

(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

C07C 237/42

A61K 31/167

A61K 31/18

A61K 31/357

A61K 31/36

F I

C07C 237/42

A61K 31/167

A61K 31/18

A61K 31/357

A61K 31/36

テーマコード(参考)

4C022

4C031

4C034

4C036

4C050

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) 国際出願番号 PCT/EP2001/007627

(87) 国際公開番号 W02002/004403

(87) 国際公開日 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

ペーリンガー インゲルハイム ファルマ

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

コマンドイトゲゼルシャフト

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 禎男

(74) 代理人 100065189

弁理士 穴戸 嘉一

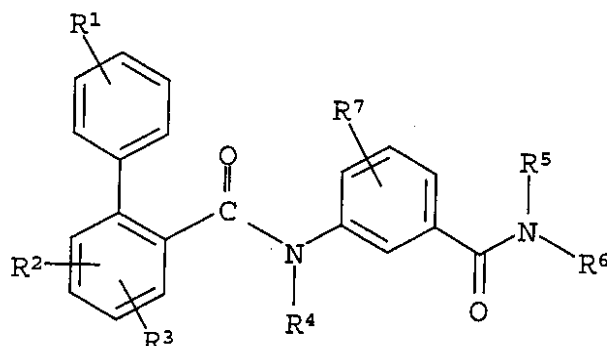
最終頁に続く

(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】



, (I)

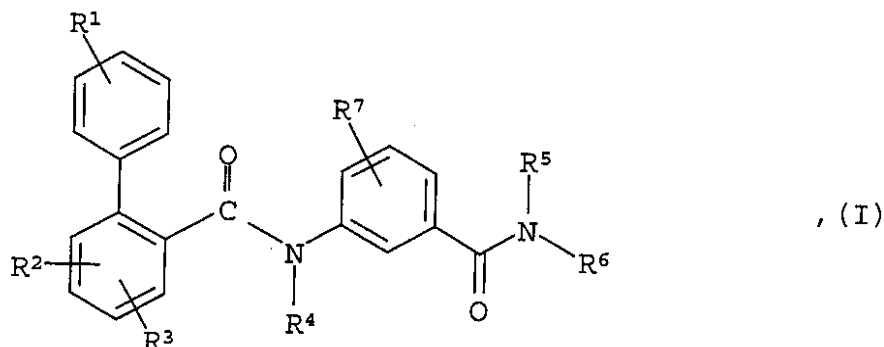
(式中、 $R^1 \sim R^7$ は請求の範囲第1項に示された意味を有する) の置換ピペラジン誘導体、これらの異性体及びこれらの塩、特にこれらの生理学上適合性の塩(これらはミクロソームトリグリセリド転移タンパク質(MTP)の有益なインヒビターに相当する)に関する。また、本発明はこれらの化合物を含む薬物並びにこれらの使用及び製造に関する。

【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、

20

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ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基、

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

30

(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-(C_{1-3} -アルキル)-アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、N-(C_{1-3} -アルキル)-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} -アルキル)- C_{1-7} -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、N-(C_{1-3} -アルキル)-ヘテロ

40

アリールカルボニルアミノ基、 C_{1-8} -アルコキシ-カルボニルアミノ基又は N-(C_{1-3} -アルキル)-(C_{1-8} -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- 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、

ヘテロアリール基により置換されたアリール基、

C_{3-7} -シクロアルキル基又は C_{3-7} -シクロアルキル-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

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

10

〔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 - CH = CH - 基又はヘテロアリール - CH = CH - 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）、

20

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

30

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)、

40

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 -

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、
 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
 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、
 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
 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

10

20

30

40

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

(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一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、

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C₁₋₃-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、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₋

10

20

30

40

50

C_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_{1-3} - 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_{1-3} - 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、また異なってもよい) が夫々水素原子又は C_{1-3} - アルキル基を表し、

R^6 が直鎖又は分岐 C_{1-4} - アルキル基、

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、

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

20

(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、 C_{1-8} - アルコキシ - 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い)、

必要により窒素原子の位置で 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_{1-4} - 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_{1-8} - アルコキシ - カルボニルアミノ基、

30

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)、

ヘテロアリール基又はヘテロアリール - フェニル基、

40

C_{3-7} - 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 - ブチレン基、 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-(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、

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い直鎖C₁₋₄-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C₁₋₄-アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、C₁₋₃-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、C₁₋₃-アルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-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、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、ジ-(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、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C₁₋₄-アルキル基もしくはC₁₋₃-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アル基、

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C₁₋₄-アルキル基もしくはC₁₋₃-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ア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

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 - (C₁₋₃ - 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、

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、ヘテロアリアルカルボニルアミノ - フェニル基、N - (C₁₋₃ - アルキル) - ヘテロアリア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ア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

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あ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C₁₋₃ - 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、

特に明記しない限り、上記ヘテロアリア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

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、ヘテロアリアル基、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

分子のヘテロアリア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。

10

【請求項3】

R^1 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、

R^2 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 R^1 及び R^2 が一緒になってまたカルボニル基を表し、

R^3 及び R^4 が夫々水素原子を表し、

R^5 が水素原子又は C_{1-3} - アルキル基を表し、

R^6 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

20

〔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 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{フェニルアミノ基}$ 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、

30

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 - プリダジニル基、4 - プリダジニル基、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）、

40

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 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{フェニルアミノカルボニル基}$ により置換されていてもよい4 - ピペリジニル基、

50

必要により末端フェニル部分中で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、

ヘテロアリアル-カルボニルアミノ-フェニル基又はN-(C₁₋₃-アルキル)-ヘテロアリアル-カルボニルアミノ-フェニル基(そのヘテロアリアル部分は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C₁₋₃-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

R⁷が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、C₁₋₃-アルキル基又はアミノ基を表し、

全ての上記フェニル基、ヘテロアリアル基、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C₁₋₃-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ピフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド、

(b) N-(4'-メチルピフェニル-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、

(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ピフェニル-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)-プロプ-2-インイル]-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ピフェニル-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

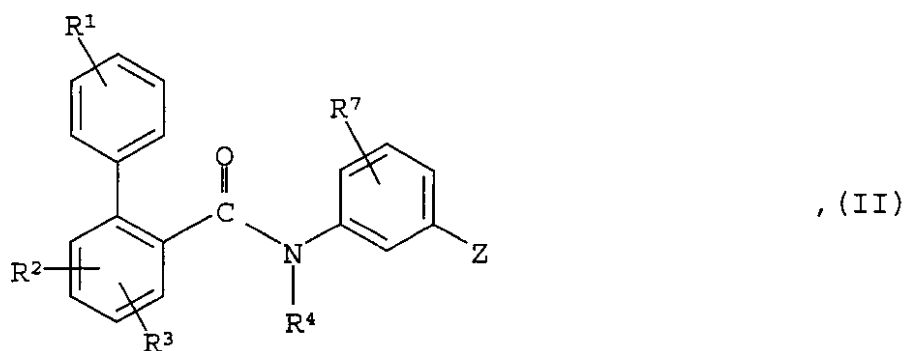
30

40

50

a . 一般式

【化 2】



10

(式中、
 $R^1 \sim R^4$ 及び R^7 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】

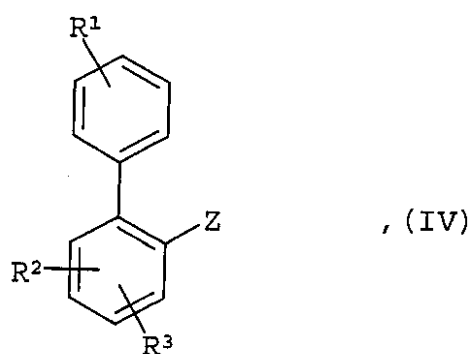


20

(式中、
 R^5 及び R^6 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】

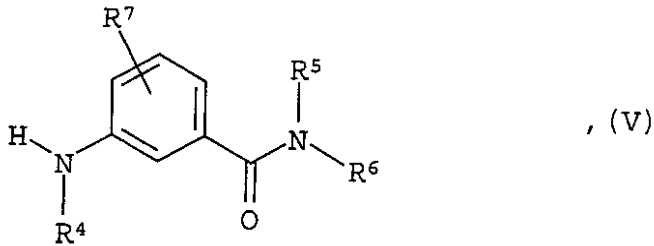


30

(式中、
 $R^1 \sim R^3$ 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、

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 Amin 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】

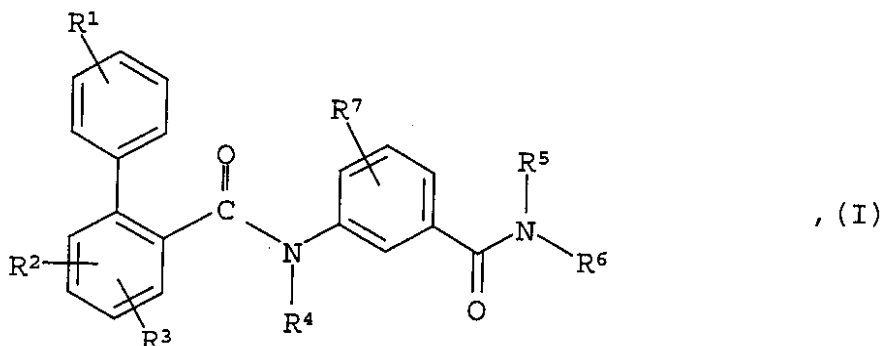
【0001】

(発明の開示)

本発明は一般式

【0002】

【化6】



【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、

10

20

30

40

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 のピ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} -アルキル)- C_{3-7} -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)、

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

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

ヘテロアリアル基、

ヘテロアリアル基により置換されたアリアル基、

C_{3-7} -シクロアルキル基又は C_{3-7} -シクロアルキル-アリアル基

(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} -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

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

必要により1位で C_{3-5} -シクロアルキル基又は 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

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 - CH = CH - 基又はヘテロアリール - CH = CH - 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-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よいイミノ基により置換されていてよい)、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よいイミノ基により置換されていてよい)、

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、

【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、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）、

10

20

30

40

50

アリーール - アミノカルボニルアミノ - アリーール基 (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、アリーールオキシカルボニル基、ヘテロアリーールオキシカルボニル基、アリーール - C_{1-3} - アルコキシカルボニル基又はヘテロアリーール - 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
 により置換されている)、

10

【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、アリーールオキシ基、ヘテロアリーールオキシ - アリーール - C_{1-3} - アルコキシ基又はヘテロアリーール - 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、アリーールカルボニルアミノ基、ヘテロアリーールカルボニルアミノ基、 N - (C_{1-3} - アルキル) - アリー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あって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

30

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、
 上記5員単環式基又は縮合ヘテロアリー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、

40

全ての上記フェニル基、アリーール基及びヘテロアリー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-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一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、

10

20

30

【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、

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 C_{1-16} -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、 C_{1-16} -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- C_{1-6} -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、 C_{1-3} -アルキルスルホニル- C_{2-4} -アルコキシカルボニル基、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{2-4} -アルコキシ- C_{2-4} -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 C_{1-8} -アルキル基、 C_{5-7} -シクロアルキル基、フェニル基又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基を表し、

R_f は水素原子、 C_{1-3} -アルキル基、 C_{5-7} -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、 C_{1-3} -アルキル基又は $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ 基(式中、 $R_e \sim R_g$ 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

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_{1-3} -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_{1-3} -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、また異なってもよい)が夫々水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、

R^6 が直鎖又は分岐 C_{1-4} -アルキル基、

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、

C_{3-7} -シクロアルキルアミノ基又はN-(C_{1-3} -アルキル)- C_{3-7} -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 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、 C_{1-8} -アルコキシ-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い)、

必要により窒素原子の位置で 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_{1-4} -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_{1-8} -

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 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{フェニルアミノカルボニル基}$ 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 - ブチレン基、 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、 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{フェニルカルボニルアミノ - フェニル基}$ 又は $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{フェニルアミノカルボニル - フェニル基}$ 、

【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

〔これは末端で

30

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、 $N - (C_{1-3} - \text{アルキル}) - \text{フェニルアミノ基}$ 、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、ペ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 - $CH=CH$ - 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

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 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 -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 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、

【0018】

フェニル- C_{1-3} -アルキル-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- C_{1-3} -アルキル-アミノカルボニル-フェニル基、 C_{3-7} -シクロアルキル-カルボニルアミノ-フェニル基、 N - (C_{1-3} -アルキル)- C_{3-7} -シクロアルキル-カルボニルアミノ-フェニル基、 C_{3-7} -シクロアルキル-アミノカルボニル-フェニル基、 N - (C_{1-3} -アルキル)- C_{3-7} -シクロアルキル-アミノカルボニル-フェニル基、 C_{4-6} -アルキル-カルボニルアミノ-フェニル基、 N - (C_{1-3} -アルキル)- C_{4-6} -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 - (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、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 - (C_{1-3} -アルキル)-ピロリジノカルボニル-アミノ-フェニル基、 N - (C_{1-3} -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 - (C_{1-3} -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- (C_{1-3} -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、 C_{1-3} -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、 C_{1-3} -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- (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

により置換されている）、

直鎖 C_{2-3} -アルキル基（これは末端で

10

20

30

40

50

ヒドロキシ基、 C_{1-3} -アルコキシ基、フェノキシ基又はフェニル- C_{1-3} -アルコキシ基、又は

【0019】

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、フェニルカルボニルアミノ基又はN-(C_{1-3} -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

R^5 及び R^6 が囲まれた窒素原子と一緒にあ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 C_{1-3} -アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-3} -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 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

R^7 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_{1-3} -アルキル基或いはニトロ基又はアミノ基を表し、

【0020】

特に明記しない限り、上記ヘテロアリアル基という用語は必要により炭素骨格中で3個までの C_{1-3} -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、ヘテロアリアル基、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

分子のヘテロアリア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

R^1 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、

R^2 が水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、又は

式Iのピフェニル基のオルト位、オルト'位の R^1 及び R^2 が一緒になってまたカルボニル基を表し、

R^3 及び R^4 が夫々水素原子を表し、

R^5 が水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、

R^6 が直鎖又は分岐 C_{1-4} -アルキル基、

フェニル基、ピ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よい)、

2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基又は 1 H - 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、 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 C_{1-3} - アルキル基により置換されていて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、

【0023】

ヘテロアリアル - カルボニルアミノ - フェニル基又は N - (C_{1-3} - アルキル) - ヘテロアリアル - カルボニルアミノ - フェニル基（そのヘテロアリアル部分は 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、ヘテロアリアル基、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

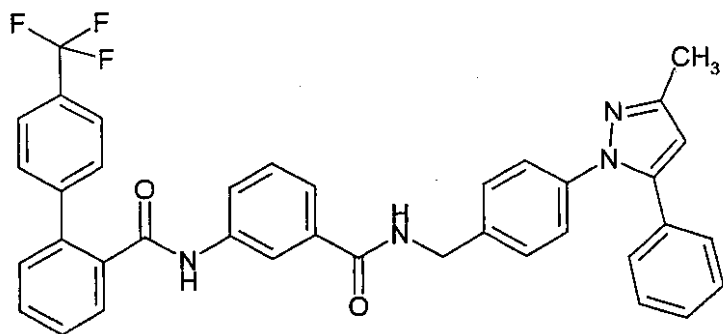
50

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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド、

【 0 0 2 4 】

【 化 7 】



10

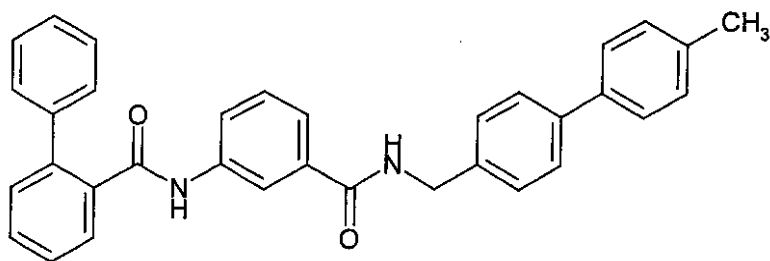
【 0 0 2 5 】

(b) N - (4 ' - メチルピフェニル - 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

【 0 0 2 6 】

【 化 8 】



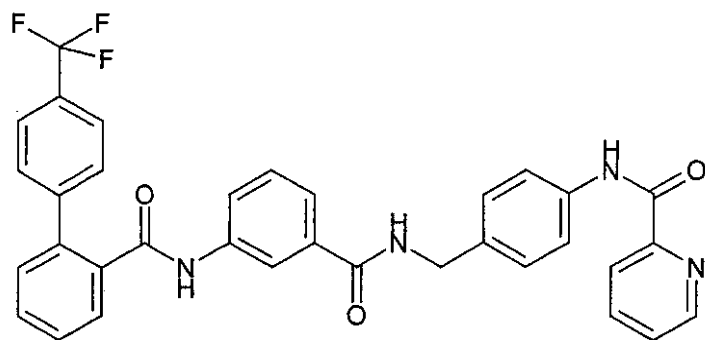
30

【 0 0 2 7 】

(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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド、

【 0 0 2 8 】

【 化 9 】



40

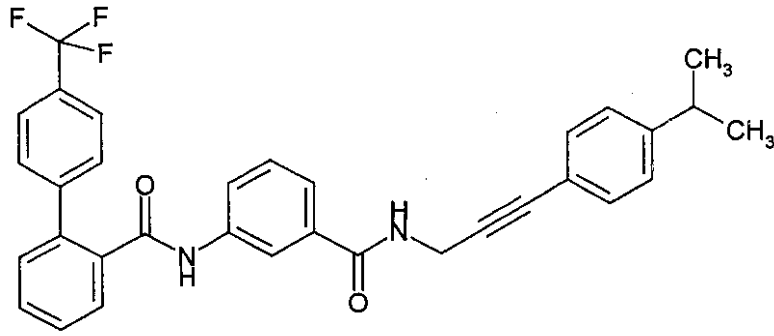
【 0 0 2 9 】

(d) N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - プロパ - 2 - インイル] - 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) - 安息香酸アミド及び

50

【0030】

【化10】



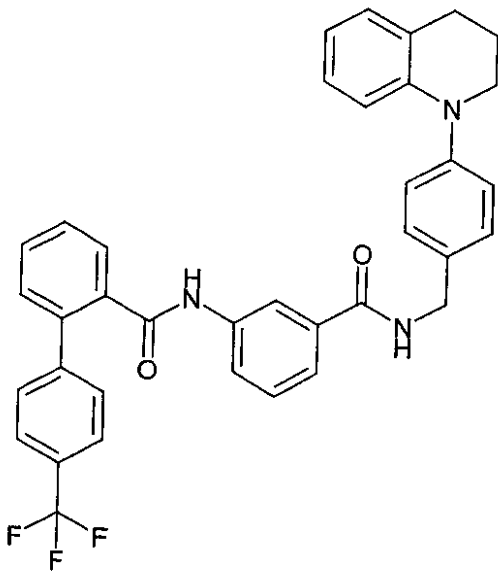
10

【0031】

(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、

【0032】

【化11】



20

30

【0033】

並びにこれらの塩。

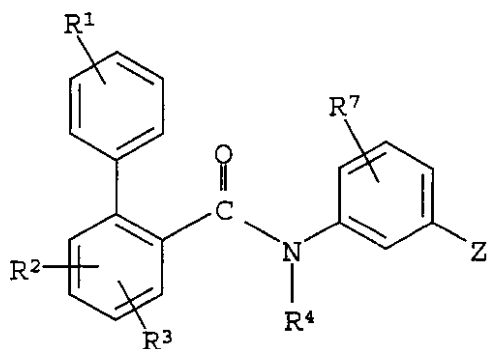
本発明によれば、新規化合物は文献から知られている方法、例えば、下記の方法により得られる。

a . 一般式

【0034】

【化12】

40



, (II)

10

【 0 0 3 5 】

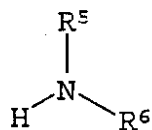
(式中、

$R^1 \sim R^4$ 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

【 0 0 3 6 】

【 化 1 3 】



, (III)

20

【 0 0 3 7 】

(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 III 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 $-20 \sim 200$ の温度、好ましくは $-10 \sim 160$ 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 - (1 H) - 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 (T B T U) 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 ' - 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、 $-20 \sim 200$ の

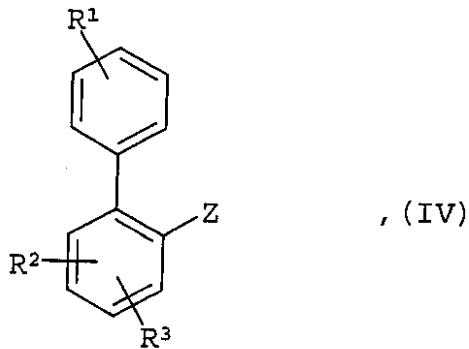
30

40

b . 一般式

【 0 0 3 8 】

【 化 1 4 】



10

【0039】

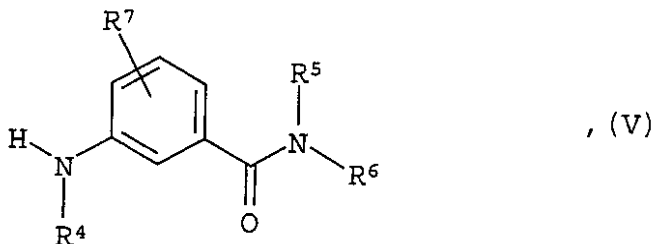
(式中、

$R^1 \sim R^3$ 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

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の温度で行われる。

【0043】

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。

【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。

【0045】

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プロテクト基(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、ヒドロキシ基のプロテクト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、カルボキシ基のプロテクト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

10

20

30

40

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、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、又は非プロトンの、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。

10

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、酢酸エチル又は氷酢酸中で、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。

20

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。

30

【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Elieil 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に鏡像体に分割されてもよい。

40

【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

50

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。

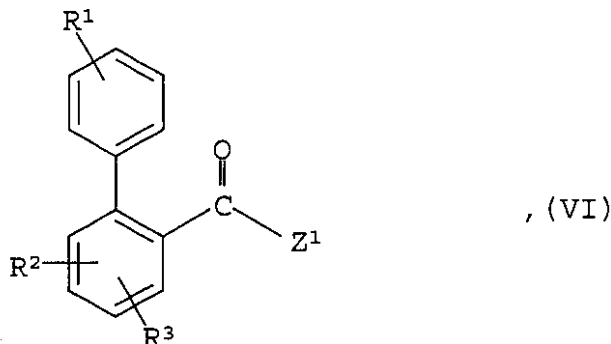
出発物質として使用される一般式II~Vの化合物は文献により知られており、又は文献により知られている方法により得られてもよく、又は実施例に記載される。

20

一般式IIの化合物は、例えば、一般式

【0051】

【化16】



30

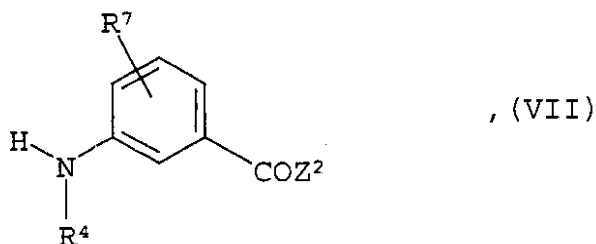
【0052】

(式中、 $R^1 \sim R^3$ は先に定義されたとおりであり、かつ Z^1 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、 $R^4 \sim R^7$ は先に定義されたとおりであり、かつ Z^2 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。

R⁶ がヘテロアリアル-アリアル基又はヘテロアリアル-アリアル-C₁₋₆-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アル遊離体又はアリアル-C₁₋₆-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 のピフェニル-2-カルボン酸は文献から知られており、又は相当するピ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 [¹⁴C]-トリオレイン (68.8 μCi/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。一樣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 [¹⁴C] 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ポリポタンパク質 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、その他の脂質低下剤、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、CETPインヒビター並びにACAT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

【0058】

(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 ' - メチルピフェニル - 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600ml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16.7ml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。

20

収量：22.2g(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)

C₁₇H₁₃N₃(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660ml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。

30

収量：22g(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

【0059】

c . エチル 3 - (4 ' - メチルピフェニル - 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80ml及びトリエチルアミン2.8ml(20ミリモル)に入れ、4'-メチルピフェニル-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。

40

収量：3.5g(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 ' - メチルピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸

エチル 4 ' - メチルピフェニル - 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100ml及び2モルの水酸化ナトリウム溶液15ml中で1時間にわたって50で攪拌する。溶媒を蒸留して除き、残渣を水と合わせ、2モルの塩

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' - メチルピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸クロリド

4' - メチルピフェニル - 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' - メチルピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド 10

3 - (4' - メチルピフェニル - 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)

C₃₈H₃₂N₄O₂ (576.70)

質量スペクトル： (M+H)⁺ = 577

(M-H)⁻ = 575

(M+Na)⁺ = 599

20

【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ピフェニル - 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 - ピフェニル - 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。 30

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)

C₃₈H₂₉F₃N₄O₂ (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 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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。 40

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)

C₃₇H₃₀N₄O₂ (562.67)

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 ' - フルオロピフェニル - 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 ' - フルオロピフェニル - 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ピフェニル - 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 - ピフェニル - 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)

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

20

【 0 0 6 3 】

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 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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)

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

30

【 0 0 6 4 】

実施例 7

N - (ピフェニル - 4 - 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

ジクロロメタン 25 ml 中の 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 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 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

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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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。

40

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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₂₇H₂₀F₃N₃O₂ (475.47)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 474

(M+Na)⁺ = 498

【 0 0 7 0 】

実施例 1 8

N - (N - t e r t . ブトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イル - メチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルピフェニル - 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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び N - t e r t . ブトキシ - 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)

C₃₂H₃₄F₃N₃O₄ (581.64)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 580

(M+Na)⁺ = 604

実施例 1 9

N - 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 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ピフェニル - 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)

C₂₈H₂₁F₃N₂O₂ (474.49)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 473

(M+Na)⁺ = 497

【 0 0 7 1 】

実施例 2 0

N - (ピフェニル - 2 - 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 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ピフェニル - 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)

C₃₄H₂₅F₃N₂O₂ (550.59)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 549

(M+Na)⁺ = 573

実施例 2 1

N - プロピル - 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 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ピフェニル - 2 - カルボニル

10

20

30

40

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)

C₂₄H₂₁F₃N₂O₂ (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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₂₅H₂₁F₃N₂O₄ (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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₂₃H₂₀F₃N₃O₂ (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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₂₉H₂₃F₃N₂O₂ (488.51)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 487

(M+Na)⁺ = 511

40

実施例 2 5

N - [4 - (フェニルメチル) - フェニル] - 3 - (4 - 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 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 ' - メチルピフェニル - 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 8 3 % ,

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 - (ピフェニル - 3 - 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 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ピフェニル - 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 %

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 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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。

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)

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

質量スペクトル : $(M+H)^+ = 473$

【0075】

実施例 28

N - (ピフェニル - 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

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 - (ピフェニル - 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。

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' - ヒドロキシピフェニル - 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

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 - (ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - (4 - ヒドロキシピフェニル) - ベンジルアミンから調製した。

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ピフェニル -

10

20

30

40

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 . ブトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イル - メチル) - 3 - (4 ' - トリフルオロメチルピフェニル - 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 × CF₃COOH (481 . 52 / 595 . 55)

質量スペクトル : (M + H)⁺ = 482

実施例 3 1

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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

質量スペクトル : (M - H)⁻ = 613

【 0077 】

実施例 3 2

N - [4 - (3 - メチル - 5 - tert . ブチル - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - (5 - tert . - ブチル - 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

実施例 3 3

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 - (4 ' - 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 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 ' - メチルピフェニル - 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

【 0078 】

実施例 3 4

10

20

30

40

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 μmol) 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 μmol)、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 μmol) 及び N - エチル - ジイソプロピルアミン 7 mg (50 μmol) 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 - tert - ブチル - 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、tert - ブチルアミン、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 - (ビフェニル - 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 . 1 5 (シリカゲル ; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

C₂₃H₁₉NaN₂O₄ (4 1 0 . 4 1) , 遊離酸 C₂₃H₂₀N₂O₄ (3 8 8 . 4 2)

質量スペクトル : (M - H)⁻ = 3 8 7

【 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)

C₃₀H₂₁F₃N₄O₂S (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)

C₃₄H₂₆F₃N₃O₄S (629.66)

質量スペクトル : (M - H)⁻ = 628

(M + H)⁺ = 630

(M + Na)⁺ = 652

30

【 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)

C₃₃H₃₀F₃N₃O₂ (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

50

チルモルホリンを添加して 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

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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 552

(M+H)⁺ = 554

(M+Na)⁺ = 576

実施例 4 5

N - (2' - メチルピフェニル - 4 - 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 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ピフェニル - 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)

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 . ブチル - 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 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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - t e r t . ブチル - 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)

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ピフェニル - 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ピフェニル - 2 - カルボニル

10

20

30

40

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)

C₃₁H₂₇F₃N₂O₂ (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 - ブロモフェニルメチル) - 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

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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び4 - ブ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)

C₂₈H₂₀BrF₃N₂O₂ (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 - トリフルオロメチル - 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

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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 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)

C₂₉H₂₀F₆N₂O₂ (542.48)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 541

(M+Na)⁺ = 565

【 0 0 8 6 】

実施例 5 0

N - (4 - アセチルアミノ - 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

30

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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 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)

C₃₀H₂₄F₃N₃O₃ (531.53)

質量スペクトル: (M+Na)⁺ = 554

40

実施例 5 1

N - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル - 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 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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 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)

C₂₉H₂₁F₃N₄O₂ (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 ' - メチルピフェニル - 4 - 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 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ピフェニル - 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)

C₃₅H₂₇F₃N₂O₂ (564.61)

質量スペクトル： (M-H)⁻ = 563

(M+Na)⁺ = 587

実施例 5 3

N - (4 - メチル - 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 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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 4 - 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)

C₂₉H₂₃F₃N₂O₂ (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 - (ビフェニル - 4 - メチル) - 2 - メチル - 5 - (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 - (ビフェニル - 4 - メチル) - 2 - メチル - 5 - アミノ - 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)

C₃₄H₂₈N₂O₂ (496.61)

質量スペクトル： (M-H)⁻ = 495

(M+Na)⁺ = 519

実施例 5 5

N - (ビフェニル - 4 - メチル) - 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) - 4 - メチル - 安息香酸及びビフェニル - 4 - 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)

C₃₄H₂₈N₂O₂ (496.61)

質量スペクトル： (M-H)⁻ = 495

10

20

30

40

50

【 0 0 8 9 】

実施例 5 6

N - (ナフタリン - 2 - イル - 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 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ピフェニル - 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 5 7

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。

20

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

【 0 0 9 0 】

実施例 5 8

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。

30

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

実施例 5 9

N - (4 - ブロモ - 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 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 - ブロモ - 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 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)

【 0 0 9 1 】

50

実施例 6 0

N - (1 H - 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 (1 H - 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)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 513
 (M+Na)⁺ = 537

10

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)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 495
 (M+Na)⁺ = 519

20

【 0 0 9 2 】

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)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 649
 (M+Na)⁺ = 673

30

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 3 0 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 9 5 %

R_f 値: 0 . 6 4 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール= 9 : 1)

C₃₅H₂₅F₃N₂O₄ (594.59)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 593

【 0 0 9 3 】

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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、4 - アミノ - ベンジルアミン、T B T U 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)

C₂₈H₂₂F₃N₃O₂ x 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

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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₃₆H₃₄F₃N₃O₃ (613.68)

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ピフェニル - 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ピフェニル - 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 %

R_f 値：0.68 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール= 9:1)

C₃₃H₃₀F₃N₃O₂ (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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₃₆H₂₈F₃N₃O₃ (607.63)

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ピフェニル - 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 -

10

20

30

40

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 69

N - (4 - tert - ブ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。

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 70

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。

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 71

N - (3 - フェニル - プロプ - 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 - プロプ - 2 - インイルアミンから調製した。

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 72

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。

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

10

20

30

40

50

実施例 7 3

N - (ピフェニル - 4 - メチル) - 3 - (6 - 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 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 - ピフェニル - 2 - カルボン酸及び N - (ピフェニル - 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)

C₃₄H₂₈N₂O₂ (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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

20

C₃₄H₂₅F₃N₄O₃ (594.59)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 593

実施例 7 5

N - (4 - ブ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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

30

C₃₃H₃₀F₃N₃O₃ (573.62)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 572
(M+Na)⁺ = 596

【 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 - (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 - (ピフェニル - 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、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。

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)

40

C₂₉H₂₇N₃O₂ (449.55)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 448
(M+Na)⁺ = 472

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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₃₄H₂₅F₃N₄O₃ (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' - メチルアミノカルボニルピフェニル - 4 - 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 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 - (2' - ヒドロキシカルボニルピフェニル - 4 - 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)

C₃₆H₂₈F₃N₃O₃ (607.64)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 606

(M+Na)⁺ = 630

実施例 7 9

N - [4 - (ピロリジン - 1 - 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ピフェニル - 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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド及びピロリジン - 1 - カルボン酸クロリドから調製した。

収率: 理論値の 8 1 % ,

R_f 値: 0 . 4 5 (シリカゲル ; ジクロロメタン / エタノール = 9 : 1)

C₃₃H₂₉F₃N₄O₃ (5 8 6 . 6 2)

質量スペクトル: (M - H)⁻ = 5 8 5

【 0 1 0 1 】

実施例 8 0

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

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、 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - 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。

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

C₃₂H₃₂N₄O₂ (504.63)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 503

(M+H)⁺ = 505

(M+Na)⁺ = 527

実施例 8 1

N - (4 - フェニルカルボニルアミノ - フェニルメチル) - 3 - (6 - 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 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 - メチル - ピフェニル - 2 - カルボン酸クロリド及び N - (4 - フェニルカルボニルアミノ - 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)

C₃₅H₂₉N₃O₃ (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 - (ピロリジン - 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 - (ピロリジン - 1 - イル) - フェニルメチルアミン、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

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

C₃₁H₂₉N₃O₂ (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 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)

C₃₆H₂₈F₃N₃O₃ (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 - 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 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)

C₃₆H₂₈F₃N₃O₃ (607.63)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 606

(M+Na)⁺ = 630

実施例 8 5

N - (2 ' - ジメチルアミノ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 N - (2 ' - ヒドロキシカルボニルビフェニル - 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)

C₃₇H₃₀F₃N₃O₃ (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 - (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) - 安息香酸アミド及びピロリジンから調製した。 10

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)

C₃₉H₃₂F₃N₃O₃ (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 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) - 安息香酸アミド及び 2 , 2 , 2 - トリフ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)

C₃₇H₂₇F₆N₃O₃ (675.63)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 674

(M+Na)⁺ = 698

30

【 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)

C₃₄H₂₅F₃N₄O₃ (594.59)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 593

(M+H)⁺ = 595

(M+Na)⁺ = 617

40

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。 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 - (ピフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 4 - メチル) - 3 - アミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド及びピフェニル - 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 - (ピフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 4 - メチル) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 安息香酸アミド及びピフェニル - 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 - (ピフェニル - 4 - メチル) - 3 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 4 - メチル) - 3 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸アミド及びピフェニル - 2 - カルボン酸クロリドから調製した。 30

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

N - (ピフェニル - 4 - メチル) - 5 - ニトロ - 3 - (ピフェニル - 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)

C₃₃H₂₇N₃O₂ (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 - (ピフェニル - 4 - メチル) - 5 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 4 - メチル) - 5 - アミノ - 2 - フルオロ安息香酸アミド及びピフェニル - 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)

C₃₃H₂₅N₂O₂ (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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₃₃H₂₄F₃N₅O₃ (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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₃₃H₂₄F₃N₅O₃ (595.58)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 594

(M+Na)⁺ = 618

40

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 - メチルピフェニル - 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 - メチルピフェニル - 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)

C₃₈H₃₂N₄O₂ (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) - プロブ - 2 - インイル] - 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

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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸及び 3 - (4 - メチルフェニル) - プロブ - 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)

C₃₁H₂₃F₃N₂O₂ (512.53)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 511

(M+Na)⁺ = 535

実施例 9 9

20

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ピフェニル - 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ピフェニル - 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) - プロブ - 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)

C₃₃H₂₇F₃N₂O₂ (540.59)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 539

(M+Na)⁺ = 563

30

【 0 1 1 1 】

実施例 1 0 0

N - (ピフェニル - 4 - メチル) - N - メチル - 5 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₃₅H₃₀N₂O₂ (510.64)

質量スペクトル: (M-H)⁻ = 509

(M+Na)⁺ = 533

40

実施例 1 0 1

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

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 - (ピフェニル - 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)

C₃₃H₂₇N₃O₂ (497.60)

質量スペクトル： (M+Na)⁺ = 520

M⁺ = 497

【0112】

実施例 102

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)

C₃₁H₂₉N₃O₃ (491.59)

質量スペクトル： (M+Na)⁺ = 514

(M-H)⁻ = 490

M⁺ = 491

実施例 103

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 - 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 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)

C₃₄H₂₆F₃N₅O₃ (609.61)

質量スペクトル： (M-H)⁻ = 608

【0113】

実施例 104

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 - 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)

C₃₃H₂₅F₃N₄O₃ (582.58)

質量スペクトル： (M-H)⁻ = 581

実施例 105

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 - 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 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ピフェニル - 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ピフェニル - 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)

C₃₄H₂₇F₃N₄O₃ (596.61)

質量スペクトル： (M+Na)⁺ = 619

M⁺ = 596

実施例 1 0 7

N - (4 ' - メチルピフェニル - 4 - メチル) - 3 - (4 ' - フルオロピフェニル - 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 ' - メチルピフェニル - 4 - メチル) - 3 - アミノ - 安息香酸アミド及び4 ' - フルオロピフェニル - 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ピフェニル - 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

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 - (ピフェニル - 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46 %

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 40

実施例 1 0 9

N - (4 ' - フルオロピフェニル - 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

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、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。

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)

C₃₃H₂₅F₃N₂O₂ (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 - 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 - (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 7 9 %

R_f 値: 0 . 5 (シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール = 9 : 1)

C₃₃ H₂₄ F₃ N₃ O₂ (5 5 1 . 5 7)

質量スペクトル: (M - H)⁻ = 5 5 0

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 7 5 %

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)

C₃₄ H₂₄ C l F₃ N₂ O₂ (5 8 5 . 0 3)

質量スペクトル: (M - H)⁻ = 5 8 3 / 5 8 5 (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 - 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。 30

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。

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

【 0 1 1 8 】

実施例 1 1 4

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 ' - フルオロメチルピフェニル - 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 - (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 ' - フルオロメチルピフェニル - 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

10

実施例 1 1 5

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ピフェニル - 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 - (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ピフェニル - 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

20

【 0 1 1 9 】

実施例 1 1 6

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ピフェニル - 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 - (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ピフェニル - 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

30

40

実施例 1 1 7

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ピフェニル - 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 - (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ピフェニル - 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。 10

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。 20

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。 40

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 50

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ピフェニル - 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、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。

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 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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、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。

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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、2 - メチルベンジルアミン、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。

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ピフェニル - 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、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。

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ピフ

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、
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。

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 1 2 6

N - シクロヘキシルメチル - 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 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ピフェニル - 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、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。

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

【 0 1 2 5 】

実施例 1 2 7

N - (9 - フルオレニル) - 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ピフェニル - 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、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。

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 1 2 8

N - (2 - アミノカルボニルエチル) - 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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、 - アラニンアミド、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。

収率: 理論値の61 %

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

40

【 0 1 2 6 】

実施例 1 2 9

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ピフェニル - 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、T B T

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ピフェニル - 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、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。

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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、2 - アミノ - N - ベンジル - プロピオンアミド、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。

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)

C₃₁H₂₆F₃N₃O₃ (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ピフェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸、H - G l y - G l y - N H₂ (グリシルグリシンアミド)、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。

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ピフェニル - 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、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。

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ピフェニル - 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、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ピフェニル - 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ピフェニル - 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、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。

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

30

N - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - 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ピフェニル - 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、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。

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ピフェニル - 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、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。

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+HCOO)⁻ = 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ピフェニル - 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ピフ
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、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。

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ピフェニル - 2 - カ
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ピフ
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、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。

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ピフェニル - 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ピフ
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、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
オロメチルピフェニル - 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ピ
フェニル - 2 - カルボニルアミノ) - 安息香酸アミド

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)

実施例 142

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 : $(M+Na)^+ = 469$

実施例 144

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 : $(M+H)^+ = 527$

実施例 146

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

30

40

50

エチルジイソプロピルアミンから調製した。

$C_{28}H_{22}N_2O_4$ (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ピフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド

(2) N-[3-(4-ピフェニリル)-プロップ-2-エンイル]-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

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

(9) N-[3-(4-ピフェニリル)-プロップ-2-インイル]-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

(10) N-[3-(4-tert.ブチルフェニル)-プロップ-2-インイル]-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

(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ピフェニル-2-カルボニルアミノ)-安息香酸アミド 30

(12) N-[3-(4-ピフェニリル)-プロピル]-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。

【0137】

実施例 147

錠剤当り活性物質 5 mg を含む錠剤

組成：

活性物質	5.0 mg	
ラクトース-水和物	70.8 mg	
微結晶性セルロース	40.0 mg	
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 mg	40
ステアリン酸マグネシウム	1.2 mg	

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：120 mg

【0138】

実施例 1 4 8カプセル当り活性物質 5 0 m g を含むカプセル

組成：

活性物質	5 0 . 0 m g
ラクトースー水和物	1 3 0 . 0 m g
トウモロコシ澱粉	6 5 . 0 m g
高度に分散された二酸化ケイ素	2 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 . 5 m g

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する。次いでペーストを室温に冷却する。 10

活性物質を 1 5 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、混合物を十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 m m 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 5 5 で 1 2 時間乾燥させる。

次いで乾燥したグラニュールを 1 . 2 m m 及び 0 . 8 m m 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

【 0 1 3 9 】

実施例 1 4 9錠剤当り活性物質 2 0 0 m g を含む錠剤

組成：

活性物質	2 0 0 . 0 m g
ラクトースー水和物	1 6 7 . 0 m g
微結晶性セルロース	8 0 . 0 m g
ヒドロキシプロピル - メチルセルロース、型 2 9 1 0	1 0 . 0 m g
ポリ - 1 - ビニル - 2 - ピロリドン (不溶性になるように架橋されている)	2 0 . 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 m g

【 0 1 4 0 】

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 m m 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 5 5 で 1 2 時間乾燥させる。

次いで乾燥したグラニュールを 1 . 2 m m 及び 0 . 8 m m 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。 40

その完成混合物を錠剤プレス中で圧縮して細長い錠剤 (1 6 . 2 x 7 . 9 m m) を成形する。

錠剤の重量： 4 8 0 m g

【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, 213/26, 215/06, A61K 31/07, A61P 9/10

88400 Biberach (DE), DAHMANN, Georg (DE/DE); Bahnhofstrasse 14, 88448 Atnauweiler (DE)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07627

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BR, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DE, 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, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, ND, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, 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

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPo Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PE, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGENIEURHEIM PHARMA KG (DE/DE); 55216 Ingelheim/Rhein (DE)

Veröffentlicht mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder: und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PRIEPKE, Henning (DE/DE); Birkenhader Strasse 11, 88447 Warthausen (DE), HAUFEL, Norbert (DE/DE); Manderweg 12, 88433 Schemmerhofen (DE), THOMAS, Leo (DE/DE); Georg-Schubert-Strasse 221, 88400 Biberach (DE), MARK, Michael (DE/DE); Hugo-Häring-Strasse 50,

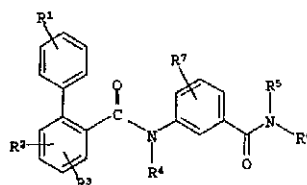
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidelines Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BIPIHENYL CARBOXYLIC ACID AMIDES, PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: BIPIHENYL CARBOXYLSÄUREAMIDE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



WO 02/04403 A1



(I)

(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 Piperazine-derivate 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.

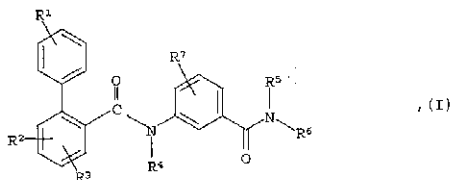
WO 02/04403

PCT/EP01/07627

1

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 Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 C₁₋₄-Alkylgruppe und

R⁶ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylaminogruppe, 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)-C₂₋₇-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-(C₁₋₆-alkoxy)-carbonylamino-

einen Aryl-, Aryl-carbonyl-aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy-aryl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-arylrest,

einen Heteroarylrest,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 3 -

einen durch einen Heteroarylrest substituierten Arylrest,

einen C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-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

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,

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 C₃₋₅-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,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 C₃-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-Pentyl-, n-Hexyl-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe 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-Alkoxy-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,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 5 -

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-, C₁₋₉-Alkoxy-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,

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-alkyl-carbonylamino-arylgruppe,

durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylamino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkyl-carbonylamino-arylgruppe,

durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-aminocarbonyl-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkyl-aminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine Cycloalkylenimino-carbonylamino-aryl- oder Cycloalkylenimino-carbonyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-arylgruppe, in

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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-, Heteroaryloxycarbonyl-, Aryl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder Heteroaryl-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)-aminocarbonyl-, 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-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-gruppe

substituiert ist,

oder R⁸ und R⁶ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 7 -

R⁷ 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-

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 8 -

C_{1,3}-alkyl-, C_{1,3}-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_{1,3}-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_{1,3}-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_{1,3}-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 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, C_{1,3}-Alkyl, Trifluormethyl, C_{1,3}-Alkoxy, Hydroxy und Amino auch disubsti-

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 9 -

tuiert sein können, wobei zwei benachbarte Wasserstoffatome in einer Phenylgruppe 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 Cycloalkyleniminogruppen 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 Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, 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,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 10 -

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 C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzylloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{3-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxy-carbonyl- oder $R_6CO-O-(R_4CR_3)-O-CO$ -Gruppe, in der

R_6 eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_7 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_8 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder $R_6CO-O-(R_4CR_3)-O$ -Gruppe, in der R_6 bis R_3 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.

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 11 -

Desweiteren 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 C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₆-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-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 12 -

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-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 Iodat, 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

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 13 -

Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können,

eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte geradkettige C_{1,4}-Alkylgruppe, die terminal

durch eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1,4}-Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1,3}-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Benzoyloxy-, Aminomethyl-, Amino-, C_{1,3}-Alkylamino-, Di-(C_{1,3}-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1,4}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1,3}-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1,3}-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 C_{1,4}-Alkyl- oder C_{1,3}-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 C_{1,4}-Alkyl- oder C_{1,3}-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Dimethylamino-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 14 -

durch eine über ein Kohlenstoffatom oder im Fall der beiden erstgenannten Gruppen auch über ein Stickstoffatom gebundene Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyll-, Isochinolinyll-, Chinoxalinyll- oder Chinazolinyllgruppe,

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 C₃₋₆-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-Propylendioxygruppe 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-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alk-oxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylaminosulfonylphenyl- oder Phenylsulfonylaminophenylgruppe,

durch einen C₃₋₆-Cycloalkylrest, wobei

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 15 -

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₂-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)-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)-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-Alkoxycarbonyl-, Phenyloxy-carbonyl- oder Heteroaryl-oxycarbonylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige C₂-Alkylgruppe, die terminal

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 16 -

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,

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-, Aminomethyl-carbonylamino- oder Dimethylaminomethylcarbonylamino-Gruppe substituierten Phenylring kondensiert sein können,

oder eine Piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, 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

R⁷ 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]-Thiadia-

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 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,

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 Formel I sind diejenigen, in denen

R¹ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R³ und R⁴ in ortho, ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe,

R⁵ und R⁶ 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,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 18 -

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,

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-alpyridin-2-yl-gruppe substituiert ist, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Phenyl-, C_{1,4}-Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1,3}-Alkoxy-, Dimethylamino- oder C_{3,7}-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 C_{1,4}-Alkyl- oder C_{1,3}-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 19 -

durch eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkyl-, C_{1,3}-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C_{1,3}-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C_{1,3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylamino-carbonyl- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte 4-Piperidinylgruppe,

durch eine in den terminalen Phenylteilen gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonyl-amino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenylamino-carbonyl-phenylgruppe oder

durch eine Heteroaryl-carbonylamino-phenyl- oder N-(C_{1,3}-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 C_{1,3}-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

substituiert ist, und

R⁷ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1,3}-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 C_{1,3}-Alkylgruppe, durch eine Cyano- oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

WO 02/04403

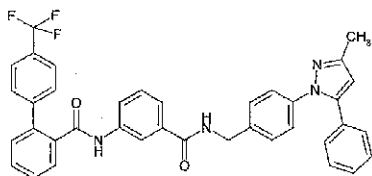
PCT/EP01/07627

- 20 -

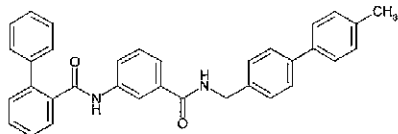
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid



(b) N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

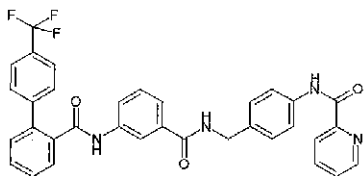


(c) N-[4-(Pyridin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid,

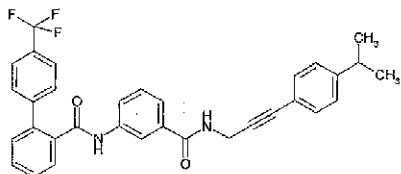
WO 02/04403

PCT/EP01/07627

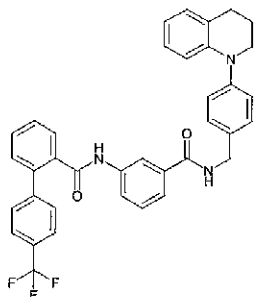
- 21 -



(d) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und



(e) N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid



sowie deren Salze.

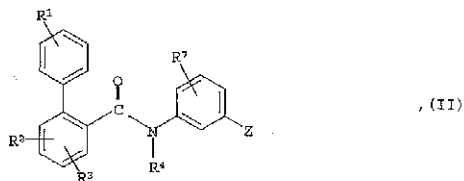
WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 22 -

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R^1 bis R^4 und R^7 wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der
 R^5 und R^6 wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel III in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, 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

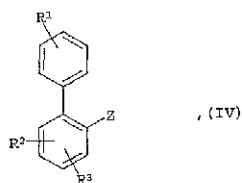
WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol 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

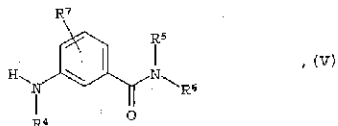
R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 24 -



in der
R⁴ und R⁶ 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 Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorben-

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol 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

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 26 -

Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, 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 Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol 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 Methylenchlorid, 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 Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-py-

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 27 -

ridin, *N,N'*-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, 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-, Benzoyloxycarbonyl-, 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.

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 28 -

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 primärenamins 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-

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 29 -

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 Enantiomertrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung 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 aktivierten 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 (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

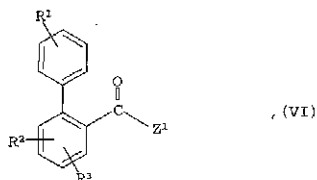
- 30 -

Desweiteren 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, Bernsteinsäure, 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

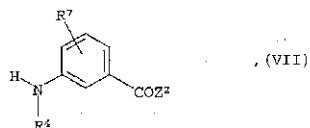


in der R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^1 eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 31 -



in der R^4 bis R^7 wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^2 ein Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

Die Amine der allgemeinen Formel III, in denen R^6 einen Heteroaryl-arylrest oder eine Heteroaryl-aryl- C_{1-6} -alkylgruppe darstellt, können beispielsweise durch Aufbau des heteroaromatischen Ringes aus geeignet substituierten Aryl- oder Aryl- C_{1-6} -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-benzoessäureamide gemäß der allgemeinen Formel VI sind ebenfalls literaturbekannt oder lassen sich in einfacher Weise aus gegebenenfalls substituierten 3-Aminobenzoessäuren 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 erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 32 -

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierete 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 μM Phosphatidylcholin, 75 μM Cardiolipin und 10 μM [^{14}C]-Triolein (69,8 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5 μM Triolein und 15 μM [^3H]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultraschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultraschallten 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 gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500 μl 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 Radioaktivität von [^3H] und [^{14}C] wurde durch Flüssigkeits-Szintillationsmessung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglyzerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen Test IC_{50} -Werte $\leq 100\mu\text{M}$.

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 B

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenkern, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterolsorption-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

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 34 -

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-
3-(4'-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

a. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonnitril

Eine Lösung aus 20.0 g (0.118 mol) 4-Cyanophenylhydrazin und 19.1 g (0.118 mol) Benzoylacetone 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)

C₁₇H₁₇N₃ (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)-benzonnitril 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)

C₁₇H₁₉N₃ (263.35)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 264

M⁺ = 263

c. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureethylester

1.6 g (9.9 mmol) 3-Aminobenzoesäureethylester 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.

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 35 -

Ausbeute: 3.5 g (98 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

d. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure
 3.5 g (9.7 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure-
 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)-benzoesäurechlorid
 490 mg (1.5 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoe-
 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)-benzoesäureamid
 Ein Gemisch aus 518 mg (1.5 mmol) 3-(4'-Methylbiphenyl-2-car-
 bonylamino)-benzoesäurechlorid, 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)
 $C_{26}H_{22}N_2O_2$ (576.70)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 577
 (M-H)⁻ = 575
 (M+Na)⁺ = 599

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 36 -

Beispiel 2

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R₂-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-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

R₂-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₃₇H₂₈N₂O₂ (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'-fluorbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Fluorbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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)

$C_{27}H_{29}FN_4O_2$ (580.66)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 579

$(M+Na)^+$ = 603

Beispiel 5

N-[4-(N-Methyl-N-phenylaminocarbonyl)-phenylmethyl]-3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-Amino-N-methyl-N-phenyl-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{38}H_{38}F_3N_3O_3$ (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)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-Amino-N-methyl-N-phenyl-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin

Ausbeute: 35 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{35}H_{33}N_3O_3$ (539.64)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 540

$(M-H)^-$ = 538

$(M+Na)^+$ = 562

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 38 -

Beispiel 7

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Eine Lösung aus 0.3 g (0.8 mmol) 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 0.1 g (0.8 mmol) 4-Phenylbenzylamin 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 gerührt. 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)

C₂₇H₂₅F₃N₂O₂ (550.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 549

Beispiel 8

N-(Pyridin-3-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

C₂₇H₂₀F₃N₂O₂ (475.47)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 474

Beispiel 9

N-(2-Phenylethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 2-Phenylethylamin in

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 39 -

Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-
anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 60 % der Theorie

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₃H₂₁F₃N₃O₂ (488.51)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 487

Beispiel 10

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-
benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylami-
no)-benzoesäure und 4-Benzoylamino-phenylmethylamin in Di-
chlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid
und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₄H₂₇N₃O₃ (525.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 524

Beispiel 11

N-(2-Acetylamino-ethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-car-
bonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbi-
phenylen-2-carbonylamino)-benzoesäure und N-(2-Amino-ethyl)-
acetamid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphon-
säurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 41 % der Theorie

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₈H₂₂F₃N₃O₂ (469.46)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 468

Beispiel 12

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-
2-carbonylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 40 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Benzoylamino-phenylmethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 30 % der Theorie

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₅H₂₀F₃N₂O₂ (598.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 592

Beispiel 13

N-Phenyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure 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)

C₂₂H₁₉F₃N₂O₂ (460.46)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 459

(M+Na)⁺ = 483

Beispiel 14

N-Methyl-N-propyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure 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)

C₂₅H₂₃F₃N₂O₂ (440.47)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 439

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 41 -

Beispiel 15

N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

$C_{26}H_{23}F_3N_3O_4$ (484.48)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 483$
 $(M+Na)^+ = 507$

Beispiel 16

N-tert.Butoxycarbonylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Hydrazinoameisensäure-tert.butylester in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

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

Massenspektrum: $(M-H)^- = 498$

Beispiel 17

N-Phenylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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 -

 $C_{27}H_{26}F_3N_3O_2$ (475.47)Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 474 $(M+Na)^+$ = 498Beispiel 18N-(N-tert.-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und N-tert.-Butoxy-carbonyl-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 $(M+Na)^+$ = 604Beispiel 19N-Phenylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure 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) $C_{28}H_{31}F_3N_3O_2$ (474.49)Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 473 $(M+Na)^+$ = 497Beispiel 20N-(Biphenyl-2-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 43 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 2-Phenyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 65 % der Theorie

R_f-Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₁H₂₅F₃N₃O₂ (550.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 549

(M+Na)⁺ = 573

Beispiel 21

N-Propyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und Propylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 33 % der Theorie

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₃H₂₇F₃N₃O₂ (426.44)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 425

(M+Na)⁺ = 449

Beispiel 22

N-Ethoxycarbonylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und Glycinethylesterhydrochlorid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₈H₂₇F₃N₃O₄ (470.45)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 469

(M+Na)⁺ = 493

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 44 -

Beispiel 23N-Dimethylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

C₂₁H₁₆F₃N₂O₂ (427.43)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 426

(M+H)⁺ = 428

(M+Na)⁺ = 450

Beispiel 24N-Phenylmethyl-N-methyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

C₂₃H₁₉F₃N₂O₂ (488.51)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 487

(M+Na)⁺ = 511

Beispiel 25N-[4-(Phenylmethyl)-phenyl]-3-(4-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und 3-Amino-N-(4-benzyl-phenyl)-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 45 -

Ausbeute: 83 % der Theorie,
R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
C₁₇H₁₅N₃O₂ (496.61)
Massenspektrum: (M-H)⁻ = 495

Beispiel 26

N-(Biphenyl-3-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-Phenylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.
Ausbeute: 58 % der Theorie
R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
C₂₁H₁₅F₃N₃O₂ (550.59)
Massenspektrum: (M-H)⁻ = 549
(M+Na)⁺ = 573

Beispiel 27

N-[4-(1H-Imidazol-2-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-hydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(1H-Imidazol-2-yl)benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.
Ausbeute: 96 % der Theorie
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)
C₂₆H₂₂N₄O₂ x HCl (472.54/509.01)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 473

Beispiel 28

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 46 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Phenylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

C₃₃H₂₆N₂O₂ (482.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 481

(M+H)⁺ = 483

(M+Na)⁺ = 505

Beispiel 29

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(4-Hydroxyphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 6 % der Theorie

R_f-Wert: 0.89 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

C₃₃H₂₆N₂O₃ (498.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 497

(M+Cl)⁻ = 533/35 (Chlorisotope)

Beispiel 30

N-(Piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-trifluoacetat

0.2 g (0.27 mmol) N-(N-tert.Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid 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)

C₂₇H₂₆F₃N₂O₂ x CF₃COOH (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)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Piperidin-4-yl-methyl)-
 3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure-
 amid-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)C₂₉H₂₇F₃N₃O₂ (614.67)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 613Beispiel 32

N-[4-(3-Methyl-5-tert.butyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-
 trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphe-
 nyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(5-tert.-Butyl-3-me-
 thyl-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)C₃₂H₃₃F₃N₃O₂ (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)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4'-Methylbiphenyl-2-carbon-
 säurechlorid und N-Methyl-N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 48 -

yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 9:1)

C₂₃H₂₃N₃O₂ (590.73)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 589

(M+H)⁺ = 591

Beispiel 34

N-(Pyridin-3-yl-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

3.2 mg (10 µmol) 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure werden in 0.4 ml Dimethylformamid vorgelegt und nach Zugabe von 1.6 mg (15 µmol) 3-Picolylamin, 3.9 mg (12 µmol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU) und 7 mg (50 µmol) N-Ethyl-diisopropylamin 12 Stunden gerührt. Die Lösung wird eingedampft.

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₂₆H₂₁N₃O₂ (407.47)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 408

Beispiel 35

N-Phenyl-2-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, Anilin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₂₆H₂₂N₂O₂ (392.46)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 415

Beispiel 36

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 49 -

N-tert. Butyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, tert. Butylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₂₄H₂₆N₂O₂ (372.47)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 395

Beispiel 37N-Hydroxyethyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 2-Aminoethanol, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₂₂H₂₆N₂O₃ (360.41)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 383

Beispiel 38N-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, N,N-Dimethylethylendiamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

C₂₄H₂₈N₂O₂ (387.48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 388

M⁺ = 387

Beispiel 39N-(2-Carboxy-ethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-natriumsalz

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, β-Alanin, TBTU, Natronlauge und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 50 -

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
 $C_{23}H_{19}NaN_3O_4$ (410.41), freie Säure $C_{23}H_{20}N_3O_4$ (388.42)
 Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 387

Beispiel 40

N-(4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluor-
 methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphe-
 nyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-
 yl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphos-
 phonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 18 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{29}H_{23}F_3N_3O_8$ (558.58)Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 557 $(M+H)^+$ = 559 $(M+Na)^+$ = 581Beispiel 41

N-(4-Phenylaminosulfonyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbi-
 phenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphe-
 nyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Aminomethyl-N-phenyl-
 benzolsulfonamid in Dichlormethan unter Zusatz von Propan-
 phosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 73 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{34}H_{25}F_3N_3O_8$ (629.66)Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 628 $(M+H)^+$ = 630 $(M+Na)^+$ = 652Beispiel 42

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 51 -

N-(4-Piperidin-1-yl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbi-phenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure 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)

$C_{23}H_{16}F_3N_2O_2$ (557.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 556
(M+Na)⁺ = 580

Beispiel 43

N-(4-Phenylsulfonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbi-phenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure 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)

$C_{24}H_{16}F_3N_2O_5S$ (629.66)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 628
(M+H)⁺ = 630
(M+Na)⁺ = 652

Beispiel 44

N-[4-(2-Methyl-pyrrol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure 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 -

 $C_{23}H_{26}F_3N_2O_2$ (553.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 552
(M+H)⁺ = 554
(M+Na)⁺ = 576

Beispiel 45

N-(2'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

 $C_{22}H_{22}F_3N_2O_2$ (564.60)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 563
(M+Na)⁺ = 587

Beispiel 46

N-(4-tert-Butyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

 $C_{26}H_{28}F_3N_2O_2$ (530.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 529
(M+Na)⁺ = 553

Beispiel 47

N-(4-Isopropyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 53 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure 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)

C₂₁H₂₇F₃N₂O₂ (516.56)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 515

(M+Na)⁺ = 539

Beispiel 48

N-(4-Brom-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylaminol)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure 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)

C₂₆H₂₆BrF₃N₂O₂ (553.38)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 551/53 (Bromisotope)

(M+Na)⁺ = 575/77 (Bromisotope)

Beispiel 49

N-(4-Trifluormethyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylaminol)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Trifluormethylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 48 % der Theorie

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₇H₂₆F₆N₂O₂ (542.48)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 541

(M+Na)⁺ = 565

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 54 -

Beispiel 50

N-(4-Acetylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Acetylamino-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 38 % der Theorie

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₆H₂₄F₃N₃O₃ (531.53)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 554

Beispiel 51

N-(1H-Benzimidazol-2-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbi-phenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 2-(Aminomethyl)-benzimidazol in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 19 % der Theorie

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₅H₂₁F₃N₅O₂ (514.51)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 513

(M+H)⁺ = 515

Beispiel 52

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-(4'-Methylphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 21 % der Theorie

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 55 -

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
C₁₅H₂₁F₃N₂O₂ (564.61)
Massenspektrum: (M-H)⁻ = 563
(M+Na)⁺ = 587

Beispiel 53

N-(4-Methyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Methylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 82 % der Theorie

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
C₂₂H₂₃F₃N₂O₂ (488.51)
Massenspektrum: (M-H)⁻ = 487
(M+Na)⁺ = 511

Beispiel 54

N-(Biphenyl-4-methyl)-2-methyl-5-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Biphenyl-2-carbonsäurechlorid und N-(Biphenyl-4-methyl)-2-methyl-5-amino-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran und Triethylamin.

Ausbeute: 92 % der Theorie

R_f-Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
C₃₄H₂₆N₂O₂ (496.61)
Massenspektrum: (M-H)⁻ = 495
(M+Na)⁺ = 519

Beispiel 55

N-(Biphenyl-4-methyl)-4-methyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 56 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-4-methyl-benzoesäure 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)

C₃₄H₃₈N₂O₂ (496.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 495

Beispiel 56

N-(Naphthalin-2-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

C₃₀H₂₃F₃N₂O₂ (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)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

C₃₅H₃₈N₂O₂ (545.68)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 544

(M+Na)⁺ = 568

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 57 -

Beispiel 58

N-[4-(N-Methyl-N-phenylcarbonyl-amino)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(N-Methyl-N-phenylcarbonyl-amino)-phenylmethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphorsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 37 % der Theorie

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₈H₂₉N₃O₃ (539.64)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 538

(M+H)⁺ = 540

(M+Na)⁺ = 562

Beispiel 59

N-(4-Brom-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-Brom-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₇H₂₁BrN₃O₃ (485.38)

Massenspektrum: (M+ Na)⁺ = 507/509 (Bromisotope)

Beispiel 60

N-(1H-Benzimidazol-5-ylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und (1H-Benzimidazol-5-yl)-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphorsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 93 % der Theorie

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 58 -

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
 $C_{22}H_{21}F_3N_3O_2$ (514.51)
 Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 513
 $(M+Na)^+$ = 537

Beispiel 61

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-
 benzoessäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoessäure 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)
 $C_{24}H_{23}N_3O_2$ (496.61)
 Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 495
 $(M+Na)^+$ = 519

Beispiel 62

N-(2'-tert.Butoxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-
 trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoessäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoessäure 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)
 $C_{33}H_{33}F_3N_3O_4$ (650.70)
 Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 649
 $(M+Na)^+$ = 673

Beispiel 63

N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-
 trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoessäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 59 -

Hergestellt analog Beispiel 30 aus N-(2'-tert.Butoxycarbonyl-biphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 95 % der Theorie

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₃H₃₅F₃N₂O₄ (594.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 593

Beispiel 64

N-(4-Aminophenyl)methyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 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)

C₂₄H₂₂F₃N₃O₂ × 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)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

C₃₉H₃₄F₃N₃O₄ (613.68)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 612

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 60 -

Beispiel 66

N-(1-Phenyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethyl-
biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

C₃₃H₃₀F₃N₂O₃ (557.62)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 556

(M+Na)⁺ = 580

Beispiel 67

N-[3-Methyl-4-(phenylcarbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-
trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

C₃₂H₃₀F₃N₂O₃ (607.63)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 606

Beispiel 68

N-(4-Cyclohexylcarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluor-
methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid 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 -

 $C_{33}H_{32}F_3N_2O_3$ (599.65)Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 598Beispiel 69

N-(4-tert.Butoxycarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Pivalinsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1) $C_{33}H_{30}F_3N_2O_3$ (573.62)Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 572Beispiel 70

N-(Naphthalin-1-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 1-Aminomethyl-naphthalin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 53 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{32}H_{33}F_3N_2O_3$ (524.54)Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 523 $(M+Na)^+$ = 547Beispiel 71

N-(3-Phenyl-prop-2-in-ylamino)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-Phenyl-prop-2-in-ylamin

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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)

C₁₀H₁₁F₃N₃O₂ (498.51)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 497

(M+Na)⁺ = 521

Beispiel 72

N-(Biphenyl-4-methyl)-N-methyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-
carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphen-
yl-2-carbonylamino)-benzoesäure und N-Methyl-4-phenylbenzyl-
amin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäure-
cycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 92 % der Theorie

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₅H₂₃F₃N₃O₂ (564.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 563

Beispiel 73

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(6-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-
benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 6-Methyl-biphenyl-2-
carbonsäure und N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-benzoesäureamid
in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-
anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 19 % der Theorie

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₄H₂₃N₃O₂ (496.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 495

(M+Na)⁺ = 519

Beispiel 74

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 63 -

N-[4-(Pyridin-3-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Nicotinsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 39 % der Theorie

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

C₃₄H₂₅F₃N₃O₃ (594.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 593

Beispiel 75

N-(4-Butylcarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Valeriansäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

C₃₃H₃₆F₃N₃O₃ (573.62)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 572

(M+Na)⁺ = 596

Beispiel 76

N-(4-Dimethylamino-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-Dimethylamino-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₂₉H₂₇N₃O₃ (449.55)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 448

(M+Na)⁺ = 472

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 64 -

Beispiel 77

N-[4-(Pyridin-4-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Isonicotinsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

C₃₄H₂₈F₃N₄O₃ (594.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 593

(M+H)⁺ = 595

Beispiel 78

N-(2'-Methylaminocarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 7 % der Theorie

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

C₃₀H₂₆F₃N₂O₃ (607.64)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 606

(M+Na)⁺ = 630

Beispiel 79

N-[4-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Pyrrolidin-1-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 65 -

Ausbeute: 81 % der Theorie,
 R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
 $C_{33}H_{29}F_3N_3O_3$ (586.62)
 Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 585

Beispiel 80

N-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)
 $C_{32}H_{32}N_4O_2$ (504.63)

Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 503
 $(M+H)^+$ = 505
 $(M+Na)^+$ = 527

Beispiel 81

N-(4-Phenylcarboxylamino-phenylmethyl)-3-(6-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus 6-Methyl-biphenyl-2-carboxylsäurechlorid und N-(4-Phenylcarboxylamino-phenylmethyl)-3-amino-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 85 % der Theorie
 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)
 $C_{35}H_{33}N_3O_3$ (539.64)

Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 538
 $(M+Na)^+$ = 562

Beispiel 82

N-[4-(Pyrrolidin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 66 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(Pyrrolidin-1-yl)-phenylmethyamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₁H₂₉N₃O₂ (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)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Aminophenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und 2-Tolylsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 71 % der Theorie

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₆H₂₈F₃N₃O₂ (607.63)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 606

(M+Na)⁺ = 630

Beispiel 84

N-[4-(4-Methyl-phenylcarbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Aminophenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und 4-Tolylsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 95 % der Theorie

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₆H₂₈F₃N₃O₂ (607.63)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 606

(M+Na)⁺ = 630

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 67 -

Beispiel 85

N-(2'-Dimethylaminocarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluor-
methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphe-
nyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-
benzoesäureamid und Dimethylamin in Dichlormethan unter Zusatz
von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.
Ausbeute: 24 % der Theorie
R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)
C₁₇H₁₆F₃N₂O₂ (621.66)
Massenspektrum: (M-H)⁻ = 520
(M+Na)⁺ = 644

Beispiel 86

N-(2'-Pyrrolidin-1-yl-carbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-tri-
fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphe-
nyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-
benzoesäureamid und Pyrrolidin in Dichlormethan unter Zusatz
von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.
Ausbeute: 92 % der Theorie
R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)
C₂₂H₁₈F₃N₂O₂ (647.70)
Massenspektrum: (M-H)⁻ = 546
(M+Na)⁺ = 670

Beispiel 87

N-[2(2,2,2-Trifluorethyl-aminocarbonyl)-biphenyl-4-methyl]-3-
(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphe-
nyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-
benzoesäureamid und 2,2,2-Trifluorethylamin in Dichlormethan
unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Me-
thylmorpholin.

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 68 -

Ausbeute: 18 % der Theorie

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)C₂₇H₂₇F₃N₃O₃ (675.63)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 674(M+Na)⁺ = 698Beispiel 88

N-[4-(Pyridin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Aminophenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Pyridin-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 74 % der Theorie

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)C₃₄H₂₅F₃N₃O₃ (594.59)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 593(M+H)⁺ = 595(M+Na)⁺ = 617Beispiel 89

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-2-methyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-amino-2-methyl-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R_f-Wert: 0.79 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)C₂₈H₃₀N₂O₂ (510.64)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 509(M+Na)⁺ = 533Beispiel 90

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 69 -

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-5-nitro-
benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-5-nitro-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 55 % der Theorie

R_f-Wert: 0.88 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₂₉N₃O₄ (527.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 526
(M+Na)⁺ = 550

Beispiel 91

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-5-methyl-
benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-5-methyl-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 5 % der Theorie

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₃₉N₃O₂ (496.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 495
(M+Na)⁺ = 519

Beispiel 92

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-4-fluor-
benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-4-fluor-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan)

C₃₃H₂₉FN₃O₂ (500.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 499
(M+Na)⁺ = 523

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 70 -

Beispiel 93

N-(Biphenyl-4-methyl)-5-amino-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

60 mg (0.11 mmol) N-(Biphenyl-4-methyl)-5-nitro-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid 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)

C₂₃H₁₇N₃O₂ (497.60)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 496

(M+H)⁺ = 498

(M+Na)⁺ = 520

Beispiel 94

N-(Biphenyl-4-methyl)-5-(biphenyl-2-carboxylamino)-2-fluorbenzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-5-amino-2-fluorbenzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 64 % der Theorie

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₃H₁₅FN₂O₂ (500.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 499

(M+Na)⁺ = 523

Beispiel 95

N-(4-(Pyrazin-2-yl-carboxylamino)-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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)

$C_{33}H_{26}F_3N_5O_2$ (595.58)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 594

$(M+Na)^+$ = 618

Beispiel 96

N-[4-(Pyrimidin-4-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid 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)

$C_{33}H_{24}F_3N_5O_2$ (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)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid 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)

$C_{29}H_{32}N_4O_2$ (576.70)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 575

$(M+H)^+$ = 577

$(M+Na)^+$ = 599

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 72 -

Beispiel 98

N-[3-(4-Methylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure 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)

C₂₃H₂₃F₃N₃O₂ (512.53)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 511

(M+Na)⁺ = 535

Beispiel 99

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure 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)

C₂₃H₂₅F₃N₃O₂ (540.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 539

(M+Na)⁺ = 563

Beispiel 100

N-(Biphenyl-4-methyl)-N-methyl-5-(biphenyl-2-carboxylamino)-2-methyl-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-N-methyl-5-amino-2-methyl-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 72 % der Theorie

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 73 -

 $C_{28}H_{39}N_3O_2$ (510.64)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 509
(M+Na)⁺ = 533

Beispiel 101

N-(4-Phenylamino-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Phenylamino-benzylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

 $C_{33}H_{47}N_3O_2$ (497.60)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 520
M⁺ = 497

Beispiel 102

N-(4-Morpholin-4-yl-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

 $C_{31}H_{39}N_3O_3$ (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)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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)

C₂₄H₂₆F₃N₂O₃ (609.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 608

Beispiel 104

N-[4-(1H-Pyrrol-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid 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)

C₃₃H₃₅F₃N₂O₃ (582.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 581

Beispiel 105

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure 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)

C₃₃H₃₉N₂O₂ (472.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 471

(M+Na)⁺ = 495

Beispiel 106

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 75 -

N-(4-(N-Methylpyrrol-2-yl)-carbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid 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)C₃₄H₂₇F₃N₃O₃ (596.61)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 619
 M⁺ = 596

Beispiel 107

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-fluorbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-amino-benzoesäureamid und 4'-Fluorbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 74 % der Theorie

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)C₃₄H₂₇FN₂O₃ (514.60)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 513
 (M+Na)⁺ = 537

Beispiel 108

N-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid 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)C₃₄H₂₅F₃N₃O₃ (550.58)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 549

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 76 -

Beispiel 109

N-(4'-Fluorbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(4-Fluorphenyl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 89 % der Theorie

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₂₃H₂₅FN₂O₂ (500.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 499
(M+Na)⁺ = 523

Beispiel 110

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(Pyridin-4-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₃H₂₄F₃N₂O₂ (551.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 550

Beispiel 111

N-(4'-Chlorbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(4-Chlorphenyl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 75 % der Theorie

R_f-Wert: 0.0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₄H₂₄ClF₃N₂O₂ (585.03)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 583/585 (Chlorisotope)

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 77 -

Beispiel 112

N-[3-(4-Isopropylphenyl)propyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Herstellung analog Beispiel 93 aus N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid und Palladium auf Aktivkohle in Ethanol.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

C₃₃H₃₁F₃N₃O₂ (544.62)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 543

(M+Na)⁺ = 567

Beispiel 113

N-[4-[N-Methyl-N-(3-methylphenyl)amino]-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-[N-Methyl-N-(3-methylphenyl)amino]-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid 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)

C₃₂H₃₄F₃N₃O₂ (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-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid und 4'-Fluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 82 % der Theorie

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 76 -

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₅H₂₀FN₂O₂ (555.65)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 554

(M+Na)⁺ = 578

Beispiel 115

N-[4-(3,5-Dimethyl-4-propyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-
trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(3,5-Dimethyl-4-propyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid 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)

C₃₂H₃₃F₃N₂O₂ (610.68)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 609

(M+H)⁺ = 611

(M+Na)⁺ = 633

Beispiel 116

N-[4-(Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl) phenylmethyl]-3-(4'-tri-
fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid 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)

C₂₈H₂₅F₃N₄O₂ (590.60)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 589

(M+H)⁺ = 591

(M+Na)⁺ = 613

Beispiel 117

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 79 -

N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid 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) $C_{27}H_{20}F_3N_2O_2$ (605.66)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 604(M+Na)⁺ = 628Beispiel 112

N-[4-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 7 aus 4-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-benzylamin und 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 31 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1) $C_{28}H_{27}F_3N_3O_2$ (604.63)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 603(M+H)⁺ = 605(M+Na)⁺ = 627Beispiel 113

N-(4-Phenylcarbonylphenyl)-3-(4'-methylbiphenylcarbonylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Phenylcarbonylphenyl)-3-amino-benzoesäureamid 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) $C_{26}H_{22}N_2O_3$ (510.59)

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 80 -

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 509
 (M+H)⁺ = 511
 (M+Na)⁺ = 533

Beispiel 120

N-(4-Phenylaminocarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
 500 mg (0.95 mMol) N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-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)

C₃₃H₂₇F₃N₃O₃ (608.62)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 607
 (M+Na)⁺ = 631

Beispiel 121

N-(Ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid
 Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, Glycylglycinethylester, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

C₂₇H₂₄F₃N₃O₅ (527.50)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 526
 (M+H)⁺ = 528
 (M+Na)⁺ = 550

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 81 -

Beispiel 122

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(9-oxofluoren-4-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-Amino-N-(biphenyl-4-methyl)-benzoesäureamid, 9-Oxofluoren-4-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 33 % der Theorie

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

C₂₄H₂₀N₂O₂ (508.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 507
(M+Na)⁺ = 531

Beispiel 123

N-(2-Methyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 2-Methylbenzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₅H₂₃F₃N₂O₂ (488.51)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 487
(M+H)⁺ = 489
(M+Na)⁺ = 511

Beispiel 124

N-(4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 36 % der Theorie

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 82 -

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₃H₁₈F₃N₂O₂ (566.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 565

(M+H)⁺ = 567

Beispiel 125

N-(2-Difluormethoxy-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 2-Difluormethoxybenzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 80 % der Theorie

R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C₂₃H₂₂F₃N₂O₃ (540.49)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 539

(M+H)⁺ = 541

(M+Na)⁺ = 563

Beispiel 126

N-Cyclohexylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, Aminomethylcyclohexan, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 87 % der Theorie

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₈H₂₇F₃N₂O₂ (480.53)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 479

(M+H)⁺ = 481

(M+Na)⁺ = 503

Beispiel 127

N-(9-Fluorenyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 83 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 9-Aminofluorenhydrochlorid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₄H₂₃F₃N₃O₃ (548.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 547

(M+H)⁺ = 549

(M+Na)⁺ = 571

Beispiel 128

N-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, Beta-Alaninamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 61 % der Theorie

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₂₄H₂₀F₃N₃O₃ (455.44)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 454

(M+H)⁺ = 456

Beispiel 129

N-(1-Aminocarbonyl-2-phenyl-ethyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, D,L-Phenylalaninamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 73 % der Theorie

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₂₄F₃N₃O₃ (531.53)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 530

(M+H)⁺ = 532

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 84 -

Beispiel 130

N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3-(4'-trifluor-
methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphe-
nyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-
8-yl)-phenylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethyl-
formamid.

Ausbeute: 90 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.77 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{13}H_{11}F_3N_2O_3$ (500.64)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 599(M+H)⁺ = 601(M+Na)⁺ = 623Beispiel 131

N-(1-Phenylmethylaminocarbonyl-ethyl)-3-(4'-trifluormethyl-
biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphe-
nyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 2-Amino-N-benzyl-propion-
amid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 73 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.74 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2) $C_{21}H_{22}F_3N_2O_3$ (545.56)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 544Beispiel 132

N-(Aminocarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-3-(4'-trifluor-
methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-
biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, H-Gly-Gly-NH₂
(Glycylglycinamid), TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in
Dimethylformamid.

Ausbeute: 71 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 85 -

 $C_{29}H_{21}F_3N_3O_4$ (498.46)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 497
(M+H)⁺ = 499Beispiel 133N-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-3-(4'-trifluormethyl-
biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamidHergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-
biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 1,2,3,4-Tetrahydro-
naphthalin-1-ylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in
Dimethylformamid.

Ausbeute: 72 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1) $C_{31}H_{19}F_3N_3O_4$ (514.55)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 513
(M+H)⁺ = 515Beispiel 134N-(4-tert.Butoxycarbonylamino-methyl-phenylmethyl)-3-(4'-tri-
fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamidHergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphe-
nyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(tert.Butoxycarbonyl-ami-
nomethyl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dime-
thylformamid.

Ausbeute: 89 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{34}H_{32}F_3N_3O_6$ (603.64)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 602
(M+Na)⁺ = 626Beispiel 135N-(3-tert.-Butoxycarbonylamino-propyl)-3-(4'-trifluormethyl-
biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 86 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 3-tert.-Butoxycarbonylamino-propylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 71 % der Theorie

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₂₃H₃₀F₃N₃O₂ (541.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 540

(M+H)⁺ = 542

Beispiel 136

N-(3-Dimethylamino-propyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, N,N-Dimethyl-1,3-propan-diamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 26 % der Theorie

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₆H₃₂F₃N₃O₂ (469.51)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 468

(M+H)⁺ = 470

Beispiel 137

N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 20 % der Theorie

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

C₃₃H₃₆F₃N₃O₂ (605.66)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 604

(M+HCOO)⁻ = 650

(M+H)⁺ = 606

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 87 -

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)-benzoesäure, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 8 % der Theorie

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)C₃₂H₂₇F₃N₃O₄ (560.57)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 559(M+H)⁺ = 561(M+Na)⁺ = 583Beispiel 139

N-{3-[5-Dimethylaminomethylcarbonylamino-1,3-dihydro-isindol-2-carbonyl]-phenyl}-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, N-(2,3-Dihydro-1H-isindol-5-yl)-3-dimethylamino-acetamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 87 % der Theorie

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)C₃₁H₂₉F₃N₃O₃ (586.62)Massenspektrum: (M-H)⁻ = 585(M+H)⁺ = 587Beispiel 140

N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid im Verhältnis 1:1

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 88 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 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-carboxylamino)-benzoesäureamid

$C_{22}H_{27}F_3N_3O_3$ (544.58)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 545

N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

$C_{22}H_{27}F_3N_3O_3$ (546.59)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 547

Beispiel 141

N-[1-(4-Brom-phenyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 1-(4-Bromphenyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

$C_{28}H_{22}BrN_2O_2$ (499.41)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 497/499 (Bromisotope)

Beispiel 142

N-[1-(4-Chlor-phenyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 1-(4-Chlorphenyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

$C_{28}H_{23}ClN_2O_2$ (454.96)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 453

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 89 -

Beispiel 143N-[1-(2-naphtyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 1-(2-Naphtyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

 $C_{27}H_{26}N_2O_2$ (470.57)Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 469Beispiel 144N-[2-[4-(4-Hydroxyphenyl)phenyl]ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 2-(4-Hydroxybiphenyl-4-yl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

 $C_{34}H_{28}N_2O_3$ (512.61)Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 511Beispiel 145N-[2-(4-Benzoyloxyphenyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 2-(4-Benzoyloxyphenyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

 $C_{33}H_{26}N_2O_5$ (526.63)Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 527Beispiel 146N-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 3,4-(Methylenedioxy)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 90 -

 $C_{28}H_{22}N_2O_4$ (450.49)Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 449

Auf analoge Weise und nach literaturbekanntem Wegen können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

- (1) N-(3,4-Dimethoxy-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
- (2) N-[3-(4-Biphenylyl)-prop-2-enyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
- (3) N-(4-Aminomethyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
- (4) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
- (5) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
- (6) N-[4-(4-Oxocyclohexyl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
- (7) N-[4-(5-Dimethylaminopyridin-2-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
- (8) N-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
- (9) N-[3-(4-Biphenylyl)-prop-2-inyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid
- (10) N-[3-(4-tert.-Butylphenyl)-prop-2-inyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 91 -

(11) N-[3-(4-tert.-Butylphenyl)-propyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

(12) N-[3-(4-Biphenyl)-propyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-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:

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 Herden 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 149**Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette****Zusammensetzung:**

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 vorge-mischt. 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 Tablettenpresse zu oblong-förmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).
Gewicht einer Tablette: 480 mg

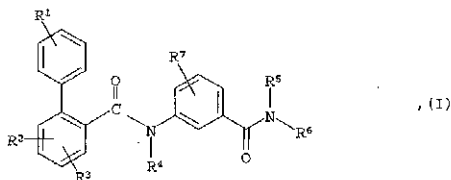
WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 94 -

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 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 C₁₋₄-Alkylgruppe und

R⁶ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 95 -

eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-C₃₋₇-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-, C_{1,3}-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C_{1,3}-alkyl)-carbonyl-, C_{1,3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1,3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Imino-Gruppe ersetzt sein kann,

eine Arylamino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-arylamino-, Heteroarylamino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-heteroarylamino-, C_{1,3}-Alkyl-carbonylamino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-C₁₋₇-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-, C₁₋₈-Alkoxy-carbonylamino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-(C_{1,8}-alkoxy)-carbonylamino-Gruppe,

einen Aryl-, Aryl-carbonyl-aryl-, Aryl-C_{1,3}-alkoxy-aryl- oder Aryl-C_{1,3}-alkyl-arylrest,

einen Heteroarylrest,

einen durch einen Heteroarylrest substituierten Arylrest,

einen C_{1,7}-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-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-, C_{1,3}-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C_{1,3}-alkyl)-carbonyl-, C_{1,3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1,3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Imino-Gruppe ersetzt sein kann oder

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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-Pentyl-, n-Hexyl-, 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,

einen Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylrest,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch einen C_{3,5}-Cycloalkylrest oder eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte geradkettige C_{1,4}-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,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe 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-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-, C₃₋₃-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-Alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-, C₃₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 C₄₋₇-Alkyl-carbonyl-amino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₄₋₇-alkyl-carbonyl-amino-arylgruppe,

durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylamino-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkyl-carbonylamino-arylgruppe,

durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-aminocarbonyl-aryl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-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-, C₃₋₅-Cycloalkyloxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl-, Heteroaryloxy-carbonyl-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl- 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-

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 C₂₋₆-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-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-

substituiert ist,

oder R^f und R^f 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,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -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

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 101 -

oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- 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-carbonylamino-, 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 Heterocarylresten oder heteroaromatischen Molekülteilen, durch einen der vorstehend genannten Substituenten und einen Substituenten ausgewählt aus 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 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,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 102 -

in allen vorstehend genannten 4-bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen 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 Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, 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

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 103 -

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 C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₆-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-, C₁₋₈-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylamino-, 1-Naphthylamino- oder 2-Naphthylaminogruppe,

eine C₁₋₄-Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino- oder C₁₋₈-Alkoxy-carbonylamino- oder

eine Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Phenyl-carbonyl-phenyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylphenylgruppe, die in den aromatischen Teilen jeweils

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 104 -

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe, durch eine Tri-fluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Acetylamino-, Benzoylamino-, Acetyl-, Benzoyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine Heteroarylgruppe oder eine Heteroaryl-phenylgruppe,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-phenylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatome oder durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C_{1-3} -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-(C_{1-3} -Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte geradkettige C_{1-4} -Alkylgruppe, die terminal

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 105 -

durch eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomben, 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-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 Iodatomben, 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 Iodatomben, 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 Iodatomben, durch eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine C₂₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 106 -

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-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alk-oxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylaminosulfonylphenyl- oder Phenylsulfonylaminophenylgruppe,

durch einen C₃₋₇-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)-phenylaminocarbonylphenylgruppe, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-phenyl-,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 107 -

N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-phenyl-,
 C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylamino-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-
 Cycloalkyl-carbonylamino-phenyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-aminocarbo-
 nyl-phenyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkyl-aminocarbo-
 nyl-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-, Phenyloxy-
 carbonyl- oder Heteroaryl-oxycarbonylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Benzyl-
 aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbo-
 nyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbo-
 nyl-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-carbo-
 nylamino-, Phenylcarbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)phenylcarbo-
 nylaminogruppe

substituiert ist,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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 C_{1,3}-Alkoxygruppen, durch eine Amino-, C_{1,3}-Alkylamino-, Acetylamino-, Aminomethylcarboxylamino- oder Dimethylaminomethylcarbonylamino- oder Dimethylaminomethylcarbonylamino- oder Dimethylaminomethylcarbonylamino- oder Dimethylaminomethylcarbonylamino- substituierten Phenylring kondensiert sein können,

oder eine Piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, wobei das Stickstoffatom in 4-Stellung der Piperazino- oder Morpholinogruppe durch eine C_{1,3}-Alkyl-, Phenyl-, C_{1,3}-Alkyl-carboxyl-, Benzoyl-, C_{1,3}-Alkyl-aminocarbonyl- oder Phenylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, und

R⁷ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1,3}-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 C_{1,3}-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 C_{1,3}-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 C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder C₁₋₃-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

R¹ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R³ und R⁴ in ortho, ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe,

R⁵ und R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R⁶ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylphenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte geradkettige C₁₋₃-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,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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-yl-gruppe 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 C₃₋₇-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,

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

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 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-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-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)-benzoesäureamid,

(b) N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid,

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 112 -

(c) N-[4-(Pyridin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid,

(d) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und

(e) N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid,

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.

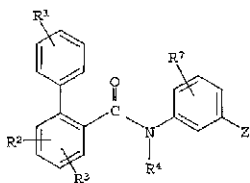
9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 113 -



, (II)

in der
 R^1 bis R^4 und R^7 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind,
 und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer
 Carboxygruppe darstellt,

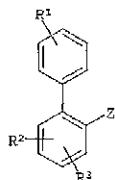
mit einem Amin der allgemeinen Formel



, (III)

in der
 R^5 und R^6 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind,
 umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (IV)

in der

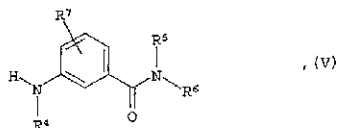
WO 02/04403

PCT/EP01/07627

- 114 -

R¹ bis R⁴ 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 R⁵ 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

		International 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 to 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 (QUALICH 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 but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specifications) "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 "T" Inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 October 2001		Date of mailing of the international search report 30/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5010, Dornbirn 2, NL - 2280 HV H18596 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo-N, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer: Bedel, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent 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	08-09-1998
			CN 1141918 A ,B	05-02-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International 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	15-01-1997	
		EP 0832069 A1	01-04-1998	
		FI 974440 A	27-01-1998	
		HR 960270 A1	31-12-1997	
		KR 225713 B1	15-10-1999	
		LV 11615 A	20-12-1996	
		LV 11615 B	20-04-1997	
		NO 962385 A	09-12-1996	
		NZ 286733 A	26-02-1998	
		PL 314636 A1	09-12-1996	
		RU 2141478 C1	20-11-1999	
		SG 44952 A1	19-12-1997	
		SI 9600183 A	30-04-1997	
		SK 72696 A3	05-11-1997	
		TR 961058 A2	21-12-1996	
		US 5919795 A	06-07-1999	
EP 0887345	A	30-12-1998	AU 7310198 A	24-12-1998
			CA 2241164 A1	23-12-1998
			EP 0887345 A1	30-12-1998
			HU 9801409 A2	28-05-1999
			JP 11060557 A	02-03-1999
			NZ 330766 A	29-09-1999
			US 5968950 A	19-10-1999

Form PCT/ISAX/96 (patent family member) (July 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Inventar PCT/EP 01/07627
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C233/92 C07D231/12 C07D213/56 C07D215/06 A61K31/167 A61P9/10		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Inherentes Marktprofil (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07C C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestmaß veröffentlichte Veröffentlichungen, soweit diese in der recherchierten Gebiete fallen		
Wohin die internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruchs 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 1 099 701 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		
<p>* Besondere Kategorien von angezeigten Veröffentlichungen:</p> <p>*A* Veröffentlichung, die dem allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*I* älteres Dokument, das jedoch erst nun oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die gegenüber einem Prioritätsanspruch zweifelhafte Ansprüche zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Zusammenhang mit dem genannten Veröffentlichungsbeleg worden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*S* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht konsistent, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der er zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann als ein auf dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsmäßiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsmäßiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann erkennbar ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschließens der internationalen Recherche		Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts
22. Oktober 2001		30/10/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2590 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 916-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3015		Berufsmächtiger Beauftragter Bede1, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
 Angaben zu Veröffentlichung die zur selben Patentfamilie gehören

 Info
 als Anhängen
 PCT/EP 01/07627

Im Recherchenbericht angeführtes Patentsdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglieder 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/ISA210 (Erfindung) Patentschrift vom 1.1.1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 01/07627

Im Recherchenbericht angeführtes Patentsdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO 9640640	A	CZ 9601644 A3	15-01-1997	
		EP 0832069 A1	01-04-1998	
		FI 974440 A	27-01-1998	
		HR 960270 A1	31-12-1997	
		KR 225713 B1	15-10-1999	
		LV 11615 A	20-12-1996	
		LV 11615 B	20-04-1997	
		NO 962385 A	09-12-1996	
		NZ 286733 A	26-02-1998	
		PL 314636 A1	09-12-1996	
		RU 2141478 G1	20-11-1999	
		SG 44952 A1	19-12-1997	
		SI 9600183 A	30-04-1997	
		SK 72696 A3	05-11-1997	
		TR 961058 A2	21-12-1996	
		US 5919796 A	06-07-1999	
EP 0887345	A	30-12-1998	AU 7310198 A	24-12-1998
			CA 2241164 A1	23-12-1998
			EP 0887345 A1	30-12-1998
			HU 9801409 A2	28-05-1999
			JP 11060557 A	02-03-1999
			NZ 330766 A	29-09-1999
			US 5968950 A	19-10-1999

Formblatt PCT/ISA210 (Anhang Patentrichtlinien) 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 31/4035
 A 6 1 K 31/407
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/472
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/50
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/10
 C 0 7 C 231/12
 C 0 7 C 269/06
 C 0 7 C 271/20
 C 0 7 C 303/40
 C 0 7 C 311/46
 C 0 7 D 207/06
 C 0 7 D 207/325
 C 0 7 D 207/416
 C 0 7 D 209/04
 C 0 7 D 211/26
 C 0 7 D 213/40
 C 0 7 D 213/74
 C 0 7 D 213/81
 C 0 7 D 215/06
 C 0 7 D 217/04
 C 0 7 D 231/12
 C 0 7 D 233/64
 C 0 7 D 235/08
 C 0 7 D 235/14
 C 0 7 D 237/08
 C 0 7 D 239/28
 C 0 7 D 241/24
 C 0 7 D 285/06
 C 0 7 D 295/12
 C 0 7 D 317/64

A 6 1 K 31/402
 A 6 1 K 31/4035
 A 6 1 K 31/407
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/472
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/50
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/10
 C 0 7 C 231/12
 C 0 7 C 269/06
 C 0 7 C 271/20
 C 0 7 C 303/40
 C 0 7 C 311/46
 C 0 7 D 207/06
 C 0 7 D 207/325
 C 0 7 D 207/416
 C 0 7 D 209/04
 C 0 7 D 211/26
 C 0 7 D 213/40
 C 0 7 D 213/74
 C 0 7 D 213/81
 C 0 7 D 215/06
 C 0 7 D 217/04
 C 0 7 D 231/12
 C 0 7 D 233/64
 C 0 7 D 235/08
 C 0 7 D 235/14
 C 0 7 D 237/08
 C 0 7 D 239/28
 C 0 7 D 241/24
 C 0 7 D 285/06
 C 0 7 D 295/12
 C 0 7 D 317/64

4 C 0 5 4
 4 C 0 5 5
 4 C 0 6 5
 4 C 0 6 9
 4 C 0 8 6
 4 C 2 0 4
 4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6

A

1 0 1

Z

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 プリープケ 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 ピルケンハルダー 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 シェンマーホーフェン 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 ミヒャエル
 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 パ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