

(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2004-509161

(P2004-509161A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int. Cl.⁷

C07C 217/22

A61K 31/165

A61K 31/192

A61K 31/216

A61K 31/277

F I

C07C 217/22

A61K 31/165

A61K 31/192

A61K 31/216

A61K 31/277

テーマコード (参考)

4C022

4C023

4C033

4C037

4C054

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 214 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-528647 (P2002-528647)
 (86) (22) 出願日 平成13年9月6日 (2001.9.6)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年3月18日 (2003.3.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/027622
 (87) 国際公開番号 W02002/024632
 (87) 国際公開日 平成14年3月28日 (2002.3.28)
 (31) 優先権主張番号 60/233,144
 (32) 優先日 平成12年9月18日 (2000.9.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

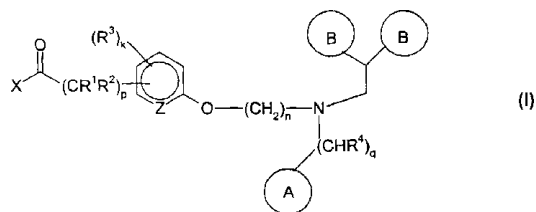
(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 LXRのアゴニストとして有用な置換アミノプロポキシアリアル誘導体

(57) 【要約】

本発明は本明細書に定義するような式 (I) で示される化合物およびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物に関する。式 (I) で示される化合物はLXRアゴニストとして有用である。

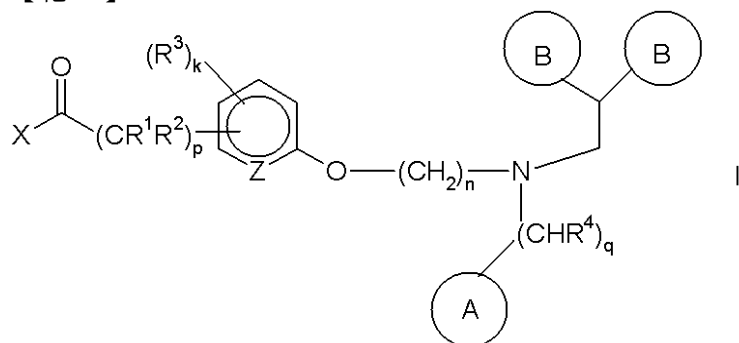


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

〔式中：

XはOHまたはNH₂であり；

pは0～6であり；

各々のR¹およびR²は同じであるか、または異なっており、各々独立して、H、C₁～₈アルキル、C₁～₈アルコキシおよびC₁～₈チオアルキルから成る群から選択され；
ZはCHまたはNであり；

ZがCHである場合、kは0～4であり；

ZがNである場合、kは0～3であり；

各々のR³は同じであるか、または異なっており、独立して、ハロ、OH、C₁～₈アルキル、C₂～₈アルケニル、C₁～₈アルコキシ、C₂～₈アルケニルオキシ、 $-S(O)_aR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $COOR^6$ 、 $R^{10}COOR^6$ 、 $OR^{10}COOR^6$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、5～6員のヘテロサイクル、ニトロおよびシアノから成る群から選択され；

aは0、1または2であり；

R⁶はH、C₁～₈アルキル、C₁～₈アルコキシおよびC₂～₈アルケニルから成る群から選択され；

各々のR⁷およびR⁸は同じであるか、または異なっており、各々独立して、H、C₁～₈アルキル、C₂～₈アルケニル、C₃～₈アルキニルから成る群から選択され；

R⁹はH、C₁～₈アルキルおよび $-NR^7R^8$ から成る群から選択され；R¹⁰はC₁～₈アルキルであり；

nは2～8であり；

qは0または1であり；

R⁴はH、C₁～₈アルキル、C₁～₈アルケニルおよびアルケニルオキシから成る群から選択され；

環AはC₃～₈シクロアルキル、アリール、4～8員のヘテロサイクルおよび5～6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

各々の環Bは同じであるか、または異なっており、独立して、C₃～₈シクロアルキルおよびアリールから成る群から選択される]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

XがOHである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

pが0または1である請求項 1～2 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4】

pが1である請求項 1～2 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

各々のR¹およびR²が同じであるか、または異なっており、各々独立して、HおよびC

50

$1-8$ アルキルから成る群から選択される請求項 1～4 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 および R^2 が、各々 H である請求項 1～2 4 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

Z が CH である請求項 1～6 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

k が 0 である請求項 1～7 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 がハロおよび C_{1-8} アルコキシから成る群から選択される請求項 1～8 いずれか 1 項記載の化合物。

10

【請求項 10】

n が 2～4 である請求項 1～9 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

q が 1 である請求項 1～9 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

R^4 が H または C_{1-8} アルキルである請求項 1～11 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

環 A がアリールである請求項 1～12 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

環 A がハロ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $S(O)_a R^6$ 、 $-NR^7 R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10} COOR^6$ 、 $-OR^{10} COOR^6$ 、 $-CONR^7 R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10} NR^7 R^8$ 、 $-OR^{10} NR^7 R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により 1～5 回置換されていてもよいフェニルである請求項 1～13 いずれか 1 項記載の化合物。

20

【請求項 15】

環 A がハロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシおよび $S(O)_a R^6$ から成る群から選択される置換基により 1～5 回置換されていてもよいフェニルである請求項 1～13 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

環 A が F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ および OCF_3 から成る群から選択される置換基により 1～5 回置換されていてもよいフェニルである請求項 1～13 いずれか 1 項記載の化合物。

30

【請求項 17】

各々の環 B がハロ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $S(O)_a R^6$ 、 $-NR^7 R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10} COOR^6$ 、 $-OR^{10} COOR^6$ 、 $-CONR^7 R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10} NR^7 R^8$ 、 $-OR^{10} NR^7 R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により 1～5 回置換されていてもよいフェニルである請求項 1～16 いずれか 1 項記載の化合物。

40

【請求項 18】

各々の環 B がハロ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $S(O)_a R^6$ 、 $-NR^7 R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10} COOR^6$ 、 $-OR^{10} COOR^6$ 、 $-CONR^7 R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10} NR^7 R^8$ 、 $-OR^{10} NR^7 R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により 1～10 回置換されていてもよいシクロヘキシルである請求項 1～16 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 19】

1 つの環 B がハロ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $S(O)_a R^6$ 、 $-NR^7 R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10} COOR^6$ 、 $-OR^{10} COOR^6$ 、 $-CONR^7 R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10} NR^7 R^8$ 、 $-OR^{10} NR^7 R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により 1～10 回置換されていてもよいシクロヘキシルである請求項 1～16 いずれか 1 項記載の化合物。

50

R^6 、 $-R^{10}COOR^6$ 、 $-OR^{10}COOR^6$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により1～5回置換されていてもよいフェニルであり、他の環Bがハロ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $S(O)_aR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10}COOR^6$ 、 $-OR^{10}COOR^6$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により1～10回置換されていてもよいシクロヘキシルである請求項1～16いずれか1項記載の化合物。

【請求項20】

2- (3- {3- [[2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド、
 2- (3- {3- [[2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -フェニル) 酢酸、
 (3- {2- [(2, 2-ジフェニルエチル) - (4-メトキシベンジル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド、
 (3- {2- [(2, 2-ジフェニルエチル) - (4-メトキシベンジル) アミノ] プロポキシ} フェニル) 酢酸、
 2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (2-フルオロ-4-メトキシベンジル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド、
 2- (3- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド、
 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド、
 2- (3- {3- [(2, 3-ジクロロベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド、
 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド、
 2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (3-フルオロ-4-メトキシベンジル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド、
 2- (3- {3- [(2, 5-ジメトキシベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド、
 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド、
 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [2-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド；
 エチル4- [{3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート；
 3- {3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) - (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド；
 3- {3- [(1-アセチル-4-ピペリジニル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド；
 ベンジル4- [{3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート；
 3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [1- (2-フェニルエチル) -4-ピペリジニル] アミノ} プロポキシ) ベンズアミド；
 エチル4- [{3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート；
 3- {3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -ベンズアミド；

10

20

30

40

50

- 3- {3- [(1-アセチル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -ベンズアミド；
- tert-ブチル4- [{3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート；
- ベンジル4- [{3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート；
- 3- {3- [(1-ベンジル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -ベンズアミド；
- エチル4- [{3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート； 10
- 2- (3- {3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) -アセトアミド；
- 2- (3- {3- [(1-アセチル-4-ピペリジニル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) -アセトアミド；
- tert-ブチル4- [{3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート；
- ベンジル4- [{3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート；
- 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [1- (2-フェニルエチル) -4-ピペリジニル] アミノ} プロポキシ) フェニル] -アセトアミド； 20
- 2- (3- {3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -フェニル) アセトアミド；
- 2- (3- {3- [(1-アセチル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -フェニル) アセトアミド；
- ベンジル-4- [{3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ] プロピル} (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート；
- 3- {3- [(3-シアノベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド；
- 3- {3- [シクロヘキシル (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド； 30
- 4- [{3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキサミド；
- 3- {3- [(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド；
- 3- {3- [(3, 4-ジメトキシベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド；
- 3- {3- [(4-シアノベンジル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド；
- 3- {3- [(4-シアノベンジル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド； 40
- 2- (3- {3- [シクロヘキシル (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド；
- 2- (3- {3- [(3, 4-ジメトキシベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド；
- 3- {3- [(2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド；
- 3- {3- [(2, 6-ジクロロベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド；
- 3- { [{3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニル 50

- ルエチル) アミノ] メチル} 安息香酸 ;
- 4 - { [{ 3 - [3 - (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル } (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] メチル} 安息香酸 ;
- 3 - (3 - { (2, 2-ジフェニルエチル) [(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) メチル] アミノ } プロポキシ) -ベンズアミド ;
- 3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (4-メトキシベンジル) アミノ] プロポキシ } ベンズアミド ;
- 3 - { 3 - [[(1-アセチル-1H-インドール-3-イル) メチル] (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ } ベンズアミド ;
- メチル 4 - { [{ 3 - [3 - (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル } (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] メチル } -ベンゾエート ; 10
- 3 - { 3 - [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ } -ベンズアミド ;
- 3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (4-ピリジンイルメチル) アミノ] プロポキシ } ベンズアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - [(2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) (3, 4-ジフルオロベンジル) アミノ] プロポキシ } フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - (2, 2-ジフェニルエチル) [[(6-クロロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] アミノ] プロポキシ } -フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (シクロヘキシルメチル) アミノ] プロポキシ } フェニル) アセトアミド ; 20
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-2-イルメチル) アミノ] プロポキシ } -フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (2, 4-ジメトキシ-5-ピリミジニル) メチル] アミノ] プロポキシ } フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (5-イソプロピル-3-メチル-4-イソキサゾリル) メチル] アミノ] -プロポキシ } フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル) アミノ] プロポキシ } -フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (4-クロロ-1H-ピラゾール-3-イル) メチル] アミノ] プロポキシ } -フェニル) アセトアミド ; 30
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) [(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] アミノ] -プロポキシ } フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (2, 6, 6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル) エチル] アミノ] -プロポキシ } フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (3-シクロヘキセン-1-イルメチル) アミノ] プロポキシ } フェニル) アセトアミド ;
- 2 - [3 - (3 - { (2, 2-ジフェニルエチル) [(2E) -3-フェニル-2-プロペニル] アミノ } プロポキシ) フェニル] アセトアミド ;
- エチル 2 - { [{ 3 - [3 - (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ] プロピル } (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -メチル } シクロプロパンカルボキシレート ; 40
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (1-シクロヘキセン-1-イルメチル) アミノ] プロポキシ } フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) アミノ] プロポキシ } フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) [(1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) メチル] アミノ] プロポキシ } フェニル) アセトアミド ; および
- 2 - (3 - { 3 - [(2, 2-ジフェニルエチル) (2-ピロリジンイルメチル) アミノ] プロポキシ } フェニル) アセトアミド ; 50

およびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物から成る群から選択される化合物。

【請求項 2 1】

2- (3- {3- [[2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) 酢酸およびその医薬上許容される塩および溶媒和物。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 2 1 いずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

さらに医薬上許容される担体または希釈剤を含む請求項 2 2 記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

L X R 介在疾患または症状の予防または治療方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 2 1 いずれか 1 項記載の化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 2 5】

L X R 介在疾患または症状が心血管疾患である請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 6】

L X R 介在疾患または症状がアテローム性動脈硬化症である請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 7】

コレステロールの逆輸送を増加させる方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 2 1 いずれか 1 項記載の化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 2 8】

コレステロール吸収を阻害する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 2 1 いずれか 1 項記載の化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 2 9】

H D L-コレステロールを増加させる方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 2 1 いずれか 1 項記載の化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 3 0】

L D L-コレステロールを減少させる方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 2 1 いずれか 1 項記載の化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 2 1 記載の放射性標識化合物。

【請求項 3 2】

化合物がトリチウム化されている請求項 3 2 記載の放射性標識化合物。

【請求項 3 3】

L X R と相互作用する化合物の同定方法であって、請求項 3 1 の放射性標識化合物が L X R のリガンド結合ドメインに特異的に結合する工程を含む方法。

【請求項 3 4】

さらに、試験する化合物を添加し、放射性標識化合物の特異的な結合の減少を測定する工程を含む方法。

【請求項 3 5】

A B C 1 の発現をアップレギュレートする化合物の同定方法であって、請求項 3 1 の放射性標識化合物が L X R のリガンド結合ドメインに特異的に結合する工程を含む方法。

【請求項 3 6】

請求項 3 3 の方法を用いて同定された化合物。

【請求項 3 7】

L X R 介在疾患または症状の治療または予防方法であって、治療的に有効な量の請求項 3 3 の方法により同定された化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 3 8】

心血管疾患の治療または予防方法であって、治療的に有効な量の請求項 3 3 の方法により同定された化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 3 9】

10

20

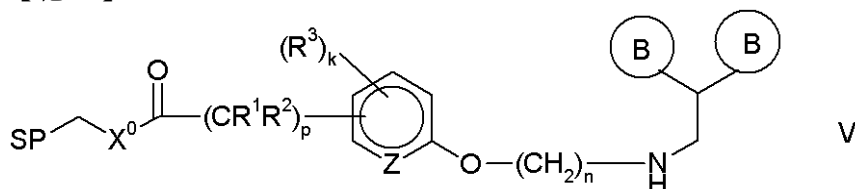
30

40

50

請求項 1 ～ 2 1 いずれか 1 項記載の化合物の調製方法であって、式 (V) :

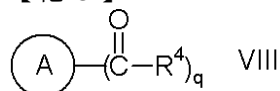
【化 2】



[式中: SP は固相であり、 X^0 は O- または NH- である]

で示される固相結合化合物と式 (VIII) :

【化 3】



で示される化合物とを反応させることを含む方法。

【請求項 40】

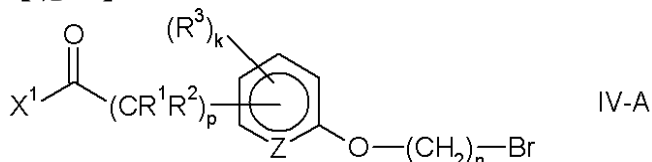
さらに固相から式 (I) で示される化合物を切り離す工程を含む請求項 39 記載の方法。

【請求項 41】

請求項 1 ～ 2 1 いずれか 1 項記載の化合物の調製方法であって、工程:

a) 式 (IV-A) :

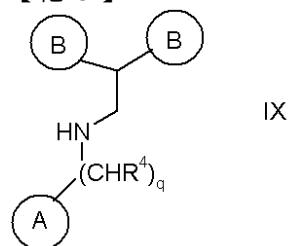
【化 4】



[式中、 X^1 は OR^{16} または NH_2 であり、 R^{16} は保護基である]

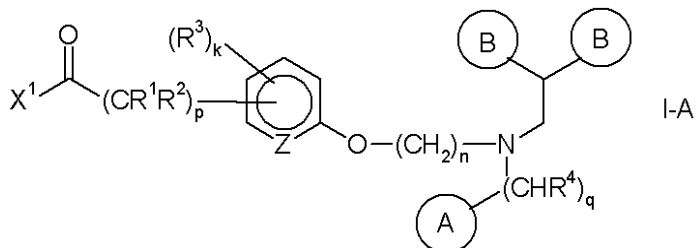
で示される化合物と、式 (IX) :

【化 5】



で示される化合物を反応させて式 (I-A) :

【化 6】



で示される化合物を調製すること;

および

b) X^1 が OR^{16} である具体例において、式 (I-A) で示される化合物をけん化して式 (I) で示される化合物を調製すること;

を含む方法。

10

20

30

40

50

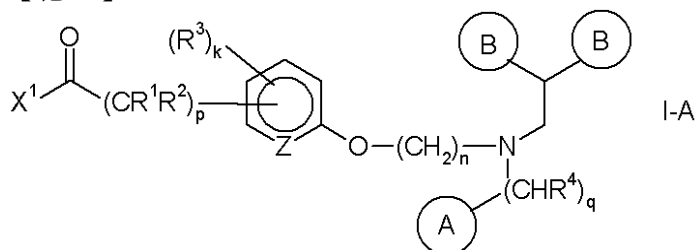
【請求項 4 2】

さらに、式 (I) で示される化合物をその医薬上許容される塩または溶媒和物に変換する工程を含む請求項 3 9 ~ 4 1 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 4 3】

式 I - A :

【化 7】



10

[式中:

X^1 は OR^{16} または NH_2 であり、ここに R^{16} は保護基であり;

p は 0 ~ 6 であり;

各々の R^1 および R^2 は同じであるか、または異なっており、各々独立して、 H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシおよび C_{1-8} チオアルキルから成る群から選択される基であり;

Z は CH または N であり;

20

Z が CH である場合、 k は 0 ~ 4 であり;

Z が N である場合、 k は 0 ~ 3 であり;

各々の R^3 は同じであるか、または異なっており、独立して、ハロ、 OH 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $-S(O)_a R^6$ 、 $-NR^7 R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $COOR^6$ 、 $R^{10} COOR^6$ 、 $OR^{10} COOR^6$ 、 $CONR^7 R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10} NR^7 R^8$ 、 $-OR^{10} NR^7 R^8$ 、5-6 員のヘテロサイクル、ニトロおよびシアノから成る群から選択され;

a は 0、1 または 2 であり;

R^6 は H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシおよび C_{2-8} アルケニルから成る群から選択され;

30

各々の R^7 および R^8 は同じであるか、または異なっており、各々独立して、 H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニルから成る群から選択され;

R^9 は H 、 C_{1-8} アルキルおよび $-NR^7 R^8$ から成る群から選択され;

R^{10} は C_{1-8} アルキルであり;

n は 2 ~ 8 であり;

q は 0 または 1 であり;

R^4 は H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルケニルおよびアルケニルオキシから成る群から選択され;

環 A は C_{3-8} シクロアルキル、アリール、4 ~ 8 員のヘテロサイクル、および 5 ~ 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され;

40

各々の環 B は同じであるか、または異なっており、独立して、 C_{3-8} シクロアルキルおよびアリールから成る群から選択される]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 4】

治療において用いるための請求項 1 ~ 2 1 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4 5】

LXR 介在疾患または症状の予防または治療において用いるための請求項 1 ~ 2 1 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4 6】

心血管疾患の予防または治療において用いるための請求項 1 ~ 2 1 いずれか 1 項記載の化

50

合物。

【請求項 47】

アテローム性動脈硬化症の予防または治療において用いるための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 48】

コレステロールの逆輸送を増加させるための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 49】

コレステロール吸収を阻害するための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 50】

HDL-コレステロールを増加させるための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物。 10

【請求項 51】

LDL-コレステロールを減少させるための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 52】

LXR 介在疾患または症状の予防または治療用の医薬の製造のための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 53】

心血管疾患の予防または治療用の医薬の製造のための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 54】

アテローム性動脈硬化症の予防または治療用の医薬の製造のための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物の使用。 20

【請求項 55】

コレステロールの逆輸送を増加させるための医薬の製造のための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 56】

コレステロール吸収を阻害するための医薬の製造のための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 57】

HDL-コレステロールを阻害するための医薬の製造のための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物の使用。 30

【請求項 58】

LDL-コレステロールを減少させるための医薬の製造のための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 59】

LXR 介在疾患または症状の予防または治療において使用するための請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は肝臓 X 受容体 (LXR) に関する。より特別には、本発明は LXR のアゴニスト 40 として有用な化合物、該化合物を含む医薬組成物およびその治療的使用に関する。

【0002】

(背景技術)

核内オーファンレセプターである、LXR α および LXR β (合わせて LXR) は、コレステロールのバランスの維持に役割を果たしている。Peetら、Curr. Opin. Genet. Dev. 8: 571-575 (1998)。LXR はシトクロム P450 7A (CYP7A) の発現を制御する転写因子である。CYP7A は、肝臓からコレステロールを除去する、コレステロールを胆汁酸に変換する重要な工程を触媒している。

【0003】

加えて、LXRはATP結合(ABC1)(また、ABCA1としても知られている)遺伝子に結合し、遺伝子の発現を増加させてABC1蛋白を増加させる。ABC1は初期のHDL粒子上の肝外細胞からのコレステロール流出の制御に関連する膜結合トランスポート蛋白である。ABC1遺伝子の変異は、遺伝性の疾患の原因であり、HDLコレステロールを完全に欠乏させるか、または低レベルにし、同時に心血管疾患の危険性を非常に増加させる。Brooks-Wilsonら、Nat. Genet. 22:336-345 (1999); Bodziochら、Nat. Genet. 22:347-351 (1999); およびRustら、Nat. Genet. 22:352-355 (1999)を参照のこと。ABC1遺伝子の突然変異体の代わりのABC1ノックアウトマウスホモ接合体は、実質的に血漿HDLを有しておらず、それに対してヘテロ接合体は、野生型の動物の50%のHDLを産生する。Orsoら、Nat. Genet. 24:192-196 (2000) およびMcNeishら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:4245-4250 (2000)を参照のこと。また、ABC1ノックアウトマウスはコレステロール吸収の増加を示す。McNeishら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:4245-4250 (2000)を参照のこと。ABC1の発現の増加により、HDLコレステロールが増加し、コレステロールの吸収が減少し、マクロファージを含む肝外組織からの過剰なコレステロールの除去が増加する。

10

【0004】

したがって、LXRアゴニストとして機能する化合物は、ABC1発現の増加方法、HDLコレステロールの増加方法およびLXR介在疾患および症状、例えば心血管疾患の治療方法に有用であるだろう。

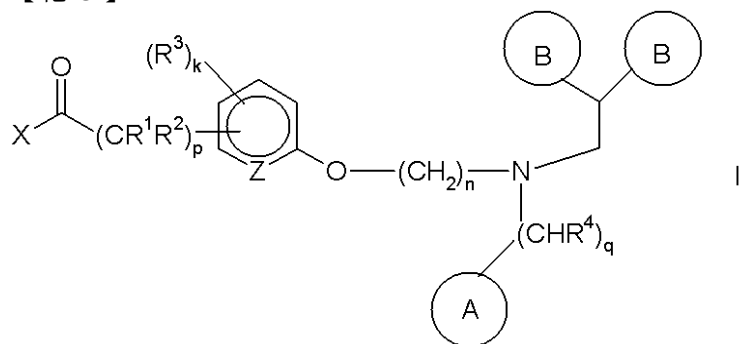
20

【0005】

(発明の開示)

第1の態様により、本発明は式(I)：

【化8】



30

[式中：

XはOHまたはNH₂であり；

pは0～6であり；

各々のR¹およびR²は同じであるか、または異なっており、各々毒散るしてH、C₁-₈アルキル、C₁-₈アルコキシおよびC₁-₈チオアルキルから成る群から選択され；

40

ZはCHまたはNであり；

ZがCHである場合、kは0～4であり；

ZがNである場合、kは0～3であり；

各々R³は同じであるか、または異なっており、独立して、ハロ、OH、C₁-₈アルキル、C₂-₈アルケニル、C₁-₈アルコキシ、C₂-₈アルケニルオキシ、-S(O)_aR⁶、-NR⁷R⁸、-COR⁶、COOR⁶、R¹⁰COOR⁶、OR¹⁰COOR⁶、CONR⁷R⁸、-OC(O)R⁹、-R¹⁰NR⁷R⁸、-OR¹⁰NR⁷R⁸、5～6員のヘテロサイクル、ニトロおよびシアノから成る群から選択され；

【0006】

aは0、1または2であり；

50

R^6 は H、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシおよび C_{2-8} アルケニルから成る群から選択され；

各々 R^7 および R^8 は同じであるか、または異なっており、各々独立して、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニルから成る群から選択され；

R^9 は H、 C_{1-8} アルキルおよび $-NR^7R^8$ から成る群から選択され；

R^{10} は C_{1-8} アルキルであり；

n は 2 ～ 8 であり；

q は 0 または 1 であり；

R^4 は H、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルケニルおよびアルケニルオキシから成る群から選択され；

10

環 A は C_{3-8} シクロアルキル、アリール、4 ～ 8 員のヘテロサイクルおよび 5 ～ 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；

各々環 B は同じであるか、または異なっており、独立して、 C_{3-8} シクロアルキルおよびアリールから成る群から選択される]

で示される化合物、およびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物を提供する。

【0007】

他の態様において、本発明は LXR アゴニストである化合物を提供する。

第 3 の態様において、本発明は ABC1 の発現をアップレギュレートする化合物を提供する。

他の態様において、本発明は式 (I) で示される化合物を含有する医薬組成物を提供する。さらに、医薬組成物は医薬上許容される担体または希釈剤を含んでいてもよい。

20

他の態様において、本発明は LXR 介在疾患または症状の予防方法または治療方法を提供する。該方法は治療的に有効な量の式 (I) で示される化合物投与することを含む。また、本発明は治療において、および、得に LXR 介在疾患または症状の予防または治療において使用するための式 (I) で示される化合物を提供する。さらに、本発明は LXR 介在疾患または症状の予防または治療のための医薬の製造における式 (I) で示される化合物の使用を提供する。

【0008】

他の態様において、本発明はコレステロールの逆輸送を増加させる方法を提供する。該方法は治療的に有効な量の式 (I) で示される化合物を投与することを含む。また、本発明はコレステロールの逆輸送を増加させる式 (I) で示される化合物を提供する。さらに、本発明はコレステロールの逆輸送を増加させるための医薬の製造における式 (I) で示される化合物の使用を提供する。

30

他の態様において、本発明はコレステロール吸収を阻害する方法を提供する。該方法は治療的に有効な量の式 (I) で示される化合物を投与することを含む。また、本発明はコレステロール吸収を阻害するための式 (I) で示される化合物を提供する。さらに、本発明はコレステロール吸収を阻害するための医薬上の製造における式 (I) で示される化合物を提供する。

【0009】

他の態様において、本発明は HDL-コレステロールを増加させる方法を提供する。該方法は治療的に有効な量の式 (I) で示される化合物を投与することを含む。また、本発明は HDL-コレステロールを増加させる式 (I) で示される化合物を提供する。さらに、本発明は HDL-コレステロールを増加させるための医薬の製造における式 (I) で示される化合物の使用を提供する。

40

他の態様において、本発明は LDL-コレステロールを減少させる方法を提供する。該方法は治療的に有効な量の式 (I) で示される化合物を投与することを含む。また、本発明は LDL-コレステロールを減少させる式 (I) で示される化合物を提供する。さらに、本発明は LDL-コレステロールを減少させるための医薬の製造における式 (I) で示される化合物の使用を提供する。

【0010】

50

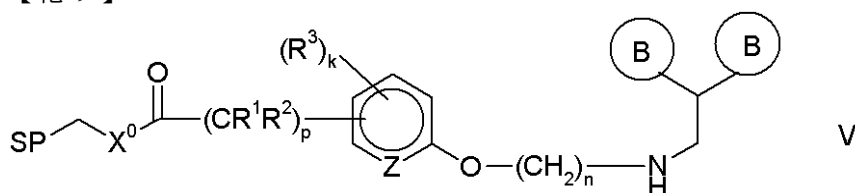
他の態様において、本発明は式（I）で示される放射性標識化合物を提供する。一の具体例において、式（I）で示される化合物はトリチウム化されている。また、本発明はLXRと相互作用する化合物を同定する方法を提供する。該方法は式（I）で示される放射性標識化合物をLXRリガンド結合ドメインに特異的に結合させる工程を含む。他の態様において、本発明は本明細書に記載のアッセイ方法を用いて同定される化合物、およびLXR一介在疾患または症状の予防または治療方法であって、本明細書に記載のアッセイ方法を用いて同定される化合物を投与することによる方法を提供する。また、該アッセイ方法はLXRアゴニストである化合物、選択的LXRβアゴニスト、ABC1をアップレギュレートする化合物およびLXR介在疾患または症状、例えばアテローム性動脈硬化症を含む心血管疾患の予防または治療方法において有用な化合物の同定に有用である。

10

【0011】

他の態様において、本発明は式（I）で示される化合物の調製法を提供する。該方法は、式（V）：

【化9】

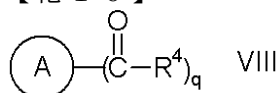


20

[式中、SPは固相であり、 X^0 はOーまたはNHーであり、他のすべての置換基は式（I）で示される化合物に関する上記のものと同意義である]

で示される固相結合化合物と式（VII）：

【化10】



[式中、すべての置換基は式（I）で示される化合物に関する上記のものと同意義である]

で示される化合物とを反応させることを含む。

30

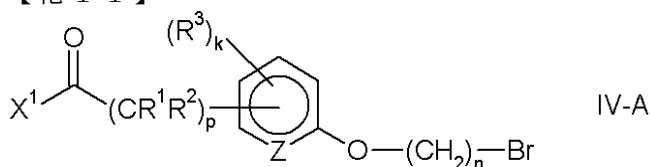
さらに、該方法は固相から式（I）で示される化合物を切り離す付加的な工程を含む。

【0012】

他の態様として、本発明は式（I）で示される化合物の他の調製法を提供する。該方法は：

a) 式（IV-A）：

【化11】

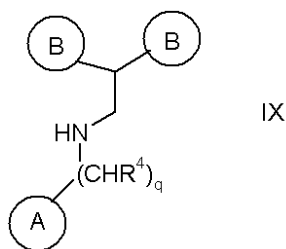


40

[X^1 は OR^{16} または NH_2 であり、ここに R^{16} は保護基であり、他のすべての置換基は式（I）で示される化合物に関する上記のものと同意義である]

で示される化合物と式（IX）：

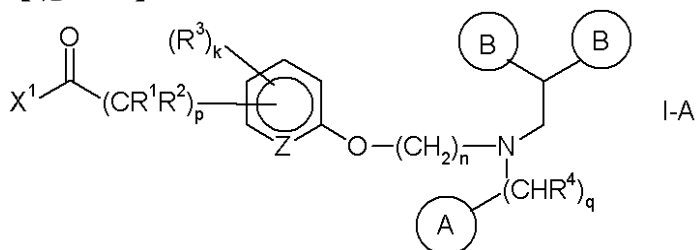
【化12】



[すべての置換基は式 (I) で示される化合物に関する上記のものと同意義である]
で示される化合物とを反応させて、式 (I-A) :

【化 1 3】

10



で示される化合物を調製する工程 ; および

【0013】

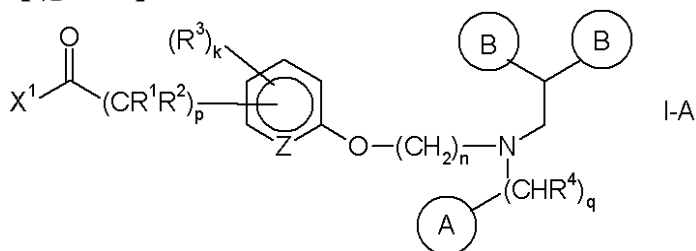
b) X^1 が OR^{16} である具体例において、式 (I-A) で示される化合物をけん化して 20
式 (I) で示される化合物を生成する工程、
を含む。

前記の方法のいずれも、式 (I) で示される化合物をその医薬上許容される塩または溶媒
和物に変換する付加的な工程を含んでいてもよい。

【0014】

他の態様において、本発明は式 (I-A) :

【化 1 4】



30

[式中 :

X^1 は OR^{16} または NH_2 であり、ここに R^{16} は保護基であり ;

p は 0 ~ 6 であり ;

各々 R^1 および R^2 は同じであるか、または異なっており、各々独立して、H、 C_{1-8}
アルキル、 C_{1-8} アルコキシおよび C_{1-8} チオアルキルから成る群から選択され ;

Z は CH または N であり ;

40

Z が CH である場合、k は 0 ~ 4 であり ;

Z が N である場合、k は 0 ~ 3 であり ;

各々 R^3 は同じであるか、または異なっており、独立して、ハロ、OH、 C_{1-8} アルキ
ル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $-S(O)$
 a R^6 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $COOR^6$ 、 $R^{10}COOR^6$ 、 $OR^{10}COOR^6$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、
5-6 員のヘテロサイクル、ニトロおよびシアノから成る群から選択され ;

【0015】

a は 0、1 または 2 であり ;

R^6 は H、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシおよび C_{2-8} アルケニルから成る群 50

から選択され；

各々 R^7 および R^8 は同じであるか、または異なっており、各々独立して、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニルから成る群から選択され；

R^9 はH、 C_{1-8} アルキルおよび $-NR^7R^8$ から成る群から選択され；

R^{10} は C_{1-8} アルキルであり；

n は 2 ～ 8 であり；

q は 0 または 1 であり；

R^4 はH、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルケニルおよびアルケニルオキシから成る群から選択され；

環 A は C_{3-8} シクロアルキル、アリール、4 ～ 8 員のヘテロサイクルおよび 5 ～ 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され； 10

各々環 B は同じであるか、または異なっており、独立して、 C_{3-8} シクロアルキルおよびアリールから成る群から選択される]

で示される化合物、およびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物を提供する。

さらに、本発明の態様は調製例、実施例および請求の範囲に記載されている。

【0016】

(発明を実施するための最良の形態)

本明細書で用いられる場合、「アルキル」なる用語は、特定の炭素原子数を含む脂肪族直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素鎖を意味する。「アルキル」基の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル等が挙げられる。また、「アルキル」なる用語は、置換基がハロ、 R^7 がHまたは C_{1-8} アルキルである $-OR^7$ および $-SR^7$ から成る群から選択される置換アルキルも意味する。また、「アルキル」の該定義は、「アルキル」なる語が組み込まれた「チオアルキル」のような用語にも適用される。かくして、本明細書において用いられる「チオアルキル」は、 R_a が「アルキル」と同意義である $S-R_a$ 基を意味する。 20

本明細書で用いられる場合、「ハロ」なる用語は、いずれかのハロゲン原子、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0017】

本明細書で用いられる場合、「アルケニル」なる用語は、少なくとも1つ、および3つまでの炭素-炭素二重結合を含む、脂肪族直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素鎖を意味する。本明細書で用いられる「アルケニル」基の例としては、限定するものではないが、エチニルおよびプロベニルが挙げられる。また、「アルケニル」なる用語は、置換基がハロ、 R^7 がHまたは C_{1-8} アルキルである $-OR^7$ および $-SR^7$ から成る群から選択される置換アルケニルも意味する。 30

本明細書で用いられる場合、「アルコキシ」なる用語は、 R_a が「アルキル」と同意義である $O-R_a$ 基を意味する。

本明細書で用いられる「アルケニルオキシ」なる用語は、 R_b が「アルケニル」と同意義である $O-R_b$ 基を意味する。

【0018】

本明細書で用いられる場合、「シクロアルキル」なる用語は、特定の炭素原子数および3つまでの炭素-炭素二重結合を有する非芳香族カルボサイクリック環を意味する。「シクロアルキル」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよび二環式シクロアルキル基、例えばビスシクロヘプタンおよびビスシクロ(2.2.1)ヘプタンが挙げられる。また、「シクロアルキル」なる用語は、環がハロ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $S(O)_aR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10}COOR^6$ 、 $-OR^{10}COOR^6$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、ニトロおよびシアノ(ここに、a は 0、1 または 2 であり； 40 50

R^6 はH、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルコキシおよび $C_2 - 8$ アルケニルから成る群から選択され；各々 R^7 および R^8 は同じであるか、または異なっており、独立して、H、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_2 - 8$ アルケニルおよび $C_3 - 8$ アルキニルから成る群から選択され； R^9 はH、 $C_1 - 8$ アルキルおよび $-NR^7R^8$ から成る群から選択され；および R^{10} は $C_1 - 8$ アルキルである）から成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する置換シクロアルキルも意味する。シクロアルキル環上の可能性ある置換基の数は環の大きさに依存するだろうことは当業者により理解されるだろう。一の好ましい具体例において、シクロアルキルは上記のように置換されていてもよいシクロヘキシルである。

【0019】

本明細書で用いられる「アリール」なる用語は、フェニル、1-ナフチルおよび2-ナフチルから成る群から選択される芳香族基を意味する。また、「アリール」なる用語は、フェニルまたはナフチル環がハロ、 $-OH$ 、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_2 - 8$ アルケニル、 $C_1 - 8$ アルコキシ、 $C_2 - 8$ アルケニルオキシ、 $S(O)_aR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10}COOR^6$ 、 $-OR^{10}COOR^6$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、ニトロおよびシアノ（ここに、 a は0、1または2であり； R^6 はH、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルコキシおよび $C_2 - 8$ アルケニルから成る群から選択され；各々 R^7 および R^8 は同じであるか、または異なっており、独立して、H、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_2 - 8$ アルケニルおよび $C_3 - 8$ アルキニルから成る群から選択され； R^9 はH、 $C_1 - 8$ アルキルおよび $-NR^7R^8$ から成る群から選択され；および R^{10} は $C_1 - 8$ アルキルである）から成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する置換アリールを意味する。アリール環上の可能性ある置換基の数が環の大きさに依存するだろうことは当業者により理解できるだろう。例として、アリール環がフェニルである場合、アリール環は前記のリストから選択される5つまでの置換基を有していてもよい。1-ナフチルまたは2-ナフチル環に関する可能性ある置換基の最大限の数は当業者により容易に決定できるだろう。本発明の好ましいアリール環はフェニルであり、これは上記のように置換されていてもよい。

【0020】

「ヘテロサイクル」なる用語は、環中に特定の数の構成員を有し、N、OおよびSから選択される1、2または3つのヘテロ原子を含有する、単環式飽和または不飽和の非芳香族カルボサイクリック環および縮合二環式非芳香族カルボサイクリック環を意味する。特別なヘテロサイクリック基の例としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピラン、オキセタン、チエタン、1、4-ジオキササン、1、3-ジオキササン、1、3-ジオキサラン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエン等が挙げられる。また、「ヘテロサイクル」なる用語は、ヘテロサイクリック環がハロ、 $-OH$ 、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_2 - 8$ アルケニル、 $C_1 - 8$ アルコキシ、 $C_2 - 8$ アルケニルオキシ、 $S(O)_aR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10}COOR^6$ 、 $-OR^{10}COOR^6$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、ニトロおよびシアノ（ここに、 a は0、1または2であり； R^6 はH、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルコキシおよび $C_2 - 8$ アルケニルから成る群から選択され；各々 R^7 および R^8 は同じであるか、または異なっており、独立して、H、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_2 - 8$ アルケニルおよび $C_3 - 8$ アルキニルから成る群から選択され；および R^9 はH、 $C_1 - 8$ アルキルおよび $-NR^7R^8$ から成る群から選択され；および R^{10} は $C_1 - 8$ アルキルである）から成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する置換ヘテロサイクルも意味する。ヘテロサイクリック環上の可能性ある置換基の数が環の大きさに依存するだろうことは、当業者により理解できるだろう。ヘテロサイクル中の所望による置換基の位置は制限されない。したがって、該用語は、ヘテロ原子を介して環に結合する置換基を有する環を包含する。いずれの特定のヘテロサイクルに関する可能性ある置換基の

最大限の数および位置は、当業者により容易に決定できるだろう。本発明の好ましいヘテロサイクルはピペリジンであり、これは上記のように置換されていてもよい。

【0021】

「ヘテロアリール」なる用語は、環中に特定の数の構成員を有し、少なくとも1つの芳香環を有し、N、OおよびSから選択される1、2または3つのヘテロ原子を含有する芳香族単環式ヘテロサイクリック環および芳香族縮合二環式環を意味する。特別なヘテロアリール基の例としては、限定するものではないが、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドールおよびインダゾールが挙げられる。また、「ヘテロアリール」なる用語は、ヘテロアリールがハロ、 $-OH$ 、 C_1-8 アルキル、 C_2-8 アルケニル、 C_1-8 アルコキシ、 C_2-8 アルケニルオキシ、 $S(O)_aR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10}COOR^6$ 、 $-OR^{10}COOR^6$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、ニトロおよびシアノ（ここに、 a は0、1または2であり； R^6 はH、 C_1-8 アルキル、 C_1-8 アルコキシおよび C_2-8 アルケニルから成る群から選択され；各々 R^7 および R^8 は同じであるか、または異なっており、独立して、H、 C_1-8 アルキル、 C_2-8 アルケニルおよび C_3-8 アルキニルから成る群から選択され；および R^9 はH、 C_1-8 アルキルおよび $-NR^7R^8$ から成る群から選択され；および R^{10} は C_1-8 アルキルである）から成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する、置換ヘテロアリールも意味する。ヘテロアリール環上の可能性ある置換基数が環の大きさに依存するだろうことは当業者に理解されるだろう。ヘテロアリール中の所望による置換基の位置は制限されない。したがって、該用語はヘテロ原子を介して環に結合する置換基を有する環を包含する。いずれの特定のヘテロアリールに関する可能性ある置換基の最大限の数および位置は当業者により容易に決定できるだろう。本発明の好ましいヘテロアリールはピリジンであり、これは上記のように置換されていてもよい。

10

20

【0022】

本明細書で用いられる場合、「保護基」なる用語は、XがOHである式(I)で示される化合物の合成に有用な適当な保護基を意味する。適当な保護基は当業者に公知のものであり、誘起合成における保護基、第3版、Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Eds.; John Wiley & Sons: NY, 1999に記載されている。好ましい保護基の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、ベンジル、置換ベンジルおよびtert-ブチルが挙げられる。一の具体例において、保護基はメチルである。

30

【0023】

本発明の適当な医薬上許容される塩は、当業者により容易に決定でき、例としては無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、スルホン酸ならびに硫酸、および有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸、フマル酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、スルファミン酸、デカン酸、オロチン酸、1-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸、コール酸およびパーモ酸(pamoic acid)から調製される酸付加塩が挙げられる。一の具体例において、式(I)で示される化合物は塩酸塩の形態である。

40

医薬に用いられる場合、式(I)で示される化合物の塩は医薬上許容される塩でなければならないが、医薬上許容されない塩は、有利には、対応する遊離塩基またはその医薬上許容される塩の調製に用いることができる。

【0024】

本明細書で用いられる場合、「溶媒和物」なる用語は、式(I)で示される化合物または

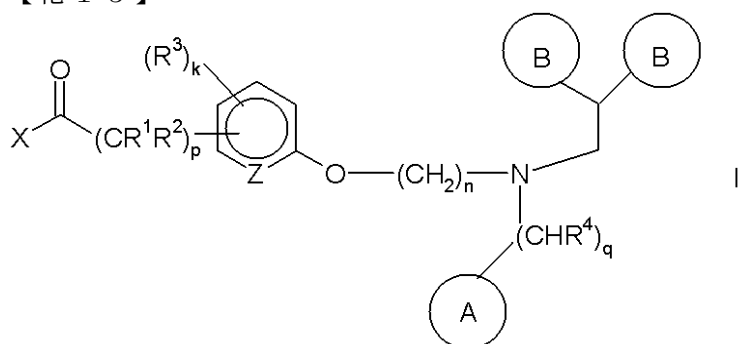
50

その医薬上許容される塩および化学量論的または非化学量論的量の溶媒のいずれかを含む結晶形態を意味する。該溶媒の例としては、水、メタノール、エタノールまたは酢酸が挙げられる。以後、その特別な形態、塩または溶媒和物を特記しない限り、式(I)で示される化合物を言う場合、その化合物のいずれの物理的形態をも意味する。

【0025】

本発明は式I：

【化15】



10

[式中：

XはOHまたはNH₂であり；

pは0～6であり；

各々R¹およびR²は同じであるか、または異なっており、各々独立して、H、C₁～8アルキル、C₁～8アルコキシおよびC₁～8チオアルキルから成る群から選択され； 20

ZはCHまたはNであり；

ZがCHである場合、kは0～4であり；

ZがNである場合、kは0～3であり；

各々R³は同じであるか、または異なっており、独立して、ハロ、OH、C₁～8アルキル、C₂～8アルケニル、C₁～8アルコキシ、C₂～8アルケニルオキシ、-S(O)_aR⁶、-NR⁷R⁸、-COR⁶、COOR⁶、R¹⁰COOR⁶、OR¹⁰COOR⁶、CONR⁷R⁸、-OC(O)R⁹、-R¹⁰NR⁷R⁸、-OR¹⁰NR⁷R⁸、5～6員のヘテロサイクル、ニトロおよびシアノから成る群から選択され； 30

【0026】

30

aは0、1または2であり；

R⁶はH、C₁～8アルキル、C₁～8アルコキシおよびC₂～8アルケニルから成る群から選択され；

各々R⁷およびR⁸は同じであるか、または異なっており、各々独立して、H、C₁～8アルキル、C₂～8アルケニル、C₃～8アルキニルから成る群から選択され；

R⁹はH、C₁～8アルキルおよび-NR⁷R⁸から成る群から選択され；

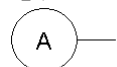
R¹⁰はC₁～8アルキルであり；

nは2～8であり；

qは0または1であり；

R⁴はH、C₁～8アルキル、C₁～8アルケニルおよびアルケニルオキシから成る群から選択され； 40

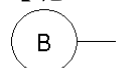
【化16】



は環Aを意味し；

環AはC₃～8シクロアルキル、アリール、4～8員のヘテロサイクルおよび5～6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

【化17】



50

は環 B を意味し；

各々環 B は同じであるか、または異なっており、独立して、 $C_3 - 8$ シクロアルキルおよびアリールから成る群から選択される]

で示される化合物およびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物を提供する。

【0027】

式 (I) で示されるある種の化合物は立体異性体形態（例えば、これらは 1 つまたはそれ以上の不斉炭素原子を含んでいてもよい）で存在できる。別個の立体異性体（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびそれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。また、本発明は 1 つまたはそれ以上のキラル中心が反転したその異性体との混合物としての式 (I) により示される化合物の別個の異性体を包含する。

10

一の具体例において、式 (I) で示される化合物は X が OH であると定義される。他の好ましい具体例において、X は NH_2 である。

一の具体例において、式 (I) で示される化合物は p が 0 ~ 3 であると定義される。一の好ましい具体例において、p は 0 または 1 である。一の特別な具体例において p は 1 である。

【0028】

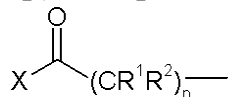
好ましくは、具体例において、p は 1 またはそれ以上であり、各々の R^1 および R^2 は同じであるか、または異なっており、各々独立して、H、 $C_1 - 8$ アルキルおよび $C_1 - 8$ アルコキシから成る群から選択される。一の好ましい具体例において、各々の R^1 および R^2 は同じであるか、または異なっており、各々独立して、H および $C_1 - 8$ アルキルから成る群から選択される。他の好ましい具体例において、各々の R^1 および R^2 は同じであるか、または異なっており、各々独立して、H および $C_1 - 3$ アルキルから成る群から選択される。一の特別な具体例において、 R^1 および R^2 は両方 H である。

20

【0029】

基：

【化 18】

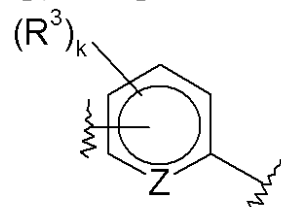


は、好ましくは、フェニルエーテル（Z が CH である場合）またはピリジルエーテル（Z が N である場合）に対してメタ位にある。

30

基：

【化 19】



は 1 つの窒素原子（すなわち、Z が N である場合）（すなわち、環はフェニルまたはピリジンである）を含んでいてもよく、1 つまたはそれ以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 6 員の芳香族環を示す。一の好ましい具体例において、式 (I) で示される化合物は Z が CH であると定義される。Z が CH である場合、k は 0 ~ 4 であり、このことは 6 員の芳香環上に 4 つまでの置換基 R^3 が存在できることを意味する。Z が N である場合、k は 0 ~ 3 であり、このことは 6 員の芳香環上に 3 つまでの置換基 R^3 が存在できることを意味する。この具体例において、 R^3 は環の N 原子に結合していない。好ましくは、k は 0 または 1 であり、より好ましくは p は 0 である。

40

【0030】

k が 1 またはそれ以上であるこれらの具体例において、各々の R^3 は、好ましくは同じであるか、または異なっており、独立して、ハロおよび $C_1 - 8$ アルコキシから成る群から

50

選択される。より好ましくは、各々 R^3 は同じであるか、または異なっており、独立して、F、Cl およびメトキシから成る群から選択される。

一の具体例において、式 (I) で示される化合物は n が 2～4 であると定義される。一の好ましい具体例において、 n は 2 または 3 である。より好ましくは、 n は 3 である。

好ましくは、 q は 1 である。

一の具体例により、 q が 1 である場合、 R^4 が H または C_{1-8} アルキルである。好ましくは、 q が 1 である場合、 R^4 は H である。

【0031】

環 A は C_{3-8} シクロアルキル、アリール、4～8 員のヘテロサイクルおよび 5～6 員のヘテロアリールから成る群から選択される。上記の定義により、「シクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロサイクル」および「ヘテロアリール」なる用語に関して、環 A のこの定義は、上記した定義に記載の置換基により所望により置換されていてもよい前記した環も包含する。一の具体例において、環 A は C_{5-6} シクロアルキル、アリール、5～6 員のヘテロサイクルおよび 5～6 員のヘテロアリール（各々置換されていてもよい）から成る群から選択される。一の好ましい具体例において、環 A は 1～5 回、より好ましくは 1～4 回所望により置換されていてもよいアリールである。一の特別に好ましい具体例において、環 A はハロ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $S(O)_a R^6$ 、 $-NR^7 R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10} COOR^6$ 、 $-OR^{10} COOR^6$ 、 $-CONR^7 R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10} NR^7 R^8$ 、 $-OR^{10} NR^7 R^8$ 、ニトロおよびシアノから選択される置換基により 1～5 回（より好ましくは、1～4 回）所望により置換されていてもよいフェニルである。他の好ましい具体例において、環 A は、5 員のヘテロサイクルに対しては 1～8 回、6 員のヘテロサイクルに対しては 1～10 回、ハロ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $S(O)_a R^6$ 、 $-NR^7 R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10} COOR^6$ 、 $-OR^{10} COOR^6$ 、 $-CONR^7 R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10} NR^7 R^8$ 、 $-OR^{10} NR^7 R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により所望により置換されていてもよい 5～6 員のヘテロサイクルである。一の特別に好ましい具体例において、環 A は 1～10 回（好ましくは 1～4 回）所望により置換されていてもよい 6 員のヘテロサイクルである。

【0032】

本発明の環 A の特別な例としては、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 $-COOR^6$ および $S(O)_a R^6$ から成る群から選択される置換基により 1～5 回所望により置換されていてもよいフェニルまたはピペリジンが挙げられる。より好ましくは、環 A は、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ および OCF_3 から成る群から選択される置換基により 1～5 回所望により置換されていてもよいフェニルまたはピペリジンである。式 (I) で示される化合物の他の特別に好ましい具体例は、環 A が F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ および OCF_3 から成る群から選択される置換基により 1～4 回所望により置換されていてもよいフェニルであると定義される。式 (I) で示される化合物の他の特別な具体例は、環 A が $-COOR^6$ により置換されていてもよいピペリジンであると定義され、ここに、より好ましくは、置換基 $-COOR^6$ はピペリジン環の窒素に結合しており、 R^6 はアルキル、例えばメチルまたはエチルである。

【0033】

各々環 B は同じであるか、または異なっており、独立して、 C_{3-8} シクロアルキルおよびアリールから成る群から選択される。上記定義により、「シクロアルキル」および「アリール」なる用語に関して、環 B のこの定義は、上記定義に記載の置換基により所望により置換されていてもよい前期した環も包含する。一の具体例において、両方の環 B はハロ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $S(O)_a R^6$ 、 $-NR^7 R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10} COOR^6$ 、 $-OR^{10} COOR^6$ 、 $-CONR^7 R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10} NR^7 R^8$ 、 $-OR^{10} NR^7 R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により 1～5 回（より好ましくは、1～4 回）所望により置換されていてもよいフェニルである。他の好ましい具体例において、環 B は 5 員のヘテロサイクルに対しては 1～8 回、6 員のヘテロサイクルに対しては 1～10 回、ハロ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $S(O)_a R^6$ 、 $-NR^7 R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10} COOR^6$ 、 $-OR^{10} COOR^6$ 、 $-CONR^7 R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10} NR^7 R^8$ 、 $-OR^{10} NR^7 R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により 1～5 回（より好ましくは、1～4 回）所望により置換されていてもよい 5～6 員のヘテロサイクルである。一の特別に好ましい具体例において、環 B は 1～10 回（好ましくは 1～4 回）所望により置換されていてもよい 6 員のヘテロサイクルである。

${}^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により1～5回（より好ましくは、1～3回）所望により置換されていてもよいフェニルである。他の具体例において、環Bはハロ、 $-OH$ 、 C_1-8 アルキル、 C_2-8 アルケニル、 C_1-8 アルコキシ、 C_2-8 アルケニルオキシ、 $S(O)_aR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10}COOR^6$ 、 $-OR^{10}COOR^6$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により1～10回（より好ましくは1～4回）所望により置換されていてもよいシクロヘキシルである。さらなる他の具体例において、1つの環Bはハロ、 $-OH$ 、 C_1-8 アルキル、 C_2-8 アルケニル、 C_1-8 アルコキシ、 C_2-8 アルケニルオキシ、 $S(O)_aR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10}COOR^6$ 、 $-OR^{10}COOR^6$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により1～5回（より好ましくは、1～3回）所望により置換されていてもよいフェニルであり、もう一方の環Bはハロ、 $-OH$ 、 C_1-8 アルキル、 C_2-8 アルケニル、 C_1-8 アルコキシ、 C_2-8 アルケニルオキシ、 $S(O)_aR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^{10}COOR^6$ 、 $-OR^{10}COOR^6$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、ニトロおよびシアノから成る群から選択される置換基により1～10回（より好ましくは、1～4回）所望により置換されていてもよいシクロヘキシルである。一の特別な具体例において、両方の環Bは非置換フェニルまたは非置換シクロヘキシルであり；より好ましくは非置換フェニルである。

本発明は上記に定義した好ましい基のすべての組み合わせを意図し、包含する。

【0034】

式(I)で示される好ましい化合物は：

2-（3-（3-〔〔2-クロロ-3-（トリフルオロメチル）ベンジル〕（2，2-ジフェニルエチル）アミノ〕プロポキシ}フェニル）アセトアミド、

2-（3-（3-〔〔2-クロロ-3-（トリフルオロメチル）ベンジル〕（2，2-ジフェニルエチル）アミノ〕プロポキシ}-フェニル）酢酸、

（3-（2-〔（2，2-ジフェニルエチル）-（4-メトキシベンジル）アミノ〕プロポキシ}フェニル）アセトアミド、

（3-（2-〔（2，2-ジフェニルエチル）-（4-メトキシベンジル）アミノ〕プロポキシ}フェニル）酢酸、

2-（3-（3-〔（2，2-ジフェニルエチル）（2-フルオロ-4-メトキシベンジル）アミノ〕プロポキシ}フェニル）アセトアミド、

2-（3-（3-〔（2，4-ジメトキシベンジル）（2，2-ジフェニルエチル）アミノ〕プロポキシ}フェニル）アセトアミド、

2-〔3-（3-（3-（2，2-ジフェニルエチル）〔4-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）ベンジル〕アミノ}プロポキシ）フェニル〕アセトアミド、

2-（3-（3-〔（2，3-ジクロロベンジル）（2，2-ジフェニルエチル）アミノ〕プロポキシ}フェニル）アセトアミド、

2-〔3-（3-（3-（2，2-ジフェニルエチル）〔3-（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕アミノ}プロポキシ）フェニル〕アセトアミド、

2-（3-（3-〔（2，2-ジフェニルエチル）（3-フルオロ-4-メトキシベンジル）アミノ〕プロポキシ}フェニル）アセトアミド、

【0035】

2-（3-（3-〔（2，5-ジメトキシベンジル）（2，2-ジフェニルエチル）アミノ〕プロポキシ}フェニル）アセトアミド、

2-〔3-（3-（3-（2，2-ジフェニルエチル）〔3-（トリフルオロメチル）ベンジル〕アミノ}プロポキシ）フェニル〕アセトアミド、

2-〔3-（3-（3-（2，2-ジフェニルエチル）〔2-フルオロ-3-（トリフルオロ

10

20

30

40

50

- メチル) ベンジル] アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド;
 エチル 4- [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] - 1-ピペリジンカルボキシレート;
 3- { 3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) - (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;
 3- { 3- [(1-アセチル-4-ピペリジニル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;
 ベンジル 4- [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] - 1-ピペリジンカルボキシレート;
 3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [1- (2-フェニルエチル) - 4-ピペリジニル] アミノ} プロポキシ) ベンズアミド; 10
 エチル 4- [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] - 1-ピペリジンカルボキシレート;
 3- { 3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} - ベンズアミド;
【0036】
 3- { 3- [(1-アセチル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} - ベンズアミド;
 tert-ブチル 4- [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] - 1-ピペリジンカルボキシレート; 20
 ベンジル 4- [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] - 1-ピペリジンカルボキシレート;
 3- { 3- [(1-ベンジル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} - ベンズアミド;
 エチル 4- [{ 3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] - 1-ピペリジンカルボキシレート;
 2- (3- { 3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) - アセトアミド;
 2- (3- { 3- [(1-アセチル-4-ピペリジニル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) - アセトアミド; 30
 tert-ブチル 4- [{ 3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] - 1-ピペリジンカルボキシレート;
 ベンジル 4- [{ 3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] - 1-ピペリジンカルボキシレート;
 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [1- (2-フェニルエチル) - 4-ピペリジニル] アミノ} プロポキシ) フェニル] - アセトアミド;
【0037】
 2- (3- { 3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} - フェニル) アセトアミド;
 2- (3- { 3- [(1-アセチル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} - フェニル) アセトアミド; 40
 ベンジル-4- [{ 3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ] プロピル} (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] - 1-ピペリジンカルボキシレート;
 3- { 3- [(3-シアノベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;
 3- { 3- [シクロヘキシル (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;
 4- [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] - 1-ピペリジンカルボキサミド; 50

3- {3- [(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;

3- {3- [(3, 4-ジメトキシベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;

3- {3- [(4-シアノベンジル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;

3- {3- [(4-シアノベンジル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;

【0038】

2- (3- {3- [シクロヘキシル (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド; 10

2- (3- {3- [(3, 4-ジメトキシベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;

3- {3- [(2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;

3- {3- [(2, 6-ジクロロベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;

3- { [{3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] メチル} 安息香酸;

4- { [{3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] メチル} 安息香酸; 20

3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) メチル] アミノ} プロポキシ) -ベンズアミド;

3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (4-メトキシベンジル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;

3- {3- [[(1-アセチル-1H-インドール-3-イル) メチル] (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;

メチル 4- { [{3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] メチル} -ベンゾエート;

【0039】

3- {3- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -ベンズアミド;

3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (4-ピリジンイルメチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミド;

2- (3- {3- [(2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) (3, 4-ジフルオロベンジル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;

2- (3- {3- (2, 2-ジフェニルエチル) [[(6-クロロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] アミノ] プロポキシ} -フェニル) アセトアミド;

2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (シクロヘキシルメチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド; 40

2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-2-イルメチル) アミノ] プロポキシ} -フェニル) アセトアミド;

2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (2, 4-ジメトキシ-5-ピリミジン) メチル] アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;

2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (5-イソプロピル-3-メチル-4-イソキサゾリル) メチル] アミノ] -プロポキシ} フェニル) アセトアミド;

2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル) アミノ] プロポキシ} -フェニル) アセトアミド;

2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (4-クロロ-1H-ピラゾール-3-イル) メチル] アミノ] プロポキシ} -フェニル) アセトアミド; 50

【0040】

2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) [(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジ
 オキソール-5-イル) メチル) アミノ] -プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル- (2, 6, 6-トリメチル-1-シク
 ロヘキセン-1-イル) エチル) アミノ] -プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (3-シクロヘキセン-1-イルメチ
 ル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [(2E) -3-フェニル-2-プロ
 ペニル] アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド;
 エチル 2- { [{3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ] プロピル} 10
 (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -メチル} シクロプロパンカルボキシレート;
 2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (1-シクロヘキセン-1-イルメチ
 ル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (1H-ベンズイミダゾール-2-イ
 ルメチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) [(1, 3-ジメチル-2-オキソ-
 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) メチル] アミノ] プロポキシ
 } フェニル) アセトアミド; および
 2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (2-ピロリジンイルメチル) アミノ
] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 から成る群から選択される化合物およびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物を含む
 。

10

20

【0041】

式 (I) で示されるより好ましい化合物は:

2- (3- {3- [[2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (2, 2-ジ
 フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- (3- {3- [[2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (2, 2-ジ
 フェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -フェニル) 酢酸;
 (3- {2- [(2, 2-ジフェニルエチル) - (4-メトキシベンジル) アミノ] -プロ
 ポキシ} フェニル) アセトアミド;
 (3- {2- [(2, 2-ジフェニルエチル) - (4-メトキシベンジル) アミノ] -プロ
 ポキシ} フェニル) 酢酸;
 2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (2-フルオロ-4-メトキシベンジ
 ル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- (3- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミ
 ノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [4-フルオロ-2- (トリフルオロ
 メチル) ベンジル] アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド;
 2- (3- {3- [(2, 3-ジクロロベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ
] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [3- (トリフルオロメトキシ) ベン
 ジル] アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド;
 2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (3-フルオロ-4-メトキシベンジ
 ル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- (3- {3- [(2, 5-ジメトキシベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミ
 ノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド;
 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [3- (トリフルオロメチル) ベンジ
 ル] アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド; および
 2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [2-フルオロ-3- (トリフルオロ
 メチル) ベンジル] アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド;
 。

30

40

50

およびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物を含む。

【0042】

式 (I) で示される特に好ましい化合物は：

2- (3- {3- [[2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド；

2- (3- {3- [[2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -フェニル) 酢酸；

(3- {2- [(2, 2-ジフェニルエチル) - (4-メトキシベンジル) アミノ] -プロポキシ} フェニル) アセトアミド；および

(3- {2- [(2, 2-ジフェニルエチル) - (4-メトキシベンジル) アミノ] -プロポキシ} フェニル) 酢酸； 10

およびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物を含む。

【0043】

一の特に好ましい化合物は 2- (3- {3- [[2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -フェニル) 酢酸およびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物である。

他の特に好ましい化合物は 2- (3- {3- [[2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミドおよびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物である。

以後、「式 (I) で示される化合物」と称されるすべてのものは、これらの医薬上許容される塩および溶媒和物と併せて上記したような式 (I) で示される化合物を意味する。 20

【0044】

好ましくは、式 (I) で示される化合物は LXR アゴニストである。本明細書で用いられる場合、「LXR アゴニスト」なる用語は、実施例 1 に記載する HTRF アッセイにおいて、適当な正の対照である、24 (S), 25-エポキシコレステロールに対して LXR を少なくとも 50% 活性化する化合物を意味する。より好ましくは、本発明の化合物は HTRF アッセイにおいて、LXR を 100% 活性化する。

より好ましくは、式 (I) で示される化合物は選択的 LXR β アゴニストである。本明細書で用いられる場合、「選択的 LXR β アゴニスト」なる用語は、LXR α に関する EC₅₀ よりも、LXR β に関する EC₅₀ が、少なくとも 2~3 倍、好ましくは 5 倍、より 30 好ましくは 10 倍以上低い LXR アゴニストを意味する。EC₅₀ は、化合物がその最大活性の 50% を達成する濃度である。

加えて、式 (I) で示される好ましい化合物は、ABC1 の発現をアップレギュレートするだろう。ABC1 の発現をアップレギュレートすることは、10 マイクロモル以下の濃度で式 (I) で示される化合物により細胞を処理する場合、実施例 3 に記載するアッセイにおいて式 (I) で示される化合物の非存在下よりも 2 倍以上で ABC1 を惹起することを意味する。したがって、式 (I) で示される化合物は ABC1 の発現をアップレギュレートする方法において有用である。

【0045】

式 (I) で示される化合物は種々の医薬的目的に対して有用である。式 (I) で示される化合物は、LXR 介在疾患および症状の予防または治療方法において用いることができる。LXR 介在疾患または症状は、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、高コレステロール血症および高脂質血症を含む心血管疾患を含む。特に、式 (I) で示される化合物は動脈硬化症および高コレステロール血症を含む心血管疾患の治療および予防において有用である。 40

【0046】

本発明はまた、コレステロールの逆輸送を増加させる方法を提供する。リポ代謝は、肝臓からトリグリセリドに富む粒子を (VLDL として) 産生し、血漿内でこれらのリポ蛋白を (VLDL から IDL そして LDL に) 修飾し、再び肝臓により該粒子を血漿からクリアランスすることを含む、動的工程である。この工程はトリグリセリドおよび遊離コレス 50

テロールを体内細胞に輸送する。コレステロールの逆輸送とは、周辺コレステロールが肝外組織から肝臓に戻される、と提案されている機構である。この工程はHDLコレステロールによりなされる。リポ蛋白(VLDL、HDL)を肝臓より産生し、血漿内にある(すべての)粒子を修飾し、その後の肝臓へのクリアランスバックを組み合わせることで、血漿のコレステロール濃度の定常状態が説明される。特定の理論に拘束されなくはないが、HDLコレステロールの血漿中濃度を上げることで、および/または動脈からのコレステロール流出を増加させることで式(I)の化合物はコレステロールの逆輸送を増加させると考えられる。

また、式(I)で示される化合物はコレステロール吸収の阻害、HDL-コレステロールの増加およびLDL-コレステロールの減少に有用である。

10

【0047】

本発明の方法は、一般的には哺乳類、特にヒトを含む動物の治療に有用である。

本発明の方法は、治療的に有効な量の式(I)で示される化合物を投与する工程を含む。本明細書で用いられる場合、「治療的に有効な量」なる用語は、定められた効果を達成するのに十分な式(I)で示される化合物の量を意味する。したがって、LXR介在疾患または症状の予防または治療に用いられる治療的に有効な量の式(I)で示される化合物はLXR介在疾患または症状を予防または治療するのに十分な量であるだろう。同様に、コレステロールの逆輸送を増加させる方法で用いるための治療的に有効な量の式(I)で示される化合物は、コレステロールの逆輸送を増加させるのに十分な量であるだろう。

【0048】

20

望ましい生物学的効果を得るために必要な式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の量は、多くの因子、例えば意図される使用、投与手段および受容者に依存し、結局は主治医または獣医の判断によるだろう。一般的には、ヒトのLXR介在疾患および症状の治療のための典型的な1日の投与量は、例えば約0.01mg/kg~100mg/kgの範囲であると考えられ得る。この投与量は、単回容量またはいくつかの別個の単位容量もしくは持続性の注入として投与できる。同様の投与量が他の疾患、症状およびABC1の発現のアップレギュレーション、コレステロールの逆輸送の増加、コレステロール吸収の阻害、HDL-コレステロールの増加およびLDL-コレステロールの減少を含む療法に適當であるだろう。

【0049】

30

したがって、さらなる態様において、本発明は活性成分としての式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。さらに、組成物は、少なくとも1つの医薬担体または希釈剤を含有する。これらの医薬組成物は上記した疾患または症状の予防および治療において、および上記したような心血管治療において有用であり得る。

担体は医薬上許容されなければならない、組成物中の他の成分と適合しなければならない、すなわち有害な効果を与えるものであってはならない。該担体は固体であっても、液体であってもよく、好ましくは単位投与処方、例えば0.05~95重量%の活性成分を含む錠剤として処方される。所望される場合、他の医薬上活性な成分もまた本発明の医薬組成物中に組み入れることができる。

40

【0050】

可能性ある処方、経口、舌下、バツカル、非経口(例えば、皮下、筋肉内または静脈内)、直腸、経皮、鼻腔および吸入を含む局所投与に適當なものを含む。特定の患者に対する最も適当な投与方法は、治療する疾患または症状の性質および重度、または用いられる療法の性質および活性化合物の性質に依存するだろうが、可能な場合、LXR介在疾患および症状の予防および治療に関しては経口投与が好ましい。

経口投与に適當な処方、別個の単位として、例えば各々所定の量の活性化合物を含有する錠剤、カプセル、サチェット、ロゼンジ;粉末または顆粒;水性または非水性流体中の溶液または懸濁液;または水中油型または油中水型のエマルジョンとして調製できる。

【0051】

50

舌下またはバツカル投与に適当な処方は、活性化合物および、典型的にはフレーバー基剤、例えば糖およびアカシアまたはトラガカントを含有するロゼンジおよび不活性基剤、例えばゼラチンおよびグリセリンまたはシュクロースアカシア中の活性化合物を含む錠剤を含む。

非経口投与に適当な処方は、典型的には、所定の濃度の活性化合物を含む滅菌水溶液を含み、該溶液は、好ましくは、対象とされる受容者の血液と等張性である。非経口投与に適当な付加的な処方は、医薬上適当な補助溶媒および／または複合体化剤、例えば界面活性剤およびシクロデキストリンを含有する処方を含む。また、水中油型エマルジョンも非経口処方に適当な処方である。該溶液は、好ましくは静脈内投与されるが、皮下または筋肉内注射により投与することもできる。

10

直腸処方に適当な処方は、好ましくは、坐剤基剤を形成する1つまたはそれ以上の固体担体、例えばココアバター中の活性成分を含有する単位投与坐剤で与えられる。

【0052】

局所または鼻腔投与に適当な処方は、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルおよび油を含む。該処方に適当な担体は、ワセリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびその組合せを含む。

本発明の処方はいずれかの適当な方法により、典型的には均一および念入りに活性化合物と液体または細かく砕いた固体担体もしくはその両方とを必要とされる割合で混合し、ついで必要な場合、得られた混合物を望ましい形に形成することにより調製できる。

例えば、錠剤は活性成分の粉末または顆粒および1つまたはそれ以上の所望による成分、例えば結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤または界面活性剤を含む混合物を圧搾することにより、または粉末活性成分および不活性液体希釈剤の混合物を鋳型形成することにより調製できる。

20

【0053】

吸入による投与に適当な処方は、定量加圧エアロゾル、噴霧器または吸入器の種々の型の手段により生成できる、細粒粉末またはミストを含む。

口を介する肺投与に関して、粉末および小滴の粒度は、気管支樹へのデリバリーを確実にするために、典型的には、 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、好ましくは $1 \sim 5 \mu\text{m}$ の範囲である。鼻腔投与に関しては、鼻腔での保持を確実にするために、 $10 \sim 500 \mu\text{m}$ の範囲の粒度が好ましい。

30

定量吸入器は、典型的には、液化推進剤中の活性成分の懸濁液または溶液処方を含む、エアロゾルディスペンサーを加圧する。使用する間、これらの装置は、定量、典型的には $10 \sim 150 \mu\text{l}$ を送出するのに適当な弁を介して処方を放出し、活性成分を含む細粒スプレーを生じさせる。適当な推進剤は、ある種のクロロフルオロ炭素化合物、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタンおよびその混合物を含む。処方は1つまたはそれ以上の補助溶媒、例えば、エタノール界面活性剤、例えばオレイン酸またはソルビタントリオレアート、酸化防止剤および適当なフレーバー剤を付加的に含んでもよい。

【0054】

噴霧器は、圧搾ガス、典型的には、狭いベンリュリ・オリフィス (narrow venturi orifice) を通して空気または酸素を加速させる手段により、または超音波攪拌の手段により、活性成分の溶液または懸濁液を治療用エアロゾルミストに変化させる市販されている装置である。噴霧器での使用に適当な処方は、処方の $40\% \text{ w/w}$ 、好ましくは $20\% \text{ w/w}$ 未満を構成する液体担体中の活性成分から成る。担体は、典型的には、水または希薄アルコール性溶液であり、好ましくは例えば塩化ナトリウムを添加することにより体液と等張性に生成される。所望による添加剤は、処方が滅菌されて調製されない場合、例えばメチルヒドロキシベンゾエートのような保存剤、酸化防止剤、フレーバー剤、揮発性油、緩衝剤および界面活性剤を含む。

40

【0055】

吸入による投与に適当な処方は、吸入器の手段により送出できるか、またはスナッフの手

50

段により鼻腔にいれることができる微細粉末を含む。吸入器において、粉末は、典型的には、穴をあけられるか、または切断されるゼラチンまたはプラスチックで作られたカプセルまたはカートリッジ中に含まれ、粉末は吸入器の装置を通る空気排出により、または手動のポンプの手段により送出される。吸入器で用いられる粉末は、活性成分または活性成分、適当な粉末希釈剤、例えばラクトースおよび所望により表面活性剤を含有する粉末混合物のスプレーのいずれかから成る。活性生物は、典型的には、処方の0.1～100w/w含まれる。

上記した成分に加えて、本発明の処方は、処方の型の問題点を考慮した、当業者に公知の他の成分を含んでいてもよい。例えば、経口投与に適当な処方、フレーバー剤を含んでいてもよく、鼻腔投与に適当な処方、香料を含んでいてもよい。

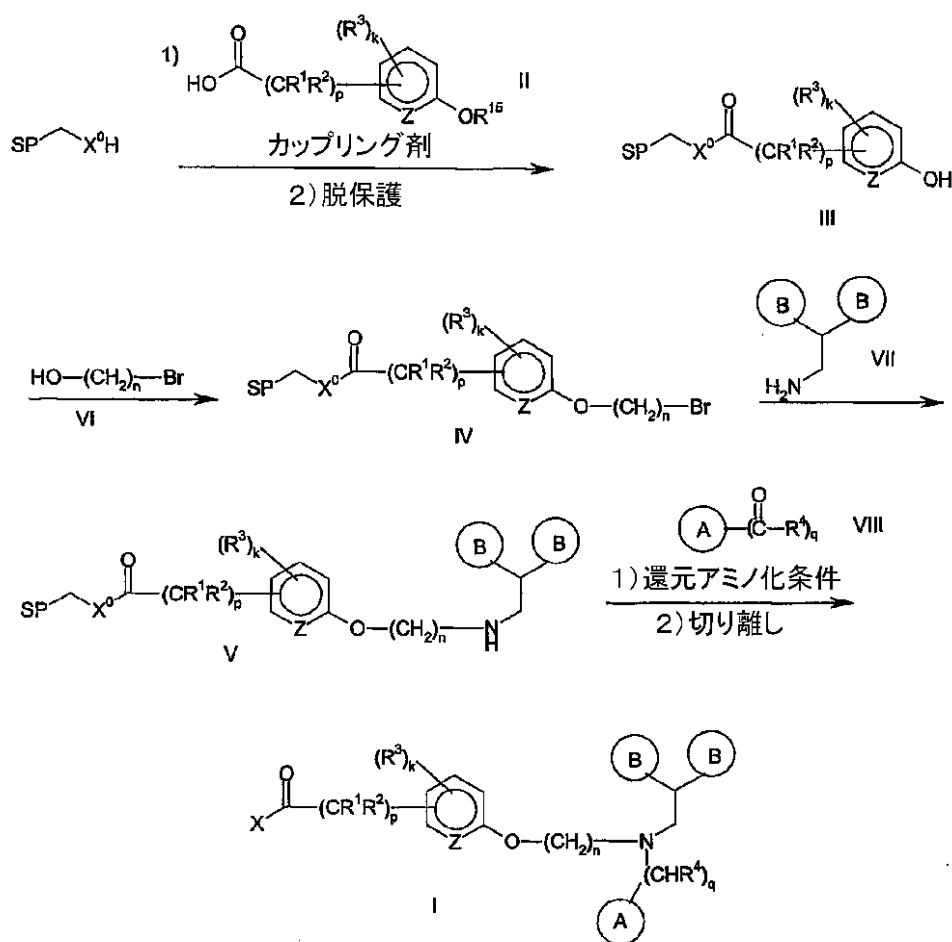
10

【0056】

本発明の化合物は有機化学のいずれの適当な方法により製造できる。一の方法により、式(I)で示される化合物はスキーム1に示すような固相合成法を用いて調製される：

【化20】

スキーム1



20

30

40

[式中、X⁰は-O-または-NH-であり、SPは固相であり、R¹⁵はHまたは保護基であり、他のすべての置換基は式(I)で示される化合物に関する上記のものと同意義である]

【0057】

50

一般的には、反応は a) 固相結合アミン (式 (I) で示される化合物の X は NH_2 である) またはアルコール (式 (I) で示される化合物の X は OH である) と式 (II) で示される化合物およびカップリング剤とを反応させて式 (III) で示される固相結合化合物を生成すること; b) R^{1-5} が保護基である具体例において、固相結合化合物を脱保護して式 (III) で示される化合物を調製すること; c) 式 (III) で示される固相結合化合物を式 (VI) で示されるアルコールでアルキル化して式 (IV) で示される固相結合化合物を生成すること; d) 式 (IV) で示される固相結合化合物と式 (VII) で示される化合物とを反応させて式 (V) で示される固相結合化合物を生成すること; および e) 式 (V) で示される固相結合化合物と式 (VIII) で示される化合物とを還元アミノ化条件下で反応させて式 (I) で示される固相結合化合物を生成すること、により行われる。さらに、このプロセスは、所望により、弱酸による処理のような慣用的な方法を用いて、式 (I) で示される固相結合化合物を固相から切り離す工程を含んでいてもよい。

10

【0058】

式 (II) で示される化合物は市販されているか、または 1989 年 2 月 22 日に公開された欧州特許第 303, 742 号に記載されているような慣用的な方法を用いて調製することができ、このことは出典明示して本明細書に組み入れる。

前記した方法において用いられる適当な固相物質およびカップリング剤は市販されており、当業者には容易に理解されるだろう。適当な固相物質の例としては、Advanced Chemtech からのリンク樹脂 SS (Link Resin SS) および Argonaut Technologies からのアルゴゲル (Argogel) -MB-OH

20

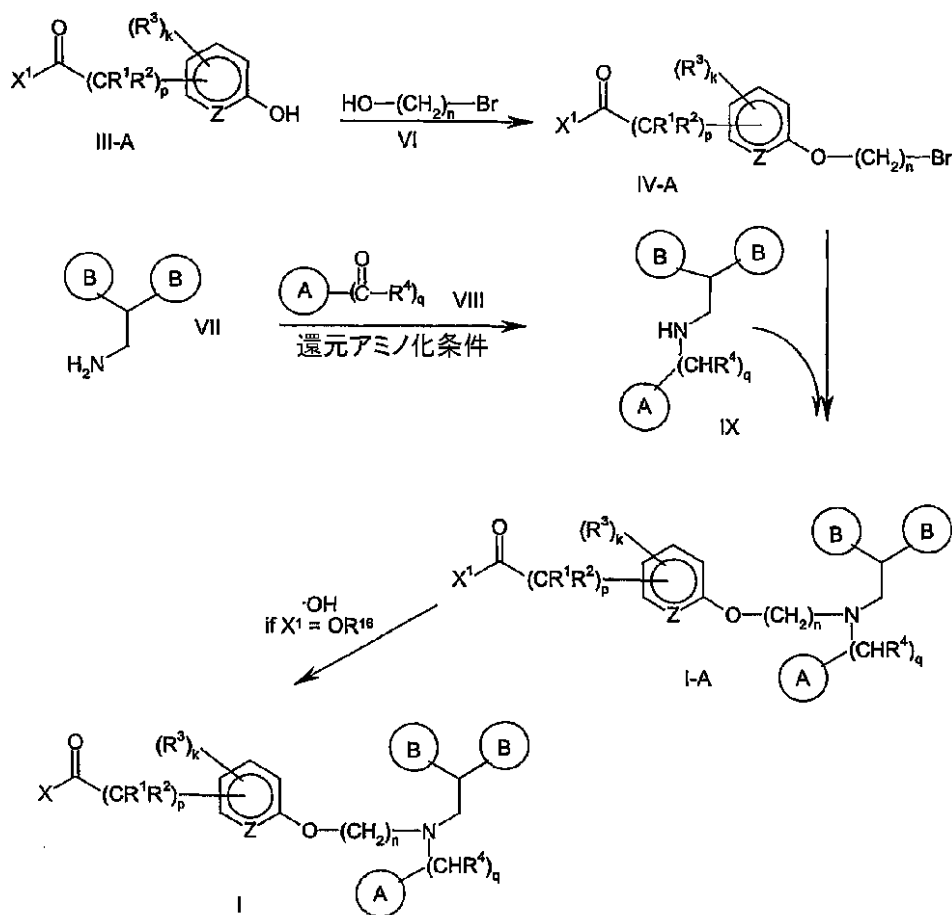
が挙げられる。式 (VI) で示されるアルコール、式 (VII) で示される化合物および式 (VIII) で示される化合物は、すべて市販されているか、または慣用的な方法を用いて調製することができる。

【0059】

また、式 (I) で示される化合物は、液相合成に関する別の方法により調製することができる。液相合成を以下のスキーム (II) に示す。

【0060】**【化 21】**

スキーム I I



[式中、 X^1 は OR^{16} または NH_2 であり、ここに、 R^{16} は保護基であり他のすべての置換基は式 (I) で示される化合物に関する上記のものと同意義である]

【0061】

一般的には、該プロセスは：a) 式 (III-A) で示される化合物を式 (VI) で示されるアルコールでアルキル化して式 (IV-A) で示される化合物を生成する工程、b) 式 (VII) で示される化合物と式 (VIII) で示される化合物とを還元アミノ化条件下で反応させて式 (IX) で示される化合物を生成する工程、c) 式 (IV-A) で示される化合物と式 (IX) で示される化合物とを反応させて式 (I-A) で示される化合物を生成する工程、および d) X^1 が OR^{16} である具体例において、エステルをけん化して、 X が OD である式 (I) で示される化合物を生成する工程を含む。

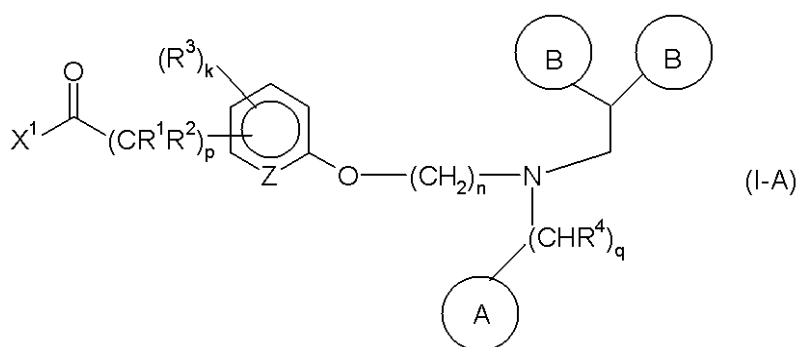
式 (III-A) で示される化合物を、慣用的なエステル化法、例えば A. Kreimeyerら、J. Med. Chem. 1999, 42, 4394-4404に記載の方法により調製する。

式 (VII) で示される化合物は市販されているか、または慣用的な方法を用いて調製できる。

【0062】

他の態様として、さらに本発明は式 (I-A)：

【化22】



[式中：

X^1 は OR^{16} または NH_2 であり、ここに R^{16} は保護基であり；

p は 0～6 であり；

各々 R^1 および R^2 は同じであるか、または異なっており、各々独立して、 H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシおよび C_{1-8} チオアルキルから成る群から選択され；

Z は CH または N であり；

Z が CH である場合、 k は 0～4 であり；

Z が N である場合、 k は 0～3 であり；

各々 R^3 は同じであるか、または異なっており、独立して、ハロ、 OH 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニルオキシ、 $-S(O)$

a R^6 、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $COOR^6$ 、 $R^{10}COOR^6$ 、 $OR^{10}COOR^6$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}NR^7R^8$ 、
5～6 員のヘテロサイクル、ニトロおよびシアノから成る群から選択され；

【0063】

a は 0、1 または 2 であり；

R^6 は H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシおよび C_{2-8} アルケニルである群から選択され；

各々 R^7 および R^8 は同じであるか、または異なっており、各々独立して、 H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニルから成る群から選択され；

R^9 は H 、 C_{1-8} アルキルおよび $-NR^7R^8$ から成る群から選択され；

R^{10} は C_{1-8} アルキルであり；

n は 2～8 であり；

q は 0 または 1 であり；

R^4 は H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルケニルおよびアルケニルオキシから成る群から選択され；

環 A は C_{3-8} シクロアルキル、アリール、4～8 員のヘテロサイクルおよび 5～6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；

各々環 B は同じであるか、または異なっており、独立して、 C_{3-8} シクロアルキルおよびアリールから成る群から選択される]

で示される化合物およびその医薬上許容される塩ならびに溶媒和物であって、式 (I) で示される化合物の調製において中間体として有用である化合物を提供する。

式 (I-A) で示される好ましい化合物は式 (I) で示される化合物に関する記載のような置換基の好ましい定義により定義される。

【0064】

また、本発明は式 (I) で示される放射性標識化合物を提供する。式 (I) で示される放射性標識化合物は慣用的な方法を用いて調製できる。例としては、式 (I) で示される放射性標識化合物は、適当な触媒の存在下、式 (I-A) で示される中間体とトリチウムガスとを反応させることにより調製して式 (I) で示される放射性標識化合物を生成することができる。

X^1 が NH_2 である具体例において、式 (I) で示される放射性標識化合物は、前記した方法を用いて直接得ることができる。 X^1 が OR^{16} である具体例において、式 (I-A

10

20

30

40

50

）で示される放射性標識化合物はけん化され、XがOHである式（I）で示される放射性標識化合物を生成する。一の好ましい具体例において、式（I）で示される化合物はトリチウム化される。

【0065】

式（I）で示される放射性標識化合物は、LXRと相互作用する化合物を同定するため、特にLXRに結合する化合物を同定するためのアッセイにおいて有用である。したがって、本発明はLXRと相互作用する化合物を同定するためのアッセイ方法であって、式（I）で示される放射性標識化合物をLXRのリガンド結合ドメインに特異的に結合させる工程を含む方法を提供する。さらに、該方法は試験化合物を添加し、式（I）で示される放射性標識化合物のLXRのリガンド結合ドメイン（すなわち、LXR α またはLXR β のいずれか）への特異的な結合の減少を測定する工程を含んでもよい。かくして、適当なアッセイ方法は慣用的な競合結合アッセイを含むだろう。式（I）で示される放射性標識化合物は、Moore, L. B.; Parks, D. J.; Jones, S. A.; Bledsoe, R. K.; Consler, T. G.; Stimmel, J. B.; Goodwin, B.; Liddle, C.; Blanchard, S. G.; Willson, T. M.; Collins, J. L.; Klierewer, S. A. J. Biol. Chem. 2000, 275 (20), 15122-15127; Jones, S. A.; Moore, L. B.; Shenk, J. L.; Wisely, B. G.; Hamilton, G. A.; McKee, D. D.; Tomkinson, N. C. O.; LeCluyse, E. L.; Lambert, M. H.; Willson, T. M.ら、Mol. Endocrinol. 2000, 14, 27-39; および Janowski, Bethany A.; Grogan, Michael J.; Jones, Stacey A.; Wisely, G. Bruce; Klierewer, Steven A.; Corey, Elias J.; Mangelsdorf, David J. オキシステロール肝臓X受容体LXR α およびLXR β に関するリガンドの構造要求性、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1999), 96 (1), 266-271（これらは出典明示して本明細書に組み入れる）に記載の方法による、LXR α およびLXR β 結合アッセイにおいて用いることができる。また、式（I）で示される放射性標識化合物を用いる同様のアッセイ方法も、LXRアゴニストである化合物、選択的LXR β アゴニストである化合物およびABC1をアップレギュレートする化合物を同定するために用いることができる。

【0066】

さらに、本発明は上記したアッセイ方法を用いて同定された化合物および上記したアッセイ方法を用いて同定された化合物を用いる上記した種々の症状および疾患の治療方法を包含する。

【0067】

以下の実施例は、単に本発明を説明するものであって、決して本発明の範囲を限定するものではなく、本発明は請求の範囲で定義される。

実施例において、以下の用語は指定の意味を有する：「pRSETa」はInvitrogen社から入手できる公知の発現ベクターである；「IPTG」はイソプロピル β -D-チオガラクトピラノシドを意味する；「PO₄」はホスフェートを意味する；「PBS」はリン酸緩衝化セイラインを意味する；「TBS」はトリス緩衝化セイラインを意味する；EDTAはエチレンジアミンテトラ酢酸を意味する；「DTT」はジチオスレイトールを意味する；「FAF-BSA」は脂肪酸無しのウシ血清アルブミンを意味する；「SRC-1」はステロイド受容体コアクチベーター1を意味する；「CS」は露出したチャコールを意味する；「nM」はナノモラーを意味する；「 μ M」はマイクロモラーを意味する；「mM」はミリモラーを意味する；「pM」はピコモラーを意味する；「mmol」はミリモルを意味する；「g」はグラムを意味する；「ng」はナノグラムを意味する；「mg/ml」はミリグラム・パー・ミリリットルを意味する；「 μ L」はマイクロリ

ットルを意味する；および「mL」はミリリットルを意味する。

【0068】

実施例1：LXRβ活性に関するアッセイ

修飾ポリヒスチジンタグ（MKKGHHHHHHG）（配列番号1）をヒトLXRβリガンド結合ドメイン（Genbank受入番号U07132のアミノ酸185-461）にフレーム単位で融合させ、IPTG誘導T7プロモーターの制御下で発現ベクターpRSETa（Invitrogen）にサブクローニングした。ヒトLXRβリガンド結合ドメインをイー・コリ株BL21（DE3）中で発現させた。10リットルの発酵バッチを、25℃で12時間、0.1mg/mLのアンピリシンを捕捉したPO4に富む培地で増殖し、9℃に冷却し、その温度で36時間、OD600=14の密度に保持した。この細胞密度で、0.25mMのIPTGを加え、9℃で24時間誘導を続けて最終的にOD600=16にした。細胞を遠心分離（20分、3500g、4℃）により収穫し、濃縮細胞スラリーをPBS中に-80℃で貯蔵した。

10

【0069】

典型的には、25~50gの細胞プレートを250~500mLのTBS（pH8.0）（25mMのトリス、150mMのNaCl）中に再懸濁する。細胞をAPV Rannie MINI-labホモジナイザーに3回通すことにより溶解させ、細胞の残骸を遠心分離（30分、20000xg、4℃）により除去する。透明な上清を粗いプレフィルターを通して濾過し、500mMのイミダゾールを含有するTBS（pH8.0）を加え、50mMの最終イミダゾール濃度を得た。この溶解物を、Sephacrose [Ni++帯電] キレート樹脂（Pharmaciaから入手できる）を詰め、TBS（pH8.0）/50mMのイミダゾールで前以て平衡化したカラム（XK-26、10cm）上にローディングした。ベースラインの吸光度となるまで平衡緩衝液で洗浄し、カラムを約1カラム容量の95mMのイミダゾールを含有するTBS（pH8.0）で洗浄する。LXRβLBD（185-461）が50から500mMまでの勾配のイミダゾールで溶出する。カラムピークフラクションをすぐに溜め、5%の1,2-プロパンジオール、5mMのEDTAおよび5mMのDTTを含有する25mMのトリス（pH8.0）で5倍に希釈する。ついで、希釈した蛋白試料を、ポロスHQ（Poros HQ）樹脂（アニオン交換）を詰めたカラム（XK-16、10cm）にローディングする。ベースラインの吸光度まで希釈緩衝液で洗浄した後、蛋白が50から500mMまでの勾配のNaClで溶出する。ピークフラクションを溜め、Centri-prep10K（Amicon）フィルター装置を用いて濃縮し、5%の1,2-プロパンジオール、0.5mMのEDTAおよび5mMのDTTを含有するTBS（pH8.0）で前以て平衡にしたSuperdex-75樹脂（Pharmacia）を詰めたカラム（XK-26、90cm）を用いてサイズ排除に付す。

20

30

【0070】

LXRβ蛋白をPBSで約10μMに希釈し、5倍モル過剰のNH₂S-LC-ビオチン（Pierce）を最小限容量のPBSに加えた。この溶液を30分間外界温度でゆっくりと混合しながらインキュベートした。ビオチニル化修飾反応を2000xモル過剰のトリス-HCl（pH8）を添加することにより停止させた。この修飾LXRβ蛋白を、各々少なくとも50容量の、5mMのDTT、2mMのEDTAおよび2%のシュークロースを含むPBSで、4回緩衝液を交換して透析した。ビオチニル化LXRβ蛋白を質量分析に付し、ビオチニル化試薬による修飾の程度を明らかにした。一般に、約95%の蛋白が少なくとも1つのビオチニル化部位を有し；ビオチニル化の総合的な程度は1ないし9個の範囲にある複数の部位の正規分布と合致した。

40

【0071】

ビオチニル化蛋白を20~25分間、25nMの濃度で、等モルのストレプトアビジン-アロピコシアニン（APC、分子プローブ）と一緒にアッセイ緩衝液（50mMのKCl、50mMのトリス-pH8、0.1mg/mlのFAF-BSA、10mMのDTT）中でインキュベートした。同時に、25nMの濃度のSRC-1（CPSSHSLTE

50

R H K I L H R L L Q E G S P S - C O N H 2) (配列番号2) のアミノ酸675-699を含むビオチニル化ペプチド1/2モル量のストレプトアビジン標識化ユウロピウム (W a l l a c) と一緒にアッセイ緩衝液中で20~25分間インキュベートした。初めのインキュベーションが完了した後、10モル過剰 (250 nM) の冷ビオチンを各々の溶液に加え、非結合のストレプトアビジン試薬を遮断した。室温で20分後、溶液を混合して12.5 nMの濃度の色素標識化LXRβ蛋白およびSRC-1ペプチドを得た。

【0072】

80 μLの蛋白/ペプチド混合物を20 μLの試験化合物を含有するアッセイプレートの各々のウェルに加えた。各々のウェルの最終容量を0.1 mLとし、色素標識化蛋白およびペプチドのウェルの濃度を10 nMとした。最終試験化合物濃度は56 pM~10 μM 10とした。プレートを暗所で室温で4~12時間インキュベートし、ついでW a l l a c V i c t o r 蛍光プレートリーダーで計数した。

このアッセイにおいて、1 μMの24 (S), 25-エポキシコレステロールは、10000 蛍光ユニットのバックグラウンドの読み取り以上の20000 蛍光ユニットの読み取りを与えた。

【0073】

実施例2: LXRα活性のアッセイ

LXRα活性のアッセイを実施例1の方法に従って、ヒスダグLXRαリガンド結合ドメイン (RからAに訂正された第14のアミノ酸を有する、G e n b a n k 寄託番号U22662のアミノ酸183-447、R) を用いて行った。 20

該アッセイにおいて、1 μMの1 μMの24 (S), 25-エポキシコレステロールは、10000 蛍光ユニットのバックグラウンドの読み取り以上の20000 蛍光ユニットの読み取りを与えた。

【0074】

実施例3: マクロファージにおけるABC1発現に関するアッセイ

A T C C から得たR A W 2 6 4 . 7 細胞を、10%のウシ胎仔血清 (F B S、I r v i n e S c i e n t i f i c)、2 mMのグルタミン (I r v i n e S c i e n t i f i c)、100 U ペニシリン/ml および100 mg のストレプトマイシン/ml (I r v i n e S c i e n t i f i c) を捕捉したダルベッコ修飾イーグル培地 (D M E M、G I B C O) 中で増殖させた。細胞を3~4日の間隔で、1:3のプレート密度で、日常的に 30 継代した。

【0075】

A B C 1 発現での試験化合物の影響を評価するために、細胞をC S 培地 (10%のコレステロール/デキストラン処理F B S、2 mMのグルタミン、100 U のペニシリン/ml および100 mg のストレプトマイシン/ml およ100 mMのメバロン酸ラク톤を捕捉したフェノールレッド不含D M E M / F 1 2 培地) で継代した。2日後に、培地を10 μMの試験化合物を含有する新たなC S 培地に交換した。24時間後、培地を除去し、新たな薬剤を含有するC S 培地に交換した。24時間以上経過後、培地を吸引し、細胞をトリゾール (G I B C O) 中に溶解させた。ついで、R N A を業者の説明に従って抽出した。R N A を、R i b o g r e e n S y s t e m (M o l e c u l a r P r o b e s) 40 を用いることによりR N A s e なしのD N A s e 処理に従って計量し、ついで10 ng / マイクロLに希釈した。

【0076】

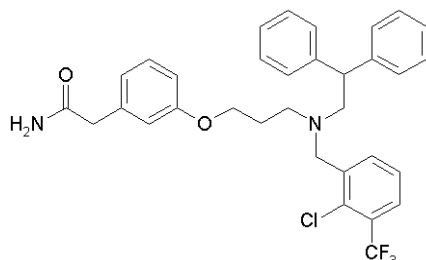
A B C 1 発現を定量P C R により測定した。T a q M a n を、A B I 7 7 0 0 で標準的な条件; 50 μL 中、5.5 mMのM g C l 2、1 X のT a q M a n 緩衝液A、300 マイクロMのd N T P、20 U のR N A s e 阻害剤、12.5 U のM u L V R T ; 酵素、300 nMのプライマー、200 nMのT a q M a n プローブ、1.25 U のA m p l i T a q 1 G o l d および50 ng のR N A を用いて行った。反応条件は、48℃で30分、95℃で10分、および94℃で15秒/60℃で1分の40サイクルである。マウス A B C 1 (X 7 5 9 2 6) に関するプライマーおよびプローブの配列はフォワードプライ 50

マー：AAGGGTTTCTTTGCTCAGATTGTC（配列番号3）；リバープライマー：TGCCAAAGGGTGGCACA（配列番号4）；プローブオリゴ：CAGCTGTCTTTGTTTGCATTGCC（配列番号5）である。機械付きのSequence Detector v1.6ソフトウェアを用いるABI7700で結果を分析した。ABC1発現をビヒクル処理した細胞に対する試験化合物処理した細胞の倍誘導として計算した。

【0077】

実施例4：2-（3-（3-[[2-クロロ-3-（トリフルオロメチル）ベンジル]（2,2-ジフェニルエチル）アミノ]プロポキシ}フェニル）アセトアミド

【化23】



Rink Resin SS（1.0 g、0.70 mmol、0.70 mmol/g ローディング、Advanced ChemTech）を10 mLの20%のジメチルホルムアミド中のピペリジンで処理し、室温で30分間攪拌した。樹脂を濾過し、10 mLの20%のジメチルホルムアミド中のピペリジンで処理し、1時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジメチルホルムアミド（2×15 mL）およびジクロロメタン（2×15 mL）で洗浄し、減圧下で乾燥して脱保護樹脂を得た。別に、10 mLの無水1-メチル-2-ピロリジノン中の3-ヒドロキシフェニル酢酸（0.53 g、3.5 mmol）および[O-（7-アザ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ヘキサフルオロホスフェート]（1.33 g、3.5 mmol）のスラリーを2,6-ルチジン（0.82 mL、7.0 mmol）で処理し、固体が溶解するまで攪拌した。得られた溶液を脱保護樹脂に加え、反応物を15時間攪拌した。樹脂を濾過し、連続してジクロロメタン（3×10 mL）、ジメチルホルムアミド（3×10 mL）、ジクロロメタン（2×10 mL）、メタノール（3×10 mL）およびジクロロメタン（3×10 mL）で洗浄し、減圧下40℃で一晩乾燥した。乾燥樹脂を18 mLの無水トルエンついで取りフェニルホスフィン（4.59 g、17.5 mmol）および3-ブロモ-1-プロパノール（2.43 g、17.5 mmol）で処理した。得られた混合物を0℃に冷却し、9 mLの無水トルエン中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート（3.54 g、17.5 mmol）の溶液を滴下して処理した。反応物をゆっくりと室温まで加温し、15時間攪拌した。樹脂を濾過し、連続的にジクロロメタン（2×25 mL）、ジメチルホルムアミド（2×25 mL）、ジクロロメタン（3×25 mL）、メタノール（3×25 mL）およびジクロロメタン（3×25 mL）で洗浄し、減圧下40℃で一晩乾燥した。臭素化官能化樹脂を20 mLの無水ジメチルスルホキシド中のジフェネチルアミン（5.52 g、28.0 mmol）（または2-シクロヘキシル-2-フェニルエタンアミン（28.0 mmol、シクロヘキシル実施例に関するPCT公開番号WO97/41846））の溶液で処理し15時間攪拌した。樹脂を濾過し、連続的にジクロロメタン（2×25 mL）、ジメチルホルムアミド（2×25 mL）、ジクロロメタン（3×25 mL）、メタノール（3×25 mL）およびジクロロメタン（3×25 mL）で洗浄し、減圧下40℃で一晩乾燥した。二級アミン樹脂の少量（0.20 g、0.165 mmol）を9 mLのジメチルホルムアミド中の2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド（1.03 g、4.90 mmol）で処理した。固体トリアセトキシボロヒドリド（1.05 g、4.90 mmol）、ついで1 mLの水酢酸を加え、反応物を15時間加えた。樹脂を濾過し、連続的にジクロロメタン（2×25 mL）、ジメチルホルムアミド（2×25 mL）、ジク

10

20

30

40

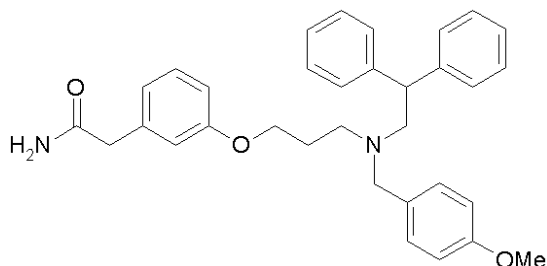
50

ロロメタン (3 × 25 mL)、メタノール (3 × 25 mL) およびジクロロメタン (3 × 25 mL) で洗浄し、減圧下 40 °C で一晚乾燥した。樹脂結合生成物を 5 mL のトリフルオロ酢酸／ジクロロメタン (5 / 95) で 15 分間処理し、濾液を回収した。開裂処理を 3 回繰り返し、濾液を合し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル：トリエチルアミン (74 : 25 : 1) で溶出する分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、1 mm のプレート、Merck 20 × 20 cm シリカゲル 60 F₂₅₄) により精製して 28 mg (二級アミン樹脂の理論上のローディングに基いて 29 % 収率) の標題化合物を粘性の油として得た：¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) δ 7.45 (d, 1 H, J = 7.6), 7.25–7.11 (m, 12 H), 6.91 (t, 1 H, J = 7.7), 6.66 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.35 (bs, 1 H), 5.48 (bs, 1 H), 4.11 (t, 1 H, J = 7.7), 3.77 (s, 2 H), 2.68 (t, 2 H, J = 5.9), 3.53 (s, 2 H), 2.12 (d, 2 H, J = 7.7), 2.70 (t, 2 H, J = 6.6), 1.83 (t, 2 H, J = 6.2); MS (ESP+) m/e 582 (MH⁺); TLC (メタノール：メチレンクロライド / 3 : 97) R_f = 0.53。

【0078】

実施例 5：(3 - {2 - [(2, 2 - ジフェニルエチル) - (4 - メトキシベンジル) アミノ] - プロポキシ} フェニル) - アセトアミド

【化 24】

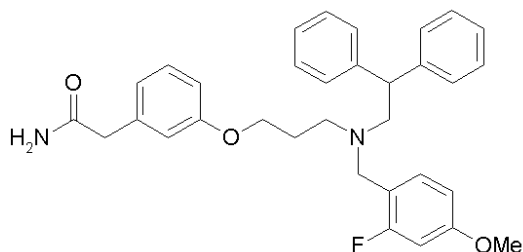


実施例 4 の方法に従って標題化合物を 143 mg (臭化物官能化樹脂の理論的ローディングに基いて 43 % 収率) で粘性の油として調製した。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) δ 7.16–7.05 (m, 11 H), 6.93 (d, 2 H, J = 8.5), 6.81 (d, 1 H, J = 7.4), 6.63 (d, 2 H, J = 8.5), 6.53 (d, 1 H, J = 6.1), 6.63 (s, 1 H), 4.12 (t, 1 H, J = 7.8), 3.63 (s, 3 H), 3.49 (t, 2 H, J = 6.2), 3.44 (s, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 2.95 (d, 2 H, J = 7.8), 2.50 (t, 2 H, J = 6.3), 1.68 (tt, 2 H, J = 6.2); MS (ESP+) m/e 509 (MH⁺); TLC (メタノール：塩化メチレン / 3 : 97) R_f = 0.50。

【0079】

実施例 6：2 - (3 - {3 - [(2, 2 - ジフェニルエチル) (2 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) アミノ] - プロポキシ} フェニル) - アセトアミド

【化 25】



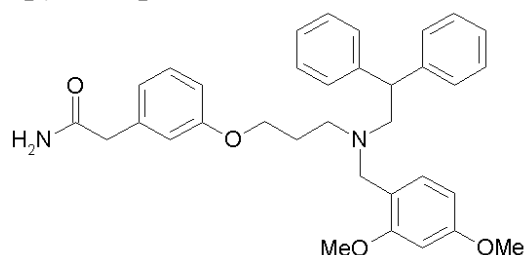
実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmet 50

ry shield、RPq 3.5ミクロン、2.1×30mm、85:15/H₂O:0.1%のHCOOHから4分後に100%のCH₃CNを含むCH₃CN、流速=0.8mL/分) t_R=1.85分; MS (ESP+) m/e 527 (MH⁺)。

【0080】

実施例7: 2-(3-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]プロポキシ}フェニル)アセトアミド

【化26】



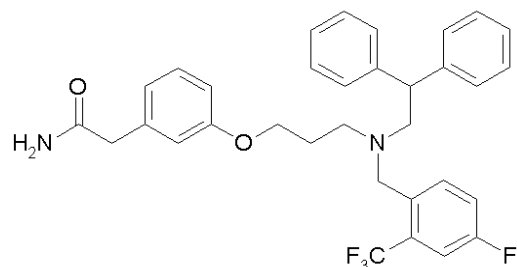
10

実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: HPLC (Waters symmetry shield、RPq 3.5ミクロン、2.1×30mm、85:15/H₂O:0.1%のHCOOHから4分後に100%のCH₃CNを含むCH₃CN、流速=0.8mL/分) t_R=2.45分; MS (ESP+) m/e 539 (MH⁺)。

【0081】

実施例8: 2-[3-(3-{(2,2-ジフェニルエチル)[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロポキシ)フェニル]アセトアミド

【化27】



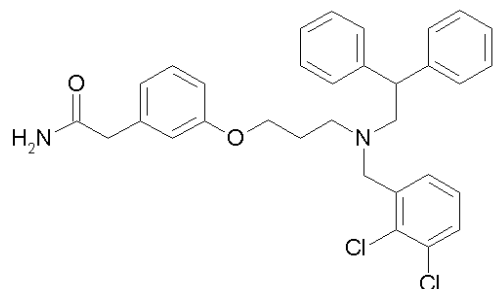
30

実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: HPLC (Waters symmetry shield、RPq 3.5ミクロン、2.1×30mm、85:15/H₂O:0.1%のHCOOHから4分後に100%のCH₃CNを含むCH₃CN、流速=0.8mL/分) t_R=2.41分; MS (ESP+) m/e 565 (MH⁺)。

【0082】

実施例9: 2-(3-{3-[(2,3-ジクロロベンジル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]プロポキシ}フェニル)アセトアミド

【化28】



40

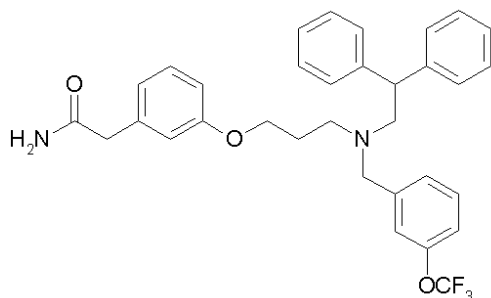
実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: HPLC (Waters symmetry shield、RPq 3.5ミクロン、2.1×30mm、85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1%のHCOOHから4分後に100%のCH₃CN、流速=0.8mL/分) t_R=2.09分; MS (ESP+) m/e 569 (MH⁺)。

50

【0083】

実施例10：2-[3-(3-{(2,2-ジフェニルエチル)[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}プロポキシ)フェニル]アセトアミド

【化29】



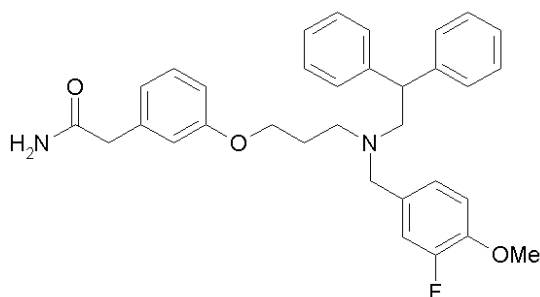
10

実施例4の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、RPq3.5ミクロン、2.1×30mm、85:15/H₂O:0.1%のHCOOHから4分後に100%のCH₃CNを含むCH₃CN、流速=0.8mL/分) t_R=2.69分；MS (ESP+) m/e 563 (MH⁺)。

【0084】

実施例11：2-(3-{3-[(2,2-ジフェニルエチル)(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)アミノ]プロポキシ}フェニル)アセトアミド

【化30】



20

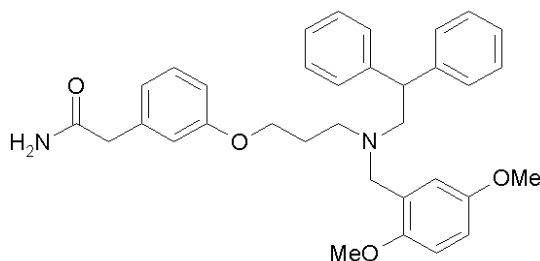
実施例4の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、RPq3.5ミクロン、2.1×30mm、85:15/H₂O:0.1%のHCOOHから4分後に100%のCH₃CNを含むCH₃CN、流速=0.8mL/分) t_R=1.99分；MS (ESP+) m/e 527 (MH⁺)。

30

【0085】

実施例12：2-(3-{3-[(2,5-ジメトキシベンジル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]プロポキシ}フェニル)アセトアミド

【化31】



40

実施例4の方法に従って標題化合物を調製した：¹H NMR (CDCl₃、400MHz) δ 7.28-7.09 (m, 12H), 6.91 (d, 1H, J=8.3), 6.86 (d, 1H, J=7.4), 6.4 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.25 (d, 1H, J=8.1), 4.15 (t, 1H, J=7.0), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.56 (m, 8H), 3.01 (d, 2H, J=7.6), 2.61 (t, 2H, J=5.7)

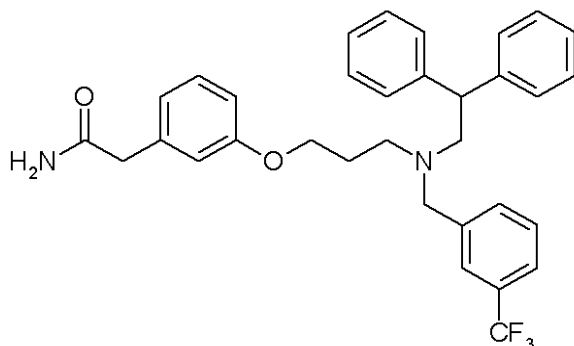
50

), 1.80 (t, 2 H, J = 6); HPLC (Waters symmetry shield、RPq 3.5ミクロン、2.1×30mm、85:15/H₂O:0.1%のHCOOHから4分後に100%のCH₃CNを含むCH₃CN、流速=0.8mL/分) t_R = 2.27分; MS (ESP+) m/e 539 (MH⁺)。

【0086】

実施例13: 2-[3-(3-{(2,2-ジフェニルエチル)[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロポキシ)フェニル]アセトアミド

【化32】



10

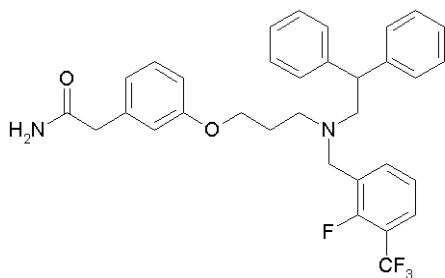
実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: HPLC (Waters symmetry shield、RPq 3.5ミクロン、2.1×30mm、85:15/H₂O:0.1%のHCOOHから4分後に100%のCH₃CNを含むCH₃CN、流速=0.8mL/分) t_R = 2.41分; MS (ESP+) m/e 546 (MH⁺)。

20

【0087】

実施例14: 2-[3-(3-{(2,2-ジフェニルエチル)[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロポキシ)フェニル]アセトアミド

【化33】



30

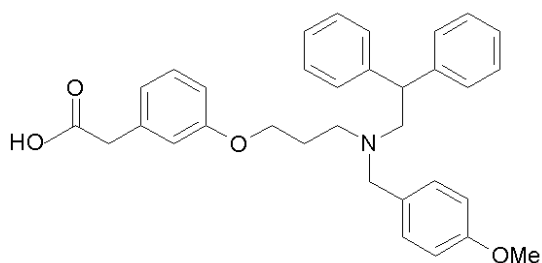
実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: ¹H NMR (CDCl₃、400MHz) δ 7.37 (t, 1 H, J = 6.9), 7.23-7.11 (m, 12 H), 6.88 (t, 1 H, J = 6.9), 6.82 (d, 1 H, J = 7.5), 6.64-6.61 (m, 2 H), 4.12 (t, 1 H, 7.8), 3.76-3.62 (m, 4 H), 3.52 (s, 2 H), 3.09 (d, 2 H, J = 6), 2.67 (s, 2 H), 1.82 (s, 2 H); HPLC (Waters symmetry shield、RPq 3.5ミクロン、2.1×30mm、85:15/H₂O:0.1%のHCOOHを有するCH₃CNから4分後に100%のCH₃CN、流速=0.8mL/分) t_R = 2.44分; MS (ESP+) m/e 565 (MH⁺)。

40

【0088】

実施例15: (3-{2-[(2,2-ジフェニルエチル)-(4-メトキシベンジル)アミノ]-プロポキシ}フェニル)酢酸

【化34】

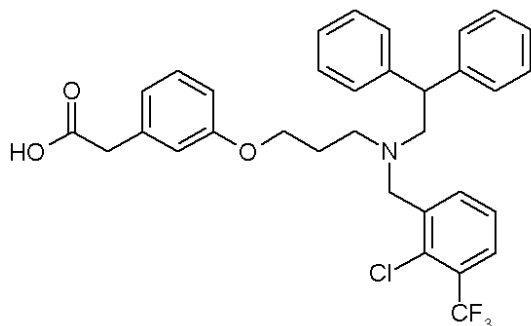


固相合成：

Argogel-MB-OH (6.0 g、2.40 mmol、Argonaut Technologies) を 50 mL の無水ジクロロメタン中の (3- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} フェニル) 酢酸 (5.40 g、19.2 mmol、Eur. Pat. Appl. (1987) 出願：EP 87-303742 19870428) の溶液で、ついでジシクロヘキシルカルボジイミド (4.16 g、19.2 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (2.50 g、19.2 mmol) で処理した。室温で 15 時間攪拌した後、樹脂を濾過し、連続的にジクロロメタン (2×25 mL)、ジメチルホルムアミド (2×25 mL)、ジクロロメタン (3×25 mL)、メタノール (3×25 mL)、ジクロロメタン (3×25 mL) およびジエチルエーテル (2×25 mL) で洗浄した。減圧下 40 °C で一晚乾燥した後、樹脂をテトラヒドロフラン中の 1.0 M のテトラブチルアンモニウムフルオリド (24 mL、23.4 mmol) で処理し、混合物を 4 時間攪拌した。樹脂を濾過し、連続的にジクロロメタン (2×25 mL)、ジメチルホルムアミド (2×25 mL)、ジクロロメタン (3×25 mL)、メタノール (3×25 mL) およびジクロロメタン (3×25 mL) で洗浄して脱保護フェノールを得た。乾燥樹脂を 90 mL の無水トルエン、ついでトリフェニルホスフィン (15.8 g、60.0 mmol) および 3-ブロモ-1-プロパノール (8.4 g、60.0 mmol) で処理した。0 °C に冷却して、20 mL の無水トルエン中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート (12.1 g、60.0 mmol) を滴下した。反応物を室温に加温し、15 時間攪拌した。樹脂を濾過し、連続的にジクロロメタン (2×50 mL)、ジメチルホルムアミド (2×50 mL)、ジクロロメタン (3×50 mL)、メタノール (2×50 mL) およびジクロロメタン (3×50 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥した。臭化物官能化樹脂を 60 mL の無水ジメチルスルホキシド中のジフェニルアミン (25.0 g、127 mmol) の溶液で処理し、反応物を 15 時間攪拌した。樹脂を濾過し、連続的にジクロロメタン (2×50 mL)、ジメチルホルムアミド (2×50 mL)、ジクロロメタン (3×50 mL)、メタノール (3×50 mL) およびジクロロメタン (3×50 mL) で処理し、減圧下 40 °C で乾燥した。二級アミン樹脂 (5.75 g、2.0 mmol) をジメチルホルムアミド中の 80 mL の 8 % の酢酸中の 4-メトキシベンズアルデヒド (5.44 g、40.0 mmol) で処理した。固体トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (8.5 g、40.0 mmol) を加え、反応物を 15 時間攪拌した。樹脂を濾過し、連続的にジクロロメタン (2×50 mL)、ジメチルホルムアミド (2×50 mL)、ジクロロメタン (3×50 mL)、メタノール (3×50 mL) およびジクロロメタン (3×50 mL) で洗浄し、減圧下 50 °C で一晚乾燥した。樹脂結合生成物を 30 mL のトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (15/85) で 15 分間処理し、濾液を回収した。切断処理を再び繰り返し、合した濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をメタノール：ジクロロメタン (3：97) で溶出する分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、1 mm のプレート、Merck 20×20 cm シリカゲル 60 F₂₅₄) で精製して、57 mg (二級アミン樹脂の理論ローディングに基いて 6 % の収率) の標題化合物を粘性の油として得た：¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) δ 7.187.03 (m, 10 H), 6.93 (d, 2 H, J = 8.6), 6.72 (d, 2 H, J = 7.6), 6.65 (d, 2 H, J = 8.6), 6.58 (s, 1 H), 6.49 (d, 1 H, J = 6.4), 4.71 (bs, 2 H), 4.11 (t, 1 H, J

10

【化 3 5】



20

30

COc1ccc(cc1CN(CCCOc2ccc(cc2)CC(=O)O)C(c3ccccc3)C(c4ccccc4)C)Cl

40

50

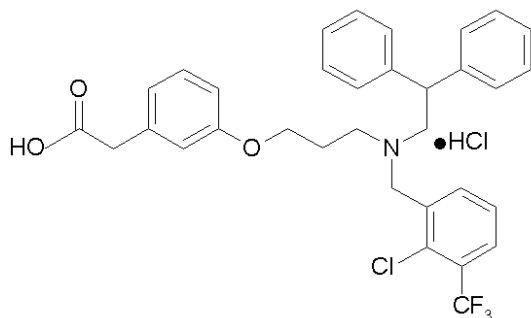
乾燥して155mg (75%収率)の標題化合物を白色固体として得た：¹H NMR (C₅D₅N、400MHz) δ 7.40–7.00 (m, 15 H), 6.89 (d, 2 H, J = 8.6), 6.82 (dd, 1 H, J = 8.1, 2.2), 4.41 (t, 1 H, J = 7.6), 3.89 (s, 2 H), 3.67 (t, 2 H, J = 6.4), 3.64 (s, 3 H), 3.59 (s, 2 H), 3.13 (d, 2 H, J = 7.6), 2.64 (t, 2 H, J = 6.7), 1.90–1.80 (m, 2 H)。

【0091】

実施例18：2-((3-((3-([2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル](2,2-ジフェニルエチル)アミノ]プロポキシ)-フェニル)酢酸塩酸塩

10

【化37】



20

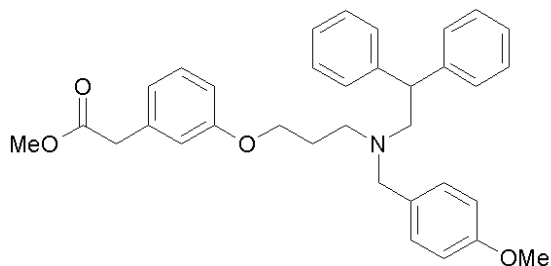
メチル(3-((3-([2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル](2,2-ジフェニルエチル)アミノ]プロポキシ)-フェニル)アセテートから実施例17の方法に従って標題化合物を56%の収率で調製した：¹H NMR (C₅D₅N、400MHz) δ 7.60–7.05 (m, 15 H), 7.01 (t, 1 H, J = 7.6), 6.84 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.4), 4.32 (t, 1 H, J = 7.6), 3.89 (s, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.71 (t, 2 H, J = 5.6), 3.16 (d, 2 H, J = 7.6), 2.65 (t, 2 H, J = 6.4), 1.88–1.78 (m, 2 H)。

【0092】

実施例19：メチル(3-((3-((2,2-ジフェニルエチル)(4-メトキシベンジル)アミノ]プロポキシ)-フェニル)アセテート

30

【化38】



40

0.70mLのアセトニトリル中のメチル-[[3-(3-ブromoプロポキシ)フェニル]アセテート(100mg、0.35mmol)およびN-(2,2-ジフェニルエチル)-N-(4-メトキシベンジル)アミン(110mg、0.35mmol)の溶液を固体K₂CO₃(48mg、0.35mmol)で処理した。反応物を加熱還流し、15時間攪拌した。室温に冷却して、反応物をEtOAcで洗浄するシリカゲルのパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン：EtOAc(6：1)で溶出する分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、1mmのプレート、Merck 20×20cmのシリカゲル60F₂₅₄)により精製して100mg(55%収率)の標題化合物を粘性の油として得た：¹H NMR (CDCl₃、400MHz) δ 7.25–7.10 (m, 10 H), 6.98 (d, 2 H, J = 8.6), 6.84 (d, 1 H,

50

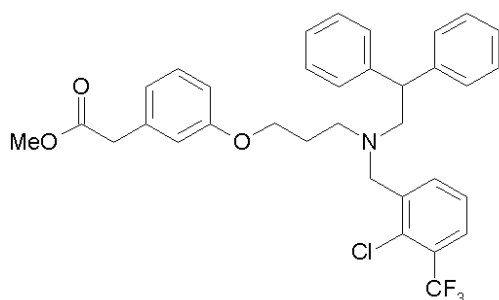
J = 7.6), 6.70 (d, 2 H, J = 8.6), 6.65 (br s, 1 H), 6.61 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.4), 4.17 (t, 1 H, J = 7.6), 3.76 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.60 (t, 2 H, J = 6.4), 3.59 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.03 (d, 2 H, J = 7.6), 2.60 (t, 2 H, J = 6.4), 1.79 (m, 2 H); HPLC (Waters symmetry shield, RPq 3.5ミクロン、2.1×30mm、85:15/H₂O:0.1%のHCOOHから4分後に100%のCH₃CNを含むCH₃CN分、流速=0.8mL/分) t_R = 2.49分; MS (ESP+) m/e 524 (MH⁺); TLC (EtOAc:ヘキサン/1:1) R_f = 0.20.

10

【0093】

実施例20:メチル(3-{3-[[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル] (2,2-ジフェニルエチル)アミノ]プロポキシ}フェニル)アセテート

【化39】



20

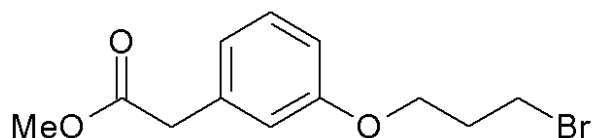
20mLのアセトニトリル中のメチル[3-(3-ブロモプロポキシ)フェニル]アセテート(1.0g、3.48mmol)およびN-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,2-ジフェニルエタンアミン(1.63g、4.18mmol)の溶液を炭酸カリウム(0.72g、5.2mmol)で処理した。反応混合物を加熱還流し、4日間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗精製物を溶出液として10%のEtOAc:ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ、Biotage 32~63μm、60Å)により精製して1.69g(81%収率)の標題化合物を粘性を得た。¹H NMR(CDCl₃、400MHz) δ 7.46-7.44 (d, 1 H, J = 7.7), 7.25-7.14 (m, 12 H), 6.91-6.84 (m, 2 H), 6.66-6.62 (m, 2 H), 4.15-4.09 (t, 1 H, J = 7.6), 3.78 (s, 1 H), 3.69-3.66 (m, 5 H), 3.59 (s, 2 H), 3.15-3.13 (d, 2 H, J = 7.7), 2.72-2.68 (t, 2 H, J = 6.6), 1.87-1.80 (m, 2 H); MS (ESP+) m/e 597 (MH⁺); TLC (ヘキサン:EtOAc/9:1) R_f = 0.36.

30

【0094】

実施例21:メチル[3-(3-ブロモプロポキシ)フェニル]アセテート

【化40】



40

300mLの無水トルエン中のメチル3-ヒドロキシフェニルアセテート(11.3g、0.068mol)の溶液を3-ブロモプロパノール(12.2g、0.088mol)で処理した。ついで、重合体結合トリフェニルホスフィン(36.0g、0.108mol、3mmol/g、Fluka Chemie)を加え、混合物を15分間反応させた。ついで、反応混合物を0℃に冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(16.

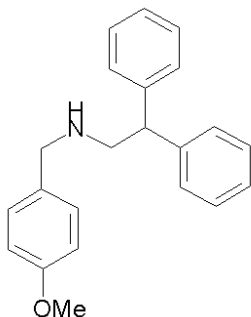
50

9 g、0.084 mol) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、粗生成混合物を濾過し、固体を100 mLのトルエンで洗浄した。減圧下で濾液を濃縮した後、粗生成物を溶出液として15%のEtOAc：ヘキサンを用いるシリカゲル（シリカゲル60、EM Science）のカラムクロマトグラフィーにより精製して、15.8 g（81%収率）の標題化合物を油として得た：¹H NMR（CDCl₃、400 MHz）δ 7.23–7.19（m, 1 H），6.85–6.7（m, 3），4.09–4.06（t, 2 H, J = 5.8），3.67（s, 3 H），3.67–3.56（m, 4 H），2.32–2.26（p, 2 H, J = 6.0）；MS（ESP+）m/e 288（MH⁺）；TLC（ヘキサン：EtOAc／3：1）R_f = 0.68。実測値（C₁₂H₁₅O₃Br）C、H、N。

10

【0095】

実施例 22：N-（2，2-ジフェニルエチル）-N-（4-メトキシベンジル）アミン
【化 4 1】



20

80 mLのメタノールおよび40 mLのトリメチルオルトホルメート2，2-ジフェネチルアミン（10.0 g、50.7 mmol）および98%のp-アニサルデヒド（6.17 mL、50.7 mmol）の溶液を室温で15時間攪拌し、ついで重合体支持ポロヒドリド樹脂（20.3 g、55.8 mmol、2.5 mmol/g、Aldrich）を一部に加えた。室温で24時間攪拌した後、反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を溶出液として1% NH₄OHを含むEtOAc：ヘキサン／40：60を用いるシリカゲル（シリカゲル60、EM Science）のカラムクロマトグラフィーにより精製して、13.0 g（81%収率）の標題化合物を油として得た：¹H NMR（CDCl₃、400 MHz）δ 7.32–7.12（m, 12 H），4.22（t, 1 H, J = 7.6），3.78（s, 3 H），3.75（s, 2 H），3.21（d, 2 H, J = 7.6）；HPLC（Waters symmetry shield、RPq 3.5ミクロン、2.1×30 mm、85：15／H₂O：0.1% HCOOHから4分後に100% CH₃CNを含むCH₃CN、流速=0.8 mL／分）t_R = 1.67分；MS（ESP+）m/e 318（MH⁺）；TLC（ヘキサン：EtOAc／4：1）R_f = 0.48。

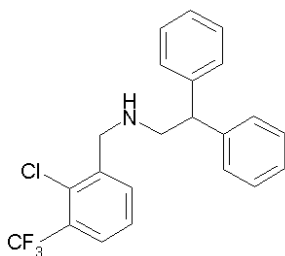
30

【0096】

実施例 23：N-〔2-クロロ-3-（トリフルオロメチル）ベンジル〕-N-（2，2-ジフェニルエチル）アミン

40

【化 4 2】



2，2-ジフェニルアミンおよび2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒドから実施例 22のように標題化合物を57%の収率で調製した：¹H NMR（CDCl₃

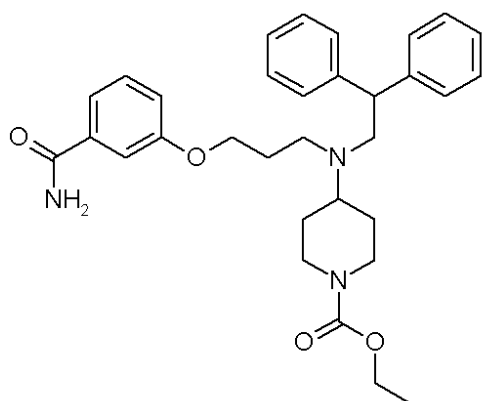
50

$_{3}$ 、400 MHz) δ 7.57 (d, 1 H, $J = 8.0$), 7.52 (d, 1 H, $J = 7.6$), 7.32–7.15 (m, 11 H), 4.20 (t, 1 H, $J = 7.6$), 3.94 (s, 2 H), 3.22 (d, 2 H, $J = 7.6$); HPLC (Waters symmetry shield、RPq 3.5ミクロン、 2.1×30 mm、85:15 / H_2O :0.1%の $HCOOH$ から4分後に100%の CH_3CN を含む CH_3CN 、流速=0.8 mL/分) $t_R = 2.39$ 分; MS (ESP+) m/e 390 (MH^+); TLC (ヘキサン: EtOAc / 4:1) $R_f = 0.42$ 。

【0097】

実施例24: エチル4- [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル } (10
2, 2-ジフェニルエチル) -アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化43】



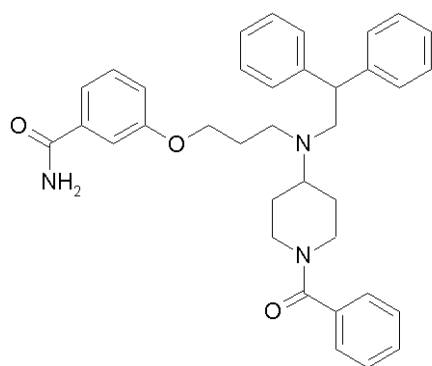
20

実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、 2.1×50 mm、85:15 / H_2O : MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8 mL/分) $t_R = 1.98$ 分; MS (ESP+) m/e 530 (MH^+)。

【0098】

実施例25: 3- { 3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) - (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ } -ベンズアミド 30

【化44】



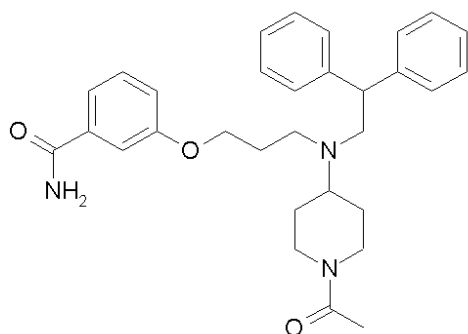
40

実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、 2.1×50 mm、85:15 / H_2O : MeOHから4分後に100%のMeOH流速=0.8 mL/分) $t_R = 1.99$ 分; MS (ESP+) m/e 562 (MH^+)。

【0099】

実施例26: 3- { 3- [(1-アセチル-4-ピペリジニル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ } -ベンズアミド

【化45】

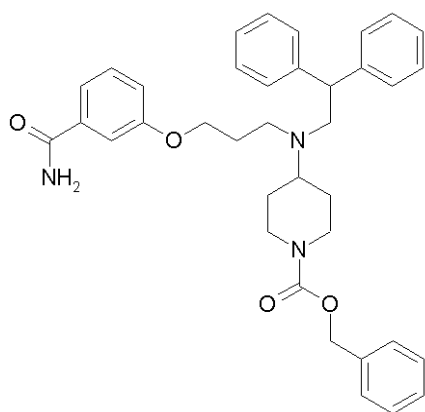


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 1.70分；MS (ESP+) m/e 500 (MH⁺)。 10

【0100】

実施例 27：ベンジル 4-〔〔3-〔3-(アミノカルボニル)フェノキシ〕プロピル〕
(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ〕-1-ピペリジンカルボキシレート

【化46】



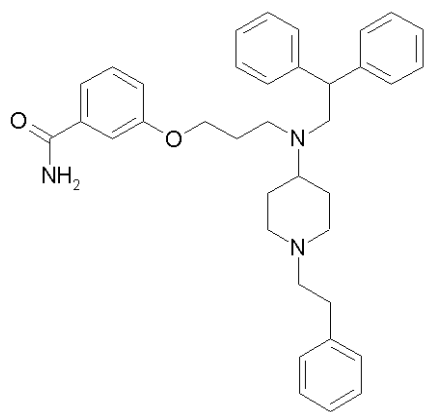
20

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 2.26分、MS (ESP+) m/e 592 (MH⁺)。 30

【0101】

実施例 28：3-(3-{(2,2-ジフェニルエチル)〔1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル〕アミノ}-プロポキシ)ベンズアミド

【化47】



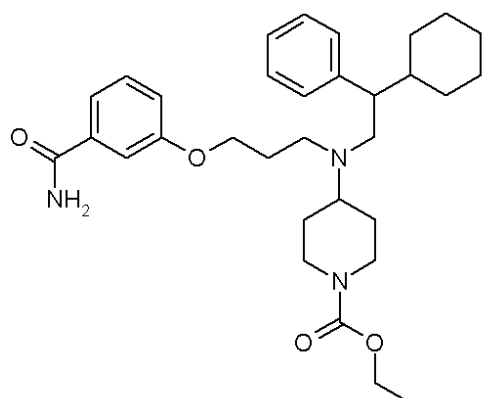
40

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 1.90分；MS 50

S (ESP+) m/e 562 (MH⁺)。

【0102】

実施例 29：エチル 4-〔{3-〔3-(アミノカルボニル)フェノキシ〕プロピル} (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ〕-1-ピペリジンカルボキシレート
【化 48】



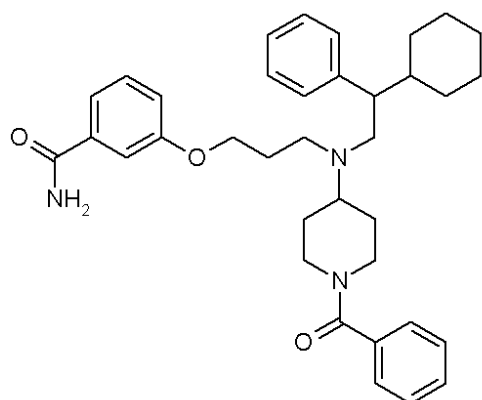
10

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50分、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 2.19分；MS (ESP+) m/e 536 (MH⁺)。

20

【0103】

実施例 30：3-{3-〔(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ〕-プロポキシ} ベンズアミド
【化 49】



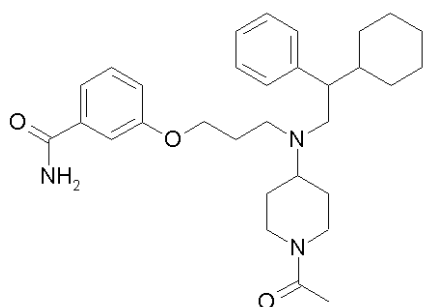
30

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 2.17分；MS (ESP+) m/e 568 (MH⁺)。

【0104】

実施例 31：3-{3-〔(1-アセチル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ〕-プロポキシ} ベンズアミド
【化 50】

40

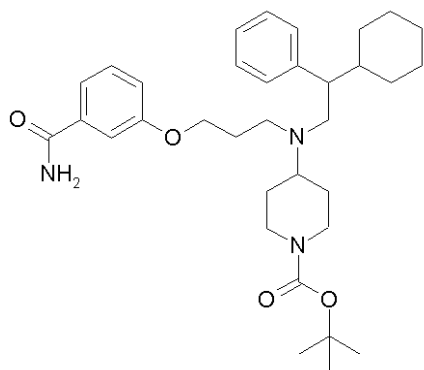


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=1.95分；MS (ESP+) m/e 506 (MH⁺)。

【0105】

実施例 32：tert-ブチル 4- [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル } (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化 5 1】

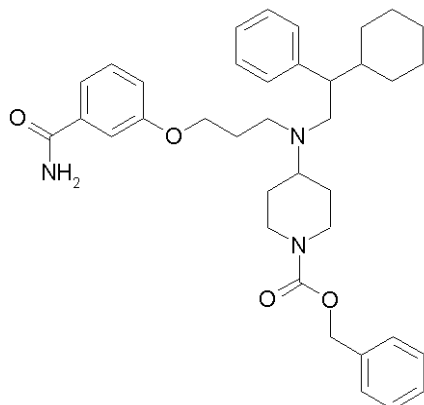


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=2.41分；MS (ESP+) m/e 564 (MH⁺)。

【0106】

実施例 33：ベンジル 4- [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル } (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化 5 2】



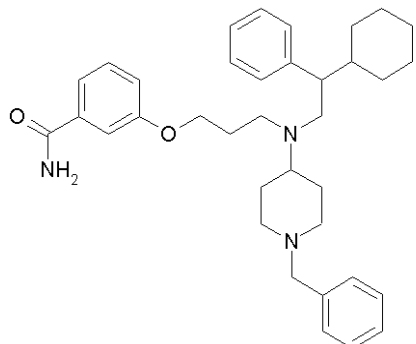
実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=2.41分；MS (ESP+) m/e 564 (MH⁺)。

MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8 mL/分) $t_R = 2.41$ 分;
MS (ESP+) m/e 598 (MH^+)。

【0107】

実施例34: 3- { 3- [(1-ベンジル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘキシル-
2-フェニルエチル) アミノ] -プロポキシ} ベンズアミド

【化53】



10

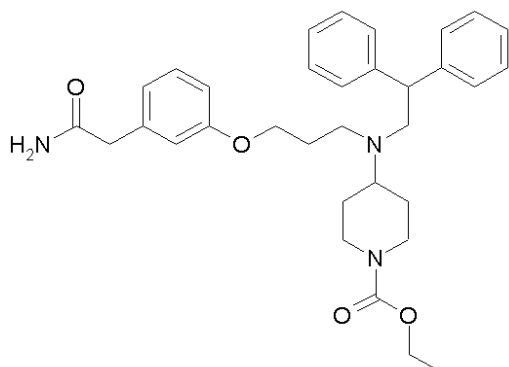
実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O: MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8 mL/分) $t_R = 1.70$ 分;
MS (ESP+) m/e 554 (MH^+)。

20

【0108】

実施例35: エチル 4- [{ 3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ]
プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化54】



30

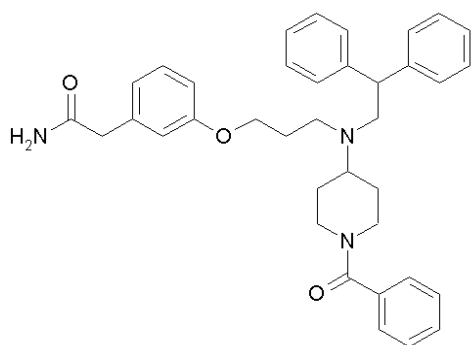
実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O: MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8 mL/分) $t_R = 2.01$ 分;
MS (ESP+) m/e 544 (MH^+)。

【0109】

実施例36: 2- (3- { 3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) (2, 2-ジフ
ェニルエチル) アミノ] -プロポキシ} フェニル) アセトアミド

40

【化55】



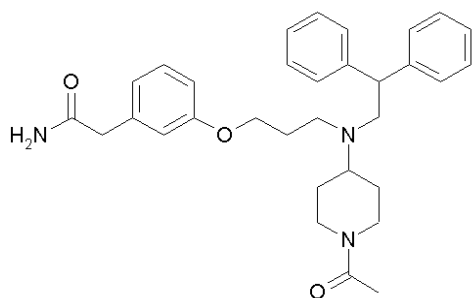
10

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : MeOH から 4 分後に 100 % の MeOH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 2.04 分；MS (ESP+) m/e 576 (MH⁺)。

【0110】

実施例 37：2 - (3 - {3 - [(1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) (2, 2 - ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} - フェニル) アセトアミド

【化 56】



20

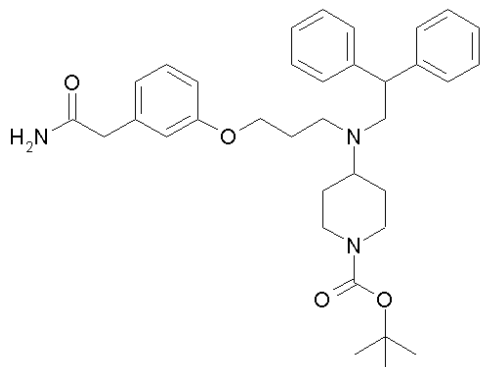
実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : MeOH から 4 分後に 100 % の MeOH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 1.74 分；MS (ESP+) m/e 514 (MH⁺)。

30

【0111】

実施例 38：tert - ブチル 4 - [{3 - [3 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) フェノキシ] プロピル} (2, 2 - ジフェニルエチル) アミノ] - 1 - ピペリジンカルボキシレート

【化 57】



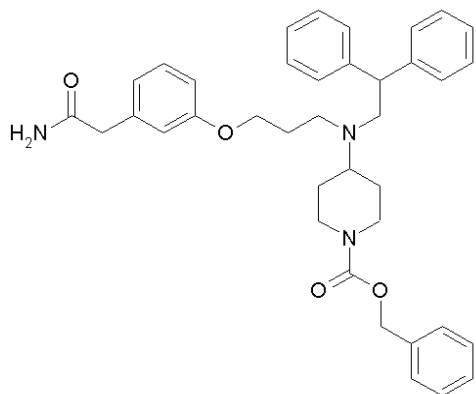
40

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : MeOH から 4 分後に 100 % の MeOH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 2.25 分；MS (ESP+) m/e 572 (MH⁺)。

【0112】

50

実施例 39：ベンジル 4- [{ 3- [3- (2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ
] プロピル} (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジincarボキシレート
【化 58】



10

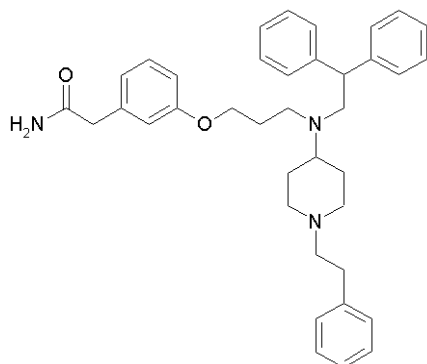
実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=2.30分; MS (ESP+) m/e 606 (MH⁺)。

【0113】

実施例 40：2- [3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [1- (2-フェニルエ
チル) -4-ピペリジニル] -アミノ} プロポキシ) フェニル] アセトアミド

20

【化 59】



30

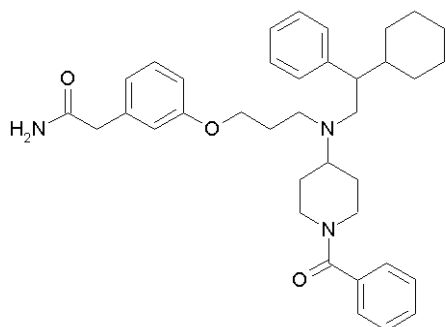
実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=1.67分; MS (ESP+) m/e 576 (MH⁺)。

【0114】

実施例 41：2- (3- { 3- [(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) (2-シクロヘ
キシル-2-フェニルエチル) -アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド

【化 60】

40



実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry

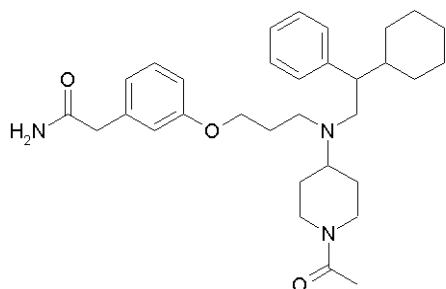
50

ry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=2.23分; MS (ESP+) m/e 582 (MH⁺)。

【0115】

実施例42: 2-(3-{3-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)(2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル)-アミノ]プロポキシ}フェニル)アセトアミド

【化61】



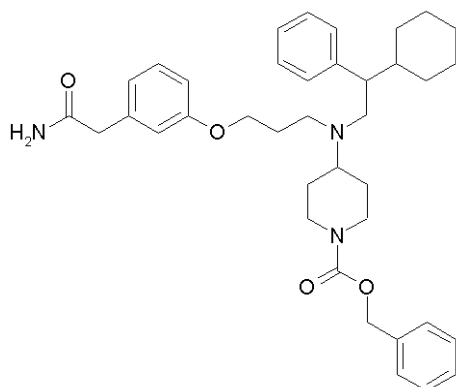
10

実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: HPLC (Waters symmetric shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=1.95分; MS (ESP+) m/e 520 (MH⁺)。

【0116】

実施例43: ベンジル-4-[{3-[3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェノキシ]プロピル}(2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル)アミノ]-1-ピペリジincarboxylate

【化62】



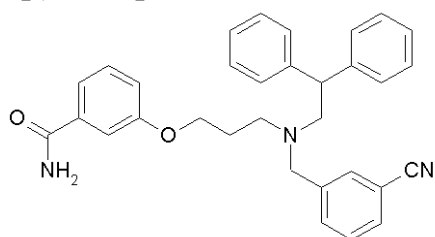
30

実施例4の方法に従って標題化合物を調製した: HPLC (Waters symmetric shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=2.44分; MS (ESP+) m/e 612 (MH⁺)。

【0117】

実施例44: 3-{3-[(3-シアノベンジル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]プロポキシ}ベンズアミド

【化63】



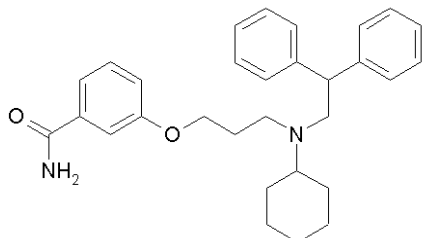
50

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=2.40分；MS (ESP+) m/e 490 (MH⁺)。

【0118】

実施例 45：3- { 3- [シクロヘキシル (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ } ベンズアミド

【化64】



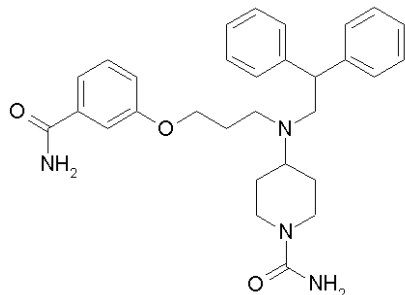
10

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=1.99分；MS (ESP+) m/e 457 (MH⁺)。

【0119】

実施例 46：4- [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル } (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -1-ピペリジンカルボキサミド

【化65】



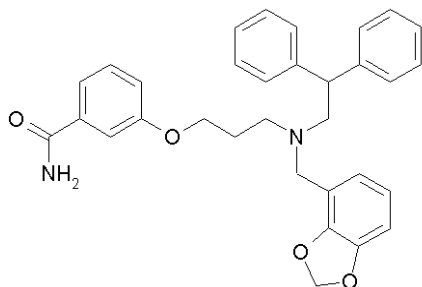
30

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=1.60分；MS (ESP+) m/e 501 (MH⁺)。

【0120】

実施例 47：3- { 3- [(1, 3-ベンゾジオキサソール-4-イルメチル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -プロポキシ } ベンズアミド

【化66】



40

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=2.12分；

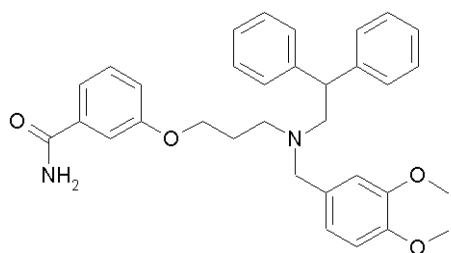
50

MS (ESP+) m/e 509 (MH⁺)。

【0121】

実施例48：3- {3- [(3, 4-ジメトキシベンジル) (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -ベンズアミド

【化67】



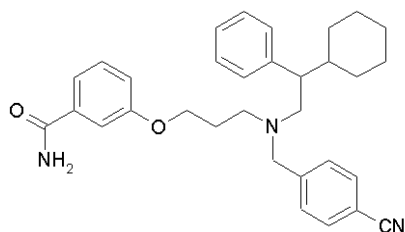
10

実施例4の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 2.00分；MS (ESP+) m/e 525 (MH⁺)。

【0122】

実施例49：3- {3- [(4-シアノベンジル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] -プロポキシ} ベンズアミド

【化68】



20

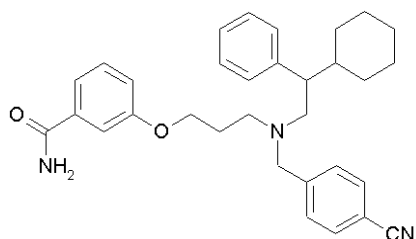
実施例4の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 2.45分；MS (ESP+) m/e 496 (MH⁺)。

30

【0123】

実施例50：3- {3- [(4-シアノベンジル) (2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) アミノ] -プロポキシ} ベンズアミド

【化69】



40

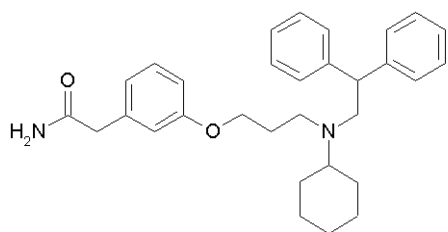
実施例4の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 2.45分；MS (ESP+) m/e 496 (MH⁺)。

【0124】

実施例51：2- (3- {3- [シクロヘキシル (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ} -フェニル) アセトアミド

【化70】

50

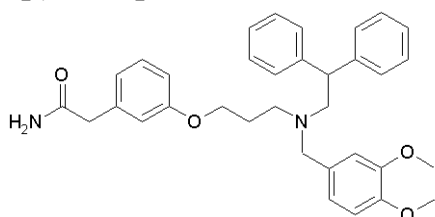


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : MeOH から 4 分後に 100 % の MeOH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 2.07 分； MS (ESP+) m/e 471 (MH⁺)。 10

【0125】

実施例 52 : 2 - { 3 - { 3 - [(3 , 4 - ジメトキシベンジル) (2 , 2 - ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ } - フェニル) アセトアミド

【化 7 1】



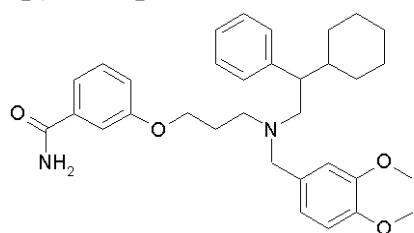
20

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : MeOH から 4 分後に 100 % の MeOH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 2.06 分； MS (ESP+) m/e 539 (MH⁺)。

【0126】

実施例 53 : 3 - { 3 - [(2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルエチル) (3 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ] - プロポキシ } ベンズアミド

【化 7 2】



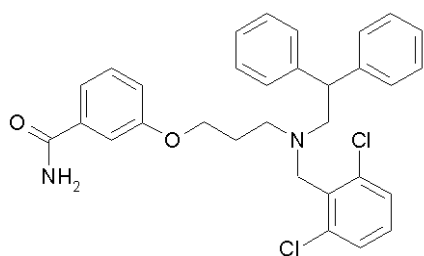
30

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : MeOH から 4 分後に 100 % の MeOH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 2.62 分； MS (ESP+) m/e 531 (MH⁺)。 40

【0127】

実施例 54 : 3 - { 3 - [(2 , 6 - ジクロロベンジル) (2 , 2 - ジフェニルエチル) アミノ] プロポキシ } ベンズアミド

【化 7 3】

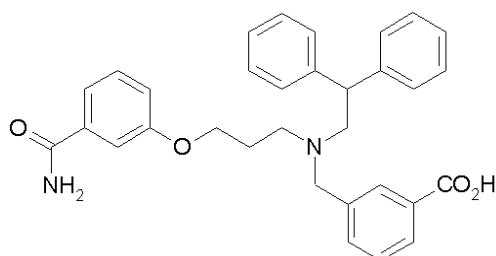


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 3.04分；MS (ESP+) m/e 534 (MH⁺)。 10

【0128】

実施例 55：3- { [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル } (2, 2-ジフェニルエチル) -アミノ] メチル } 安息香酸

【化74】



20

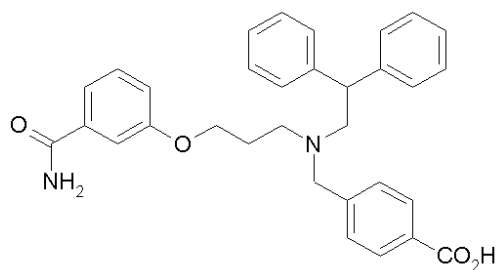
実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 2.00分；MS (ESP+) m/e 509 (MH⁺)。

【0129】

実施例 56：4- { [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル } (2, 2-ジフェニルエチル) -アミノ] メチル } 安息香酸

30

【化75】

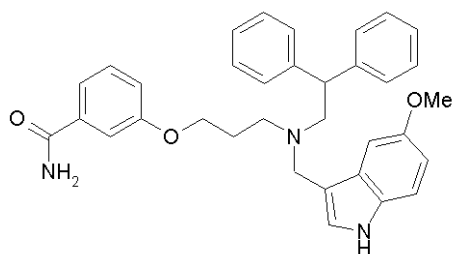


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R = 2.05分；MS (ESP+) m/e 509 (MH⁺)。 40

【0130】

実施例 57：3- (3- { (2, 2-ジフェニルエチル) [(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) メチル] アミノ } -プロポキシ) ベンズアミド

【化76】

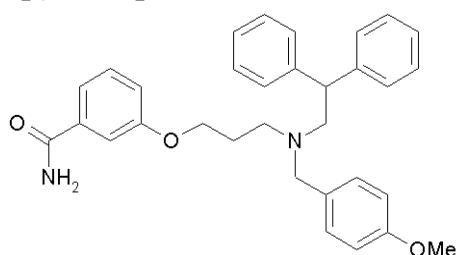


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=2.12分；MS (ESP+) m/e 534 (MH⁺)。 10

【0131】

実施例 58：3- { 3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (4-メトキシベンジル) アミノ] プロポキシ } ベンズアミド

【化77】



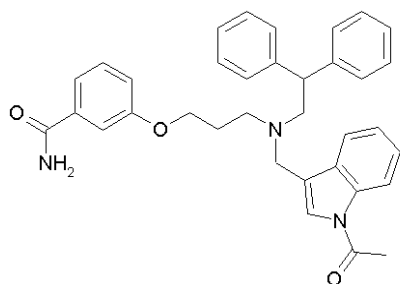
20

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=2.10分；MS (ESP+) m/e 495 (MH⁺)。

【0132】

実施例 59：3- { 3- [[(1-アセチル-1H-インドール-3-イル) メチル] (2, 2-ジフェニルエチル) アミノ] -プロポキシ } ベンズアミド

【化78】



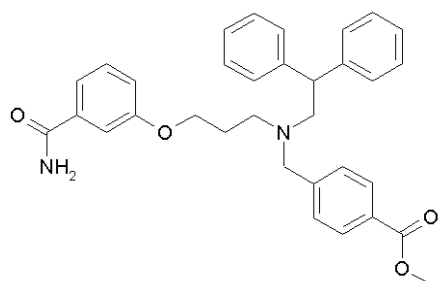
30

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5ミクロン、2.1×50mm、85:15/H₂O:MeOHから4分後に100%のMeOH、流速=0.8mL/分) t_R=2.27分；MS (ESP+) m/e 546 (MH⁺)。 40

【0133】

実施例 60：メチル 4- { [{ 3- [3- (アミノカルボニル) フェノキシ] プロピル] (2, 2-ジフェニルエチル) -アミノ] メチル } ベンズエート

【化79】

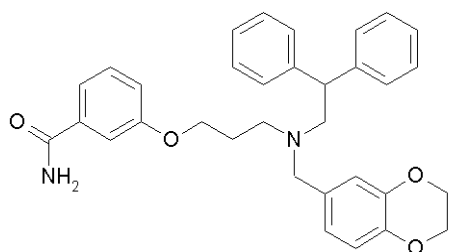


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : MeOH から 4 分後に 100 % の MeOH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 2.36 分；MS (ESP+) m/e 523 (MH⁺)。 10

【0134】

実施例 61：3- { 3- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル) (2, 2-ジフェニルエチル) -アミノ] プロポキシ } ベンズアミド

【化 80】

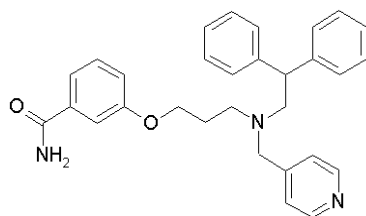


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : MeOH から 4 分後に 100 % の MeOH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 2.06 分；MS (ESP+) m/e 523 (MH⁺)。 20

【0135】

実施例 62：3- { 3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (4-ピリジンイルメチル) アミノ] プロポキシ } ベンズアミド

【化 81】

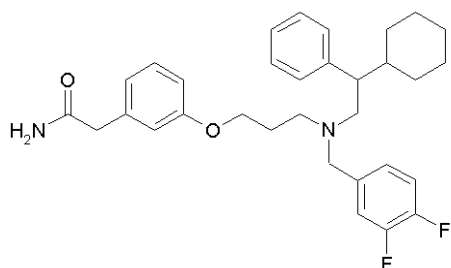


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : MeOH から 4 分後に 100 % の MeOH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 2.12 分；MS (ESP+) m/e 466 (MH⁺)。 40

【0136】

実施例 63：2- (3- { 3- [(2-シクロヘキシル-2-フェニルエチル) (3, 4-ジフルオロベンジル) アミノ] -プロポキシ } フェニル) アセトアミド

【化 82】

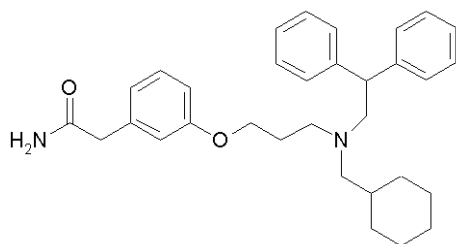


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : MeOH から 4 分後に 100 % の MeOH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 2.12 分；MS (ESP+) m/e 521 (MH⁺)。 10

【0137】

実施例 64：2- (3- {3- (2, 2-ジフェニルエチル) [(6-クロロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -アミノ} プロポキシ} フェニル) アセトアミド

【化 83】

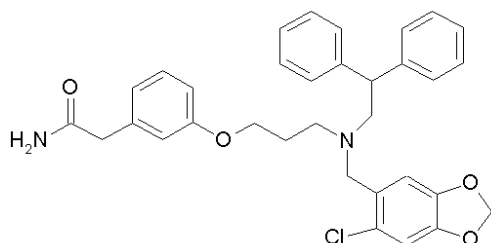


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0 ミクロン、2 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : CH₃OH から 3 分後に 100 % の CH₃OH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 4.04 分；MS (ESP+) m/e 557 (MH⁺)。 20

【0138】

実施例 65：2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (シクロヘキシルメチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド 30

【化 84】

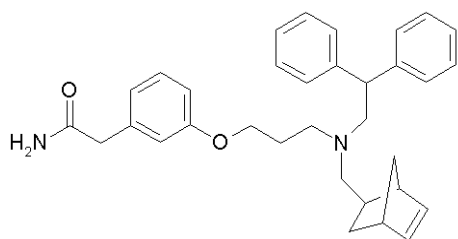


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0 ミクロン、2 × 50 mm、85 : 15 / H₂O : CH₃OH から 3 分後に 100 % の CH₃OH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 3.56 分；MS (ESP+) m/e 485 (MH⁺)。 40

【0139】

実施例 66：2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (ビスクロ [2.2.1] ヘプト-5-エン-2-イルメチル) -アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド

【化 85】

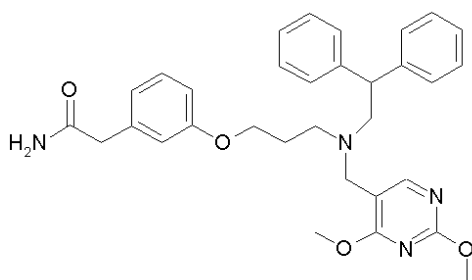


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0ミクロン、2×50mm、85:15/H₂O:CH₃OHから3分後に100%のCH₃OH、流速=0.8mL/分) t_R=3.49分；MS (ESP+) m/e 495 (MH⁺)。 10

【0140】

実施例 67：2-(3-{3-[(2,2-ジフェニルエチル)(2,4-ジメトキシ-5-ピリジニル)メチル]アミノ}プロポキシ}フェニル)アセトアミド

【化86】



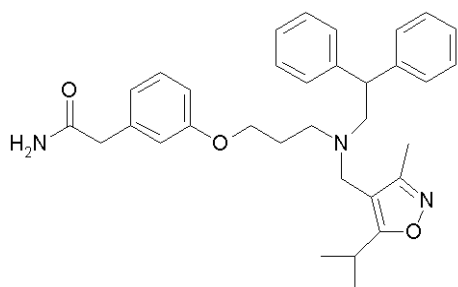
20

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0ミクロン、2×50mm、85:15/H₂O:CH₃OHから3分後に100%のCH₃OH、流速=0.8mL/分) t_R=3.45分；MS (ESP+) m/e 541 (MH⁺)。

【0141】

実施例 68：2-(3-{3-[(2,2-ジフェニルエチル)(5-イソプロピル-3-メチル-4-イソキサゾリル)メチル]アミノ}プロポキシ}フェニル)アセトアミド 30

【化87】

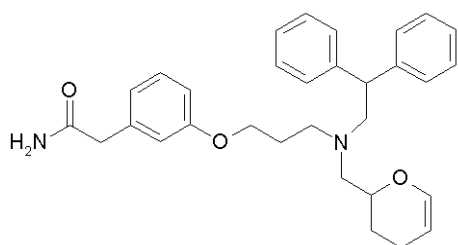


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0ミクロン、2×50mm、85:15/H₂O:CH₃OHから3分後に100%のCH₃OH、流速=0.8mL/分) t_R=4.45分；MS (ESP+) m/e 526 (MH⁺)。 40

【0142】

実施例 69：2-(3-{3-[(2,2-ジフェニルエチル)(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)アミノ]プロポキシ}フェニル)アセトアミド

【化88】

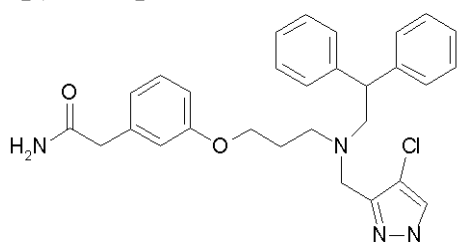


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0 ミクロン、2×50 mm、85:15 / H₂O:CH₃OH から 3 分後に 100% の CH₃OH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 3.53 分；
MS (ESP+) m/e 485 (MH⁺)。 10

【0143】

実施例 70：2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (4-クロロ-1H-ピラゾール-3-イル) メチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド

【化 89】



20

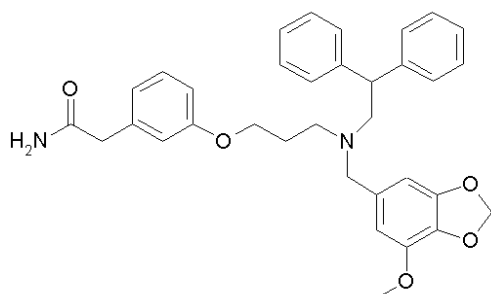
実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0 ミクロン、2×50 mm、85:15 / H₂O:CH₃OH から 3 分後に 100% の CH₃OH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 3.43 分；
MS (ESP+) m/e 503 (MH⁺)。

【0144】

実施例 71：2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) [(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド

30

【化 90】

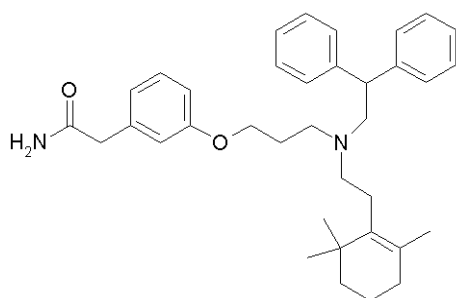


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0 ミクロン、2×50 mm、85:15 / H₂O:CH₃OH から 3 分後に 100% の CH₃OH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 3.51 分；
MS (ESP+) m/e 553 (MH⁺)。 40

【0145】

実施例 72：2- (3- {3- [(2, 2-ジフェニルエチル) (2, 6, 6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル) エチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド

【化 91】

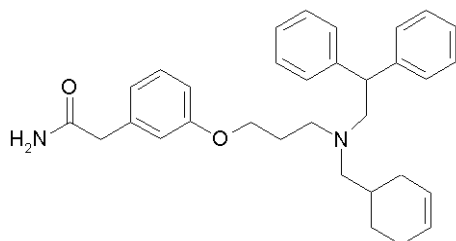


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0ミクロン、2×50mm、85：15／H₂O：CH₃OHから3分後に100%のCH₃OH、流速＝0.8mL／分) t_R＝3.97分；MS (ESP+) m/e 540 (MH⁺)。 10

【0146】

実施例 73：2-〔3-〔3-〔(2,2-ジフェニルエチル) (3-シクロヘキセン-1-イルメチル) アミノ〕-プロポキシ〕フェニル〕アセトアミド

【化92】

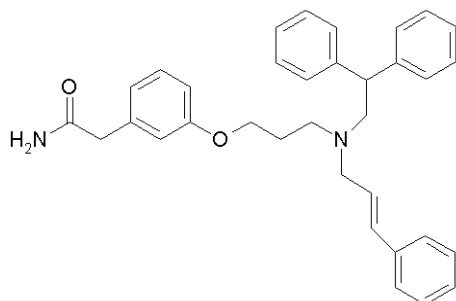


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0ミクロン、2×50mm、85：15／H₂O：CH₃OHから3分後に100%のCH₃OH、流速＝0.8mL／分) t_R＝3.51分；MS (ESP+) m/e 483 (MH⁺)。 20

【0147】

実施例 74：2-〔3-〔3-〔(2,2-ジフェニルエチル) [(2E)-3-フェニル-2-プロペニル] アミノ〕-プロポキシ〕フェニル〕アセトアミド

【化93】

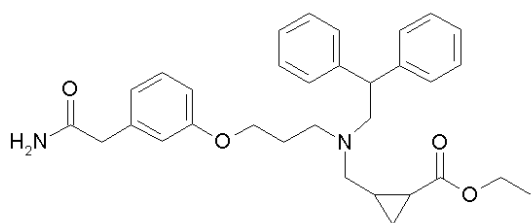


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0ミクロン、2×50mm、85：15／H₂O：CH₃OHから3分後に100%のCH₃OH、流速＝0.8mL／分) t_R＝3.59分；MS (ESP+) m/e 505 (MH⁺)。 40

【0148】

実施例 75：エチル 2-〔〔〔3-〔3-〔(2-アミノ-2-オキソエチル) フェノキシ〕プロピル〕 (2,2-ジフェニルエチル) アミノ〕メチル〕シクロプロパンカルボキシレート

【化94】

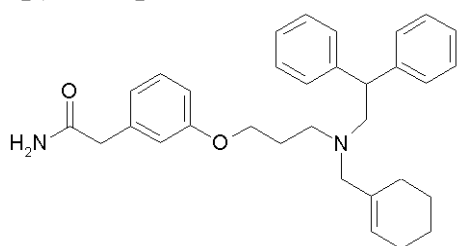


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0ミクロン、2×50mm、85:15/H₂O:CH₃OHから3分後に100%のCH₃OH、流速=0.8mL/分) t_R=3.35分；MS (ESP+) m/e 515 (MH⁺)。 10

【0149】

実施例 76：2-(3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(1-cyclohexylmethyl)amino]propoxy}phenyl)propanamide

【化95】

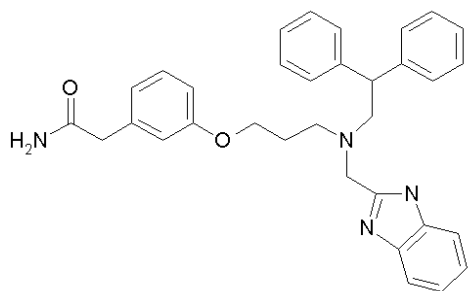


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0ミクロン、2×50mm、85:15/H₂O:CH₃OHから3分後に100%のCH₃OH、流速=0.8mL/分) t_R=3.55分；MS (ESP+) m/e 483 (MH⁺)。 20

【0150】

実施例 77：2-(3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl)propanamide

【化96】

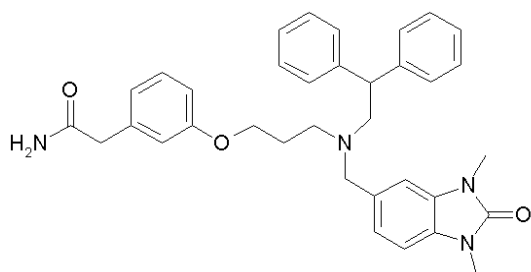


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0ミクロン、2×50mm、85:15/H₂O:CH₃OHから3分後に100%のCH₃OH、流速=0.8mL/分) t_R=3.77分；MS (ESP+) m/e 519 (MH⁺)。 40

【0151】

実施例 78：2-(3-{3-[(2,2-diphenylethyl)[(1,3-dimethyl-2-oxiso-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)methyl]amino]propoxy}phenyl)propanamide

【化97】

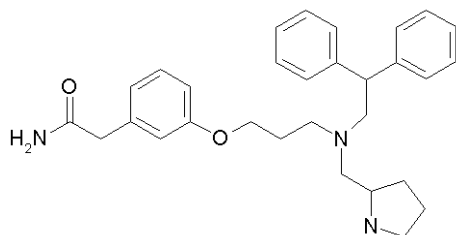


実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0 ミクロン、2×50 mm、85:15 / H₂O:CH₃OH から 3 分後に 100% の CH₃OH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 3.41 分；MS (ESP+) m/e 563 (MH⁺)。 10

【0152】

実施例 79：2 - (3 - {3 - [(2, 2 - ジフェニルエチル) (2 - ピロリジンイルメチル) アミノ] プロポキシ} フェニル) アセトアミド

【化 98】



20

実施例 4 の方法に従って標題化合物を調製した：HPLC (Waters symmetry shield、C8、3.0 ミクロン、2×50 mm、85:15 / H₂O:CH₃OH から 3 分後に 100% の CH₃OH、流速 = 0.8 mL / 分) t_R = 3.48 分；MS (ESP+) m/e 472 (MH⁺)。 30

【0153】

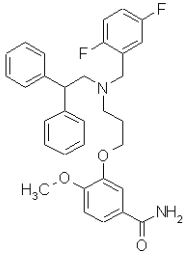
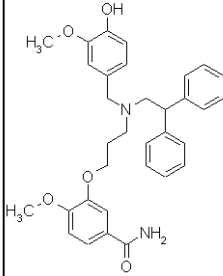
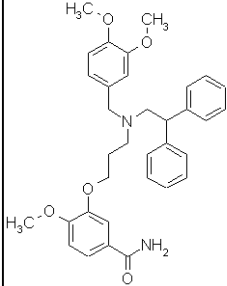
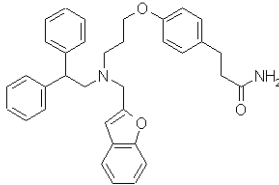
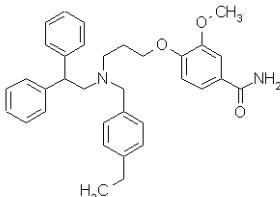
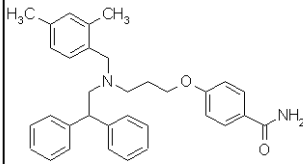
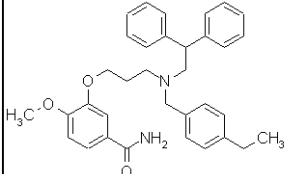
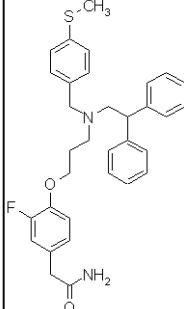
実施例 80 ~ 283

以下の化合物は実施例 4 の方法に従って合成した。

30

【0154】

【表 1】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
80		2.16	531	84		1.81	541
81		1.82	555	85		2.29	533
82		2.21	523	86		2.16	493
83		2.23	523	87		2.28	543

10

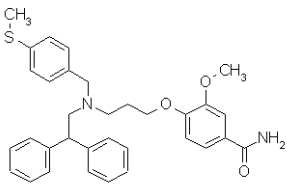
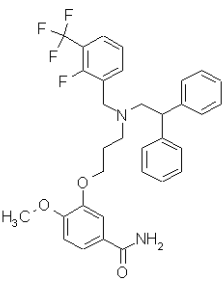
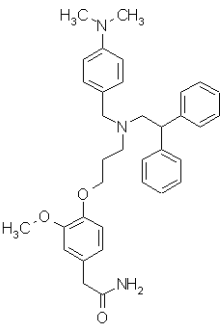
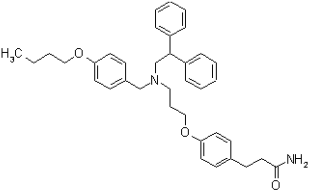
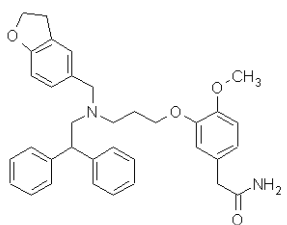
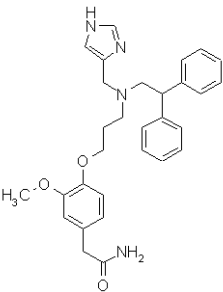
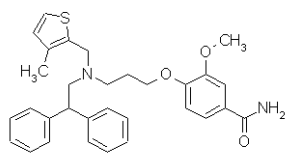
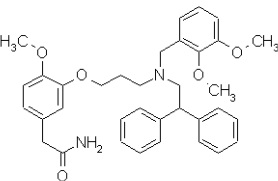
20

30

40

【 0 1 5 5 】

【 表 2 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
88		2.16	541	92		2.39	581
89		2.08	552	93		2.46	565
90		1.91	551	94		1.36	499
91		2.16	515	95		1.96	569

10

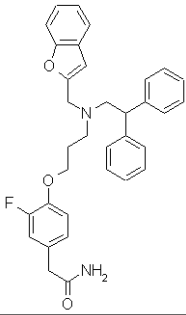
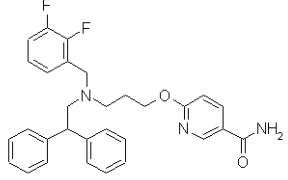
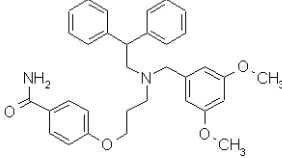
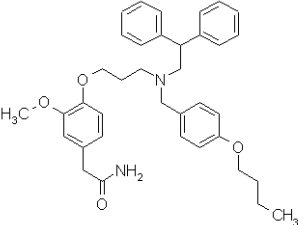
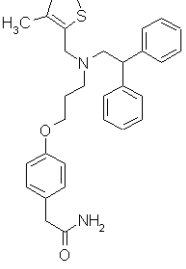
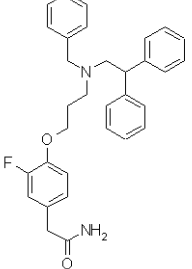
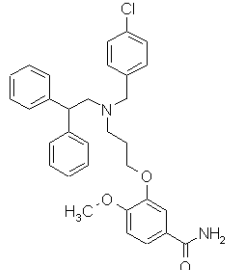
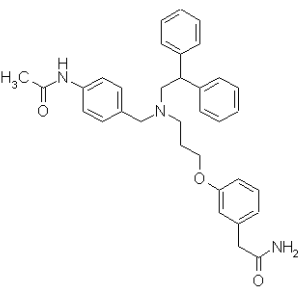
20

30

40

【 0 1 5 6 】

【 表 3 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
96		2.34	537	100		1.83	502
97		2.04	525	101		2.4	581
98		2.23	499	102		1.97	497
99		2.26	529	103		1.8	536

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】

【 表 4 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
104		1.95	555	108		2.41	547
105		1.94	561	109		2.47	569
106		2.26	493	110		2.09	486
107		2.02	502	111		1.78	522

10

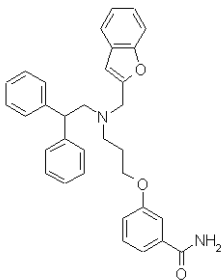
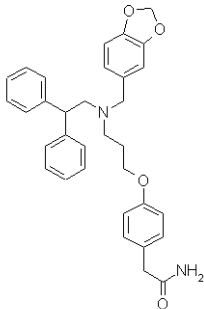
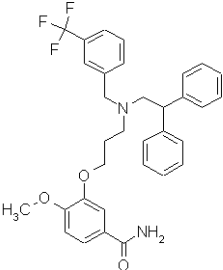
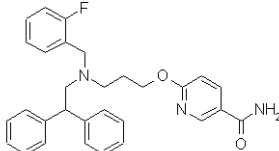
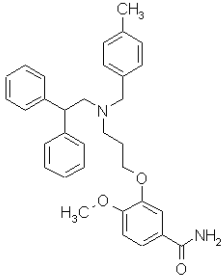
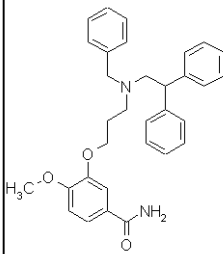
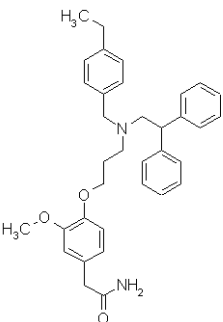
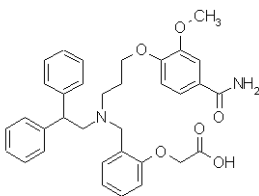
20

30

40

【0158】

【表5】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
112		2.27	505	116		2	523
113		2.28	563	117		1.55	484
114		2.11	509	118		1.9	495
115		2.21	537	119		2.04	569

10

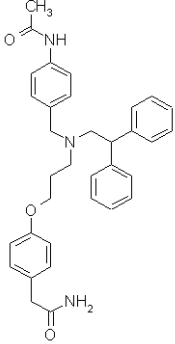
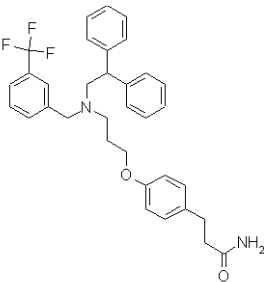
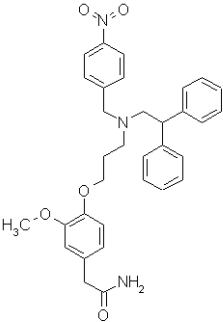
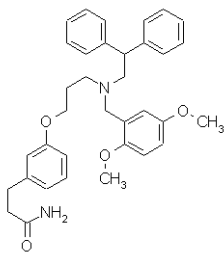
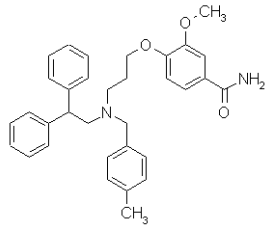
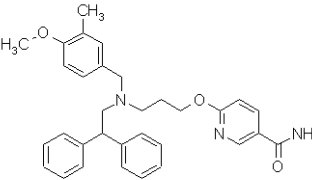
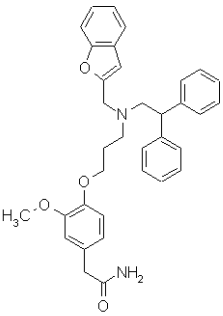
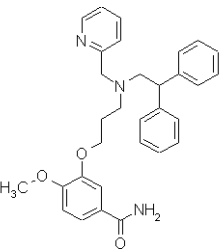
20

30

40

【0159】

【表6】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
120		1.77	536	124		2.47	561
121		2.53	554	125		2.01	553
122		2.09	509	126		2.01	510
123		2.13	549	127		1.83	496

10

20

30

40

【0160】

【表7】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
128		2.09	569	132		2.39	529
129		1.94	480	133		1.66	501
130		2.1	480	134		1.67	499
131		2.4	552	135		1.83	511

10

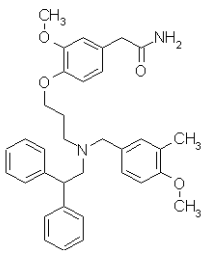
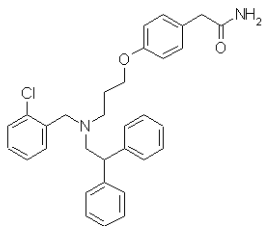
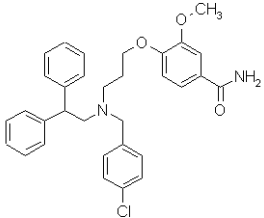
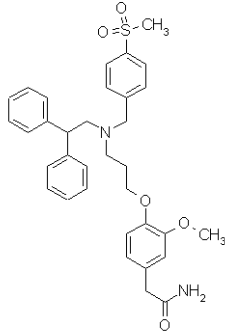
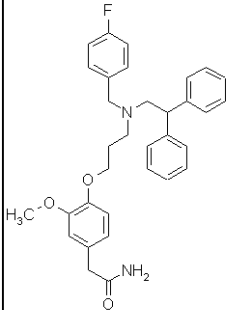
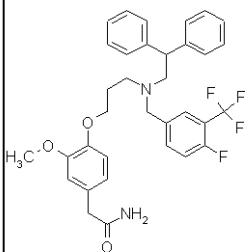
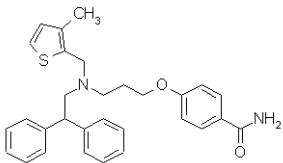
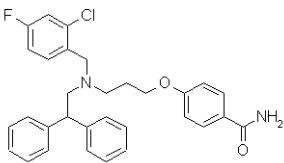
20

30

40

【 0 1 6 1 】

【 表 8 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
136		2.12	553	140		2.19	513
137		2.32	529	141		2.05	587
138		2.03	527	142		2.43	595
139		2.28	485	143		2.34	517

10

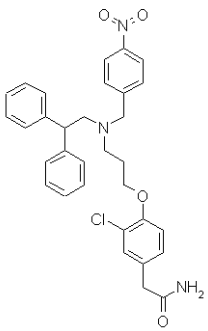
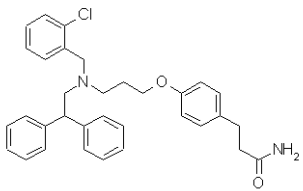
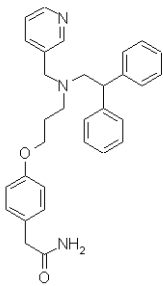
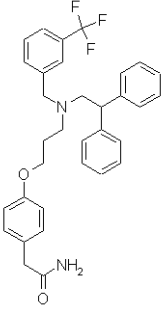
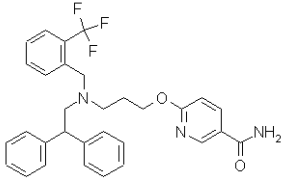
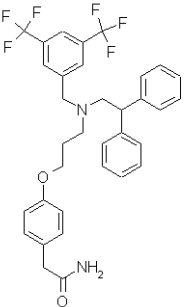
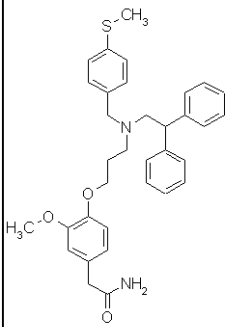
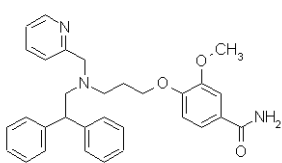
20

30

40

【 0 1 6 2 】

【 表 9 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
144		3.07	558	148		2.28	527
145		1.91	480	149		2.4	547
146		2.39	534	150		3.28	615
147		2.13	555	151		1.81	496

10

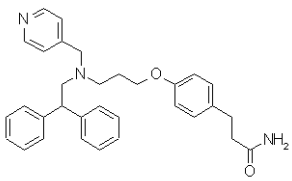
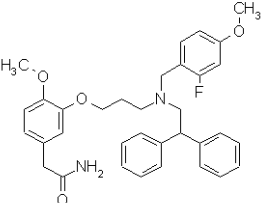
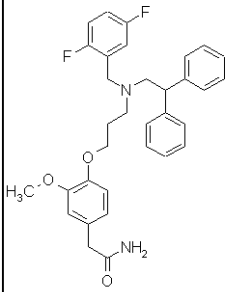
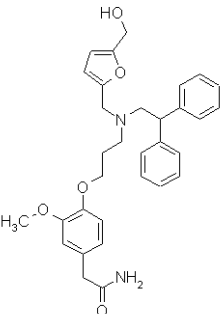
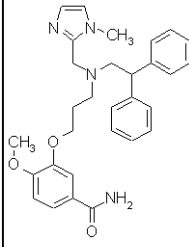
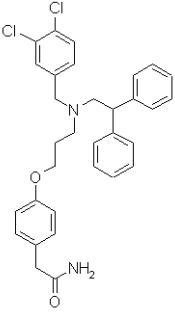
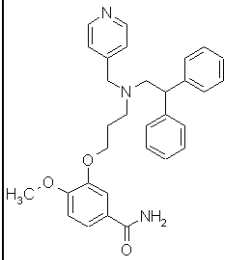
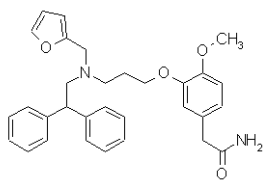
20

30

40

【0163】

【表10】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
152		2.17	494	156		2.09	557
153		2.16	545	157		1.28	529
154		1.71	499	158		2.52	547
155		1.91	496	159		1.75	499

10

20

30

40

【 0 1 6 4 】

【 表 1 1 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
160		1.71	499	164		2.25	537
161		1.95	525	165		2.27	543
162		1.83	554	166		1.79	469
163		1.72	525	167		2.01	553

10

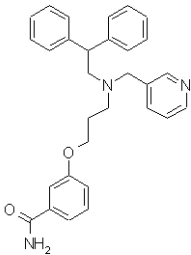
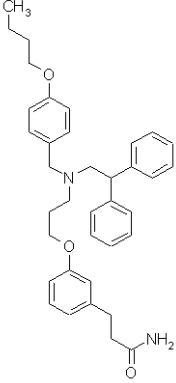
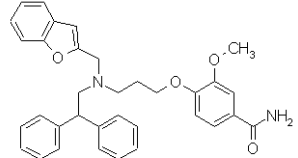
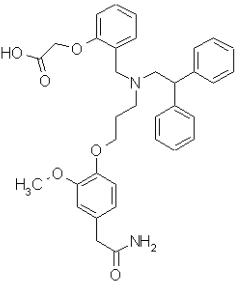
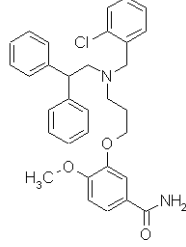
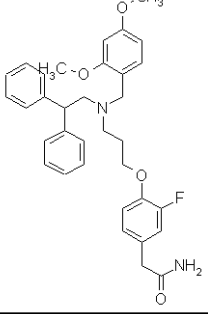
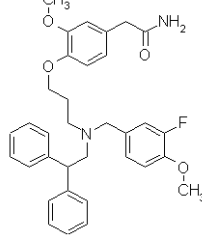
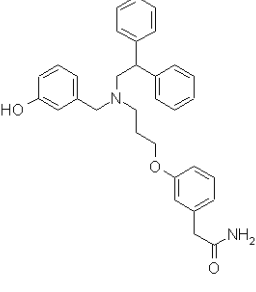
20

30

40

【 0 1 6 5 】

【 表 1 2 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
168		1.92	466	172		2.49	565
169		2.2	535	173		2.03	583
170		2.11	529	174		2.03	557
171		1.9	557	175		1.8	495

10

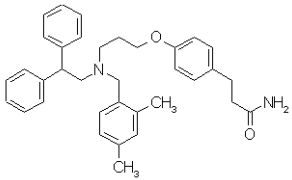
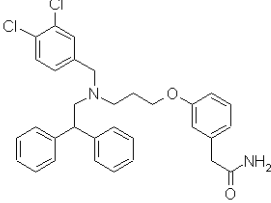
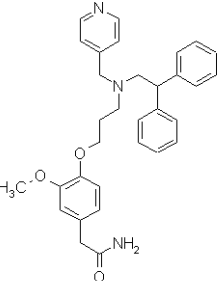
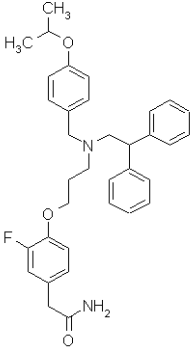
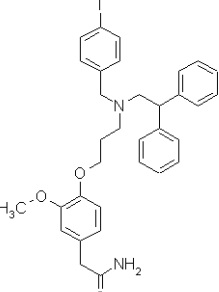
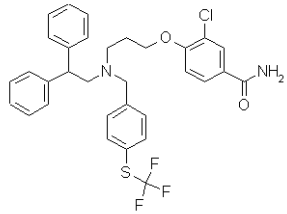
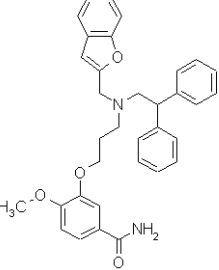
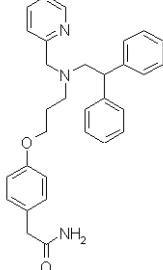
20

30

40

【0166】

【表13】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
176		2.19	521	180		2.53	547
177		1.99	510	181		2.01	555
178		2.2	635	182		2.97	599
179		2.16	535	183		1.82	480

10

20

30

40

【 0 1 6 7 】

【 表 1 4 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
184		2.19	511	188		2.47	545
185		2.43	551	189		1.88	539
186		2.41	567	190		1.79	537
187		1.97	553	191		0.92	470

10

20

30

40

【 0 1 6 8 】

【 表 1 5 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
192		1.86	532	196		2.11	569
193		2.09	515	197		1.87	509
194		2.18	521	198		2.14	521
195		2.3	516	199		2.09	520

10

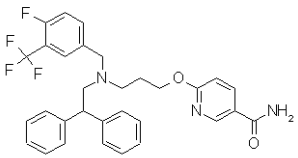
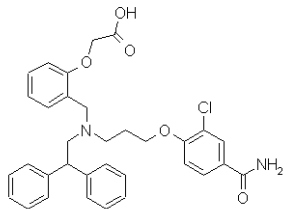
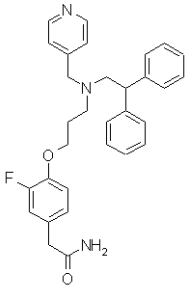
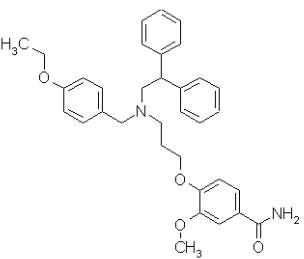
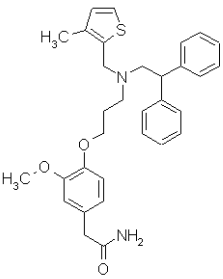
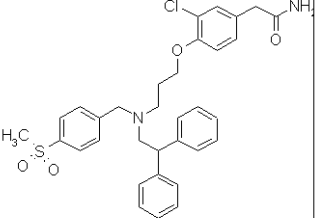
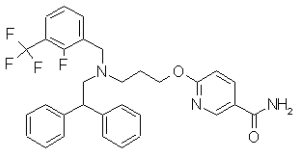
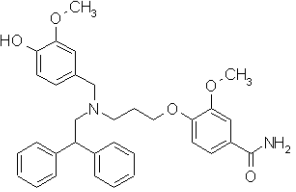
20

30

40

【 0 1 6 9 】

【 表 1 6 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
200		2.19	552	204		2.24	573
201		2.15	498	205		2.1	539
202		2.11	529	206		2.49	591
203		2.28	552	207		1.77	541

10

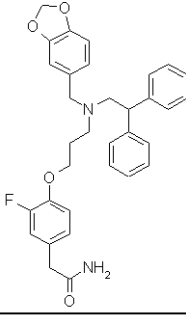
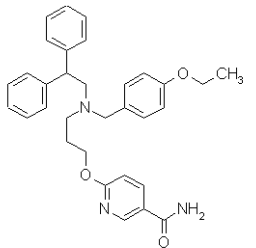
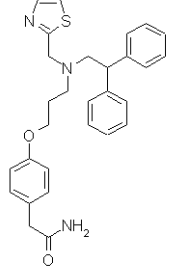
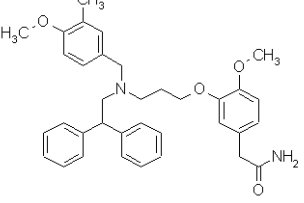
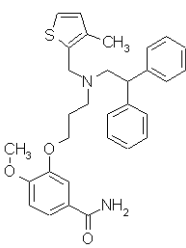
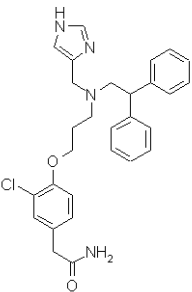
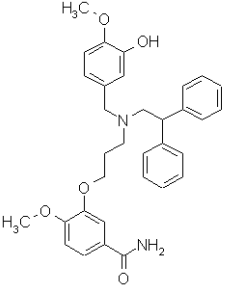
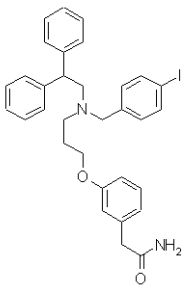
20

30

40

【0170】

【表17】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
208		2.08	541	212		1.98	510
209		2.08	486	213		2.17	553
210		2.11	515	214		1.72	503
211		1.74	541	215		2.14	605

10

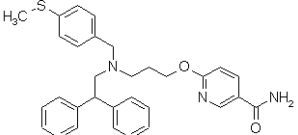
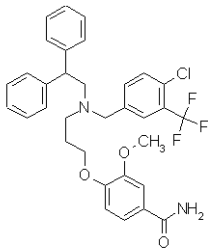
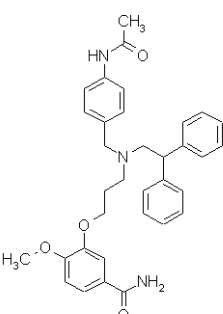
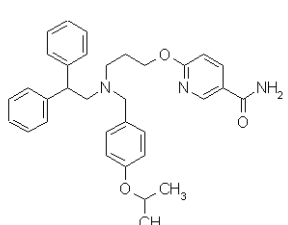
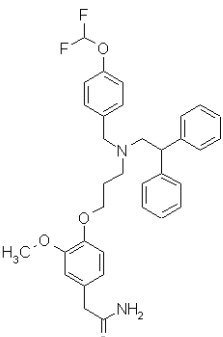
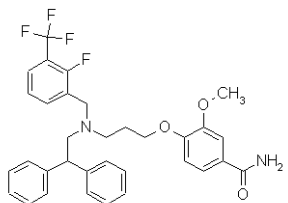
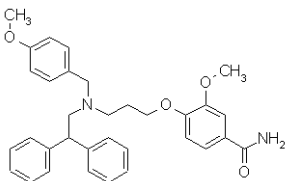
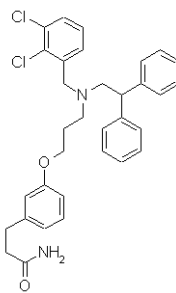
20

30

40

【 0 1 7 1 】

【 表 1 8 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
216		1.98	512	220		2.56	597
217		1.76	552	221		1.91	524
218		2.06	575	222		2.51	581
219		1.97	525	223		3.18	561

10

20

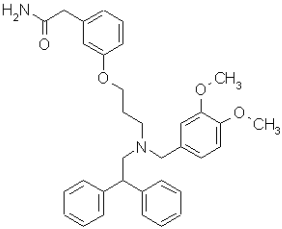
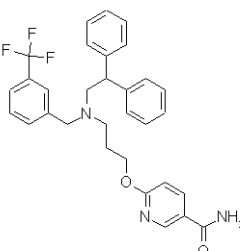
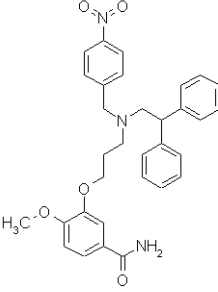
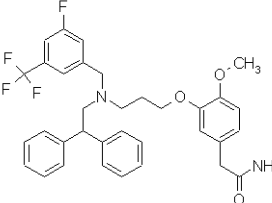
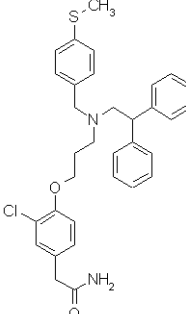
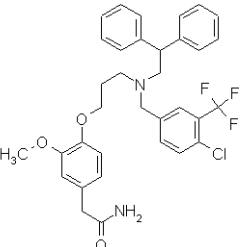
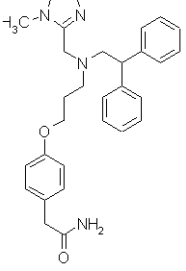
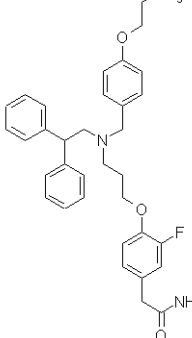
30

40

【0172】

【表19】

30

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
232		1.86	539	236		2.25	534
233		2.52	540	237		2.63	595
234		2.39	559	238		2.61	611
235		1.79	483	239		2.22	555

10

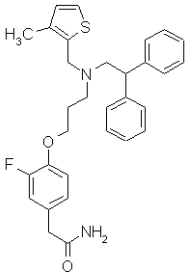
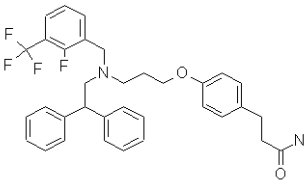
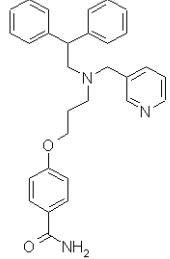
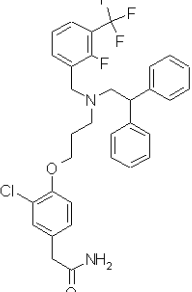
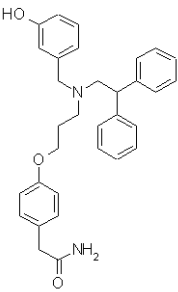
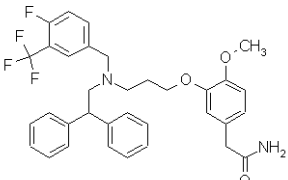
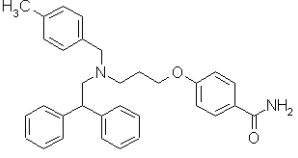
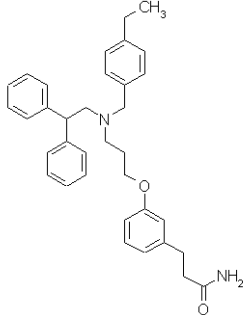
20

30

40

【 0 1 7 4 】

【 表 2 1 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
240		2.34	517	244		2.61	579
241		1.93	466	245		3.04	599
242		1.77	495	246		2.4	595
243		2.13	479	247		2.33	521

10

20

30

40

【 0 1 7 5 】

【 表 2 2 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
248		1.97	539	252		2.31	517
249		2.74	520	253		2.1	544
250		2.15	545	254		2.35	554
251		2.08	493	255		1.88	553

10

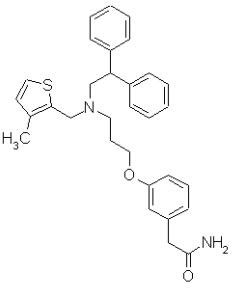
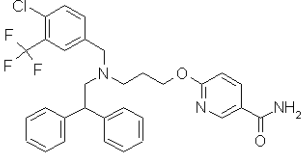
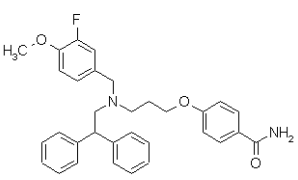
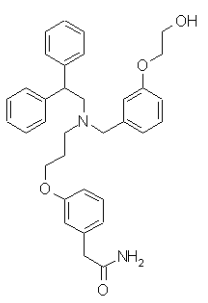
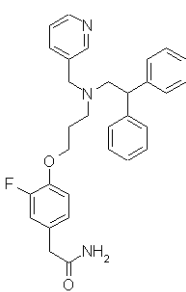
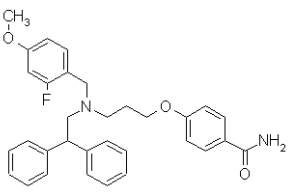
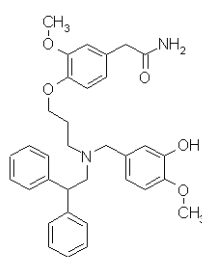
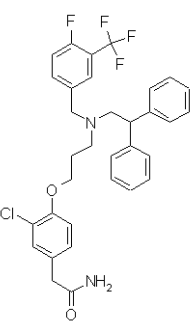
20

30

40

【 0 1 7 6 】

【 表 2 3 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
256		2.23	499	260		2.37	568
257		2.02	513	261		1.64	539
258		1.99	498	262		1.87	513
259		1.8	555	263		2.82	599

10

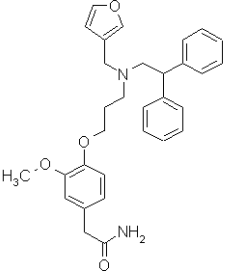
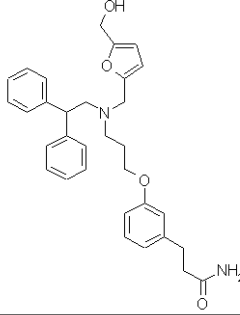
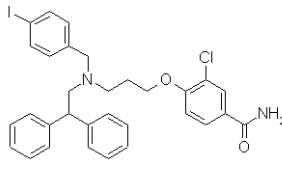
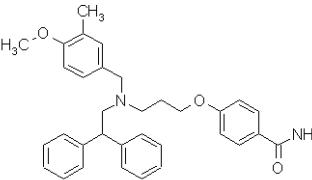
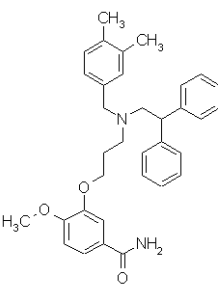
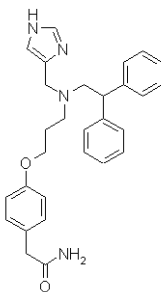
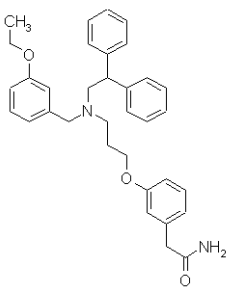
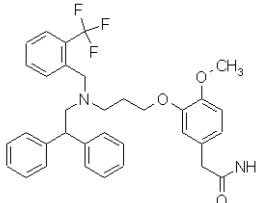
20

30

40

【 0 1 7 7 】

【 表 2 4 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
264		1.65	499	268		1.65	513
265		2.66	625	269		2.04	509
266		2.09	523	270		0.75	469
267		2.08	523	271		2.66	577

10

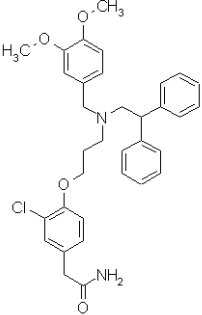
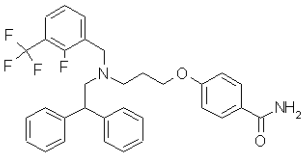
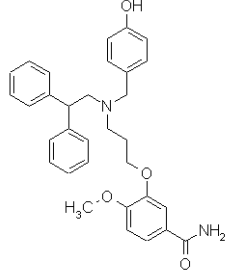
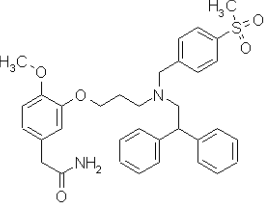
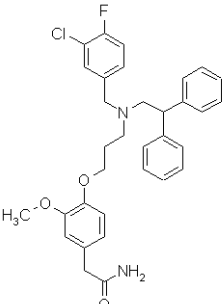
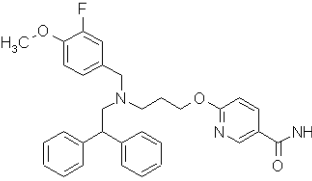
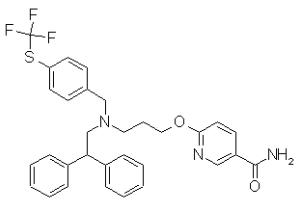
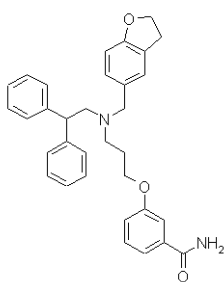
20

30

40

【 0 1 7 8 】

【 表 2 5 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
272		2.08	573	276		2.68	551
273		1.8	511	277		2.03	587
274		2.2	561	278		1.67	514
275		2.23	566	279		1.8	507

10

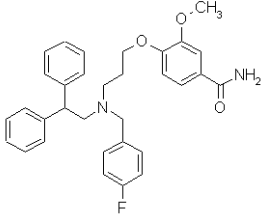
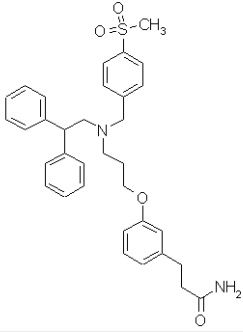
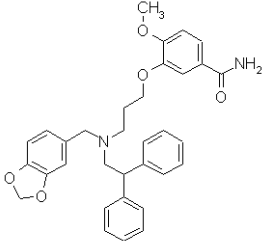
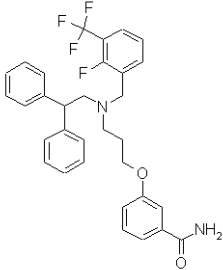
20

30

40

【 0 1 7 9 】

【 表 2 6 】

実施例	構造	t _R	MH ⁺	実施例	構造	t _R	MH ⁺
280		2.08	513	282		2.32	571
281		2	539	283		2.62	551

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/24632 A2

- (51) International Patent Classification: C07C 237/00 Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/27622
- (74) Agents: LEVY, David, J et al.; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).
- (22) International Filing Date: 6 September 2001 (06.09.2001)
- (81) Designated States (national): 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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/233,144 18 September 2000 (18.09.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): COLLINS, Jon, Loren [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). FIVUSH, Adam, M [US/US]; 12023 Quarry Court, Fishers, IN 46038 (US). MALONEY, Patrick, Reed [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). STEWART, Eugene, L [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). WILLSON, Timothy, Mark [GB/US]; GlaxoSmithKline,
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/24632 A2

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS

(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (I), wherein all variables are as defined herein, and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof. The compounds of formula (I) are useful as LXR agonists.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

1

CHEMICAL COMPOUNDS

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 5 The present invention relates to Liver X receptors (LXR). More particularly, the present invention relates to compounds useful as agonists for LXR, pharmaceutical formulations comprising such compounds, and therapeutic use of the same.

The orphan nuclear receptors, LXR α and LXR β (collectively LXR) play a role in the maintenance of cholesterol balance. Peet *et al.*, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 8:571-575 (1998). LXR is a transcription factor which regulates the expression of Cytochrome P450 7A (CYP7A). CYP7A catalyses a key step in the conversion of cholesterol to bile acid, which process results in the removal of cholesterol from the liver.

- 15 In addition, LXR binds to the ATP Binding Cassette Transporter-1 (ABC1) (also known as ABCA 1) gene and increases expression of the gene to result in increased ABC1 protein. ABC1 is a membrane bound transport protein which is involved in the regulation of cholesterol efflux from extrahepatic cells onto nascent HDL particles. Mutations in the ABC1 gene are responsible for genetic diseases that result in the complete absence or low levels of HDL cholesterol and a concomitant highly increased risk of cardiovascular disease. See Brooks-Wilson *et al.*, *Nat. Genet.* 22:336-345 (1999); Bodzioch *et al.*, *Nat. Genet.* 22: 347-351 (1999); and Rust *et al.*, *Nat. Genet.* 22:352-355 (1999). ABC1 knockout mice homozygous for the mutation in the ABC1 gene have virtually no plasma HDL, whereas the heterozygotes produce 50% of the HDL of wild type animals. See, Orso *et al.*, *Nat. Genet.* 24:192-196 (2000) and McNeish *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:4245-4250 (2000). ABC1 knockout mice also show increased cholesterol absorption. See, McNeish *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:4245-4250 (2000). Increased expression of ABC1 results in increased HDL cholesterol, decreased absorption of cholesterol, and increased removal of excess cholesterol from extrahepatic tissues, including macrophages.
- 20
- 25
- 30

WO 02/24632

PCT/US01/27622

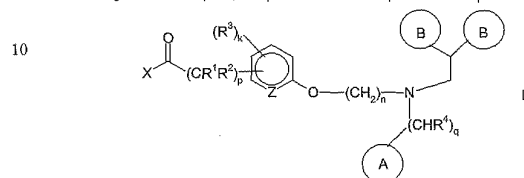
2

Accordingly compounds which function as LXR agonists would be useful in methods of increasing ABC1 expression, increasing HDL cholesterol and treating LXR mediated diseases and conditions such as cardiovascular disease.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

According to a first aspect, the present invention provides compounds of formula (I):



15 wherein:

X is OH or NH₂;

p is 0-6;

each R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and C₁-thioalkyl;

20 Z is CH or N;

when Z is CH, k is 0-4;

when Z is N, k is 0-3;

each R³ is the same or different and is independently selected from the group

consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy,

25 -S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, COOR⁶, R¹⁰COOR⁶, OR¹⁰COOR⁶, CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁶,

-R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, 5-6 membered heterocycle, nitro, and cyano;

a is 0, 1 or 2;

R⁶ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and

C₂-alkenyl;

30 each R⁷ and R⁸ are the same or different and are each independently selected

from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₂-alkenyl,

C₃-alkynyl;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

3

R^9 is selected from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl and $-NR^7R^8$;

R^{10} is C₁₋₈alkyl;

n is 2-8;

q is 0 or 1;

5 R^4 is selected from the group consisting of H, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkenyl, and alkenyloxy;

Ring A is selected from the group consisting of C₃₋₈cycloalkyl, aryl, 4-8 membered heterocycle, and 5-6 membered heteroaryl;

each ring B is the same or different and is independently selected from the group consisting of C₃₋₈cycloalkyl and aryl; and

10 pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

In another aspect, the present invention provides compounds which are LXR agonists.

15 In a third aspect, the present invention provides compounds which upregulate expression of ABC1.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I). The pharmaceutical composition may further comprise a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

20 In another aspect, the present invention provides a method for the prevention or treatment of an LXR mediated disease or condition. The method comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I). The present invention also provides compounds of formula (I) for use in therapy and particularly for use in the prevention or treatment of an LXR mediated disease or condition. The present invention further provides the use of a compound of formula (I) for the preparation of a medicament for the prevention or treatment of an LXR mediated disease or condition.

30 In another aspect, the present invention provides a method for increasing reverse cholesterol transport. The method comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I). The present invention also provides compounds

WO 02/24632

PCT/US01/27622

4

of formula (I) for increasing reverse cholesterol transport. The present invention further provides the use of compounds of formula (I) for the preparation of a medicament for increasing reverse cholesterol transport.

5 In another aspect, the present invention provides a method for inhibiting cholesterol absorption. The method comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I). The present invention also provides compounds of formula (I) for inhibiting cholesterol absorption. The present invention further provides the use of compounds of formula (I) for the preparation of a medicament for
10 inhibiting cholesterol absorption.

In another aspect, the present invention provides a method for increasing HDL-cholesterol. The method comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I). The present invention also provides compounds of
15 formula (I) for increasing HDL-cholesterol. The present invention further provides the use of compounds of formula (I) for the preparation of a medicament for increasing HDL-cholesterol.

In another aspect, the present invention provides a method for decreasing LDL-cholesterol. The method comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I). The present invention also provides compounds of
20 formula (I) for decreasing LDL-cholesterol. The present invention further provides the use of compounds of formula (I) for the preparation of medicaments for decreasing LDL-cholesterol.

25 In another aspect, the present invention provides a radiolabeled compound of formula (I). In one embodiment, the compound of formula (I) is tritiated. The present invention also provides a method for identifying compounds which interact with LXR. The method comprises the step of specifically binding a radiolabeled compound of
30 formula (I) to the ligand binding domain of LXR. In another aspect, the present invention provides compounds identified using the assay methods described herein and methods for the prevention and treatment of an LXR-mediated disease or

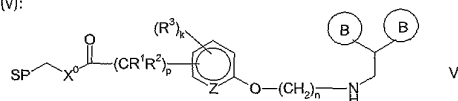
WO 02/24632

PCT/US01/27622

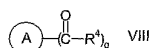
5

- condition by administering a compound identified using the assay methods described herein. The assay methods are also useful for identifying compounds which are LXR agonists, compounds which are selective LXR β agonists, compounds which upregulate ABC1, and compounds which are useful in methods for the treatment or prevention of
- 5 LXR mediated diseases or conditions such as cardiovascular disease, including atherosclerosis.

- In another aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of formula (I). The process comprises reacting a solid phase-bound compound of
- 10 formula (V):



- 15 wherein SP is solid phase and X^0 is $-O-$ or $-NH-$, and all other variables are as defined above in connection with compounds of formula (I);
- with a compound of formula (VIII):



- 20 wherein all variables are as defined above in connection with compounds of formula (I).

The process may further comprise the additional step of cleaving the compound of formula (I) from the solid phase.

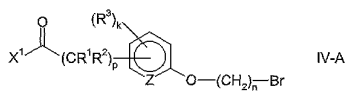
- 25 As another aspect, the present invention provides another process for preparing compounds of formula (I). The process comprises the steps of:

WO 02/24632

PCT/US01/27622

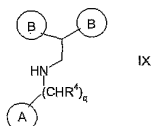
6

a) reacting a compound of formula (IV-A):



5

wherein X^1 is OR^{16} or NH_2 , where R^{16} is a protecting group, and all other variables are as defined above in connection with compounds of formula (I);
with a compound of formula (IX):

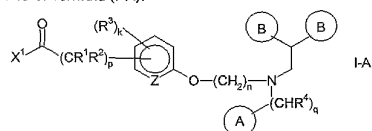


10

wherein all variables are as defined above in connection with compounds of formula (I)

15

to prepare a compound of formula (I-A):



20

and

b) in the embodiment wherein X^1 is OR^{16} , saponifying the compound of formula (I-A) to produce the compound of formula (I).

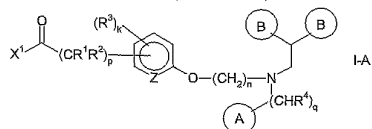
25 Either of the foregoing processes may comprise the additional step of converting a compound of formula (I) to a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

7

In another aspect, the present invention provides compounds of formula (I-A):



- 5 wherein
- X^1 is OR^{16} or NH_2 , where R^{16} is a protecting group;
- p is 0-6;
- each R^1 and R^2 are the same or different and are each independently selected from the
- 10 group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and C₁-thioalkyl;
- Z is CH or N;
- when Z is CH, k is 0-4;
- when Z is N, k is 0-3;
- each R^3 is the same or different and is independently selected from the group
- 15 consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, -S(O)₂R⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, COOR⁶, R¹⁰COOR⁶, OR¹⁰COOR⁶, CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁶, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, 5-6 membered heterocycle, nitro, and cyano;
- a is 0, 1 or 2;
- R^6 is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and
- 20 C₂-alkenyl;
- each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₂-alkynyl;
- R^9 is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl and -NR⁷R⁸;
- R^{10} is C₁-alkyl;
- 25 n is 2-8;
- q is 0 or 1;
- R^4 is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkenyl, and alkenyloxy;
- Ring A is selected from the group consisting of C₃-cycloalkyl, aryl, 4-8 membered heterocycle, and 5-6 membered heteroaryl;
- 30 each ring B is the same or different and is independently selected from the group consisting of C₃-cycloalkyl and aryl; and
- pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

8

Further aspects of the present invention are described in the description of preferred embodiments, examples, and claims which follow.

5 DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

As used herein, the term "alkyl" refers to aliphatic straight or branched saturated hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms. Examples of "alkyl" groups as used herein include but are not limited to methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *t*-butyl, pentyl, hexyl, octyl and the like. The term "alkyl" also refers to substituted alkyl wherein the substituents are selected from the group consisting of halo, -OR⁷ and -SR⁷, where R⁷ is H or C₁-alkyl. This definition of "alkyl" is also applicable to terms such as "thioalkyl" which incorporate the "alkyl" term. Thus, a "thioalkyl" as used herein refers to the group S-R_a where R_a is "alkyl" as defined.

15 As used herein, the term "halo" refers to any halogen atom ie., fluorine, chlorine, bromine or iodine.

As used herein, the term "alkenyl" refers to an aliphatic straight or branched unsaturated hydrocarbon chain containing at least one and up to three carbon-carbon double bonds. Examples of "alkenyl" groups as used herein include but are not limited to ethenyl and propenyl. The term "alkenyl" also refers to substituted alkenyl wherein the substituents are selected from the group consisting of halo, -OR⁷ and -SR⁷, where R⁷ is H or C₁-alkyl.

25 As used herein, the term "alkoxy" refers to a group O-R_a where R_a is "alkyl" as defined above.

The term "alkenyloxy" as used herein refers to a group O-R_b where R_b is "alkenyl" as defined above.

30

WO 02/24632

PCT/US01/27622

9

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a non-aromatic carbocyclic ring having the specified number of carbon atoms and up to three carbon-carbon double bonds. "Cycloalkyl" includes by way of example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl and bicyclic cycloalkyl groups such as bicycloheptane and bicyclo(2.2.1)heptene. The term "cycloalkyl" also refers to substituted cycloalkyl wherein the ring bears one or more substituents selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_aR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁶, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano, wherein a is 0, 1 or 2; R⁶ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and C₂-alkenyl; each R⁷ and R⁸ is the same or different and is independently selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₂-alkenyl and C₃-alkynyl; R⁹ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl and -NR⁷R⁸; and R¹⁰ is C₁-alkyl. As will be appreciated by those skilled in the art, the number of possible substituents on the cycloalkyl ring will depend upon the size of ring. In one preferred embodiment, the cycloalkyl is a cyclohexyl which may be substituted as described above.

The term "aryl" as used herein refers to aromatic groups selected from the group consisting of phenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl. The term "aryl" also refers to substituted aryl wherein the phenyl or naphthyl ring bears one or more substituents selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_aR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁶, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano, wherein a is 0, 1 or 2; R⁶ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and C₂-alkenyl; each R⁷ and R⁸ is the same or different and is independently selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₂-alkenyl and C₃-alkynyl; R⁹ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl and -NR⁷R⁸; and R¹⁰ is C₁-alkyl. As will be appreciated by those skilled in the art, the number of possible substituents on the aryl ring will depend upon the size of ring. For example, when the aryl ring is phenyl, the aryl ring may have up to 5 substituents selected from the foregoing list. One skilled in the art will readily be able to determine the maximum number of possible substituents for a 1-naphthyl or 2-

WO 02/24632

PCT/US01/27622

10

naphthyl ring. A preferred aryl ring according to the invention is phenyl, which may be substituted as described above.

The term "heterocycle" refers to a monocyclic saturated or unsaturated non-aromatic carbocyclic rings and fused bicyclic non-aromatic carbocyclic rings, having the specified number of members in the ring and containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S. Examples of particular heterocyclic groups include but are not limited to tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, pyran, oxetane, thietane, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, 1,3-dioxalane, piperidine, piperazine, tetrahydropyrimidine, pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, thiazolidine, oxazolidine, tetrahydrothiopyran, tetrahydrothiophene, and the like. The term "heterocycle" also refers to substituted heterocycles wherein the heterocyclic ring bears one or more substituents selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_aR⁸, -NR⁷R⁸, -COR⁸, -COOR⁸, -R¹⁰COOR⁸, -OR¹⁰COOR⁸, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano, wherein a is 0, 1 or 2; R⁸ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and C₂-alkenyl; each R⁷ and R⁸ is the same or different and is independently selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₂-alkenyl and C₃-alkynyl; and R⁹ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl and -NR⁷R⁸; and R¹⁰ is C₁-alkyl. As will be appreciated by those skilled in the art, the number of possible substituents on the heterocyclic ring will depend upon the size of ring. There are no restrictions on the positions of the optional substituents in the heterocycles. Thus, the term encompasses rings having a substituent attached to the ring through a heteroatom. One skilled in the art will readily be able to determine the maximum number and locations of possible substituents for any given heterocycle. A preferred heterocycle according to the invention is piperidine, which may be substituted as described above.

The term "heteroaryl" refers to aromatic monocyclic heterocyclic rings and aromatic fused bicyclic rings having the specified number of members in the ring, having at least one aromatic ring and containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S. Examples of particular heteroaryl groups include but are not limited to furan, thiophene, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, thiazole, oxazole, isoxazole,

WO 02/24632

PCT/US01/27622

11

oxadiazole, thiadiazole, isothiazole, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, benzofuran, benzothiophene, indole, and indazole. The term "heteroaryl" also refers to substituted heteroaryls wherein the heteroaryl ring bears one or more substituents selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano, wherein a is 0, 1 or 2; R⁶ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and C₂-alkenyl; each R⁷ and R⁸ is the same or different and is independently selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₂-alkenyl and C₃-alkynyl; and R⁹ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl and -NR⁷R⁸; and R¹⁰ is C₁-alkyl. As will be appreciated by those skilled in the art, the number of possible substituents on the heteroaryl ring will depend upon the size of ring. There are no restrictions on the positions of the optional substituents in heteroaryls. Thus, the term encompasses rings having a substituent attached to the ring through a heteroatom. One skilled in the art will readily be able to determine the maximum number and locations of possible substituents for any given heteroaryl. A preferred heteroaryl according to the invention is pyridine, which may be substituted as described above.

As used herein, the term "protecting group" refers to suitable protecting groups useful for the synthesis of compounds of formula (I) wherein X is OH. Suitable protecting groups are known to those skilled in the art and are described in *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Eds.; John Wiley & Sons: NY, 1999. Examples of preferred protecting groups include but are not limited to methyl, ethyl, benzyl, substituted benzyl, and tert-butyl. In one embodiment the protecting group is methyl.

Suitable pharmaceutically acceptable salts according to the present invention will be readily determined by one skilled in the art and will include, for example, acid addition salts prepared from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric, sulphonic, and sulfuric acids, and organic acids such as acetic, benzenesulphonic, benzoic, citric, ethanesulphonic, fumaric, gluconic, glycollic, isothionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulphonic, succinic, *p*-

WO 02/24632

PCT/US01/27622

12

toluenesulfonic, salicylic, tartaric, and trifluoroacetic, formic, malonic, naphthalene-2-sulfonic, sulfamic, decanoic, orotic, 1-hydroxy-2-naphthoic, cholic, and pamoic. In one embodiment, the compounds of formula (I) are in the form of the hydrochloride salt.

5

When used in medicine, the salts of a compound of formula (I) should be pharmaceutically acceptable, but pharmaceutically unacceptable salts may conveniently be used to prepare the corresponding free base or pharmaceutically acceptable salts thereof.

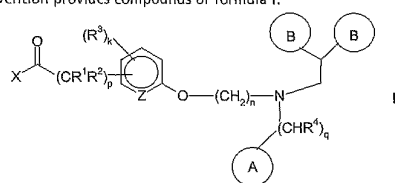
10

As used herein, the term "solvate" is a crystal form containing the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and either a stoichiometric or a non-stoichiometric amount of a solvent. Solvents, by way of example, include water, methanol, ethanol, or acetic acid. Hereinafter, reference to a compound of formula (I) is to any physical form of that compound, unless a particular form, salt or solvate thereof is specified.

15

The present invention provides compounds of formula I:

20



25

wherein:

X is OH or NH₂;

p is 0-6;

each R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and C₁-thioalkyl;

30

Z is CH or N;

when Z is CH, k is 0-4;

when Z is N, k is 0-3;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

13

- each R^3 is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, $-OH$, C_1 -alkyl, C_2 -alkenyl, C_1 -alkoxy, C_2 -alkenyloxy, $-S(O)_2R^a$, $-NR^7R^8$, $-COR^8$, $COOR^8$, $R^{10}COOR^8$, $OR^{10}COOR^8$, $CONR^7R^8$, $-OC(O)R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-OR^{10}NR^7R^8$, 5-6 membered heterocycle, nitro, and cyano;
- 5 a is 0, 1 or 2;
- R^6 is selected from the group consisting of H, C_1 -alkyl, C_1 -alkoxy and C_2 -alkenyl;
- each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, C_1 -alkyl, C_2 -alkenyl,
- 10 C_3 -alkynyl;
- R^9 is selected from the group consisting of H, C_1 -alkyl and $-NR^7R^8$;
- R^{10} is C_1 -alkyl;
- n is 2-8;
- q is 0 or 1;
- 15 R^4 is selected from the group consisting of H, C_1 -alkyl, C_1 -alkenyl, and alkenyloxy;
- (A) — refers to Ring A;
- Ring A is selected from the group consisting of C_3 -cycloalkyl, aryl, 4-8 membered heterocycle, and 5-6 membered heteroaryl;
- (B) — refers to Ring B;
- 20 each ring B is the same or different and is independently selected from the group consisting of C_3 -cycloalkyl and aryl; and
- pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.
- Certain compounds of formula (I) may exist in stereoisomeric forms (e.g. they may
- 25 contain one or more asymmetric carbon atoms). The individual stereoisomers (enantiomers and diastereomers) and mixtures of these are included within the scope of the present invention. The present invention also covers the individual isomers of the compounds represented by formula (I) as mixtures with isomers thereof in which one or more chiral centers are inverted.
- 30 In one preferred embodiment, the compounds of formula (I) are defined where X is OH. In another preferred embodiment, X is NH_2 .

WO 02/24632

PCT/US01/27622

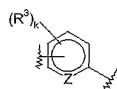
14

In one embodiment, the compounds of formula (I) are defined wherein p is 0-3. In one preferred embodiment, p is 0 or 1. In one particular embodiment, p is 1.

- Preferably, in the embodiments, where p is 1 or more, each R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, and C₁-alkoxy. In one preferred embodiment, each R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H and C₁-alkyl. In another preferred embodiment, each R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H and C₁-alkyl. In one particular embodiment, both R¹ and R² are H.

The group: $\text{X}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CR}^1\text{R}^2)_p-$ is preferably meta to the phenyl ether (when Z is CH) or pyridyl ether (when Z is N).

- 15 The group:



- indicates a 6-membered aromatic ring which may contain up to 1 nitrogen atom (i.e., when Z is N) (i.e., the ring is phenyl or pyridine) and which may be substituted by one or more substituents R³. In one preferred embodiment, the compounds of formula (I) are defined where Z is CH. When Z is CH, k is 0-4, meaning that there can be up to 4 substituents R³ on the 6-membered aromatic ring. When Z is N, k is 0-3, meaning that there can be up to 3 substituents R³ on the 6-membered aromatic ring. In this embodiment, R³ is not attached to the N atom of the ring. Preferably, k is 0 or 1, more preferably 0.

- In those embodiments wherein k is 1 or more, each R³ is preferably the same or different and is independently selected from the group consisting of halo and C₁-alkoxy. More preferably, each R³ is the same or different and is independently selected from the group consisting of F, Cl and methoxy.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

15

In one embodiment, the compounds of formula (I) are defined wherein n is 2-4. In one preferred embodiment, n is 2 or 3. More preferably, n is 3.

Preferably, q is 1.

5

According to one embodiment, when q is 1, R⁴ is H or C₁-alkyl. Preferably, when q is 1, R⁴ is H.

- Ring A is selected from the group consisting of C₃-cycloalkyl, aryl, 4-8 membered heterocycle and 5-6 membered heteroaryl. By virtue of the definitions given above, for the terms "cycloalkyl," "aryl," "heterocycle," and "heteroaryl" this definition of Ring A also encompasses the foregoing rings optionally substituted with the substituents specified in the definitions above. In one embodiment, Ring A is selected from the group consisting of C₃-cycloalkyl, aryl, 5-6 membered heterocycle and 5-6 membered heteroaryl (each optionally substituted). In one preferred embodiment, Ring A is a aryl optionally substituted from 1 to 5 times, more preferably, from 1 to 4 times. In one particular preferred embodiment, Ring A is phenyl optionally substituted from 1 to 5 times (more preferably from 1 to 4 times) with a substituent selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)₂R⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁶, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano. In another preferred embodiment, Ring A is a 5-6 membered heterocycle optionally substituted from 1 to 8 times for a 5-membered heterocycle, and from 1 to 10 times for a 6-membered heterocycle with a substituent selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)₂R⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁶, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano. In one particular preferred embodiment, Ring A is a 6-membered heterocycle optionally substituted from 1 to 10 times (preferably from 1 to 4 times).
- Specific examples of Ring A according to the present invention include phenyl or piperidine optionally substituted from 1 to 5 times with a substituent selected from the group consisting of halo, C₁-alkyl, C₁-alkoxy, -COOR⁶ and S(O)₂R⁶. More

WO 02/24632

PCT/US01/27622

16

- preferably, Ring A is phenyl or piperidine optionally substituted from 1 to 5 times with a substituent selected from the group consisting of F, Cl, -CF₃, -OCH₃, and -OCF₃. One specific preferred embodiment of compounds of formula (I) are defined wherein Ring A is phenyl optionally substituted from 1 to 4 times with a substituent selected from the group consisting of F, Cl, -CF₃, -OCH₃, and -OCF₃. Another specific embodiment of compounds of formula (I) is defined wherein Ring A is piperidine optionally substituted by -COOR⁶; and more preferably wherein the substituent -COOR⁶ is attached to the nitrogen of the piperidine ring and R⁶ is alkyl, e.g., methyl or ethyl.
- 10 Each Ring B is the same or different and is independently selected from the group consisting of C₂-acycloalkyl and aryl. By virtue of the definitions given above, for the terms "cycloalkyl" and "aryl" this definition of Ring B also encompasses the foregoing rings optionally substituted with the substituents specified in the definitions above. In one embodiment, both Rings B are phenyl optionally substituted from 1 to 5 times
- 15 (more preferably from 1 to 3 times) with a substituent selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano. In another embodiment, Rings B are cyclohexyl optionally substituted from 1 to 10 times (more preferably from 1 to 4 times) with a substituent
- 20 selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano. In yet another embodiment, one Ring B is phenyl optionally substituted from 1 to 5 times (more preferably from 1 to 3 times) with a substituent selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano and the other
- 25 Ring B is cyclohexyl optionally substituted from 1 to 10 times (more preferably from 1 to 4 times) with a substituent selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano.
- 30 In one particular embodiment, both Rings B are unsubstituted phenyl or unsubstituted cyclohexyl; more preferably unsubstituted phenyl.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

17

The present invention contemplates and includes all combinations of the preferred groups defined above.

- Preferred compounds of formula (I) include compounds selected the group consisting of:
- 2-{3-{3-[[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]{2,2-diphenylethyl}amino]propoxy}phenyl}acetamide,
 - 2-{3-{3-[[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]{2,2-diphenylethyl}amino]propoxy}-phenyl}acetic acid,
 - 3-{2-[[2,2-diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide,
 - 3-{2-[[2,2-diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl}acetic acid,
 - 2-{3-{3-[[2,2-diphenylethyl](2-fluoro-4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide,
 - 2-{3-{3-[[2,4-dimethoxybenzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide,
 - 2-{3-{3-{2,2-diphenylethyl}[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amino}propoxy}phenyl}acetamide,
 - 2-{3-{3-[[2,3-dichlorobenzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide,
 - 2-{3-{3-{2,2-diphenylethyl}[3-(trifluoromethoxy)benzyl]amino}propoxy}phenyl}acetamide,
 - 2-{3-{3-[[2,2-diphenylethyl](3-fluoro-4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide,
 - 2-{3-{3-[[2,5-dimethoxybenzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide,
 - 2-{3-{3-{2,2-diphenylethyl}[3-(trifluoromethyl)benzyl]amino}propoxy}phenyl}acetamide,
 - 2-{3-{3-{2,2-diphenylethyl}[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amino}propoxy}phenyl}acetamide;
 - Ethyl 4-[[3-{3-(aminocarbonyl)phenoxy}propyl]{2,2-diphenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
 - 3-{3-[[1-Benzoyl-4-piperidinyl)-(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
 - 3-{3-[[1-Acetyl-4-piperidinyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
 - Benzyl 4-[[3-{3-(aminocarbonyl)phenoxy}propyl]{2,2-diphenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

18

- 3-({3-({2,2-Diphenylethyl}[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]amino}propoxy)benzamide;
Ethyl 4-({3-({3-(aminocarbonyl)phenoxy}propyl){2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino]-
1-piperidinecarboxylate;
3-({3-({1-Benzoyl-4-piperidinyl}{2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino)propoxy}-
5 benzamide;
3-({3-({1-Acetyl-4-piperidinyl}{2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino)propoxy}-
benzamide;
tert-Butyl 4-({3-({3-(aminocarbonyl)phenoxy}propyl){2-cyclohexyl-2-
phenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
10 Benzyl 4-({3-({3-(aminocarbonyl)phenoxy}propyl){2-cyclohexyl-2-
phenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
3-({3-({1-Benzyl-4-piperidinyl}{2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino)propoxy}-
benzamide;
Ethyl 4-({3-({3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy}propyl){2,2-diphenylethyl}amino]-1-
15 piperidinecarboxylate;
2-({3-({3-({1-Benzoyl-4-piperidinyl}{2,2-diphenylethyl}amino)propoxy}phenyl)-
acetamide;
2-({3-({3-({1-Acetyl-4-piperidinyl}{2,2-diphenylethyl}amino)propoxy}phenyl)-
acetamide;
20 *tert*-Butyl 4-({3-({3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy}propyl){2,2-diphenylethyl}amino]-
1-piperidinecarboxylate;
Benzyl 4-({3-({3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy}propyl){2,2-diphenylethyl}amino]-1-
piperidinecarboxylate;
2-({3-({3-({2,2-Diphenylethyl}[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]amino}propoxy)phenyl)-
25 acetamide;
2-({3-({3-({1-Benzoyl-4-piperidinyl}{2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino)propoxy}-
phenyl)acetamide;
2-({3-({3-({1-Acetyl-4-piperidinyl}{2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino)propoxy}-
phenyl)acetamide;
30 Benzyl 4-({3-({3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy}propyl){2-cyclohexyl-2-
phenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
3-({3-({3-Cyanobenzyl}{2,2-diphenylethyl}amino)propoxy}benzamide;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

19

- 3-{3-[Cyclohexyl(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
 4-{{3-[3-(Aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{2,2-diphenylethyl)amino]-1-
 piperidinecarboxamide;
 3-{3-[[1,3-Benzodioxol-4-ylmethyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
 5 3-{3-[[3,4-Dimethoxybenzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
 3-{3-[[4-Cyanobenzyl](2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
 3-{3-[[4-Cyanobenzyl](2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
 2-{3-{3-[Cyclohexyl(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide;
 2-{3-{3-[[3,4-Dimethoxybenzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide;
 10 3-{3-[[2-Cyclohexyl-2-phenylethyl](3,4-dimethoxybenzyl)amino]propoxy}benzamide;
 3-{3-[[2,6-Dichlorobenzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
 3-{{3-[3-(Aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{2,2-diphenylethyl)amino]methyl}benzoic
 acid;
 4-{{3-[3-(Aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{2,2-diphenylethyl)amino]methyl}benzoic
 15 acid;
 3-{3-{{2,2-Diphenylethyl}[(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)methyl]amino}propoxy}-
 benzamide;
 3-{3-[[2,2-Diphenylethyl](4-methoxybenzyl)amino]propoxy}benzamide;
 3-{3-[[[1-Acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]{2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
 20 Methyl 4-{{3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{2,2-diphenylethyl)amino]methyl}-
 benzoate;
 3-{3-[[2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-
 benzamide;
 3-{3-[[2,2-Diphenylethyl](4-pyridinylmethyl)amino]propoxy}benzamide;
 25 2-{3-{3-[[2-Cyclohexyl-2-phenylethyl](3,4-difluorobenzyl)amino]propoxy}phenyl}
 acetamide;
 2-{3-{3-[[2,2-Diphenylethyl](((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl)amino)propoxy}-
 phenyl}acetamide;
 2-{3-{3-[[2,2-Diphenylethyl](cyclohexylmethyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide;
 30 2-{3-{3-[[2,2-Diphenylethyl](bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl)amino]propoxy}-
 phenyl}acetamide;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

20

- 2-(3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(2,4-dimethoxy-5-pyrimidinyl)methyl]amino}propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(5-isopropyl-3-methyl-4-isoxazolyl)methyl]amino}propoxy}phenyl)acetamide;
- 5 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(3,4-dihydro-2H-pyran-2-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(4-chloro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]amino}propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)((7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl)amino}propoxy}phenyl)acetamide;
- 10 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)ethyl]amino}propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(3-cyclohexen-1-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 15 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)((2E)-3-phenyl-2-propenyl)amino}propoxy}phenyl)acetamide;
- Ethyl 2-[[3-{3-[(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy]propyl}(2,2-diphenylethyl)amino]methyl]cyclopropanecarboxylate;
- 2-(3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(1-cyclohexen-1-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 20 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)methyl]amino}propoxy}phenyl)acetamide; and
- 25 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(2-pyrrolidinylmethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

More preferred compounds of formula (I) include:

- 2-(3-{3-[(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 30 2-(3-{3-[(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl)acetic acid;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

21

- (3-{2-[(2,2-diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]-propoxy}phenyl)acetamide;
 (3-{2-[(2,2-diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]-propoxy}phenyl)acetic acid;
 2-{3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(2-fluoro-4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl}
 acetamide;
- 5 2-{3-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl} acetamide;
 2-{3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl)amino]propoxy}
 phenyl} acetamide;
 2-{3-{3-[(2,3-dichlorobenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl} acetamide;
 2-{3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(3-(trifluoromethoxy)benzyl)amino]propoxy}phenyl}
- 10 acetamide;
 2-{3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(3-fluoro-4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl}
 acetamide;
 2-{3-{3-[(2,5-dimethoxybenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl} acetamide;
 2-{3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(3-(trifluoromethyl)benzyl)amino]propoxy}phenyl}
- 15 acetamide; and
 2-{3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl)amino]propoxy}
 phenyl} acetamide;
 and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.
- 20 Particularly preferred compounds of formula (I) include:
 2-{3-{3-[(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}
 phenyl} acetamide;
 2-{3-{3-[(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-
 phenyl}acetic acid;
- 25 {3-{2-[(2,2-diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]-propoxy}phenyl)acetamide; and
 {3-{2-[(2,2-diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]-propoxy}phenyl)acetic acid;
 and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.
- One particularly preferred compound is 2-{3-{3-[(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]
 30 {2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-phenyl}acetic acid and pharmaceutically
 acceptable salts and solvates thereof.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

22

Another particularly preferred compound is 2-(3-{3-[[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy} phenyl) acetamide and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

- 5 Hereinafter all references to "compounds of formula (I)" refer to compounds of formula (I) as described above together with their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

- Preferably, the compounds of formula (I) are LXR agonists. As used herein, the term
10 "LXR agonist" refers to compounds which achieve at least 50% activation of LXR relative to 24(S),25-epoxycholesterol, the appropriate positive control in the HTRF assay described below in Example 1. More preferably, the compounds of this invention achieve 100% activation of LXR in the HTRF assay.

- 15 More preferably, the compounds of formula (I) are selective LXR β agonists. As used herein, "selective LXR β agonist" refers to a LXR agonist whose EC₅₀ for LXR β is at least 2-3 fold, preferably, 5 fold and more preferably greater than 10 fold lower than its EC₅₀ for LXR α . EC₅₀ is the concentration at which a compound achieves 50% of its maximum activity.

- 20 In addition, preferably compounds of formula (I) will upregulate expression of ABC1. By upregulating expression of ABC1, is meant that the induction of ABC1 upon treatment of cells with compounds of formula (I) at a concentration less than or equal to 10 micromolar is greater than 2 fold greater than in the absence of compounds of
25 formula (I) in the assay described below in Example 3. Thus the compounds of formula (I) are useful in methods for upregulating expression of ABC1.

- The compounds of the formula (I) are useful for a variety of medicinal purposes. The compounds of formula (I) may be used in methods for the prevention or treatment of
30 LXR mediated diseases and conditions. LXR mediated diseases or conditions include cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, hypercholesteremia, and hyperlipidemia. In particular, the compounds of formula (I) are useful in the

WO 02/24632

PCT/US01/27622

23

treatment and prevention of cardiovascular disease including atherosclerosis and hypercholesteremia.

The present invention also provides a method for increasing reverse cholesterol transport. Lipoprotein metabolism is a dynamic process comprised of production of triglyceride rich particles from the liver (as VLDL), modification of these lipoprotein particles within the plasma (VLDL to IDL to LDL) and clearance of the particles from the plasma, again by the liver. This process provides the transport of triglycerides and free cholesterol to cells of the body. Reverse cholesterol transport is the proposed mechanism by which peripheral cholesterol is returned to the liver from extra-hepatic tissue. The process is carried out by HDL cholesterol. The combination of lipoprotein production (VLDL, HDL) from the liver, modification of particles (all) within the plasma and subsequent clearance back to the liver, accounts for the steady state cholesterol concentration of the plasma. Without wishing to be bound by any particular theory, it is currently believed that the compounds of formula (I) increase reverse cholesterol transport by raising the plasma level of HDL cholesterol and/or by increasing cholesterol efflux from the arteries.

The compounds of formula (I) are also useful for inhibiting cholesterol absorption, increasing HDL-cholesterol, and decreasing LDL-cholesterol.

The methods of the present invention are useful for the treatment of animals including mammals generally and particularly humans.

The methods of the present invention comprise the step of administering a therapeutically effective amount of the compound of formula (I). As used herein, the term "therapeutically effective amount" refers to an amount of the compound of formula (I) which is sufficient to achieve the stated effect. Accordingly, a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) used in the method for the prevention or treatment of LXR mediated diseases or conditions will be an amount sufficient to prevent or treat the LXR mediated disease or condition. Similarly, a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) for use in the method

WO 02/24632

PCT/US01/27622

24

of increasing reverse cholesterol transport will be an amount sufficient to increase reverse cholesterol transport.

The amount of a compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which is required to achieve the desired biological effect will depend on a number of factors such as the use for which it is intended, the means of administration, and the recipient, and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general, a typical daily dose for the treatment of LXR mediated diseases and conditions in a human, for instance, may be expected to lie in the range of from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg. This dose may be administered as a single unit dose or as several separate unit doses or as a continuous infusion. Similar dosages would be applicable for the treatment of other diseases, conditions and therapies including upregulating expression of ABC1, increasing reverse cholesterol transport, inhibiting cholesterol absorption, increasing HDL-cholesterol and decreasing LDL-cholesterol.

Thus in a further aspect the present invention provides pharmaceutical compositions comprising, as active ingredient, a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The composition may further comprise at least one pharmaceutical carrier or diluent. These pharmaceutical compositions may be used in the prophylaxis and treatment of the foregoing diseases or conditions and in cardiovascular therapies as mentioned above.

The carrier must be pharmaceutically acceptable and must be compatible with, i.e. not have a deleterious effect upon, the other ingredients in the composition. The carrier may be a solid or liquid and is preferably formulated as a unit dose formulation, for example, a tablet which may contain from 0.05 to 95% by weight of the active ingredient. If desired other physiologically active ingredients may also be incorporated in the pharmaceutical compositions of the invention.

Possible formulations include those suitable for oral, sublingual, buccal, parenteral (for example subcutaneous, intramuscular, or intravenous), rectal, topical including

WO 02/24632

PCT/US01/27622

25

transdermal, intranasal and inhalation administration. Most suitable means of administration for a particular patient will depend on the nature and severity of the disease or condition being treated or the nature of the therapy being used and on the nature of the active compound, but where possible, oral administration is preferred for the prevention and treatment of LXR mediated diseases and conditions.

Formulations suitable for oral administration may be provided as discrete units, such as tablets, capsules, cachets, lozenges, each containing a predetermined amount of the active compound; as powders or granules; as solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; or as oil-in-water or water-in-oil emulsions.

Formulations suitable for sublingual or buccal administration include lozenges comprising the active compound and, typically a flavored base, such as sugar and acacia or tragacanth and pastilles comprising the active compound in an inert base, such as gelatin and glycerine or sucrose acacia.

Formulations suitable for parenteral administration typically comprise sterile aqueous solutions containing a predetermined concentration of the active compound; the solution is preferably isotonic with the blood of the intended recipient. Additional formulations suitable for parenteral administration include formulations containing physiologically suitable co-solvents and/or complexing agents such as surfactants and cyclodextrins. Oil-in-water emulsions are also suitable formulations for parenteral formulations. Although such solutions are preferably administered intravenously, they may also be administered by subcutaneous or intramuscular injection.

Formulations suitable for rectal administration are preferably provided as unit-dose suppositories comprising the active ingredient in one or more solid carriers forming the suppository base, for example, cocoa butter.

Formulations suitable for topical or intranasal application include ointments, creams, lotions, pastes, gels, sprays, aerosols and oils. Suitable carriers for such formulations

WO 02/24632

PCT/US01/27622

26

include petroleum jelly, lanolin, polyethyleneglycols, alcohols, and combinations thereof.

5 Formulations of the invention may be prepared by any suitable method, typically by uniformly and intimately admixing the active compound with liquids or finely divided solid carriers or both, in the required proportions and then, if necessary, shaping the resulting mixture into the desired shape.

10 For example a tablet may be prepared by compressing an intimate mixture comprising a powder or granules of the active ingredient and one or more optional ingredients, such as a binder, lubricant, inert diluent, or surface active dispersing agent, or by moulding an intimate mixture of powdered active ingredient and inert liquid diluent.

15 Suitable formulations for administration by inhalation include fine particle dusts or mists which may be generated by means of various types of metered dose pressurized aerosols, nebulisers, or insufflators.

20 For pulmonary administration via the mouth, the particle size of the powder or droplets is typically in the range 0.5 - 10 μ m, preferably 1-5 μ m, to ensure delivery into the bronchial tree. For nasal administration, a particle size in the range 10-500 μ m is preferred to ensure retention in the nasal cavity.

Metered dose inhalers are pressurized aerosol dispensers, typically containing a suspension or solution formulation of the active ingredient in a liquefied propellant. 25 During use, these devices discharge the formulation through a valve adapted to deliver a metered volume, typically from 10 to 150 μ l, to produce a fine particle spray containing the active ingredient. Suitable propellants include certain chlorofluorocarbon compounds, for example, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane and mixtures thereof. The 30 formulation may additionally contain one or more co-solvents, for example, ethanol surfactants, such as oleic acid or sorbitan trioleate, anti-oxidants and suitable flavouring agents.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

27

Nebulisers are commercially available devices that transform solutions or suspensions of the active ingredient into a therapeutic aerosol mist either by means of acceleration of a compressed gas typically air or oxygen, through a narrow venturi orifice, or by means of ultrasonic agitation. Suitable formulations for use in nebulisers consist of the active ingredient in a liquid carrier and comprising up to 40% w/w of the formulation, preferably less than 20%w/w. The carrier is typically water or a dilute aqueous alcoholic solution, preferably made isotonic with body fluids by the addition of, for example, sodium chloride. Optional additives include preservatives if the formulation is not prepared sterile, for example, methyl hydroxy-benzoate, anti-oxidants, flavoring agents, volatile oils, buffering agents and surfactants.

Suitable formulations for administration by insufflation include finely comminuted powders which may be delivered by means of an insufflator or taken into the nasal cavity in the manner of a snuff. In the insufflator, the powder is contained in capsules or cartridges, typically made of gelatin or plastic, which are either pierced or opened *in situ* and the powder delivered by air drawn through the device upon inhalation or by means of a manually-operated pump. The powder employed in the insufflator consists either solely of the active ingredient or of a powder blend comprising the active ingredient, a suitable powder diluent, such as lactose, and an optional surfactant. The active ingredient typically comprises from 0.1 to 100 w/w of the formulation.

In addition to the ingredients specifically mentioned above, the formulations of the present invention may include other agents known to those skilled in the art of pharmacy, having regard for the type of formulation in issue. For example, formulations suitable for oral administration may include flavouring agents and formulations suitable for intranasal administration may include perfumes.

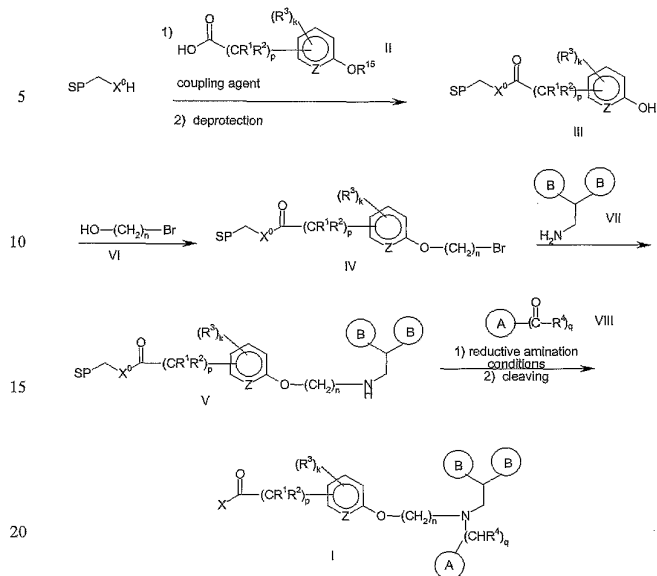
Compounds of the invention can be made according to any suitable method of organic chemistry. According to one method, compounds of formula (I) are prepared using a solid phase synthesis process as depicted in Scheme 1:

WO 02/24632

PCT/US01/27622

28

Scheme I



wherein X⁰ is -O- or -NH-, SP is solid phase, R¹⁵ is H or a protecting group, and
all other variables are as defined above in connection with the description of
compounds of formula (I).

In general, the reaction proceeds by a) reacting a solid phase-bound amine (where X in
the compound of formula (I) is NH₂) or alcohol (where X in the compound of formula
(I) is OH) with a compound of formula (II) and a coupling agent to produce a solid
phase-bound compound of formula (III); b) in the embodiment wherein R¹⁵ is a
protecting group, deprotecting the solid phase bound compound to prepare the
compound of formula (III); c) alkylating the solid phase-bound compound of formula

WO 02/24632

PCT/US01/27622

29

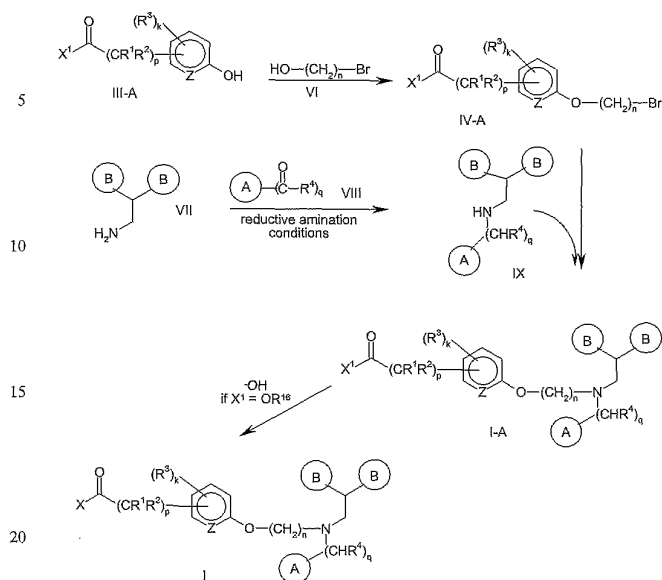
- (III) with an alcohol of formula (VI) to produce a solid phase-bound compound of formula (IV); d) reacting the solid-phase-bound compound of formula (IV) with a compound of formula (VII) to produce the solid-phase bound compound of formula (V); and e) reacting the solid phase-bound compound of formula (V) with a compound of formula (VIII) under reductive amination conditions to produce the solid phase-bound compound of formula (I). The process may optionally further comprise the step of cleaving the solid phase-bound compound of formula (I) from the solid phase using conventional techniques such as treatment with mild acid.
- 10 Compounds of formula (II) are commercially available or can be prepared using conventional techniques such as those described in European Patent No. 303,742 published 22 February 1989, the subject matter of which is incorporated herein by reference in its entirety.
- 15 Suitable solid phase materials and coupling agents for use in the foregoing method are commercially available and will be readily apparent to those skilled in the art. Examples of suitable solid phase materials include polymer resins such as Rink Resin SS from Advanced Chemtech, and Argogel-MB-OH from Argonaut Technologies.
- 20 The alcohols of formula (VI), the compounds of formula (VII) and the compounds of formula (VIII) are all commercially available or can be prepared using conventional techniques. Compounds of formula (I) may also be prepared by an alternative method involving solution phase synthesis. The solution phase synthesis is depicted in Scheme (II) below.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

30

Scheme II



wherein X^1 is OR^{16} or NH_2 , where R^{16} is a protecting group, and all other variables are as defined above in connection with the description of compounds of formula (I).

25

In general, the process comprises the steps of: a) alkylating a compound of formula (III-A) with an alcohol of formula (VI) to produce the compound of formula (IV-A), b) reacting a compound of formula (VII) with a compound of formula (VIII) under reductive amination conditions to produce a compound of formula (IX), c) reacting the compound of formula (IV-A) with the compound of formula (IX) to produce the compound of formula (I-A), and d) in the embodiment wherein X^1 is OR^{16} , saponifying the ester to produce compounds of formula (I) wherein X is OH.

30

WO 02/24632

PCT/US01/27622

31

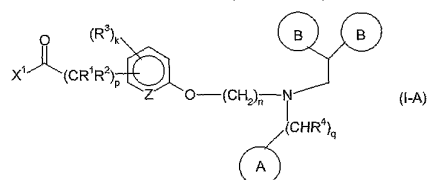
The compounds of formula (III-A) are prepared by conventional esterification procedures, such as those described in A. Kreimeyer, *et al.*, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 4394-4404.

5

The compounds of formula (VII) are commercially available or can be prepared using conventional techniques.

As another aspect, the present invention further provides compounds of formula (I-A)

10



15

wherein

X^1 is OR^{16} or NH_2 , where R^{16} is a protecting group;

p is 0-6;

20

each R^1 and R^2 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, C_1 -alkyl, C_1 -alkoxy and C_1 -thioalkyl;

Z is CH or N;

when Z is CH, k is 0-4;

25

when Z is N, k is 0-3;

each R^3 is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, -OH, C_1 -alkyl, C_2 -alkenyl, C_1 -alkoxy, C_2 -alkenyloxy, $-S(O)_aR^6$, $-NR^7R^8$, $-COR^6$, $COOR^6$, $R^{10}COOR^6$, $OR^{10}COOR^6$, $CONR^7R^8$, $-OC(O)R^6$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-OR^{10}NR^7R^8$, 5-6 membered heterocycle, nitro, and cyano;

30

a is 0, 1 or 2;

R^6 is selected from the group consisting of H, C_1 -alkyl, C_1 -alkoxy and

WO 02/24632

PCT/US01/27622

32

C₂-alkenyl;

each R⁷ and R⁸ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₃-alkynyl;

5 R⁹ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl and -NR⁷R⁸;

R¹⁰ is C₁-alkyl;

n is 2-8;

q is 0 or 1;

10 R⁴ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkenyl, and alkenyloxy;

Ring A is selected from the group consisting of C₃-cycloalkyl, aryl, 4-8 membered heterocycle, and 5-6 membered heteroaryl;

each ring B is the same or different and is independently selected from the group consisting of C₃-cycloalkyl and aryl; and

15 pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof;

which are useful as intermediates for the preparation of compounds of formula (I).

Preferred compounds of formula (I-A) are defined according to the preferred definitions of variables as described for compounds of formula (I).

20 The present invention also provides radiolabeled compounds of formula (I).

Radiolabeled compounds of formula (I) can be prepared using conventional techniques. For example, radiolabeled compounds of formula (I) can be prepared by reacting the intermediate of formula (I-A) with tritium gas in the presence of an appropriate catalyst to produce radiolabeled compounds of formula (I).

25

In the embodiment wherein X¹ is -NH₂, the radiolabeled compounds of formula (I) are directly achieved using the foregoing method. In the embodiment wherein X¹ is OR¹⁶, the radiolabeled compound of formula (I-A) is saponified to produce the radiolabeled compounds of formula (I) wherein X is OH. In one preferred embodiment, the

30 compounds of formula (I) are tritiated.

The radiolabeled compounds of formula (I) are useful in assays for the identification of compounds which interact with LXR, and particularly for the identification of compounds which bind to LXR. Accordingly, the present invention provides an assay method for identifying compounds which interact with LXR, which method comprises the step of specifically binding the radiolabeled compound of formula (I) to the ligand binding domain of LXR. The method may further comprise the step of adding a test compound and measuring any decrease in the specific binding of the radiolabeled compound of formula (I) to the ligand binding domain of LXR (i.e., either LXR α or LXR β). Thus, suitable assay methods will include conventional competition binding assays. The radiolabeled compounds of formula (I) can be employed in LXR α and LXR β binding assays according to the methods described in Moore, L. B.; Parks, D. J.; Jones, S. A.; Bledsoe, R. K.; Consler, T. G.; Stimmel, J. B.; Goodwin, B.; Liddle, C.; Blanchard, S. G.; Willson, T. M.; Collins, J. L.; Kliewer, S. A. *J. Biol. Chem.* 2000, 275 (20), 15122-15127; Jones, S. A.; Moore, L. B.; Shenk, J. L.; Wisely, B. G.; Hamilton, G. A.; McKee, D. D.; Tomkinson, N. C. O.; LeCluyse, E. L.; Lambert, M. H.; Willson, T. M.; *et al. Mol. Endocrinol.* 2000, 14, 27-39; and Janowski, Bethany A.; Grogan, Michael J.; Jones, Stacey A.; Wisely, G. Bruce; Kliewer, Steven A.; Corey, Elias J.; Mangelsdorf, David J. Structural requirements of ligands for the oxysterol liver X receptors LXR α and LXR β *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1999), 96(1), 266-271, the subject matter of which is incorporated herein in their entirety. The same assay procedures using the radiolabeled compounds of formula (I) may also be used to identify compounds which are LXR agonists, compounds which are selective LXR β agonists and compounds which upregulate ABC1.

The present invention further comprises compounds identified using the foregoing assay method and methods of treating the various conditions and diseases described hereinabove, with a compound identified using the foregoing assay method. The following examples are intended for illustration only and are not intended to limit the scope of the invention in any way, the present invention being defined by the claims.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

34

In the examples, the following terms have the designated meaning: "pRSETa" is a known expression vector available from Invitrogen; "IPTG" means isopropyl β -D-thiogalactopyranoside; "PO₄" means phosphate; "PBS" means phosphate buffered saline; "TBS" means tris-buffered saline; EDTA means ethylenediamine tetraacetic acid;

5 "DTT" means dithiothreitol; "FAF-BSA" means fatty-acid free bovine serum albumin; "SRC-1" means steroid receptor coactivator 1; "CS" means charcoal stripped; "nM" means nanomolar; " μ M" means micromolar; "mM" means millimolar; "pM" means picomolar; "mmol" means millimoles; "g" means grams; "ng" means nanograms; "mg/ml" means milligram per milliliter; " μ L" means microliters; and "mL" means

10 milliliter.

Example 1: Assay for LXR β Activity

A modified polyhistidine tag (MKKGHHHHHHG) (SEQ ID No. 1) was fused in frame to the human LXR β ligand binding domain (amino acids 185-461 of Genbank accession number U07132) and subcloned into the expression vector pRSETa (Invitrogen) under the control of an IPTG inducible T7 promoter. The human LXR β ligand binding domain was expressed in E. coli strain BL21(DE3). Ten-liter fermentation batches were grown in Rich PO₄ media with 0.1 mg/mL Ampicillin at 25°C for 12 hours, cooled to 9°C and held at that temperature for 36 hours to a density of OD₆₀₀=14. At this cell density,

15 0.25 mM IPTG was added and induction proceeded for 24 hours at 9°C, to a final OD₆₀₀ = 16. Cells were harvested by centrifugation (20 minutes, 3500g, 4°C), and concentrated cell slurries were stored in PBS at -80°C.

Typically 25-50 g of cell paste is resuspended in 250-500 mL TBS, pH 8.0 (25mM Tris, 150 mM NaCl). Cells are lysed by passing 3 times through an APV Rannie MINI-lab homogenizer and cell debris is removed by centrifugation (30 minutes, 20,000g, 4°C). The cleared supernatant is filtered through coarse pre-filters, and TBS, pH 8.0, containing 500 mM imidazole is added to obtain a final imidazole concentration of 50mM. This lysate is loaded onto a column (XK-26, 10 cm) packed with Sepharose

20 [Ni⁺⁺ charged] Chelation resin (available from Pharmacia) and pre-equilibrated with TBS pH 8.0/ 50mM imidazole. After washing to baseline absorbance with equilibration

30

WO 02/24632

PCT/US01/27622

35

- buffer, the column is washed with approximately one column volume of TBS pH 8.0 containing 95mM imidazole. LXRβLBD(185-461) is eluted with a gradient from 50 to 500 mM imidazole. Column peak fractions are pooled immediately and diluted 5 fold with 25 mM Tris pH 8.0, containing 5% 1,2-propanediol, .5mM EDTA and 5mM DTT.
- 5 The diluted protein sample is then loaded onto a column (XK-16, 10cm) packed with Poros HQ resin (anion exchange). After washing to baseline absorbance with the dilution buffer the protein is eluted with a gradient from 50 -500 mM NaCl. Peak fractions are pooled and concentrated using Centri-prep 10K (Amicon) filter devices and subjected to size exclusion, using a column (XK-26, 90 cm) packed with Superdex-
- 10 75 resin (Pharmacia) pre-equilibrated with TBS, pH 8.0, containing 5 % 1,2-propanediol, 0.5mM EDTA and 5mM DTT.
- LXRβ protein was diluted to approximately 10μM in PBS and five-fold molar excess of NHS-LC-Biotin (Pierce) was added in a minimal volume of PBS. This solution was
- 15 incubated with gentle mixing for 30 minutes at ambient room temperature. The biotinylation modification reaction was stopped by the addition of 2000x molar excess of Tris-HCl, pH 8. The modified LXRβ protein was dialyzed against 4 buffer changes, each of at least 50 volumes, PBS containing 5mM DTT, 2mM EDTA and 2% sucrose. The biotinylated LXRβ protein was subjected to mass spectrometric analysis to reveal
- 20 the extent of modification by the biotinylation reagent. In general, approximately 95% of the protein had at least a single site of biotinylation; and the overall extent of biotinylation followed a normal distribution of multiple sites, ranging from one to nine.
- 25 The biotinylated protein was incubated for 20-25 minutes at a concentration of 25nM in assay buffer (50mM KCl, 50mM Tris-pH8, 0.1mg/ml FAF-BSA, 10mM DTT) with equimolar amounts of streptavidin-AlloPhycoCyanin (APC, Molecular Probes). At the same time, the biotinylated peptide comprising amino acids 675-699 of SRC-1 (CPSSSHSLTERHKILHRLLEQEGSPS-CONH2) (SEQ ID No. 2) at a concentration of 25nM
- 30 was incubated in assay buffer with a ½ molar amount of streptavidin-labelled Europium (Wallac) for 20-25 minutes. After the initial incubations are completed, a 10 molar excess (250nM) of cold biotin was added to each of the solutions to block

WO 02/24632

PCT/US01/27622

36

the unattached streptavidin reagents. After 20 min at room temp, the solutions were mixed yielding a concentration of 12.5nM for the dye-labelled LXR β protein and SRC-1 peptide.

- 5 80 μ L of the protein/peptide mixture was added to each well of an assay plate containing 20 μ L of test compound. The final volume in each well was 0.1mL, and the concentration in the well for the dye-labelled protein and peptide was 10nM. The final test compound concentrations were between 56pM and 10 μ M. The plates were incubated at room temp in the dark for 4-12 hours and then counted on a Wallac
- 10 Victor fluorescent plate reader.

In this assay 1 μ M 24(S),25-epoxycholesterol gave a reading of 20000 fluorescence units over a background reading of 10000 fluorescence units.

15 Example 2: Assay for LXR α Activity

The assay for LXR α was run according to the procedures of Example 1, above using his-tagged LXR α ligand binding domain (amino acids 183-447 of Genbank accession number U22662, with the 14th amino acid corrected to A from R).

- 20 In this assay 1 μ M 24(S),25-epoxycholesterol gave a reading of 20000 fluorescence units over a background reading of 10000 fluorescence units.

Example 3: Assay for ABC1 expression in macrophages

RAW 264.7 cells, obtained from ATCC, were grown in Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM, GIBCO) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS, Irvine Scientific), 2

25 mM glutamine (Irvine Scientific), 100 U penicillin/ml and 100 mg streptomycin/ml (Irvine Scientific). Cells were passaged routinely at 3-4 day intervals at a plating density of 1:3.

- 30 To assess the effects of test compounds on ABC1 expression, the cells were passaged into CS media (DMEM/F12 media without phenol red supplemented with 10%

WO 02/24632

PCT/US01/27622

37

- charcoal/dextran-treated FBS, 2 mM glutamine, 100 U penicillin/ml and 100 mg streptomycin/ml and 100 mM mevalonic acid lactone). Two days later, the media was replaced with fresh CS media containing 10 μ M of the test compound. After 24 hours, the media was removed and replaced with fresh CS media containing fresh drug. After 24 more hours, the media was aspirated and the cells lysed in Trizol reagent (GIBCO). RNA was then extracted according to manufacturer's instructions. The RNA was quantitated following RNase-free DNase treatment by using the Ribogreen System (Molecular Probes), and then diluted to 10ng/microL.
- 10 ABC1 expression was determined by quantitative PCR. TaqMan reactions were performed using the standard conditions on the ABI7700; 5.5mM MgCl₂, 1X TaqMan Buffer A, 300microM each dNTP, 20U RNase inhibitor, 12.5U MuLV RTase, 300nM of each primer, 200nM TaqMan probe, 1.25U AmpliTaq Gold, and 50ng RNA in a 50uL volume. The reaction conditions were 48°C for 30 minutes, 95°C for 10 minutes, and
- 15 40 cycles of 94°C for 15 seconds/60°C for 1 minute. The sequence of the primers and probe for mouse ABC1 (X75926) were: forward primer: AAGGGTTCTTTGCTCAGATTGTC (SEQ ID No. 3); reverse primer: TGCCAAAGGGTGGCACA (SEQ ID No. 4); probe oligo: CCAGCTGCTTTGTTGCATTGCCC (SEQ ID No. 5). Results were analyzed on the ABI7700 using Sequence Detector v1.6 software provided with the machine. ABC1 expression
- 20 was calculated as fold induction in test compound-treated cells relative to vehicle-treated cells.

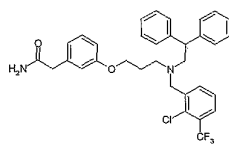
WO 02/24632

PCT/US01/27622

38

Example 4: 2-(3-{3-[[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]-(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl) acetamide

5



Rink Resin SS (1.0 g, 0.70 mmol, 0.70 mmol/g loading, Advanced ChemTech) was treated with 10 mL of 20% piperidine in dimethylformamide and rotated for 30 minutes at room temperature. The resin was filtered, treated with 10 mL of 20% piperidine in dimethylformamide, and rotated for 1 hour. The resin was filtered, washed with dimethylformamide (2 x 15 mL) and dichloromethane (2 x 15 mL), and dried under house vacuum to give deprotected resin. Separately, a slurry of 3-hydroxyphenylacetic acid (0.53 g, 3.5 mmol) and [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate] (1.33 g, 3.5 mmol) in 10 mL of anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone was treated with 2,6-lutidine (0.82 mL, 7.0 mmol) and stirred until the solid dissolved. The resulting solution was added to the deprotected resin, and the reaction was rotated for 15 hours. The resin was filtered, washed sequentially with dichloromethane (3 x 10 mL), dimethylformamide (3 x 10 mL), dichloromethane (2 x 10 mL), methanol (3 x 10 mL) and dichloromethane (3 x 10 mL), and dried under house vacuum overnight at 40°C. The dry resin was treated with 18 mL of anhydrous toluene followed by triphenylphosphine (4.59 g, 17.5 mmol) and 3-bromo-1-propanol (2.43 g, 17.5 mmol). The resulting mixture was cooled to 0°C and treated in a dropwise fashion with a solution of diisopropyl azodicarboxylate (3.54 g, 17.5 mmol) in 9 mL of anhydrous toluene. The reaction was allowed to slowly rise to room temperature and stirred for 15 hours. The resin was filtered, washed sequentially with dichloromethane (2 x 25 mL), dimethylformamide (2 x 25 mL), dichloromethane (3 x 25 mL), methanol (3 x 25 mL) and dichloromethane (3 x 25 mL), and dried under house vacuum overnight at 40°C. The bromide functionalized resin was treated with a solution of diphenethylamine (5.52g, 28.0 mmol) (or 2-cyclohexyl-2-phenylethanamine (28.0 mmol, PCT Publication No. W097/41846) for the cyclohexyl

WO 02/24632

PCT/US01/27622

39

examples) in 20 mL of anhydrous dimethylsulfoxide and rotated for 15 hours. The resin was filtered, washed sequentially with dichloromethane (2 x 25 mL), dimethylformamide (2 x 25 mL), dichloromethane (3 x 25 mL), methanol (3 x 25 mL) and dichloromethane (3 x 25 mL), and dried under house vacuum overnight at 40°C. A
5 small portion of the secondary amine resin (0.20 g, 0.165 mmol) was treated with a solution of 2-chloro-3-trifluoromethylbenzaldehyde (1.03 g, 4.90 mmol) in 9 mL of dimethylformamide. Solid sodium triacetoxyborohydride (1.05 g, 4.90 mmol) was added followed by 1 mL of glacial acetic acid, and the reaction was rotated for 15 hours. The resin was filtered, washed sequentially with dichloromethane (2 x 25 mL),
10 dimethylformamide (2 x 25 mL), dichloromethane (3 x 25 mL), methanol (3 x 25 mL) and dichloromethane (3 x 25 mL), and dried under house vacuum overnight at 40°C. The resin-bound product was treated with 5 mL of trifluoroacetic acid/dichloromethane (5/95) for 15 minutes, and the filtrate was collected. The cleavage procedure was repeated three times, and the filtrates were combined and
15 concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1 mm plates, Merck 20 x 20 cm silica gel 60 F₂₅₄) eluting with ethyl acetate:hexane:triethyl-amine (74:25:1) to give 28 mg (29% yield based on theoretical loading of secondary amine resin) of title compound as a viscous oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.45 (d, 1 H, J = 7.6), 7.25–7.11 (m, 12 H), 6.91 (t, 1 H, J = 7.7), 6.66 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.35 (bs, 1 H), 5.48 (bs, 1 H), 4.11 (t, 1 H, J = 7.7),
20 3.77 (s, 2 H), 2.68 (t, 2 H, J = 5.9), 3.53 (s, 2 H), 2.12 (d, 2 H, J = 7.7), 2.70 (t, 2 H, J = 6.6), 1.83 (t, 2 H, J = 6.2); MS (ESP+) *m/e* 582 (MH⁺); TLC (methanol:methylene chloride/3:97) R_f = 0.53.

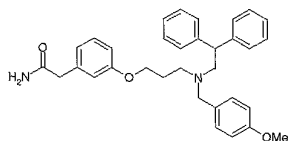
WO 02/24632

PCT/US01/27622

40

Example 5: (3-{2-[(2,2-Diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]-propoxy}phenyl)-
acetamide

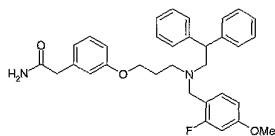
5



The title compound was prepared according to the procedures of Example 4 to give
143 mg (43% yield based on theoretical loading of bromide functionalized resin) of a
viscous oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.16-7.05 (m, 11 H), 6.93 (d, 2 H, J = 8.5), 6.81
(d, 1 H, J = 7.4), 6.63 (d, 2 H, J = 8.5), 6.53 (d, 1 H, J = 6.1), 6.63 (s, 1 H), 4.12 (t, 1 H, J =
7.8), 3.63 (s, 3 H), 3.49 (t, 2 H, J = 6.2), 3.44 (s, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 2.95 (d, 2 H, J = 7.8),
2.50 (t, 2 H, J = 6.3), 1.68 (tt, 2 H, J = 6.2); MS (ESP+) *m/e* 509 (MH⁺); TLC
(methanol:methylene chloride/3:97) R_f = 0.50.

15

Example 6: 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(2-fluoro-4-methoxybenzyl)amino]propoxy}
phenyl) acetamide



The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC
(Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1%
HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 1.85 min; MS (ESP+)
m/e 527 (MH⁺).

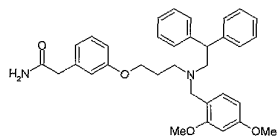
25

WO 02/24632

PCT/US01/27622

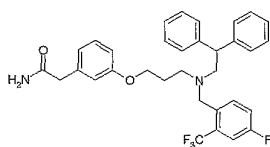
41

Example 7: 2-[3-{3-[[2,4-Dimethoxybenzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl]acetamide



The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1% HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.45 min; MS (ESP+) *m/e* 539 (MH⁺).

Example 8: 2-[3-{3-[[2,2-Diphenylethyl][4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amino]propoxy]phenyl] acetamide



The title compound was prepared according to the procedure of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1% HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.41 min; MS (ESP+) *m/e* 565 (MH⁺).

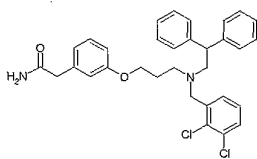
WO 02/24632

PCT/US01/27622

42

Example 9: 2-{3-[[2,3-Dichlorobenzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl] acetamide

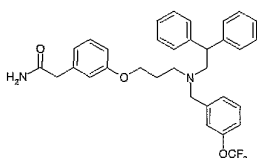
5



The title compound was prepared according to the procedure of Example 4: HPLC
(Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1%
HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.09 min; MS (ESP+)
m/e 569 (MH⁺).

Example 10: 2-[3-{3-{(2,2-Diphenylethyl)[3-(trifluoromethoxy)benzyl]amino} propoxy}phenyl] acetamide

15



The title compound was prepared according to the procedure of Example 4: HPLC
(Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1%
HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.69 min; MS (ESP+)
m/e 563 (MH⁺).

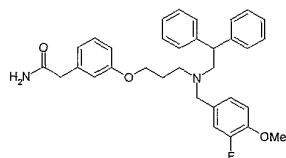
20

WO 02/24632

PCT/US01/27622

43

Example 11: 2-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(3-fluoro-4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl} acetamide

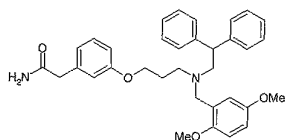


The title compound was prepared according to the procedure of Example 4: HPLC

- 5 {Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1% HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.99 min; MS (ESP+) *m/e* 527 (MH⁺).

Example 12: 2-{3-[(2,5-Dimethoxybenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide

- 10



The title compound was prepared according to Example 4: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

- 15 δ 7.28-7.09 (m, 12 H), 6.91 (d, 1 H, *J* = 8.3), 6.86 (d, 1 H, *J* = 7.4), 6.4 (m, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 6.25 (d, 1 H, *J* = 8.1), 4.15 (t, 1 H, *J* = 7.0), 3.79 (s, 3 H), 3.75-3.56 (m, 8 H), 3.01 (d, 2 H, *J* = 7.6), 2.61 (t, 2 H, *J* = 5.7), 1.80 (t, 2 H, *J* = 6); HPLC (Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1% HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.27 min; MS (ESP+) *m/e* 539 (MH⁺).

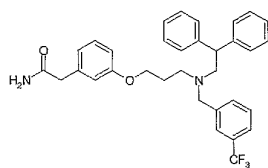
WO 02/24632

PCT/US01/27622

44

Example 13: 2-[3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)[3-(trifluoromethyl)benzyl]amino}propoxy]phenyl] acetamide

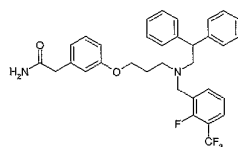
5



The title compound was prepared according to the procedure of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1% HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.41 min; MS (ESP+) *m/e* 546 (MH⁺).

Example 14: 2-[3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]amino}propoxy]phenyl] acetamide

15



20

The title compound was prepared according to the procedure of Example 4: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37 (t, 1 H, J = 6.9), 7.23–7.11 (m, 12 H), 6.88 (t, 1 H, J = 6.9), 6.82 (d, 1 H, J = 7.5), 6.64–6.61 (m, 2 H), 4.12 (t, 1 H, 7.8), 3.76–3.62 (m, 4 H), 3.52 (s, 2 H), 3.09 (d, 2 H, J = 6), 2.67 (s, 2 H), 1.82 (s, 2 H); HPLC (Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1% HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.44 min; MS (ESP+) *m/e* 565 (MH⁺).

25

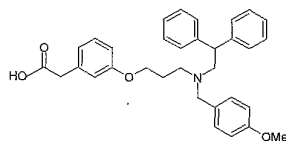
WO 02/24632

PCT/US01/27622

45

Example 15: (3-{2-[(2,2-Diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]-propoxy}phenyl)acetic acid

5



Solid-phase synthesis:

- 10 Argogel-MB-OH (6.0g, 2.40mmol, Argonaut Technologies) was treated with a solution of 3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)acetic acid (5.40g, 19.2 mmol, Eur. Pat. Appl. (1987) Application: EP 87-303742 19870428) in 50 mL of anhydrous dichloromethane followed by dicyclohexylcarbodiimide (4.16g, 19.2 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (2.50 g, 19.2 mmol). After rotating at room temperature for
- 15 15 hours, the resin was filtered, washed sequentially with dichloromethane (2 x 25 mL), dimethylformamide (2 x 25mL), dichloromethane (3 x 25 mL), methanol (3 x 25 mL), dichloromethane (3 x 25 mL) and diethyl ether (2 x 25 mL). After drying under house vacuum overnight at 40°C, the resin was treated with 1.0 M tetrabutylammonium fluoride (24 mL, 23.4 mmol) in tetrahydrofuran, and the mixture
- 20 was rotated for 4 hours. The resin was filtered, washed sequentially with dichloromethane (2 x 25 mL), dimethylformamide (2 x 25 mL), dichloromethane (3 x 25 mL), methanol (3 x 25 mL), and dichloromethane (3 x 25 mL) to give the deprotected phenol. The dry resin was treated with 90 mL of anhydrous toluene followed by triphenylphosphine (15.8 g, 60.0 mmol) and 3-bromo-1-propanol (8.4 g,
- 25 60.0 mmol). Upon cooling to 0°C, diisopropyl azodicarboxylate (12.1 g, 60.0 mmol) in 20 mL of anhydrous toluene was added in a dropwise fashion. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 15 hours. The resin was filtered, washed sequentially with dichloromethane (2 x 50 mL), dimethylformamide (2 x 50 mL), dichloromethane (3 x 50 mL), methanol (2 x 50 mL) and dichloromethane (3 x 50
- 30 mL), and dried under house vacuum. The bromide functionalized resin was treated with a solution of diphenethylamine (25.0 g, 127 mmol) in 60 mL of anhydrous dimethylsulfoxide, and the reaction was rotated for 15 hours. The resin was filtered,

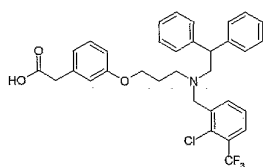
WO 02/24632

PCT/US01/27622

46

- washed sequentially with dichloromethane (2 x 50 mL), dimethylformamide (2 x 50 mL), dichloromethane (3 x 50 mL), methanol (3 x 50 mL) and dichloromethane (3 x 50 mL), and dried under house vacuum at 40°C. The secondary amine resin (5.75 g, 2.0 mmol) was treated with a solution of 4-methoxybenzaldehyde (5.44 g, 40.0 mmol) in 80 mL of 8% acetic acid in dimethylformamide. Solid sodium triacetoxyborohydride (8.5 g, 40.0 mmol) was added, and the reaction was rotated for 15 hours. The resin was filtered, washed sequentially with dichloromethane (2 x 50 mL), dimethylformamide (2 x 50 mL), dichloromethane (3 x 50 mL), methanol (3 x 50 mL) and dichloromethane (3 x 50 mL), and dried under house vacuum overnight at 50°C.
- The resin-bound product was treated with 30 mL of trifluoroacetic acid/dichloromethane (15/85) for 15 minutes, and the filtrate was collected. The cleavage procedure was repeated again, and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1 mm plates, Merck 20 x 20 cm silica gel 60 F₂₅₄) eluting with methanol:dichloromethane (3:97) to afford 57 mg (6% yield based on theoretical loading of secondary amine resin) of the title compound as a viscous oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.18–7.03 (m, 10 H), 6.93 (d, 2 H, J = 8.6), 6.72 (d, 2 H, J = 7.6), 6.65 (d, 2 H, J = 8.6), 6.58 (s, 1 H), 6.49 (d, 1 H, J = 6.4), 4.71 (bs, 2 H), 4.11 (t, 1 H, J = 7.8), 3.65 (s, 3 H), 3.51 (t, 2 H, J = 6.2), 3.49 (s, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 2.97 (d, 2 H, J = 7.8), 2.53 (t, 2 H, J = 6.5), 1.70 (tt, 2 H, J = 6.2); MS (ESP+) *m/e* 510 (MH⁺); TLC (CH₂Cl₂:MeOH/97:3) R_f = 0.13.

Example 16: 2-{3-{3-[[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-phenyl}acetic acid



The title compound was prepared according to the procedure of Example 15 to give 7.0 mg (5% yield based on theoretical loading of secondary amine resin) of a viscous

WO 02/24632

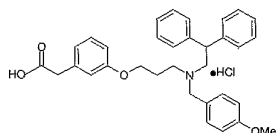
PCT/US01/27622

47

oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.42 (d, 1 H, $J = 7.6$), 7.23-7.10 (m, 12 H), 6.85 (t, 2 H, $J = 8.1$), 6.63 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.11 (t, 1 H, $J = 7.8$), 3.75 (s, 2 H), 3.63 (t, 2 H, $J = 6.0$), 3.59 (s, 2 H), 2.12 (d, 2 H, $J = 7.8$), 2.67 (t, 2 H, $J = 6.6$), 1.81 (tt, 2 H, $J = 6.2$); MS (ESP+) m/e 582 (MH^+); TLC (EtOAc:hexanes/1:1) $R_f = 0.58$.

5

Example 17: {3-{2-[[2,2-Diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]-propoxy}phenyl}acetic acid hydrochloride salt



10

Solution-phase synthesis:

A solution of methyl {3-{3-[[2,2-diphenylethyl](4-methoxybenzyl)amino]propoxy}-phenyl}acetate (100 mg, 0.19 mmol) in 1.5 mL of tetrahydrofuran and 1 mL of water was treated with 1N aqueous LiOH (0.29 mL, 0.29 mmol). After stirring at room temperature for 2 hours, additional 1N aqueous LiOH (0.29 mL, 0.29 mmol) was added and stirring was continued for 2 hours. The reaction was neutralized with AcOH (66 μL , 0.58 mmol) and poured into $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were washed with brine (1x), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The crude material was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1 mm plates, Merck 20 x 20 cm silica gel 60 F₂₅₄) eluting with CH_2Cl_2 :MeOH (95:5) to afford an oil. The oil was dissolved in Et₂O and acidified with excess HCl/Et₂O. The reaction was concentrated in vacuo and dried under reduced pressure to give 155 mg (75% yield) of the title compound as a white solid: ^1H NMR ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$, 400MHz) δ 7.40-7.00 (m, 15 H), 6.89 (d, 2 H, $J = 8.6$), 6.82 (dd, 1 H, $J = 8.1, 2.2$), 4.41 (t, 1 H, $J = 7.6$), 3.89 (s, 2 H), 3.67 (t, 2 H, $J = 6.4$), 3.64 (s, 3 H), 3.59 (s, 2 H), 3.13 (d, 2 H, $J = 7.6$), 2.64 (t, 2 H, $J = 6.7$), 1.90-1.80 (m, 2 H).

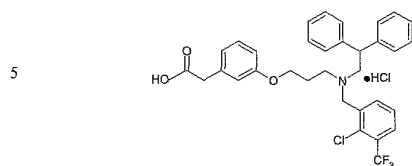
25

WO 02/24632

PCT/US01/27622

48

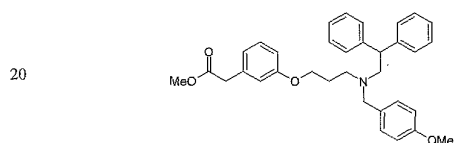
Example 18: 2-{3-{3-[[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-phenyl}acetic acid hydrochloride salt



The title compound was prepared in 56% yield from methyl {3-{3-[[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl}acetate according to the procedures of Example 17: ¹H NMR (C₆D₆N, 400MHz) δ 7.60-7.05 (m, 15 H), 7.01 (t, 1 H, J = 7.6), 6.84 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.4), 4.32 (t, 1 H, J = 7.6), 3.89 (s, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.71 (t, 2 H, J = 5.6), 3.16 (d, 2 H, J = 7.6), 2.65 (t, 2 H, J = 6.4), 1.88-1.78 (m, 2 H).

15

Example 19: Methyl {3-{3-[[2,2-diphenylethyl](4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl}acetate



A solution of methyl-[3-{3-bromopropoxy}phenyl]acetate (100 mg, 0.35 mmol) and *N*-(2,2-diphenylethyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)amine (110 mg, 0.35 mmol) in 0.70 mL of acetonitrile was treated with solid K₂CO₃ (48 mg, 0.35 mmol). The reaction was heated to reflux and stirred 15 hours. Upon cooling to room temperature, the reaction was filtered through a pad of silica gel washing with EtOAc, and the filtrate was concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1 mm plates, Merck 20 x 20 cm silica gel 60 F₂₅₄) eluting with hexanes:EtOAc (6:1) to afford 100 mg (55% yield) of title compound as a viscous oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.25-7.10 (m, 10 H), 6.98 (d, 2 H, J = 8.6), 6.84 (d, 1 H,

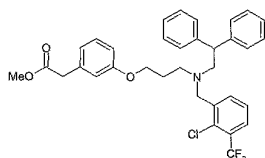
WO 02/24632

PCT/US01/27622

49

J = 7.6), 6.70 (d, 2 H, J = 8.6), 6.65 (br s, 1 H), 6.61 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.4), 4.17 (t, 1 H, J = 7.6), 3.76 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.60 (t, 2 H, J = 6.4), 3.59 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.03 (d, 2 H, J = 7.6), 2.60 (t, 2 H, J = 6.4), 1.79 (m, 2H); HPLC (Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1% HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R=2.49 min; MS (ESP+) m/e 524 (MH⁺); TLC (EtOAc:hexanes/1:1) R_f = 0.20.

Example 20: Methyl [3-{3-[[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy} phenyl]acetate

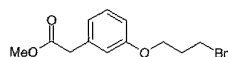


A solution of methyl [3-(3-bromopropoxy)phenyl]acetate (1.0 g, 3.48 mmole) and *N*-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,2-diphenylethanamine (1.63 g, 4.18 mmole) in 20 mL of acetonitrile was treated with potassium carbonate (0.72 g, 5.2 mmol). The reaction mixture was heated to reflux and stirred for 4 days. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel cartridge, Biotage 32-63um, 60A) with 10% EtOAc:hexanes as the eluent to afford 1.69 g (81% yield) of the title compound as a viscous oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.46-7.44 (d, 1 H, J = 7.7), 7.25-7.14 (m, 12 H), 6.91-6.84 (m, 2 H), 6.66-6.62 (m, 2 H), 4.15-4.09 (t, 1 H, J = 7.6), 3.78 (s, 1 H), 3.69-3.66 (m, 5 H), 3.59 (s, 2 H), 3.15-3.13 (d, 2 H, J = 7.7), 2.72-2.68 (t, 2 H, J = 6.6), 1.87-1.80 (m, 2 H); MS (ESP+) m/e 597 (MH⁺); TLC (hexanes:EtOAc/9:1) R_f = 0.36.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

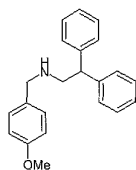
50

Example 21: Methyl [3-(3-bromopropoxy)phenyl]acetate

- 5 A solution of methyl 3-hydroxyphenylacetate (11.3 g, 0.068 mole) in 300 mL of anhydrous toluene was treated with 3-bromopropanol (12.2 g, 0.088 mol). Polymer bound triphenylphosphine (36.0 g, 0.108 mole, 3 mmol/g, Fluka Chemie) was then added, and the mixture reacted for 15 minutes. The reaction mixture was then cooled to 0°C and diisopropylazodicarboxylate (16.9 g, 0.084 mol) was added in a dropwise
- 10 fashion. After stirring at room temperature overnight, the crude reaction mixture was filtered and the solid washed with 100 mL toluene. After concentration of the filtrate in vacuo, the crude product was purified by column chromatography over silica gel (silica gel 60, EM Science) using 15% EtOAc:hexane as eluent to afford 15.8 g (81% yield) of the title compound as an oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.23–7.19 (m, 1 H), 6.85–6.7 (m, 3), 4.09–4.06 (t, 2 H, J = 5.8), 3.67 (s, 3 H), 3.67–3.56 (m, 4 H), 2.32–2.26 (p,
- 15 2 H, J = 6.0) ; MS (ESP+) *m/e* 288 (MH⁺); TLC (hexanes:EtOAc/3:1) *R_f* = 0.68. Anal. (C₁₂H₁₅O₃Br) C, H, N.

Example 22: *N*-(2,2-Diphenylethyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)amine

20



25

- A solution of 2,2-diphenethylamine (10.0 g, 50.7 mmol) and 98% p-anisaldehyde (6.17 mL, 50.7 mmol) in 80 mL of methanol and 40 mL of trimethylorthoformate was stirred at room temperature for 15 hours whereupon polymer-supported borohydride
- 30 resin (20.3 g, 55.8 mmol, 2.5 mmol/g, Aldrich) was added in one portion. After stirring at room temperature for 24 h, the reaction was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography

WO 02/24632

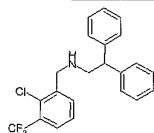
PCT/US01/27622

51

over silica gel (silica gel 60, EM Science) using EtOAc:hexane/40:60 with 1% NH₄OH as the eluent to give 13.0 g (81% yield) of the title compound as an oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.73-7.12 (m, 12 H), 4.22 (t, 1 H, J = 7.6), 3.78 (s, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 3.21 (d, 2 H, J = 7.6); HPLC (Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1% HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R=1.67 min; MS (ESP+) m/e 318 (MH⁺); TLC (hexanes:EtOAc/4:1) R_f = 0.48.

Example 23: *N*-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]-*N*-(2,2-diphenylethyl)amine

10

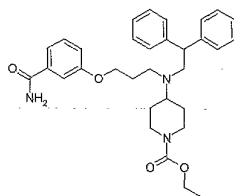


The title compound was prepared in 57% yield from 2,2-diphenethylamine and 2-chloro-3-trifluoromethylbenzaldehyde as in Example 22: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (d, 1 H, J = 8.0), 7.52 (d, 1 H, J = 7.6), 7.32-7.15 (m, 11 H), 4.20 (t, 1 H, J = 7.6), 3.94 (s, 2 H), 3.22 (d, 2 H, J = 7.6); HPLC (Waters symmetry shield, RPq 3.5 micron, 2.1 x 30 mm, 85:15/H₂O:CH₃CN with 0.1% HCOOH to 100% CH₃CN after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R=2.39 min; MS (ESP+) m/e 390 (MH⁺); TLC (hexanes:EtOAc/4:1) R_f = 0.42.

20

Example 24: Ethyl 4-[{3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl}(2,2-diphenylethyl)-amino]-1-piperidinecarboxylate

25



30

WO 02/24632

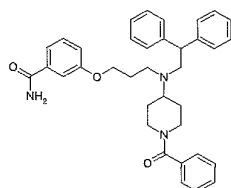
PCT/US01/27622

52

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.98 min; MS (ESP+) *m/e* 530 (MH⁺).

- 5 Example 25: 3-{3-[(1-Benzoyl-4-piperidiny)-(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-benzamide

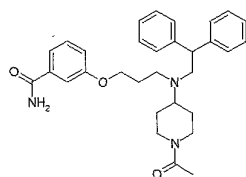
10



- The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.99 min; MS (ESP+) *m/e* 562 (MH⁺).

- 15 Example 26: 3-{3-[(1-Acetyl-4-piperidiny)-(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-benzamide

20



- 25 The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.70 min; MS (ESP+) *m/e* 500 (MH⁺).

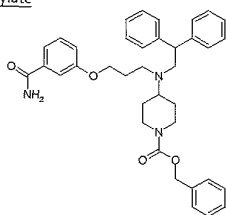
WO 02/24632

PCT/US01/27622

53

Example 27: Benzyl 4-{{3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{2,2-diphenylethyl)-amino}-1-piperidinecarboxylate

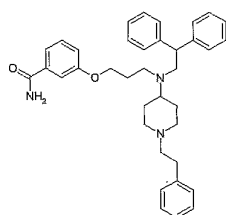
5



10 The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.26 min; MS (ESP+) *m/e* 592 (MH⁺).

Example 28: 3-{3-{{2,2-Diphenylethyl}[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]amino}-propoxy}benzamide

15



20

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.90 min; MS (ESP+) *m/e* 562 (MH⁺).

25

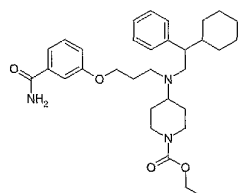
WO 02/24632

PCT/US01/27622

54

Example 29: Ethyl 4-[[3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl][2-cyclohexyl-2-phenylethyl]amino]-1-piperidinecarboxylate

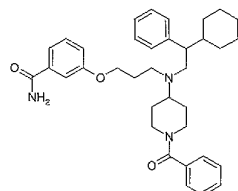
5



10 The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.19 min; MS (ESP+) m/e 536 (MH⁺).

Example 30: 3-{3-[(1-Benzoyl-4-piperidinyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]-propoxy}benzamide

15



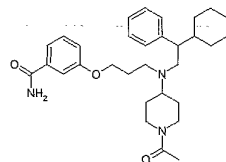
20

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.17 min; MS (ESP+) m/e 568 (MH⁺).

25

Example 31: 3-{3-[(1-Acetyl-4-piperidinyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]-propoxy}benzamide

30



WO 02/24632

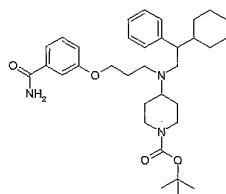
PCT/US01/27622

55

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 1.95 min; MS (ESP+) m/e 506 (MH⁺).

- 5 Example 32: *tert*-Butyl 4-[(3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl){2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate

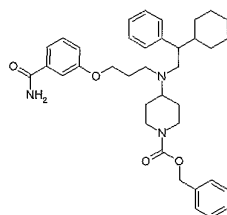
10



- The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.41 min; MS (ESP+) m/e 564 (MH⁺).

- 15 Example 33: Benzyl 4-[(3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl){2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate

20



25

- The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.41 min; MS (ESP+) m/e 598 (MH⁺).

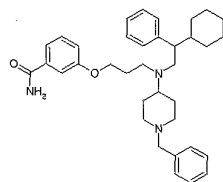
30

WO 02/24632

PCT/US01/27622

56

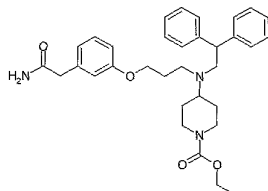
Example 34: 3-{{3-[(1-Benzyl-4-piperidinyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]-propoxy}benzamide



5

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.70 min; MS (ESP+) *m/e* 554 (MH⁺).

Example 35: Ethyl 4-[[3-[[3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy]propyl]{2,2-diphenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate



15

20

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.01 min; MS (ESP+) *m/e* 544 (MH⁺).

25

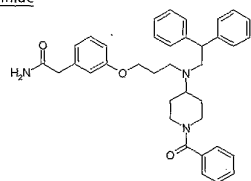
WO 02/24632

PCT/US01/27622

57

Example 36: 2-{3-[(1-Benzoyl-4-piperidinyl)(2,2-diphenylethyl)amino]-propoxy}phenyl)acetamide

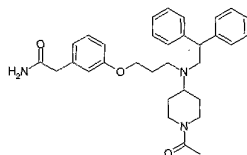
5



The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.04 min; MS (ESP+) *m/e* 576 (MH⁺).

Example 37: 2-{3-[(1-Acetyl-4-piperidinyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-phenyl)acetamide

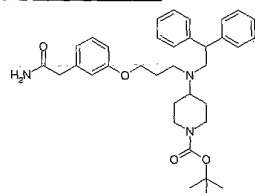
15



The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.74 min; MS (ESP+) *m/e* 514 (MH⁺).

Example 38: *tert*-Butyl 4-[(3-{3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy}propyl){2,2-diphenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate

25



30

WO 02/24632

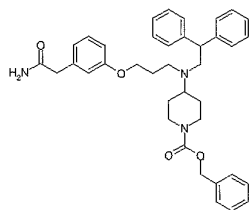
PCT/US01/27622

58

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.25 min; MS (ESP+) *m/e* 572 (MH⁺).

- 5 Example 39: Benzyl 4-[[3-[3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy]propyl]{2,2-diphenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate

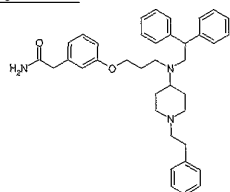
10



- 15 The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.30 min; MS (ESP+) *m/e* 606 (MH⁺).

- 20 Example 40: 2-[3-(3-{[2,2-Diphenylethyl][1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-2-amino}propoxy)phenyl]acetamide

25



- The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.67 min; MS (ESP+) *m/e* 576 (MH⁺).

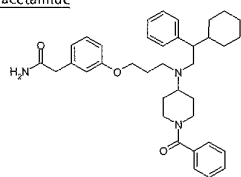
WO 02/24632

PCT/US01/27622

59

Example 41: 2-{3-[[3-[(1-Benzoyl-4-piperidiny)](2-cyclohexyl-2-phenylethyl)-amino]propoxy}phenyl)acetamide

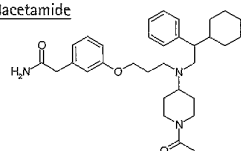
5



The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.23 min; MS (ESP+) *m/e* 582 (MH⁺).

Example 42: 2-{3-[[3-[(1-Acetyl-4-piperidiny)](2-cyclohexyl-2-phenylethyl)-amino]propoxy}phenyl)acetamide

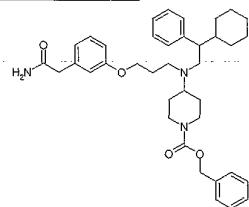
15



The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.95 min; MS (ESP+) *m/e* 520 (MH⁺).

Example 43: Benzyl-4-[[3-[[3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy]propyl]{2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]-1-piperidinecarboxylate

25



30

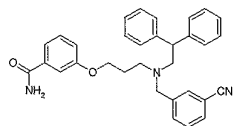
WO 02/24632

PCT/US01/27622

60

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.44 min; MS (ESP+) *m/e* 612 (MH⁺).

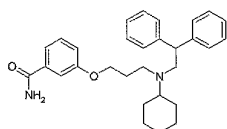
5 Example 44: 3-{3-[(3-Cyanobenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide



10

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.40 min; MS (ESP+) *m/e* 490 (MH⁺).

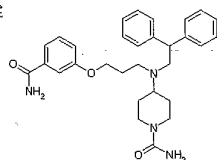
15 Example 45: 3-{3-[Cyclohexyl(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide



20

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.99 min; MS (ESP+) *m/e* 457 (MH⁺).

25 Example 46: 4-{3-[3-(Aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{(2,2-diphenylethyl)amino]-1-piperidinecarboxamide



30

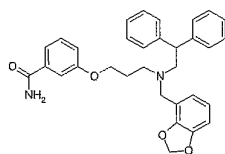
WO 02/24632

PCT/US01/27622

61

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 1.60 min; MS (ESP+) *m/e* 501 (MH⁺).

5 Example 47: 3-{3-[(1,3-Benzodioxol-4-ylmethyl)(2,2-diphenylethyl)amino]-propoxy}benzamide

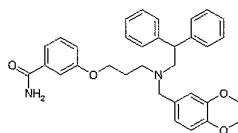


10

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.12 min; MS (ESP+) *m/e* 509 (MH⁺).

15

Example 48: 3-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide

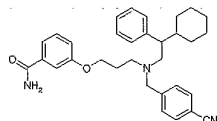


20

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.00 min; MS (ESP+) *m/e* 525 (MH⁺).

25

Example 49: 3-{3-[(4-Cyanobenzyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]-propoxy}benzamide



30

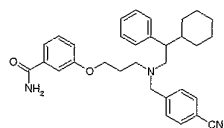
WO 02/24632

PCT/US01/27622

62

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.45 min; MS (ESP+) m/e 496 (MH⁺).

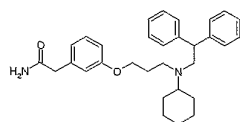
- 5 Example 50: 3-{3-[(4-Cyanobenzyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]propoxy}benzamide



10

The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.45 min; MS (ESP+) m/e 496 (MH⁺).

- 15 Example 51: 2-{3-[(3-Cyclohexyl(2,2-diphenylethyl)amino)propoxy]-phenyl}acetamide



20

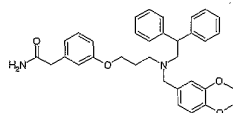
The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.07 min; MS (ESP+) m/e 471 (MH⁺).

WO 02/24632

PCT/US01/27622

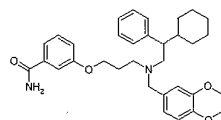
63

Example 52: 2-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-phenyl}acetamide



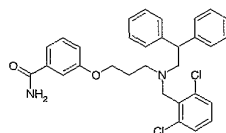
The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.06 min; MS (ESP+) m/e 539 (MH⁺).

Example 53: 3-{3-[(2-Cyclohexyl-2-phenylethyl)(3,4-dimethoxybenzyl)amino]-propoxy}benzamide



The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.62 min; MS (ESP+) m/e 531 (MH⁺).

Example 54: 3-{3-[(2,6-Dichlorobenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide



The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 3.04 min; MS (ESP+) m/e 534 (MH⁺).

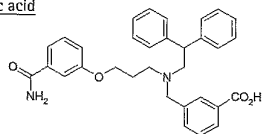
WO 02/24632

PCT/US01/27622

64

Example 55: 3- $\{[3-(\text{Aminocarbonyl})\text{phenoxy}]\text{propyl}\}\{2,2\text{-diphenylethyl}\}$ -
amino[methyl]benzoic acid

5

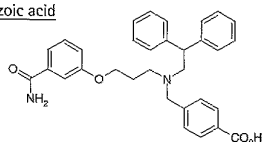


The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.00 min; MS (ESP+) m/e 509 (MH⁺).

10

Example 56: 4- $\{[3-(\text{Aminocarbonyl})\text{phenoxy}]\text{propyl}\}\{2,2\text{-diphenylethyl}\}$ -
amino[methyl]benzoic acid

15

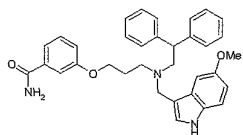


The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.05 min; MS (ESP+) m/e 509 (MH⁺).

20

Example 57: 3- $\{[2,2\text{-Diphenylethyl}]\{[5\text{-methoxy-1H-indol-3-yl}]\text{methyl}\}\text{amino}\}$ -
propoxybenzamide

25



The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.12 min; MS (ESP+) m/e 534 (MH⁺).

30

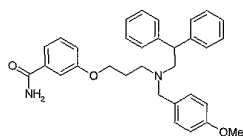
WO 02/24632

PCT/US01/27622

65

Example 58: 3-{3-[[2,2-Diphenylethyl](4-methoxybenzyl)amino]propoxy}benzamide

5

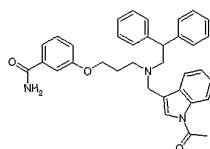


The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.10 min; MS (ESP+) m/e 495 (MH⁺).

10

Example 59: 3-{3-[[1-(Acetyl)-1H-indol-3-yl)methyl](2,2-diphenylethyl)amino]-propoxy}benzamide

15

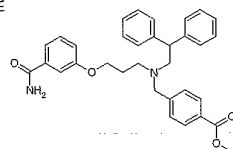


The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.27 min; MS (ESP+) m/e 546 (MH⁺).

20

Example 60: Methyl 4-{[3-{3-[(aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{2,2-diphenylethyl)-amino)methyl}benzoate

25



The title compound was prepared according to the procedures of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 2.36 min; MS (ESP+) m/e 523 (MH⁺).

30

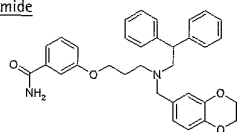
WO 02/24632

PCT/US01/27622

66

Example 61: 3-{3-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)(2,2-diphenylethyl)-amino]propoxy}benzamide

5

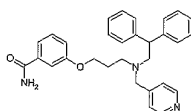


The title compound was prepared according to the procedures of **Example 4**: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.06 min; MS (ESP+) *m/e* 523 (MH⁺).

10

Example 62: 3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(4-pyridinylmethyl)amino]propoxy}benzamide

15

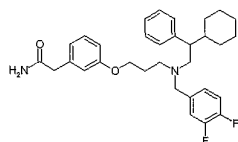


The title compound was prepared according to the procedures of **Example 4**: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.12 min; MS (ESP+) *m/e* 466 (MH⁺).

20

Example 63: 2-{3-[(2-Cyclohexyl-2-phenylethyl)(3,4-difluorobenzyl)amino]propoxy}phenylacetamide

25



The title compound was prepared according to the procedures of **Example 4**: HPLC (Waters symmetry shield, C8, 3.5 micron, 2.1 x 50 mm, 85:15/H₂O:MeOH to 100% MeOH after 4 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 2.12 min; MS (ESP+) *m/e* 521 (MH⁺).

30

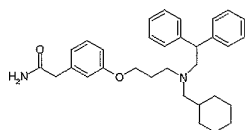
WO 02/24632

PCT/US01/27622

67

Example 64: 2-{3-{3-{(2,2-Diphenylethyl)[(6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-amino}propoxy}phenyl}acetamide

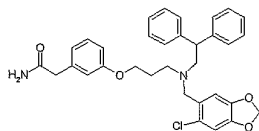
5



The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 4.04 min; MS (ESP+) m/e 557 (MH⁺).

Example 65: 2-{3-{3-{[(2,2-Diphenylethyl)(cyclohexylmethyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide

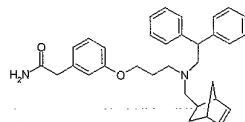
15



The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 3.56 min; MS (ESP+) m/e 485 (MH⁺).

Example 66: 2-{3-{3-{[(2,2-Diphenylethyl)(bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl)-amino]propoxy}phenyl}acetamide

25



The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 3.49 min; MS (ESP+) m/e 495 (MH⁺).

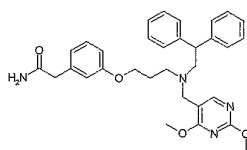
WO 02/24632

PCT/US01/27622

68

Example 67: 2-{3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(2,4-dimethoxy-5-pyrimidinyl)methyl]amino}propoxy}phenyl}acetamide

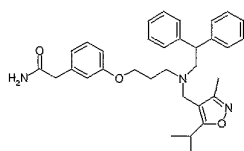
5



The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 3.45 min; MS (ESP+) *m/e* 541 (MH⁺).

Example 68: 2-{3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(5-isopropyl-3-methyl-4-isoxazoly)methyl]amino}propoxy}phenyl}acetamide

15

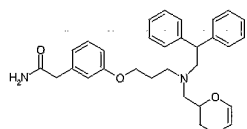


20

The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 4.45 min; MS (ESP+) *m/e* 526 (MH⁺).

Example 69: 2-{3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(3,4-dihydro-2H-pyran-2-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl}acetamide

30



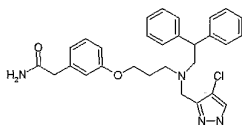
WO 02/24632

PCT/US01/27622

69

The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 3.53 min; MS (ESP+) m/e 485 (MH⁺).

- 5 Example 70: 2-(3-[(2,2-Diphenylethyl)(4-chloro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]amino)propoxy} phenyl) acetamide

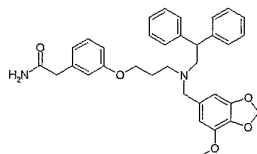


10

The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 3.43 min; MS (ESP+) m/e 503 (MH⁺).

15

- 15 Example 71: 2-(3-[(2,2-Diphenylethyl)(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]amino)propoxy} phenyl) acetamide



20

The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 3.51 min; MS (ESP+) m/e 553 (MH⁺).

25

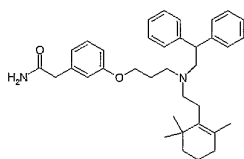
WO 02/24632

PCT/US01/27622

70

Example 72: 2-{3-[(2,2-Diphenylethyl)-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)ethyl]amino}propoxy}phenyl} acetamide

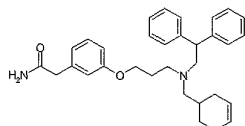
5



The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 3.97 min; MS (ESP+) m/e 540 (MH⁺).

Example 73: 2-{3-[(2,2-Diphenylethyl)-(3-cyclohexen-1-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl} acetamide

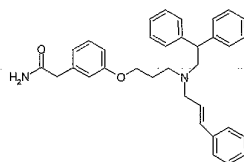
15



The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) t_R = 3.51 min; MS (ESP+) m/e 483 (MH⁺).

Example 74: 2-{3-[(2,2-Diphenylethyl)-[(2E)-3-phenyl-2-propenyl]amino]propoxy}phenyl}acetamide

25



30

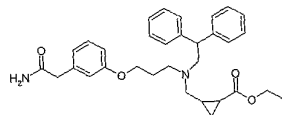
WO 02/24632

PCT/US01/27622

71

The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 3.59 min; MS (ESP+) *m/e* 505 (MH⁺).

- 5 Example 75: Ethyl 2-{{[3-[3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy]propyl]}(2,2-diphenylethyl)amino}methyl}cyclopropanecarboxylate

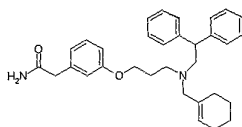


10

The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 3.35 min; MS (ESP+) *m/e* 515 (MH⁺).

15

- Example 76: 2-(3-{3-{{(2,2-diphenylethyl)}(1-cyclohexen-1-ylmethyl)amino}propoxy}phenyl) acetamide



20

The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 3.55 min; MS (ESP+) *m/e* 483 (MH⁺).

25

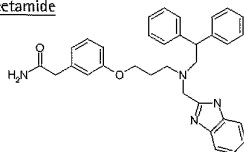
WO 02/24632

PCT/US01/27622

72

Example 77: 2-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl acetamide

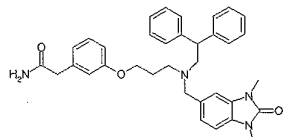
5



The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 3.77 min; MS (ESP+) *m/e* 519 (MH⁺).

Example 78: 2-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)methyl]amino}propoxy}phenyl acetamide

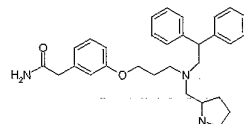
15



The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 3.41 min; MS (ESP+) *m/e* 563 (MH⁺).

Example 79: 2-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(2-pyrrolidinylmethyl)amino]propoxy}phenyl acetamide

25



The title compound was prepared according to the methods of Example 4: HPLC (Waters symmetry shield, C8 3.0 micron, 2 x 50 mm, 85:15/H₂O:CH₃OH to 100% CH₃OH after 3 min, flow rate = 0.8 mL/min) *t_R* = 3.48 min; MS (ESP+) *m/e* 472 (MH⁺).

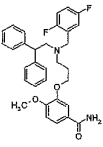
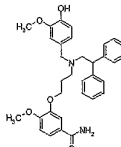
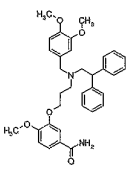
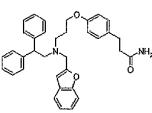
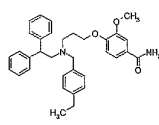
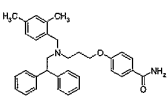
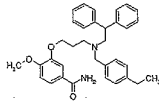
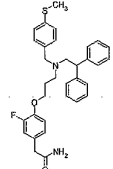
WO 02/24632

PCT/US01/27622

73

Examples 80-283

The following compounds were synthesized according to the methods of Example 4.

Ex.	Structure	t _R	MH ⁺	Ex.	Structure	t _R	MH ⁺
80		2.16	531	84		1.81	541
81		1.82	555	85		2.29	533
82		2.21	523	86		2.16	493
83		2.23	523	87		2.28	543

WO 02/24632

PCT/US01/27622

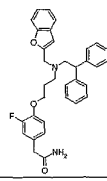
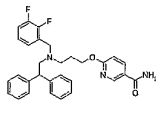
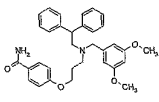
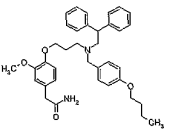
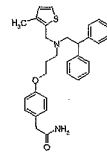
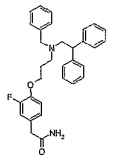
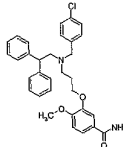
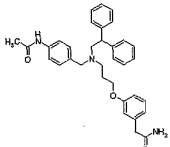
74

Ex.	Structure	t_R	MH+	Ex.	Structure	t_R	MH+
88		2.16	541	92		2.39	581
89		2.08	552	93		2.46	565
90		1.91	551	94		1.36	499
91		2.16	515	95		1.96	569

WO 02/24632

PCT/US01/27622

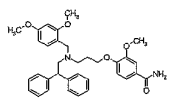
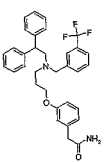
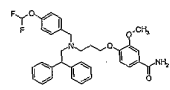
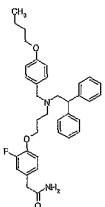
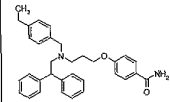
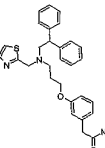
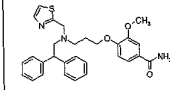
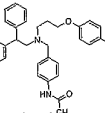
75

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
96		2.34	537	100		1.83	502
97		2.04	525	101		2.4	581
98		2.23	499	102		1.97	497
99		2.26	529	103		1.8	536

WO 02/24632

PCT/US01/27622

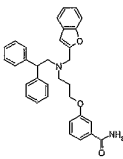
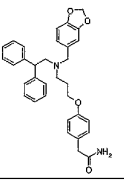
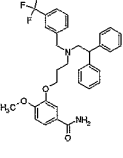
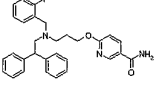
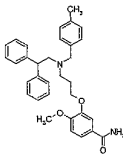
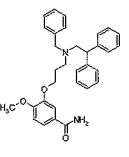
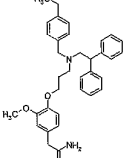
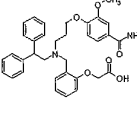
76

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
104		1.95	555	108		2.41	547
105		1.94	561	109		2.47	569
106		2.26	493	110		2.09	486
107		2.02	502	111		1.78	522

WO 02/24632

PCT/US01/27622

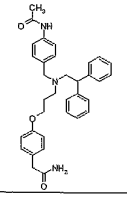
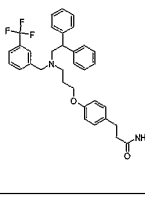
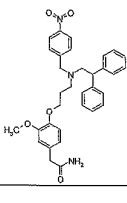
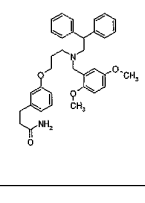
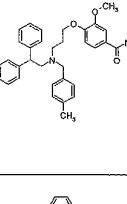
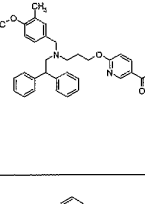
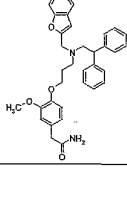
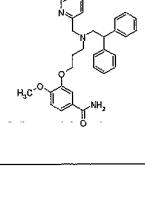
77

Ex.	Structure	t_R	MH+	Ex.	Structure	t_R	MH+
112		2.27	505	116		2	523
113		2.28	563	117		1.55	484
114		2.11	509	118		1.9	495
115		2.21	537	119		2.04	569

WO 02/24632

PCT/US01/27622

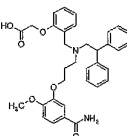
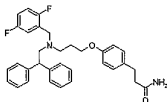
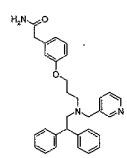
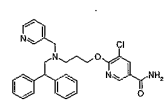
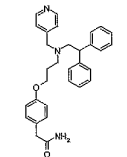
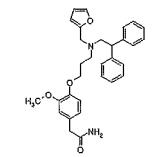
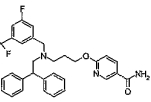
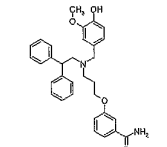
78

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
120		1.77	536	124		2.47	561
121		2.53	554	125		2.01	553
122		2.09	509	126		2.01	510
123		2.13	549	127		1.83	496

WO 02/24632

PCT/US01/27622

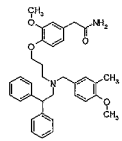
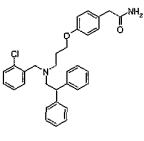
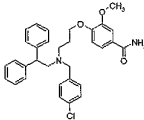
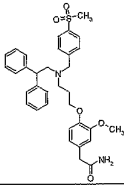
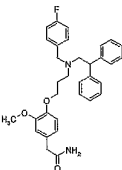
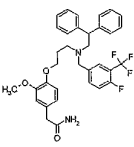
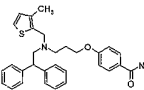
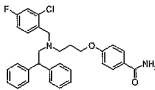
79

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
128		2.09	569	132		2.39	529
129		1.94	480	133		1.66	501
130		2.1	480	134		1.67	499
131		2.4	552	135		1.83	511

WO 02/24632

PCT/US01/27622

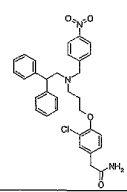
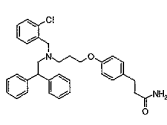
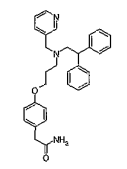
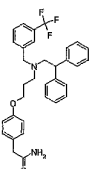
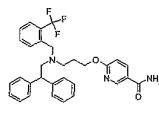
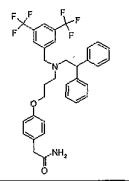
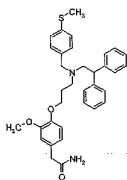
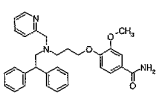
80

Ex.	Structure	t _R	MH ⁺	Ex.	Structure	t _R	MH ⁺
136		2.12	553	140		2.19	513
137		2.32	529	141		2.05	587
138		2.03	527	142		2.43	595
139		2.28	485	143		2.34	517

WO 02/24632

PCT/US01/27622

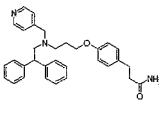
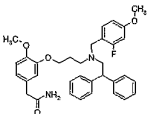
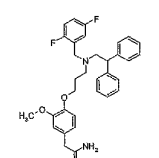
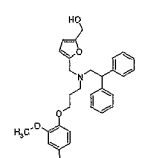
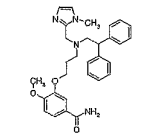
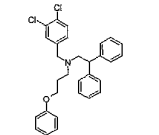
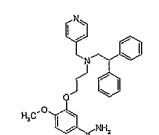
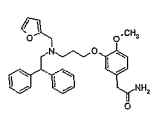
81

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
144		3.07	558	148		2.28	527
145		1.91	490	149		2.4	547
146		2.39	534	150		3.28	615
147		2.13	555	151		1.81	496

WO 02/24632

PCT/US01/27622

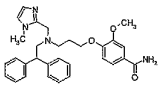
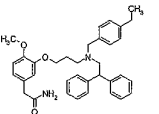
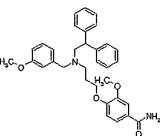
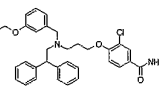
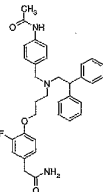
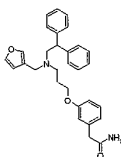
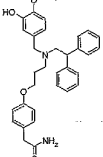
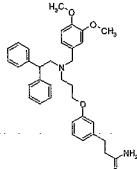
82

Ex.	Structure	t_R	MH+	Ex.	Structure	t_R	MH+
152		2.17	494	156		2.09	557
153		2.16	545	157		1.28	529
154		1.71	499	158		2.52	547
155		1.91	496	159		1.75	499

WO 02/24632

PCT/US01/27622

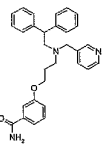
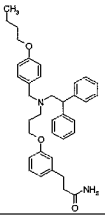
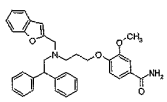
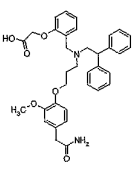
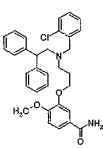
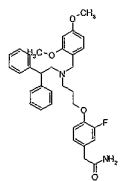
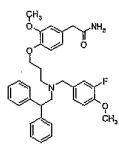
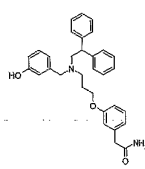
83

Ex.	Structure	t_R	MH^+	Ex.	Structure	t_R	MH^+
160		1.71	499	164		2.25	537
161		1.95	525	165		2.27	543
162		1.83	554	166		1.79	469
163		1.72	525	167		2.01	553

WO 02/24632

PCT/US01/27622

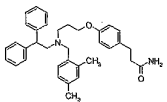
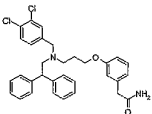
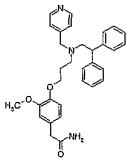
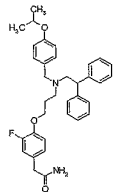
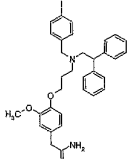
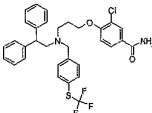
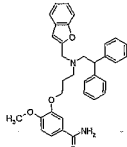
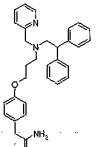
84

Ex.	Structure	t _R	MH+	Ex.	Structure	t _R	MH+
168		1.92	466	172		2.49	565
169		2.2	535	173		2.03	583
170		2.11	529	174		2.03	557
171		1.9	557	175		1.8	495

WO 02/24632

PCT/US01/27622

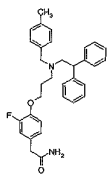
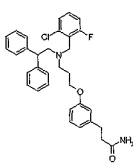
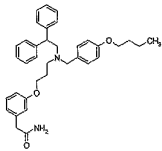
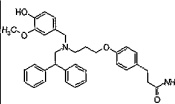
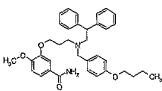
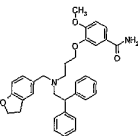
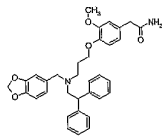
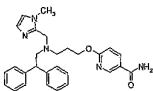
85

Ex.	Structure	t _R	MH ⁺	Ex.	Structure	t _R	MH ⁺
176		2.19	521	180		2.53	547
177		1.99	510	181		2.01	555
178		2.2	635	182		2.97	599
179		2.16	535	183		1.82	480

WO 02/24632

PCT/US01/27622

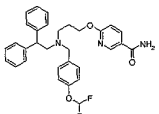
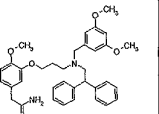
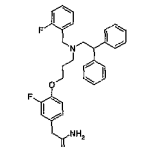
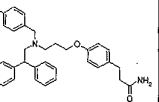
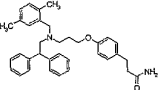
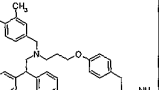
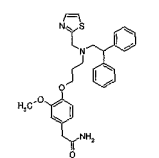
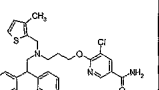
86

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
184		2.19	511	188		2.47	545
185		2.43	551	189		1.88	539
186		2.41	567	190		1.79	537
187		1.97	553	191		0.92	470

WO 02/24632

PCT/US01/27622

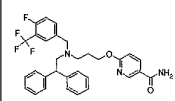
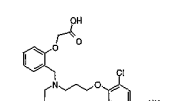
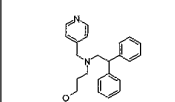
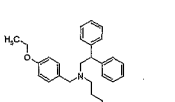
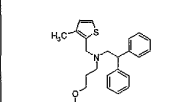
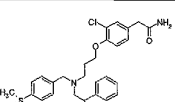
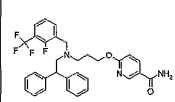
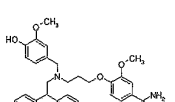
87

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
192		1.86	532	196		2.11	569
193		2.09	515	197		1.87	509
194		2.18	521	198		2.14	521
195		2.3	516	199		2.09	520

WO 02/24632

PCT/US01/27622

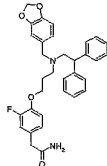
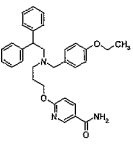
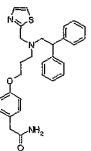
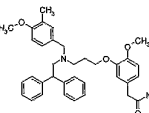
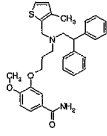
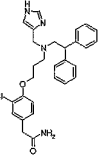
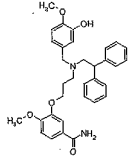
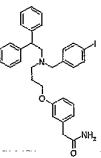
88

Ex.	Structure	t_R	MH+	Ex.	Structure	t_R	MH+
200		2.19	552	204		2.24	573
201		2.15	498	205		2.1	539
202		2.11	529	206		2.49	591
203		2.28	552	207		1.77	541

WO 02/24632

PCT/US01/27622

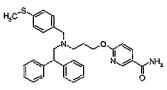
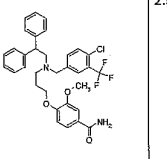
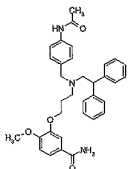
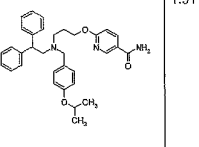
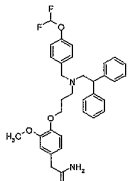
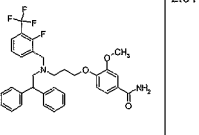
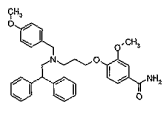
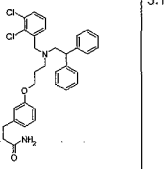
89

Ex.	Structure	t _R	MH ⁺	Ex.	Structure	t _R	MH ⁺
208		2.08	541	212		1.98	510
209		2.08	486	213		2.17	553
210		2.11	515	214		1.72	503
211		1.74	541	215		2.14	605

WO 02/24632

PCT/US01/27622

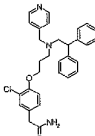
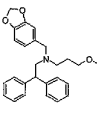
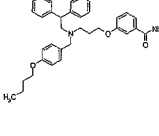
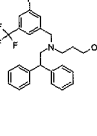
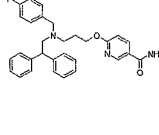
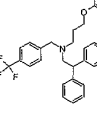
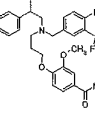
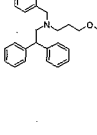
90

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
216		1.98	512	220		2.56	597
217		1.76	552	221		1.91	524
218		2.06	575	222		2.51	581
219		1.97	525	223		3.18	561

WO 02/24632

PCT/US01/27622

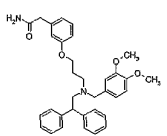
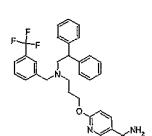
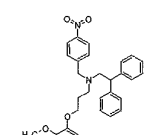
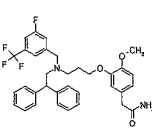
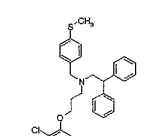
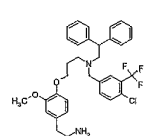
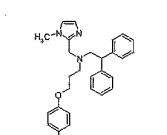
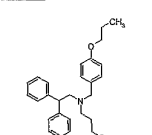
91

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
224		2.26	514	228		1.97	544
225		2.43	537	229		2.81	551
226		1.96	518	230		2.81	565
227		2.35	581	231		1.76	481

WO 02/24632

PCT/US01/27622

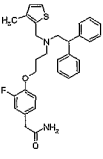
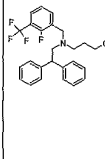
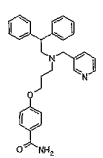
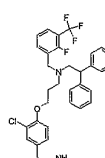
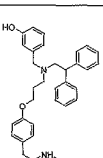
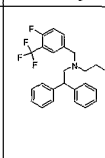
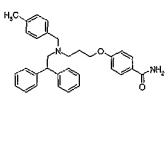
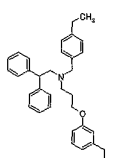
92

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
232		1.86	539	236		2.25	534
233		2.52	540	237		2.63	595
234		2.39	559	238		2.61	611
235		1.79	483	239		2.22	555

WO 02/24632

PCT/US01/27622

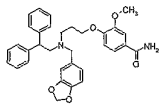
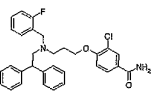
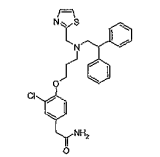
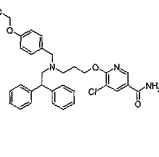
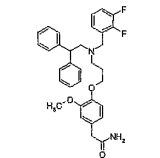
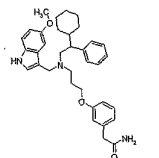
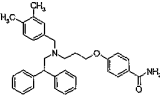
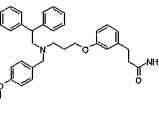
93

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
240		2.34	517	244		2.61	579
241		1.93	466	245		3.04	599
242		1.77	495	246		2.4	595
243		2.13	479	247		2.33	521

WO 02/24632

PCT/US01/27622

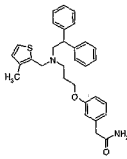
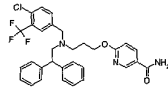
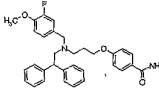
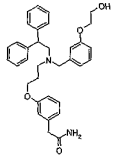
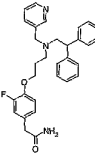
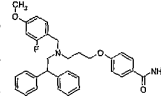
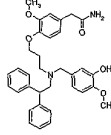
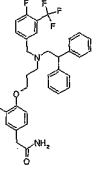
94

Ex.	Structure	t _R	MH+	Ex.	Structure	t _R	MH+
248		1.97	539	252		2.31	517
249		2.74	520	253		2.1	544
250		2.15	545	254		2.35	554
251		2.08	493	255		1.88	553

WO 02/24632

PCT/US01/27622

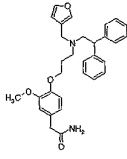
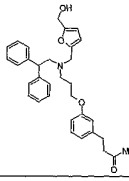
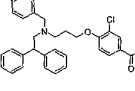
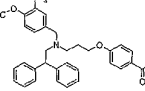
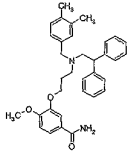
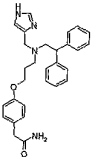
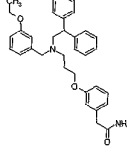
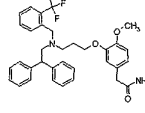
95

Ex.	Structure	t_R	MH+	Ex.	Structure	t_R	MH+
256		2.23	499	260		2.37	568
257		2.02	513	261		1.64	539
258		1.99	498	262		1.87	513
259		1.8	555	263		2.82	599

WO 02/24632

PCT/US01/27622

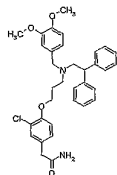
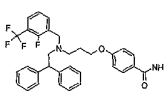
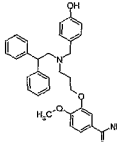
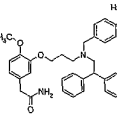
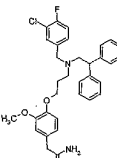
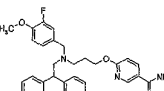
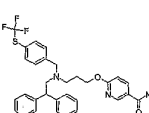
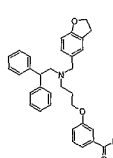
96

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
264		1.65	499	268		1.65	513
265		2.66	625	269		2.04	509
266		2.09	523	270		0.75	469
267		2.08	523	271		2.66	577

WO 02/24632

PCT/US01/27622

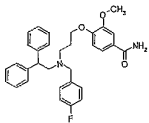
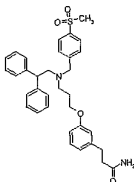
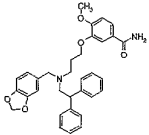
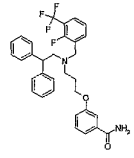
97

Ex.	Structure	t_R	MH^+	Ex.	Structure	t_R	MH^+
272		2.08	573	276		2.68	551
273		1.8	511	277		2.03	587
274		2.2	561	278		1.67	514
275		2.23	566	279		1.8	507

WO 02/24632

PCT/US01/27622

98

Ex.	Structure	tr	MH+	Ex.	Structure	tr	MH+
280		2.08	513	282		2.32	571
281		2	539	283		2.62	551

WO 02/24632

PCT/US01/27622

99

SEQUENCE LISTING

<110> Glaxo Group Limited
5
<120> Chemical Compounds

<130> PU4191
10
<140> to be assigned
<141> 2001-09-06

<150> 60/233,144
15
<151> 2000-09-18

<160> 5

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0
20
<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
25
<220>
<223> modified polyhistidine tag

<400> 1
30 Met Lys Lys Gly His His His His His His Gly
1 5 10

<210> 2
35
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
40
<223> biotinylated peptide comprising amino acids
675-699 of SRC-1

WO 02/24632

PCT/US01/27622

100

<400> 2
Cys Pro Ser Ser His Ser Ser Leu Thr Glu Arg His Lys Ile Leu His
1 5 10 15
Arg Leu Leu Gln Glu Gly Ser Pro Ser
5 20 25

<210> 3
<211> 24
10 <212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
15 <223> mouse ABC1 (X75926) forward primer

<400> 3
aagggtttct ttgtcagat tgtc 24

<210> 4
20 <211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
25 <223> mouse ABC1 (X75926) reverse primer

<400> 4
tgccaaaggg tggcaca 17

<210> 5
30 <211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
35 <223> mouse ABC1 (X75926) probe oligo

<400> 5
ccagctgtct ttgtttgcat tgccc 25

WO 02/24632

PCT/US01/27622

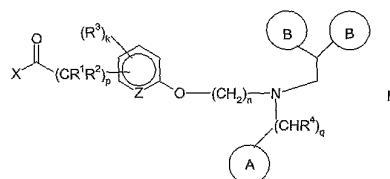
101

CLAIMS

That Which is Claimed Is:

1. A compound of formula (I):

5



10

wherein:

X is OH or NH₂;

p is 0-6;

each R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the

15

group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and C₁-ethioalkyl;

Z is CH or N;

when Z is CH, k is 0-4;

when Z is N, k is 0-3;

each R³ is the same or different and is independently selected from the group

20

consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, -S(O)_aR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, COOR⁶, R¹⁰COOR⁶, OR¹⁰COOR⁶, CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁶, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, 5-6 membered heterocycle, nitro, and cyano;

a is 0, 1 or 2;

R⁶ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and

25

C₂-alkenyl;each R⁷ and R⁸ are the same or different and are each independently selectedfrom the group consisting of H, C₁-alkyl, C₂-alkenyl,C₃-alkynyl;R⁸ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl and -NR⁷R⁸;

30

R¹⁰ is C₁-alkyl;

n is 2-8;

q is 0 or 1;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

102

R⁴ is selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkenyl, and alkenyloxy;

Ring A is selected from the group consisting of C₃-cycloalkyl, aryl, 4-8 membered heterocycle, and 5-6 membered heteroaryl;

each ring B is the same or different and is independently selected from the group

- 5 consisting of C₃-cycloalkyl and aryl; and
pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein X is OH.
- 10 3. The compound according to any of claims 1-2, wherein p is 0 or 1.
4. The compound according to any of claims 1-2, wherein p is 1.
5. The compound according to any of claims 1-4, wherein each R¹ and R²
- 15 are the same or different and are each independently selected from the group
consisting of H and C₁-alkyl.
6. The compound according to any of claims 1-4, wherein R¹ and R² are
each H.
- 20 7. The compound according to any of claims 1-6, wherein Z is CH.
8. The compound according to any of claims 1-7, wherein k is 0.
- 25 9. The compound according to any of claims 1-8, wherein R³ is selected
from the group consisting of halo and C₁-alkoxy.
10. The compound according to any of claims 1-9, wherein n is 2-4.
- 30 11. The compound according to any of claims 1-9, wherein q is 1.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

103

12. The compound according to any of claims 1-11, wherein R⁴ is H or C₁-alkyl.
13. The compound according to any of claims 1-12, wherein Ring A is aryl.
14. The compound according to any of claims 1-13, wherein Ring A is phenyl optionally substituted from 1 to 5 times with a substituent selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁶, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano.
15. The compound according to any of claims 1-13, wherein Ring A is phenyl optionally substituted from 1 to 5 times with a substituent selected from the group consisting of halo, C₁-alkyl, C₁-alkoxy, and S(O)_nR⁶.
16. The compound according to any of claims 1-13, wherein Ring A is phenyl optionally substituted from 1 to 5 times with a substituent selected from the group consisting of F, Cl, -CF₃, -OCH₃, and -OCF₃.
17. The compound according to any of claims 1-16 wherein both Rings B are phenyl optionally substituted from 1 to 5 times with a substituent selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁶, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano.
18. The compound according to any of claims 1-16 wherein both Rings B are cyclohexyl optionally substituted from 1 to 10 times with a substituent selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁶, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

104

19. The compound according to any of claims 1-16 wherein one Ring B is phenyl optionally substituted from 1 to 5 times with a substituent selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano and the other Ring B is cyclohexyl optionally substituted from 1 to 10 times with a substituent selected from the group consisting of halo, -OH, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₁-alkoxy, C₂-alkenyloxy, S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -COR⁶, -COOR⁶, -R¹⁰COOR⁶, -OR¹⁰COOR⁶, -CONR⁷R⁸, -OC(O)R⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -OR¹⁰NR⁷R⁸, nitro, and cyano.
20. A compound selected from the group consisting of:
- 2-{3-[[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl) acetamide,
- 2-{3-[[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-phenyl)acetic acid,
- 3-{2-[[2,2-diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide,
- 3-{2-[[2,2-diphenylethyl)-(4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl)acetic acid,
- 2-{3-[[2,2-diphenylethyl](2-fluoro-4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide,
- 2-{3-[[2,4-dimethoxybenzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl) acetamide,
- 2-{3-[[2,2-diphenylethyl](4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl)amino]propoxy}phenyl) acetamide,
- 2-{3-[[2,2-diphenylethyl](3-(trifluoromethoxy)benzyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide,
- 2-{3-[[2,2-diphenylethyl](3-fluoro-4-methoxybenzyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide,
- 2-{3-[[2,5-dimethoxybenzyl](2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl) acetamide,
- 2-{3-[[2,2-diphenylethyl](3-(trifluoromethyl)benzyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide,
- 2-{3-[[2,2-diphenylethyl](2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl)amino]propoxy}phenyl) acetamide;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

105

- Ethyl 4-[[3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl]{2,2-diphenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
- 3-{3-[(1-Benzoyl-4-piperidinyl)-(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
- 3-{3-[(1-Acetyl-4-piperidinyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
- 5 Benzyl 4-[[3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl]{2,2-diphenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
- 3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]amino}propoxy}benzamide;
- Ethyl 4-[[3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl]{2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
- 10 3-{3-[(1-Benzoyl-4-piperidinyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]propoxy}-benzamide;
- 3-{3-[(1-Acetyl-4-piperidinyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]propoxy}-benzamide;
- tert*-Butyl 4-[[3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl]{2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
- 15 Benzyl 4-[[3-[3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl]{2-cyclohexyl-2-phenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
- 3-{3-[(1-Benzyl-4-piperidinyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]propoxy}-benzamide;
- 20 Ethyl 4-[[3-[3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy]propyl]{2,2-diphenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
- 2-{3-[3-[(1-Benzoyl-4-piperidinyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl)-acetamide;
- 2-{3-[3-[(1-Acetyl-4-piperidinyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl)-acetamide;
- 25 *tert*-Butyl 4-[[3-[3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy]propyl]{2,2-diphenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
- Benzyl 4-[[3-[3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy]propyl]{2,2-diphenylethyl}amino]-1-piperidinecarboxylate;
- 30 2-[3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]amino}propoxy]phenyl]-acetamide;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

106

- 2-(3-{3-[(1-Benzoyl-4-piperidinyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]propoxy}-phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(1-Acetyl-4-piperidinyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]propoxy}-phenyl)acetamide;
- 5 Benzyl-4-[[3-{3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy]propyl}{2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]-1-piperidinecarboxylate;
- 3-{3-[(3-Cyanobenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
- 3-{3-[Cyclohexyl(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
- 4-[[3-{3-(Aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{2,2-diphenylethyl)amino]-1-
- 10 piperidinecarboxamide;
- 3-{3-[(1,3-Benzodioxol-4-ylmethyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
- 3-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
- 3-{3-[(4-Cyanobenzyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
- 3-{3-[(4-Cyanobenzyl)(2-cyclohexyl-2-phenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
- 15 2-(3-{3-[Cyclohexyl(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 3-{3-[(2-Cyclohexyl-2-phenylethyl)(3,4-dimethoxybenzyl)amino]propoxy}benzamide;
- 3-{3-[(2,6-Dichlorobenzyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
- 3-[[3-{3-(Aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{2,2-diphenylethyl)amino]methyl}benzoic
- 20 acid;
- 4-[[3-{3-(Aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{2,2-diphenylethyl)amino]methyl}benzoic acid;
- 3-(3-{(2,2-Diphenylethyl)[(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)methyl]amino}propoxy)-benzamide;
- 25 3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(4-methoxybenzyl)amino]propoxy}benzamide;
- 3-{3-[[[1-Acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]{2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}benzamide;
- Methyl 4-[[3-{3-(aminocarbonyl)phenoxy]propyl}{2,2-diphenylethyl)amino]methyl}-benzoate;
- 3-{3-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)(2,2-diphenylethyl)amino]propoxy}-
- 30 benzamide;
- 3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(4-pyridinylmethyl)amino]propoxy}benzamide;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

107

- 2-(3-{3-[(2-Cyclohexyl-2-phenylethyl)(3,4-difluorobenzyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-(2,2-Diphenylethyl)[[(6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]amino]propoxy}-phenyl)acetamide;
- 5 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(cyclohexylmethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl)amino]propoxy}-phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(2,4-dimethoxy-5-pyrimidinyl)methyl]amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 10 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(5-isopropyl-3-methyl-4-isoxazolyl)methyl]amino]-propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(3,4-dihydro-2H-pyran-2-ylmethyl)amino]propoxy}-phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(4-chloro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]amino]propoxy}-phenyl)acetamide;
- 15 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)[[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]amino]-propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)ethyl]amino]-propoxy}phenyl)acetamide;
- 20 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(3-cyclohexen-1-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-{2,2-Diphenylethyl)[(2E)-3-phenyl-2-propenyl]amino}propoxy}phenyl)acetamide;
- Ethyl 2-[[{3-{3-(2-amino-2-oxoethyl)phenoxy}propyl}{2,2-diphenylethyl]amino]-methyl]cyclopropanecarboxylate;
- 25 2-(3-{3-[(2,2-diphenylethyl)(1-cyclohexen-1-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;
- 30 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)[(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)methyl]amino]propoxy}phenyl)acetamide; and
- 2-(3-{3-[(2,2-Diphenylethyl)(2-pyrrolidinylmethyl)amino]propoxy}phenyl)acetamide;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

108

and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

21. 2-{3-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl](2,2-diphenylethyl)amino}propoxy}phenyl}acetic acid and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.
22. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-21.
23. The pharmaceutical composition according to claim 24 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
24. A method for the prevention or treatment of an LXR mediated disease or condition comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-21.
25. The method according to claim 24, wherein said LXR mediated disease or condition is cardiovascular disease.
26. The method according to claim 24, wherein said LXR mediated disease or condition is atherosclerosis.
27. A method for increasing reverse cholesterol transport, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-21.
28. A method for inhibiting cholesterol absorption, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-21.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

109

29. A method for increasing HDL-cholesterol, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-21.
- 5 30. A method for decreasing LDL-cholesterol, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-21.
31. A radiolabeled compound according to any of claims 1-21.
- 10 32. The radiolabeled compound of claim 32, wherein said compound is tritiated.
33. A method for identifying compounds which interact with LXR, said method comprising the step of specifically binding the radiolabeled compound of claim 31 to the ligand binding domain of LXR.
- 15 34. The method according to claim 33, further comprising the step of adding a compound to be tested, and measuring any decrease in the specific binding of the radiolabeled compound.
- 20 35. A method for identifying compounds which upregulate expression of ABC1, said method comprising the step of specifically binding the radiolabeled compound of claim 31 to the ligand binding domain of LXR.
- 25 36. A compound identified using the method of claim 33.
37. A method for the treatment or prevention of an LXR mediated disease or condition, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound which is identified by the method of claim 33.
- 30

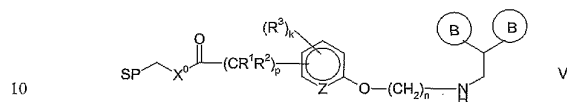
WO 02/24632

PCT/US01/27622

110

38. A method for the treatment or prevention of cardiovascular disease, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound which is identified by the method of claim 33.

- 5 39. A process for preparing a compound according to any of claims 1-21, said process comprising reacting a solid phase-bound compound of formula (V):



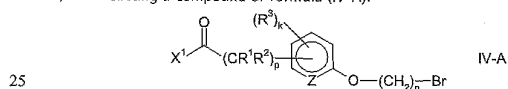
wherein SP is solid phase and X^0 is -O- or -NH-;
with a compound of formula (VIII):



40. The process according to claim 39 further comprising the step of cleaving the compound of formula (I) from the solid phase.

- 20 41. A process for preparing a compound according to any of claims 1-21, said process comprising the steps of:

a) reacting a compound of formula (IV-A):



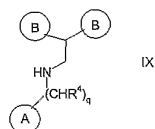
wherein X^1 is OR^{16} or NH_2 , where R^{16} is a protecting group;

WO 02/24632

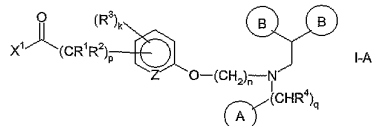
PCT/US01/27622

111

with a compound of formula (IX):



to prepare a compound of formula (I-A):

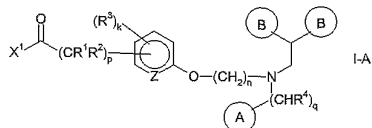


and

b) in the embodiment wherein X^1 is OR^{16} , saponifying the compound of formula (I-A) to produce the compound of formula (I).

42. The process according to any of claims 39-41 further comprising the step of converting a compound of formula (I) to a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

43. A compound of formula I-A:



wherein:

X^1 is OR^{16} or NH_2 , where R^{16} is a protecting group;

p is 0-6;

each R^1 and R^2 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, C₁-alkyl, C₁-alkoxy and C₁-thioalkyl;

Z is CH or N;

when Z is CH, k is 0-4;

when Z is N, k is 0-3;

WO 02/24632

PCT/US01/27622

112

- each R^3 is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, $-OH$, C_1 -alkyl, C_2 -alkenyl, C_1 -alkoxy, C_2 -alkenyloxy, $-S(O)_aR^6$, $-NR^7R^8$, $-COR^6$, $COOR^6$, $R^{10}COOR^6$, $OR^{10}COOR^6$, $CONR^7R^8$, $-OC(O)R^6$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-OR^{10}NR^7R^8$, 5-6 membered heterocycle, nitro, and cyano;
- 5 a is 0, 1 or 2;
- R^6 is selected from the group consisting of H, C_1 -alkyl, C_1 -alkoxy and C_2 -alkenyl;
- each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, C_1 -alkyl, C_2 -alkenyl,
- 10 C_3 -alkynyl;
- R^9 is selected from the group consisting of H, C_1 -alkyl and $-NR^7R^8$;
- R^{10} is C_1 -alkyl;
- n is 2-8;
- q is 0 or 1;
- 15 R^4 is selected from the group consisting of H, C_1 -alkyl, C_1 -alkenyl, and alkenyloxy;
- Ring A is selected from the group consisting of C_3 -cycloalkyl, aryl, 4-8 membered heterocycle, and 5-6 membered heteroaryl;
- each ring B is the same or different and is independently selected from the group consisting of C_3 -cycloalkyl and aryl; and
- 20 pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.
44. A compound according to any of claims 1-21 for use in therapy.
45. A compound according to any of claims 1-21 for use in the prevention
- 25 or treatment of an LXR mediated disease or condition.
46. A compound according to any of claims 1-21 for use in the prevention or treatment of cardiovascular disease.
- 30 47. A compound according to any of claims 1-21 for use in the prevention or treatment of atherosclerosis.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

113

48. A compound according to any of claims 1-21 for increasing reverse cholesterol transport.
49. A compound according to any of claims 1-21 for inhibiting cholesterol
5 absorption.
50. A compound according to any of claims 1-21 for increasing HDL-cholesterol.
- 10 51. A compound according to any of claims 1-21 for decreasing LDL-cholesterol.
52. Use of a compound according to any of claims 1-21 for the preparation of a medicament for the prevention or treatment of an LXR mediated disease or
15 condition.
53. Use of a compound according to any of claims 1-21 for the preparation of a medicament for the prevention or treatment of cardiovascular disease.
- 20 54. Use of a compound according to any of claims 1-21 for the preparation of a medicament for the prevention or treatment of atherosclerosis.
55. Use of a compound according to any of claims 1-21 for the preparation of a medicament for increasing reverse cholesterol transport.
25
56. Use of a compound according to any of claims 1-21 for the preparation of a medicament for inhibiting cholesterol absorption.
57. Use of a compound according to any of claims 1-21 for the preparation
30 of a medicament for increasing HDL-cholesterol.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

114

58. Use of a compound according to any of claims 1-21 for the preparation of a medicament for decreasing LDL-cholesterol.

59. A pharmaceutical composition comprising a compound according to
5 any of claims 1-21 for use in the prevention or treatment of an LXR mediated disease or condition.

WO 02/24632

PCT/US01/27622

1

SEQUENCE LISTING

<110> Glaxo Group Limited

<120> Chemical Compounds

5

<130> PU4191

<140> to be assigned

10 <141> concurrently herewith

<150> 60/233,144

<151> 2000-09-18

15 <160> 5

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

20 <211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

25 <223> modified polyhistidine tag

<400> 1

Met Lys Lys Gly His His His His His His Gly

1 5 10

30

<210> 2

<211> 25

<212> PRT

35 <213> Artificial Sequence

WO 02/24632

PCT/US01/27622

2

<220>
<223> biotinylated peptide comprising amino acids
675-699 of SRC-1

5

<400> 2
Cys Pro Ser Ser His Ser Ser Leu Thr Glu Arg His Lys Ile Leu His
1 5 10 15
Arg Leu Leu Gln Glu Gly Ser Pro Ser
10 20 25

<210> 3
<211> 24
15 <212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> mouse ABC1 (X75926) forward primer

20

<400> 3
aagggtttct ttgctcagat tgtc 24

<210> 4
25 <211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
30 <223> mouse ABC1 (X75926) reverse primer

<400> 4
tgccaaaggg tggcaca 17

35 <210> 5
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

WO 02/24632

PCT/US01/27622

3

<220>

<223> mouse ABC1 (X75926) probe oligo

5 <400> 5

ccagctgtct ttgtttgcat tgccc

25

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/024632 A3(51) International Patent Classification: C07C 235/34
217/58, 217/22, 235/46, C07D 209/16, 213/38, 211/26,
261/08, A61K 31/165, 31/19, 31/33, A61P 9/10Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park,
NC 27709 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/27622

(74) Agents: LEVY, David, J et al.: GlaxoSmithKline, Five
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC
27709 (US).(22) International Filing Date:
6 September 2001 (06.09.2001)(81) Designated States (national): 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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/233,144 18 September 2000 (18.09.2000) US(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IL,
IT, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

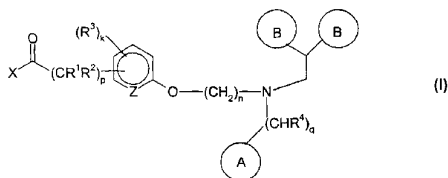
(75) Inventors/Applicants (for US only): COLLINS, Jon,
Loren [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive,
PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US);
FIVUSH, Adam, M [US/US]; 12023 Quarry Court, Fish-
ers, IN 46038 (US); MALONEY, Patrick, Reed [US/US];
GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, NC 27709 (US); STEWART,
Eugene, L [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive,
PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US);
WILLSON, Timothy, Mark [GB/US]; GlaxoSmithKline,

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
11 July 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED AMINOPROPOXYARYL DERIVATIVES USEFUL AS AGONISTS FOR LXR



(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (I), wherein all variables are as defined herein, and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof. The compounds of formula (I) are useful as LXR agonists.

WO 02/024632 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/27622
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C235/34 C07C217/58 C07C217/22 C07C235/46 C07D209/16 C07D213/38 C07D211/26 C07D261/08 A61K31/165 A61K31/19 A61K31/33 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) EP0-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 558 062 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 1 September 1993 (1993-09-01) page 2; claim 1; table 4	1,52-59
A,P	WO 00 54759 A (TULARIK INC) 21 September 2000 (2000-09-21) abstract; figure 1	1,52-59
A,P	WO 01 60818 A (TULARIK INC) 23 August 2001 (2001-08-23) claims 1-27	1,52-59
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ 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 citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 April 2002		Date of mailing of the international search report 18/04/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rufet, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

International Application No. PCT/US 01 27622

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-19, 22, 23, 31, 32, 36, 39-59 all partly

Present claims 1-19, 22, 23, 31, 32, 36, 39-59 relate to an extremely large number of possible compounds, methods, processes or pharmaceutical compositions. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds, methods, processes or pharmaceutical compositions claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds according to formula (I) of claim 1 with the following restriction:

n is 3 and B = phenyl or cyclohexyl.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No.
 PCT/US 01/27622

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0558062	A	01-09-1993	AT 152712 T 15-05-1997
			CA 2090283 A1 29-08-1993
			DE 69310413 D1 12-06-1997
			DE 69310413 T2 02-10-1997
			DK 558062 T3 02-06-1997
			EP 0558062 A2 01-09-1993
			ES 2103989 T3 01-10-1997
			GR 3023344 T3 29-08-1997
			JP 3162532 B2 08-05-2001
			JP 6056744 A 01-03-1994
			JP 2000086635 A 28-03-2000
			KR 187325 B1 15-05-1999
			US 5378716 A 03-01-1995
			US 5536736 A 16-07-1996
			US 5703099 A 30-12-1997
			US 5935985 A 10-08-1999
WO 0054759	A	21-09-2000	AU 3627300 A 04-10-2000
			EP 1161233 A2 12-12-2001
			WO 0054759 A2 21-09-2000
			US 6316503 B1 13-11-2001
WO 0160818	A	23-08-2001	WO 0160818 A1 23-08-2001
			AU 3596000 A 27-08-2001

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 31/341
 A 6 1 K 31/343
 A 6 1 K 31/351
 A 6 1 K 31/357
 A 6 1 K 31/36
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/417
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/4468
 A 6 1 K 31/513
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 43/00
 C 0 7 C 235/34
 C 0 7 C 235/46
 C 0 7 C 255/58
 C 0 7 C 317/32
 C 0 7 C 323/32
 C 0 7 D 207/09
 C 0 7 D 209/14
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 213/36
 C 0 7 D 213/74
 C 0 7 D 213/78
 C 0 7 D 231/16
 C 0 7 D 233/64
 C 0 7 D 235/14
 C 0 7 D 235/26
 C 0 7 D 239/52
 C 0 7 D 261/08
 C 0 7 D 277/28
 C 0 7 D 307/52
 C 0 7 D 307/79
 C 0 7 D 307/81
 C 0 7 D 309/20
 C 0 7 D 317/58
 C 0 7 D 319/18

A 6 1 K 31/341
 A 6 1 K 31/343
 A 6 1 K 31/351
 A 6 1 K 31/357
 A 6 1 K 31/36
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/417
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/4468
 A 6 1 K 31/513
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 43/00
 C 0 7 C 235/34
 C 0 7 C 235/46
 C 0 7 C 255/58
 C 0 7 C 317/32
 C 0 7 C 323/32
 C 0 7 D 207/09
 C 0 7 D 209/14
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 213/36
 C 0 7 D 213/74
 C 0 7 D 213/78
 C 0 7 D 231/16
 C 0 7 D 233/64
 C 0 7 D 235/14
 C 0 7 D 235/26
 C 0 7 D 239/52
 C 0 7 D 261/08
 C 0 7 D 277/28
 C 0 7 D 307/52
 C 0 7 D 307/79
 C 0 7 D 307/81
 C 0 7 D 309/20
 C 0 7 D 317/58
 C 0 7 D 319/18

1 0 1

1 0 5

A

C O 7 D 333/20

C O 7 D 333/20

(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,GQ,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,PH,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 100086405

弁理士 河宮 治

(74)代理人 100081422

弁理士 田中 光雄

(72)発明者 ジョン・ローレン・コリンズ

アメリカ合衆国27709ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ピーオー・ボックス13398、ファイブ・ムーア・ドライブ、グラクソスミスクライン

(72)発明者 アダム・エム・フィブッシュ

アメリカ合衆国46038インディアナ州フィッシャーズ、クオリー・コート12023番

(72)発明者 パトリック・リード・マロニー

アメリカ合衆国27709ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ピーオー・ボックス13398、ファイブ・ムーア・ドライブ、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ユージーン・エル・スチュアート

アメリカ合衆国27709ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ピーオー・ボックス13398、ファイブ・ムーア・ドライブ、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ティモシー・マーク・ウィルソン

アメリカ合衆国27709ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、ピーオー・ボックス13398、ファイブ・ムーア・ドライブ、グラクソスミスクライン

Fターム(参考) 4C022 CA01 KA01

4C023 CA01

4C033 AD06

4C037 HA13 HA23 PA01 PA09

4C054 AA02 CC09 DD01 EE01 FF30

4C055 AA01 BA01 BA02 BA27 BA42 BB04 BB08 BB10 CA01 CA58

DA01 DA27 DB04 DB08

4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA14

4C062 BB09

4C069 AA06

4C084 AA17 ZA36 ZA45 ZC33 ZC41

4C086 AA01 AA03 BA03 BA06 BA07 BA13 BA15 BB02 BC04 BC13

BC17 BC21 BC36 BC38 BC39 BC42 BC43 BC67 BC82 MA01

MA02 MA04 MA05 NA14 ZA36 ZA45 ZC33 ZC41

4C204 BB01 BB09 CB03 DB13 EB02 FB01 FB20 GB01

4C206 AA01 AA03 DA23 DB15 DB22 DB43 GA09 GA22 HA14 KA01

MA02 MA05 NA14 ZA36 ZA45 ZC33 ZC41

4H006 AA01 AB23 BJ20 BJ30 BJ50 BM10 BM30 BM71 BN30 BP30

BS10 BS30 BT22 BT32 BU26 BU32 BU42 BU46 BV21 BV25

BV71 QN30 TA02 TA04 TB04