェニル - C_{1-3} - アルキル - カルボニル基、 C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくは N - (C_{1-3} - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよく、

上記基の定義中に記載された C_{1-3} - アルキル基及びアルコキシ基中の水素原子はフッ素原子により完全又は部分置換されていてもよく、

更に上記基中に存在するカルボキシ基、アミノ基又はイミノ基は生体内で開裂でき、こうしてプロドラッグ基の形態で生じてもよい基により置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

【0012】

また生体内でイミノ基又はアミノ基から開裂し得る基は、例えば、ヒドロキシ基、アシル基、例えば、ベンゾイル基もしくはピリジノイル基又はC₁₋₁₆-アルカノイル基、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基、ペンタノイル基もしくはヘキサノイル基、アリルオキシカルボニル基、C₁₋₁₆-アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert.ブトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、デシルオキシカルボニル基、ウンデシルオキシカルボニル基、ドデシルオキシカルボニル基もしくはヘキサデシルオキシカルボニル基、フェニル-C₁₋₆-アルコキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルエトキシカルボニル基もしくはフェニルプロポキシカルボニル基、C₁₋₃-アルキルスルホニル-C₂₋₄-アルコキシカルボニル基、C₁₋₃-アルコキシ-C₂₋₄-アルコキシ-C₂₋₄-アルコキシカルボニル基又はR_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO基

10

【0013】

(式中、

R_eはC₁₋₈-アルキル基、C₅₋₇-シクロアルキル基、フェニル基又はフェニル-C₁₋₃-アルキル基を表し、

R_fは水素原子、C₁₋₃-アルキル基、C₅₋₇-シクロアルキル基又はフェニル基を表し、かつ

20

R_gは水素原子、C₁₋₃-アルキル基又はR_eCO-O-(R_fCR_g)-O基(式中、R_e~R_gは先に定義されたとおりである)を表す)

を意味し、それにより上記エステル基がまた生体内でカルボキシ基に変換し得る基として使用し得る。

更に、定義に前記され、また以下に記載される2個より多い炭素原子を含む飽和アルキル部分及びアルコキシ部分はまた特にことわらない限り、これらの分岐異性体、例えば、イソプロピル基、tert.ブチル基、イソブチル基等を含む。

【0014】

(発明を実施するための最良の形態)

上記一般式Iの好ましい化合物は

30

R¹が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又はC₁₋₃-アルキル基(その水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよい)を表し、

R²が水素原子又はC₁₋₃-アルキル基を表し、又は

式Iのビフェニル基のオルト位、オルト'位のR¹及びR²が一緒になってカルボニル基を表し、

R³、R⁴及びR⁵(これらは同じであってもよく、また異なっていてもよい)が夫々水素原子又はC₁₋₃-アルキル基を表し、

R⁶が直鎖又は分岐C₁₋₄-アルキル基、

アミノ基、C₁₋₃-アルキルアミノ基又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基、

C₃₋₇-シクロアルキルアミノ基又はN-(C₁₋₃-アルキル)-C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ基

40

(夫々の場合に、シクロヘキシル基の4位のメチレン基は酸素原子もしくは硫黄原子又は必要によりC₁₋₃-アルキル基、フェニル基、C₁₋₃-アルキル-カルボニル基、C₁₋₈-アルコキシ-カルボニル基、ベンゾイル基、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル基、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基、フェニル-アミノカルボニル基もしくはN-(C₁₋₃-アルキル)-フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい)、

必要により窒素原子の位置でC₁₋₃-アルキル基により置換されていてもよいフェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基又は2-ナフチルアミノ基、

C₁₋₄-アルキル-カルボニルアミノ基、フェニルカルボニルアミノ基又はC₁₋₈-

50

アルコキシ - カルボニルアミノ基、

【0015】

フェニル基、ビフェニル基、1 - ナフチル基、2 - ナフチル基、フェニルカルボニル - フェニル基、フェニル - C_{1 - 3} - アルコキシフェニル基又はフェニル - C_{1 - 3} - アルキルフェニル基（これらは芳香族部分中で夫々の場合にフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、直鎖又は分岐C_{1 - 4} - アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、C_{1 - 3} - アルコキシ基、アミノ基、C_{1 - 3} - アルキルアミノ基、ジ - (C_{1 - 3} - アルキル) - アミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、アセチル基、ベンゾイル基、C_{1 - 3} - アルキルアミノ - カルボニル基又はシアノ基により置換されていてもよい）、

10

ヘテロアリール基又はヘテロアリール - フェニル基、

C_{3 - 7} - シクロアルキル基又はC_{3 - 7} - シクロアルキル - フェニル基（夫々の場合に、シクロヘキシル基の4位のメチレン基は酸素原子もしくは硫黄原子又は必要によりC_{1 - 3} - アルキル基、フェニル基、C_{1 - 3} - アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、C_{1 - 3} - アルキル - アミノカルボニル基、ジ - (C_{1 - 3} - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN - (C_{1 - 3} - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよく、又はシクロペンチル基の3位又はシクロヘキシル基の4位のメチレン基の二つの水素原子がn - プチレン基、n - ペンチレン基、1, 2 - エチレンジオキシ基又は1, 3 - プロピレンジオキシ基により置換されていてもよく、又は

20

シクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基中で、互いに分離され、かつ少なくとも一つの結合により1位から分離された一つ又は二つの単結合が夫々フェニル基に縮合されていてもよい）、

フェニルカルボニルアミノ - フェニル基、フェニルアミノカルボニル - フェニル基、N - (C_{1 - 3} - アルキル) - フェニルカルボニルアミノ - フェニル基又はN - (C_{1 - 3} - アルキル) - フェニルアミノカルボニル - フェニル基、

【0016】

必要により1位でシクロプロピル基又はC_{1 - 3} - アルキル基により置換されていてもよい直鎖C_{1 - 4} - アルキル基

30

[これは末端で

必要によりフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、直鎖もしくは分岐C_{1 - 4} - アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、C_{1 - 3} - アルコキシ基、ジフルオロメトキシ基、ベンジルオキシ基、アミノメチル基、アミノ基、C_{1 - 3} - アルキルアミノ基、ジ - (C_{1 - 3} - アルキル) - アミノ基、フェニルアミノ基、N - (C_{1 - 3} - アルキル) - フェニルアミノ基、アセチルアミノ基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ヒドロキシカルボニル基、C_{1 - 4} - アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、C_{1 - 3} - アルキルアミノ - カルボニル基、ジ - (C_{1 - 3} - アルキル) アミノカルボニル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミノカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基又はシアノ基により置換されていてもよいフェニル基、ビフェニル基、1 - ナフチル基又は2 - ナフチル基（二つの隣接水素原子はまたメチレンジオキシ基又は1, 2 - エチレンジオキシ基により置換されていてもよい）、

40

必要により炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、直鎖もしくは分岐C_{1 - 4} - アルキル基もしくはC_{1 - 3} - アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基又はシアノ基により置換されていてもよいヘテロアリール基、

フェニル - C - C - 基又はフェニル - C H = C H - 基（これらはそのフェニル部分中でフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、直鎖もしくは分岐C_{1 - 4} - アルキル基もしくはC_{1 - 3} - アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ジメチルアミノ基、フェニル基又はシアノ基により置換されていてもよい）、

炭素原子を介して、又は、最初の二つの基の場合には、窒素原子を介して結合されたインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基

50

又はキナゾリニル基、

【0017】

フェニル基(これは必要により炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、直鎖もしくは分岐C₁~₄-アルキル基、C₃~₇-シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、フェニル基又はシアノ基により置換されていてもよいヘテロアリール基により置換されている)、

C₅~₆-シクロアルキル基又は5員もしくは6員シクロアルキレンイミノ基

(これは夫々の場合に二つの隣接炭素原子を介してフェニル環に縮合されていてもよく、又は

5員環の3位又は6員環の4位のメチレン基の二つの水素原子がn-ブチレン基、n-ペンチレン基、n-ヘキシレン基、1,2-エチレンジオキシ基もしくは1,3-プロピレンジオキシ基又は酸素原子により置換されていてもよく、又は

6員環の4位のメチレン基が酸素原子もしくは硫黄原子又は必要によりC₁~₃-アルキル基、フェニル基、C₁~₄-アルキル-カルボニル基、C₁~₄-アルコキシ-カルボニル基もしくはベンゾイル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい)、

フェニルアミノスルホニルフェニル基又はフェニルスルホニルアミノフェニル基、

C₃~₇-シクロアルキル基

(夫々の場合に、シクロヘキシル基の4位のメチレン基が酸素原子もしくは硫黄原子又は必要によりC₁~₃-アルキル基、フェニル基、C₁~₃-アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、C₁~₃-アルキル-アミノカルボニル基、ジ-(C₁~₃-アルキル)-アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基もしくはN-(C₁~₃-アルキル)-フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよいイミノ基により置換されていてもよい)、

フェニルカルボニルアミノ-フェニル基、フェニルアミノカルボニル-フェニル基、N-(C₁~₃-アルキル)-フェニルカルボニルアミノ-フェニル基又はN-(C₁~₃-アルキル)-フェニルアミノカルボニル-フェニル基、

【0018】

フェニル-C₁~₃-アルキル-アミノカルボニル-フェニル基、N-(C₁~₃-アルキル)-フェニル-C₁~₃-アルキル-アミノカルボニル-フェニル基、C₃~₇-シクロアルキル-カルボニルアミノ-フェニル基、N-(C₁~₃-アルキル)-C₃~₇-シクロアルキル-カルボニルアミノ-フェニル基、C₃~₇-シクロアルキル-アミノカルボニル-フェニル基、N-(C₁~₃-アルキル)-C₃~₇-シクロアルキル-アミノカルボニル-フェニル基、C₄~₆-アルキル-カルボニルアミノ-フェニル基、N-(C₁~₃-アルキル)-C₄~₆-アルキル-カルボニルアミノ-フェニル基、ヘテロアリールカルボニルアミノ-フェニル基、N-(C₁~₃-アルキル)-ヘテロアリールカルボニルアミノ-フェニル基、ピロリジノカルボニル-アミノ-フェニル基、ピペリジノカルボニル-アミノ-フェニル基、N-(C₁~₃-アルキル)-ピロリジノカルボニル-アミノ-フェニル基、N-(C₁~₃-アルキル)-ピペリジノカルボニル-アミノ-フェニル基、フェニルアミノカルボニルアミノ-フェニル基、N-(C₁~₃-アルキル)-フェニルアミノカルボニルアミノ-フェニル基又はN,N-ジ-(C₁~₃-アルキル)-フェニルアミノカルボニルアミノ-フェニル基、

ヒドロキシカルボニル基、C₁~₃-アルコキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基又はヘテロアリールオキシカルボニル基、

アミノカルボニル基、C₁~₃-アルキル-アミノカルボニル基、ベンジル-アミノカルボニル基、ジ-(C₁~₃-アルキル)-アミノカルボニル基、アミノカルボニル-C₁~₃-アルキル-アミノカルボニル基又はC₁~₃-アルコキシ-カルボニル-C₁~₃-アルキル-アミノカルボニル基

により置換されている)、

直鎖C₂~₃-アルキル基(これは末端で

ヒドロキシ基、C₁~₃ - アルコキシ基、フェノキシ基又はフェニル - C₁~₃ - アルコキシ基、又は

【0019】

アミノ基、C₁~₃ - アルキルアミノ基、ジ - (C₁~₃ - アルキル) - アミノ基、C₁~₃ - アルキル - カルボニルアミノ基、N - (C₁~₃ - アルキル) - C₁~₃ - アルキル - カルボニルアミノ基、フェニルカルボニルアミノ基又はN - (C₁~₃ - アルキル) フェニルカルボニルアミノ基により置換されている)

を表し、又は

R⁵ 及び R⁶ が囲まれた窒素原子と一緒にになってピロリジノ基又はピペリジノ基

(これは夫々二つの隣接炭素原子を介して必要により1個もしくは2個のC₁~₃ - アルコキシ基、アミノ基、C₁~₃ - アルキルアミノ基、アセチルアミノ基、アミノメチルカルボニルアミノ基又はジメチルアミノメチルカルボニルアミノ基により置換されてもよいフェニル環に縮合されていてもよい)、又は

ピペラジノ基、モルホリノ基又はチオモルホリノ基(そのピペラジノ基の4位の窒素原子はC₁~₃ - アルキル基、フェニル基、C₁~₃ - アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、C₁~₃ - アルキル - アミノカルボニル基又はフェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよい)を表し、かつ

R⁷ が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又はC₁~₃ - アルキル基或いはニトロ基又はアミノ基を表し、かつ

【0020】

特に明記しない限り、上記ヘテロアリール基という用語は必要により炭素骨格中で3個までのC₁~₃ - アルキル基により置換されていてもよい2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基、ピラジニル基、2 - ピリミジニル基、4 - ピリミジニル基、5 - ピリミジニル基、3 - ピリダジニル基、4 - ピリダジニル基、1 - ピロリル基、2 - ピロリル基、3 - ピロリル基、2 - フリル基、3 - フリル基、2 - チエニル基、3 - チエニル基、1 - イミダゾリル基、2 - イミダゾリル基、4 - イミダゾリル基、1 - ピラゾリル基、3 - ピラゾリル基、4 - ピラゾリル基、2 - チアゾリル基、4 - チアゾリル基、5 - チアゾリル基、〔1, 2, 3〕 - チアジアゾール - 4 - イル基、ベンゾイミダゾール - 2 - イル基、ベンゾイミダゾール - 5 - イル基、又はイミダゾ - 〔1, 2 - a〕 ピリジン - 2 - イル基を意味し、また

全ての上記フェニル基、ヘテロアリール基、分子の芳香族部分又はヘテロ芳香族部分は必要により更に炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、シアノ基又は直鎖もしくは分岐C₁~₃ - アルキル基又はトリフルオロメチル基により置換されていてもよく、かつ/又は

分子のヘテロアリール基又はヘテロ芳香族部分の窒素原子に結合された水素原子はC₁~₃ - アルキル基、フェニル基又はC₁~₃ - アルキルカルボニル基により置換されていてもよい化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩である。

【0021】

上記一般式Iの特に好ましい化合物は

R¹ が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、C₁~₃ - アルキル基又はトリフルオロメチル基を表し、

R² が水素原子又はC₁~₃ - アルキル基を表し、又は

式Iのビフェニル基のオルト位、オルト'位のR¹ 及びR² が一緒にになってまたカルボニル基を表し、

R³ 及びR⁴ が夫々水素原子を表し、

R⁵ が水素原子又はC₁~₃ - アルキル基を表し、

R⁶ が直鎖又は分岐C₁~₄ - アルキル基、

フェニル基、ビフェニル基又はフェニル - C₁~₃ - アルキルフェニル基、

必要により1位でシクロプロピル基又はC₁~₃ - アルキル基により置換されていてもよ

10

20

30

40

50

い直鎖 C₁ - C₃ - アルキル基

[これは末端で

フェニル基又はビフェニル基(これらは夫々の場合にフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、直鎖もしくは分岐 C₁ - C₄ - アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、フェニルアミノ基又は N - (C₁ - C₃ - アルキル) - フェニルアミノ基により置換されていてもよい)、

2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基又は 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル基、

【0022】

フェニル基(これは 2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基、ピラジニル基、2 - ピリミジニル基、4 - ピリミジニル基、5 - ピリミジニル基、3 - ピリダジニル基、4 - ピリダジニル基、1 - ピロリル基、2 - ピロリル基、3 - ピロリル基、1 - イミダゾリル基、2 - イミダゾリル基、4 - イミダゾリル基、1 - ピラゾリル基、3 - ピラゾリル基、4 - ピラゾリル基、2 - チアゾリル基、4 - チアゾリル基、5 - チアゾリル基、[1, 2, 3] - チアジアゾール - 4 - イル基、ベンゾイミダゾール - 2 - イル基又はイミダゾ - [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル基により置換されており、上記ヘテロ芳香族基は炭素骨格中でフッ素、塩素もしくは臭素、フェニル基、C₁ - C₄ - アルキル基、トリフルオロメチル基、C₁ - C₃ - アルコキシ基、ジメチルアミノ基又は C₃ - C₇ - シクロアルキル基により置換されていてもよい)、

フェニル基(これは必要によりフェニル基に縮合されていてもよいピロリジノ基又はピペリジノ基により置換されている)、

フェニル - C - C - 基(これはそのフェニル部分中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、直鎖もしくは分岐 C₁ - C₄ - アルキルもしくは C₁ - C₃ - アルコキシ基、トリフルオロメチル基又はフェニル基により置換されていてもよい)、

必要により窒素原子の位置で C₁ - C₃ - アルキル基、C₁ - C₃ - アルキル - カルボニル基、ベンゾイル基、C₁ - C₃ - アルキルアミノカルボニル基、ジ - (C₁ - C₃ - アルキル) - アミノカルボニル基、フェニルアミノ - カルボニル基又は N - (C₁ - C₃ - アルキル) - フェニルアミノカルボニル基により置換されていてもよい 4 - ピペリジニル基、

必要により末端フェニル部分中で C₁ - C₃ - アルキル基により置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ - フェニル基、フェニルアミノカルボニル - フェニル基、N - (C₁ - C₃ - アルキル) - フェニルカルボニルアミノ - フェニル基又は N - (C₁ - C₃ - アルキル) - フェニルアミノカルボニル - フェニル基、

【0023】

ヘテロアリール - カルボニルアミノ - フェニル基又は N - (C₁ - C₃ - アルキル) - ヘテロアリール - カルボニルアミノ - フェニル基(そのヘテロアリール部分は 2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基、ピラジニル基、2 - ピリミジニル基、4 - ピリミジニル基、5 - ピリミジニル基、3 - ピリダジニル基、4 - ピリダジニル基、1 - ピロリル基、2 - ピロリル基、3 - ピロリル基、1 - イミダゾリル基、2 - イミダゾリル基、4 - イミダゾリル基、1 - ピラゾリル基、3 - ピラゾリル基、4 - ピラゾリル基、2 - チアゾリル基、4 - チアゾリル基、5 - チアゾリル基及び [1, 2, 3] - チアジアゾール - 4 - イル基の中から選ばれ、ヘテロ芳香族基の窒素原子に結合された水素原子及び / 又はヘテロ芳香族基の炭素原子に結合された水素原子は夫々の場合に C₁ - C₃ - アルキル基により置換されていてもよい)、

により置換されている]を表し、かつ

R⁷ が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、C₁ - C₃ - アルキル基又はアミノ基を表し、

全ての上記フェニル基、ヘテロアリール基、炭素骨格中の分子の芳香族部分又はヘテロ芳香族部分は必要により更にフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、直鎖もしくは分岐 C₁ - C₃ - アルキル基、シアノ基又はトリフルオロメチル基により置換されていてもよい化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩である。

10

20

30

40

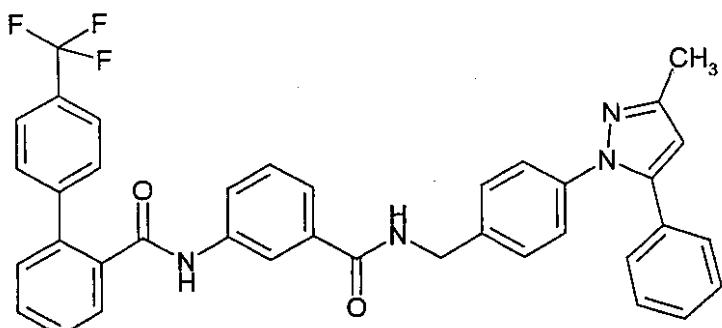
50

下記の化合物が特に好ましい化合物の例として挙げられる。

(a) N - [4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド、

【0024】

【化7】



10

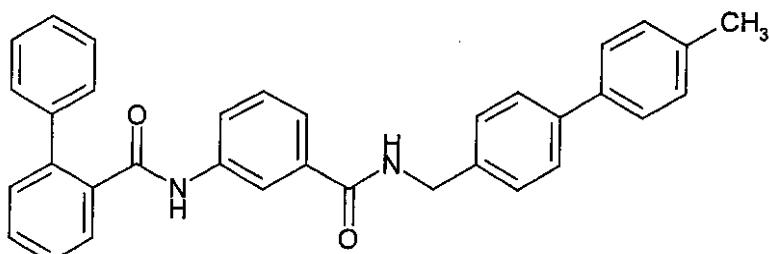
【0025】

(b) N - (4 ' - メチルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド、

20

【0026】

【化8】



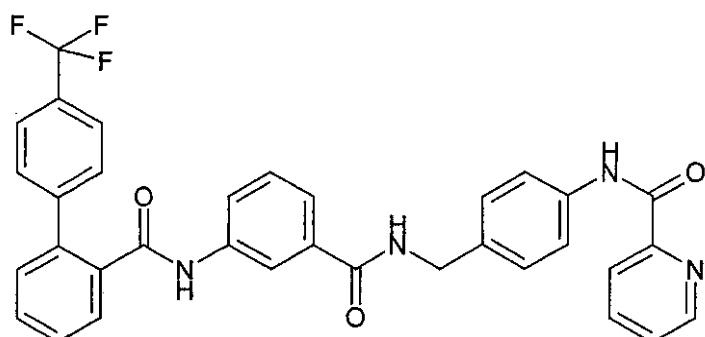
30

【0027】

(c) N - [4 - (ピリジン - 2 - イル - カルボニルアミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド、

【0028】

【化9】



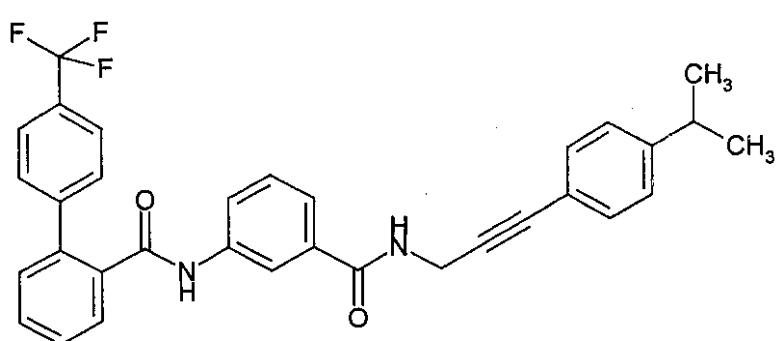
40

【0029】

(d) N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - プロプ - 2 - インイル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及び

50

【 0 0 3 0 】
【 化 1 0 】



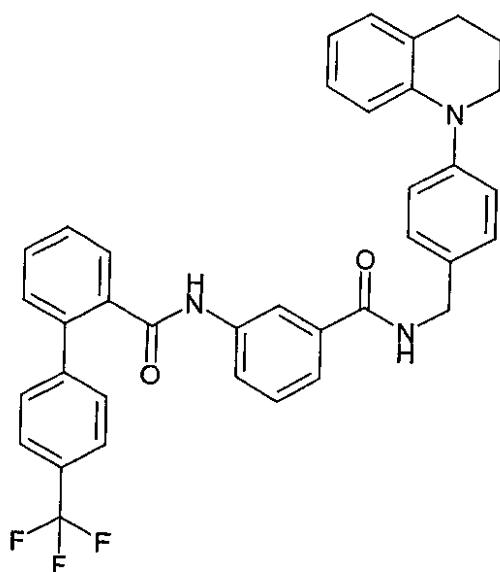
10

【 0 0 3 1 】

(e) N-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-フェニルメチル]-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド、

【 0 0 3 2 】

【化 1 1】



20

30

〔 0 0 3 3 〕

並びにこれらの塩。

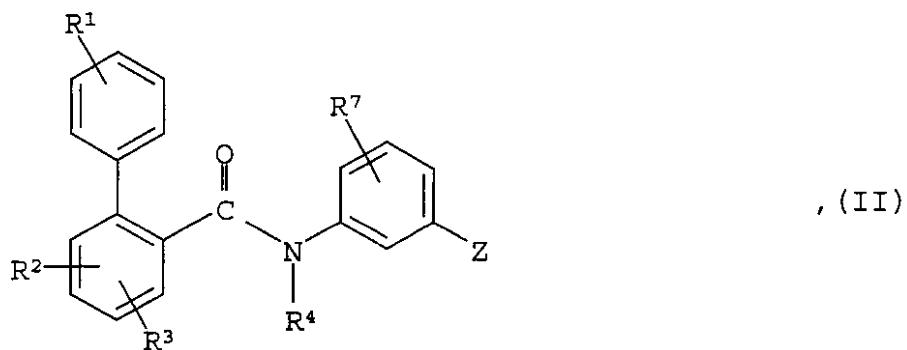
本発明によれば、新規化合物は文献から知られている方法、例えば、下記の方法により得られる。

a. 一般式

【 0 0 3 4 】

【化 1 2 】

40



10

【0035】

(式中、

$R^1 \sim R^4$ 及び R^7 は先に定義されたとおりであり、かつ Z はカルボキシ基又はカルボキシ基の反応性誘導体を表す)

の化合物を一般式

【0036】

【化13】



20

【0037】

(式中、

R^5 及び R^6 は先に定義されたとおりである)

のアミンと反応させる方法。

その反応は一般式 I I I の相当するハライド又は酸無水物を用いて溶媒、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル又はスルホラン中で、必要により無機又は有機塩基の存在下で - 20 ~ 200 の温度、好ましくは - 10 ~ 160 の温度で適当に行なわれる。しかしながら、それはまた遊離酸を用いて、必要により酸活性化剤、例えば、プロパンホスホン酸シクロ酸無水物もしくは 2 - (1H) - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム - テトラフルオロボレート (TBTU) の存在下で、又は脱水剤の存在下で、例えば、イソブチルクロロホルメート、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、塩化水素、硫酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、三塩化リン、五酸化リン、N , N ' - デシクロヘキシルカルボジイミド、N , N ' - デシクロヘキシルカルボジイミド / N - ヒドロキシスクシンイミドもしくは 1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾール、N , N ' - カルボニルジイミダゾールもしくは N , N ' - チオニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン / 四塩化炭素の存在下で、- 20 ~ 200 の温度、好ましくは - 10 ~ 160 の温度で行なわれてもよい。

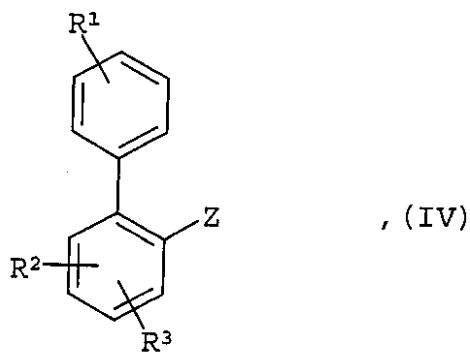
30

b. 一般式

【0038】

【化14】

40



10

【0039】

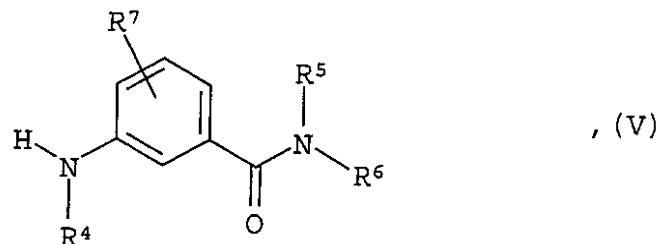
(式中、

$R^1 \sim R^3$ は先に定義されたとおりであり、かつ Z はカルボキシ基又はカルボキシ基の反応性誘導体を表す)

の化合物を一般式

【0040】

【化15】



20

【0041】

(式中、

R^4 及び R^7 は先に定義されたとおりである)

のアミンと反応させる方法。

30

その反応は方法 (a) について上記された条件に従って行ない得る。

本発明に従って、アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基を含む一般式 I の化合物が得られる場合、これはアシル化又はスルホニル化により一般式 I の相当するアシル化合物又はスルホニル化合物に変換されてもよく、又は

アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基を含む一般式 I の化合物が得られる場合、これはアルキル化又は還元アルキル化により一般式 I の相当するアルキル化合物に変換されてもよく、又は

カルボキシ基を含む一般式 I の化合物が得られる場合、これはエステル化により一般式 I の相当するエステルに変換されてもよく、又は

カルボキシ基又はエステル基を含む一般式 I の化合物が得られる場合、これはアミド化により一般式 I の相当するアミドに変換されてもよい。

40

【0042】

その後のアシル化又はスルホニル化は必要により溶媒又は溶媒の混合物、例えば、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ベンゼン / テトラヒドロフラン又はジオキサン中で相当するアシル誘導体又はスルホニル誘導体を用いて、必要により三級有機塩基の存在下もしくは無機塩基の存在下又は脱水剤の存在下、例えば、イソブチルクロロホルムート、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、三塩化リン、五酸化リン、N, N' - デシクロヘキシルカルボジイミド、N, N' - デシクロヘキシルカルボジイミド / N - ヒドロキシスクシンイミド又は 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で

50

、また必要により 4 - ジメチルアミノ - ピリジン、N , N ' - カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン / 四塩化炭素の存在下で、適当に 0 ~ 150 の温度、好ましくは 0 ~ 80 の温度で行なわれる。

その後のアルキル化は必要により溶媒又は溶媒の混合物、例えば、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ベンゼン / テトラヒドロフラン又はジオキサン中で、アルキル化剤、例えば、相当するハライド又はスルホン酸エステルを用いて、例えば、ヨウ化メチル、臭化エチル、ジメチル硫酸又は塩化ベンジルを用いて、必要により三級有機塩基の存在下で、又は無機塩基の存在下で適当に 0 ~ 150 の温度、好ましくは 0 ~ 100 の温度で行なわれる。

【0043】

10

その後の還元アルキル化は相当するカルボニル化合物、例えば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、アセトン又はブチルアルデヒドを用いて錯体金属水素化物、例えば、ホウ水素化ナトリウム、ホウ水素化リチウム又はシアノホウ水素化ナトリウムの存在下で、適当に 6 - 7 の pH 及び周囲温度で、又は水素化触媒の存在下で、例えば、パラジウム / 木炭の存在下で水素を用いて、1 ~ 5 バールの水素圧で行なわれる。しかしながら、メチル化は還元剤としてのギ酸の存在下で高温、例えば、60 ~ 120 の温度で行なわれることが好ましい。

その後のエステル化は必要により溶媒又は溶媒の混合物、例えば、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ベンゼン / テトラヒドロフラン又はジオキサン中で、又は最も有利には相当するアルコール中で必要により塩酸の如き酸の存在下又は脱水剤の存在下、例えば、イソブチルクロロホルメート、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、硫酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、三塩化リン、五酸化リン、N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド / N - ヒドロキシスクシンイミド又は 1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾールの存在下で、また必要により 4 - ジメチルアミノ - ピリジン、N , N ' - カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン / 四塩化炭素の存在下で、都合良くは 0 ~ 150 の温度、好ましくは 0 ~ 80 の温度で行なわれる。

20

【0044】

その後のアミド化は、必要により溶媒又は溶媒の混合物、例えば、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ベンゼン / テトラヒドロフラン又はジオキサン中で、必要により三級有機塩基の存在下もしくは無機塩基の存在下で相当する反応性カルボン酸誘導体を相当するアミンと反応させることにより（その間使用されるアミンは同時に溶媒として作用し得る）、又は相当するカルボン酸を用いて脱水剤の存在下で、例えば、イソブチルクロロホルメート、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、硫酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、三塩化リン、五酸化リン、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム - テトラフルオロボレート、N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド / N - ヒドロキシスクシンイミド又は 1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾールの存在下で、また必要により 4 - ジメチルアミノ - ピリジン、N , N ' - カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン / 四塩化炭素の存在下で、都合良くは 0 ~ 150 の温度、好ましくは 0 ~ 80 の温度で行なわれる。

30

【0045】

40

前記反応において、存在する反応性基、例えば、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基またはイミノ基は通常の保護基（これらはその反応後に再度開裂される）により反応中に保護されてもよい。

例えば、ヒドロキシ基の保護基はトリメチルシリル基、tert . ブチル - ジメチルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、tert . ブチル基、トリチル基、ベンジル基又はテトラヒドロピラニル基であってもよく、

カルボキシル基の保護基はトリメチルシリル基、メチル基、エチル基、tert . ブチル基、ベンジル基又はテトラヒドロピラニル基であってもよく、また

50

アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基の保護基はホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、メトキシベンジル基又は2,4-ジメトキシベンジル基であってもよく、更にアミノ基についてフタリル基であってもよい。

【0046】

使用した保護基は必要によりその後に、例えば、水性溶媒、例えば、水、イソプロパノール／水、酢酸／水、テトラヒドロフラン／水又はジオキサン／水中で、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸の存在下で、又はアルカリ金属塩基、例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムの存在下で加水分解により、又は非プロトン的に、例えば、ヨードトリメチルシランの存在下で、0～120の温度、好ましくは10～100の温度で開裂される。しかしながら、シリル基はまた前記のようにテトラブチルアンモニウムフルオリドを使用して開裂されてもよい。

しかしながら、ベンジル基、メトキシベンジル基又はベンジルオキシカルボニル基は、例えば、水添分解により、例えば、パラジウム／木炭の如き触媒の存在下で好適な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル又は冰酢酸中で、必要により塩酸の如き酸を添加して、0～100の温度、好ましくは20～60の温度で、1～7バール、好ましくは3～5バールの水素圧で水素を使用して開裂される。しかしながら、2,4-ジメトキシベンジル基はトリフルオロ酢酸中でアニソールの存在下で開裂されることが好ましい。

【0047】

tert-ブチル基又は*tert*-ブチルオキシカルボニル基は必要により溶媒、例えば、塩化メチレン、ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテルを使用して、トリフルオロ酢酸又は塩酸の如き酸で処理することにより又はヨードトリメチルシランで処理することにより開裂されることが好ましい。

トリフルオロアセチル基は必要により酢酸の如き溶媒の存在下で50～120の温度で塩酸の如き酸で処理することにより又は必要によりテトラヒドロフランの如き溶媒の存在下で0～50の温度で水酸化ナトリウム溶液で処理することにより開裂されることが好ましい。

フタリル基はヒドラジン又は一級アミン、例えば、メチルアミン、エチルアミンもしくはn-ブチルアミンの存在下で溶媒、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン／水又はジオキサン中で20～50の温度で開裂されることが好ましい。

【0048】

更に、得られた一般式Iの化合物は前記のようにそれらの鏡像体及び／又はジアステレオマーに分割されてもよい。こうして、例えば、シス／トランス混合物はそれらのシス異性体及びトランス異性体に分割されてもよく、また少なくとも一つの光学活性炭素原子を有する化合物はそれらの鏡像体に分離されてもよい。

こうして、例えば、得られたシス／トランス混合物はクロマトグラフィーによりそのシス異性体及びトランス異性体に分割されてもよく、ラセミ体として生じる得られた一般式Iの化合物はそれ自体知られている方法(Allinger N. L. 及び Eile E. L. 著 "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971を参照のこと)によりそれらの光学鏡像体に分離されてもよく、また少なくとも2個の不斉炭素原子を有する一般式Iの化合物はそれ自体知られている方法を使用して、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶化によりそれらの物理的-化学的相違に基づいてそれらのジアステレオマーに分割されてもよく、これらの化合物がラセミ形態で得られる場合には、それらが続いて上記のよう鏡像体に分割されてもよい。

【0049】

鏡像体はキラル相によるカラム分離もしくは光学活性溶媒による再結晶により、又は光学活性物質(これはラセミ化合物と塩又は誘導体、例えば、エステル又はアミドを生成する)、特に酸及びその活性化誘導体またはアルコールと反応させ、こうして得られた塩又は

誘導体のジアステレオマー混合物を、例えば、それらの溶解性の相違に基づいて分離することにより分離されることが好ましく、一方、遊離鏡像体は好適な薬剤の作用により純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から放出し得る。普通使用される光学活性酸は、例えば、酒石酸又はジベンゾイル酒石酸、ジ-*o*-トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、ショウウノウスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸のD-形態及びL-形態である。光学活性アルコールは、例えば、(+)-メントール又は(-)-メントールであってもよく、またアミド中の光学活性アシル基は、例えば、(+)-又は(-)-メンチルオキシカルボニルであってもよい。

【0050】

更に、式Iの化合物はそれらの塩、特に医薬用のために無機酸又は有機酸との生理学上許される塩に変換し得る。この目的に使用し得る酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

10

更に、こうして得られた式Iの新規化合物が酸性基、例えば、カルボキシ基を含む場合、それらは続いて、所望により、無機塩基もしくは有機塩基との塩、特別には、医薬用のために、それらの生理学上許される塩に変換し得る。この目的に適した塩基として、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルギニン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。

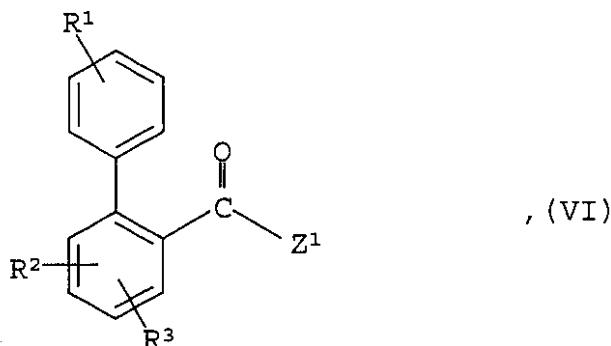
出発物質として使用される一般式II～Vの化合物は文献により知られており、又は文献により知られている方法により得られてもよく、又は実施例に記載される。

20

一般式IIの化合物は、例えば、一般式

【0051】

【化16】



30

【0052】

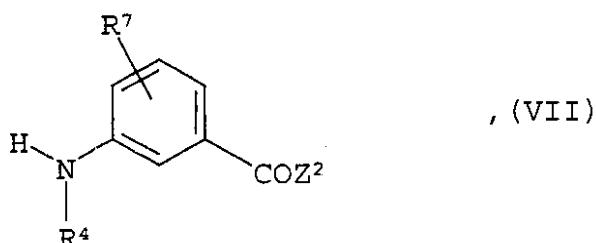
(式中、R¹～R³は先に定義されたとおりであり、かつZ¹はカルボキシ基又はカルボキシ基の反応性誘導体を表す)

の化合物を一般式

【0053】

【化17】

40



【0054】

(式中、R⁴～R⁷は先に定義されたとおりであり、かつZ²はカルボキシ基の保護基を

50

表す)

のアミンと反応させ、続いて保護基を開裂することにより得られる。

R^6 がヘテロアリール-アリール基又はヘテロアリール-アリール- C_{1-6} -アルキル基を表す一般式 I I I のアミンは、例えば、適当に置換されたアリール遊離体又はアリール- C_{1-6} -アルキル遊離体からヘテロ芳香族環を合成することにより、おそらく好適なジカルボニル化合物との縮合の反応により調製し得る。

一般式 I V のビフェニル-2-カルボン酸は文献から知られており、又は相当するビフェニル遊離体から文献から知られている方法により調製し得る。

一般式 V I の 3-アミノ-安息香酸アミドはまた文献から知られており、又は必要により置換されていてもよい 3-アミノ安息香酸から相当するアミンと反応させることにより容易に調製し得る。

既に前記したように、一般式 I の化合物及びこれらの生理学上許される塩は有益な薬理学的性質を有する。特に、それらはミクロソームトリグリセリド転移タンパク質 (MTP) の有益なインヒビターであり、それ故、じゅく腫形成性リポタンパク質の血漿レベルを低下するのに適している。

【0055】

例えば、本発明の化合物を以下のようにそれらの生物学的効果について調べた。

MTP のインヒビターを無細胞 MTP 活性試験により同定した。種々の種 (例えば、ラット、ブタ) からの可溶化肝臓ミクロソームを MTP 源として使用することができる。ドナー小胞及びアクセプター小胞を調製するために、有機溶媒に溶解した脂質を好適な比率で混合し、溶媒を窒素流中で吹き込むことによりガラス容器の壁に薄層で適用した。ドナー小胞を調製するのに使用した溶液は 400 μM のホスファチジルコリン、75 μM のカルジオリピン及び 10 μM の [^{14}C] - トリオレイン (68.8 $\mu Ci/mg$) を含んでいた。アクセプター小胞を調製するために、1.2 mM のホスファチジルコリン、5 μM のトリオレイン及び 15 μM の [3H] - ジパルミトイールホスファチジルコリン (108 mCi/mg) の溶液を使用した。乾燥した脂質を試験緩衝液で湿潤させ、続いて超音波で処理することにより小胞を生成した。一様なサイズの小胞集団を超音波処理された脂質のゲル濾過により得た。MTP 活性試験は試験緩衝液中にドナー小胞、アクセプター小胞だけでなく MTP 源を含む。これらの物質を濃縮した DMSO 含有原液から添加した。試験中の DMSO の最終濃度は 0.1% であった。その反応を MTP の添加により開始した。相当するインキュベーション時間後に、転移プロセスをソース 30 Q 陰イオン交換体懸濁液 (ファーマシア・バイオテク) 500 μl の添加により停止した。その混合物を 5 分間振とうし、陰イオン交換体物質に結合されたドナー小胞を遠心分離により分離した。上澄み中の [3H] 及び [^{14}C] の放射能を液体シンチレーション測定により測定し、これからアクセプター小胞の回収及びトリグリセリド転移速度を計算した。一般式 I の化合物は記載された試験で 100 μM 以下の IC₅₀ 値を示す。

【0056】

上記生物学的性質に鑑みて、一般式 I の化合物及びこれらの生理学上許される塩はじゅく腫形成性アボリポタンパク質 B (apoB) を含むリポタンパク質、例えば、チロミクロン及び / 又は超低密度リポタンパク質 (VLDL) だけでなくこれらの残基、例えば、低密度リポタンパク質 (LDL) 及び / 又はリポタンパク質 (a) (Lp(a)) の血漿濃度を低下し、高脂血症を治療し、アテローム硬化症及びその臨床後遺症を予防、治療し、また関連疾患、例えば、真性糖尿病、脂肪症及び膵臓炎を予防、治療するのに特に適しており、経口投与が好ましい。

このような効果を得るのに必要とされる毎日の用量は成人で 0.5 ~ 500 mg、適当には 1 ~ 350 mg、好ましくは 5 ~ 200 mg である。

【0057】

この目的のために、必要によりその他の活性物質、例えば、他の脂質低下剤、例えば、HMG-CoA-還元酵素インヒビター、コレステロール生合成インヒビター、例えば、スクアレンシンターゼインヒビター及びスクアレンシクラーゼインヒビター、胆汁酸結

10

20

30

40

50

合樹脂、フィブレート、コレステロール再吸収インヒビター、ナイアシン、プロブコール、C E T P インヒビター並びに A C A T インヒビターと組み合わされてもよい、本発明に従って調製された式 I の化合物は一種以上の不活性の通常の担体及び/又は希釈剤、例えば、トウモロコシ澱粉、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質、例えば、硬質脂肪又はこれらの好適な混合物と一緒に通常のガレン製剤、例えば、単純錠剤もしくは被覆錠剤、カプセル、粉末、懸濁液又は座薬に混入し得る。

以下の実施例は本発明を更に詳しく説明することを目的とする。

10

【 0 0 5 8 】

(実施例)

実施例 1

N - [4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - メチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

a . 4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - ベンゾニトリル

メタノール 600m1 中の 4 - シアノフェニルヒドラジン 20.0g (0.118 モル)

及びベンゾイルアセトン 19.1g (0.118 モル) の溶液をトリエチルアミン 16.7m1 と合わせ、2 日間攪拌する。溶媒を蒸留して除き、残渣をジクロロメタン / 水に分配し、合わせた有機抽出液を乾燥させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで溶離する。

収量： 22.2 g (理論値の 73%) ,

R_f 値： 0.9 (シリカゲル； ジクロロメタン / メタノール = 19 : 1)

C₁₇H₁₇N₃ (259.31)

質量スペクトル : (M + H)⁺ = 260

b . 4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチルアミン

4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - ベンゾニトリル 22.2g (0.086 モル) をメタノール性アンモニア 660m1 に溶解し、ラネーニッケルの添加後に周囲温度で水素を用いて水素化する。触媒を濾別し、溶液を蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン / メタノール = 4 : 1 で溶離する。

収量： 22 g (理論値の 97%),

R_f 値： 0.2 (シリカゲル； ジクロロメタン / メタノール = 9:1)

C₁₇H₁₇N₃ (263.35)

質量スペクトル : (M + H)⁺ = 264

M⁺ = 263

【 0 0 5 9 】

c . エチル 3 - (4 ' - メチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - ベンゾエート

エチル 3 - アミノベンゾエート 1.6g (9.9 ミリモル) をテトラヒドロフラン 80m1 及びトリエチルアミン 2.8m1 (20 ミリモル) に入れ、4 ' - メチルビフェニル - 2 - カルボン酸クロリド 2.3g (9.9 ミリモル) の溶液を滴下して添加し、その混合物を更に 1 時間攪拌する。溶媒を蒸留して除き、残渣を酢酸エチル / 水に分配し、合わせた有機抽出液を乾燥させ、蒸発させる。

収量： 3.5 g (理論値の 98%) ,

R_f 値： 0.7 (シリカゲル； ジクロロメタン / メタノール = 19 : 1)

d . 3 - (4 ' - メチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸

エチル 4 ' - メチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - ベンゾエート 3.5g (9.7 ミリモル) をメタノール 100m1 及び 2 モルの水酸化ナトリウム溶液 15m1 中で 1 時間にわたって 50 度攪拌する。溶媒を蒸留して除き、残渣を水と合わせ、2 モルの塩

30

40

50

酸で酸性にする。沈殿した生成物を吸引濾過する。

収量: 3.2 g (理論値の99%)、

R_f 値: 0.2 (シリカゲル; ジクロロメタン/メタノール = 19:1)

【0060】

e. 3-(4'-メチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸クロリド

4'-メチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸 490 mg (1.5ミリモル) を塩化チオニル 5 ml 中で 3 滴のジメチルホルムアミドを添加して 1 時間攪拌する。次いで混合物を蒸発させ、残渣を更に直接反応させる。

収量: 518 mg (理論値の100%)。

f. N-[4-(3-メチル-5-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニルメチル]-3-(4'-メチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

3-(4'-メチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸クロリド 518 mg (1.5ミリモル)、4-(3-メチル-5-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニルメチルアミン 390 mg (1.5ミリモル) 及びトリエチルアミン 0.7 ml (5ミリモル) の混合物をテトラヒドロフラン 20 ml 中で 1 時間攪拌する。溶媒を蒸留して除き、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/エタノール 0-4% で溶離する。

収量: 340 mg (理論値の40%)、

R_f 値: 0.7 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{38}H_{32}N_4O_2$ (576.70)

20

質量スペクトル: $(M+H)^+ = 577$

$(M-H)^- = 575$

$(M+Na)^+ = 599$

【0061】

実施例 2

N-[4-(3-メチル-5-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニルメチル]-

3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して 3-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸クロリド及び 4-(3-メチル-5-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニルメチルアミンから調製した。

収率: 理論値の47%、

R_f 値: 0.5 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

$C_{38}H_{29}F_3N_4O_2$ (630.67)

質量スペクトル: $(M+H)^+ = 631$

$(M-H)^- = 629$

$(M+Na)^+ = 653$

実施例 3

N-[4-(3-メチル-5-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニルメチル]-

3-(ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して 3-(ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸クロリド及び 4-(3-メチル-5-フェニル-ピラゾール-1-イル)-フェニルメチルアミンから調製した。

収率: 理論値の54%、

R_f 値: 0.4 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

$C_{37}H_{30}N_4O_2$ (562.67)

40

質量スペクトル: $(M+H)^+ = 563$

$(M-H)^- = 561$

$(M+Na)^+ = 585$

【0062】

50

実施例4

N - [4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - フルオロビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例1fと同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して3 - (4 ' - フルオロビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸クロリド及び4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチルアミンから調製した。

収率: 理論値の52 % ,

R_f 値: 0.2 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 50:1)

C₃₇H₂₉FN₄O₂ (580.66)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 579
(M+Na)⁺ = 603

10

実施例5

N - [4 - (N - メチル - N - フェニルアミノカルボニル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例1fと同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して3 - (4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸クロリド及び4 - アミノ - N - メチル - N - フェニル - 安息香酸アミドから調製した。

収率: 理論値の37 % ,

R_f 値: 0.5 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₃₆H₂₈F₃N₃O₃ (607.64)

20

質量スペクトル : (M+H)⁺ = 608
(M-H)⁻ = 606
(M+Na)⁺ = 630

20

【0063】

実施例6

N - [4 - (N - メチル - N - フェニルアミノカルボニル) - フェニルメチル] - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例1fと同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸クロリド及び4 - アミノ - N - メチル - N - フェニル - 安息香酸アミドから調製した。

収率: 理論値の35 % ,

R_f 値: 0.4 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₃₅H₂₉N₃O₃ (539.64)

30

質量スペクトル : (M+H)⁺ = 540
(M-H)⁻ = 538
(M+Na)⁺ = 562

30

【0064】

実施例7

N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

ジクロロメタン 2.5 ml 中の 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸 0.3 g (0.8 ミリモル) 、 4 - フェニル - ベンジルアミン 0.1 g (0.8 ミリモル) 及び N - メチルモルホリン 0.5 ml (4.6 ミリモル) の溶液を - 10 °C でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物 (酢酸エチル中 50 重量 %) 0.9 ml (1.6 ミリモル) と合わせ、冷却しながら 2 時間攪拌する。その混合物をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、100 % のジクロロメタンからジクロロメタン / メタノール / アンモニア = 20 : 77.5 : 2.5 までの勾配で溶離する。

収量: 0.2 g (理論値の 47 %) ,

R_f 値: 0.75 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

C₃₄H₂₅F₃N₂O₂ (550.58)

40

40

50

質量スペクトル : $(M - H)^- = 549$

【0065】

実施例8

N - (ピリジン-3-イル-メチル)-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN-メチルモルホリンを添加して3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸及び3-ピコリルアミンから調製した。

収率: 理論値の81%

R_f 値: 0.75 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{27}H_{20}F_3N_3O_2$ (475.47)

質量スペクトル : $(M - H)^- = 474$

実施例9

N - (2-フェニルエチル)-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN-メチルモルホリンを添加して3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸及び2-フェニルエチルアミンから調製した。

収率: 理論値の60%

R_f 値: 0.72 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{29}H_{23}F_3N_2O_2$ (488.51)

質量スペクトル : $(M - H)^- = 487$

【0066】

実施例10

N - (4-ベンゾイルアミノ-フェニルメチル)-3-(ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN-メチルモルホリンを添加して3-(ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸及び4-ベンゾイルアミノ-フェニルメチルアミンから調製した。

収率: 理論値の57%

R_f 値: 0.56 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{34}H_{27}N_3O_3$ (525.61)

質量スペクトル : $(M - H)^- = 524$

実施例11

N - (2-アセチルアミノ-エチル)-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN-メチルモルホリンを添加して3-(4'-トリフルオロメチルビフェニレン-2-カルボニルアミノ)-安息香酸及びN-(2-アミノ-エチル)-アセトアミドから調製した。

収率: 理論値の41%

R_f 値: 0.45 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{25}H_{22}F_3N_3O_3$ (469.46)

質量スペクトル : $(M - H)^- = 468$

【0067】

実施例12

N - (4-ベンゾイルアミノ-フェニルメチル)-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN-メチルモルホリンを添加して3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸及び4-ベンゾイルアミノ-フェニルメチルアミンから調製した。

10

20

30

40

50

収率：理論値の30%

R_f 値：0.72 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{35}H_{26}F_3N_3O_3$ (593.61)

質量スペクトル： $(M-H)^- = 592$

実施例13

N-フェニル-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-

安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN-メチルモルホリンを添加して3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸及びアニリンから調製した。

収率：理論値の59%

R_f 値：0.72 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{27}H_{19}F_3N_2O_2$ (460.46)

質量スペクトル： $(M-H)^- = 459$

$(M+Na)^+ = 483$

【0068】

実施例14

N-メチル-N-プロピル-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN-メチルモルホリンを添加して3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸及びN-メチル-プロピルアミンから調製した。

収率：理論値の44%

R_f 値：0.73 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{25}H_{23}F_3N_2O_2$ (440.47)

質量スペクトル： $(M-H)^- = 439$

実施例15

N-(2-エトキシカルボニルエチル)-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN-メチルモルホリンを添加して3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸及び-アラニンエチルエステルから調製した。

収率：理論値の11%

R_f 値：0.73 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{26}H_{23}F_3N_2O_4$ (484.48)

質量スペクトル： $(M-H)^- = 483$

$(M+Na)^+ = 507$

【0069】

実施例16

N-tert.ブトキシカルボニルアミノ-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN-メチルモルホリンを添加して3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸及びtert.ブチルヒドラジノホルメートから調製した。

収率：理論値の46%

R_f 値：0.58 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{26}H_{24}F_3N_3O_4$ (499.49)

質量スペクトル： $(M-H)^- = 498$

実施例17

N-フェニルアミノ-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミ

10

20

30

40

50

ノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及びフェニルヒドラジンから調製した。

収率: 理論値の 8 %

R_f 値: 0.72 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{27}H_{20}F_3N_3O_2$ (475.47)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 474$

$(M+Na)^+ = 498$

【0070】

10

実施例 18N - (N - tert . プトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イル - メチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び N - tert . プトキシ - カルボニル - ピペリジン - 4 - イル - メチルアミンから調製した。

収率: 理論値の 38 %

R_f 値: 0.68 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{32}H_{34}F_3N_3O_4$ (581.64)

20

質量スペクトル: $(M-H)^- = 580$

$(M+Na)^+ = 604$

実施例 19N - フェニルメチル - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及びベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 46 %

R_f 値: 0.68 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

30

$C_{28}H_{21}F_3N_2O_2$ (474.49)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 473$

$(M+Na)^+ = 497$

【0071】

30

実施例 20N - (ビフェニル - 2 - メチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 2 - フェニル - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 65 %

R_f 値: 0.74 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

40

$C_{34}H_{25}F_3N_2O_2$ (550.59)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 549$

$(M+Na)^+ = 573$

実施例 21N - プロピル - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニル

50

アミノ) - 安息香酸及びプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の33 %

R_f 値: 0.67 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{24}H_{21}F_3N_2O_2$ (426.44)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 425$
 $(M+Na)^+ = 449$

【 0 0 7 2 】

実施例 2 2

N - エトキシカルボニルメチル - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

10

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及びグリシンエチルエステル塩酸塩から調製した。

収率: 理論値の79 %

R_f 値: 0.67 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{25}H_{21}F_3N_2O_4$ (470.45)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 469$
 $(M+Na)^+ = 493$

実施例 2 3

N - ジメチルアミノ - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

20

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び N , N - ジメチルヒドラジンから調製した。

収率: 理論値の57 %

R_f 値: 0.85 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{23}H_{20}F_3N_3O_2$ (427.43)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 426$
 $(M+H)^+ = 428$
 $(M+Na)^+ = 450$

30

【 0 0 7 3 】

実施例 2 4

N - フェニルメチル - N - メチル - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び N - メチル - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の95 %

R_f 値: 0.72 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{29}H_{23}F_3N_2O_2$ (488.51)

40

質量スペクトル: $(M-H)^- = 487$
 $(M+Na)^+ = 511$

実施例 2 5

N - [4 - (フェニルメチル) - フェニル] - 3 - (4 - メチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して 4' - メチルビフェニル - 2 - カルボン酸クロリド及び 3 - アミノ - N - (4 - ベンジル - フェニル) - 安息香酸アミドから調製した。

収率: 理論値の 83 % ,

R_f 値: 0 . 6 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

50

$C_{34}H_{28}N_2O_2$ (496.61)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 495$

【0074】

実施例26

$N - (ビフェニル-3-メチル)-3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド$

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N -メチルモルホリンを添加して $3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸$ 及び 3 -フェニルベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の58%

10

R_f 値: 0.71 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{34}H_{25}F_3N_2O_2$ (550.59)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 549$

$(M+Na)^+ = 573$

実施例27

$N - [4 - (1H-イミダゾール-2-イル)-フェニルメチル] - 3 - (ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド塩酸塩$

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N -メチルモルホリンを添加して $3-(ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸$ 及び $4-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンジルアミン$ から調製した。

20

収率: 理論値の96%

R_f 値: 0.5 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 95:5)

$C_{30}H_{24}N_4O_2 \times HCl$ (472.54 / 509.01)

質量スペクトル : $(M+H)^+ = 473$

【0075】

実施例28

$N - (ビフェニル-4-メチル)-3-(ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド$ 実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N -メチルモルホリンを添加して $3-(ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸$ 及び 4 -フェニルベンジルアミンから調製した。

30

収率: 理論値の88%

R_f 値: 0.76 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 95:5)

$C_{33}H_{26}N_2O_2$ (482.59)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 481$

$(M+H)^+ = 483$

$(M+Na)^+ = 505$

実施例29

$N - (4' - ヒドロキシビフェニル-4-メチル)-3 - (ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド$

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N -メチルモルホリンを添加して $3-(ビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸$ 及び $4-(4-ヒドロキシフェニル)-ベンジルアミン$ から調製した。

40

収率: 理論値の6%

R_f 値: 0.88 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 95:5)

$C_{33}H_{26}N_2O_3$ (498.59)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 497$

$(M+Cl)^- = 533/35$ (塩素同位元素)

【0076】

実施例30

$N - (ピペリジン-4-イル-メチル)-3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド$

50

2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド - トリフルオロアセテート

N - (N - tert . プトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イル - メチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド 0 . 2 g (0 . 27 ミリモル) をジクロロメタン 30 ml 及びトリフルオロ酢酸 3 ml 中で 17 時間にわたって周囲温度で攪拌する。次いでその混合物を真空で蒸発、乾燥させる。

収量： 0 . 2 g (理論値の 98 %) ,

R_f 値： 0 . 42 (シリカゲル； ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

C₂₇H₂₆F₃N₃O₂ × C₂F₃COOH (481 . 52 / 595 . 55)

質量スペクトル： (M + H)⁺ = 482

実施例 3 1

10

N - [N - (N - メチル - N - フェニルアミノカルボニル) - ピペリジン - 4 - イル - メチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (ピペリジン - 4 - イル - メチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド - トリフルオロアセテート及び N - メチル - N - フェニル - カルバモイルクロリドから調製した。

収率： 理論値の 99 % ,

R_f 値： 0 . 57 (シリカゲル； ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

C₃₅H₃₃F₃N₄O₃ (614 . 67)

20

質量スペクトル： (M - H)⁻ = 613

【0077】

実施例 3 2N - [4 - (3 - メチル - 5 - tert . プチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - (5 - tert . - プチル - 3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - ベンジルアミンから調製した。

収率： 理論値の 53 %

R_f 値： 0.5 (シリカゲル； ジクロロメタン / エタノール = 19:1)

C₃₆H₃₃F₃N₄O₂ (610.69)

質量スペクトル： (M - H)⁻ = 609

(M + H)⁺ = 611

(M + Na)⁺ = 633

30

実施例 3 3N - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4' - メチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 c と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して 4' - メチルビフェニル - 2 - カルボン酸クロリド及び N - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - アミノ - 安息香酸アミドから調製した。

収率： 理論値の 22 %

R_f 値： 0.6 (シリカゲル； ジクロロメタン / メタノール = 9:1)

C₃₉H₃₄N₄O₂ (590.73)

質量スペクトル： (M - H)⁻ = 589

(M + H)⁺ = 591

40

【0078】

実施例 3 4

50

N - (ピリジン - 3 - イル - メチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸 3.2 mg (10 μ モル) をジメチルホルムアミド 0.4 ml に入れ、3 - ピコリルアミン 1.6 mg (15 μ モル)、O - (ベンゾ - トリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) 3.9 mg (12 μ モル) 及び N - エチル - ジイソプロピルアミン 7 mg (50 μ モル) の添加後に、その混合物を 12 時間攪拌する。その溶液を蒸発させる。

R_f 値 : 0.2 (シリカゲル；ジクロロメタン / エタノール = 19 : 1)

C₂₆H₂₁N₃O₂ (407.47)

質量スペクトル : (M + H)⁺ = 408

実施例 35

N - フェニル - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 34 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、アニリン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

R_f 値 : 0.75 (シリカゲル；ジクロロメタン / エタノール = 19 : 1)

C₂₆H₂₀N₂O₂ (392.46)

質量スペクトル : (M + Na)⁺ = 415

【0079】

実施例 36

N - t e r t . プチル - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 34 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、t e r t . プチルアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

R_f 値 : 0.4 (シリカゲル；ジクロロメタン / エタノール = 19 : 1)

C₂₄H₂₄N₂O₂ (372.47)

質量スペクトル : (M + Na)⁺ = 395

実施例 37

N - ヒドロキシエチル - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 34 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、2 - アミノエタノール、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

R_f 値 : 0.2 (シリカゲル；ジクロロメタン / エタノール = 19 : 1)

C₂₂H₂₀N₂O₃ (360.41)

質量スペクトル : (M + Na)⁺ = 383

【0080】

実施例 38

N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 34 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、N, N - ジメチルエチレンジアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

R_f 値: 0.15 (シリカゲル；ジクロロメタン / エタノール = 4:1)

C₂₄H₂₅N₃O₂ (387.48)

質量スペクトル : (M + H)⁺ = 388

M⁺ = 387

実施例 39

N - (2 - カルボキシ - エチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミドナトリウム塩

10

20

30

40

50

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、 - アラニン、 T B T U 、水酸化ナトリウム溶液及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

R_f 値 : 0.15 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

$C_{23}H_{19}NaN_2O_4$ (410.41), 遊離酸 $C_{23}H_{20}N_2O_4$ (388.42)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 387$

【 0 0 8 1 】

実施例 4 0

N - (4 - [1 , 2 , 3] - チアジアゾール - 4 - イル - フェニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド 10

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - [1 , 2 , 3] - チアジアゾール - 4 - イル - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 18 %

R_f 値: 0.75 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9:1)

$C_{30}H_{21}F_3N_4O_2S$ (558.58)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 557$

$(M+H)^+ = 559$

$(M+Na)^+ = 581$

20

実施例 4 1

N - (4 - フェニルアミノスルホニル - フェニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - アミノメチル - N - フェニル - ベンゼンスルホンアミドから調製した。

収率: 理論値の 73 %

R_f 値: 0.68 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9:1)

30

$C_{34}H_{26}F_3N_3O_4S$ (629.66)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 628$

$(M+H)^+ = 630$

$(M+Na)^+ = 652$

20

【 0 0 8 2 】

実施例 4 2

N - (4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - ピペリジン - 1 - イル - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 47 %

R_f 値: 0.69 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9:1)

40

$C_{33}H_{30}F_3N_3O_2$ (557.61)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 556$

$(M+Na)^+ = 580$

40

実施例 4 3

N - (4 - フェニルスルホニル - フェニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メ

50

チルモルホリンを添加して 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - フェニルスルホニルアミノ - ベンジルアミンから調製した。
収率: 理論値の 57 %

R_f 値: 0.67 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₄H₂₆F₃N₃O₄S (629.66)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 628

(M+H)⁺ = 630

(M+Na)⁺ = 652

【 0 0 8 3 】

実施例 4 4

10

N - [4 - (2 - メチル - ピロール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - (2 - メチル - ピロール - 1 - イル) - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 22 %

R_f 値: 0.73 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₃H₂₆F₃N₃O₂ (553.58)

20

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 552

(M+H)⁺ = 554

(M+Na)⁺ = 576

実施例 4 5

N - (2 ' - メチルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - (2 - メチルフェニル) ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 21 %

R_f 値: 0.72 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

30

C₃₅H₂₇F₃N₂O₂ (564.60)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 563

(M+Na)⁺ = 587

【 0 0 8 4 】

実施例 4 6

N - (4 - t e r t . プチル - フェニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - t e r t . プチル - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 53 %

R_f 値: 0.69 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₂H₂₉F₃N₂O₂ (530.59)

40

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 529

(M+Na)⁺ = 553

実施例 4 7

N - (4 - イソプロピル - フェニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニル

50

アミノ) - 安息香酸及び4 - イソプロピルベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の58 %

R_f 値: 0.67 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{31}H_{27}F_3N_2O_2$ (516.56)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 515$
 $(M+Na)^+ = 539$

【 0 0 8 5 】

実施例 4 8

$N - (4 - \text{プロモフェニルメチル}) - 3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

10

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - \text{メチルモルホリン}$ を添加して $3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸}$ 及び4 - プロモベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の51 %

R_f 値: 0.64 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{28}H_{20}BrF_3N_2O_2$ (553.38)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 551/53$ (臭素同位元素)
 $(M+Na)^+ = 575/77$ (臭素同位元素)

実施例 4 9

$N - (4 - \text{トリフルオロメチル} - \text{フェニルメチル}) - 3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

20

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - \text{メチルモルホリン}$ を添加して $3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸}$ 及び4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の48 %

R_f 値: 0.63 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{29}H_{20}F_6N_2O_2$ (542.48)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 541$
 $(M+Na)^+ = 565$

【 0 0 8 6 】

30

実施例 5 0

$N - (4 - \text{アセチルアミノ} - \text{フェニルメチル}) - 3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - \text{メチルモルホリン}$ を添加して $3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸}$ 及び4 - アセチルアミノベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の38 %

R_f 値: 0.60 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

$C_{30}H_{24}F_3N_3O_3$ (531.53)

質量スペクトル: $(M+Na)^+ = 554$

40

実施例 5 1

$N - (1H - \text{ベンゾイミダゾール} - 2 - \text{イル} - \text{メチル}) - 3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - \text{メチルモルホリン}$ を添加して $3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸}$ 及び2 - (アミノメチル) - ベンゾイミダゾールから調製した。

収率: 理論値の19 %

R_f 値: 0.58 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{29}H_{21}F_3N_4O_2$ (514.51)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 513$

$(M+H)^+ = 515$

【 0 0 8 7 】

実施例 5 2

$N - (4' - \text{メチルビフェニル} - 4 - \text{メチル}) - 3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - \text{メチルモルホリン}$ を添加して $3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸}$ 及び $4 - (4' - \text{メチルフェニル}) - \text{ベンジルアミン}$ から調製した。

収率: 理論値の21 %

R_f 値: 0.73 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{35}H_{27}F_3N_2O_2$ (564.61)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 563$

$(M+Na)^+ = 587$

実施例 5 3

$N - (4 - \text{メチル} - \text{フェニルメチル}) - 3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - \text{メチルモルホリン}$ を添加して $3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸}$ 及び $4 - \text{メチルベンジルアミン}$ から調製した。

収率: 理論値の82 %

R_f 値: 0.75 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{29}H_{23}F_3N_2O_2$ (488.51)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 487$

$(M+Na)^+ = 511$

【 0 0 8 8 】

実施例 5 4

$N - (\text{ビフェニル} - 4 - \text{メチル}) - 2 - \text{メチル} - 5 - (\text{ビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 1 c と同様にしてテトラヒドロフラン及びトリエチルアミン中でビフェニル - 2 - カルボン酸クロリド及び $N - (\text{ビフェニル} - 4 - \text{メチル}) - 2 - \text{メチル} - 5 - \text{アミノ} - \text{安息香酸アミド}$ から調製した。

収率: 理論値の92 %

R_f 値: 0.74 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{34}H_{28}N_2O_2$ (496.61)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 495$

$(M+Na)^+ = 519$

実施例 5 5

$N - (\text{ビフェニル} - 4 - \text{メチル}) - 4 - \text{メチル} - 3 - (\text{ビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - \text{メチルモルホリン}$ を添加して $3 - (\text{ビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - 4 - \text{メチル} - \text{安息香酸}$ 及び $\text{ビフェニル} - 4 - \text{メチルアミン}$ から調製した。

収率: 理論値の30 %

R_f 値: 0.73 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{34}H_{28}N_2O_2$ (496.61)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 495$

10

20

30

40

50

【0089】

実施例56

N - (ナフタリン - 2 - イル - メチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN - メチルモルホリンを添加して3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及びナフタリン - 2 - イル - メチルアミンから調製した。

収率: 理論値の50 %

R_f 値: 0.73 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

C₃₂H₂₃F₃N₂O₂ (524.54)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 523

(M+H)⁺ = 525

(M+Na)⁺ = 547

10

実施例57

N - [4 - (N - メチル - N - シクロヘキシル - アミノカルボニル) - フェニルメチル] - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN - メチルモルホリンを添加して3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び4 - (N - メチル - N - シクロヘキシル - アミノカルボニル) - フェニルメチルアミンから調製した。

収率: 理論値の72 %

R_f 値: 0.61 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

C₃₅H₃₅N₃O₃ (545.68)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 544

(M+Na)⁺ = 568

20

【0090】

実施例58

N - [4 - (N - メチル - N - フェニルカルボニル - アミノ) - フェニルメチル] - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例7と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及びN - メチルモルホリンを添加して3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び4 - (N - メチル - N - フェニルカルボニル - アミノ) - フェニルメチルアミンから調製した。

収率: 理論値の37 %

R_f 値: 0.59 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

C₃₅H₂₉N₃O₃ (539.64)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 538

(M+H)⁺ = 540

(M+Na)⁺ = 562

30

実施例59

N - (4 - プロモ - フェニルメチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例34と同様にしてジメチルホルムアミド中で3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、4 - プロモ - ベンジルアミン、TBTU及びN - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の100 %

R_f 値: 0.75 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

C₂₇H₂₁BrN₂O₂ (485.38)

質量スペクトル: (M + Na)⁺ = 507 / 509 (臭素同位元素)

40

【0091】

50

実施例 6 0

N - (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - メチルアミンから調製した。

収率: 理論値の 93 %

R_f 値: 0.65 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₂₉H₂₁F₃N₄O₂ (514.51)

10

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 513

(M+Na)⁺ = 537

実施例 6 1

N - (4' - メチルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - (4 - メチルフェニル) - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 47 %

R_f 値: 0.7 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₄H₂₈N₂O₂ (496.61)

20

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 495

(M+Na)⁺ = 519

【0092】

実施例 6 2

N - (2' - t e r t . プトキシカルボニルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - (2 - t e r t . プトキシフェニル) ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 46 %

R_f 値: 0.81 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₉H₃₃F₃N₂O₄ (650.70)

30

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 649

(M+Na)⁺ = 673

実施例 6 3

N - (2' - ヒドロキシカルボニルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 30 と同様にしてジクロロメタン中で N - (2' - t e r t . プトキシカルボニルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及びトリフルオロ酢酸から調製した。

収率: 理論値の 95 %

R_f 値: 0.64 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₅H₂₅F₃N₂O₄ (594.59)

40

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 593

【0093】

実施例 6 4

N - (4 - アミノフェニル) メチル - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド塩酸塩

50

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、4 - アミノ - ベンジルアミン、TBTU 及び N - エチル - ジイソプロピルアミンから、続いて希塩酸で処理して調製した。

収率: 理論値の 24 %

R_f 値: 0.28 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9.5:0.5)

$C_{28}H_{22}F_3N_3O_2 \times HCl$ (489.50/525.96)

質量スペクトル: $(M-H)^{-} = 488$

$(M+Na)^{+} = 512$

$(M+Cl)^{-} = 524/26$ (塩素同位元素)

実施例 6 5

10

$N - [4 - (N - メチル - N - シクロヘキシルカルボニル - アミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - (N - メチル - N - シクロヘキシルカルボニル - アミノ) - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 49 %

R_f 値: 0.72 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

$C_{36}H_{34}F_3N_3O_3$ (613.68)

20

質量スペクトル: $(M-H)^{-} = 612$

【0094】

実施例 6 6

$N - (1 - フェニル - ピペリジン - 4 - イル - メチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び (1 - フェニル - ピペリジン - 4 - イル) - メチルアミンから調製した。

収率: 理論値の 50 %

30

R_f 値: 0.68 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9:1)

$C_{33}H_{30}F_3N_3O_2$ (557.62)

質量スペクトル: $(M-H)^{-} = 556$

$(M+Na)^{+} = 580$

実施例 6 7

$N - [3 - メチル - 4 - (フェニルカルボニルアミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 3 - メチル - 4 - (フェニルカルボニルアミノ) - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の 89 %

R_f 値: 0.66 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

$C_{36}H_{28}F_3N_3O_3$ (607.63)

40

質量スペクトル: $(M-H)^{-} = 606$

【0095】

実施例 6 8

$N - (4 - シクロヘキシルカルボニルアミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して $N - (4 -$

50

アミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及びシクロヘキサンカルボン酸クロリドから調製した。

収率： 理論値の 6 %

R_f 値： 0.87 (シリカゲル； ジクロロメタン / エタノール = 4 : 1)

$C_{35}H_{32}F_3N_3O_3$ (599.65)

質量スペクトル： $(M - H)^- = 598$

実施例 6 9

N - (4 - tert. プトキシカルボニルアミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (4 - アミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及びピバル酸クロリドから調製した。 10

収率： 理論値の 46 %

R_f 値： 0.78 (シリカゲル； ジクロロメタン / エタノール = 4 : 1)

$C_{33}H_{30}F_3N_3O_3$ (573.62)

質量スペクトル： $(M - H)^- = 572$

【0096】

実施例 7 0

N - (ナフタリン - 1 - イル - メチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 1 - アミノメチル - ナフタリンから調製した。 20

収率： 理論値の 53 %

R_f 値： 0.70 (シリカゲル； ジクロロメタン / エタノール = 9:1)

$C_{32}H_{23}F_3N_2O_2$ (524.54)

質量スペクトル： $(M - H)^- = 523$

$(M + Na)^+ = 547$

実施例 7 1

N - (3 - フェニル - プロブ - 2 - イン - イルアミノ) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 3 - フェニル - 2 - プロブ - 2 - インイルアミンから調製した。 30

収率： 理論値の 54 %

R_f 値： 0.72 (シリカゲル； ジクロロメタン / エタノール = 9:1)

$C_{30}H_{21}F_3N_2O_2$ (498.51)

質量スペクトル： $(M - H)^- = 497$

$(M + Na)^+ = 521$

【0097】

実施例 7 2

N - (ビフェニル - 4 - メチル) - N - メチル - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び N - メチル - 4 - フェニルベンジルアミンから調製した。 40

収率： 理論値の 92 %

R_f 値： 0.70 (シリカゲル； ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

$C_{35}H_{27}F_3N_2O_2$ (564.61)

質量スペクトル： $(M - H)^- = 563$

50

20

40

50

実施例 7 3

N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (6 - メチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 6 - メチル - ビフェニル - 2 - カルボン酸及び N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 3 - アミノ - 安息香酸アミドから調製した。

収率: 理論値の 19 %

R_f 値: 0.75 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{34}H_{28}N_2O_2$ (496.61)

質量スペクトル: $(M-H)^{-} = 495$
 $(M+Na)^{+} = 519$

10

【 0 0 9 8 】

実施例 7 4

N - [4 - (ピリジン - 3 - イル - カルボニルアミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (4 - アミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及びニコチン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の 39 %

R_f 値: 0.72 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 4 : 1)

$C_{34}H_{25}F_3N_4O_3$ (594.59)

質量スペクトル: $(M-H)^{-} = 593$

20

実施例 7 5

N - (4 - プチルカルボニルアミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (4 - アミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及び吉草酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の 79 %

R_f 値: 0.77 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 4:1)

$C_{33}H_{30}F_3N_3O_3$ (573.62)

質量スペクトル: $(M-H)^{-} = 572$
 $(M+Na)^{+} = 596$

30

【 0 0 9 9 】

実施例 7 6

N - (4 - ジメチルアミノ - フェニルメチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、4 - ジメチルアミノ - ベンジルアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の 100 %

R_f 値: 0.35 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 19:1)

$C_{29}H_{27}N_3O_2$ (449.55)

質量スペクトル: $(M-H)^{-} = 448$
 $(M+Na)^{+} = 472$

40

実施例 7 7

N - [4 - (ピリジン - 4 - イル - カルボニルアミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (4 - アミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニ

50

ルアミノ) - 安息香酸アミド及びイソニコチン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の40 %,

R_f 値: 0.78 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 4:1)

$C_{34}H_{25}F_3N_4O_3$ (594.59)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 593$

$(M+H)^+ = 595$

【 0 1 0 0 】

実施例 7 8

$N - (2' - \text{メチルアミノカルボニルビフェニル} - 4 - \text{メチル}) - 3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

10

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - \text{メチルモルホリン}$ を添加して $N - (2' - \text{ヒドロキシカルボニルビフェニル} - 4 - \text{メチル}) - 3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$ 及びメチルアミンから調製した。

収率: 理論値の7 %

R_f 値: 0.43 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 95:5)

$C_{36}H_{28}F_3N_3O_3$ (607.64)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 606$

$(M+Na)^+ = 630$

実施例 7 9

20

$N - [4 - (\text{ピロリジン} - 1 - \text{イル} - \text{カルボニルアミノ}) - \text{フェニルメチル}] - 3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して $N - (4 - \text{アミノ} - \text{フェニルメチル}) - 3 - (4' - \text{トリフルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$ 及びピロリジン - 1 - カルボン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の 81 % ,

R_f 値: 0.45 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9 : 1)

$C_{33}H_{29}F_3N_4O_3$ (586.62)

質量スペクトル : $(M - H)^- = 585$

【 0 1 0 1 】

30

実施例 8 0

$N - [4 - (4 - \text{メチル} - \text{ピペラジン} - 1 - \text{イル}) - \text{フェニルメチル}] - 3 - (\text{ビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で $3 - (\text{ビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸}$ 、 $4 - (4 - \text{メチル} - \text{ピペラジン} - 1 - \text{イル}) - \text{ベンジルアミン}$ 、TB TU 及び $N - \text{エチルジイソプロピルアミン}$ から調製した。

R_f 値: 0.20 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

$C_{32}H_{32}N_4O_2$ (504.63)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 503$

$(M+H)^+ = 505$

$(M+Na)^+ = 527$

40

実施例 8 1

$N - (4 - \text{フェニルカルボニルアミノ} - \text{フェニルメチル}) - 3 - (6 - \text{メチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して $6 - \text{メチル} - \text{ビフェニル} - 2 - \text{カルボン酸クロリド}$ 及び $N - (4 - \text{フェニルカルボニルアミノ} - \text{フェニルメチル}) - 3 - \text{アミノ} - \text{安息香酸アミド}$ から調製した。

収率: 理論値の85 %

R_f 値: 0.40 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 19:1)

$C_{35}H_{29}N_3O_3$ (539.64)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 538$
 $(M+Na)^+ = 562$

【 0 1 0 2 】

実施例 8 2

$N - [4 - (ビロリジン - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、4 - (ビロリジン - 1 - イル) - フェニルメチルアミン、TBTU 及び $N - \text{エチルジイソプロピルアミン}$ から調製した。 10

R_f 値: 0.70 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

$C_{31}H_{29}N_3O_2$ (475.59)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 474$
 $(M+H)^+ = 476$
 $(M+Na)^+ = 498$

実施例 8 3

$N - [4 - (2 - メチル - フェニルカルボニルアミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して $N - (4 - \text{アミノフェニルメチル}) - 3 - (4' - \text{トリフォルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$ 及び 2 - トリル酸クロリドから調製した。 20

収率: 理論値の71 %

R_f 値: 0.55 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

$C_{36}H_{28}F_3N_3O_3$ (607.63)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 606$
 $(M+Na)^+ = 630$

【 0 1 0 3 】

実施例 8 4

$N - [4 - (4 - \text{メチル - フェニルカルボニルアミノ}) - \text{フェニルメチル}] - 3 - (4' - \text{トリフォルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して $N - (4 - \text{アミノフェニルメチル}) - 3 - (4' - \text{トリフォルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$ 及び 4 - トリル酸クロリドから調製した。 30

収率: 理論値の95 %

R_f 値: 0.56 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

$C_{36}H_{28}F_3N_3O_3$ (607.63)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 606$
 $(M+Na)^+ = 630$

実施例 8 5

$N - (2' - \text{ジメチルアミノカルボニルビフェニル} - 4 - \text{メチル}) - 3 - (4' - \text{トリフォルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - \text{メチルモルホリン}$ を添加して $N - (2' - \text{ヒドロキシカルボニルビフェニル} - 3 - (4' - \text{トリフォルオロメチルビフェニル} - 2 - \text{カルボニルアミノ}) - \text{安息香酸アミド}$ 及びジメチルアミンから調製した。 40

収率: 理論値の24 %

R_f 値: 0.41 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 95:5)

$C_{37}H_{30}F_3N_3O_3$ (621.66)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 620$
 $(M+Na)^+ = 644$

【 0 1 0 4 】

実施例 8 6

$N - (2' - ピロリジン - 1 - イル - カルボニルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - M$ チルモルホリンを添加して $N - (2' - ヒドロキシカルボニルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$ 及びピロリジンから調製した。

収率: 理論値の92 %

R_f 値: 0.44 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 95:5)

$C_{39}H_{32}F_3N_3O_3$ (647.70)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 646$
 $(M+Na)^+ = 670$

実施例 8 7

$N - [2' (2, 2, 2 - トリフォルオロエチル - アミノカルボニル) - ビフェニル - 4 - メチル] - 3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - M$ チルモルホリンを添加して $N - (2' - ヒドロキシカルボニルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$ 及び $2, 2, 2 - トリフォルオロエチルアミン$ から調製した。

収率: 理論値の18 %

R_f 値: 0.41 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 95:5)

$C_{37}H_{27}F_6N_3O_3$ (675.63)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 674$
 $(M+Na)^+ = 698$

【 0 1 0 5 】

実施例 8 8

$N - [4 - (ピリジン - 2 - イル - カルボニルアミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して $N - (4 - アミノフェニルメチル) - 3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$ 及びピリジン - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の74 %

R_f 値: 0.64 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

$C_{34}H_{25}F_3N_4O_3$ (594.59)

質量スペクトル : $(M-H)^- = 593$
 $(M+H)^+ = 595$
 $(M+Na)^+ = 617$

実施例 8 9

$N - (4' - メチルビフェニル - 4 - メチル) - 2 - メチル - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して $N - (4' - メチルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - アミノ - 2 - メチル - 安息香酸アミド$ 及びビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。

10

20

30

40

50

収率: 理論値の22 %

R_f 値: 0.79 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

C₃₅H₃₀N₂O₂ (510.64)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 509
(M+Na)⁺ = 533

【 0 1 0 6 】

実施例 9 0

N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 3 - アミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド及びビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。 10

収率: 理論値の55 %

R_f 値: 0.88 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

C₃₃H₂₅N₃O₄ (527.58)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 526
(M+Na)⁺ = 550

実施例 9 1

N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 5 - メチル - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 安息香酸アミド及びビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。 20

収率: 理論値の5 %

R_f 値: 0.80 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₄H₂₈N₂O₂ (496.61)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 495
(M+Na)⁺ = 519

【 0 1 0 7 】

実施例 9 2

N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 4 - フルオロ - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 3 - アミノ - 4 - フルオロ - 安息香酸アミド及びビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の100 %

R_f 値: 0.45 (シリカゲル; ジクロロメタン)

C₃₃H₂₅FN₂O₂ (500.57)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 499
(M+Na)⁺ = 523

実施例 9 3

N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 5 - アミノ - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 5 - ニトロ - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド 60 mg (0.11ミリモル) をメタノール 20 ml 及びジクロロメタン 10 ml に溶解し、パラジウム / 活性炭 (20%) 16 mg の添加後に 3 時間にわたって周囲温度で水素で水素化する。触媒を濾別し、その溶液を蒸発させる。 40

収量: 56 mg (理論値の100 %),

R_f 値: 0.56 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{33}H_{27}N_3O_2$ (497.60)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 496$

$(M+H)^+ = 498$

$(M+Na)^+ = 520$

【 0 1 0 8 】

実施例 9 4

$N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 5 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 2 - フルオロ - 安息香酸アミド$

10

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して $N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 5 - アミノ - 2 - フルオロ安息香酸アミド$ 及び $ビフェニル - 2 - カルボン酸クロリド$ から調製した。

収率: 理論値の64 %

R_f 値: 0.68 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{33}H_{25}FN_2O_2$ (500.57)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 499$

$(M+Na)^+ = 523$

実施例 9 5

$N - [4 - (ピラジン - 2 - イル - カルボニルアミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

20

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して $N - (4 - アミノフェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$ 及び $ピラジン - 2 - カルボン酸クロリド$ から調製した。

収率: 理論値の22 %

R_f 値: 0.95 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 8:2)

$C_{33}H_{24}F_3N_5O_3$ (595.58)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 594$

$(M+Na)^+ = 618$

【 0 1 0 9 】

30

実施例 9 6

$N - [4 - (ピリミジン - 4 - イル - カルボニルアミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - メチルモルホリン$ を添加して $N - (4 - アミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$ 及び $ピリミジン - 4 - カルボン酸$ から調製した。

収率: 理論値の29 %

R_f 値: 0.35 (シリカゲル; 石油エーテル/酢酸エチル = 3:7)

$C_{33}H_{24}F_3N_5O_3$ (595.58)

40

質量スペクトル: $(M-H)^- = 594$

$(M+Na)^+ = 618$

実施例 9 7

$N - [4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (6 - メチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 1 f と同様にしてジメチルホルムアミド中でトリエチルアミンを添加して $N - [4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - アミノ - 安息香酸アミド$ 及び $6 - メチルビフェニル - 2 - カルボン酸クロリド$ から調製した。

収率: 理論値の24 %

R_f 値: 0.20 (シリカゲル; 石油エーテル/酢酸エチル = 1:1)

$C_{38}H_{32}N_4O_2$ (576.70)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 575$

$(M+H)^+ = 577$

$(M+Na)^+ = 599$

【 0 1 1 0 】

実施例 9 8

N - [3 - (4 - メチルフェニル) - プロプ - 2 - インイル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

10

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 3 - (4 - メチルフェニル) - プロプ - 2 - インイル - アミンから調製した。

収率: 理論値の24 %

R_f 値: 0.45 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 95:5)

$C_{31}H_{23}F_3N_2O_2$ (512.53)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 511$

$(M+Na)^+ = 535$

20

実施例 9 9

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - プロプ - 2 - インイル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - プロプ - 2 - インイル - アミンから調製した。

収率: 理論値の46 %

R_f 値: 0.43 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 95:5)

$C_{33}H_{27}F_3N_2O_2$ (540.59)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 539$

30

$(M+Na)^+ = 563$

【 0 1 1 1 】

実施例 1 0 0

N - (ビフェニル - 4 - メチル) - N - メチル - 5 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 2 - メチル - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (ビフェニル - 4 - メチル) - N - メチル - 5 - アミノ - 2 - メチル - 安息香酸アミド及びビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の72 %

R_f 値: 0.50 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

40

$C_{35}H_{30}N_2O_2$ (510.64)

質量スペクトル: $(M-H)^- = 509$

$(M+Na)^+ = 533$

実施例 1 0 1

N - (4 - フェニルアミノ - フェニルメチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - フェニルアミノ - ベンジルアミンから調製した。

収率: 理論値の57 %

R_f 値: 0.50 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{33}H_{27}N_3O_2$ (497.60)

質量スペクトル : $(M+Na)^+$ = 520
 M^+ = 497

【 0 1 1 2 】

実施例 1 0 2

$N - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルメチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して $3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$ 及び $4 - (モルホリン - 4 - イル) - ベンジルアミン$ から調製した。 10

収率: 理論値の27 %

R_f 値: 0.50 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

$C_{31}H_{29}N_3O_3$ (491.59)

質量スペクトル : $(M+Na)^+$ = 514
 $(M-H)^-$ = 490
 M^+ = 491

実施例 1 0 3

$N - [4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル - カルボニルアミノ) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$ 20

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - (アミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$ 及び $5 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸$ から調製した。

収率: 理論値の 32 %

R_f 値: 0.14 (シリカゲル; 石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 3)

$C_{34}H_{26}F_3N_5O_3$ (609.61)

質量スペクトル : $(M - H)^-$ = 608

【 0 1 1 3 】

実施例 1 0 4

$N - [4 - (1H - ピロール - 2 - イル - カルボニルアミノ) - フェニルメチル - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド]$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - (アミノ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$ 及び $ピロール - 2 - カルボン酸$ から調製した。

収率: 理論値の 14 %

R_f 値: 0.32 (シリカゲル; 石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 3)

$C_{33}H_{25}F_3N_4O_3$ (582.58)

質量スペクトル : $(M - H)^-$ = 581

実施例 1 0 5

$N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - プロプ - 2 - インイル] - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び $N - (アミノ - フェニルメチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド$ 及び $3 - (4 - イソプロピルフェニル) - プロプ - 2 - インイル - アミン$ から調製した。 40

収率: 理論値の41 %

R_f 値: 0.42 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 95:5)

C₃₂H₂₈N₂O₂ (472.59)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 471

(M+Na)⁺ = 495

【 0 1 1 4 】

実施例 1 0 6

N - [4 - (N - メチルピロール - 2 - イル) - カルボニルアミノフェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (4 - アミノ - フェニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及び N - メチルピロール - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。 10

収率: 理論値の58 %

R_f 値: 0.43 (シリカゲル; 石油エーテル/酢酸エチル = 2:3)

C₃₄H₂₇F₃N₂O₃ (596.61)

質量スペクトル : (M+Na)⁺ = 619

M⁺ = 596

実施例 1 0 7

N - (4 ' - メチルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4 ' - フルオロビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (4 ' - メチルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - アミノ - 安息香酸アミド及び 4 ' - フルオロビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。 20

収率: 理論値の74 %

R_f 値: 0.50 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₃₄H₂₇FN₂O₂ (514.60)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 513

(M+Na)⁺ = 537

【 0 1 1 5 】

実施例 1 0 8

N - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸クロリド及び 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - ベンジルアミンから調製した。 30

収率: 理論値の 4 6 %

R_f 値: 0.65 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

C₃₄H₂₅F₃N₂O₂ (550.58)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 549

実施例 1 0 9

N - (4 ' - フルオロビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、 4 - (4 - フルオロフェニル) - ベンジルアミン、 T B T U 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。 40

収率: 理論値の89 %

R_f 値: 0.40 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 19:1)

C₃₃H₂₅FN₂O₂ (500.57)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 499

(M+Na)⁺ = 523

【 0 1 1 6 】

実施例 1 1 0

N - [4 - (ピリジン - 4 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチル - ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、 4 - (ピリジン - 4 - イル) - ベンジルアミン、 T B T U 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。 10

収率: 理論値の 79 %

R_f 値: 0.5 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

C₃₃H₂₄F₃N₃O₂ (551.57)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 550

実施例 1 1 1

N - (4 ' - クロロビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - ベンジルアミン、 T B T U 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。 20

収率: 理論値の 75 %

R_f 値: 0.0.6 (シリカゲル; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

C₃₄H₂₄ClF₃N₂O₂ (585.03)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 583 / 585 (塩素同位元素)

【 0 1 1 7 】

実施例 1 1 2

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) プロピル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 9 3 と同様にしてエタノール中で N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - プロピル - 2 - インイル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及びパラジウム / 活性炭から調製した。

収率: 理論値の99 %

R_f 値: 0.35 (シリカゲル; 石油エーテル/酢酸エチル = 3:2)

C₃₃H₃₁F₃N₂O₂ (544.62)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 543

(M+Na)⁺ = 567

実施例 1 1 3

N - { 4 - [N - メチル - N - (3 - メチルフェニル) アミノ] - フェニルメチル } - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - { 4 - [N - メチル - N - (3 ' - メチルフェニル) アミノ] - フェニルメチル } - 3 - アミノ - 安息香酸アミド及び 4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。 40

収率: 理論値の32 %

R_f 値: 0.60 (シリカゲル; ジクロロメタン / メタノール = 9:1)

C₃₆H₃₀F₃N₃O₂ (593.65)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 592

(M+Na)⁺ = 616

【0118】

実施例114

N - [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - フルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例1fと同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加してN - [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - アミノ - 安息香酸アミド及び4' - フルオロメチルビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の82 %

R_f 値: 0.80 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₆H₃₀FN₃O₂ (555.65)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 554

(M+Na)⁺ = 578

実施例115

N - [4 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - プロピル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例1fと同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加してN - [4 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - プロピル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - アミノ - 安息香酸アミド及び4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の66 %

R_f 値: 0.50 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₆H₃₃F₃N₄O₂ (610.68)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 609

(M+H)⁺ = 611

(M+Na)⁺ = 633

【0119】

実施例116

N - [4 - (イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例1fと同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加してN - [4 - (イミダゾ - [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - フェニルメチル] - 3 - アミノ - 安息香酸アミド及び4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の35 %

R_f 値: 0.65 (シリカゲル; ジクロロメタン/メタノール = 9:1)

C₃₅H₂₅F₃N₄O₂ (590.60)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 589

(M+H)⁺ = 591

(M+Na)⁺ = 613

実施例117

N - [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例1fと同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加してN - [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 1 - イル) - フェニルメチル] - 3 - アミノ - 安息香酸アミド及び4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の60 %

R_f 値: 0.30 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 50:1)

C₃₇H₃₀F₃N₃O₂ (605.66)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 604
(M+Na)⁺ = 628

【 0 1 2 0 】

実施例 1 1 8

N - [4 - (1 - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 7 と同様にしてジクロロメタン中でプロパンホスホン酸シクロ酸無水物及び N - メチルモルホリンを添加して 4 - (1 - メチルベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ベンジルアミン及び 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸から調製した。

収率: 理論値の31 %

R_f 値: 0.70 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₃₆H₂₇F₃N₄O₂ (604.63)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 603
(M+H)⁺ = 605
(M+Na)⁺ = 627

実施例 1 1 9

N - (4 - フェニルカルボニルフェニル) - 3 - (4 ' - メチルビフェニルカルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 1 f と同様にしてテトラヒドロフラン中でトリエチルアミンを添加して N - (4 - フェニルカルボニルフェニル) - 3 - アミノ - 安息香酸アミド及び 4 ' - メチルビフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の90 %

R_f 値: 0.40 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₃₄H₂₆N₂O₃ (510.59)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 509
(M+H)⁺ = 511
(M+Na)⁺ = 533

【 0 1 2 1 】

実施例 1 2 0

N - (4 - フェニルアミノカルボニルアミノ - フェニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

N - (4 - アミノ - フェニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド塩酸塩 500 mg (0.95 ミリモル)、フェニルイソシアネート 0.1 ml (1.05 ミリモル) 及びトリエチルアミン 0.3 ml (2.3 ミリモル) をテトラヒドロフラン 20 ml 中で 3 時間還流させる。溶媒を蒸留して除き、残渣を酢酸エチルに溶解し、2モルの塩酸及び 5 % の炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。合わせた有機抽出液を乾燥させ、蒸発させる。粗生成物をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン / エタノール (1 - 3 %) で溶離する。

収量: 97 mg (理論値の17 %),

R_f 値: 0.29 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 95:5)

C₃₅H₂₇F₃N₄O₃ (608.62)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 607
(M+Na)⁺ = 631

【 0 1 2 2 】

実施例 1 2 1

N - (エトキシカルボニルメチル - アミノカルボニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオ

10

20

30

40

50

ロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、グリシルグリシンエチルエステル、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の 79 %

R_f 値: 0.49 (シリカゲル; 石油エーテル/酢酸エチル = 3:2)

C₂₇H₂₄F₃N₃O₅ (527.50)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 526

(M+H)⁺ = 528

(M+Na)⁺ = 550

10

実施例 1 2 2N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 3 - (9 - オキソフルオレン - 4 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - アミノ - N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 安息香酸アミド、9 - オキソフルオレン - 4 - カルボン酸、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の 33 %

R_f 値: 0.37 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 95:5)

C₃₄H₂₄N₂O₃ (508.58)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 507

(M+Na)⁺ = 531

20

【 0 1 2 3 】

実施例 1 2 3N - (2 - メチル - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、2 - メチルベンジルアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の 82 %

R_f 値: 0.54 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₂₉H₂₃F₃N₂O₂ (488.51)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 487

(M+H)⁺ = 489

(M+Na)⁺ = 511

30

実施例 1 2 4N - [4 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、4 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - ベンジルアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の 36 %

R_f 値: 0.7 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₃H₂₅F₃N₄O₂ (566.58)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 565

(M+H)⁺ = 567

40

【 0 1 2 4 】

実施例 1 2 5N - (2 - ジフルオロメトキシ - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビ

50

エニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、2 - ジフルオロメトキシベンジルアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の80 %

R_f 値: 0.69 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₂₉H₂₁F₅N₂O₃ (540.49)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 539

(M+H)⁺ = 541

(M+Na)⁺ = 563

実施例 126

N - シクロヘキシリメチル - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド 10

実施例 34 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、アミノメチルシクロヘキサン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の87 %

R_f 値: 0.72 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₂₈H₂₇F₃N₂O₂ (480.53)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 479

(M+H)⁺ = 481

(M+Na)⁺ = 503

20

【0125】

実施例 127

N - (9 - フルオレニル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 34 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、9 - アミノフルオレン塩酸塩、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の96 %

R_f 値: 0.75 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₃₄H₂₃F₃N₂O₂ (548.57)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 547

(M+H)⁺ = 549

(M+Na)⁺ = 571

30

実施例 128

N - (2 - アミノカルボニルエチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 34 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、 - アラニンアミド、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の61 %

40

R_f 値: 0.53 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₂₄H₂₀F₃N₃O₃ (455.44)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 454

(M+H)⁺ = 456

【0126】

実施例 129

N - (1 - アミノカルボニル - 2 - フェニル - エチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 34 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、D, L - フェニルアラニンアミド、TBTU 50

U 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の73 %

R_f 値: 0.75 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₀H₂₄F₃N₃O₃ (531.53)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 530
(M+H)⁺ = 532

実施例 1 3 0

N - [4 - (1 , 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - フェニル] - 3 -
(4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、4 - (1 , 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - フェニルアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。 10

収率: 理論値の90 %

R_f 値: 0.77 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₅H₃₁F₃N₂O₄ (600.64)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 599
(M+H)⁺ = 601
(M+Na)⁺ = 623

【 0 1 2 7 】

実施例 1 3 1

N - (1 - フェニルメチルアミノカルボニル - エチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、2 - アミノ - N - ベンジル - プロピオニアミド、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の 73 %

R_f 値: 0 . 74 (シリカゲル; 石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 2)

C₃H₂F₃N₃O₃ (545.56)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 544

実施例 1 3 2

N - (アミノカルボニルメチルアミノカルボニルメチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、H - G₁y - G₁y - NH₂ (グリシルグリシンアミド)、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の 71 %

R_f 値: 0.75 (シリカゲル; 石油エーテル/酢酸エチル = 3:2)

C₂₅H₂₁F₃N₄O₄ (498.46)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 497
(M+H)⁺ = 499

【 0 1 2 8 】

実施例 1 3 3

N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタリン - 1 - イル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタリン - 1 - イルアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。 40

収率: 理論値の72 %

R_f 値: 0.60 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₃₁H₂₅F₃N₂O₂ (514.55)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 513

(M+H)⁺ = 515

実施例 1 3 4

N - (4 - t e r t . プトキシカルボニルアミノメチル - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、4 - (t e r t . プトキシカルボニル - アミノメチル) - ベンジルアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。 10

収率: 理論値の89 %

R_f 値: 0.70 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₃₄H₃₂F₃N₃O₄ (603.64)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 602

(M+Na)⁺ = 626

【 0 1 2 9 】

実施例 1 3 5

N - (3 - t e r t . - プトキシカルボニルアミノ - プロピル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド 20

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、3 - t e r t . - プトキシカルボニル - アミノ - プロピルアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の71 %

R_f 値: 0.50 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₂₉H₃₀F₃N₃O₄ (541.57)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 540

(M+H)⁺ = 542

実施例 1 3 6

N - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド 30

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、N, N - ジメチル - 1, 3 - プロパン - ジアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の26 %

R_f 値: 0.08 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

C₂₆H₂₆F₃N₃O₂ (469.51)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 468

(M+H)⁺ = 470 40

【 0 1 3 0 】

実施例 1 3 7

N - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - ベンジルアミン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の20 %

R_f 値: 0.30 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 50:1)

C₃₇H₃₀F₃N₃O₂ (605.66)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 604

(M+HC₂O)⁻ = 650

(M+H)⁺ = 606

実施例 1 3 8

N - [3 - (6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル - カルボニル) - フェニル] - 4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボン酸アミド

10

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の8 %

R_f 値: 0.50 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 19:1)

C₃₂H₂₇F₃N₂O₄ (560.57)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 559

(M+H)⁺ = 561

(M+Na)⁺ = 583

【 0 1 3 1 】

20

実施例 1 3 9

N - { 3 - [5 - ジメチルアミノメチルカルボニルアミノ - 1 , 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - カルボニル] - フェニル } - 4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボン酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) - 2 - ジメチルアミノ - アセトアミド、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の87 %

R_f 値: 0.70 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

30

C₃₃H₂₉F₃N₄O₃ (586.62)

質量スペクトル : (M-H)⁻ = 585

(M+H)⁺ = 587

実施例 1 4 0

1 : 1 の比の N - [シクロプロピル - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及び N - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - ブチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例 3 4 と同様にしてジメチルホルムアミド中で 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、1 : 1 の比の 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - n - ブチルアミンと C - シクロプロピル - C - (4 - メトキシ - フェニル) - メチルアミンの 1 : 1 混合物、TBTU 及び N - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

収率: 理論値の 18 %

R_f 値: 0 . 80 (シリカゲル; 石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 2)

N - [シクロプロピル - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

C₃₂H₂₇F₃N₂O₃ (544.58)

質量スペクトル : (M+H)⁺ = 545

N - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - ブチル] - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

40

50

$C_{32}H_{29}F_3N_2O_3$ (546.59)
質量スペクトル : $(M + H)^+ = 547$

【0132】

実施例141

N - [1 - (4 - ブロモフェニル)エチル] - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例34と同様にしてジメチルホルムアミド中で3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、1 - (4 - ブロモフェニル)エチルアミン、TBTU及びN - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

$C_{28}H_{23}BrN_2O_2$ (499.41)

質量スペクトル : $(M - H)^- = 497 / 499$ (臭素同位元素)

【0142】

N - [1 - (4 - クロロ - フェニル)エチル] - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例34と同様にしてジメチルホルムアミド中で3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、1 - (4 - クロロフェニル)エチルアミン、TBTU及びN - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

$C_{28}H_{23}ClN_2O_2$ (454.96)

質量スペクトル : $(M - H)^- = 453$

【0133】

実施例143

N - [1 - (2 - ナフチル)エチル] - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例34と同様にしてジメチルホルムアミド中で3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、1 - (2 - ナフチル)エチルアミン、TBTU及びN - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

$C_{32}H_{26}N_2O_2$ (470.57)

質量スペクトル : $(M + Na)^+ = 469$

【0144】

N - {2 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル)フェニル]エチル} - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例34と同様にしてジメチルホルムアミド中で3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、2 - (4' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル)エチルアミン、TBTU及びN - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

$C_{34}H_{28}N_2O_3$ (512.61)

質量スペクトル : $(M - H)^- = 511$

【0134】

実施例145

N - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニル)エチル] - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例34と同様にしてジメチルホルムアミド中で3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、2 - (4 - ベンジルオキシフェニル)エチルアミン、TBTU及びN - エチルジイソプロピルアミンから調製した。

$C_{35}H_{30}N_2O_3$ (526.63)

質量スペクトル : $(M + H)^+ = 527$

【0146】

N - (ベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イルメチル) - 3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

実施例34と同様にしてジメチルホルムアミド中で3 - (ビフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、3, 4 - (メチレンジオキシ) - ベンジルアミン、TBTU及びN -

10

20

40

50

エチルジイソプロピルアミンから調製した。

C₂H₂N₂O₄ (450.49)

質量スペクトル : (M - H)⁻ = 449

【0135】

同様にして、また文献から知られている方法により下記の化合物を調製し得る。

- (1) N - (3, 4 -ジメトキシ -フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド
- (2) N - [3 - (4 -ビフェニリル) - プロブ - 2 - エンイル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド
- (3) N - (4 - アミノメチル - フェニルメチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド 10
- (4) N - [4 - (1, 4 -ジオキサ - スピロ [4, 5] デカ - 8 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド
- (5) N - [4 - (1, 4 -ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4, 5] デカ - 8 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

【0136】

- (6) N - [4 - (4 - オキソシクロヘキシル) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド 20
- (7) N - [4 - (5 -ジメチルアミノピリジン - 2 - イル) - フェニルメチル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド
- (8) N - (2 -ジメチルアミノエチル) - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド
- (9) N - [3 - (4 -ビフェニリル) - プロブ - 2 - インイル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド
- (10) N - [3 - (4 - tert . ブチルフェニル) - プロブ - 2 - インイル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド
- (11) N - [3 - (4 - tert . ブチルフェニル) - プロピル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド 30
- (12) N - [3 - (4 -ビフェニリル) - プロピル] - 3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 -カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド。

【0137】

実施例 147

錠剤当たり活性物質 5 mg を含む錠剤

組成 :

活性物質	5 . 0 m g	
ラクトース - 水和物	7 0 . 8 m g	
微結晶性セルロース	4 0 . 0 m g	
ナトリウムカルボキシメチルセルロース (不溶性になるように架橋されている)	3 . 0 m g	40
ステアリン酸マグネシウム	1 . 2 m g	

調製 :

活性物質を好適な拡散ミキサー中で 15 分間にわたってラクトース - 水和物、微結晶性セルロース及びナトリウムカルボキシメチルセルロースと混合する。ステアリン酸マグネシウムを添加し、更に 3 分間にわたってその他の物質と混合する。

完成混合物を錠剤プレス中で圧縮して刻まれた平らな丸い錠剤を成形する。

錠剤の直径 : 7 mm

錠剤の重量 : 1 2 0 m g

【0138】

実施例 148カプセル当たり活性物質 50 mg を含むカプセル

組成 :

活性物質	50.0 mg
ラクトースー水和物	130.0 mg
トウモロコシ澱粉	65.0 mg
高度に分散された二酸化ケイ素	2.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5 mg

調製 :

トウモロコシ澱粉の一部を適当な量の熱水中で膨潤させることにより澱粉ペーストを調製 10
する。次いでペーストを室温に冷却する。

活性物質を 15 分間にわたって好適なミキサー中でラクトースー水和物及びトウモロコシ
澱粉と予備混合する。澱粉ペーストを添加し、混合物を充分な水と混合して湿った均一な
塊を生成する。湿った塊を 1.6 mm のメッシュサイズを有する篩に通す。篩分けしたグ
ラニュールをラック上で約 55 度 12 時間乾燥させる。

次いで乾燥したグラニュールを 1.2 mm 及び 0.8 mm のメッシュサイズを有する篩に
通す。高度に分散されたシリカを好適なミキサー中で 3 分間にわたってグラニュールと混
合する。次いでステアリン酸マグネシウムを添加し、混合を更に 3 分間続ける。

カプセル充填機を使用して、その完成混合物を空のサイズ 1 硬質ゼラチンカプセルシェル
に詰める。 20

【 0139 】

実施例 149錠剤当たり活性物質 200 mg を含む錠剤

組成 :

活性物質	200.0 mg
ラクトースー水和物	167.0 mg
微結晶性セルロース	80.0 mg
ヒドロキシプロピル - メチルセルロース、型 2910	10.0 mg
ポリ - 1 - ビニル - 2 - ピロリドン	20.0 mg
(不溶性になるように架橋されている)	
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

【 0140 】

調製 :

H P M C を熱水中で分散させる。冷却後、その混合物が透明な溶液を生じる。

活性物質を好適なミキサー中で 5 分間にわたってラクトースー水和物及び微結晶性セルロ
ースと予備混合する。H P M C 溶液を添加し、均一な湿った組成物が得られるまで混合を
続ける。湿った組成物を 1.6 mm のメッシュサイズを有する篩に通す。篩分けたグラニ
ュールをラック上で約 55 度 12 時間乾燥させる。 30

次いで乾燥したグラニュールを 1.2 mm 及び 0.8 mm のメッシュサイズを有する篩に
通す。ポリ - 1 - ビニル - 2 - ピロリドンを好適なミキサー中で 3 分間にわたってグラニ
ュールと混合する。次いでステアリン酸マグネシウムを添加し、混合を更に 3 分間続ける
。

その完成混合物を錠剤プレス中で圧縮して細長い錠剤 (16.2 x 7.9 mm) を成形す
る。

錠剤の重量 : 480 mg

10

20

30

40

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/04403 A1(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 233/92,
C07D 231/12, 213/56, 215/66, A61K 31/67, A61P 9/1088400 Biberach (DE), DAHMANN, Georg (DE/DE);
Bahnhostrasse 14, 88418 Atenweiler (DE)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07627

(81) Bestimmungsstaaten (international): AF, AG, AI, AM, AT,
AL, AZ, BA, BR, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TI, TM, TR, TU, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juli 2001 (04.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 33 337.0 8. Juli 2000 (08.07.2000) DE(71) Amtlicher (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ROHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE)(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, TZ, UG, ZW),
euroisches Patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TI,
TMA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GR, IE, IL, LU, MC, NL, PL, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BI, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

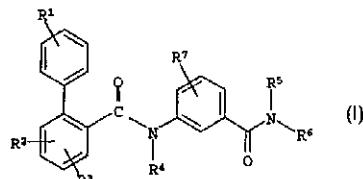
(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PRIEPKE, Henning
[DE/DE]; Birkhainer Strasse 11, 88447 Wartburga
(DE); HADEL, Norbert [DE/DE]; Maderweg 12,
88443 Schwenningen (DE); THOMAS, Leo [DE/DE];
Georg-Schinken-Strasse 221, 88400 Biberach (DE);
MARK, Michael [DE/DE]; Hugo-Häring-Strasse 50,Vorlänglich:
mit Internationaler Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gesetze verwiesen.

(54) Titel: BIPHENYLCARBOXYLIC ACID AMIDES, PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: BIPHENYLCARBONSÄUREAMIDE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

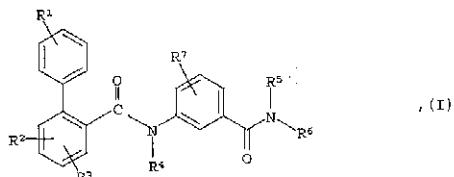


(57) Abstract: The invention relates to substituted piperazine derivatives of general formula (I), wherein R¹ to R⁷ have the meanings given in claim no. 1, isomers thereof and salts thereof, especially physiologically compatible salts thereof, which represent valuable inhibitors of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP). The invention also relates to medicaments containing these compounds and to the use and production of the same.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R¹ bis R⁷ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

Biphenylcarbonsäureamide, ihre Herstellung und ihre Verwendung
als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Biphenylcarbonsäureamide der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R¹, R² und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₁₀-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C₁₋₁₀-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₁₀-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₁₀-Alkyl)-aminogruppe,

- 2 -

wobei R¹ und R² in ortho,ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe darstellen können,

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe und

R⁶ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-cycloalkyl-aminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Arylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylamino-, Heteroarylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-(C₁₋₆-alkoxy)-carbonylaminogruppe,

einen Aryl-, Aryl-carbonyl-aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy-aryl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-arylrest,

einen Heteroarylrest,

- 3 -

einen durch einen Heteroarylrest substituierten Arylrest,

einen C₁₋₇-Cycloalkyl- oder C₁₋₇-Cycloalkyl-arylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, oder

einen Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylrest,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch einen C₁₋₅-Cycloalkylrest oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte geradkettige C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal

durch einen Aryl- oder Heteroarylrest,

durch einen Aryl-C≡C-, Heteroaryl-C≡C-, Aryl-CH=CH- oder Heteroaryl-CH-CH- Rest,

- 4 -

durch einen Arylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome mit einem Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Heteroarylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder, im Fall eines 5-gliedrigen Heteroarylrestes, auch über ein Iminostickstoffatom und ein benachbartes Kohlenstoffatom mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Arylrest, der

durch einen Aryl- oder Heteroarylrest,

durch einen C₁₋₅-Cycloalkylrest oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können oder

wobei jeweils die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 eines 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Ringes durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylenedioxygruppe oder durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein können oder

wobei jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Ringes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₅-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₅-alkyl-carbonyl)-, C₁₋₅-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

- 5 -

oder durch eine Phenylaminosulfonyl- oder Phenylsulfonylaminogruppe

substituiert ist,

durch einen C₁₋₇-Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₈-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₉-Alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine Heteroarylcarbonylamino-aryl-, Heteroarylamino-carbonyl-aryl-, Heteroarylcarbonyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-aryl- oder Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine geradkettige oder verzweigte C₄₋₇-Alkyl-carbonyl-amino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₄₋₇-cycloalkyl-carbonylamino-arylgruppe,

durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylamino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkyl-carbonylamino-arylgruppe,

durch eine Cycloalkylenimino-carbonylamino-aryl- oder Cycloalkylenimino-carbonyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-arylgruppe, in

- 6 -

denen der Cycloalkyleniminoteil jeweils 4- bis 7-gliedrig ist,

durch eine Aryl-aminocarbonylamino-arylgruppe, in der ein oder beide Amino-Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Cycloalkyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Heteroaryl-oxycarbonyl-, Aryl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder Hetero-aryl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-gruppe oder

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aryl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige oder verzweigte C₂₋₆-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkoxygruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbo-nylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hetero-arylcarbonylamino-gruppe

substituiert ist,

oder R⁸ und R⁹ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann,

- 7 -

R^2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Nitro- oder Aminogruppe,

wobei unter einem vorstehend genannten Arylrest ein Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylrest zu verstehen ist,

unter einem vorstehend genannten Heteroarylrest ein über ein Stickstoff- oder Kohlenstoffatom verknüpfter 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, der

eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom,

eine Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder ein über ein Kohlenstoffatom verknüpfter 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, zu verstehen ist,

und wobei an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Ringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Iminostickstoffatom und ein benachbartes Kohlenstoffatom als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

ein an ein Stickstoffatom der vorstehend genannten 5-gliedrigen monocyclischen oder kondensierten Heteroarylreste gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-

C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

alle vorstehend genannten Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe, durch eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -alkyl-, Phenyl-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, tert.Butoxycarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-amino-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-amino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-amino-, Phenylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-amino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)amino-carbonylgruppe, durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe oder eine Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten oder heteroaromatischen Molekülteilen, durch einen der vorstehend genannten Substituenten und einen Sustituenten ausgewählt aus der der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, C_{1-3} -Alkyl, Trifluormethyl, C_{1-3} -Alkoxy, Hydroxy und Amino auch disubsti-

- 9 -

tuiert sein können, wobei zwei benachbarte Wasserstoffatome in einer Phenygruppe oder einem in den vorstehend definierten Gruppen enthaltenen Phenylteil auch durch eine Methylendioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können, oder durch drei Substituenten ausgewählt aus Fluor-, Chlor- und Bromatomen und C₁₋₃-Alkylgruppen auch trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und vorstehend genannte Phenylgruppen oder Phenylteile ihrerseits jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

in allen vorstehend genannten 4-bis 7-gliedrigen Cycloalkylenimino gruppen der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylenimino gruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino gruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C₁₋₃-Alkyl- und Alkoxygruppen, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

zusätzlich eine in den vorstehend genannten Resten vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und somit in Form eines Prodrugrestes vorliegen kann,

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxy carbonylgruppe wie die Methoxy carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzylloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R₆CO-O-(R₂CR₃)-O-CO-Gruppe, in der,

R₆ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R₆CO-O-(R₂CR₃)-O-Gruppe, in der R₆ bis R₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

- 11 -

Des Weiteren schließen die bei der Definition der vor- und nachstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein, sofern nichts anderes erwähnt wurde.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R¹ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R¹ und R² in ortho-, ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe,

R³, R⁴ und R⁵ die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R⁶ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-cycloalkylaminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrestes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

- 12 -

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Phenylamino-, 1-Naphthylamino- oder 2-Naphthylaminogruppe,

eine C₁₋₄-Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylamino-Gruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Phenylcarbonyl-phenyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkyl-phenylgruppe, die in den aromatischen Teilen jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Acetylamino-, Benzoylamino-, Acetyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine Heteroarylgruppe oder eine Heteroaryl-phenylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-phenylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können oder

in einem Cyclopentylrest oder Cyclohexylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der

- 13 -

Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können,

eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte geradkettige C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal

durch eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Benzyloxy-, Aminomethyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)amino-carbonyl-, 2,2,2-Trifluorethylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe, in denen zwei benachbarte Wasserstoffatome auch durch eine Methylendioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe,

durch einen Phenyl-C≡C- oder Phenyl-CH=CH- Rest, die im Phenylteil jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Dimethylamino-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

- 14 -

durch eine über ein Kohlenstoffatom oder im Fall der beiden erstgenannten Gruppen auch über ein Stickstoffatom gebundene Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinoxalinyl- oder Chinazolinylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine C₁₋₄-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist,

durch einen C₅₋₆-Cycloalkylrest oder eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können oder

wobei jeweils die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 eines 5-gliedrigen oder in Position 4 eines 6-gliedrigen Ringes durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylenoxygruppe oder durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein können oder

wobei die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6-gliedrigen Ringes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alk-oxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylaminosulfonylphenyl- oder Phenylsulfonylaminophenylgruppe,

durch einen C₁₋₄-Cycloalkylrest, wobei

- 15 -

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-phenyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylamino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylamino-phenyl-, C₁₋₃-Cycloalkyl-aminocarbonyl-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-Cycloalkyl-aminocarbonyl-phenyl-, Heteroarylcarbonylamino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroaryl-carbonylamino-phenyl-, Pyrrolidinocarbonyl-amino-phenyl-, Piperidinocarbonyl-amino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidinocarbonyl-amino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidinocarbonyl-amino-phenyl-, Phenylaminocarbonylamino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylamino-phenyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylamino-phenylgruppe,

durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Phenoxy-carbonyl- oder Heteroaryl-oxycarbonylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Benzyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige C₂₋₃-Alkylgruppe, die terminal

- 16 -

durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Phenoxy- oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxygruppe oder
 durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-,
 C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkyl-carbo-
 nylamino-, Phenylcarbonylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)phenylcar-
 bonylamino- gruppe

substituiert ist,

oder R^5 und R^6 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom
 eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem ge-
 gebenenfalls durch ein oder zwei C_{1-3} -Alkoxygruppen, durch
 eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Acetylamino-, Aminomethyl-
 carbonylamino- oder Dimethylaminomethylcarbonylamino- gruppe
 substituierten Phenylring kondensiert sein können,

oder eine Piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholino- gruppe,
 wobei das Stickstoffatom in 4-Stellung der Piperazinogruppe
 durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-,
 C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl- oder Phenylaminocarbonylgruppe
 substituiert sein kann, und

R^7 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine
 C_{1-3} -Alkylgruppe, eine Nitro- oder Aminogruppe bedeuten,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, unter einer vor-
 stehend genannten Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst
 gegebenenfalls durch bis zu drei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte
 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidi-
 nyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, 4-Pyri-
 dazinyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Furyl-,
 3-Furyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazo-
 lyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-,
 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl-, [1,2,3]-Thiadiazolyl-

- 17 -

zol-4-yl-, Benzimidazol-2-yl-, Benzimidazol-5-yl-, oder
Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl-Gruppe zu verstehen ist und

alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen,
aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlen-
stoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-
oder Bromatom, durch eine Cyanogruppe oder durch eine gerad-
kettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe
substituiert sein können,

oder/und ein an ein Stickstoffatom einer Heteroarylgruppe oder
heteroaromatischen Molekülteils gebundenes Wasserstoffatom
durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe
ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren
Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen For-
mel I sind diejenigen, in denen

R¹ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Al-
kyl- oder Trifluormethylgruppe,

R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R¹ und R² in ortho-, ortho'-Position des Biphenylrestes der
Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe,

R³ und R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R⁶ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylphenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte geradkettige C₁₋₅-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Phenylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-Gruppe substituiert sein kann,

durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl- oder 1H-Benzimidazol-2-ylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, 4-Pyridazinyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl-, [1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-, Benzimidazol-2-yl- oder Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-ylgruppe substituiert ist, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Dimethylamino- oder C₁₋₇-Cycloalkylgruppe substituiert sein können,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine gegebenenfalls mit einer Phenylgruppe kondensierten Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe substituiert ist,

durch einen Phenyl-C≡C-Rest, der im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

- 19 -

durch eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylamino-carbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte 4-Piperidinylgruppe,

durch eine in den terminalen Phenylteilen gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonyl-amino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-carbonyl-phenylgruppe oder

durch eine Heteroaryl-carbonylamino-phenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroaryl-carbonylamino-phenylgruppe, wobei der Heteroarylteil ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazinyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 5-Pyrimidinyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 1-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl und [1,2,3]-Thiadiazol-4-yl, wobei ein an ein Stickstoffatom eines heteroaromatischen Restes gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Kohlenstoffatom eines heteroaromatischen Restes gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

substituiert ist, und

R⁷ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeuten,

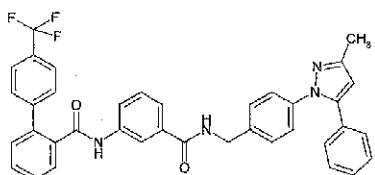
wobei alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen, aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₃-Alkyl-gruppe, durch eine Cyano- oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

- 20 -

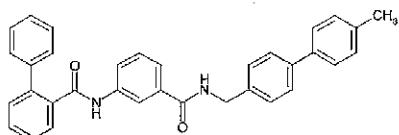
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

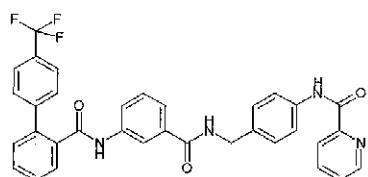


(b) N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

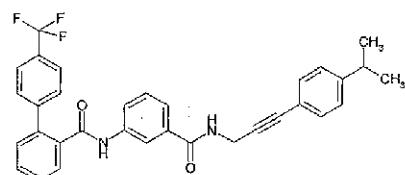


(c) N-[4-(Pyridin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid,

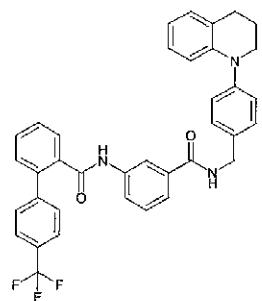
- 21 -



(d) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoic acid amide und



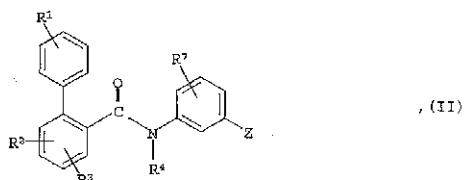
(e) N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoic acid amide



sowie deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R¹ bis R⁴ und R⁷ wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



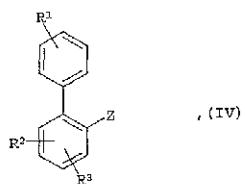
in der
R⁵ und R⁶ wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel III in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen

- 23 -

-10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels, z. B. Propanphosphonsäurecycloanhydrid oder 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

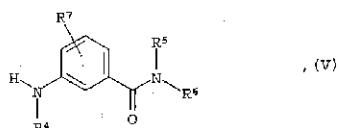
b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z eine
Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe
darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

- 24 -



in der
 R^4 und R^7 wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung kann entsprechend den vorstehend bei Verfahren (a) genannten Bedingungen erfolgen.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorben-

- 25 -

zol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäure-isobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten

Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäure-isobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Amidierung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäure-isobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-py-

ridin, *N,N'*-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetra-chlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert.Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. - Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Iso-

mere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2-asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerenentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrellnung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

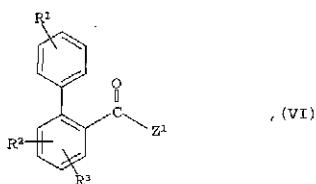
- 30 -

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

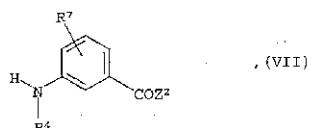
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind und Z¹ eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

- 31 -



in der R⁴ bis R⁷ wie eingangs erwähnt definiert sind und Z² ein Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

Die Amine der allgemeinen Formel III, in denen R⁶ einen Heteroaryl-arylrest oder eine Heteroaryl-aryl-C₁₋₆-alkylgruppe darstellt, können beispielsweise durch Aufbau des heteroaromatischen Ringes aus geeignet substituierten Aryl- oder Aryl-C₁₋₆-alkyl-Edukten, etwa durch Kondensationsreaktionen mit geeigneten Dicarbonylverbindungen, hergestellt werden.

Die Biphenyl-2-carbonsäuren gemäß der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt oder lassen sich mittels literaturbekannter Verfahren aus entsprechenden Biphenyl-Edukten herstellen.

Die 3-Amino-benzoësäureamide gemäß der allgemeinen Formel VI sind ebenfalls literaturbekannt oder lassen sich in einfacher Weise aus gegebenenfalls substituierten 3-Aminobenzoësäuren durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen herstellen.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise wurden die erfundungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solutibilisierte Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400 μ M Phosphatidylcholin, 75 μ M Cardiolipin und 10 μ M [14 C]-Triolein (68,8 μ Ci/mg). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5 μ M Triolein und 15 μ M [3 H]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultrabeschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultrabeschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestoppt. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500 μ l einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radiaaktivität von [3 H] und [14 C] wurde durch Flüssigkeits-Szintillations-Messung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglycerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen Test IC₅₀-Werte \leq 100 μ M.

Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein E

- 33 -

(apoB) -haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenker, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsbiosynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Resorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser-/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamida. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril

Eine Lösung aus 20.0 g (0.118 mol) 4-Cyanophenylhydrazin und 19.1 g (0.118 mol) Benzoylacetin in 600 ml Methanol wird mit 16.7 ml Triethylamin versetzt und zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan/Wasser verteilt und die vereinigten organischen Extrakte getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 22.2 g (73% der Theorie),

R_f -Wert: 0.9 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

$C_{17}H_{13}N_3$ (259.31)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 260$

b. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin

22.2 g (0.086 mol) 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril werden in 660 ml methanolischem Ammoniak gelöst und nach Zugabe von Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Methanol = 4:1 eluiert wird.

Ausbeute: 22 g (97 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

$C_{17}H_{13}N_3$ (263.35)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 264$

$M^+ = 263$

c. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureethylester

1.6 g (9.9 mmol) 3-Aminobenzoësäureethylester werden in 80 ml Tetrahydrofuran und 2.8 mol (20 mmol) Triethylamin vorgelegt, eine Lösung aus 2.3 g (9.9 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid wird zugetropft und 1 Stunde nachgerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester/Wasser verteilt, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft.

- 35 -

Ausbeute: 3.5 g (98 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

d. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure
 3.5 g (9.7 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure-
 restylester werden in 100 ml Methanol und 15 ml 2 molare Na-
 tronlauge 1 Stunde bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird
 abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit 2 mo-
 larer Salzsäure angesäuert. Ausgefallenes Produkt wird ab-
 gesaugt.

Ausbeute: 3.2 g (99% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

e. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäurechlorid
 490 mg (1.5 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoë-
 säure werden in 5 ml Thionylchlorid unter Zusatz von 3
 Tropfen Dimethylformamid 1 Stunde gerührt. Anschließend wird
 eingedampft und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.
 Ausbeute: 518 mg (100% der Theorie).

f. N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-
 methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Ein Gemisch aus 518 mg (1.5 mmol) 3-(4'-Methylbiphenyl-2-car-
 bonylamino)-benzoësäurechlorid, 390 mg (1.5 mmol) 4-(3-Methyl-
 5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin und 0.7 ml (5 mmol)
 Triethylamin werden in 20 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde gerührt.
 Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an
 Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol
 0-4 % eluiert wird.
 Ausbeute: 340 mg (40% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
 $C_{30}H_{32}N_4O_2$ (576.70)
 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 577
 $(M-H)^-$ = 575
 $(M+Na)^+$ = 599

Beispiel 2

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₃₈H₂₉F₃N₃O₂ (630.67)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 631

(M-H)⁻ = 629

(M+Na)⁺ = 653

Beispiel 3

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(bi-phenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₃₇H₃₀N₃O₂ (562.67)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 563

(M-H)⁻ = 561

(M+Na)⁺ = 585

Beispiel 4

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-fluorobiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Fluorobiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-

- 37 -

pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 50:1)

C₃₇H₃₃FN₄O₂ (580.66)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 579

(M+Na)⁺ = 603

Beispiel 5

N-[4-(N-Methyl-N-phenylaminocarbonyl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäurechlorid und 4-Amino-N-methyl-N-phenyl-benzoësäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₄₆H₃₉F₃N₃O₃ (607.64)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 608

(M-H)⁻ = 606

(M+Na)⁺ = 630

Beispiel 6

N-[4-(N-Methyl-N-phenylaminocarbonyl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäurechlorid und 4-Amino-N-methyl-N-phenyl-benzoësäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin

Ausbeute: 35 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₃₅H₃₃N₃O₃ (539.64)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 540

(M-H)⁻ = 538

(M+Na)⁺ = 562

- 38 -

Beispiel 7N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Eine Lösung aus 0.3 g (0.8 mmol) 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 0.1 g (0.8 mmol) 4-Phenyl-benzylamin und 0.5 ml (4.6 mmol) N-Methylmorpholin in 25 ml Dichlormethan wird bei -10°C mit 0.9 ml (1.6 mmol) Propanphosphonsäurecycloanhydrid (50 Gewichts-% in Essigester) versetzt und 2 Stunden unter Kühlung geführt. Der Ansatz wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 100% Dichlormethan bis Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 20:77.5:2.5 eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (47 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₄H₂₅F₃N₂O₅ (550.58)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 549

Beispiel 8N-(Pyridin-3-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 3-Picolylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 81 % der Theorie

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₄H₂₆F₃N₂O₅ (475.47)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 474

Beispiel 9N-(2-Phenylethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 2-Phenylethylamin in

- 39 -

Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 60 % der Theorie

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₈H₃₃F₃N₂O₄ (488.51)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 487

Beispiel 10

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Benzoylamino-phenylmethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₄₄H₄₁F₃N₂O₄ (525.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 524

Beispiel 11

N-(2-Acetylamino-ethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und N-(2-Amino-ethyl)-acetamid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 41 % der Theorie

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₄₂H₄₁F₃N₂O₄ (469.46)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 468

Beispiel 12

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

- 40 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Benzoylamino-phenylmethyamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 30 % der Theorie

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₄H₂₂F₃N₂O₃ (593.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 592

Beispiel 13

N-Phenyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und Anilin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 59 % der Theorie

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₂H₂₀F₃N₂O₂ (460.46)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 459

(M+Na)⁺ = 483

Beispiel 14

N-Methyl-N-propyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und N-Methyl-propylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 44 % der Theorie

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₅H₂₄F₃N₂O₂ (440.47)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 439

Beispiel 15N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und β -Alanin-ethylester in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 11 % der Theorie

R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{26}H_{23}F_3N_2O_4$ (484.48)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 483$
 $(M+Na)^+ = 507$

Beispiel 16N-tert.Butoxycarbonylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und Hydrazinoameisen-säure-tart.butylester in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{26}H_{24}F_3N_2O_4$ (499.49)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 498$

Beispiel 17N-Phenylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und Phenylhydrazin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 8 % der Theorie

R_f -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 42 -

 $C_{27}H_{26}F_3N_3O_4$ (475.47)Massenspektrum: $(M-H)^- = 474$
 $(M+Na)^+ = 498$ Beispiel 18 N -(N -tert.Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamidHergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und N -tert.Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N -Methylmorpholin.

Ausbeute: 38 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{32}H_{34}F_3N_3O_4$ (581.64)Massenspektrum: $(M-H)^- = 580$
 $(M+Na)^+ = 604$ Beispiel 19 N -Phenylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamidHergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und Benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N -Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{28}H_{24}F_3N_2O_2$ (474.49)Massenspektrum: $(M-H)^- = 473$
 $(M+Na)^+ = 497$ Beispiel 20 N -(Biphenyl-2-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

- 43 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 2-Phenyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanolhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 65 % der Theorie

R_f-Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₁H₂₅F₃N₂O₂ (550.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 549
(M+Na)⁺ = 573

Beispiel 21

N-Propyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und Propylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanolhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 33 % der Theorie

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₁H₂₃F₃N₂O₂ (426.44)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 425
(M+Na)⁺ = 449

Beispiel 22

N-Ethoxycarbonylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und Glycinethylesterhydrochlorid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanolhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₈H₃₁F₃N₂O₄ (470.45)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 469
(M+Na)⁺ = 493

Beispiel 23

N-Dimethylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und N,N-Dimethylhydrazin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₃H₂₆F₃N₂O₃ (427.43)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 426

(M+H)⁺ = 428

(M+Na)⁺ = 450

Beispiel 24

N-Phenylmethyl-N-methyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und N-Methyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 95 % der Theorie

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₃H₂₄F₃N₂O₃ (488.51)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 487

(M+Na)⁺ = 511

Beispiel 25

N-[4-(Phenylmethyl)-phenyl]-3-(4-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und 3-Amino-N-(4-benzyl-phenyl)-benzoësäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

- 45 -

Ausbeute: 83 % der Theorie,
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
 $C_{18}H_{22}N_2O_2$ (496.61)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 495$

Beispiel 26

N-(Biphenyl-3-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 3-Phenylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclonhydrid und N-Methylmorpholin.
 Ausbeute: 58 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
 $C_{24}H_{25}F_3N_2O_2$ (550.59)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 549$
 $(M+Na)^+ = 573$

Beispiel 27

N-[4-(1H-Imidazol-2-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid-hydrochlorid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(1H-Imidazol-2-yl)benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclonhydrid und N-Methylmorpholin.
 Ausbeute: 96 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)
 $C_{20}H_{24}N_4O_2 \times HCl$ (472.54/509.01)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 473$

Beispiel 28

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

- 46 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonyl-amino)-benzoësäure und 4-Phenylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 86 % der Theorie

R_f -Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (482.59)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 481$

$(M+H)^+ = 483$

$(M+Na)^+ = 505$

Beispiel 29

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(4-Hydroxyphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 6 % der Theorie

R_f -Wert: 0.88 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{23}H_{26}N_2O_3$ (498.59)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 497$

$(M+Cl)^- = 533/35$ (Chlorisotop)

Beispiel 30

N-(Piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid-trifluoracetat

0.2 g (0.27 mmol) N-(N-tert.Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid werden in 30 ml Dichlormethan und 3 ml Trifluoressigsäure 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 0.2 g (98 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{27}H_{30}F_3N_2O_5$ x CF_3COOH (481.52/595.55)

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 47 -

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 482Beispiel 31

N-[N-(N-Methyl-N-phenylaminocarbonyl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1F aus N-(Piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid-trifluoracetat und N-Methyl-N-phenyl-carbamoylchlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

 R_f -Wert: 0.57 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{29}H_{33}F_3N_4O_2$ (614.67)Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 613Beispiel 32

N-[4-(3-Methyl-5-tert.butyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(5-tert.-Butyl-3-methyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 53 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1) $C_{29}H_{33}F_3N_4O_2$ (610.69)Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 609 $(M+H)^+$ = 611 $(M+Na)^+$ = 633Beispiel 33

N-Methyl-N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und N-Methyl-N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-

- 48 -

y1)-phenylmethyl]-3-amino-benzoësäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 9:1)

$C_{35}H_{34}N_4O_2$ (590.73)

Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 589

$(M+H)^+$ = 591

Beispiel 34

N-(Pyridin-3-yl-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

3.2 mg (10 μ mol) 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure werden in 0.4 ml Dimethylformamid vorgelegt und nach Zugabe von 1.6 mg (15 μ mol) 3-Picolyamin, 3.9 mg (12 μ mol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU) und 7 mg (50 μ mol) N-Ethyl-diisopropylamin 12 Stunden gerührt. Die Lösung wird eingedampft.

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{26}H_{21}N_3O_2$ (407.47)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 408

Beispiel 35

N-Phenyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, Anilin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{26}H_{20}N_3O_2$ (392.46)

Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 415

Beispiel 35

- 49 -

N-tert-Butyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, tert-Butylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.
 R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)
 $C_{24}H_{28}N_2O_3$ (372.47)
 Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 395

Beispiel 37

N-Hydroxyethyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 2-Aminoethanol, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.
 R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)
 $C_{22}H_{26}N_2O_3$ (360.41)
 Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 383

Beispiel 38

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, N,N-Dimethylethylendiamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.
 R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)
 $C_{24}H_{28}N_2O_3$ (387.48)
 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 386
 M^+ = 387

Beispiel 39

N-(2-Carboxy-ethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid-natriumsalz
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, β -Alanin, TBTU, Natronlauge und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 50 -

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{23}H_{18}NaN_2O_4$ (410.41), freie Säure $C_{23}H_{20}N_2O_4$ (388.42)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 387

Beispiel 40

N -(4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.
 Ausbeute: 18 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{24}H_{21}F_3N_2O_2S$ (558.58)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 557
 $(M+H)^+$ = 559
 $(M+Na)^+$ = 581

Beispiel 41

N -(4-Phenylaminosulfonyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Aminomethyl-N-phenylbenzolsulfonamid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.
 Ausbeute: 73 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{24}H_{25}F_3N_2O_4S$ (629.66)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 628
 $(M+H)^+$ = 630
 $(M+Na)^+$ = 652

Beispiel 42

- 51 -

N-(4-Piperidin-1-yl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Piperidin-1-yl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 47 % der Theorie

R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₃H₃₀F₃N₂O₂ (557.61)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 556
(M+Na)⁺ = 580

Beispiel 43N-(4-Phenylsulfonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Phenylsulfonylamino-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₄H₂₆F₃N₂O₃S (629.66)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 628
(M+H)⁺ = 630
(M+Na)⁺ = 652

Beispiel 44N-[4-(2-Methyl-pyrrol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(2-Methyl-pyrrol-1-yl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 52 -

 $C_{32}H_{26}F_3N_2O_2$ (553.58)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 552$
 $(M+H)^+ = 554$
 $(M+Na)^+ = 576$

Beispiel 45 $N-(2'$ -Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(2-Methylphenyl)benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 21 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{32}H_{26}F_3N_2O_2$ (564.60)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 563$
 $(M+Na)^+ = 587$

Beispiel 46 $N-(4$ -tert. Butyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-tert. Butyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 53 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.69 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{32}H_{26}F_3N_2O_2$ (530.59)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 529$
 $(M+Na)^+ = 553$

Beispiel 47 $N-(4$ -Isopropyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 53 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Isopropylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 58 % der Theorie

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{21}H_{27}F_3N_2O_2$ (516.56)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 515$
 $(M+Na)^+ = 539$

Beispiel 48

N-(4-Brom-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Brombenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 51 % der Theorie

R_f -Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{20}H_{25}BrF_3N_2O_2$ (553.38)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 551/53$ (Bromisotope)
 $(M+Na)^+ = 575/77$ (Bromisotope)

Beispiel 49

N-(4-Trifluormethyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Trifluormethyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 48 % der Theorie

R_f -Wert: 0.63 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{20}H_{26}F_6N_2O_2$ (542.48)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 541$
 $(M+Na)^+ = 565$

Beispiel 50N-(4-Acetylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Acetylaminobenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 38 % der Theorie

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{26}H_{24}F_3N_2O_2$ (531.53)

Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 554

Beispiel 51N-(1H-Benzimidazol-2-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbi-phenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 2-(aminomethyl)-benzimidazol in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 19 % der Theorie

R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{26}H_{21}F_3N_2O_2$ (514.51)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 513

$(M+H)^+$ = 515

Beispiel 52N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(4'-Methylphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 21 % der Theorie

- 55 -

 R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{28}H_{27}F_3N_2O_2$ (564.61)Massenspektrum: $(M-H)^- = 563$ $(M+Na)^+ = 587$ Beispiel 53N-(4-Methyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Methylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclononyldimid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 82 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{29}H_{28}F_3N_2O_2$ (488.51)Massenspektrum: $(M-H)^- = 487$ $(M+Na)^+ = 511$ Beispiel 54N-(Biphenyl-4-methyl)-2-methyl-5-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Biphenyl-2-carbonsäurechlorid und N-(Biphenyl-4-methyl)-2-methyl-5-amino-benzoësäureamid in Tetrahydrofuran und Triethylamin.

Ausbeute: 92 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{34}H_{28}N_2O_2$ (496.61)Massenspektrum: $(M-H)^- = 495$ $(M+Na)^+ = 519$ Beispiel 55N-(Biphenyl-4-methyl)-4-methyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

- 56 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-4-methyl-benzoësäure und Biphenyl-4-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 30 % der Theorie

R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{34}H_{32}N_2O_2$ (496.61)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 495$

Beispiel 56

N-(Naphthalin-2-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und Naphthalin-2-yl-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 50 % der Theorie

R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{33}H_{23}F_3N_2O_2$ (524.54)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 523$

$(M+H)^+ = 525$

$(M+Na)^+ = 547$

Beispiel 57

N-[4-(N-Methyl-N-cyclohexyl-aminocarbonyl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(N-Methyl-N-cyclohexyl-aminocarbonyl)-phenylmethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 72 % der Theorie

R_f -Wert: 0.61 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{35}H_{38}N_2O_2$ (545.68)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 544$

$(M+Na)^+ = 568$

Beispiel 58

N-[4-(N-Methyl-N-phenylcarbonyl-amino)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(N-Methyl-N-phenylcarbonyl-amino)-phenylmethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 37 % der Theorie

R_f -Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{30}H_{29}N_3O_3$ (539.64)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 538$

$(M+H)^+ = 540$

$(M+Na)^+ = 562$

Beispiel 59

N-(4-Brom-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-Brom-benzylamin, TBTU und N-Ethylidiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{27}H_{21}BrN_3O_3$ (485.38)

Massenspektrum: $(M+Na)^+ = 507/509$ (Bromisotope)

Beispiel 60

N-(1H-Benzimidazol-5-ylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und (1H-Benzimidazol-5-yl)-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 93 % der Theorie

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 58 -

 R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{25}H_{21}F_3N_2O_2$ (514.51)Massenspektrum: $(M-H)^- = 513$ $(M+Na)^+ = 537$ Beispiel 61N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(4-Methylphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 47 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{14}H_{20}N_2O_2$ (496.61)Massenspektrum: $(M-H)^- = 495$ $(M+Na)^+ = 519$ Beispiel 62N-(2'-tert.Butoxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(2-tert.Butoxyphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.81 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{32}H_{31}F_3N_2O_4$ (650.70)Massenspektrum: $(M-H)^- = 649$ $(M+Na)^+ = 673$ Beispiel 63N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

- 59 -

Hergestellt analog Beispiel 30 aus N-(2'-tert.Butoxycarbonyl-biphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-benzoësäureamid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 95 % der Theorie

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₃H₃₉F₃N₂O₄ (594.59)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 593

Beispiel 64

N-(4-Aminophenyl)methyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-Amino-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid und anschließende Behandlung mit verdünnter HCl.

Ausbeute: 24 % der Theorie

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9.5:0.5)

C₂₂H₂₂F₃N₂O₂ x HCl (489.50/525.96)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 488

(M+Na)⁺ = 512

(M+Cl)⁺ = 524/26 (Chlorisotope)

Beispiel 65

N-[4-(N-Methyl-N-cyclohexylcarbonyl-amino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(N-Methyl-N-cyclohexylcarbonyl-amino)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 49 % der Theorie

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₀H₃₄F₃N₂O₄ (613.68)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 612

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 60 -

Beispiel 66N-(1-Phenyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und (1-Phenyl-piperidin-4-yl)-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 50 % der Theorie

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₃H₂₀F₃N₂O₂ (557.62)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 556
(M+Na)⁺ = 580

Beispiel 67N-[3-Methyl-4-(phenylcarbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 3-Methyl-4-(phenylcarbonylamino)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 89 % der Theorie

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₃H₂₀F₃N₂O₃ (607.63)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 606

Beispiel 68N-(4-Cyclohexylcarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Cyclohexancarbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 6 % der Theorie

R_f-Wert: 0.87 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 61 -

$C_{35}H_{32}F_3N_2O_3$ (599.65)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 598

Beispiel 69

N -(4-tert-Butoxycarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N -(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Pivalinsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 46 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)
 $C_{35}H_{30}F_3N_2O_3$ (573.62)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 572

Beispiel 70

N -(Naphthalin-1-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 1-Aminomethyl-naphthalin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanephosphonsäurecycl-anhydrid und N -Methylmorpholin.
 Ausbeute: 53 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{32}H_{28}F_3N_2O_3$ (524.54)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 523
 $(M+Na)^+$ = 547

Beispiel 71

N -(3-Phenyl-prop-2-in-ylamino)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 3-Phenyl-prop-2-in-ylamin

- 62 -

in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 54 % der Theorie

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₃₁F₃N₂O₂ (498.51)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 497

(M+Na)⁺ = 521

Beispiel 72

N-(Biphenyl-4-methyl)-N-methyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und N-Methyl-4-phenylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 92 % der Theorie

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₂₇F₃N₂O₂ (564.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 563

Beispiel 73

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(6-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 6-Methyl-biphenyl-2-carbonsäure und N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-benzoësäureamid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 19 % der Theorie

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₂₉N₂O₂ (496.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 495

(M+Na)⁺ = 519

Beispiel 74

- 63 -

N-[4-(Pyridin-3-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Nicotinsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 39 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)
 $C_{31}H_{25}F_3N_4O_3$ (594.59)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 593

Beispiel 75

N-(4-Butylcarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Valeriansäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 79 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.77 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)
 $C_{31}H_{30}F_3N_4O_3$ (573.62)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 572
 $(M+Na)^+$ = 596

Beispiel 76

N-(4-Dimethylamino-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-Dimethylamino-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 100 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)
 $C_{29}H_{27}N_3O_2$ (449.55)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 448
 $(M+Na)^+$ = 472

Beispiel 77

N-[4-(Pyridin-4-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Isonicotinsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

$C_{34}H_{25}F_3N_3O_3$ (594.59)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 593$
 $(M+H)^+ = 595$

Beispiel 78

N-(2'-Methylaminocarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanthydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 7 % der Theorie

R_f -Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

$C_{36}H_{28}F_3N_3O_3$ (607.64)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 606$
 $(M+Na)^+ = 630$

Beispiel 79

N-[4-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Pyrrolidin-1-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

- 65 -

Ausbeute: 81 % der Theorie,
 R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{31}H_{29}F_3N_4O_4$ (586.62)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 585$

Beispiel 80

N -[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethylidiisopropylamin in Dimethylformamid.
 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{32}H_{30}N_4O_2$ (504.63)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 503$
 $(M+H)^+ = 505$
 $(M+Na)^+ = 527$

Beispiel 81

N -[4-Phenylcarbonylamino-phenylmethyl]-3-(6-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus 6-Methyl-biphenyl-2-carbonsäurechlorid und N -(4-Phenylcarbonylamino-phenylmethyl)-3-amino-benzoësäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 85 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)
 $C_{33}H_{29}N_4O_3$ (539.64)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 538$
 $(M+Na)^+ = 562$

Beispiel 82

N -[4-(Pyrrolidin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 66 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-(Pyrrolidin-1-yl)-phenylmethyldiamin, TBTU und N-Ethylidiisopropylamin in Dimethylformamid.

R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{21}H_{29}N_3O_2$ (475.59)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 474$

$(M+H)^+ = 476$

$(M+Na)^+ = 498$

Beispiel 83

N-[4-(2-Methyl-phenylcarbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Aminophenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und 2-Tolylsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 71 % der Theorie

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{26}H_{28}F_3N_3O_3$ (607.63)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 606$

$(M+Na)^+ = 630$

Beispiel 84

N-[4-(4-Methyl-phenylcarbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Aminophenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und 4-Tolylsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 95 % der Theorie

R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{26}H_{28}F_3N_3O_3$ (607.63)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 606$

$(M+Na)^+ = 630$

Beispiel 85

N-(2'-Dimethylaminocarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Dimethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 24 % der Theorie

R₂-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

C₂₃H₃₀F₃N₂O₃ (621.66)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 620
 (M+Na)⁺ = 644

Beispiel 86

N-(2'-Pyrrolidin-1-yl-carbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Pyrrolidin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 92 % der Theorie

R₂-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

C₂₃H₃₂F₃N₂O₃ (647.70)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 646
 (M+Na)⁺ = 670

Beispiel 87

N-[2'-(2,2,2-Trifluorethyl-aminocarbonyl)-biphenyl-4-methyl]-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und 2,2,2-Trifluorethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

- 68 -

Ausbeute: 18 % der Theorie

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)C₃₃H₂₇F₈N₂O₃ (675.63)Massenspektrum: (M-H)⁺ = 674(M+Na)⁺ = 698Beispiel 88

N-[4-(Pyridin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Aminophenylmethyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Pyridin-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 74 % der Theorie

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)C₃₃H₂₅F₈N₂O₃ (594.59)Massenspektrum: (M-H)⁺ = 593(M+H)⁺ = 595(M+Na)⁺ = 617Beispiel 89

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-2-methyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-amino-2-methyl-benzoësäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R_f-Wert: 0.79 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)C₃₅H₃₀N₂O₃ (510.64)Massenspektrum: (M-H)⁺ = 509(M+Na)⁺ = 533Beispiel 90

- 69 -

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-5-nitrobenzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-5-nitro-benzoësäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 55 % der Theorie

R_f -Wert: 0.88 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{33}H_{29}N_3O_4$ (527.58)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 526$
 $(M+Na)^+ = 550$

Beispiel 91N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-5-methylbenzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-5-methyl-benzoësäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 5 % der Theorie

R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{34}H_{31}N_2O_2$ (496.61)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 495$
 $(M+Na)^+ = 519$

Beispiel 92N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-4-fluorbenzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-4-fluor-benzoësäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan)

$C_{33}H_{25}FN_2O_2$ (500.57)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 499$
 $(M+Na)^+ = 523$

- 70 -

Beispiel 93

N-(Biphenyl-4-methyl)-5-amino-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

60 mg (0.11 mmol) N-(Biphenyl-4-methyl)-5-nitro-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid werden in 20 ml Methanol und 10 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 16 mg Palladium auf Aktivkohle (20 %ig) 3 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 56 mg (100 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{23}H_{21}N_3O_2$ (497.60)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 496$
 $(M+H)^+ = 498$
 $(M+Na)^+ = 520$

Beispiel 94

N-(Biphenyl-4-methyl)-5-(biphenyl-2-carbonylamino)-2-fluorbenzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-5-amino-2-fluor-benzoësäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 64 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{23}H_{21}FN_3O_2$ (500.57)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 499$
 $(M+Na)^+ = 523$

Beispiel 95

N-[4-(Pyrazin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

- 71 -

und Pyrazin-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R_f -Wert: 0.95 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 8:2)

$C_{13}H_{24}F_3N_2O_3$ (595.58)

Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 594

$(M+Na)^+$ = 618

Beispiel 96

N -[4-(Pyrimidin-4-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N -(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Pyrimidin-4-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N -Methylmorpholin.

Ausbeute: 29 % der Theorie

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:7)

$C_{23}H_{24}F_3N_2O_3$ (595.58)

Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 594

$(M+Na)^+$ = 618

Beispiel 97

N -[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(6-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N -(4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl)-3-amino-benzoësäureamid und 6-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Dimethylformamid unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 24 % der Theorie

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

$C_{24}H_{24}N_2O_3$ (576.70)

Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 575

$(M+H)^+$ = 577

$(M+Na)^+$ = 599

- 72 -

Beispiel 98

N-[3-(4-Methylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 3-(4-Methylphenyl)-prop-2-in-yl-amin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 24 % der Theorie

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{23}H_{23}F_3N_2O_2$ (512.53)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 511$
 $(M+Na)^+ = 535$

Beispiel 99

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl-amin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

R_f -Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{23}H_{23}F_3N_2O_2$ (540.59)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 539$
 $(M+Na)^+ = 563$

Beispiel 100

N-(Biphenyl-4-methyl)-N-methyl-5-(biphenyl-2-carbonylamino)-2-methyl-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-N-methyl-5-amino-2-methyl-benzoësäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 72 % der Theorie

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

- 73 -

$C_{33}H_{29}N_2O_2$ (510.64)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 509
 $(M+Na)^+$ = 533

Beispiel 101

N-(4-Phenylamino-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-Phenylamino-benzylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 57 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{33}H_{27}N_2O_2$ (497.60)
 Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 520
 M^+ = 497

Beispiel 102

N-(4-Morpholin-4-yl-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 4-(Morpholin-4-yl)-benzylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 27 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{31}H_{29}N_2O_2$ (491.59)
 Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 514
 $(M-H)^+$ = 490
 M^+ = 491

Beispiel 103

N-[4-(5-Methylpyrazin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

- 74 -

und 5-Methylpyrazin-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 32 % der Theorie

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:3)

C₁₄H₂₂F₃N₂O₃ (609.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 608

Beispiel 104

N-[4-(1H-Pyrrol-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Pyrrol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 14 % der Theorie

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:3)

C₃₃H₂₅F₃N₂O₃ (582.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 581

Beispiel 105

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure und 3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl-amin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 41 % der Theorie

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

C₃₃H₂₉N₂O₃ (472.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 471

(M+Na)⁺ = 495

Beispiel 106

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 75 -

N-[4-(N-Methylpyrrol-2-yl)-carbonylaminophenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und N-Methylpyrrol-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 58 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:3)
 $C_{31}H_{27}F_3N_2O_3$ (596.61)
 Massenspektrum: $(M+Na)^+ = 619$
 $M^+ = 596$

Beispiel 102

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-fluorobiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-amino-benzoësäureamid und 4'-Fluorobiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 74 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)
 $C_{31}H_{27}FN_2O_3$ (514.60)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 513$
 $(M+Na)^+ = 537$

Beispiel 103

N-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäurechlorid und 4-(4-Trifluormethylphenyl)-benzylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 46 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 $C_{31}H_{25}F_3N_2O_3$ (550.58)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 549$

Beispiel 109

N-(4'-Fluorbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-(4-Fluorphenyl)-benzylamin, TBTU und N-Ethylidiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 89 % der Theorie

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{33}H_{25}FN_3O_2$ (500.57)

Massenspektrum: $(M-H)^+ = 499$
 $(M+Na)^+ = 523$

Beispiel 110

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-(Pyridin-4-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethylidiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{33}H_{24}F_3N_3O_2$ (551.57)

Massenspektrum: $(M-H)^+ = 550$

Beispiel 111

N-(4'-Chlorbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-(4-Chlorphenyl)-benzylamin, TBTU und N-Ethylidiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 75 % der Theorie

R_f -Wert: 0.0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{33}H_{24}ClF_3N_3O_2$ (585.03)

Massenspektrum: $(M-H)^+ = 583/585$ (Chlorisotope)

Beispiel 112

N-[3-(4-Isopropylphenyl)propyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Herstellung analog Beispiel 93 aus N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und Palladium auf Aktivkohle in Ethanol.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

$C_{35}H_{31}F_3N_2O_3$ (544.62)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 543$
 $(M+Na)^+ = 567$

Beispiel 113

N-(4-[N-Methyl-N-(3-methylphenyl)amino]-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-[N-Methyl-N-(3'-methylphenyl)amino]-phenylmethyl)-3-amino-benzoësäureamid und 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 32 % der Theorie

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

$C_{36}H_{33}F_3N_2O_3$ (593.65)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 592$
 $(M+Na)^+ = 616$

Beispiel 114

N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoësäureamid und 4'-Fluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 62 % der Theorie

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 76 -

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)C₃₂H₃₀FN₃O₂ (555.65)Massenspektrum: (M-H)⁺ = 554
(M+Na)⁺ = 578Beispiel 115

N-[4-(3,5-Dimethyl-4-propyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(3,5-Dimethyl-4-propyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoësäureamid und 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 66 % der Theorie

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)C₃₂H₃₀F₃N₃O₂ (610.68)Massenspektrum: (M-H)⁺ = 609
(M+H)⁺ = 611
(M+Na)⁺ = 633Beispiel 116

N-[4-(Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl) phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)phenylmethyl]-3-amino-benzoësäureamid und 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 35 % der Theorie

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)C₃₂H₂₅F₃N₄O₂ (590.60)Massenspektrum: (M-H)⁺ = 589
(M+H)⁺ = 591
(M+Na)⁺ = 613Beispiel 117

- 79 -

N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoësäureamid und 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 60 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)
 $C_{21}H_{22}F_3N_2O_2$ (605.66)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 604$
 $(M+Na)^+ = 628$

Beispiel 112

N-[4-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 4-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-benzylamin und 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphorsäurecyclonhydrid und N-Methylmorpholin.
 Ausbeute: 31 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)
 $C_{21}H_{22}F_3N_2O_2$ (604.63)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 603$
 $(M+H)^+ = 605$
 $(M+Na)^+ = 627$

Beispiel 113

N-(4-Phenylcarbonylphenyl)-3-(4'-methylbiphenylcarbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Phenylcarbonylphenyl)-3-amino-benzoësäureamid und 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 90 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)
 $C_{24}H_{26}N_2O_3$ (510.59)

- 80 -

Massenspektrum: $(M-H)^- = 509$
 $(M+H)^+ = 511$
 $(M+Na)^+ = 533$

Beispiel 120

N-(4-Phenylaminocarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 500 mg (0.95 mMol) N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid-hydrochlorid, 0.1 ml (1.05 mMol) Phenylisocyanat und 0.3 ml (2.3 mMol) Triethylamin werden in 20 ml Tetrahydrofuran 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester gelöst und mit 2 molarer Salzsäure und 5 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol (1:3) eluiert wird.

Ausbeute: 97 mg (17 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{27}H_{27}F_3N_3O_3$ (608.62)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 607$
 $(M+Na)^+ = 631$

Beispiel 121

N-(Ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, Glycylglycinethylester, TBTU und N-Ethylidiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R_f -Wert: 0.49 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

$C_{27}H_{29}F_3N_3O_5$ (527.50)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 526$
 $(M+H)^+ = 528$
 $(M+Na)^+ = 550$

- 81 -

Beispiel 122N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(9-oxofluoren-4-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-Amino-N-(biphenyl-4-methyl)-benzoësäureamid, 9-Oxofluoren-4-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 33 % der Theorie

R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{34}H_28N_2O_3$ (508.58)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 507$
 $(M+Na)^+ = 531$

Beispiel 123N-(2-Methyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 2-Methylbenzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{28}H_{27}F_3N_2O_3$ (488.51)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 487$
 $(M+H)^+ = 489$
 $(M+Na)^+ = 511$

Beispiel 124N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 36 % der Theorie

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 82 -

 R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{31}H_{25}F_3N_2O_2$ (566.58)Massenspektrum: $(M-H)^- = 565$ $(M+H)^+ = 567$ Beispiel 125N-(2-Difluormethoxy-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 2-Difluormethoxybenzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 80 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.69 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1) $C_{26}H_{23}F_3N_2O_3$ (540.49)Massenspektrum: $(M-H)^- = 539$ $(M+H)^+ = 541$ $(M+Na)^+ = 563$ Beispiel 126N-Cyclohexylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, Aminomethylcyclohexan, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 87 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{26}H_{27}F_3N_2O_3$ (480.53)Massenspektrum: $(M-H)^- = 479$ $(M+H)^+ = 481$ $(M+Na)^+ = 503$ Beispiel 127N-(9-Fluorenyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

- 83 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 9-Aminofluorenhydrochlorid, TBTU und N-Ethylidisisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{34}H_{21}F_3N_2O_3$ (548.57)

Massenspektrum: $(M-H)^{-}$ = 547
 $(M+H)^{+}$ = 549
 $(M+Na)^{+}$ = 571

Beispiel 128

N-(2-Aminocarbonylethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, Beta-Alaninamid, TBTU und N-Ethylidisisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 61 % der Theorie

R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{24}H_{20}F_3N_3O_3$ (455.44)

Massenspektrum: $(M-H)^{-}$ = 454
 $(M+H)^{+}$ = 456

Beispiel 129

N-(1-Aminocarbonyl-2-phenyl-ethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, D,L-Phenylalaninamid, TBTU und N-Ethylidisisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 73 % der Theorie

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{36}H_{24}F_3N_3O_3$ (531.53)

Massenspektrum: $(M-H)^{-}$ = 530
 $(M+H)^{+}$ = 532

Beispiel 130

N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethyl-formamid.

Ausbeute: 90 % der Theorie

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₃H₂₁F₃N₂O₅ (600.64)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 599
 (M+H)⁺ = 601
 (M+Na)⁺ = 623

Beispiel 131

N-(1-Phenylmethylaminocarbonyl-ethyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 2-Amino-N-benzyl-propion-amid, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 73 % der Theorie

R_f-Wert: 0.74 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

C₂₃H₂₁F₃N₂O₅ (545.56)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 544

Beispiel 132

N-(Aminocarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-3-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, H-Gly-Gly-NH₂ (Glycylglycinamid), TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 71 % der Theorie

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 65 -

 $C_{22}H_{21}F_3N_2O_4$ (498.46)Massenspektrum: $(M-H)^- = 497$
 $(M+H)^+ = 499$ Beispiel 133 $N-(1,2,3,4\text{-Tetrahydronaphthalin-1-yl})-3-(4\text{'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino})-benzoësäureamid$

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-ylamin, TBTU und N-Ethylidiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 72 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1) $C_{22}H_{21}F_3N_2O_4$ (514.55)Massenspektrum: $(M-H)^- = 513$
 $(M+H)^+ = 515$ Beispiel 134 $N-(4\text{-tert.Butoxycarbonylaminoethyl-phenylmethyl})-3-(4\text{'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino})-benzoësäureamid$

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-(tert.Butoxycarbonylaminoethyl)-benzylamin, TBTU und N-Ethylidiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 89 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{31}H_{31}F_3N_2O_4$ (603.64)Massenspektrum: $(M-H)^- = 602$
 $(M+Na)^+ = 626$ Beispiel 135 $N-(3\text{-tert.-Butoxycarbonylamino-propyl})-3-(4\text{'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino})-benzoësäureamid$

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 86 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 3-tert.-Butoxycarbonyl-amino-propylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 71 % der Theorie

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₂₉H₃₆F₃N₃O₄ (541.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 540
(M+H)⁺ = 542

Beispiel 136

N-(3-Dimethylamino-propyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, N,N-Dimethyl-1,3-propan-diamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 26 % der Theorie

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₆H₃₆F₃N₃O₂ (469.51)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 468
(M+H)⁺ = 470

Beispiel 137

N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-2-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 4-(1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-2-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 20 % der Theorie

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

C₃₇H₄₈F₃N₃O₂ (605.66)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 604
(M+HCOO)⁻ = 650
(M+H)⁺ = 606

Beispiel 138

N-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl-carbonyl-phenyl)-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäureamid]
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 8 % der Theorie

R_t-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₂H₂₇F₃N₂O₆ (560.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 559
 (M+H)⁺ = 561
 (M+Na)⁺ = 583

Beispiel 139

N-[3-(5-Dimethylaminomethylcarbonylamino-1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-phenyl]-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, N-(2,3-Dihydro-1H-isoindol-5-yl)-3-dimethylamino-acetamid, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 87 % der Theorie

R_t-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₁H₂₉F₃N₄O₃ (586.62)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 585
 (M+H)⁺ = 587

Beispiel 140

N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid im Verhältnis 1:1

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 88 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-bi-phenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, einem 1:1-Gemisch aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-n-butylamin und C-Cyclopropyl-C-(4-methoxy-phenyl)-methylamin im Verhältnis 1:1, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 18 % der Theorie

R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)
N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

$C_{22}H_{27}F_3N_2O_3$ (544.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 545

N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

$C_{22}H_{27}F_3N_2O_3$ (546.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 547

Beispiel 141

N-[1-(4-Brom-phenyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 1-(4-Bromphenyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

$C_{22}H_{23}BrN_2O_3$ (499.41)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 497/499 (Bromisotope)

Beispiel 142

N-[1-(4-Chlor-phenyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 1-(4-Chlorphenyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

$C_{22}H_{23}ClN_2O_3$ (454.96)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 453

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 89 -

Beispiel 143

N-[1-(2-naphthyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 1-(2-Naphthyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

$C_{22}H_{20}N_2O_2$ (470.57)

Massenspektrum: $(M+ Na)^+$ = 469

Beispiel 144

N-[2-(4-Hydroxyphenyl)phenyl]ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 2-(4-Hydroxybiphenyl-4-yl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

$C_{24}H_{20}N_2O_3$ (512.61)

Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 511

Beispiel 145

N-[2-(4-Benzylxyphenyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 2-(4-Benzylxyphenyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

$C_{24}H_{20}N_2O_3$ (526.63)

Massenspektrum: $(M+ H)^+$ = 527

Beispiel 146

N-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäure, 3,4-(Methylendioxy)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

- 90 -

$C_{38}H_{22}N_2O_4$ (450.49)
 Massenspektrum: $(M-H)^{-}$ = 449

Auf analoge Weise und nach literaturbekannten Wegen können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

- (1) N-(3,4-Dimethoxy-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
- (2) N-[3-(4-Biphenylyl)-prop-2-enyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
- (3) N-(4-Aminomethyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
- (4) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
- (5) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
- (6) N-[4-(4-Oxocyclohexyl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
- (7) N-[4-(5-Dimethylaminopyridin-2-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
- (8) N-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
- (9) N-[3-(4-Biphenylyl)-prop-2-inyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid
- (10) N-[3-(4-tert.-Butylphenyl)-prop-2-inyl]-3-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid

- 91 -

(11) N-[3-(4-tert.-Butylphenyl)-propyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

(12) N-[3-(4-Biphenyl)-propyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Beispiel 147

Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose-monohydrat	70,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

Beispiel 148

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

Zusammensetzung:

- 92 -

Wirkstoff	50,0 mg
Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste lässt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Röden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

Beispiel 142Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro TabletteZusammensetzung:

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg

- 93 -

Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vormischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

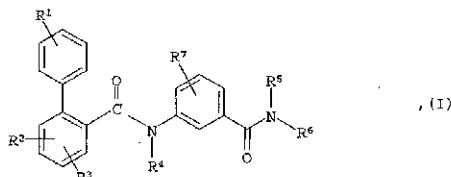
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettendruckmaschine zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

1. Biphenylcarbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

R¹, R² und R³, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

wobei R¹ und R³ in ortho,ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe darstellen können,

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe und

R⁶ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

- 95 -

eine C₁₋₇-Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₇-cycloalkyl-aminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann.

eine Arylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylamino-, Heteroarylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylamino-, C₁₋₇-Alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₇-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-, C₁₋₈-Alkoxy-carbonyl-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-(C₁₋₈-alkoxy)-carbonylamino-

einen Aryl-, Aryl-carbonyl-aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy-aryl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-arylrest,

einen Heteroarylrest,

einen durch einen Heteroarylrest substituierten Arylrest,

einen C₁₋₇-Cycloalkyl- oder C₁₋₇-Cycloalkyl-arylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

- 96 -

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propanedioxygruppe ersetzt sein können oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können,

einen Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylrest,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch einen C₁₋₅-Cycloalkylrest oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte geradkettige C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal

durch einen Aryl- oder Heteroarylrest,

durch einen Aryl-C=C-, Heteroaryl-C=C-, Aryl-CH=CH- oder Heteroaryl-CH=CH- Rest,

durch einen Arylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome mit einem Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Heteroarylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder, im Fall eines 5-gliedrigen Heteroarylrestes, auch über ein Iminostickstoffatom und ein benachbartes Kohlenstoffatom mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Arylrest, der

durch einen Aryl- oder Heteroarylrest,

- 97 -

durch einen C₃₋₇-Cycloalkylrest oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können oder

wobei jeweils die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 eines 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Ringes durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylenedioxy- oder 1,3-Propylenedioxygruppe oder durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein können oder

wobei jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Ringes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alk-oxy-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Phenylaminosulfonyl- oder Phenylsulfonylaminogruppe

substituiert ist,

durch einen C₃₋₇-Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alk-oxy-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-,

- 98 -

Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine Heteroarylcarbonylamino-aryl-, Heteroarylamino-carbonyl-aryl-, Heteroarylcarbonyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-aryl- oder Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine geradkettige oder verzweigte C₄₋₁₀-Alkyl-carbonyl-amino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₄₋₇-alkyl-carbonyl-amino-arylgruppe,

durch eine C₃₋₁₀-Cycloalkyl-carbonylamino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₁₀-cycloalkyl-carbonylamino-arylgruppe,

durch eine C₃₋₁₀-Cycloalkyl-aminocarbonyl-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₁₀-cycloalkyl-aminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine Cycloalkylenimino-carbonylamino-aryl- oder Cycloalkylenimino-carbonyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-arylgruppe, in denen der Cycloalkyleniminoteil jeweils 4- bis 7-gliedrig ist,

durch eine Aryl-aminocarbonylamino-arylgruppe, in der ein oder beide Amino-Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Cycloalkyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Heteroaryloxycarbonyl-, Aryl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe oder

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aryl-C₁₋₃-alkyl-

- 99 -

aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige oder verzweigte C₂₋₄-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkoxygruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino gruppe

substituiert ist,

oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann, und

R⁷ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Nitro- oder Aminogruppe bedeuten,

wobei unter einem vorstehend genannten Arylrest ein Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylrest zu verstehen ist,

unter einem vorstehend genannten Heteroarylrest ein über ein Stickstoff- oder Kohlenstoffatom verknüpfter 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, der

eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 100 -

eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom,

eine Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder ein über ein Kohlenstoffatom verknüpfter 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, zu verstehen ist,

und wobei an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Ringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Iminostickstoffatom und ein benachbartes Kohlenstoffatom als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

ein an ein Stickstoffatom der vorstehend genannten 5-gliedrigen monocyclischen oder kondensierten Heteroarylreste gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

alle vorstehend genannten Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe

- 101 -

oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, tert-Butoxycarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-amino-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-amino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-amino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)amino-carbonylgruppe, durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe oder eine Cyano-gruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten oder heteroaromatischen Molekülteilen, durch einen der vorstehend genannten Substituenten und einen Sustituenten ausgewählt aus der der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl, Trifluormethyl, C₁₋₃-Alkoxy, Hydroxy und Amino auch disubstituiert sein können, wobei zwei benachbarte Wasserstoffatome in einer Phenylgruppe oder einem in den vorstehend definierten Gruppen enthaltenen Phenylteil auch durch eine Methylenedioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können, oder durch drei Substituenten ausgewählt aus Fluor-, Chlor- und Bromatomen und C₁₋₃-Alkylgruppen auch trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und vorstehend genannte Phenylgruppen oder Phenylteile ihrerseits jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

- 102 -

in allen vorstehend genannten 4-bis 7-gliedrigen Cycloalkylen-iminogruppen der Cycloalkylenteil mit einem Phenytring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C₁₋₃-Alkyl- und Alkoxygruppen, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

zusätzlich eine in den vorstehend genannten Resten vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und somit in Form eines Prodrugrestes vorliegen kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

- 103 -

R¹ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder

R¹ und R² in ortho-, ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe,

R³, R⁴ und R⁵ die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

R⁶ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₄-Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-cycloalkylaminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Phenylamino-, 1-Naphthylamino- oder 2-Naphthylaminogruppe,

eine C₁₋₄-Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino gruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Phenylcarbonyl-phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-alkoxy-phenyl- oder Phenyl-C₁₋₄-alkylphenylgruppe, die in den aromatischen Teilen jeweils

- 104 -

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine Tri-fluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Acetylamino-, Benzoylamino-, Acetyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine Heteroarylgruppe oder eine Heteroaryl-phenylgruppe,

eine C₃₋₅-Cycloalkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkyl-phenylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können oder

in einem Cyclopentylrest oder Cyclohexylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können,

eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte geradkettige C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal

- 105 -

durch eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Benzyloxy-, Aminomethyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)amino-carbonyl-, 2,2,2-Trifluorethylaminocarbonyl-, Pyrrolidino-carbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe, in denen zwei benachbarte Wasserstoffatome auch durch eine Methylendioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe,

durch einen Phenyl-C≡C- oder Phenyl-CH=CH- Rest, die im Phenylteil jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Dimethylamino-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

durch eine über ein Kohlenstoffatom oder im Fall der beiden erstgenannten Gruppen auch über ein Stickstoffatom gebundene Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinoxalinyl- oder Chinazolinylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist,

durch einen C₅₋₆-Cycloalkylrest oder eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können oder

wobei jeweils die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 eines 5-gliedrigen oder in Position 4 eines 6-gliedrigen Ringes durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylen-dioxygruppe oder durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein können oder

wobei die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6-gliedrigen Ringes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alk-oxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylaminosulfonylphenyl- oder Phenylsulfonylaminophenylgruppe,

durch einen C₁₋₃-Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonylphenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-phenyl-,

- 107 -

N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₅-alkyl-aminocarbonyl-phenyl-,
 C₁₋₇-Cycloalkyl-carbonylamino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylamino-phenyl-, C₁₋₃-Cycloalkyl-aminocarbonyl-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkyl-aminocarbonyl-phenyl-, C₄₋₆-Alkyl-carbonylamino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₄₋₆-alkyl-carbonylamino-phenyl-, Heteroarylcarbonylamino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-phenyl-, Pyrrolidinocarbonyl-amino-phenyl-, Piperidinocarbonyl-amino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidinocarbonyl-amino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidinocarbonyl-amino-phenyl-, Phenylamino-carbonylamino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-amino-phenyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-amino-phenylgruppe,

durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Phenoxy-carbonyl- oder Heteroaryl-oxycarbonylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Benzyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenoxy- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxygruppe oder

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)phenylcarbonylamino gruppe

substituiert ist,

- 108 -

oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem gegebenenfalls durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen, durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, Aminomethylcarbonylamino- oder Dimethylaminomethylcarbonylamino Gruppe substituierten Phenylring kondensiert sein können,

oder eine Piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholino Gruppe, wobei das Stickstoffatom in 4-Stellung der Piperazinogruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Phenylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, und

R' ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine Nitro- oder Aminogruppe bedeuten,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, unter einer vorstehend genannten Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch bis zu drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, 4-Pyridazinyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl-, [1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-, Benzimidazol-2-yl-, Benzimidazol-5-yl-, oder Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl-Gruppe zu verstehen ist und

alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen, aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Cyanogruppe oder durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 109 -

oder/und ein an ein Stickstoffatom einer Heteroarylgruppe oder heteroaromatischen Molekülteils gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder C_{1-3} -Alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R^2 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder

R^3 und R^4 in ortho-, ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe,

R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom,

R^7 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R^8 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylphenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte geradkettige C_{1-3} -Alkylgruppe, die terminal

durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Phenylamino- oder $N-(C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylamino- Gruppe substituiert sein kann,

- 110 -

durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl- oder 1H-Benzimidazol-2-ylgruppe,
durch eine Phenylgruppe, die durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, 4-Pyridazinyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl-, [1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-, Benzimidazol-2-yl- oder Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-ylgruppe substituiert ist, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Dimethylamino- oder C₁₋₄-Cycloalkylgruppe substituiert sein können,
durch eine Phenylgruppe, die durch eine gegebenenfalls mit einer Phenylgruppe kondensierten Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe substituiert ist,
durch einen Phenyl-C≡C-Rest, der im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,
durch eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylamino-carbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte 4-Piperidinylgruppe,
durch eine in den terminalen Phenylteilen gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonyl-amino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-carbonyl-phenylgruppe oder

- 111 -

durch eine Heteroaryl-carbonylamino-phenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroaryl-carbonylamino-phenylgruppe, wobei der Heteroarylteil ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazinyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 5-Pyrimidinyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 1-Pyrazolyl, 2-Pyrazolyl, 3-Pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl und [1,2,3]-Thiadiazol-4-yl, wobei ein an ein Stickstoffatom eines heteroaromatischen Restes gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Kohlenstoffatom eines heteroaromatischen Restes gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

substituiert ist, und

R' ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen, aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Cyano- oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid,

(b) N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid,

- 112 -

- (c) N-[4-(Pyridin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid,
(d) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid und
(e) N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoësäureamid,
sowie deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

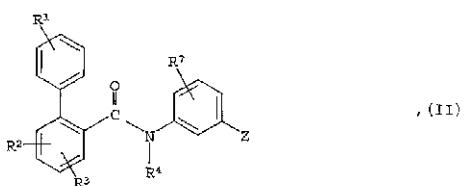
7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 113 -



, (II)

in der

R¹ bis R⁴ und R⁷ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind,
und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer
Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

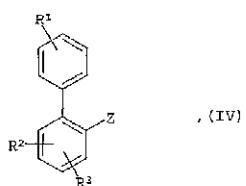


, (III)

in der

R⁵ und R⁶ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind,
umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel



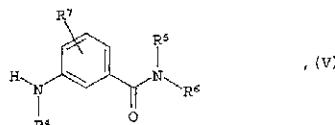
, (IV)

in der

- 114 -

R¹ bis R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, und z. eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der
R⁴ und R⁷ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind,
umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 115 -

von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No. PCT/EP 01/07627
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07C233/92 C07D231/12 C07D213/56 C07D215/06 A61K31/167 A61P9/10		
According to International Patent Classification (IPC) or in both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07C C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99-63929 A (ADVANCED MEDICINE INC ; GRIFFIN JOHN H (US)) 16 December 1999 (1999-12-16) the whole document	1-7
A, P	EP 1 099 701 A (PFIZER PROD INC) 16 May 2001 (2001-05-16) the whole document	1-7
A	WO 96 40640 A (QUALLICH GEORGE J ;DORFF PETER H (US); CHANG GEORGE (US); PFIZER () 19 December 1996 (1996-12-19) the whole document	1-7
A	EP 0 887 345 A (PFIZER) 30 December 1998 (1998-12-30) the whole document	1-7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document not published on or after the International filing date		
L document which may throw doubt on novelty, claim(s) or inventive step to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 October 2001		30/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 8040, Postfach 2 NL-2280 HV Hilversum Tel. (031-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo N, Fax. (031-70) 340-3016		Authorized officer: Bedel, C

Form PCT/IBA210 (second sheet) (Aug 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int Application No
PCT/EP 01/07627

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9963929	A	16-12-1999	AU 4426399 A	30-12-1999
			AU 4426699 A	30-12-1999
			AU 4428899 A	30-12-1999
			AU 4430599 A	30-12-1999
			AU 4543699 A	30-12-1999
			AU 4543799 A	30-12-1999
			AU 4543899 A	30-12-1999
			AU 4551699 A	30-12-1999
			AU 4551799 A	30-12-1999
			AU 4551899 A	30-12-1999
			AU 4674599 A	30-12-1999
			AU 4677199 A	30-12-1999
			AU 4677399 A	30-12-1999
			AU 4818099 A	30-12-1999
			EP 1083919 A1	21-03-2001
			EP 1083920 A1	21-03-2001
			EP 1085845 A2	28-03-2001
			EP 1085861 A1	28-03-2001
			EP 1083894 A1	21-03-2001
			EP 1086065 A1	28-03-2001
			EP 1085846 A2	28-03-2001
			EP 1124528 A1	22-08-2001
			EP 1003541 A1	31-05-2000
			EP 1005356 A1	07-06-2000
			EP 0989857 A1	05-04-2000
			EP 1085891 A1	28-03-2001
			EP 1143991 A2	17-10-2001
			EP 1085893 A1	28-03-2001
			WO 9963994 A1	16-12-1999
			WO 9964032 A1	16-12-1999
			WO 9963929 A2	16-12-1999
			WO 9964033 A1	16-12-1999
			WO 9964037 A1	16-12-1999
			WO 9964047 A1	16-12-1999
			WO 9963937 A2	16-12-1999
			WO 9964048 A1	16-12-1999
			WO 9964049 A1	16-12-1999
			WO 9964051 A1	16-12-1999
			WO 9963939 A2	16-12-1999
			WO 9964054 A1	16-12-1999
			WO 9963940 A2	16-12-1999
			WO 9963988 A1	16-12-1999
			US 6288234 B1	11-09-2001
EP 1099701	A	16-05-2001	BR 0005322 A	17-07-2001
			EP 1099701 A1	16-05-2001
			JP 2001139555 A	22-05-2001
WO 9640640	A	19-12-1996	CA 2223574 A1	19-12-1996
			HU 9601566 A2	29-09-1997
			WO 9640640 A1	19-12-1996
			AU 3585399 A	16-09-1999
			AU 703493 B2	25-03-1999
			AU 5478496 A	19-12-1996
			BG 62442 B1	30-11-1999
			BG 100637 A	31-03-1997
			BR 9602628 A	08-03-1998
			CN 1141918 A , B	05-02-1997

Form PCT/ISA/010 (for patent family entries) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/EP 01/07627

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640640	A	CZ 9601644 A3 EP 0832069 A1 FI 974440 A HR 960270 A1 KR 225713 B1 LV 11615 A LV 11615 B NO 962385 A NZ 286733 A PL 314636 A1 RU 2141478 C1 SG 44952 A1 SI 9600183 A SK 72698 A3 TR 961058 A2 US 5919795 A	15-01-1997 01-04-1998 27-01-1998 31-12-1997 15-10-1999 20-12-1996 20-04-1997 09-12-1996 26-02-1998 09-12-1996 20-11-1999 19-12-1997 30-04-1997 05-11-1997 21-12-1996 06-07-1999
EP 0887345	A 30-12-1998	AU 7310198 A CA 2241164 A1 EP 0887345 A1 HU 9801409 A2 JP 11060557 A NZ 330766 A US 5968950 A	24-12-1998 23-12-1998 30-12-1998 28-05-1999 02-03-1999 29-09-1999 19-10-1999

Form PCT/ISA/010 (patent family annex) (July 1999)

page 2 of 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: **males Aktenzeichen**
PCT/EP 01/07627

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C233/92 C07D231/12 C07D213/56 C07D215/06 A61K31/167 A61P9/10	
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK	
B. RECHERCHIERTE GEMEDE Recherchierte Marktwürdigkeit (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07C C07D A61K	
Recherchierte aber nicht zum Mindestmaßstab gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter den recherchierten Gegenständen	
Wissenheit der internationalen Recherche konstituente elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ	
C. ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN	
Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der In-Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A - - - WO 99 63929 A-(ADVANCED MEDICINE INC. ; GRIFFIN JOHN H (US)) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) the whole document	1-7
A,P EP I 099 701 A (PFIZER PROD INC) 16. Mai 2001 (2001-05-16) the whole document	1-7
A WO 96 40640 A (QUALLICH GEORGE J ; DORFF PETER H (US); CHANG GEORGE (US); PFIZER ()) 19. Dezember 1996 (1996-12-19) the whole document	1-7
A EP 0 887 345 A (PFIZER) 30. Dezember 1998 (1998-12-30) the whole document	1-7
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besondere Kategorien von angezeigten Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere Bedeutung anzusehen ist *T* älteres Dokument, das letztlich erst mit einer nach dem internationalen Anmeldedatum der Patentschrift veröffentlicht wurde *L* Veröffentlichung, die gezeigt ist, einen Prioritätsanspruch zweckmäßig erheben zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum älter ist *C* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benennung, eine Auseinandersetzung oder andere Maßnahmen bezüglich eines oder mehrerer in Recherchebericht genommenen Veröffentlichungen bezieht, wobei solche Maßnahmen aus einem anderen besondern Grund angegeben ist (wie z.B. Patent) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benennung, eine Auseinandersetzung oder andere Maßnahmen bezüglich eines oder mehrerer in Recherchebericht genommenen Veröffentlichungen bezieht, aber nach dem beobachteten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	
** Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum der Patentschrift veröffentlicht wurde, aber mit dem internationalen Anmeldedatum identisch, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugehörigen Prinzip, über der er zugrundeliegenden Theorie angegeben ist ** Veröffentlichung von bestehender Bedeutung, die eine geprägte Lehre oder Theorie des Fachgebiets oder Veröffentlichung nicht als neu oder zur erfundenen Tätigkeit beruhend beschreibt ** Veröffentlichung von bestehender Bedeutung, die eine geprägte Lehre oder Theorie des Fachgebiets oder Veröffentlichung nicht als neu oder zur erfundenen Tätigkeit beruhend beschreibt ** Veröffentlichung von bestehender Bedeutung, die eine geprägte Lehre oder Theorie des Fachgebiets oder Veröffentlichung nicht als neu oder zur erfundenen Tätigkeit beruhend beschreibt ** Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie	
Datum des Abschlußes der internationalen Recherche	Abschlußdatum des Internationalen Recherchenberichts
22. Oktober 2001	30/10/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.O. 5078 Patentamt 2 NL 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Berechtigter Bediensteter Bedst, C

Formular PCT/ISA/210 (Basis 2) (Jul 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Info als Abenteilchen
PCT/EP 01/07627

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9963929	A 16-12-1999	AU 4426399 A	30-12-1999
		AU 4426699 A	30-12-1999
		AU 4428899 A	30-12-1999
		AU 4430599 A	30-12-1999
		AU 4543699 A	30-12-1999
		AU 4543799 A	30-12-1999
		AU 4543899 A	30-12-1999
		AU 4551699 A	30-12-1999
		AU 4551799 A	30-12-1999
		AU 4551899 A	30-12-1999
		AU 4674599 A	30-12-1999
		AU 4677199 A	30-12-1999
		AU 4677399 A	30-12-1999
		AU 4818099 A	30-12-1999
		EP 1083919 A1	21-03-2001
		EP 1083920 A1	21-03-2001
		EP 1085845 A2	28-03-2001
		EP 1085861 A1	28-03-2001
		EP 1083894 A1	21-03-2001
		EP 1086065 A1	28-03-2001
		EP 1085846 A2	28-03-2001
		EP 1124528 A1	22-08-2001
		EP 1003541 A1	31-05-2000
		EP 1005356 A1	07-06-2000
		EP 0989857 A1	05-04-2000
		EP 1085891 A1	28-03-2001
		EP 1143991 A2	17-10-2001
		EP 1085893 A1	28-03-2001
		WO 9963994 A1	16-12-1999
		WO 9964032 A1	16-12-1999
		WO 9963929 A2	16-12-1999
		WO 9964033 A1	16-12-1999
		WO 9964037 A1	16-12-1999
		WO 9964047 A1	16-12-1999
		WO 9963937 A2	16-12-1999
		WO 9964048 A1	16-12-1999
		WO 9964049 A1	16-12-1999
		WO 9964051 A1	16-12-1999
		WO 9963939 A2	16-12-1999
		WO 9964054 A1	16-12-1999
		WO 9963940 A2	16-12-1999
		WO 9963988 A1	16-12-1999
		US 6288234 B1	11-09-2001
EP 1099701	A 16-05-2001	BR 0005322 A	17-07-2001
		EP 1099701 A1	16-05-2001
		JP 2001139555 A	22-05-2001
WO 9640640	A 19-12-1996	CA 2223574 A1	19-12-1996
		HU 9601566 A2	29-09-1997
		WO 9640640 A1	19-12-1996
		AU 3585399 A	16-09-1999
		AU 703493 B2	25-03-1999
		AU 5478496 A	19-12-1996
		BG 62442 B1	30-11-1999
		BG 100637 A	31-03-1997
		BR 9602628 A	08-09-1998
		CN 1141918 A , B	05-02-1997

Formblatt PCT/SA2/10 (Anhang I Patentfamilienübersicht)

Seite 1 von 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Index: patent-oligene-oligene
PCT/EP 01/07627

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgliedern der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9640640	A	CZ 9601644 A3 EP 0832069 A1 FI 974440 A HR 960270 A1 KR 225713 B1 LV 11615 A LV 11615 B NO 962385 A NZ 286733 A PL 314636 A1 RU 2141478 C1 SG 44952 A1 SI 9600183 A SK 72696 A3 TR 961058 A2 US 5919795 A	15-01-1997 01-04-1998 27-01-1998 31-12-1997 15-10-1999 20-12-1996 20-04-1997 09-12-1996 26-02-1998 09-12-1996 20-11-1999 19-12-1997 30-04-1997 05-11-1997 21-12-1996 06-07-1999
EP 0887345	A 30-12-1998	AU 7310198 A CA 2241164 A1 EP 0887345 A1 HU 9801409 A2 JP 11060557 A NZ 330766 A US 5968950 A	24-12-1998 23-12-1998 30-12-1998 28-05-1999 02-03-1999 29-09-1999 19-10-1999

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie), A4 (1998)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/402	A 6 1 K 31/402	4 C 0 5 4
A 6 1 K 31/4035	A 6 1 K 31/4035	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/407	A 6 1 K 31/407	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/415	A 6 1 K 31/415	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/4164	A 6 1 K 31/4164	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4184	A 6 1 K 31/4184	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/433	A 6 1 K 31/433	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/437	A 6 1 K 31/437	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/4402	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4406	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/4409	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/445	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/472	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/4965	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/50	A 6 1 K 31/50	
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/5375	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 P 1/18	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
C 0 7 C 231/12	C 0 7 C 231/12	
C 0 7 C 269/06	C 0 7 C 269/06	
C 0 7 C 271/20	C 0 7 C 271/20	
C 0 7 C 303/40	C 0 7 C 303/40	
C 0 7 C 311/46	C 0 7 C 311/46	
C 0 7 D 207/06	C 0 7 D 207/06	
C 0 7 D 207/325	C 0 7 D 207/325	
C 0 7 D 207/416	C 0 7 D 207/416	
C 0 7 D 209/04	C 0 7 D 209/04	
C 0 7 D 211/26	C 0 7 D 211/26	
C 0 7 D 213/40	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 213/74	C 0 7 D 213/74	
C 0 7 D 213/81	C 0 7 D 213/81	
C 0 7 D 215/06	C 0 7 D 215/06	
C 0 7 D 217/04	C 0 7 D 217/04	
C 0 7 D 231/12	C 0 7 D 231/12	A
C 0 7 D 233/64	C 0 7 D 233/64	1 0 1
C 0 7 D 235/08	C 0 7 D 235/08	
C 0 7 D 235/14	C 0 7 D 235/14	
C 0 7 D 237/08	C 0 7 D 237/08	
C 0 7 D 239/28	C 0 7 D 239/28	
C 0 7 D 241/24	C 0 7 D 241/24	
C 0 7 D 285/06	C 0 7 D 285/06	
C 0 7 D 295/12	C 0 7 D 295/12	Z
C 0 7 D 317/64	C 0 7 D 317/64	

C 0 7 D 317/72	C 0 7 D 317/72
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04 1 0 5 E
C 0 7 D 491/113	C 0 7 D 491/113
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫
(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫
(74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜
(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(72)発明者 ブリープケ ヘニング
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ビルケンハルダー シュトラーセ 1 1
(72)発明者 ハウエル ノルベルト
ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シエンマーホーフェン マルダーヴェッヒ 1 2
(72)発明者 トーマス レオ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲオルグ - シンバイン - シュトラーセ 2 2 1
(72)発明者 マルク ミヒヤエル
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ フーゴ - ヘーリング - シュトラーセ 5 0
(72)発明者 ダーマン ゲオルグ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 8 アッテンヴァイラー バーンホフシュトラーセ 1 4

F ターム(参考) 4C022 EA01 FA02

4C031	AA04									
4C034	AB15									
4C036	AD04	AD17	AD27	AD30						
4C050	AA04	BB02	CC17	EE01	FF01	GG01	HH01			
4C054	AA02	CC09	DD01	EE01	FF16					
4C055	AA01	AA19	BA01	CA01	CA02	CA28	CB04	CB14	DA01	DA28
	DB04	DB14								
4C065	AA03	BB06	CC01	DD02	EE02	HH06	KK01	PP03		
4C069	AA02	AC05	AC07	BB08	BB34	BD05				
4C086	AA01	AA03	BA13	BC05	BC07	BC10	BC17	BC21	BC28	BC30
	BC37	BC38	BC39	BC41	BC42	BC48	BC85	CB05	CB22	MA01
	MA04									
4C204	CB04	DB01	EB01	FB21	GB32					
4C206	AA01	AA03	GA07	JA13	MA01	MA04	NA14	ZA36	ZA45	ZA66
	ZC33	ZC35								
4H006	AA01	AA02	AB20	AB28	BA92	BJ20	BJ50	BM10	BM71	BR30
	BS30	BT32	RA14							