

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5082033号
(P5082033)

(45) 発行日 平成24年11月28日(2012.11.28)

(24) 登録日 平成24年9月14日(2012.9.14)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 213/64	(2006.01)	C O 7 D 213/64	C S P
A 6 1 K 31/4418	(2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/443	(2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/4436	(2006.01)	A 6 1 K 31/4436	

請求項の数 34 (全 374 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-559988 (P2003-559988)
(86) (22) 出願日	平成14年12月20日 (2002.12.20)
(65) 公表番号	特表2005-536450 (P2005-536450A)
(43) 公表日	平成17年12月2日 (2005.12.2)
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/041306
(87) 国際公開番号	W02003/059884
(87) 国際公開日	平成15年7月24日 (2003.7.24)
審査請求日	平成17年12月19日 (2005.12.19)
(31) 優先権主張番号	60/342,707
(32) 優先日	平成13年12月21日 (2001.12.21)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	312005304
	エグゼリクシス パテント カンパニー エルエルシー アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 83-0511, サウス サンフランシ スコ, イースト グランド アベニュー 210
(74) 代理人	100107489
	弁理士 大塩 竹志
(72) 発明者	ペイン, クリストファー ディー. アメリカ合衆国 カリフォルニア 921 17, サン ディエゴ, クレアモント ドライブ 3149, アpartment 4

最終頁に続く

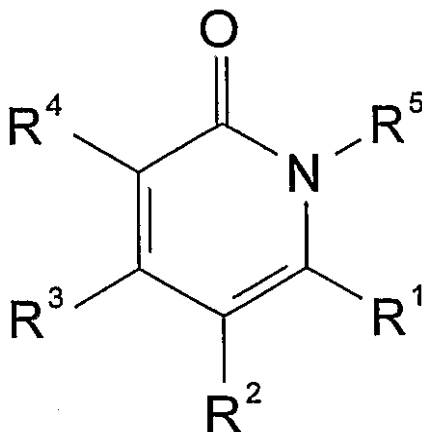
(54) 【発明の名称】 LXRのモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、溶媒和物または水和物：

【化1】



ここで、

該薬学的に受容可能なエステルは、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸およびホウ酸からなる群より選択される酸性基の、アルキルエステル、アルケニルエステル、アルキニルエステル、アリールエステル、ヘテロアリールエステル、ア

ルアルキルエステル、ヘテロアルアルキルエステル、シクロアルキルエステルおよびヘテロシクリルエステルからなる群より選択される；

R¹ は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロアラルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルキニル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、および置換または非置換ヘテロシクリルアルキルから選択される；

R² は、水素である；

R³ および R⁴ は、以下のとおりである；

R³ は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルコキシカルボニル、あるいは置換または非置換アルキルアミノカルボニルであり、ここで、該置換基が、それぞれ別個に、1個以上の Q¹ から選択され、該 R³ の置換または非置換アリールはフェニルではない；

R⁴ は、置換または非置換メチル、置換または非置換アセチル、シアノ、水素、ニトロ、ヒドロキシカルボニル、トリメチルシリルアセチル、メチルカルボニルアミノメチル、エチルカルボニルアミノメチル、n-プロピルカルボニルアミノメチル、イソプロピルカルボニルアミノメチル、n-オクチルカルボニルアミノメチル、フェニルカルボニルアミノメチル、ベンジルカルボニルアミノメチル、フェニルエチルカルボニルアミノメチル、エトキシカルボニルアミノメチル、ジメチルアミノメチルまたはアミノメチルであり、ここで、該置換基が、それぞれ別個に、1個以上の Q¹ から選択される；

R⁵ は、置換または非置換アラルキル、あるいは置換または非置換ヘテロアラルキルであり、ここで、R⁵ は必要に応じて、アルキル、ハロアルキル、ハロヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコシアルコシアルキル、アルコシアルキル、アリール、ハロ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アリールオキシ、ハロアルコキシ、アラルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアルケレンジオキシおよびジアルキルアルケレンジオキシからなる群より選択される1個以上の基で置換される；

ここで、R¹ のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキルおよびヘテロアラルキル部分、ならびに R³ のアルキル、アリール、アルコキシカルボニルおよびアルキルアミノカルボニル部分は、非置換であるか、または1個~4個の置換基で置換されており、該置換基は、それぞれ別個に、Q¹ から選択され、ここで、Q¹ は、ハロ、シアン化物、シアネート、チオシアネート、セレノシアネート、トリフルオロメトキシ、アジド、ヒドロキシ、オキソ、チア、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、アミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアリールオキシ、ヒドロキシアリール、ヒドロキシアルキルアリール、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、1個~2個の二重結合を含むアルケニル、1個~2個の三重結合を含むアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ジアリール、ヒドロキシアリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、アルキルアラルキル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アルキルアリールカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキルアリール、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ハロアル

10

20

30

40

50

コキシ、アルコキシアリーールオキシ、アルキルアリーールオキシ、ジアアリーールオキシ、アルキルアリーールオキシアルキル、アルキルジアアリーールオキシ、パーフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリーールオキシアルコキシ、アラルコキシアリーールオキシ、アルキルアリーールシクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、アルキルヘテロアリーールオキシ、アルキルシクロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルコキシ、ハ口アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルキルヘテロアリーールオキシ、アルコキシカルボニルヘテロシクリルオキシ、アルキルカルボニルアリーールオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリーールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリーールオキシカルボニルオキシ、アルコキシアリーールオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、ウレイド、アルキルウレイド、アリーールウレイド、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリーールアミノアルキル、ジアアリーールアミノアルキル、アルキルアリーールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハ口アルキルアミノ、ハ口アルキルアリーールアミノ、アリーールアミノ、ジアアリーールアミノ、アルキルアリーールアミノ、アラルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ハ口アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノアルキル、アリーールオキシカルボニルアミノアルキル、アリーールオキシアリーールカルボニルアミノ、アリーールオキシカルボニルアミノ、アルキレンジオキシアルキル、ジアルキルアルキレンジオキシアルキル、アルキルスルホニルアミノ、アリーールスルホニルアミノ、アジド、ジアルキルホスホニル、アルキルアリーールホスホニル、ジアアリーールホスホニル、アルキルチオ、アリーールチオ、パーフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリーールスルフィニル、アリーールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリーールアミノスルホニル、ジアアリーールアミノスルホニルまたはアルキルアリーールアミノスルホニルである；または2個の Q^1 基は、1, 2配置または1, 3配置で原子を置換して、一緒になって、アルキレンジオキシ（すなわち、 $-O-(CH_2)_z-O-$ ）、チオアルキレンオキシ（すなわち、 $-S-(CH_2)_z-O-$ ）またはアルキレンジチオキシ（すなわち、 $-S-(CH_2)_z-S-$ ）を形成し、ここで、 z は、1または2である；そして

各 Q^1 は、別個に、非置換であるか、または1個～4個の置換基で置換されており、該置換基は、それぞれ別個に、 Q^2 から選択され、ここで、 Q^2 は、ハ口、シアン化物、シアネート、チオシアネート、セレノシアネート、トリフルオロメトキシ、アジド、ヒドロキシ、オキソ、チア、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、アミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリーール、ヒドロキシカルボニル、アルキル、ハ口アルキル、ポリハ口アルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、1個～2個の二重結合を含むアルケニル、1個～2個の三重結合を含むアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アリーールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルコキシ、アリーールオキシ、アラルコキシ、アルキレンジオキシ、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アリーールアミノ、ジアアリーールアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハ口アルキルアミノ、アリーールアミノ、ジアアリーールアミノ、アルキルアリーールアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、アルキルチオまたはアリーールチオである、化合物。

【請求項2】

R^1 が、置換または非置換アリーールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、置換または非置換ヘテロアリーールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

10

20

30

40

50

R¹ が、置換または非置換ヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が、置換または非置換シクロヘキシル、置換または非置換シクロペンテニル、置換または非置換フェニル、置換または非置換ベンジル、置換または非置換ナフチル、置換または非置換フリル、置換または非置換チエニル、置換または非置換ピロリル、置換または非置換ピラゾリル、置換または非置換チアゾリル、置換または非置換ピペリジニル、置換または非置換ピリジニル、置換または非置換ピラジニル、置換または非置換インダニル、置換または非置換ベンゾフリル、置換または非置換ベンゾチオフェニル、または置換または非置換インドリルであり、ここで、該置換基が、それぞれ別個に、1 個以上の Q¹ から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

R¹ が、置換または非置換フリル、置換または非置換チエニル、置換または非置換ピロリル、置換または非置換ピラゾリル、置換または非置換チアゾリル、置換または非置換ピペリジニル、置換または非置換ピリジニル、置換または非置換ピラジニル、置換または非置換ベンゾフリル、置換または非置換ベンゾチオフェニル、または置換または非置換インドリルであり、ここで、該置換基が、それぞれ別個に、1 個以上の Q¹ から選択される、請求項 1 または 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ が、1 個 ~ 3 個の Q¹ で置換され、ここで、Q¹ が、ハロ、シアン化物、シアネート、チオシアネート、セレノシアネート、トリフルオロメトキシ、アジド、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアリーロキシ、ヒドロキシアリール、ヒドロキシアルキルアリール、ヒドロキシカルボニル、ハロアルキル、アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルキルアラルキル、アルキルアリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアリーロキシ、アリーロキシカルボニル、ヘテロシクリルカルボニルアルキルアリール、アラルコキシカルボニル、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アラルコキシ、アルキルアリーロキシ、アルキルアリーロキシアルキル、アルキルジアアリーロキシ、アリーロキシアルコキシ、アラルコキシアリーロキシ、アルキルアリールシクロアルキルオキシ、アルキルヘテロアリーロキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアリーロキシ、アルキルカルボニルアリーロキシ、アリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アラルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ハロアルキルカルボニルアミノまたはアリールチオであり、そして各 Q¹ が、非置換であるか、または Q² でさらに置換され、Q² が、アルキル、アリール、アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、シアン化物、シアネート、チオシアネート、セレノシアネート、トリフルオロメトキシ、アジド、ハロ、アリーロキシ、アラルコキシ、ハロアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはヒドロキシである、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

20

30

【請求項 8】

R¹ が、Q¹ で置換され、Q¹ が、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ニトロ、ヒドロキシ、n - ブチルオキシ、3 - (2 - ピペリジニル) エトキシ、メチルカルボニルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、クロロ、プロモ、ベンジルアミノ、メチルフェノキシメチル、トリフルオロメチルカルボニルアミノ、メトキシカルボニル、フェノキシ、シアノ、n - ブトキシ、ベンゾキシ、1 - ピペリジニル、メトキシ、ヒドロキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルピペラジニルカルボニル、ヒドロキシメチル、1 - ピペリジニルカルボニル、フェニル、メチルフェニル、ジメチルアミノ、メチルカルボニルアミノ、メトキシフェノキシ、メチルフェノキシ、ピペリジニルメチル、ピフェノキシ、ベンゾキシカルボニル、ピペラジニルカルボニル、ベンジル、フェニルチオ、クロロフェノキシ、メチルベンジル、ヒドロキシメチルフェノキシ、エトキシカルボニルフェノキシ、第三級ブチルメチルフェノキシ、第三級ブチルピフェノキシ、エチルフェノキシ、イソプロピ

40

50

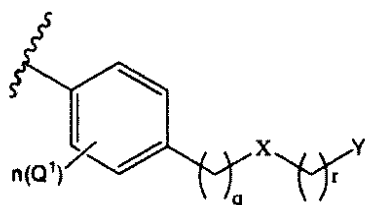
ルフェノキシ、第三級ブチルフェノキシ、N, N - フェニルメチルアミノ、3 - メチルフェニル - 1 - アミノ、トリフルオロメチルフェノキシ、エチルフェノキシ、メチルカルボニルフェノキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロナフトキシ、ヒドロキシカルボニルフェノキシ、ベンゾキシフェノキシ、シクロヘキシルオキシ、インダニルオキシ、メトキシカルボニルフェノキシ、イソプロピルフェノキシ、第三級ブチルフェノキシ、N, N - ジメチルアミノフェノキシ、メトキシフェノキシ、シアノフェノキシ、フルオロフェノキシ、ベンゾキシフェノキシ、トリフルオロメチルフェノキシ、ブromoフェノキシ、3, 5 - ジトリフルオロメチルフェノキシ、メチルチオフェノキシ、インドリル、第三級ブトキシカルボニル - ピペリジニルオキシ、ヒドロキシフェノキシ、ピリミジノキシおよびピラジノキシから選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 9】

R¹ が、以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 2】



ここで、q および r は、それぞれ別個に、0 ~ 5 の整数である；n は、0 ~ 4 の整数である；X は、O、S または NR' であり、ここで、R' は、アルキル、アリールまたは水素である；Y は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、あるいはシクロアルキルである、

20

化合物。

【請求項 10】

X が、O である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R¹ が、シクロヘキシル、1 - シクロペンテニル、インダニル、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、3 - メチルフェニル、2 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - エチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - ニトロフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、3 - n - ブトキシフェニル、3 - ベンジルオキシフェニル、3 - (2 - ピペリジニル) エトキシフェニル、3 - メチルカルボニルアミノフェニル、3 - エチルアミノカルボニルアミノフェニル、2 - メチルフェニル、2 - メトキシフェニル、4 - メチルフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - ベンジルアミノフェニル、3 - (3 - メチル) フェノキシメチルフェニル、ベンジル、3 - トリフルオロメチルカルボニルアミノフェニル、3, 5 - ジメチルフェニル、2 - クロロ - 3 - メチルフェニル、フェニルエチル、4 - ブトキシフェニル、4 - メトキシカルボニルフェニル、4 - フェノキシフェニル、4 - シアノフェニル、4 - ベンゾキシフェニル、4 - (1 - ピペリジニル) フェニル、4 - ヒドロキシカルボニルフェニル、4 - (4 - 第三級ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、4 - ヒドロキシメチルフェニル、4 - (1 - ピペリジニルカルボニル) フェニル、4 - ジメチルアミノフェニル、4 - メチルカルボニルアミノフェニル、4 - ニトロフェニル、6 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ) ナフチル、4 - (4 - メトキシフェノキシ) フェニル、4 - (2 - メチルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - メチルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - メチルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - メトキシフェノキシ) フェニル、4 - (1 - ピペリジニルメチル) フェニル、4 - (4 - ビフェノキシ) フェニル、3 - (1 - ベンゾキシカルボニル) - ピペリジニル、4 - (1 - ピペラジニルカルボニル) フェニル、5 - (2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ) ベンゾフラニル、4 - ベンジルフェニル、4 - フェニルチオフェニル、4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - クロロフェニル、4 - (3 - ビフェノキシ) フェニル、4 - (1 - ベンゾキシカルボニル) - ピペリジニル、4

30

40

50

- ピペリジニル、4 - (1 - (3 - メチルベンジル)) - ピペリジニル、4 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシフェン - 1 - オキシ) フェニル、4 - (2 - メチル - 4 - ヒドロキシフェノキシ) フェニル、4 - (4 - エトキシカルボニルフェノキシ) フェニル、4 - (2 - メチル - 4 - 第三級ブチルフェノキシ) フェニル、4 - (2 - フェニル - 4 - 第三級ブチルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - エチルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - イソプロピルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - 第三級ブチルフェノキシ) フェニル、4 - (3 , 5 - ジメチルフェノキシ) フェニル、4 - フェノキシ - 2 - メチルフェニル、4 - (2 - メチルフェノキシ) - 2 - メチルフェニル、4 - (2 - メチルフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - N - メチル - N - フェニルアミノフェニル、4 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - エチルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - イソプロピルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - 第三級ブチルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - メチルカルボニルフェノキシ) フェニル、4 - (3 , 4 - ジメチルフェノキシ) フェニル、4 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) フェニル、4 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、3 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル、4 - (4 - メチルフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (2 - エチルフェノキシ) フェニル、4 - (2 - イソプロピルフェノキシ) フェニル、4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフチルオキシ) フェニル、4 - (3 - ヒドロキシカルボニルフェノキシ) フェニル、2 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル、4 - フェノキシ - 2 - ヒドロキシフェニル、3 - フェノキシフェニル、4 - (2 , 3 , 4 - トリメチルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) フェニル、4 - (3 - (メチル - 3 - インダニルオキシ) フェニル、4 - (2 - メチル - 5 - ベンゾチアゾールオキシ) フェニル、4 - シクロヘキシルオキシフェニル、4 - (3 - メトキシカルボニルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - イソプロピルフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - 第三級ブチル - フェノキシ - 3 - メチルフェニル、4 - N , N - ジメチルアミノフェノキシ - 3 - メチルフェニル、4 - メトキシ - フェノキシ - 3 - メチルフェニル、3 - メトキシ - フェノキシ - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - メトキシカルボニル - フェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - シアノフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (4 - ベンゾキシフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - ベンゾキシ - フェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (2 , 5 - ジメチルフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (2 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (2 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 2 - メチルフェニル、4 - (3 - ブロモフェノキシ) - フェニル、4 - (4 - ブロモフェノキシ) - フェニル、4 - (3 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - フェニル、4 - (3 - シアノフェノキシ) - フェニル、4 - (4 - シアノフェノキシ) フェニル、4 - (2 , 4 - ジメチルフェノキシ) - フェニル、4 - (3 , 5 - トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - メチルチオ - フェノキシ) - フェニル、4 - (4 - N , N - ジメチルアミノ - フェノキシ) - フェニル、5 - インドリルオキシフェニル、4 - (1 - 第三級ブトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - オキシ) - フェニル、4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - フェニル、4 - (2 - ピリミジノキシ) - フェニル、4 - (2 - ピラジノキシ) - フェニル、2 - チエニル、2 - (5 - クロロ) チエニル、2 - (5 - ブロモ) チエニル、2 - (5 - フェニル) チエニル、3 - ベンゾチオフェニル、3 - メチル - 2 - ベンゾチオフェニル、2 - (5 - (3 - メチルフェニル)) - チエニル、3 - ピリジニル、2 - ピラジニル、4 - (1 - フェニル - 5 - メチル) ピラゾリル、2 - (1 - メチル) ピロリル、3 - (1 - メチル) インドリル、3 - (1 - ベンジルオキシカルボニル) - ピペリジニル、4 - (1 - ベンジルオキシカルボニル) - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、4 - (1 - (3 - メチルベンジル) ピペリジニル、2 - フリル、2 - (5 - メチル) - フリル、3 - (2 , 5 - ジメチル) - フリル、ベンゾフリル、3 - (2 , 4 - ジメチル) - フリル、2 - (1 , 3 - チアゾリル) または 5 - (2 , 4 - ジメチル) - 1 , 3 - チアゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

R³ が、Q¹ で置換され、Q¹ が、ハロ、シアン化物、シアネート、チオシアネート、セレノシアネート、トリフルオロメトキシ、アジド、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルおよびアリールオキシカルボニルから選択される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3】

R³ が、Q¹ で置換され、Q¹ が、メチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、クロロジフルオロメチル、1 - (1 - メトキシ - 1 - フルオロ)エチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメトキシメチル、メトキシカルボニルメチルまたはフェニルから選択される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

R⁵ が、置換または非置換アラルキルであり、ここで、該置換基が、それぞれ別個に、アルキル、ハロアルキル、ハロヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ハロ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アリールオキシ、ハロアルコキシ、アラルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアルケレンジオキシおよびジアルキルアルケレンジオキシから選択される 1 個以上の基から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 5】

R⁵ が、置換または非置換ヘテロアラルキルであり、ここで、該置換基が、それぞれ別個に、アルキル、ハロアルキル、ハロヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ハロ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アリールオキシ、ハロアルコキシ、アラルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアルケレンジオキシおよびジアルキルアルケレンジオキシから選択される 1 個以上の基から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 1 6】

R⁵ が、置換または非置換ベンジル、置換または非置換 2 - フェネチル、置換または非置換 1 - フェネチル、置換または非置換 3 - フェニルプロピル、置換または非置換 3 - ピリジルメチル、置換または非置換 4 - ピリジルメチル、置換または非置換チアゾリルメチル、置換または非置換オキサゾリルメチルであり、ここで、該置換基が、それぞれ別個に、アルキル、ハロアルキル、ハロヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ハロ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アリールオキシ、ハロアルコキシ、アラルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアルケレンジオキシおよびジアルキルアルケレンジオキシから選択される 1 個以上の基から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 1 7】

R⁵ が、アルキル、ハロアルキル、ハロヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ハロ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アリールオキシ、ハロアルコキシ、アラルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキルカルボニルおよびアリールカルボニルから選択される基で置換される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 1 8】

R⁵ が、2, 4 - ジフルオロベンジル、2, 4 - ジメチルベンジル、4 - イソプロピルベンジル、4 - 第三級ブチルベンジル、2, 4, 5 - トリフルオロベンジル、1 - ナフチルメチル、4 - メチルベンジル、4 - エチルベンジル、4 - メチルカルボニルベンジル、ベンジル、4 - (2 - メチル) - チアゾリルメチル、4 - (2 - フェニル) - チアゾリルメチ

50

ル、3 - メトキシメチルベンジル、3 - ヒドロキシメチルベンジル、4 - ヒドロキシメチルベンジル、4 - ヒドロキシエチルベンジル、4 - メトキシメチルベンジル、4 - (1 - ピペリジニルメチル)ベンジル、4 - (2 - エチル)チアゾリルメチル、4 - (2 - イソプロピル)チアゾリルメチル、4 - (2 - プロピル)チアゾリルメチル、4 - (2 - ベンジル)チアゾリルメチル、4 - (2 - メチル)オキサゾリルメチル、4 - (2 - エチル)オキサゾリルメチル、4 - (2 - プロピル)オキサゾリルメチル、4 - (2 - フェニル)オキサゾリルメチル、4 - (2 - ベンジル)オキサゾリルメチル、4 - n - プロピルオキシメチルベンジル、2 - (5 - メチル)ピラジニルメチル、4 - n - ペンチルオキシメチルベンジル、4 - n - オクチルオキシメチルベンジル、3 - エトキシメチルベンジル、3 - n - ブトキシメチルベンジル、3 - n - ヘキシルオキシメチルベンジル、3 - n - オクチルオキシメチルベンジル、2 - メチルベンジル、4 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 - (2, 5 - ジメチル)チアゾリルメチル、4 - (2 - イソプロピル - 5 - メチル)チアゾリルメチル、4 - (2 - エチル - 5 - メチル)チアゾリルメチル、4 - (2 - メチル - 5 - エチル)チアゾリルメチル、4 - (2, 5 - ジエチル)チアゾリルメチル、2 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピル、3 - メチルベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル、4 - フェニルベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、4 - プロモベンジル、4 - メトキシカルボニルベンジル、2 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、4 - メチルチオベンジル、4 - フェノキシベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、3 - ピリジルメチルまたは4 - ピリジルメチルである、請求項1 ~ 13のいずれかに記載の化合物。

10

20

【請求項19】

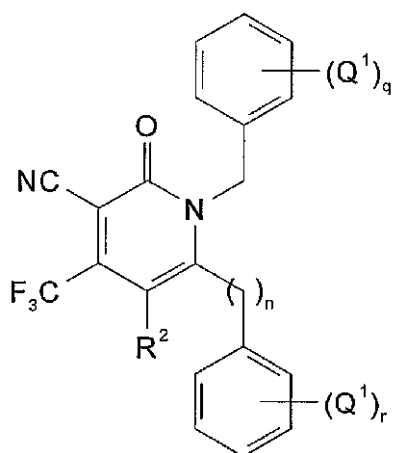
R⁵が、4 - (2 - メチル) - チアゾリルメチル、4 - (2 - フェニル)チアゾリルメチル、4 - (1 - ピペリジニルメチル)ベンジル、4 - (2 - エチル)チアゾリルメチル、4 - (2 - イソプロピル)チアゾリルメチル、4 - (2 - プロピル)チアゾリルメチル、4 - (2 - ベンジル)チアゾリルメチル、4 - (2 - メチル)オキサゾリルメチル、4 - (2 - エチル)オキサゾリルメチル、4 - (2 - プロピル)オキサゾリルメチル、4 - (2 - フェニル)オキサゾリルメチル、4 - (2 - ベンジル)オキサゾリルメチル、4 - (2 - シクロヘキシル)オキサゾリルメチル、2 - (5 - メチル)ピラジニルメチル、4 - (2, 5 - ジメチル)チアゾリルメチル、4 - (2 - イソプロピル - 5 - メチル)チアゾリルメチル、4 - (2 - エチル - 5 - メチル)チアゾリルメチル、4 - (2 - メチル - 5 - エチル)チアゾリルメチル、4 - (2, 5 - ジエチル)チアゾリルメチル、3 - ピリジルメチルまたは4 - ピリジルメチルである、請求項1 ~ 13のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項20】

以下の式：

【化5】



40

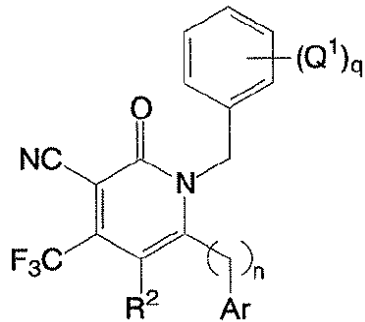
50

を有する、請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 n は 0 ~ 6 の整数であり、 q および r は、それぞれ別個に、0 ~ 5 の整数である、化合物。

【請求項 2 1】

以下の式：

【化 7】



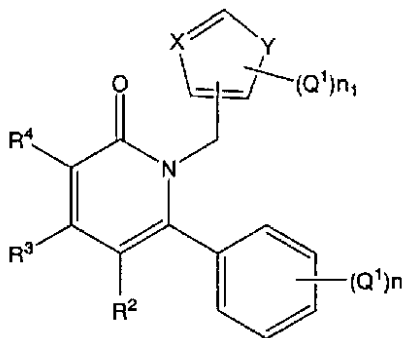
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 n は 0 ~ 6 の整数であり、 q は 0 ~ 5 の整数である、化合物。

【請求項 2 2】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 1】



20

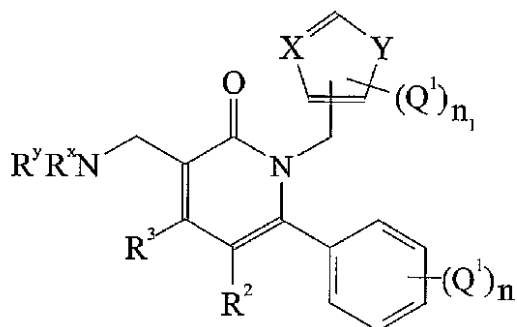
ここで、 n は、0 ~ 5 の整数である； n_1 は、0 ~ 2 の整数である； Y は、 $-CH=CH-$ 、 $-C(Q^1)=CH-$ 、 $-C(Q^1)=C(Q^1)-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-C(Q^1)=N-$ 、 O 、 S および NR' から選択され、ここで、 R' は、水素、アルキルまたはアリールであり、そして X は、 N または CH である、化合物。

30

【請求項 2 3】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 2】



40

ここで、 n は、0 ~ 5 の整数である； n_1 は、0 ~ 2 の整数である； Y は、 $-CH=CH-$ 、 $-C(Q^1)=CH-$ 、 $-C(Q^1)=C(Q^1)-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-C(Q^1)=N-$ 、 O 、 S および NR' から選択され、ここで、 R' は、水素、アルキルまたはアリールであり、そして X は、 N または CH である； R^x および R^y は、それぞれ別個に、水

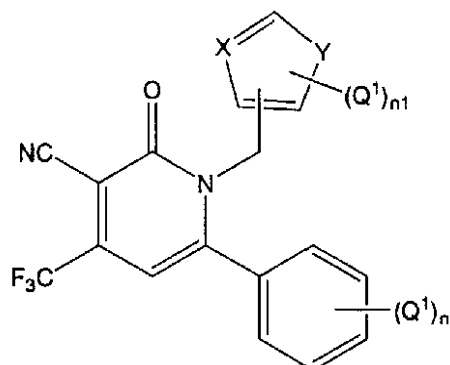
50

素、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アルコキシカルボニルおよびアラルコキシカルボニルから選択される、
化合物。

【請求項 2 4】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 3】



10

ここで、 n は、 $0 \sim 5$ の整数である； n_1 は、 $0 \sim 2$ の整数である； Y は、 $-CH=CH-$ 、 $-C(Q^1)=CH-$ 、 $-C(Q^1)=C(Q^1)-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-C(Q^1)=N-$ 、 O 、 S および NR' から選択され、ここで、 R' は、水素、アルキルまたはアリールであり、そして X は、 N または CH である、

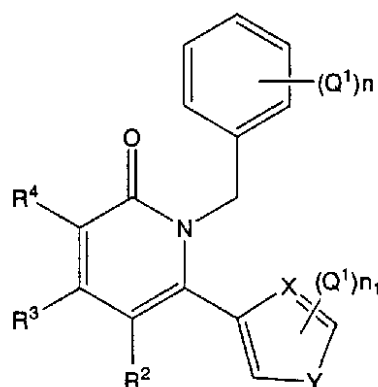
20

化合物。

【請求項 2 5】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 4】



30

ここで、 n は、 $0 \sim 5$ の整数である； n_1 は、 $0 \sim 2$ の整数である； Y は、 $-CH=CH-$ 、 $-C(Q^1)=CH-$ 、 $-C(Q^1)=C(Q^1)-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-C(Q^1)=N-$ 、 O 、 S および NR' から選択され、ここで、 R' は、水素、アルキルまたはアリールであり、そして X は、 N である、

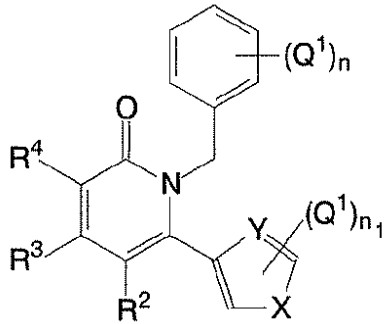
化合物。

40

【請求項 2 6】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 5】



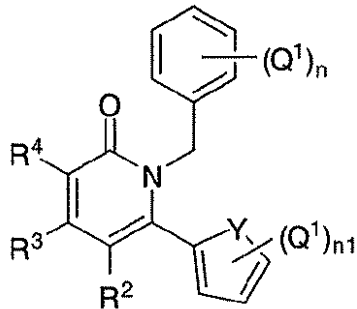
ここで、 n は、 $0 \sim 5$ の整数である； n_1 は、 $0 \sim 2$ の整数である； Y は、 $-CH=CH-$ 、 $-C(Q^1)=CH-$ 、 $-C(Q^1)=C(Q^1)-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-C(Q^1)=N-$ 、 O 、 S および NR' から選択され、ここで、 R' は、水素、アルキルまたはアリールであり、そして X は、 N である、
化合物。

10

【請求項 2 7】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 6】



ここで、 n は、 $0 \sim 5$ の整数である； n_1 は、 $0 \sim 2$ の整数である； Y は、 O 、 S および NR' から選択され、ここで、 R' は、水素、アルキルまたはアリールである、
化合物。

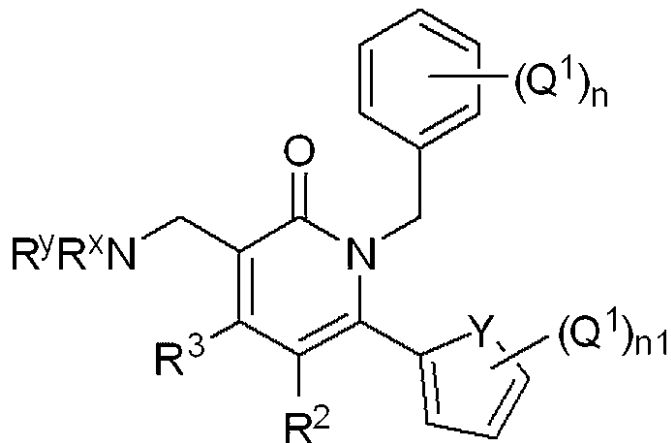
20

30

【請求項 2 8】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 7】



ここで、 n は、 $0 \sim 5$ の整数である； n_1 は、 $0 \sim 2$ の整数である； Y は、 O 、 S および NR' から選択され、ここで、 R' は、水素、アルキルまたはアリールである；そして R^x および R^y は、それぞれ別個に、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アルコキシカルボニルおよびアラルコキシカルボニルから選択される、

40

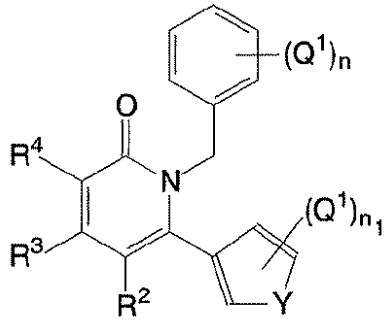
50

化合物。

【請求項 29】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 18】



10

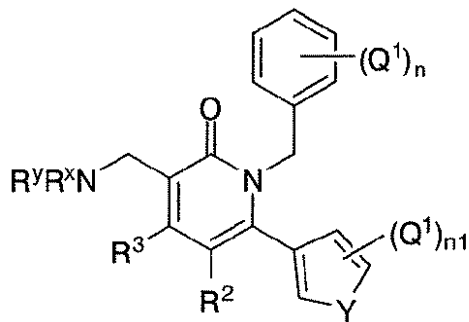
ここで、 n は、 $0 \sim 5$ の整数である； n_1 は、 $0 \sim 2$ の整数である； Y は、 O 、 S および NR' から選択され、ここで、 R' は、水素、アルキルまたはアリアルである、

化合物。

【請求項 30】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 19】



20

ここで、 n は、 $0 \sim 5$ の整数である； n_1 は、 $0 \sim 2$ の整数である； Y は、 O 、 S および NR' から選択され、ここで、 R' は、水素、アルキルまたはアリアルであり；そして、 R^x および R^y は、それぞれ別個に、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニルおよびアラルコキシカルボニルから選択される、

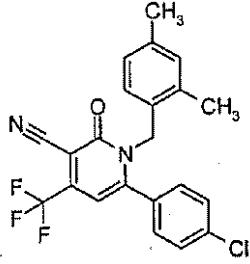
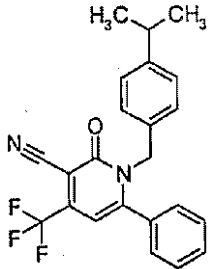
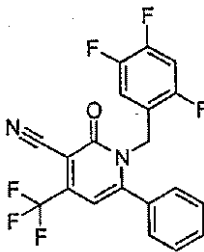
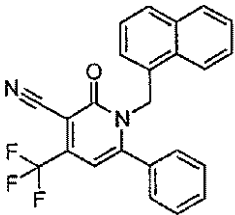
30

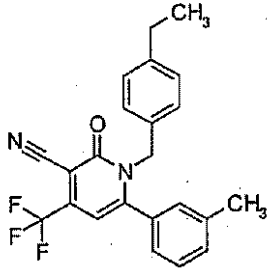
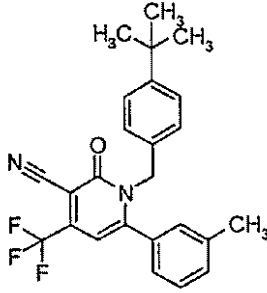
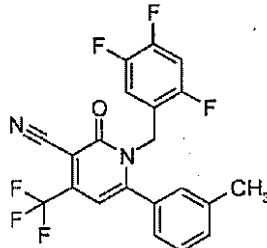
化合物。

【請求項 31】

以下の化合物：

【化 2 0 - 1】

シリアル	構造
番号	
1	
2	
4	
5	

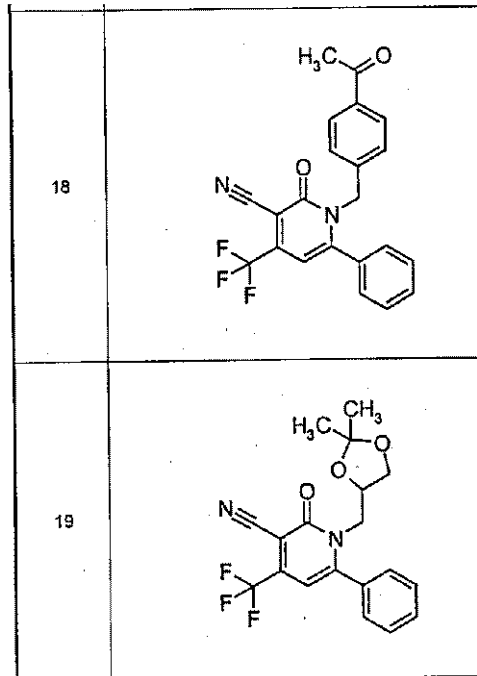
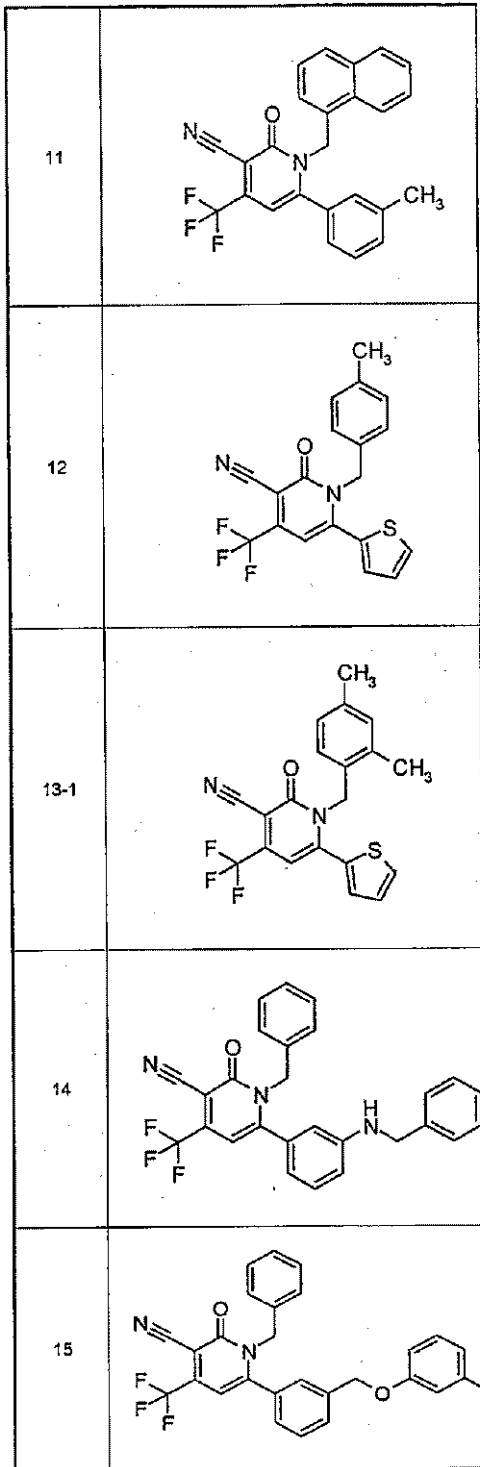
7	
9	
10	

10

20

30

【化 2 0 - 2】



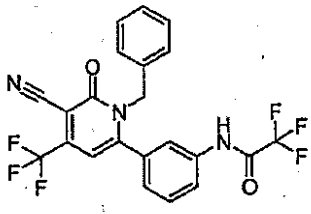
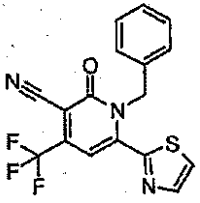
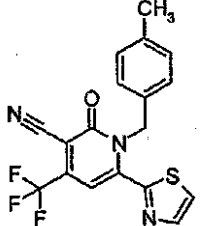
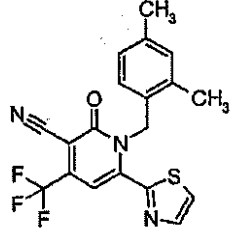
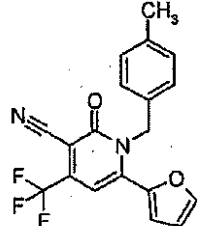
10

20

30

40

【化 2 0 - 3】

27	
28	
29	
30-1	
31	

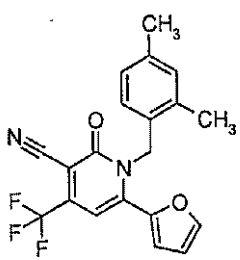
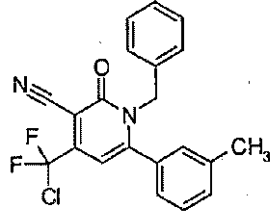
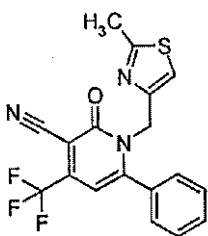
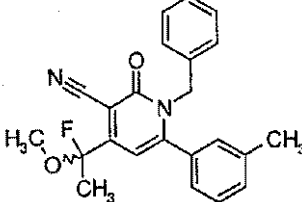
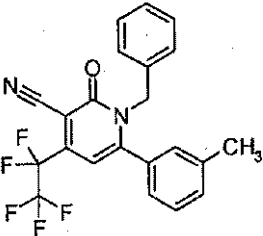
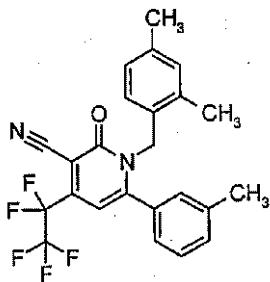
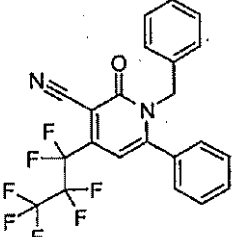
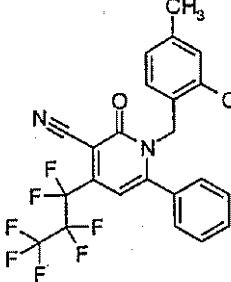
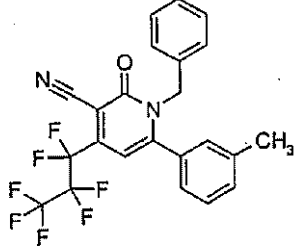
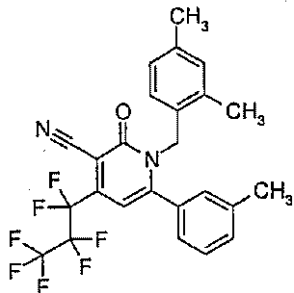
10

20

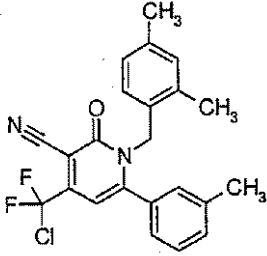
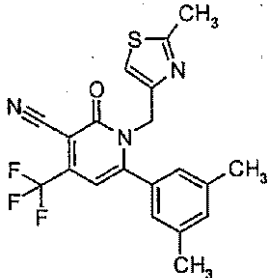
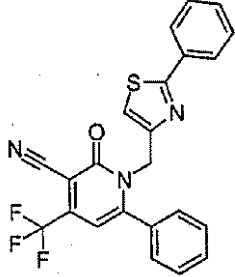
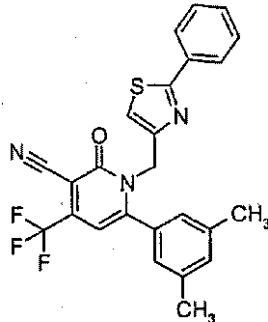
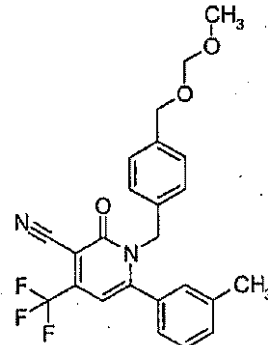
30

40

【化 2 0 - 4】

32-1		37		10
33		38		20
34		39		30
35		40		40
36		41		

【化 20 - 5】

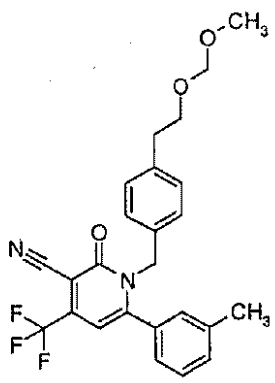
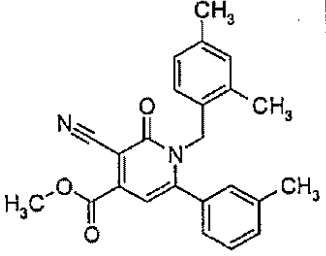
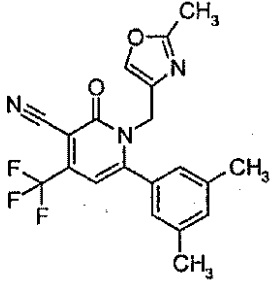
42		47	
43		48	
50		50	

10

20

30

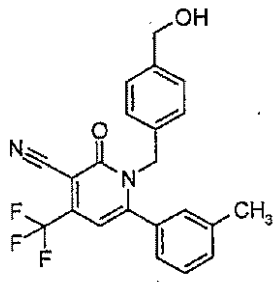
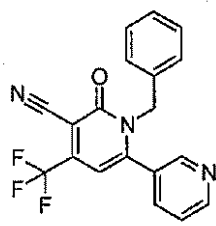
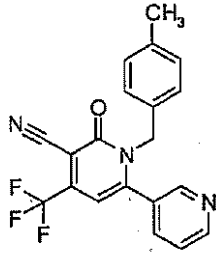
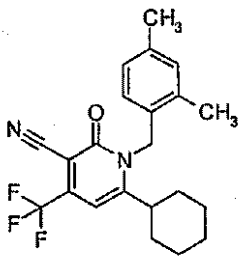
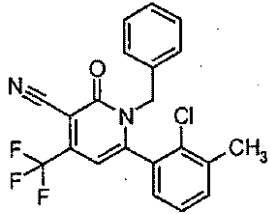
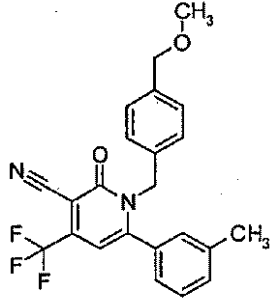
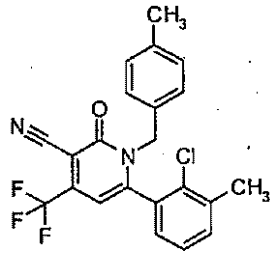
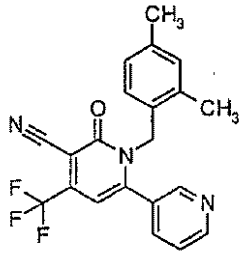
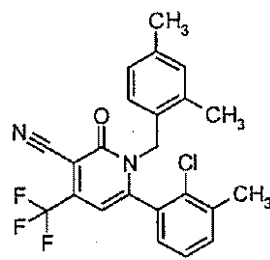
【化 20 - 6】

51	
55	
58	

10

20

【化 20 - 7】

60		65	
		66	
		67	
62		68	
63		69	
64			

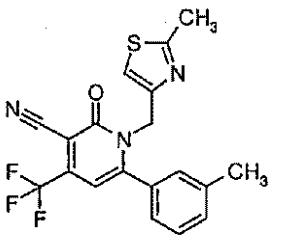
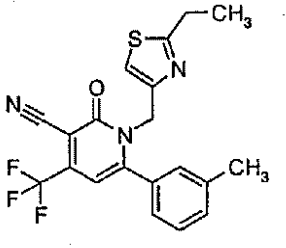
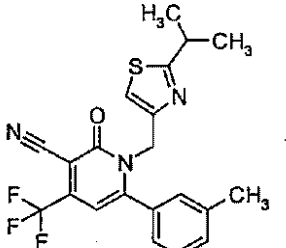
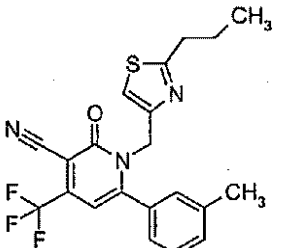
10

20

30

40

【化 2 0 - 8】

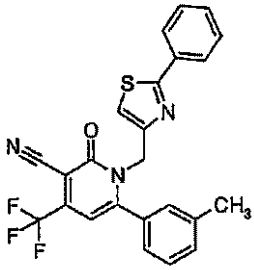
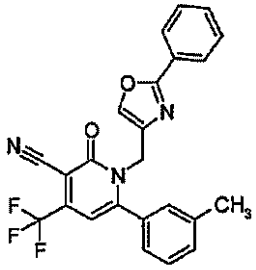
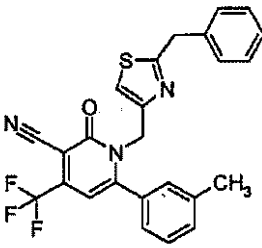
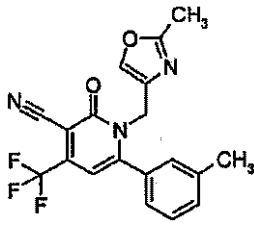
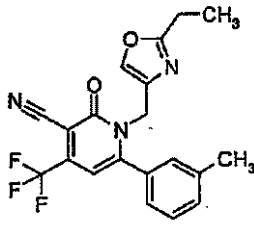
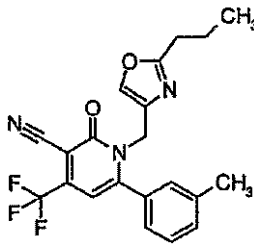
76	
77	
78	
79	

10

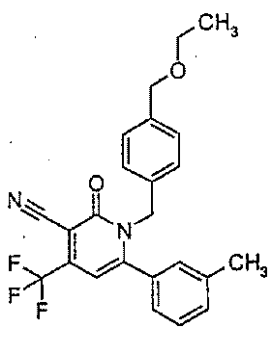
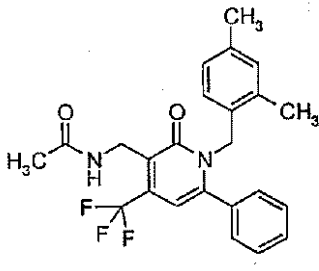
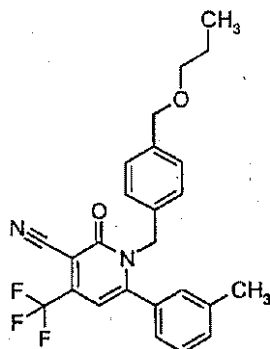
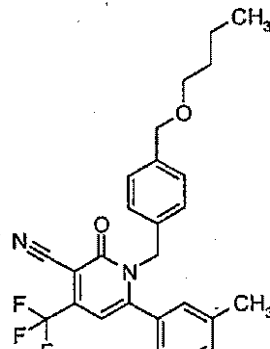
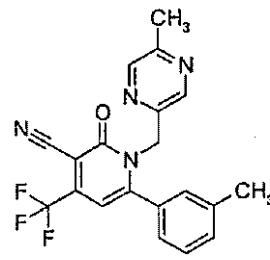
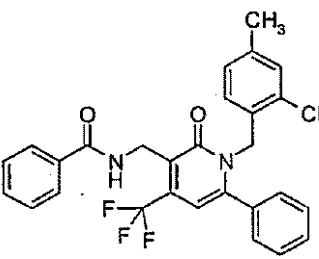
20

30

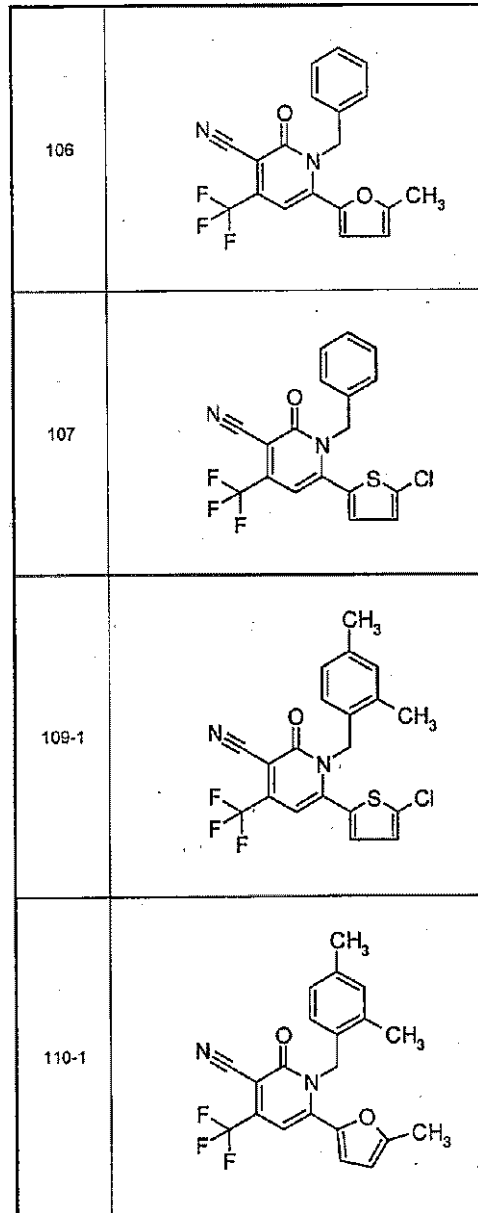
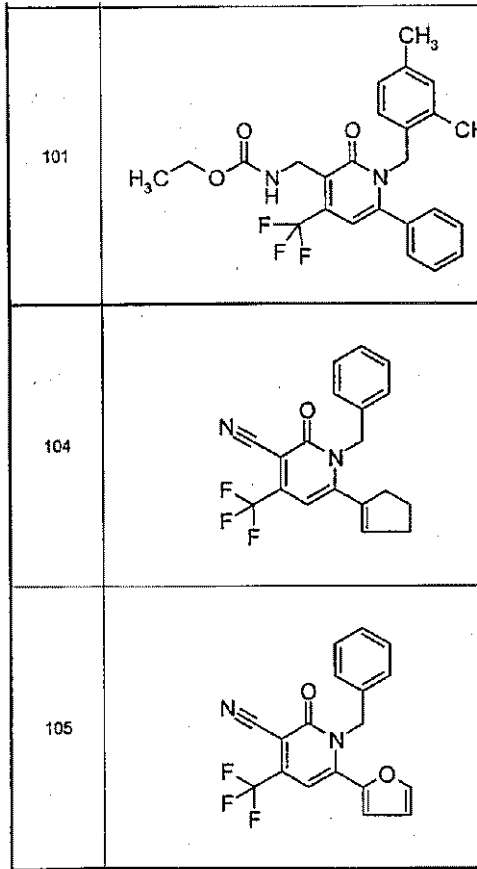
【化 20 - 9】

80		85		10
81				20
82				30
83				40
84				

【化 20 - 10】

90		94		10
91				20
92				30
93		98		40

【化 2 0 - 1 1】

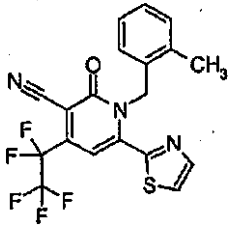
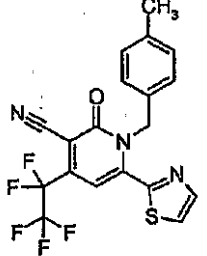
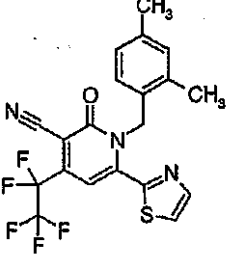
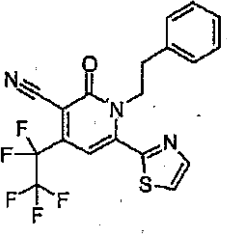


10

20

30

【化 2 0 - 1 2】

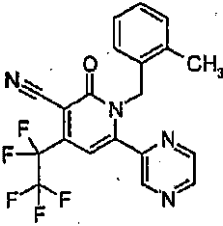
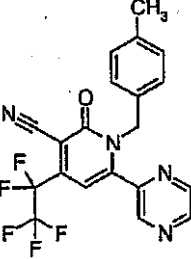
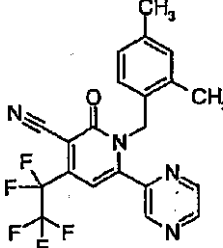
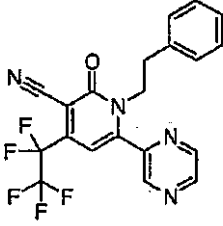
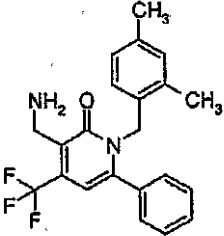
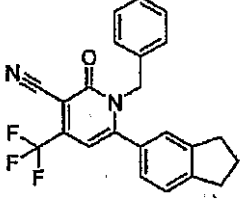
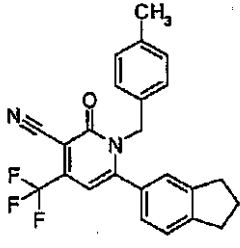
116	
117	
118	
119	

10

20

30

【化 20 - 13】

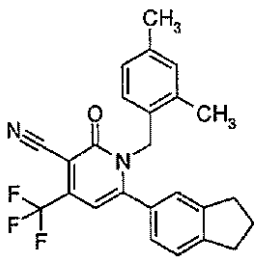
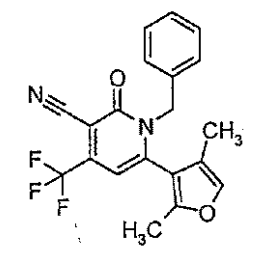
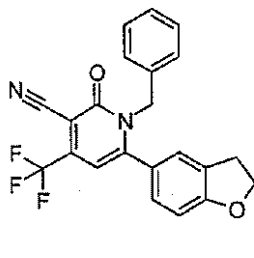
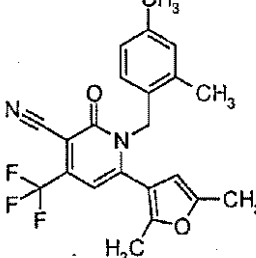
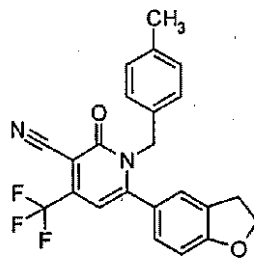
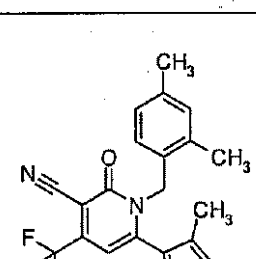
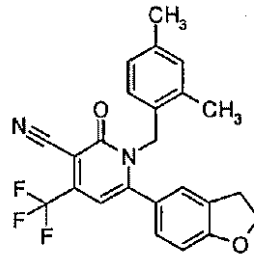
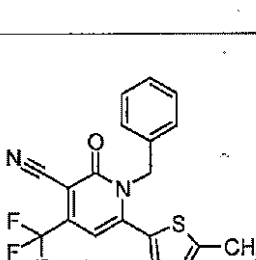
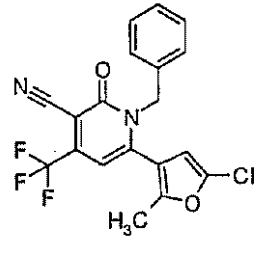
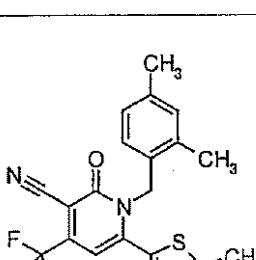
121	
122	
123-1	
124	
126	
129	
130	

10

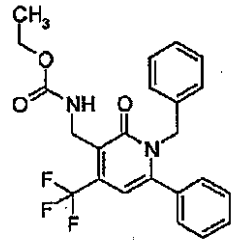
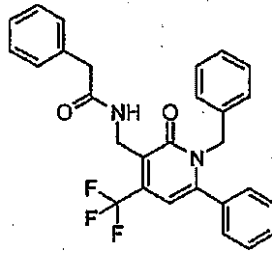
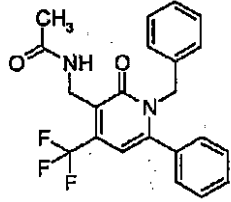
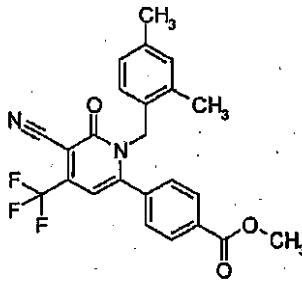
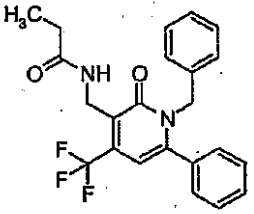
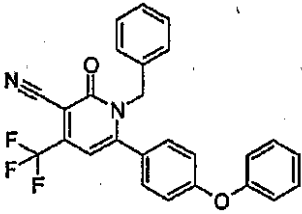
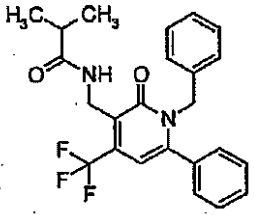
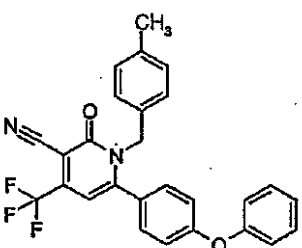
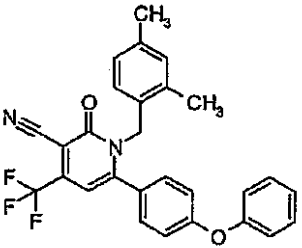
20

30

【化 20 - 14】

131		136		10
132		137		20
133		138		30
134		139		40
135		140		

【化 20 - 15】

141		147	
142		148	
143		149	
144		150	
		151	

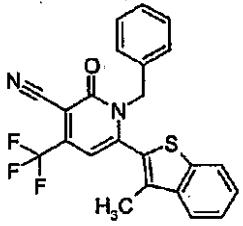
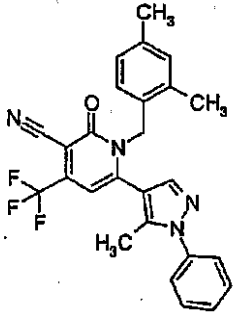
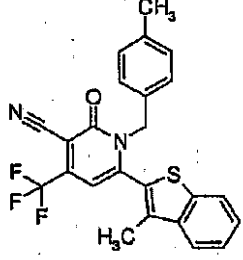
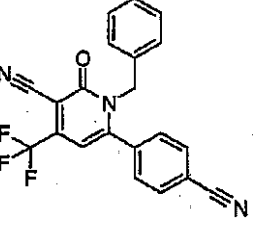
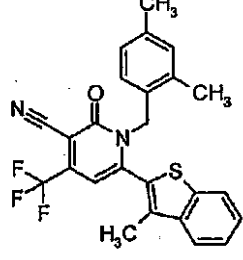
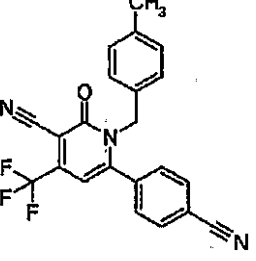
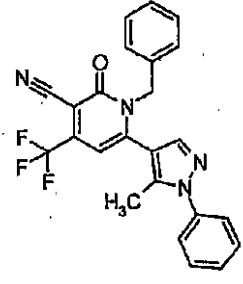
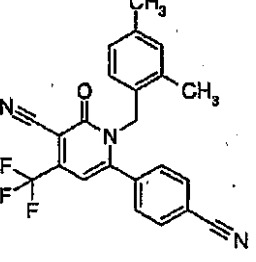
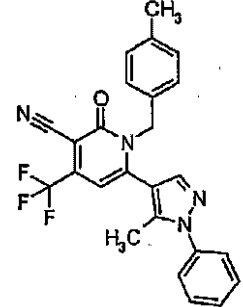
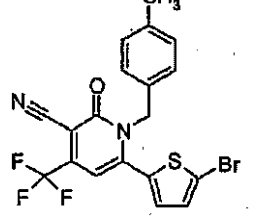
10

20

30

40

【化 20 - 16】

152		157	
153		158	
154		159	
155		160	
156		161	

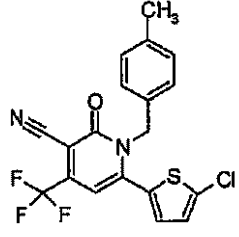
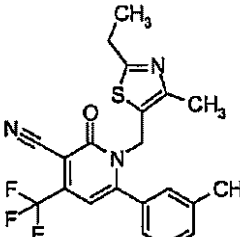
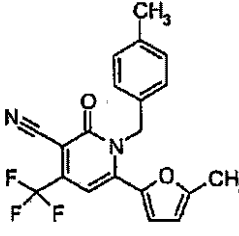
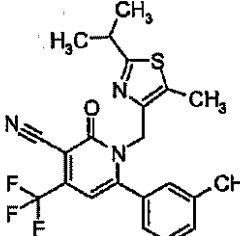
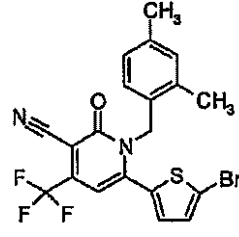
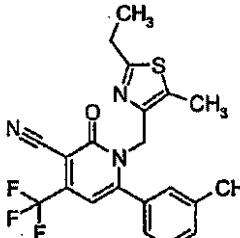
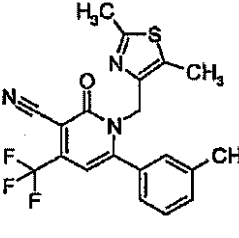
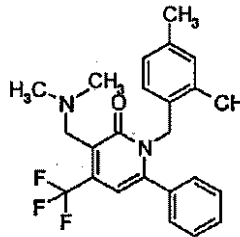
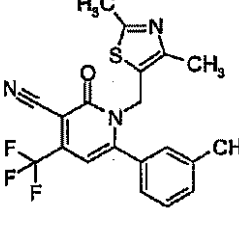
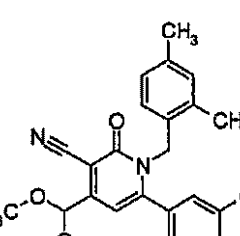
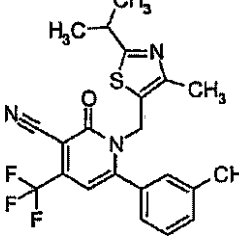
10

20

30

40

【化 20 - 17】

162		168	
163		169	
164		170	
165		171	
166		172	
167			

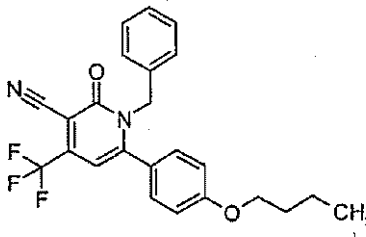
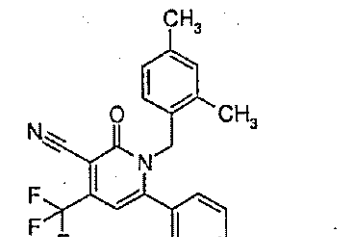
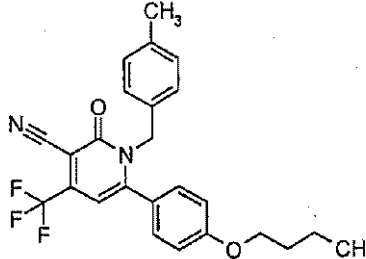
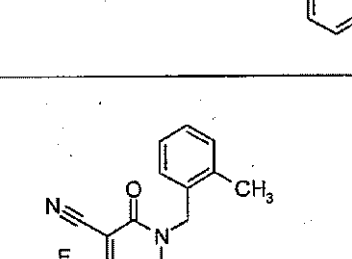
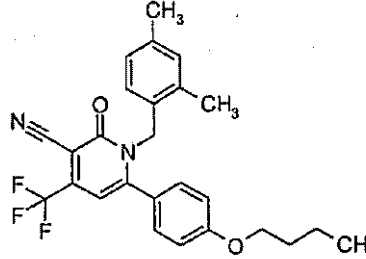
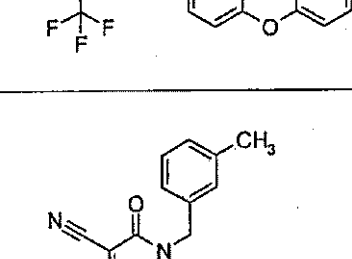
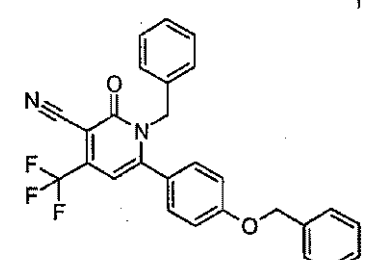
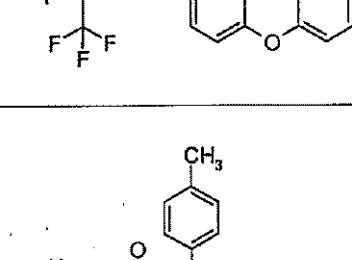
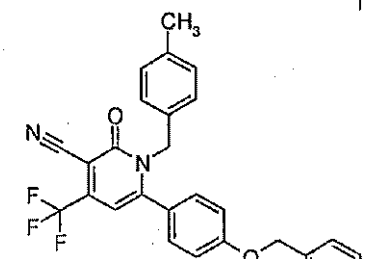
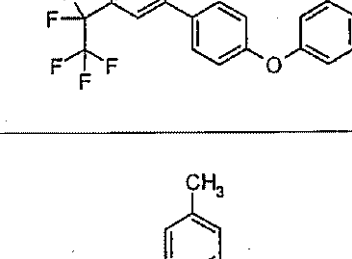
10

20

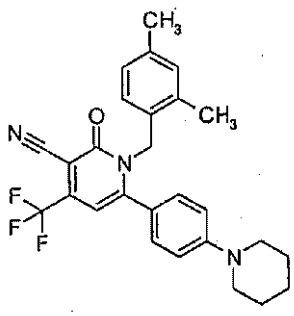
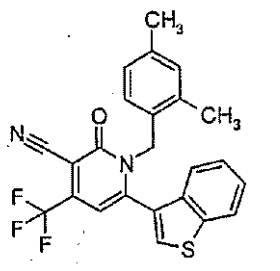
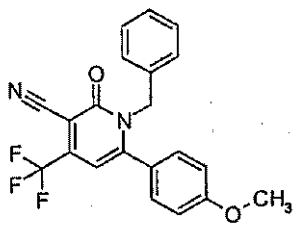
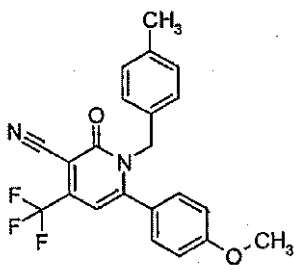
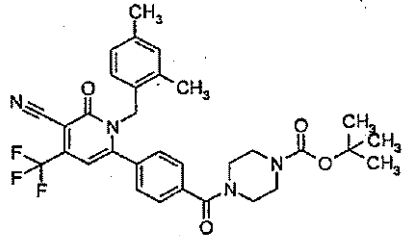
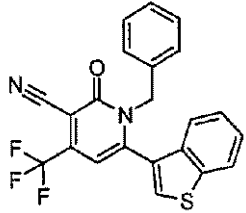
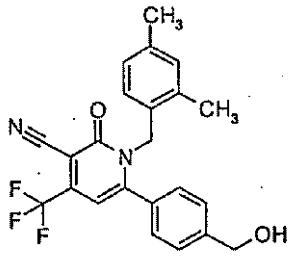
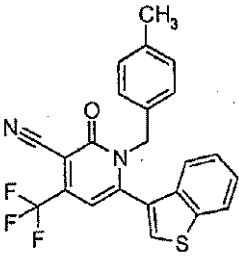
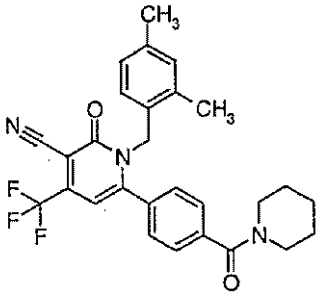
30

40

【化 20 - 18】

173			178		10
174			179		20
175			180		30
176			181		40
177			182		

【化 20 - 19】

183-1		188	
184			
185		190	
186		191	
187		192	

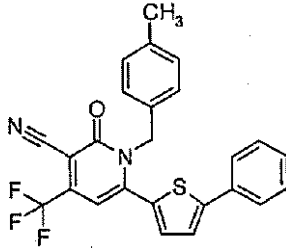
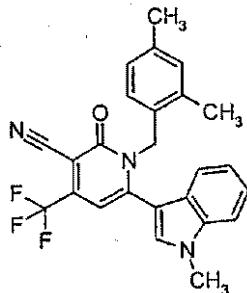
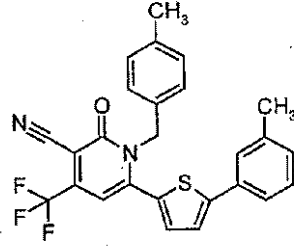
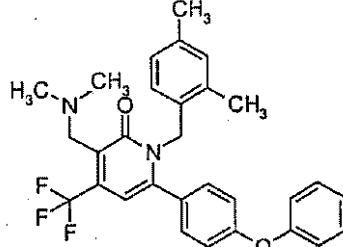
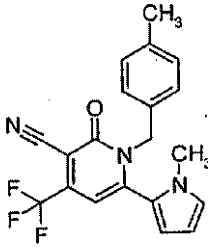
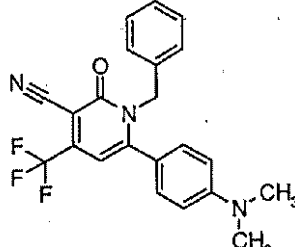
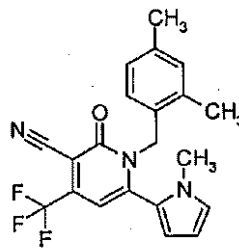
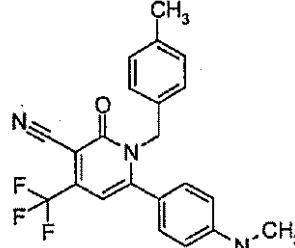
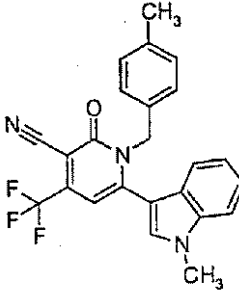
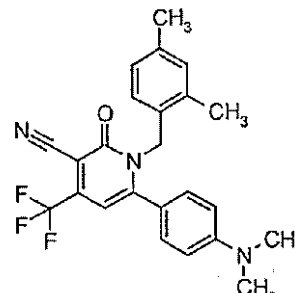
10

20

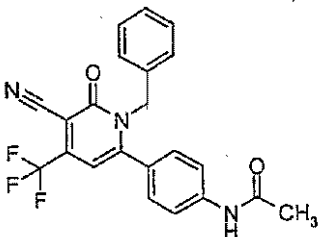
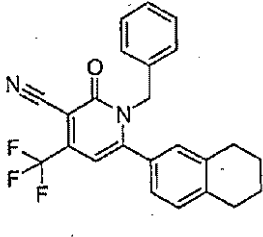
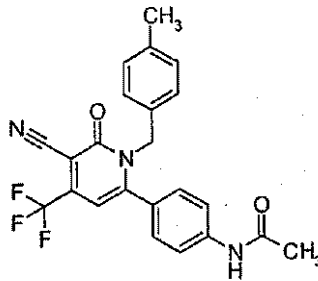
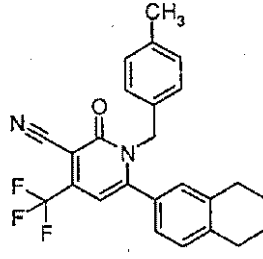
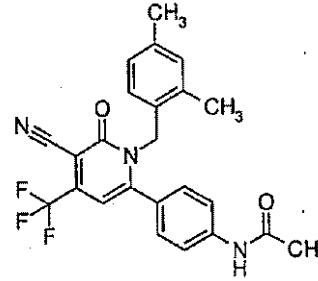
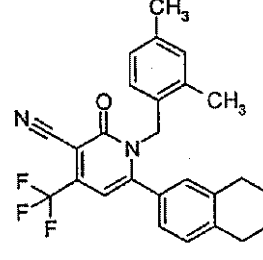
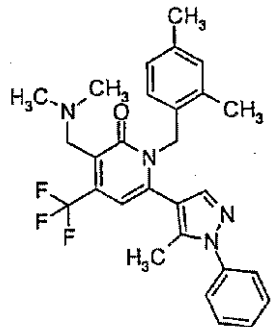
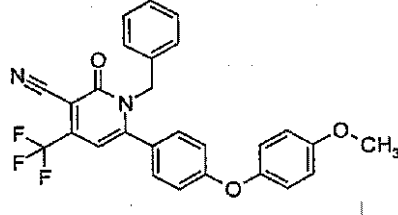
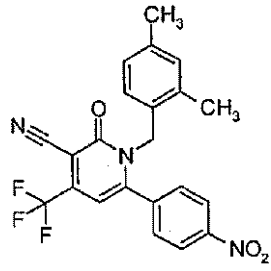
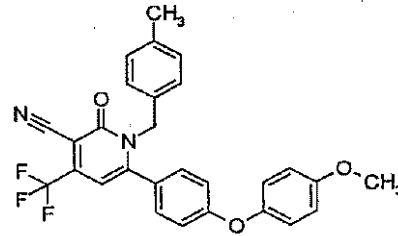
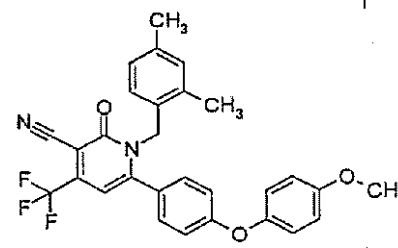
30

40

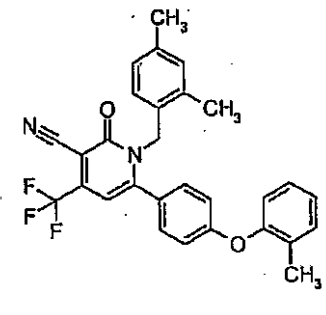
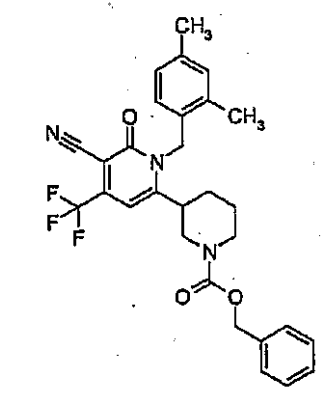
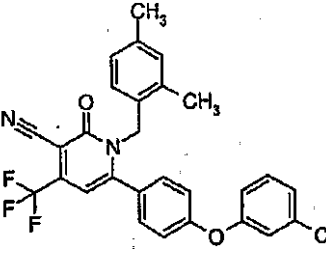
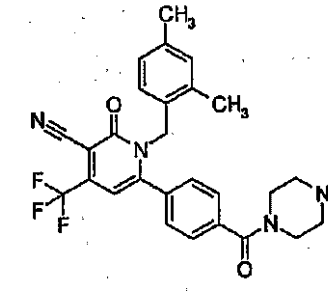
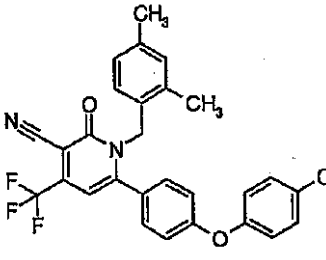
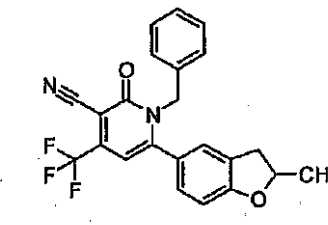
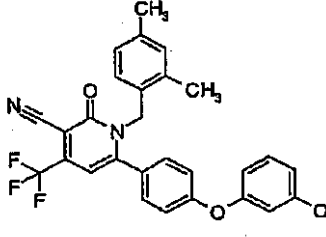
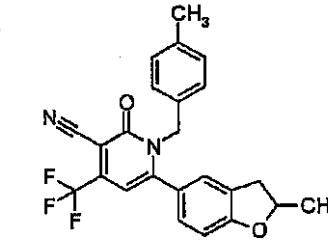
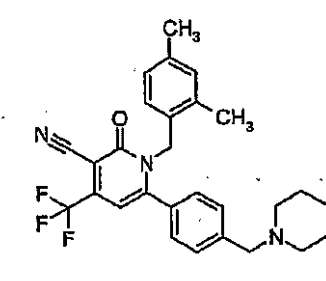
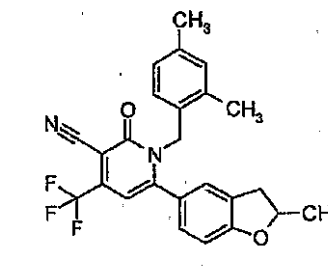
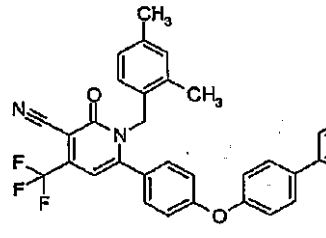
【化 20 - 20】

193		198		10
194		199		20
195		200		30
196		201		40
197		202		

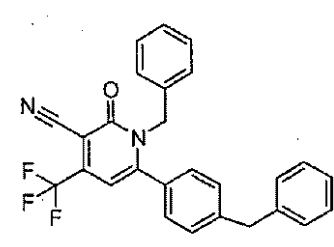
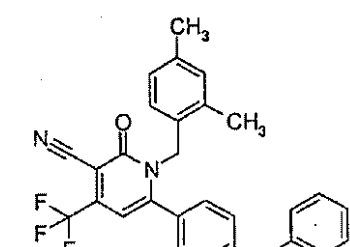
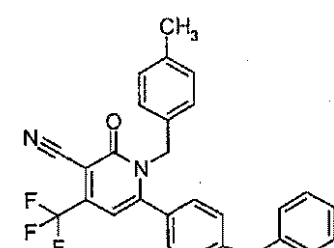
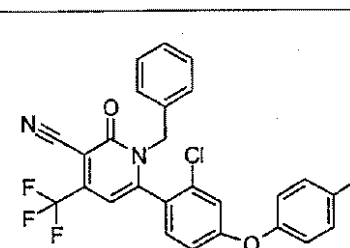
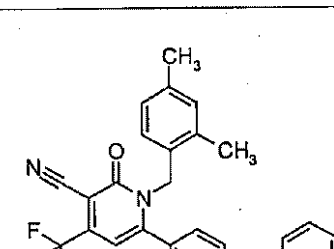
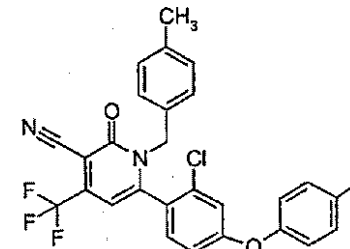
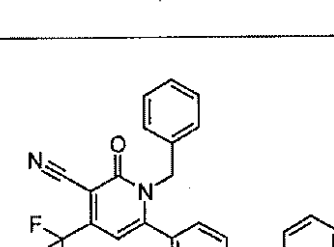
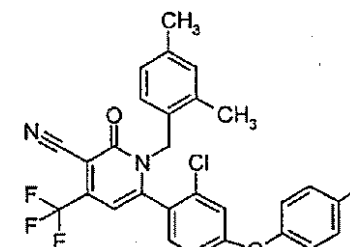
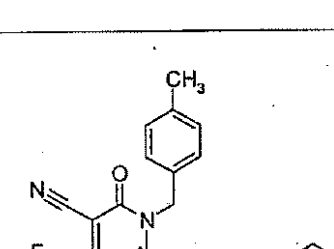
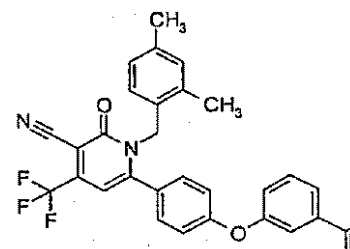
【化 2 0 - 2 1】

203		208		10
204		209		20
205		210		30
206		211		40
207		212		
		213		

【化 20 - 22】

214		220		10
215		221		20
218		222		30
217		223		40
218		224		
219				

【化 2 0 - 2 3】

225		230	
226		231	
227		232	
228		233	
229		234	

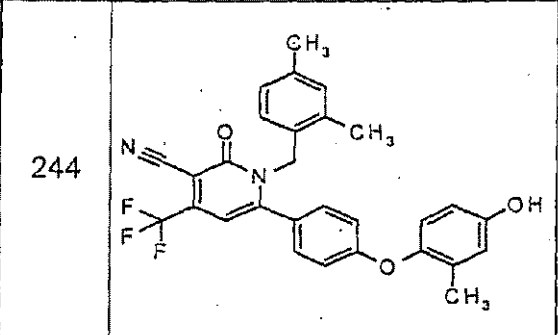
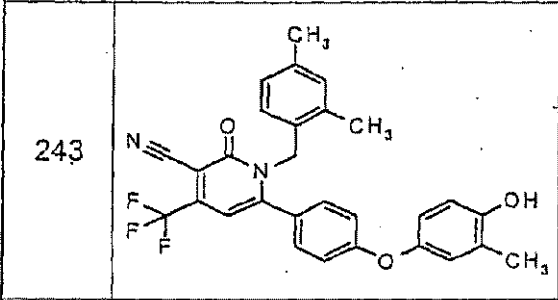
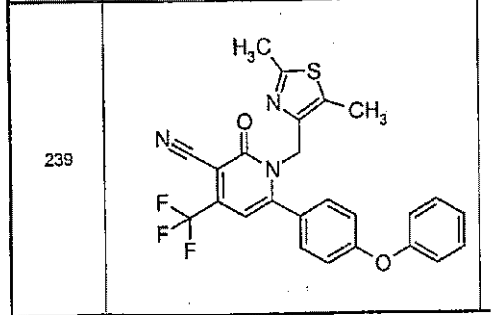
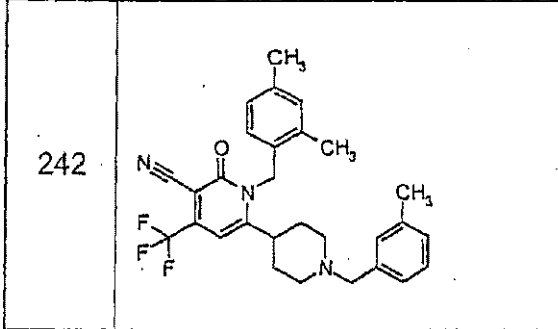
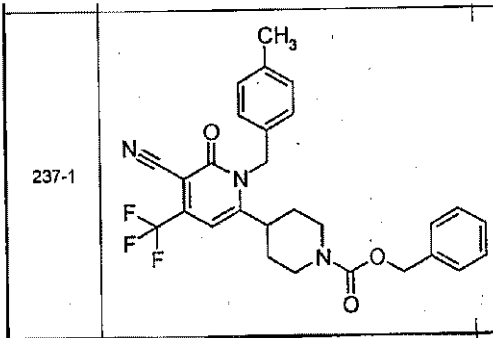
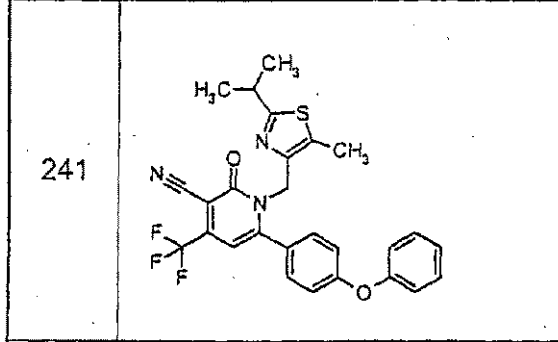
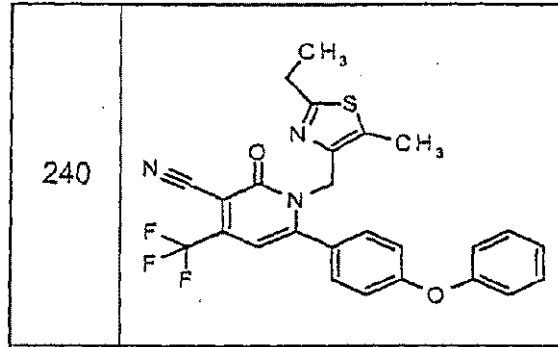
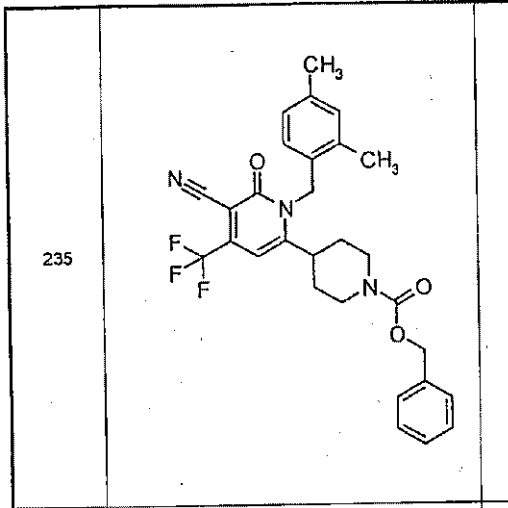
10

20

30

40

【化 20 - 24】



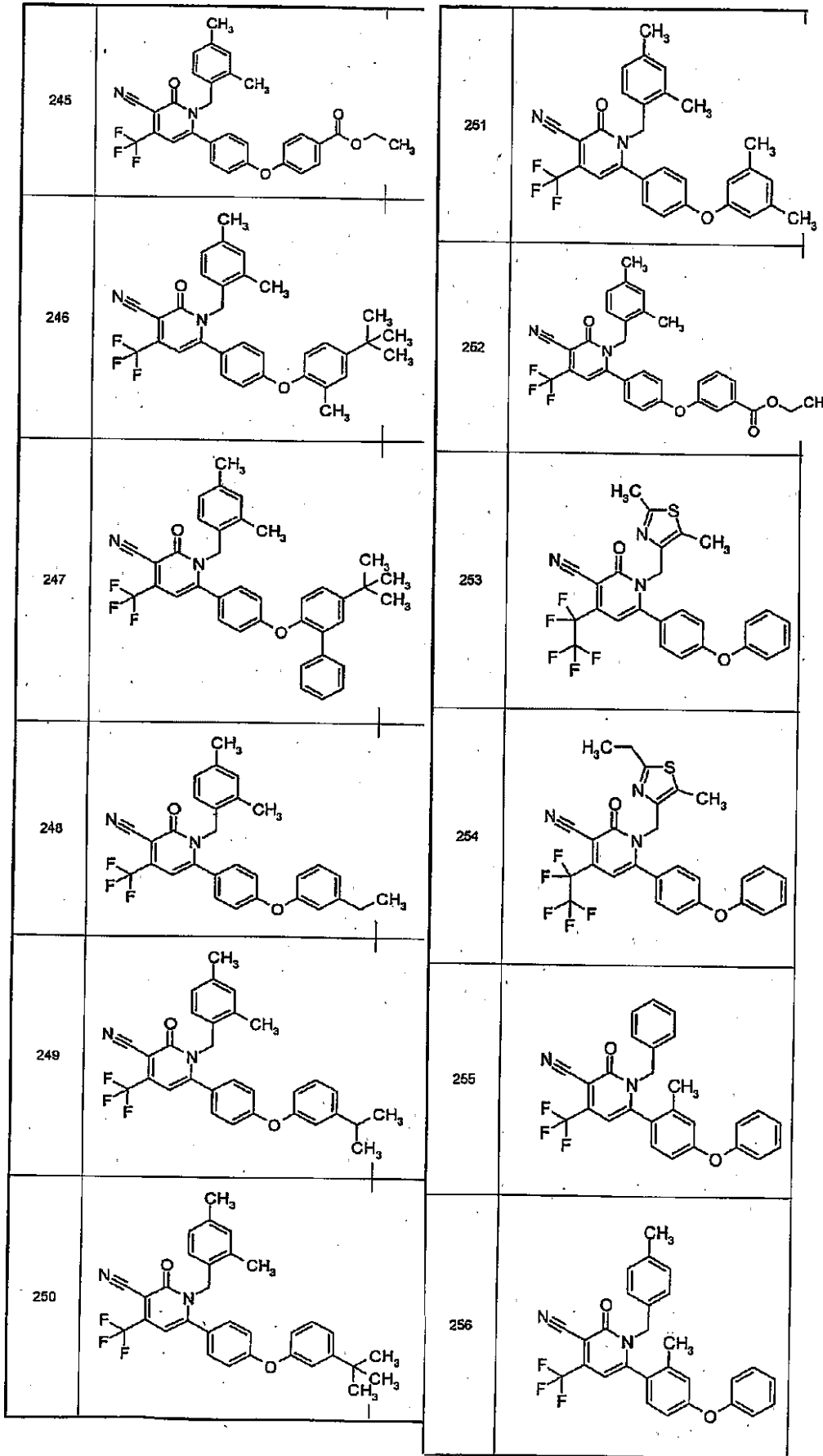
10

20

30

40

【化 2 0 - 2 5】



10

20

30

40

【化 2 0 - 2 6】

257		262	
258		263	
259		264	
260		265	
261		266	

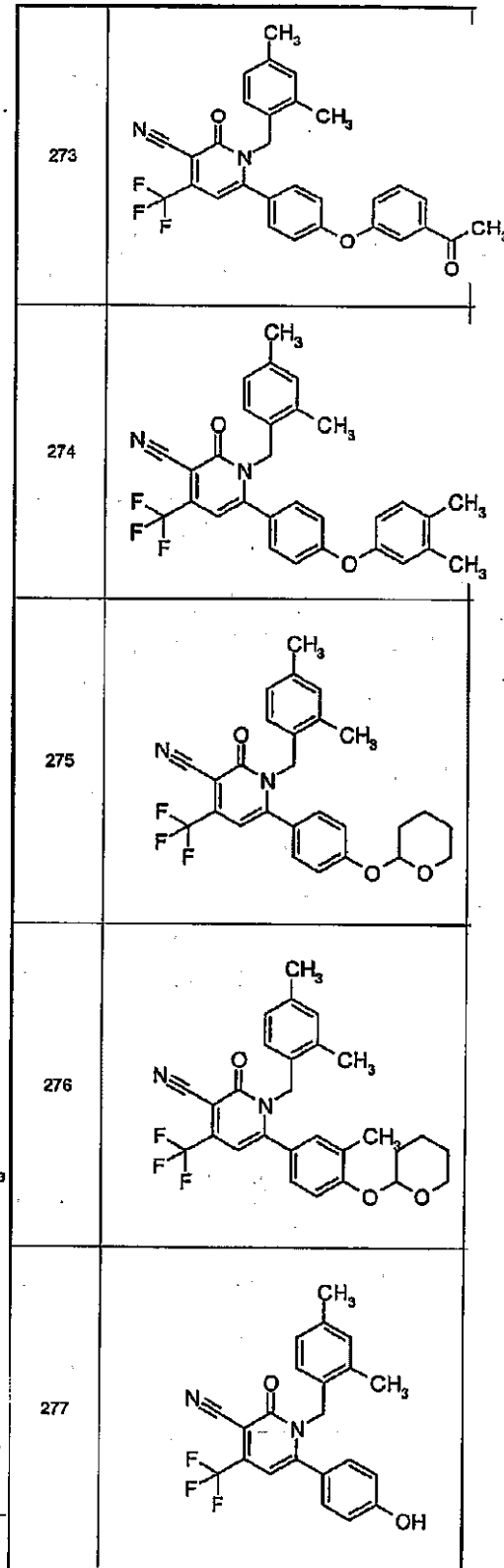
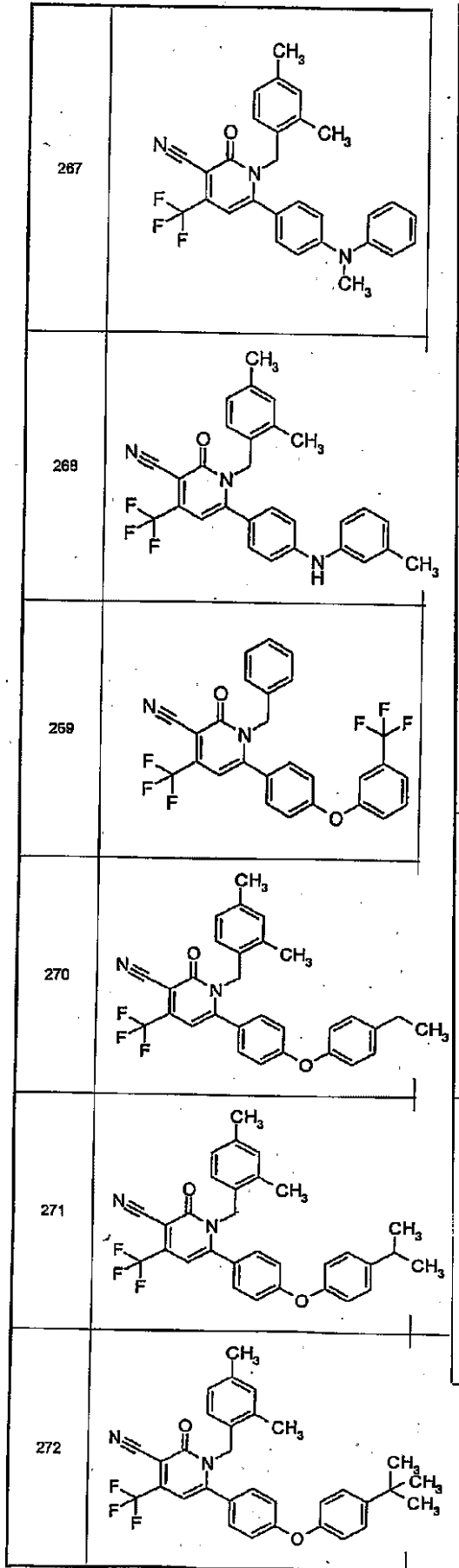
10

20

30

40

【化 20 - 27】



10

20

30

40

【化 20 - 28】

278		283	
279		284	
280		285	
281		286	
282		287	
282		288	

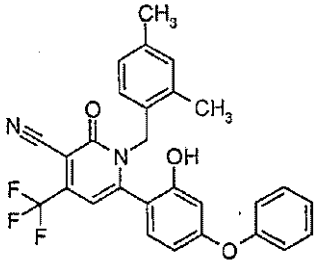
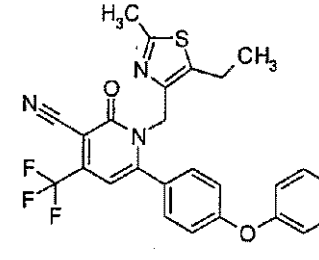
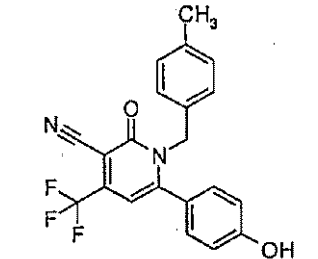
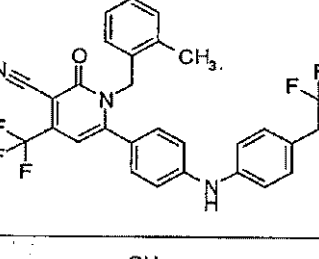
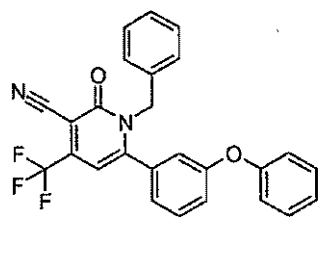
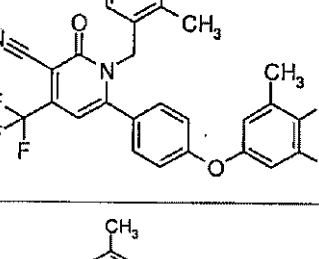
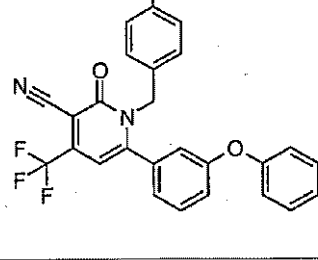
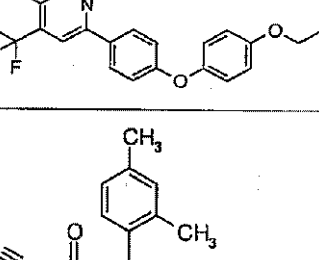
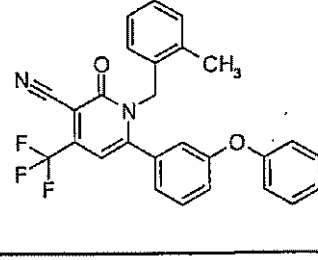
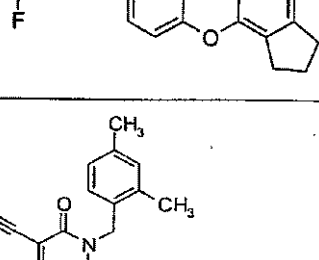
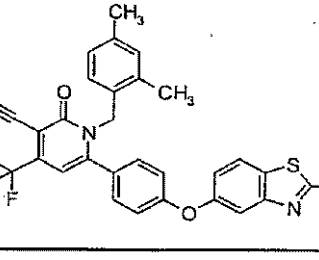
10

20

30

40

【化 20 - 29】

289			294		
290			295		
291			296		
292			297		
293			298		
299			299		

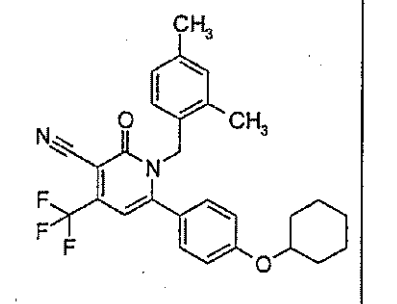
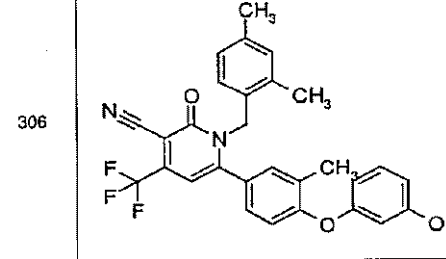
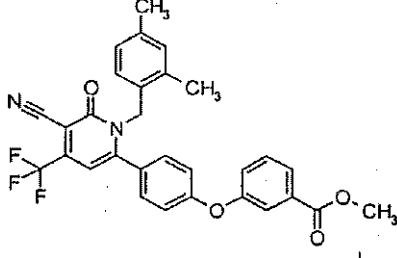
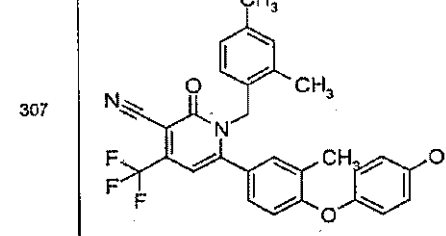
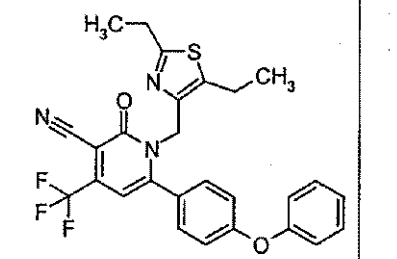
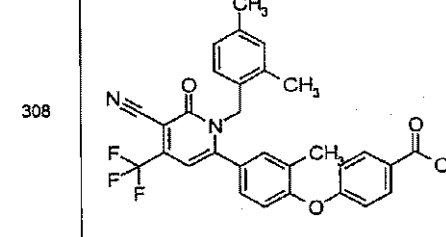
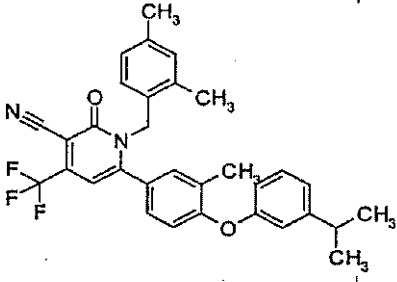
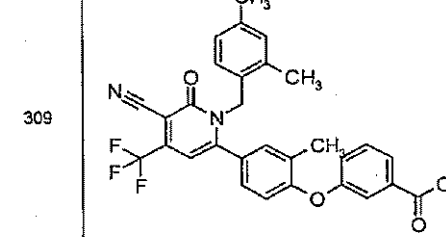
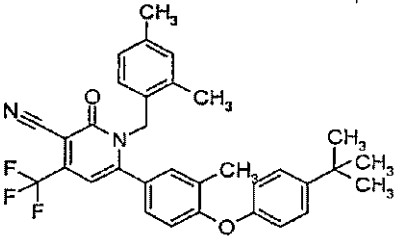
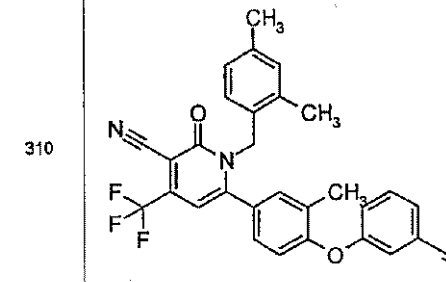
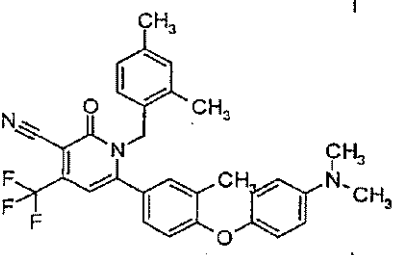
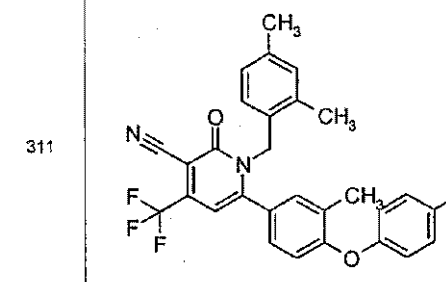
10

20

30

40

【化 20 - 30】

300		306	
301		307	
302		308	
303		309	
304		310	
305		311	

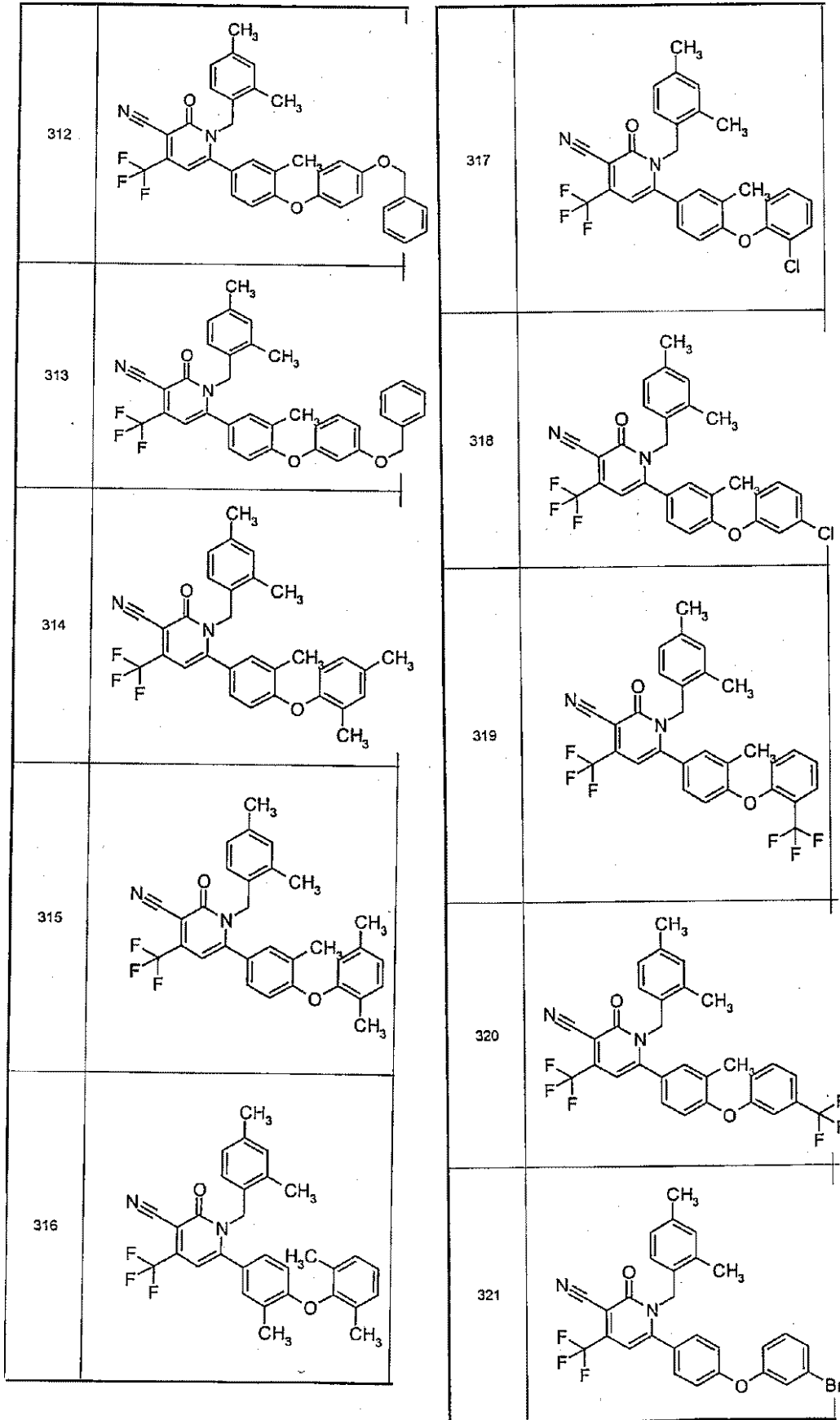
10

20

30

40

【化 20 - 31】



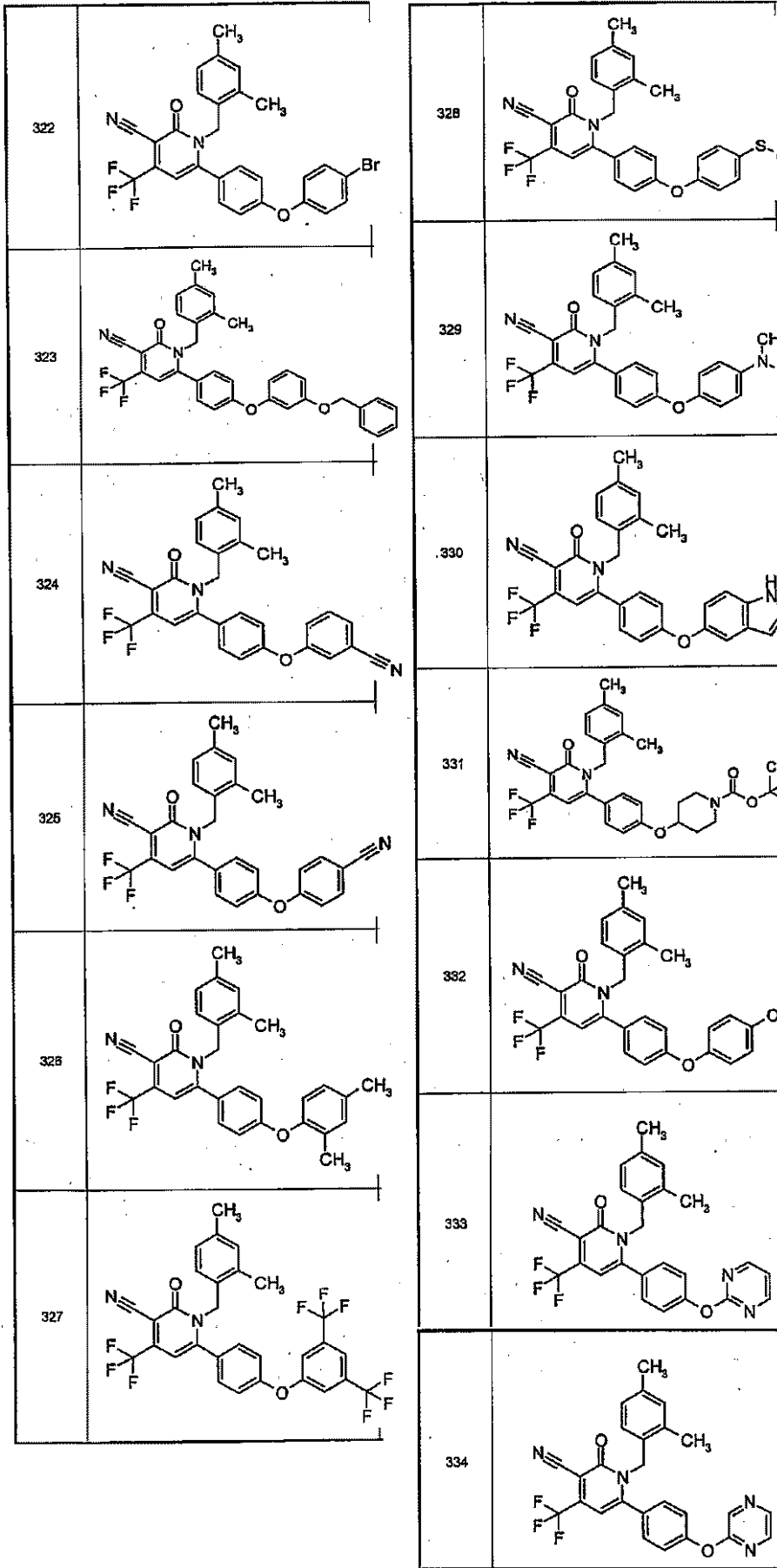
10

20

30

40

【化 20 - 32】



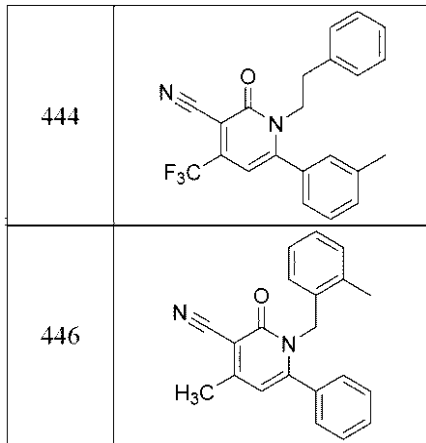
10

20

30

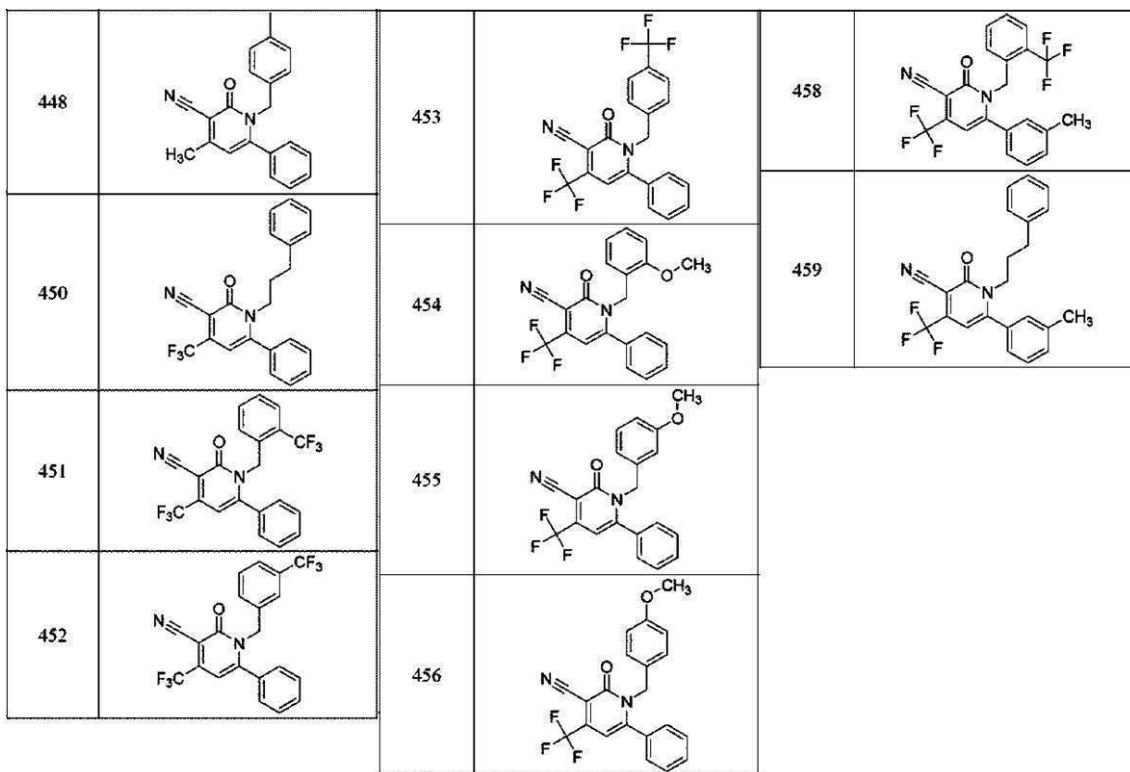
40

【化 2 0 - 4 0】



10

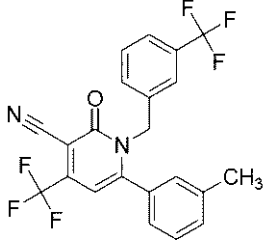
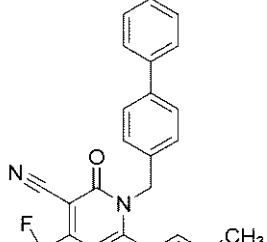
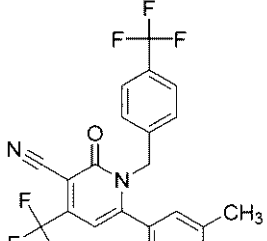
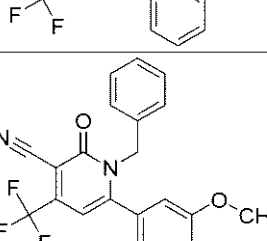
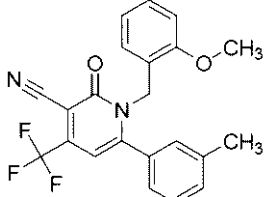
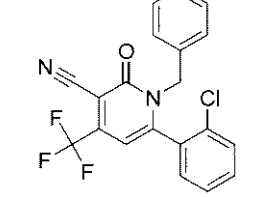
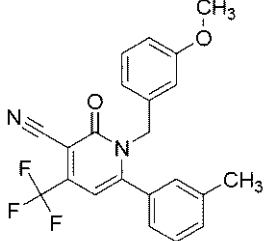
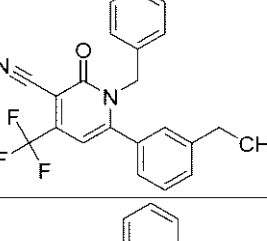
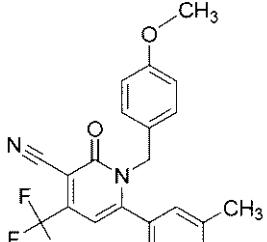
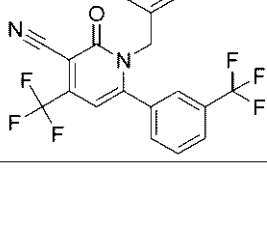
【化 2 0 - 4 1】



20

30

【化 20 - 42】

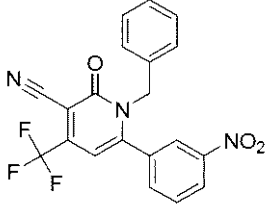
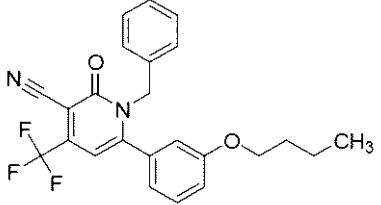
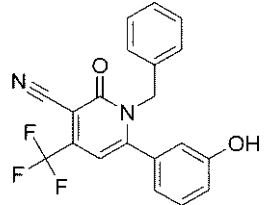
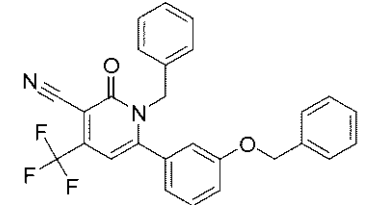
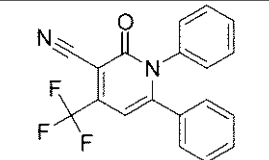
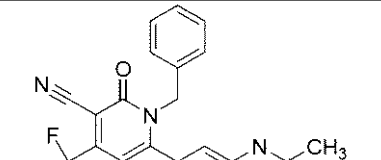
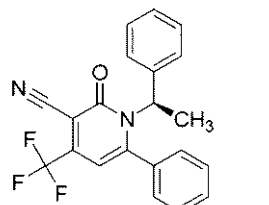
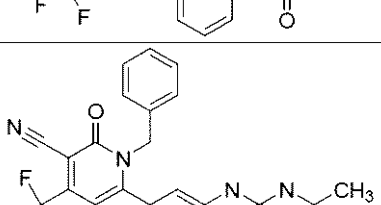
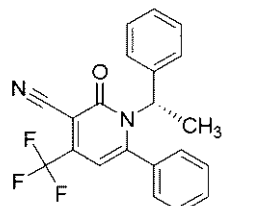
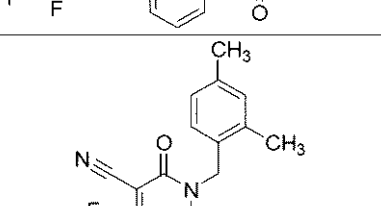
460		465	
461		466	
462		467	
463		468	
464		469	

10

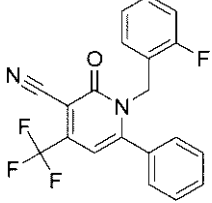
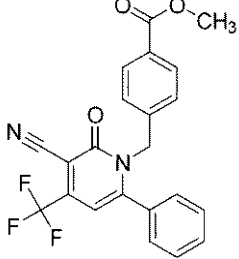
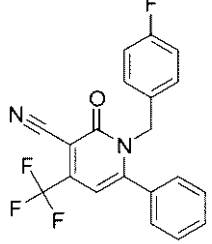
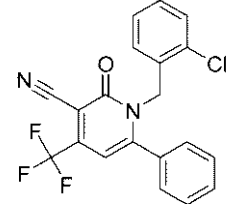
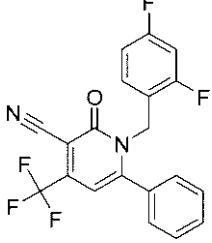
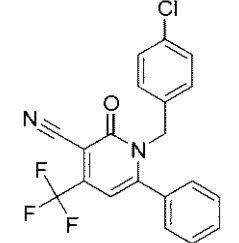
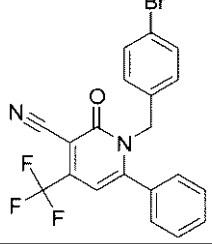
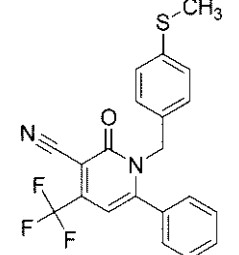
20

30

【化 2 0 - 4 3】

470		476		
471		477		10
472		479		
473		480		20
474		481		

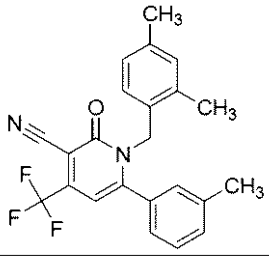
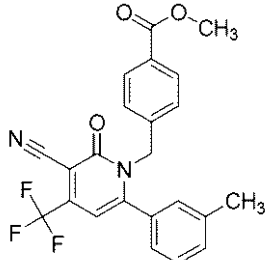
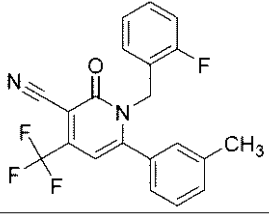
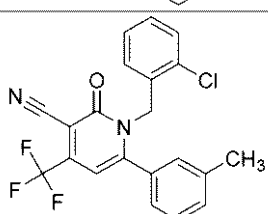
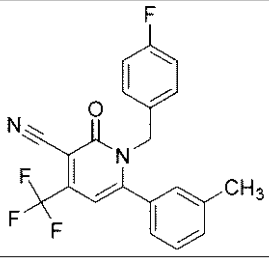
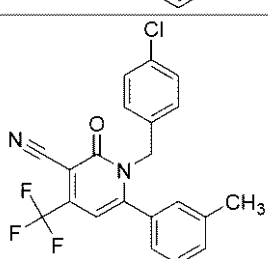
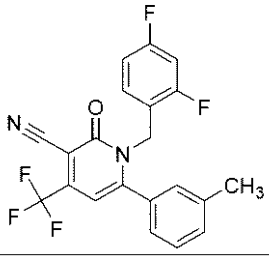
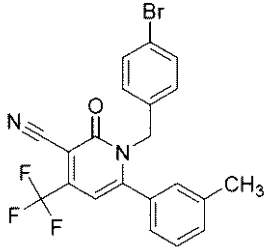
【化 2 0 - 4 4】

482		486	
483		487	
484		488	
485		489	

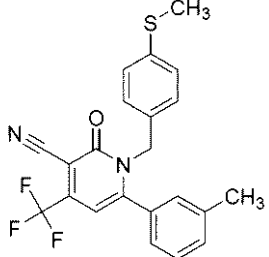
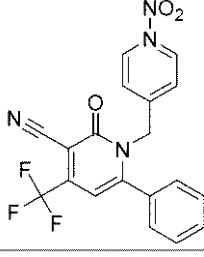
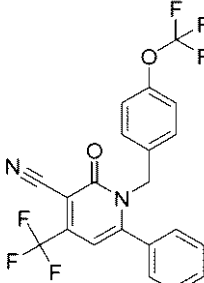
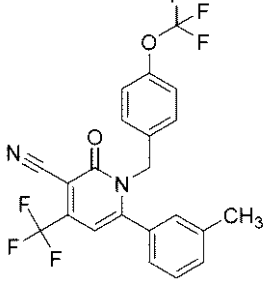
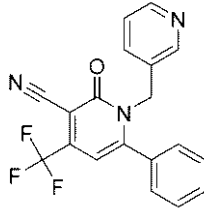
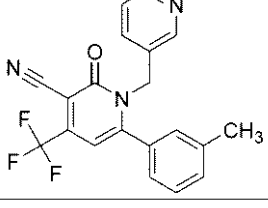
10

20

【化 2 0 - 4 5】

491		496		
492		497		10
493		498		
494				
495				30

【化 20 - 46】

499		505	
502		506	
503		507	

10

20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

薬学的に受容可能なキャリア中にて、請求項 3 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、溶媒和物または水和物を含む、薬学的組成物であって、該薬学的に受容可能なエステルは、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸およびホウ酸からなる群より選択される酸性基の、アルキルエステル、アルケニルエステル、アルキニルエステル、アリールエステル、ヘテロアリールエステル、アルアルキルエステル、ヘテロアルアルキルエステル、シクロアルキルエステルおよびヘテロシクリル

30

【請求項 3 3】

核レセプターの活性により調節されるかまたは影響される疾患または障害または核レセプター活性が関与している疾患または障害の症状を治療、予防または改善するための組成物であって、請求項 3 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、溶媒和物または水和物の有効量を含み、ここで、該疾患または障害が、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、高トリグリセリド血症、リポジストロフィ、高血糖症、真性糖尿病、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、胆石、尋常性座瘡、座瘡形状皮膚病、糖尿病、パーキンソン病、癌、アルツハイマー病、炎症、免疫障害、脂質障害、肥満、および循環器障害から選択され、ここで該薬学的に受容可能なエステルは、カルボン酸、リン酸、ホス

40

【請求項 3 4】

コレステロール値を低下させる必要がある被験体のコレステロール値を低下させるための組成物であって、請求項 3 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、溶媒和物または水和物の有効量を含み、ここで該薬学的に受容可能なエステルは、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸およびホウ酸からなる群より

50

リールエステル、ヘテロアリールエステル、アルアルキルエステル、ヘテロアルアルキルエステル、シクロアルキルエステルおよびヘテロシクリルエステルからなる群より選択される、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、Bayneらの米国仮特許出願第60/342,707号(これは、「MODULATORS OF LXR」の表題で、2001年12月21日に出願された)から優先権を主張している。米国国内段階の目的のために、適切な場合、上記出願の内容は、その全体が本明細書中で参考として援用されている。

10

【0002】

(発明の分野)

肝臓Xレセプター(LXR)の活性を調節する化合物、組成物および方法が提供されている。特に、LXRの活性を調節するピリドン誘導体が提供されている。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

(核レセプター)

核レセプターは、構造的および機能的に関連した調節タンパク質のスーパーファミリーであり、そして例えば、ステロイド、レチノイド、ビタミンDおよび甲状腺ホルモンについてのレセプターである(例えば、Evans(1988)Science 240:889-895)を参照のこと)。これらのタンパク質は、それらの標的遺伝子のプロモーター中のシス活性化エレメントに結合し、そしてこのレセプターについてのリガンドにตอบสนองして遺伝子発現を調節する。

20

【0004】

核レセプターは、それらのDNA結合特性に基づいて分類され得る(例えば、Evans, 前出、およびGlass(1994)Endocr. Rev. 15:391-407を参照のこと)。例えば、核レセプターの1つのクラスとしては、グルココルチコイドレセプター、エストロゲンレセプター、アンドロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターおよび鉱質コルチコイドレセプターが挙げられ、これらは、ホモダイマーとして、逆方向反復としてオーガナイズされたホルモン応答エレメント(HRE)に結合する(例えば、Glass, 前出を参照のこと)レセプターの第2のクラス(レチン酸、甲状腺ホルモン、ビタミンD3、脂肪酸/ペルオキシソーム増殖因子(proliferator)(すなわち、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターまたはPPAR)およびエクジソンによって活性化されるレセプター)は、通常のパートナー(レチノイドXレセプター(すなわち、RXR、9-シスレチン酸レセプターとしてもまた公知);例えば、Levinら(1992)Nature 355:359-361およびHeymanら(1992)Cell 68:397-406を参照のこと)と共にヘテロダイマーとしてHREに結合する。

30

40

【0005】

RXRは、ホモダイマーとしてDNAに結合する核レセプターの間で独特であり、そしてDNAに結合するための多数のさらなる核レセプターについてのヘテロダイマーパートナーとして必要である(例えば、Mangelsdorfら(1995)Cell 83:841-850を参照のこと)。後者のレセプター(II型核レセプターサブファミリーと呼ばれる)は、遺伝子発現の重要な調節因子として確立されるか、または関与する多くのレセプターを含む。RXR、RXRおよびRXRをコードする3つのRXR遺伝子(例えば、Mangelsdorfら(1992)Genes Dev. 6:329-344を参照のこと)が存在し、これらの全ては、任意のクラスIIレセプターとヘテロ二量体化し得るが、インビボでパートナーレセプターによって異なるRXRサブタイプ

50

について優先的であるようである（例えば、Chibara (1997) Mol. Cell. Biol. 17: 3013 - 3020を参照のこと）。成人の肝臓において、RXRが、3つのRXRのうちで最も多量に存在し（例えば、Mangelsdorfら (1992) Genes Dev. 6: 329 - 344）、このことは、クラスII核レセプターによる調節に關与する肝臓機能における重要な役割を有し得ることを示唆する。Wanら (2000) Mol. Cell. Biol. 20: 4436 - 4444もまた参照のこと。

【0006】

（オーファン核レセプター）

リガンドが公知である核レセプターおよび公知のリガンドを欠損する核レセプターは、調節タンパク質の核レセプタースーパーファミリーに含まれる。後者のカテゴリーに含まれる核レセプターは、オーファン核レセプターと呼ばれる。オーファンレセプターについてのアクチベーターの検索は、以前に未知であったシグナル伝達経路の発見を導いた（Levinら、(1992)、前出およびHeymanら(1992)、前出を参照のこと）。例えば、胆汁酸（これは、コレステロール異化作用のような生理学的プロセスに關与する）が、ファルネソイド（farnesoid）Xレセプター（FXR）についてのリガンドであることを報告した。

【0007】

中間代謝の産物が、細菌および酵母において転写調節因子として作用することが公知であるので、このような分子は、高等生物において同様の機能として役立つ（例えば、Tomkins (1975) Science 189: 760 - 763およびO'Malley (1989) Endocrinology 125: 1119 - 1120を参照のこと）。例えば、高等真核生物における1つの生合成経路は、メパロン酸経路であり、これは、コレステロール、胆汁酸、ポルフィリン、ドリコール、ユビキノン、カロチノイド、レチノイド、ビタミンD、ステロイドホルモンおよびファルネシル化タンパク質の合成をもたらす。

【0008】

（LXR およびLXR）

LXR は肝臓中で主に見出され、低レベルで、腎臓、腸、脾臓および副腎組織中に見出される（例えば、Willyら (1995) Gene Dev 9(9): 1033 - 1045を参照のこと）。LXR は、哺乳動物中に広範に存在し、そして試験されたほとんど全ての組織で見出された。LXRは、特定の天然に存在する酸化されたコレステロールの誘導体によって活性化される（例えば、Lehmannら (1997) J. Biol. Chem. 272(6): 3137 - 3140を参照のこと）。LXR は、オキシコレステロールによって活性化され、そしてコレステロール代謝を促進する（Peetら (1998) Cell 93: 693 - 704）。従って、LXRは、例えば、コレステロール代謝において役割を果たすようである（例えば、Janowskiら (1996) Nature 383: 728 - 731を参照のこと）。

【0009】

（核レセプターおよび疾患）

核レセプター活性は、種々の疾患および障害に關連し、疾患および障害としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：高コレステロール血症（例えば、国際特許出願公開番号WO 00/57915）、骨粗しょう症およびビタミン欠乏症（例えば、米国特許第6,316,5103号を参照のこと）、高リポ蛋白血症（例えば、国際特許出願公開番号WO 01/60818を参照のこと）、高トリグリセリド血症、脂肪異栄養症、高血糖症および真性糖尿病（例えば、国際特許出願公開番号WO 01/82917を参照のこと）、関節硬化症ならびに胆石（例えば、国際特許出願公開番号WO 00/37077を参照のこと）、皮膚および、粘膜の障害（例えば、米国特許第6,184,215号および同第6,187,814号ならびに国際特許出願公開番号WO 98/32444を参照のこと）、挫瘡（例えば、国際特許出願公開番号WO 00/49992を

10

20

30

40

50

参照のこと)、ならびに癌、パーキンソン病およびアルツハイマー病(例えば、国際特許出願公開番号WO 00/17334を参照のこと)。核レセプター(LXR、FXRおよびPPARを含む)ならびにオーファン核レセプターの活性は、生理学的プロセスに関連し、生理学的プロセスとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない:胆汁酸の生合成、コレステロール代謝またはコレステロール異化作用、およびコレステロール7-ヒドロキシラーゼ遺伝子(CYP7A1)転写の調節(例えば、Chiangら(2000)J. Biol. Chem. 275:10918-10924を参照のこと)、HDL代謝(例えば、Urizarら(2000)J. Biol. Chem. 275:39313-39317および国際特許出願公開番号WO 01/03705を参照のこと)ならびに増加したコレステロールの流出およびATP結合カセットトランスポータータンパク質(ABC1)の増加した発現(例えば、国際特許出願公開番号WO 00/78972を参照のこと)。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

それゆえ、核レセプター(LXR、FXR、PPARおよびオーファン核レセプターを含めて)の活性を調節する化合物、組成物および方法が必要とされている。このような化合物は、核レセプターの活性が関与している疾患または障害の1つまたはそれ以上の症状を治療、予防または改善する際に有用である。

【課題を解決するための手段】

20

【0011】

(発明の要旨)

核レセプターの活性を調節する組成物および方法で使用する化合物が提供されている。特に、肝臓Xレセプター(LXR およびLXR)、FXR、PPARおよび/またはオーファン核レセプターを調節する組成物および方法で使用する化合物が提供されている。ある実施形態では、これらの化合物は、N-置換ピリドン化合物である。1実施形態では、本明細書中で提供された化合物は、LXRのアゴニストである。別の実施形態では、本明細書中で提供された化合物は、LXRのアンタゴニストである。有効性が低いアゴニストは、ある実施形態では、アンタゴニストである。

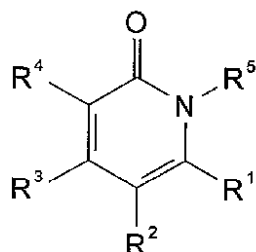
【0012】

30

1実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式Iを有する:

【0013】

【化33】



40

ここで:

R¹は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロアラルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルキニル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、および置換または非置換ヘテロシクリルアルキルから選択される;

R²は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または

50

非置換アルキニル、置換または非置換アリールである；

R^3 および R^4 は、以下の (i)、(ii)、(iii) または (iv) から選択される；

(i) R^3 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルキニル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $C(J)OR^{30}$ または $C(J)NR^{31}R^{32}$ である；そして R^4 は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、ハロゲン化物、擬ハロゲン化物、 $C(J)R^{30}$ 、 $C(J)OR^{30}$ 、 $C(J)NR^{31}R^{32}$ 、 $CH_2NR^{31}R^{32}$ 、 CH_2OR^{31} 、 $CR^{30} = CR^{31}R^{32}$ 、 NO_2 あるいは $NR^{31}R^{32}$ である；

(ii) R^3 および R^4 は、それらが結合する原子と一緒にあって、置換または非置換複素環式環を形成する；

(iii) R^3 および R^4 は、それらが結合する原子と一緒にあって、置換または非置換複素環式環を形成するが、但し、該複素環式環中の窒素原子は、フェニル環で置換されていない；または

(iv) R^3 および R^4 は、それらが結合する原子と一緒にあって、置換または非置換複素環式環を形成するが、但し、該複素環式環は、1個より多いオキソ置換基を有しない；

R^5 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換アラルケニル、置換または非置換アラルキニル、置換または非置換ヘテロアラルキル、置換または非置換ヘテロアラルケニル、置換または非置換ヘテロアラルキニル、 $-N = CR^6R^7$ あるいは $-NR^9R^{10}$ である；

R^6 および R^7 は、それぞれ別個に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、または置換または非置換ヘテロアラルキルである；または一緒にあって、置換または非置換アルキレン、置換または非置換アルケニレン、置換または非置換アルキニレン、あるいは $-(CH_2)_xX(CH_2)_y-$ を形成し、ここで、 x および y は、それぞれ別個に、1、2または3であり、そして X は、O、Sまたは NR^8 である；

R^8 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アルキルカルボニル、置換または非置換アリールカルボニル、あるいは置換または非置換ヘテロアリールカルボニルである；

R^9 および R^{10} は、それぞれ別個に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、あるいは置換または非置換ヘテロアラルキルである；

R^{30} は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、あるいは置換または非置換ヘテロアラルキルである；

R^{31} および R^{32} は、それぞれ別個に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロ

10

20

30

40

50

アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロアラルキル、あるいは $C(J)R^{35}$ である；または R^{31} および R^{32} は、それらが結合する原子と一緒にあって、置換または非置換シクロアルキル環、置換または非置換複素環式環、あるいは置換または非置換ヘテロアリール環を形成する；

J は、O、S または NR^{40} である；

R^{35} は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アラルコキシ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換ジアルキルアミノ、置換または非置換アリールアルキルアミノ、あるいは置換または非置換ジアリールアミノである；

R^{40} は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、あるいは置換または非置換ヘテロアリールである；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルケニルおよびヘテロアラルキニル部分は、非置換であるか、または1個またはそれ以上の置換基、1実施形態では、1個～3個または4個の置換基で置換されており、該置換基は、それぞれ別個に、 Q^1 から選択され、ここで、 Q^1 は、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チア、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、アミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアリールオキシ、ヒドロキシアリール、ヒドロキシアルキルアリール、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、1個～2個の二重結合を含むアルケニル、1個～2個の三重結合を含むアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ジアリール、ヒドロキシアリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、アルキルアラルキル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アルキルアリールカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキルアリール、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ジアリールオキシ、アルキルアリールオキシアルキル、アルキルジアリールオキシ、パーフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシアルカオキシ、アラルコキシアリールオキシ、アルキルアリールシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、アルキルヘテロアリールオキシ、アルキルシクロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アラルコキシ、ハロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルヘテロアリールオキシ、アルコキシカルボニルヘテロシクロオキシ、アルキルカルボニルアリールオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アルコキシアリールオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、ウレイド、アルキルウレイド、アリールウレイド、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、ハロアルキルアリールアミノ、アリールアミノ、ジアリール

10

20

30

40

50

アミノ、アルキルアリーールアミノ、アラルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アラ
 ルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ
 、アラルコキシカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミ
 ノアルキル、アリーールオキシカルボニルアミノアルキル、アリーールオキシアリーールカルボ
 ニルアミノ、アリーールオキシカルボニルアミノ、アルキレンジオキシアリール、ジアルキ
 ルアルキレンジオキシアリール、アルキルスルホニルアミノ、アリーールスルホニルアミノ
 、アジド、ジアルキルホスホニル、アルキルアリーールホスホニル、ジアアリーールホスホニル
 、アルキルチオ、アリーールチオ、パーフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアル
 キルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、
 アアリーールスルフィニル、アリーールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホ
 ニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリーールアミノスルホニル、ジアアリーールアミノスル
 ホニルまたはアルキルアリーールアミノスルホニルである；または2個の Q^1 基は、1, 2
 配置または1, 3配置で原子を置換して、一緒になって、アルキレンジオキシ（すなわち
 、 $-O-(CH_2)_z-O-$ ）、チオアルキレンオキシ（すなわち、 $-S-(CH_2)_z$
 $-O-$ ）またはアルキレンジチオキシ（すなわち、 $-S-(CH_2)_z-S-$ ）であり、
 ここで、 z は、1または2である；そして

10

各 Q^1 は、別個に、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の置換基、1実施形
 態では、1個～3個または4個の置換基で置換されており、該置換基は、それぞれ別個に
 、 Q^2 から選択され、ここで、 Q^2 は、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チア、ニト
 リル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、アミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリー
 ル、ヒドロキシカルボニル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキ
 ル、ジアミノアルキル、1個～2個の二重結合を含むアルケニル、1個～2個の三重結合
 を含むアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アラ
 ルキル、アラルケニル、アラルキニル、アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニ
 ル、アラルコキシカルボニル、アリーールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルコ
 キシ、アリーールオキシ、アラルコキシ、アルキレンジオキシ、アミノ、アミノアルキル、
 ジアルキルアミノ、アリーールアミノ、ジアアリーールアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルア
 ミノ、ハロアルキルアミノ、アリーールアミノ、ジアアリーールアミノ、アルキルアリーールアミ
 ノ、アラルキルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、アル
 キルチオまたはアリーールチオである。

20

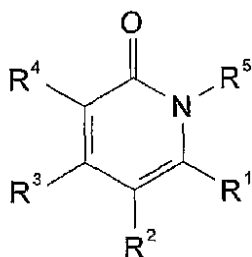
30

【0014】

別の実施形態では、本明細書で提供された組成物および方法で使用される化合物は、式
 Iを有する：

【0015】

【化34】



40

ここで、 R^1 は、置換または非置換アリーール、置換または非置換ヘテロアリーール、置換ま
 たは非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロアラルキル、置換または非置換シクロ
 アルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、
 あるいは置換または非置換ヘテロシクリルアルキルである； R^2 は、水素、置換または非
 置換アルキル、あるいは置換または非置換アリーールである； R^3 は、置換または非置換ア
 ルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換
 シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリーール、あるい

50

は置換または非置換ヘテロアリールである； R^4 は、ハロゲン化物、擬ハロゲン化物、 $C(J)R^{30}$ 、 $C(J)OR^{30}$ 、 $C(J)NR^{31}R^{32}$ 、 $CH_2NR^{31}R^{32}$ 、 CH_2OR^{31} 、 $CR^{30} = CR^{31}R^{32}$ 、 NO_2 または $NR^{31}R^{32}$ である；そして R^5 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換アラルケニル、置換または非置換アラルキニル、置換または非置換ヘテロアラルキル、置換または非置換ヘテロアラルケニル、置換または非置換ヘテロアラルキニル、 $-N = CR^6R^7$ あるいは $-NR^9R^{10}$ である；

ここで、 R^6 および R^7 は、それぞれ別個に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、または置換または非置換ヘテロアラルキルである；または一緒に、置換または非置換アルキレン、置換または非置換アルケニレン、置換または非置換アルキニレン、または $-(CH_2)_xX(CH_2)_y-$ を形成し、ここで、 x および y は、それぞれ別個に、1、2または3であり、そして X は、O、Sまたは NR^8 である；

R^8 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アルキルカルボニル、置換または非置換アリールカルボニル、あるいは置換または非置換ヘテロアリールカルボニルである；

R^9 および R^{10} は、それぞれ別個に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、あるいは置換または非置換ヘテロアラルキルである；

R^{30} は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、あるいは置換または非置換ヘテロアラルキルである；

R^{31} および R^{32} は、それぞれ別個に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロアラルキル、あるいは $C(J)R^{35}$ である；

J は、O、Sまたは NR^{40} である；

R^{35} は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アラルコキシ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換ジアルキルアミノ、置換または非置換アリールアルキルアミノ、あるいは置換または非置換ジアリールアミノである；

R^{40} は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、あるいは置換または非置換ヘテロアリールである；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルケニルおよびヘテロアラルキニル部分は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の置換基、1実施形態では、1個~3個または4個の置換基で置換されており、該置換基は、それぞれ別個に、 Q^1 から選択され、ここで、 Q^1 は、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チア、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカ

10

20

30

40

50

プト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、1個～2個の二重結合を含むアルケニル、1個～2個の三重結合を含むアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラールキル、アラールケニル、アラールキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニルヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラールコキシカルボニル、アラールコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、パーフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラールコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラールキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラールコキシカルボニルオキシ、ウレイド、アルキルウレイド、アリールウレイド、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラールコキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アジド、ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、パーフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアリールアミノスルホニルまたはアルキルアリールアミノスルホニルである；あるいは2個の Q^1 基は、1, 2配置または1, 3配置で原子を置換して、一緒になって、アルキレンジオキシ(すなわち、 $-O-(CH_2)_z-O-$)、チオアルキレンジオキシ(すなわち、 $-S-(CH_2)_z-O-$)またはアルキレンジチオキシ(すなわち、 $-S-(CH_2)_z-S-$)であり、ここで、 z は、1または2である；そして

Q^1 のアリールおよびヘテロアリール基は、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の置換基、1実施形態では、1個～3個または4個の置換基で置換されており、該置換基は、それぞれ別個に、 Q^2 から選択され、ここで、 Q^2 は、アルキル、ハロ、擬ハロ、アルコキシ、アリールオキシまたはアルキレンジオキシである。

【0016】

ある実施形態では、 R^2 は、水素であるか、または置換または非置換アルキルである。他の実施形態では、 R^2 は、水素である。

【0017】

他の実施形態では、 R^3 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、または置換または非置換アルキニルである。他の実施形態では、 R^3 は、置換または非置換アルキルである。他の実施形態では、 R^3 は、ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^3 は、低級ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^3 は、低級パーフルオロアルキルである。別の実施形態では、 R^3 は、トリフルオロメチルまたはペンタフルオロエチルである。別の実施形態では、 R^3 は、トリフルオロメチルである。

【0018】

他の実施形態では、 R^4 は、擬ハロゲン化物である。他の実施形態では、 R^4 は、シアノである。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 9 】

他の実施形態では、R⁶ および R⁷ は、以下の条件で選択される：(i) それらが共にメチルであることはない；そして(i i) それらが一緒になってペンチレン(すなわち、- (C H ₂) ₅ -) を形成することはない。

【 0 0 2 0 】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、Q¹ および Q² 基は、得られる化合物が、例えば、本明細書中で記述した少なくとも1種のアッセイにおいて、核レセプター調節活性(L X R または オーフアン核レセプター調節活性(例えば、L X R アンタゴニストまたはアゴニスト活性)を含めて)を有するように、選択される。ある実施形態では、本明細書中で提供された化合物は、L X R または L X R 結合または同時トランスフェクションアッセイにおいて、約100 μM未滿の I C ₅₀ および/または E C ₅₀ を有する。本明細書中で提供された化合物の L X R または L X R の I C ₅₀ 値および/または E C ₅₀ 値は、結合または同時トランスフェクションアッセイにおいて、ある実施形態では、50 μM、25 μM、10 μM、1 μM、100 nM、10 nM または 1 nM より低い。これらの実施形態では、本明細書中で提供された化合物は、L X R アゴニストである。これらの実施形態の他のものでは、本明細書中で提供された化合物は、L X R アンタゴニストである。他の実施形態では、本明細書中で提供された化合物は、同時トランスフェクションアッセイにおいて、(N - (3 - ((4 - フルオロフェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) アミノ) プロピル) - 2 , 2 - ジメチルプロピオンアミド) 標準と比べて、約50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%またはそれ以上より高い%有効性を示す。

【 0 0 2 1 】

本明細書中で記載された化合物の薬学的に受容可能な誘導体(塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、溶媒和物、水和物およびプロドラッグを含めて)もまた、重要である。薬学的に受容可能な塩には、アミン塩(例えば、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミンおよび他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、1 - パラ - クロロベンジル - 2 - ピロリジン - 1' - イルメチルベンズイミダゾール、ジエチルアミンおよび他のアルキルアミン、ピペラジンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンがあるが、これらに限定されない)；アルカリ金属塩(例えば、リチウム、カリウムおよびナトリウムがあるが、これらに限定されない)；アルカリ土類金属塩(例えば、バリウム、カルシウムおよびマグネシウムがあるが、これらに限定されない)；遷移金属塩(例えば、亜鉛、アルミニウムがあるが、これらに限定されない)、および他の金属塩(例えば、リン酸水素ナトリウムおよびリン酸二ナトリウムがあるが、これらに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されず、また、鉍酸塩(例えば、塩酸塩および硫酸塩があるが、これらに限定されない)；および有機酸塩(例えば、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩およびフマル酸塩があるが、これらに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 2 】

適切な経路および手段で投与するように処方した医薬組成物もまた提供されており、この組成物は、本明細書中で提供された1種またはそれ以上の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体を有効濃度で含有し、それらは、核レセプターの活性(L X R および/またはオーフアン核レセプターの活性を含めて)により調節されるかまたは影響される疾患または障害または核レセプターの活性(L X R および/またはオーフアン核レセプターの活性を含めて)が関与している疾患または障害の1つ以上の症状を治療、予防または改善するのに有効な量を送達する。これらの有効量および濃度は、これらの疾患または障害のいずれかの症状のいずれかを改善するのに有効である。

【 0 0 2 3 】

核レセプターの活性(L X R および/またはオーフアン核レセプターの活性を含めて)

が媒介している疾患または障害の1つまたはそれ以上の症状を治療、予防または改善する方法が提供されている。このような方法は、本明細書中で提供された化合物の1種またはそれ以上、またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体を使用して、以下の疾患の1つまたはそれ以上の症状を治療、予防または改善する方法を包含する：高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、高トリグリセリド血症、リポジストロフィ、高血糖症、真性糖尿病、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、胆石、尋常性座瘡、座瘡形状皮膚病、糖尿病、パーキンソン病、癌、アルツハイマー病、炎症、免疫障害、脂質障害、肥満、表皮障壁機能の乱れに特徴がある状態、表皮または粘膜の分化の乱れまたは過剰増殖に特徴がある病気、または循環器障害。

【0024】

10

本明細書中で提供された化合物および組成物を使用して、核レセプター（LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて）の活性を調節する方法もまた、提供されている。本明細書中で提供された化合物および組成物は、核レセプター（LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて）の活性を測定するアッセイ（例えば、本明細書中で提供されたアッセイ）において、活性である。これらの方法には、核レセプター（LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて）の活性を阻害し上方制御する工程を包含する。

【0025】

本明細書中で提供された1種またはそれ以上の化合物または組成物を投与することにより、それを必要としている被験体のコレステロール値を低下させる方法もまた、提供されている。

20

【0026】

これらの化合物および組成物を使用してコレステロール代謝物を調節する方法が提供されている。

【0027】

本明細書中で提供された1種またはそれ以上の化合物および組成物を投与することにより、コレステロール値、トリグリセリド値または胆汁酸値により影響される疾患または障害の1つまたはそれ以上の症状を治療、予防または改善する方法もまた、提供されている。

【0028】

30

本明細書中で提供された1種またはそれ以上の化合物および組成物を投与することにより、高密度リポ蛋白（HDL）の血漿レベルを高める方法もまた、提供されている。

【0029】

これらの方法を実行する際に、有効量のこれらの化合物またはその化合物の治療有効濃度を含有する組成物は、核レセプター（LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて）が媒介する疾患または障害、または核レセプターの活性（LXRおよび/またはオーファン核レセプターの活性を含めて）が関与している疾患または障害を治療するために、全身送達（非経口送達、経口送達または静脈内送達を含めて）または局所適用に処方され、それらの疾患または障害の症状を示す個体に投与され、これらの疾患または障害には、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、高トリグリセリド血症、リポジストロフィ、高血糖症、真性糖尿病、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、胆石、尋常性座瘡、座瘡形状皮膚病、糖尿病、パーキンソン病、癌、アルツハイマー病、炎症、免疫障害、脂質障害、肥満、表皮障壁機能の乱れに特徴がある状態、表皮または粘膜の分化の乱れまたは過剰増殖に特徴がある病気、または循環器障害が挙げられるが、これらに限定されない。これらの量は、これらの疾患または障害の1つまたはそれ以上の症状を改善するか取り除くのにも有効である。

40

【0030】

包装材料と、該包装材料内の本明細書中で提供された化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体と、ラベルとを含む製品が提供され、該化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体は、核レセプター（LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含め

50

て)の活性を調節するのに有効であるか、核レセプター(LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて)が媒介する疾患または障害、または核レセプターの活性(LXRおよび/またはオーファン核レセプターの活性を含めて)が関与している疾患または障害を治療、予防または改善するのに有効であり、そして該ラベルは、該化合物または組成物それらの薬学的に受容可能な誘導体が、核レセプター(LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて)の活性を調節するのに使用されるか、核レセプター(LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて)が媒介する疾患または障害、または核レセプターの活性(LXRおよび/またはオーファン核レセプターの活性を含めて)が関与している疾患または障害を治療、予防または改善するのに使用されることを表示する。

【0031】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

A. 定義

他に定義されていなければ、本明細書中で使用する全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術の当業者に一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。全ての特許、出願、公開出願および他の出版物の内容は、その全体が参考として援用されている。本明細書中の用語について複数の定義が存在する場合、特に明記しない限り、本節の定義に従う。

【0032】

本明細書中で使用される場合；核レセプターは、調節タンパク質の多くのスーパーファミリーのメンバーであり、調節タンパク質は、例えば、ステロイド、レチノイド、ビタミンDおよび甲状腺ホルモンのレセプターである。これらのタンパク質は、その標的遺伝子のプロモーター内のシス活性エレメントに結合し、そのリガンドへの応答において遺伝子発現を調節する。核レセプターは、そのDNA結合特性に基づいて分類され得る。例えば、グルココルチコイドレセプター、エストロゲンレセプター、アンドロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターおよびミネラルコルチコイドレセプターは、ホモダイマーとしてホルモン応答エレメント(HRE)に結合し、逆方向反復を構成する。別の例としては、レチノイン酸、甲状腺ホルモン、ビタミンD₃、脂肪酸/ペルオキシソーム増殖因子(proliferator)およびエクジソンにより活性化されるレセプターが挙げられ、これらは、共通のパートナーであるレチノイドXレセプター(RXR)と、ヘテロダイマーとしてHREに結合する。後者のレセプターの中には、LXRがある。

【0033】

本明細書中で使用される場合、オーファン核レセプターは、その天然のリガンドが未知である核レセプターである。

【0034】

本明細書中で使用される場合、肝臓XレセプターすなわちLXRは、コレステロール合成に関する核レセプターを言う。本明細書中で使用される場合、用語LXRは、LXRおよびLXR(哺乳動物において見られる2つの形態のタンパク質)の両方を言う。肝臓XレセプターすなわちLXRは、米国特許第5,571,696号、同第5,696,233号、および同第5,710,004号、ならびにWillyら(1995)Gene Dev. 9(9):1033-1045において記載されるレセプターを言う。肝臓XレセプターすなわちLXRは、Peetら(1998)Curr. Opin. Genet. Dev. 8(5):571-575; Songら(1995)Ann. N.Y. Acad. Sci. 761:38-49; Albertiら(2000)Gene 243(1-2):93-103; およびこれらの中で挙げられた参考文献; ならびに米国特許第5,571,696号、同第5,696,233号、同第5,710,004号に記載されるレセプターを言う。

【0035】

真性糖尿病(diabetes mellitus)(一般に糖尿病(diabetes)と呼ばれる)は、多くの原因因子に由来し、そして血漿中のグルコースの上昇したレベル(高血糖と呼ばれる)によって特徴付けられる疾患過程を言う。例えば、LeRoi

10

20

30

40

50

th, D.ら, (編), DIABETES MELLITUS (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1996)を、参照のこと。American Diabetes Associationによると、真性糖尿病は、世界人口のおよそ6%が罹患していると見積られる。無制御の高血糖は、大血管(macrovascular)および大血管疾患についての危険性の増加に起因する、死亡率の増加および早発の死亡率に関わる。大血管疾患としては、腎症、神経障害、網膜症、高血圧、脳血管性疾患および冠状動脈心疾患が挙げられる。従って、グルコースホメオスタシスの制御は、糖尿病の処置のための、臨床的に重要なアプローチである。

【0036】

10

糖尿病の主要な2つの形態が、存在する：1型糖尿病(上でインスリン依存性糖尿病またはIDDMと呼ばれる)；および2型糖尿病(上で非インスリン依存性糖尿病またはNIDDMと呼ばれる)。

【0037】

2型糖尿病は、インスリン耐性によって特徴付けられる疾患であり、完全インスリン欠損症よりむしろ、相対的インスリン欠損症を伴う。2型糖尿病は、相対的インスリン欠損を有する優性インスリン耐性から、幾らかのインスリン耐性を有する優性インスリン欠損までの範囲におよび得る。インスリン耐性は、インスリンの能力の低減であり、この能力は、広範な濃度範囲にわたってインスリンの生物学的作用を働かせる。インスリン耐性の個体において、その体は、この欠損を補うために、異常に多量のインスリンを分泌する。存在するインスリンがインスリン耐性を補うために不十分な量であり、グルコースの制御が充分である場合、グルコース許容量欠陥(impaired glucose tolerance)状態が発生する。有意の個体数において、インスリン分泌はさらに低下し、そして血漿グルコースレベルが上がり、糖尿病の臨床症状を生じる。2型糖尿病は、主要なインスリン感受性組織(筋肉、肝臓および脂肪組織)における、グルコースおよび脂質代謝に対するインスリン刺激調節効果に対する、強い耐性に起因し得る。このインスリン応答性に対する耐性は、筋肉におけるグルコースの摂取、酸化および貯蔵の不十分なインスリン活性化、脂肪組織における脂肪分解の不十分なインスリン抑制、および肝臓におけるグルコース産生および分泌の不十分なインスリン抑制を生じる。2型糖尿病において、遊離の脂肪酸レベルが、肥満患者および肥満でない患者の幾人かにおいてしばしば上昇し、そして脂肪酸化が、増加する。

20

30

【0038】

関節硬化症の早期発生、ならびに心臓血管疾患および末梢血管疾患の割合の増加は、糖尿病を有する患者の特色を特徴付ける。高脂血症は、これらの疾患についての重要な増悪因子(precipitating factor)である。高脂血症は、一般に血流中の血清脂肪の異常な増加によって特徴付けられる状態であり、アテローム硬化症および心疾患の発生における重要な危険因子である。脂肪代謝の障害の総説については、例えば、Wilson, J.ら, (編), Disorders of Lipid Metabolism, 第23章, Textbook of Endocrinology, 第9版(W.B. Sanders Company, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1998)を、参照のこと。高脂血症は、通常、一次高脂血症または二次高脂血症に分類され得る。一次高脂血症は、一般に遺伝欠損により生じ、一方、二次高脂血症は、一般に他の因子(種々の疾患症状、薬物、および食事性因子)により生じる。あるいは、高脂血症は、高脂血症の一次原因と二次原因との両方の組み合わせから生じ得る。上昇したコレステロールレベルは、多くの疾患症状(冠状動脈疾患、狭心症、頸動脈疾患、脳卒中、大脳動脈硬化、および黄色腫が挙げられる)を伴う。

40

【0039】

異常脂血症(dyslipidemia)または血漿中のリポタンパク質の異常なレベルは、糖尿病患者の間で頻繁に起こることであり、冠状動脈の事象および糖尿病被験体の間の死の発生率の増加に主に寄与するものであることが示されている(例えば、Josl

50

in, E. Ann. Chim. Med. (1927) 5: 1061 - 1079)。疫学研究は、次いで、関連を確認し、糖尿病でない被験体と比較した場合、糖尿病被験体の間の冠状動脈死の数倍の増加を示している(例えば、Garcia, M. J.ら, Diabetes (1974) 23: 105 - 11 (1974); および Laakso, M. および Lehto, S., Diabetes Reviews (1997) 5(4): 294 - 315 を、参照のこと)。幾つかのリポタンパク質異常は、糖尿病被験体の間で記載される(Howard B., ら, Arteriosclerosis (1978) 30: 153 - 162)。

【0040】

用語「インスリン耐性」は、一般にグルコース代謝の障害として定義され得る。より詳細には、インスリン耐性は、インスリンの、予測される生物学的効果より低く生物学的効果を生ずる広範な濃度範囲にわたってインスリンの生物学的作用を働かせる能力の低減として定義され得る(例えば、Reaven, G. M., J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998) 9: 387 - 406 および Flier, J. Ann Rev. Med. (1983) 34: 145 - 60 を参照のこと)。インスリン耐性のヒトは、グルコースを適切に代謝する能力が低減し、そして結局、インスリン治療に対してあまり応答しない。インスリン耐性の症状発現としては、筋肉におけるグルコースの摂取、酸化および貯蔵の不十分なインスリン活性化、ならびに脂肪組織における脂肪分解の不十分なインスリン抑制、および肝臓におけるグルコース産生および分泌の不十分なインスリン抑制が挙げられる。インスリン耐性は、多嚢胞性卵巣症候群、グルコース許容量欠陥(IGT)、妊娠糖尿病、高血圧、肥満、アテローム硬化および種々の他の障害を引き起こし得るか、またはこれらに寄与し得る。結局、インスリン耐性個体は、糖尿病症状が達する段階まで進行し得る。以下とインスリン耐性の組み合わせは、「X症候群」と呼ばれている: グルコース不耐症、血漿トリグリセリドの増加および高密度リポタンパク質コレステロール濃度の増加、高血圧、尿酸過剰血症、より低い密度の低密度リポタンパク質粒子、およびよりプラスミノゲン活性化因子阻害剤-1の高い循環レベル(例えば、Reaven, G. M. Physiol. Rev. (1995) 75: 473 - 486)。

【0041】

用語「真性糖尿病」または「糖尿病」は、一般にグルコースの産生および利用における代謝欠損(体内の適切な血糖値レベルの維持不全を生じる)によって特徴付けられる、疾患または症状を意味する。これらの欠損の結果が、上昇した血中グルコースであり、「高血糖」と呼ばれる。2型糖尿病は、正常レベルまたはさらに上昇したレベルのインスリンにしばしば直面し、そして組織がインスリンに対して適切に応答することができないことから生じ得る。ほとんどの2型糖尿病患者は、インスリン耐性であり、そして相対的なインスリン欠損を有している(インスリン欠損において、インスリン分泌は、インスリンに応答する末梢組織の耐性を補償し得ない)。さらに、多くの2型糖尿病患者は、肥満である。他の型のグルコースホメオスタシスの障害としては、グルコース許容量欠陥(通常のグルコースホメオスタシスと糖尿病との中間の代謝段階)および妊娠糖尿病(1型および2型の糖尿病の既往歴のない女性の妊娠におけるグルコース不耐症)が挙げられる。

【0042】

糖尿病の「合併症(complication)」という用語としては、小血管(microvascular)合併症および大血管(macrovascular)合併症が挙げられるが、これらに限定されない。小血管合併症は、一般に、小さい血管の損傷を生じる合併症である。これらの合併症としては、例えば、網膜症(目の血管損傷に起因する視力の障害または喪失); 神経障害(神経系に対する血管損傷に起因する、神経の損傷および足の故障); および腎症(腎臓における血管損傷に起因する腎臓疾患)が挙げられる。大血管合併症は、一般に大きい血管の損傷から生じる合併症である。これらの合併症としては、例えば、心臓血管疾患および末梢血管疾患が挙げられる。心臓血管疾患は、心臓の血管の疾患を言う。例えば、Kaplan, R. M., ら, 「Cardiovascular diseases」、HEALTH AND HUMAN BEHAVIOR,

10

20

30

40

50

pp. 206 - 242 (McGraw-Hill, New York 1993) を、参照のこと。心臓血管疾患は、一般に、幾つかの形態（例えば、高血圧（hypertension）（高い血圧とも呼ばれる）、冠状動脈疾患、脳卒中、およびリウマチ精神疾患が挙げられる）の1つである。末梢血管疾患は、心臓外部の任意の血管の疾患を言う。それは、しばしば、脚および腕の筋肉に血液を運ぶ血管を狭める。

【0043】

用語「高脂血症」は、血液中の異常に上昇したレベルの脂肪の存在を言う。高脂血症は、以下の少なくとも3つの形態で起こり得る：（1）高コレステロール血症（すなわち、高いコレステロールレベル）；（2）高トリグリセリド血症（すなわち、高いトリグリセリドレベル）；および（3）結合高脂血症（すなわち、高コレステロール血症と高トリグリセリド血症との結合）。

10

【0044】

用語「異常脂血症」は、血漿中のリポタンパク質の異常なレベル（リポタンパク質の低レベル/高レベルの両方を含む）を言う（例えば、高レベルのLDL、VLDLおよび低レベルのHDL）。

【0045】

一次高脂血症の代表例としては、以下が挙げられるが、これらに限定はされない：（1）家族性の高乳状脂粒血症（脂肪分子を壊す酵素、LPLリパーゼにおける欠損を引き起こす稀な遺伝的障害。このLPLリパーゼ欠損は、血液中での大量の脂肪またはリポタンパク質の蓄積を引き起こし得る）；

20

（2）家族性の高コレステロール血症（比較的よく起こる遺伝的障害であり、ここで基礎を成す欠損は、LDLレセプター遺伝子内の一連の変異である。このLDLレセプター遺伝子内の一連の変異は、LDLレセプターの機能不全および/またはLDLレセプターの非存在を生じる。これは、LDLレセプターによるLDLの無効のクリアランスを引き起こし、血漿中の上昇したLDLレベルおよび上昇した総コレステロールレベルを生じる）；

（3）家族性結合高脂血症（多種リポタンパク質型高脂血症としても知られる；遺伝性の障害であり、患者およびその罹患した一親等の親族は、幾度も高いコレステロールまたは高いトリグリセリドを発現し得る。HDLコレステロールのレベルは、しばしば中程度に低減する）；

30

（4）家族性アポリポタンパクB-100欠損（比較的ありふれた常染色体優性の遺伝的異常性である。この欠損は、1ヌクレオチド変異によって生じる。この変異は、グルタミンのアルギニンへの置換を産生し、この置換はLDL粒子のLDLレセプターに対する親和性の低減を生じ得る。その結果、これは、高い血漿LDLレベルおよび高い総コレステロールレベルを生じ得る）；

（5）家族性異リポタンパク血症（III型高脂血症とも呼ばれる、稀な遺伝性障害である。中程度から重篤な血漿TGおよびコレステロールの上昇を、異常なアポリポタンパク質E機能と共に生じる。HDLレベルは、通常は普通である）；

（6）家族性高トリグリセリド血症（血漿VLDLの濃度が上昇する、ありふれた遺伝性障害である。これは、軽度から中程度に上昇したトリグリセリドレベルを引き起こし得る（そして通常、コレステロールレベルは上げない）、そしてしばしば、低血漿HDLレベルを伴い得る）。

40

【0046】

代表的な二次高脂血症における危険因子としては、以下が挙げられるが、これらに限定はされない：（1）疾患危険因子（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病、クッシング症候群（Cushing's syndrome）、甲状腺機能低下および特定の型の腎不全の病歴）；（2）薬物危険因子（産児制限錠剤；エストロゲンおよびコルチコステロイドなどのホルモン；特定の利尿薬；ならびに種々の遮断薬が挙げられる）；（3）食事危険因子（総カロリー中の40%より多い食物性脂肪摂取；総カロリー中の10%より多い飽和脂肪摂取；1日あたり300mgより多いコレステロール摂取；習慣性または過剰なア

50

ルコール消費；および肥満が挙げられる)；および(4)非遺伝的異常脂血症。

【0047】

用語「肥満」および「肥満症」は、世界保健機構によれば、男性について 27.8 kg/m^2 より高いボディマス指数(BMI)、女性については 27.3 kg/m^2 より高いBMIをいう(BMIは、体重(kg)/身長(m^2)に等しい)。肥満は、糖尿病および高脂血症を含む種々の医学的症状に関わる。脂肪はまた、2型糖尿病の発達についての公知の危険因子でもある(例えば、Barrett-Connor, E., *Epidemiol. Rev.* (1989) 11: 172-181；およびKnowlerら, *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53: 1543-1551を、参照のこと)。

【0048】

本明細書中で使用される場合、化合物の薬学的受容可能誘導体としては、塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、アセタール、ケタール、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、溶媒和物、水和物またはそのプロドラッグが挙げられる。このような誘導体は、当業者によって、このような誘導体化についての公知の方法を用い、容易に調製され得る。産生される化合物は、実質的な毒性効果なしに動物またはヒトに投与され得、そして薬学的活性であるかまたはプロドラッグであるかのいずれかである。薬学的受容可能な塩としては、以下が挙げられるが、これらに限定はされない：アミン塩(N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミンおよび他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラ-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチル-ベンゾイミダゾール、ジエチルアミンおよび他のアルキルアミン、ピペラジンならびにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどであるが、これらに限定されない)；アルカリ金属塩(リチウム、カリウムおよびナトリウムなど、しかしこれらに限定されない)；アルカリ土類金属塩(バリウム、カルシウムおよびマグネシウムなど、しかしこれらに限定されない)；遷移金属塩(亜鉛など、しかしこれらに限定されない)；ならびに他の金属塩(リン酸水素ナトリウムおよびリン酸二ナトリウムなど、しかしこれらに限定されない)；かつ、鉱酸塩(塩酸塩および硫酸塩など、しかしこれらに限定されない)；ならびに有機酸塩(酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩およびフマル酸塩など、しかしこれらに限定されない)などもまた挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に受容可能なエステルとしては、酸性基(カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸およびホウ酸が挙げられるが、しかしこれらに限定されない)の、アルキルエステル、アルケニルエステル、アルキニルエステル、アリールエステル、ヘテロアリールエステル、アルアルキルエステル、ヘテロアルアルキルエステル、シクロアルキルエステルおよびヘテロシクリルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。薬学的受容可能エノールエーテルとしては、式 $C=C(OR)$ の誘導体が挙げられるが、これに限定はされない。ここで、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルアルキル、ヘテロアルアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。薬学的受容可能エノールエステルとしては、式 $C=C(OC(OR))$ の誘導体が挙げられるが、これに限定はされない。ここで、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルアルキル、ヘテロアルアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。薬学的受容可能な溶媒和物および水和物は、1つ以上の溶媒分子もしくは水分子との化合物の複合体であるか、または1~約100、または1~約10、または1~約2、3または4の、溶媒分子もしくは水分子との化合物の複合体である。

【0049】

本明細書中で使用される場合、処置は、1つ以上の疾患または障害の症状が改善されるかまたはそうでなければ有益に改変される任意の様式を意味する。処置はまた、核レセプター(LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含む)に媒介される疾患もしくは障害、または核レセプター活性(LXR活性および/またはオーファン核レセプター活性

10

20

30

40

50

を含む)が含まれる疾患もしくは障害を処置するための使用などの、本明細書中の組成物の任意の薬学的使用を包含する。

【0050】

本明細書中で使用される場合、特定の化合物または薬学的組成物の投与による特定の障害の症状の改善は、永久的であろうと一時的であろうと、持続的であろうと遷移的であろうと、組成物の投与に起因し得るか、または組成物の投与を伴い得る、任意の減少をいう。

【0051】

用語「調節する」は、機能または症状の処置、予防、抑制、増強または誘導をいう。例えば、本明細書中で特許請求される化合物は、ヒトにおいて、コレステロールを下げ、これによって高脂血症を抑制することにより、高脂血症を調節し得る。

10

【0052】

本明細書中で使用される場合、 IC_{50} は、LXR活性の調節などの応答を測定するアッセイにおいて、最大の応答の阻害の50%を達成する、特定の試験化合物の量、濃度または用量をいう。

【0053】

本明細書中で使用される場合、 EC_{50} は、特定の試験化合物によって誘導されるか、惹起されるか、または増強される特定の応答の最大の発現の50%で、用量依存的応答を誘発する、特定の試験化合物の用量、濃度または量をいう。

【0054】

用語「コレステロール」は、細胞膜およびミエリン鞘に不可欠な成分であるステロイドアルコールをいい、本明細書中で使用される場合、この一般的な語法を組み入れる。コレステロールはまた、ステロイドホルモンおよび胆汁酸の前駆体として寄与する。

20

【0055】

用語「トリグリセリド」(「TG」)は、本明細書中で使用される場合、その通常の語法を組み入れる。TGは、1つのグリセロール分子にエステル化された3つの脂肪酸分子から構成され、脂肪酸(エネルギー産生のために筋肉によって使用されるか、または脂肪組織において取り込まれ、そして貯蔵される)を貯蔵するために役立つ。

【0056】

本明細書中で使用される場合、プロドラッグは、インビボ投与の際に、1つ以上の工程またはプロセスにより代謝されるか、または他の様式で、生物学的、薬学的もしくは治療的に活性な化合物の形態に変換される、化合物である。プロドラッグを産生するために、薬学的に活性な化合物は、活性な化合物が代謝プロセスによって再生されるように、改変される。プロドラッグは、薬物の代謝安定性または送達特性を改変するため、副作用もしくは毒性を覆い隠すため、薬物の味を改善するため、または薬物の他の特性もしくは特徴を改変するために設計され得る。薬力学的なプロセスおよびインビボでの薬物代謝の知識ゆえに、当業者は、一旦薬学的活性化合物が公知になると、その化合物のプロドラッグを設計し得る(例えば、Nogrody(1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 388-392頁を、参照のこと)。

30

40

【0057】

本明細書中で提供される化合物は、キラル中心を含み得ることが、理解される。このようなキラル中心は、(R)配置もしくは(S)配置のいずれか、またはこれらの混合物であり得る。従って、本明細書中で提供される組成物は、鏡像異性体的に純粋であるか、または立体異性体混合物であるか、またはジアステレオマー混合物であり得る。本明細書中で提供される組成物は、全ての可能性のある異性体、ならびに、そのラセミ形態および光学的に純粋な形態を含む。光学的に活性な(+)および(-)、(r)および(s)、もしくは(D)および(L)の異性体が、キラルなシントン(synthon)もしくはキラル薬剤を用いて調製され得るか、または逆相HPLCなどの従来技術を用いて分解され得る。本明細書中で記載される化合物が、オレフィン性二重結合または他の幾何的非対称

50

の中心を有し、そして具体的に記載しない限り、化合物が、EおよびZの幾何異性体を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性形態もまた、含まれることを意図される。アミノ酸残基の場合、このような残基は、LまたはDの形態のいずれかであり得る。天然に存在するアミノ酸残基の構造は、概してLである。明記されない場合、残基はL型である。本明細書中で使用される場合、用語「アミノ酸」は、アミノ酸をいい、これは、ラセミ体か、またはそのD構造もしくはL構造のいずれかである。アミノ酸の名称の前の「d」の指定（例えば、dAla、dSer、dVal、など）は、アミノ酸のD異性体をいう。アミノ酸の名称の前の「dl」の指定（例えば、dlPip）は、アミノ酸のL異性体とD異性体との混合物をいう。本明細書中で提供される化合物のキラル中心は、インビボでエピマー化を受け得ることが、理解される。このように、当業者は、(R)形態における化合物の投与は、インビボでエピマー化を受ける化合物については、(S)形態での化合物の投与と同等であることを認識する。

10

【0058】

本明細書中で使用される場合、実質的に純粋とは、薄層クロマトグラフィー(TLC)、ゲル電気泳動法、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)および質量分析(MS)などの標準的分析方法によって決定される場合に、容易に検出可能な不純物を含まないように見えるほど、十分に均質であることを意味する。これらの標準的方法は、このような純度、または物質のさらなる精製が物理的および化学的特性(酵素的活性および生物学的活性など)を検出可能に変化させないような、十分に純粋であることを評価するために、当業者によって使用される。化合物を精製し、実質的に化学的に純粋な化合物を産生するための方法は、当業者に公知である。しかし、実質的に化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であり得る。このような場合、さらなる精製は、化合物の比活性を高め得る。

20

【0059】

本明細書中で使用する、アルキル、アルコキシ、カルボニルなどの命名法は、当業者に一般に理解されているように、使用される。

【0060】

本明細書中で使用するアルキル、アルケニルおよびアルキニル炭素鎖は、もし特定されていなければ、1個~20個の炭素、または1個~16個の炭素を含有し、そして直鎖または分枝である。2個~20個の炭素のアルケニル炭素鎖は、ある実施形態では、1個~8個の二重結合を含有し、そして2個~16個の炭素のアルケニル炭素鎖は、ある実施形態では、1個~5個の二重結合を含有する。2個~20個の炭素のアルキニル炭素鎖は、ある実施形態では、1個~8個の三重結合を含有し、そして2個~16個の炭素のアルキニル炭素鎖は、ある実施形態では、1個~5個の三重結合を含有する。本明細書中の代表的なアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチルおよびイソヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用する低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキニルとは、約6個未満の炭素を有する炭素鎖を意味する。本明細書中で使用する「アル(ケニ)(キニ)ル」とは、少なくとも1個の二重結合および少なくとも1個の三重結合を含有するアルキル基を意味する。

30

40

【0061】

本明細書中で使用する「シクロアルキル」とは、飽和の単環式または多環式環系を意味し、これは、ある実施形態では、3個~10個の炭素原子、他の実施形態では、3個~6個の炭素原子を有する；シクロアルケニルおよびシクロアルキニルとは、それぞれ、少なくとも1個の二重結合および少なくとも1個の三重結合を含む単環式または多環式の環系を意味する。シクロアルケニル基およびシクロアルキニル基は、ある実施形態では、3個~10個の炭素原子を含有し得、シクロアルケニル基は、さらに他の実施形態では、4個~7個の炭素原子を含有し、そしてシクロアルキニル基は、さらに他の実施形態では、8個~10個の炭素原子を含有する。このシクロアルキル基、シクロアルケニル基およびシクロアルキニル基の環系は、1個の環、または2個またはそれ以上の環(これらは、縮合

50

したか、架橋したか、またはスピロ結合した様式で、共に結合し得る)から構成され得る。「シクロアル(ケニ)(キニ)ル」とは、少なくとも1個の二重結合および少なくとも1個の三重結合を含有するシクロアルキル基を意味する。

【0062】

本明細書中で使用する「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」および「置換シクロアルキニル」とは、それぞれ、1個またはそれ以上の置換基、ある実施形態では、1個～3個の置換基で置換されたアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基およびシクロアルキニル基を意味する。

【0063】

本明細書中で使用する「アリール」とは、6個～19個の炭素原子を含有する芳香族の単環式または多環式の基を意味する。アリール基には、フルオレニル、置換フルオレニル、フェニル、置換フェニル、ナフチルおよび置換ナフチルのような基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0064】

本明細書中で使用する「ヘテロアリール」とは、ある実施形態では、約5員～約15員の単環式または多環式の芳香族環系を意味し、この場合、その環系内の原子の1個またはそれ以上、1実施形態では、1個～3個は、ヘテロ原子、すなわち、炭素以外の元素(これには、窒素、酸素またはイオウが挙げられるが、これらに限定されない)である。ヘテロアリール基は、必要に応じて、ベンゼン環に縮合され得る。ヘテロアリール基には、フリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N-メチルピロリル、キノリニルおよびイソキノリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0065】

本明細書中で使用する「ヘテロアリーリウム」基は、そのヘテロ原子の1個またはそれ以上で正に荷電したヘテロアリール基である。

【0066】

本明細書中で使用する「ヘテロシクリル」とは、1実施形態では、3員～10員、他の実施形態では、4員～7員、さらに他の実施形態では、5員～6員の単環式または多環式の非芳香族環系を意味し、この場合、その環系内の原子の1個またはそれ以上、1実施形態では、1個～3個は、ヘテロ原子、すなわち、炭素以外の元素(これには、窒素、酸素またはイオウが挙げられるが、これらに限定されない)である。

【0067】

本明細書中で使用する「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」および「置換ヘテロシクリル」とは、それぞれ、1個またはそれ以上の置換基、ある実施形態では、1個～3個の置換基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基およびヘテロシクリル基を意味する。

【0068】

本明細書中で使用する「アラルキル」とは、アルキルの水素原子の1個をアリール基で置き換えたアルキル基を意味する。

【0069】

本明細書中で使用する「ヘテロアラルキル」とは、アルキルの水素原子の1個をヘテロアリール基で置き換えたアルキル基を意味する。

【0070】

本明細書中で使用する、「ハロ」、「ハロゲン」または「ハロゲン化物」とは、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0071】

本明細書中で使用する擬ハロゲン化物または擬ハロ基とは、ハロゲン化物と実質的に類似して挙動する基である。このような化合物は、ハロゲン化物と同じ様式で使用でき、同じ様式で処理できる。擬ハロゲン化物には、シアン化物、シアネート、チオシアネート、

10

20

30

40

50

セレノシアネート、トリフルオロメトキシおよびアジドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

本明細書中で使用する「ハロアルキル」とは、水素原子の1個またはそれ以上をハロゲンで置き換えたアルキル基を意味する。このような基には、クロロメチル、トリフルオロメチルおよび1-クロロ-2-フルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

本明細書中で使用する「ハロアルコキシ」とは、Rがハロアルキル基であるRO-を意味する。

【0074】

本明細書中で使用する「スルフィニル」または「チオニル」とは、-S(O)-を意味する。本明細書中で使用する「スルホニル」または「スルフリル」とは、-S(O)₂-を意味する。本明細書中で使用する「スルホ」とは、-S(O)₂O-を意味する。

【0075】

本明細書中で使用する「カルボキシ」とは、二価ラジカル-C(O)O-を意味する。

【0076】

本明細書中で使用する「アミノカルボニル」とは、-C(O)NH₂を意味する。

【0077】

本明細書中で使用する「アルキルアミノカルボニル」とは、-C(O)NHRを意味し、ここで、Rは、アルキル（低級アルキルを含めて）である。本明細書中で使用する「ジアルキルアミノカルボニル」とは、-C(O)NR'Rを意味し、ここで、R'およびRは、別個に、アルキル（低級アルキルを含めて）である；「カルボキサミド」とは、式-NR'CORの基を意味し、ここで、R'およびRは、別個に、アルキル（低級アルキルを含めて）である。

【0078】

本明細書中で使用する、「ジアリールアミノカルボニル」とは、-C(O)NRR'を意味し、ここで、RおよびR'は、別個に、アリール（低級アリール（例えば、フェニル）を含めて）から選択される。

【0079】

本明細書中で使用する「アリールアルキルアミノカルボニル」とは、-C(O)NRR'を意味し、ここで、RおよびR'の一方は、アリール（低級アリール（例えば、フェニル）を含めて）であり、そしてRおよびR'の他方は、アルキル（低級アルキルを含めて）である。

【0080】

本明細書中で使用する、「アリールアミノカルボニル」とは、-C(O)NHRを意味し、ここで、Rは、アリール（低級アリール（例えば、フェニル）を含めて）である。

【0081】

本明細書中で使用する「ヒドロキシカルボニル」とは、-COOHを意味する。

【0082】

本明細書中で使用する「アルコキシカルボニル」とは、-C(O)ORを意味し、ここで、Rは、アルキル（低級アルキルを含めて）である。

【0083】

本明細書中で使用する「アリールオキシカルボニル」とは、-C(O)ORを意味し、ここで、Rは、アリール（低級アリール（例えば、フェニル）を含めて）である。

【0084】

本明細書中で使用する「アルコキシ」および「アルキルチオ」とは、RO-およびRS-を意味し、ここで、Rは、アルキル（低級アルキルを含めて）である。

【0085】

本明細書中で使用する「アリールオキシ」および「アリールチオ」とは、RO-およびRS-を意味し、ここで、Rは、アリール（低級アリール（例えば、フェニル）を含めて

10

20

30

40

50

)である。

【0086】

本明細書中で使用する「アルキレン」とは、直鎖、分枝または環状（ある実施形態では、直鎖または分枝）の二価脂肪族炭化水素基を意味し、これは、1実施形態では、1個～約20個の炭素原子、他の実施形態では、1個～12個の炭素原子を有する。さらに他の実施形態では、アルキレンには、低級アルキレンが挙げられる。必要に応じて、そのアルキレン基に沿って、1個またはそれ以上の酸素原子、イオウ原子または置換もしくは非置換窒素原子が挿入され得、この場合、その窒素置換基は、アルキルである。アルキレン基には、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-(CH_2)_3-$ ）、メチレンジオキシ（ $-O-CH_2-O-$ ）およびエチレンジオキシ（ $-O-(CH_2)_2-O-$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。「低級アルキレン」との用語は、1個～6個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。ある実施形態では、アルキレン基は、低級アルキレン（1個～3個の炭素原子のアルキレンを含めて）である。

10

【0087】

本明細書中で使用する、「アザアルキレン」とは、 $-(CRR)_n-NR-(CRR)_m-$ を意味し、ここで、nおよびmは、それぞれ別個に、0～4の整数である。本明細書中で使用する「オキサアルキレン」とは、 $-(CRR)_n-O-(CRR)_m-$ を意味し、ここで、nおよびmは、それぞれ別個に、0～4の整数である。本明細書中で使用する、「チアアルキレン」とは、 $-(CRR)_n-S-(CRR)_m-$ を意味し、ここで、nおよびmは、それぞれ別個に、0～4の整数である。

20

【0088】

本明細書中で使用する「アルケニレン」とは、直鎖、分枝または環状（ある実施形態では、直鎖または分枝）の二価脂肪族炭化水素基を意味し、これは、ある実施形態では、2個～約20個の炭素原子、他の実施形態では、1個～12個の炭素原子と、少なくとも1個の二重結合とを有する。さらに他の実施形態では、アルケニレン基には、低級アルケニレンが挙げられる。必要に応じて、そのアルケニレン基に沿って、1個またはそれ以上の酸素原子、イオウ原子または置換もしくは非置換窒素原子が挿入され得、この場合、その窒素置換基は、アルキルである。アルケニレン基には、 $-CH=CH-CH=CH-$ および $-CH=CH-CH_2-$ が挙げられるが、これらに限定されない。「低級アルケニレン」との用語は、2個～6個の炭素原子を有するアルケニレン基を意味する。ある実施形態では、アルケニレン基は、低級アルケニレン（3個～4個の炭素原子のアルケニレンを含めて）である。本明細書中で使用する「1,3-ジアザ-1,3-ブタジエニレン」とは、 $-N=CH-N=CH-$ を意味する。本明細書中で使用する「1,2-ジアザ-1,3-ブタジエニレン」とは、 $-N=N-CH=CH-$ を意味する。本明細書中で使用する「2,3-ジアザ-1,3-ブタジエニレン」とは、 $-CH=N-N=CH-$ を意味する。

30

【0089】

本明細書中で使用する「アザアルケニレン」とは、 $-NR-(CR=CR)_n-$ を意味し、ここで、nは、1または2である；これはまた、 $-CR=CR-NR-CR=CR-$ も意味する。本明細書中で使用する「オキサアルケニレン」とは、 $-O-(CR=CR)_n-$ を意味し、ここで、nは、1または2である；これはまた、 $-CR=CR-O-CR=CR-$ も意味する。本明細書中で使用する「チアアルケニレン」とは、 $-S-(CR=CR)_n-$ を意味し、ここで、nは、1または2である；これはまた、 $-CR=CR-S-CR=CR-$ も意味する。

40

【0090】

本明細書中で使用する「アルキニレン」とは、直鎖、分枝または環状（ある実施形態では、直鎖または分枝）の二価脂肪族炭化水素基を意味し、これは、1実施形態では、2個～約20個の炭素原子と、他の実施形態では、1個～12個の炭素原子と、少なくとも1個の三重結合とを有する。さらに他の実施形態では、アルキニレン基には、低級アルキニレンが挙げられる。必要に応じて、そのアルキニレン基に沿って、1個またはそれ以上の酸素原子、イオウ原子または置換もしくは非置換窒素原子が挿入され得、この場合、その

50

窒素置換基は、アルキルである。アルキニレン基には、 $-C \equiv C - C \equiv C -$ 、 $-C \equiv C -$ および $-C \equiv C - CH_2 -$ が挙げられるが、これらに限定されない。「低級アルキニレン」との用語は、2個～6個の炭素原子を有するアルキニレン基を意味する。ある実施形態では、アルキニレン基は、低級アルキニレン（3個～4個の炭素原子のアルキニレンを含めて）である。

【0091】

本明細書中で使用する「アル(ケニ)(キニ)レン」とは、直鎖、分枝または環状(ある実施形態では、直鎖または分枝)の二価脂肪族炭化水素基を意味し、これは、ある実施形態では、2個～約20個の炭素原子と、他の実施形態では、1個～12個の炭素原子と、少なくとも1個の三重結合と、少なくとも1個の二重結合とを有する。さらに他の実施形態では、アル(ケニ)(キニ)レン基には、低級アル(ケニ)(キニ)レンが挙げられる。必要に応じて、そのアルキニレン基に沿って、1個またはそれ以上の酸素原子、イオウ原子または置換または非置換窒素原子が挿入され得、この場合、その窒素置換基は、アルキルである。アル(ケニ)(キニ)レン基には、 $-C \equiv C - (CH_2)_n - C \equiv C -$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、nは、1または2である。「低級アル(ケニ)(キニ)レン」との用語は、6個までの炭素原子を有するアル(ケニ)(キニ)レン基を意味する。ある実施形態では、アル(ケニ)(キニ)レン基は、約4個の炭素原子を有する。

10

【0092】

本明細書中で使用する「シクロアルキレン」とは、二価で飽和の単環式または多環式の環系を意味し、これは、ある実施形態では、3個～10個の炭素原子、他の実施形態では、3個～6個の炭素原子を有する；シクロアルケニレンおよびシクロアルキニレンとは、それぞれ、少なくとも1個の二重結合および少なくとも1個の三重結合を含む二価の単環式または多環式の環系を意味する。シクロアルケニレン基およびシクロアルキニレン基は、ある実施形態では、3個～10個の炭素原子を含有し得、シクロアルケニレン基は、ある実施形態では、4個～7個の炭素原子を含有し、そしてシクロアルキニレン基は、ある実施形態では、8個～10個の炭素原子を含有する。このシクロアルキレン基、シクロアルケニレン基およびシクロアルキニレン基の環系は、1個の環、または2個またはそれ以上の環(これらは、縮合様式、架橋様式またはスピロ結合様式で、共に結合し得る)から構成され得る。「シクロアル(ケニ)(キニ)レン」とは、少なくとも1個の二重結合および少なくとも1個の三重結合を含有するシクロアルキレン基を意味する。

20

30

【0093】

本明細書中で使用する「置換アルキレン」、「置換アルケニレン」、「置換アルキニレン」、「置換シクロアルキレン」、「置換シクロアルケニレン」および「置換シクロアルキニレン」とは、それぞれ、1個またはそれ以上の置換基、ある実施形態では、1個～3個の置換基で置換されたアルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基およびシクロアルキニレン基を意味する。

【0094】

本明細書中で使用する「アリーレン」とは、単環式または多環式(ある実施形態では、単環式)の二価芳香族基を意味し、これは、1実施形態では、5個～約20個の炭素原子と、他の実施形態では、5個～12個の炭素と、少なくとも1個の芳香環とを有する。さらに他の実施形態では、アリーレンには、低級アリーレンが挙げられる。アリーレン基には、1,2-フェニレン、1,3-フェニレンおよび1,4-フェニレンが挙げられるが、これらに限定されない。「低級アリーレン」との用語は、5個または6個の炭素を有するアリーレンを意味する。

40

【0095】

本明細書中で使用する「ヘテロアリーレン」とは、ある実施形態では、約5員～約15員の二価で単環式または多環式の芳香族環系を意味し、この場合、その環系内の原子の1個またはそれ以上、ある実施形態では、1個～3個は、ヘテロ原子、すなわち、炭素以外の元素(これには、窒素、酸素またはイオウが挙げられるが、これらに限定されない)で

50

ある。

【0096】

本明細書中で使用する「ヘテロシクリレン」とは、ある実施形態では、約3員～10員、1実施形態では、4員～7員、他の実施形態では、5員～6員の二価で単環式または多環式の非芳香族環系を意味し、この場合、その環系内の原子の1個またはそれ以上(1個～3個を含めて)は、ヘテロ原子、すなわち、炭素以外の元素(これには、窒素、酸素またはイオウが挙げられるが、これらに限定されない)である。

【0097】

本明細書中で使用する「置換アリーレン」、「置換ヘテロアリーレン」および「置換ヘテロシクリレン」とは、それぞれ、1個またはそれ以上の置換基、ある実施形態では、1個～3個の置換基で置換されたアリーレン基、ヘテロアリーレン基およびヘテロシクリレン基を意味する。

10

【0098】

本明細書中で使用する「アルキリデン」とは、他の基の1個の原子と結合して二重結合を形成する二価基(例えば、 $=CR'R''$)を意味する。アルキリデン基には、メチリデン($=CH_2$)およびエチリデン($=CHCH_3$)が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用する「アリールアルキリデン」とは、 R' または R'' のいずれかがアリール基であるアルキリデン基を意味する。「シクロアルキリデン」基は、 R' および R'' が結合して炭素環式基を形成するものである。「ヘテロシクリデン」基は、 R' および R'' の少なくとも1個がその鎖内にヘテロ原子を含有し R' および R'' が結合して複素環式環を形成するものである。

20

【0099】

本明細書中で使用する「アミド」とは、二価基 $-C(O)NH-$ を意味する。「チオアミド」とは、二価基 $-C(S)NH-$ を意味する。「オキシアミド」とは、二価基 $-OC(O)NH-$ を意味する。「チアアミド」とは、二価基 $-SC(O)NH-$ を意味する。「ジチアアミド」とは、二価基 $-SC(S)NH-$ を意味する。「ウレイド」とは、二価基 $-HNC(O)NH-$ を意味する。「チオウレイド」とは、二価基 $-HNC(S)NH-$ を意味する。

【0100】

本明細書中で使用する「セミカルバジド」とは、 $-NHC(O)NHNH-$ を意味する。「カルバザート」とは、二価基 $-OC(O)NHNH-$ を意味する。「イソチオカルバザート」とは、二価基 $-SC(O)NHNH-$ を意味する。「チオカルバザート」とは、二価基 $-OC(S)NHNH-$ を意味する。「スルホニルヒドラジド」とは、 $-SO_2NHNH-$ 基を意味する。「ヒドラジド」とは、二価基 $-C(O)NHNH-$ を意味する。「アゾ」とは、二価基 $-N=N-$ を意味する。「ヒドラジニル」とは、二価基 $-NH-NH-$ を意味する。

30

【0101】

所定の置換基数が特定されていない場合(例えば、「ハロアルキル」)、1個またはそれ以上の置換基が存在し得る。例えば、「ハロアルキル」は、1個またはそれ以上の同一または異なるハロゲンを含む。他の例として、「 C_{1-3} アルコキシフェニル」は、1個、2個または3個の炭素を含有する1個またはそれ以上の同一または異なるアルコキシ基を含む。

40

【0102】

任意の保護基、アミノ酸および他の化合物について本明細書中で使用する略語は、特に明記しない限り、それらの一般的な用法、認められた略語、またはIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1972) Biochem. 11: 942-944を参照)に従っている。

【0103】

(B. 核レセプターの複素環式モジュレーター)

核レセプターの活性を調節させる組成物および方法で使用される化合物が提供されてい

50

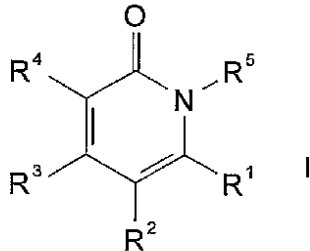
る。特に、肝臓Xレセプター（LXR およびLXR）（選択的にまたは組み合わせて）および/またはオーファン核レセプターを調節させる組成物および方法で使用される化合物が提供されている。

【0104】

1実施形態では、これらの化合物は、式Iを有する：

【0105】

【化35】



10

ここで、R²は、置換または非置換アルキルまたは水素であり、ここで、上記置換基は、1個またはそれ以上のQ¹から選択される；そしてR¹、R³、R⁴およびR⁵は、上記のように選択される。他の実施形態では、R²は、低級アルキルまたは水素である。他の実施形態では、R²は、水素である。

【0106】

20

他の実施形態では、R¹は、置換アルキルまたは非置換アルキル、置換アリールまたは非置換アリール、置換ヘテロアリールまたは非置換ヘテロアリール、置換アラルキルまたは非置換アラルキル、置換ヘテロアラルキルまたは非置換ヘテロアラルキル、置換シクロアルキルまたは非置換シクロアルキル、置換シクロアルケニルまたは非置換シクロアルケニルおよび置換ヘテロシクリルまたは非置換ヘテロシクリルから選択され、ここで、上記置換基は、1個またはそれ以上のQ¹から選択される。

【0107】

他の実施形態では、R¹は、置換アリールまたは非置換アリールであり、ここで、上記置換基は、1個またはそれ以上のQ¹から選択される。

【0108】

30

他の実施形態では、R¹は、置換ヘテロアリールまたは非置換ヘテロアリールであり、ここで、上記置換基は、1個またはそれ以上のQ¹から選択される。

【0109】

他の実施形態では、R¹は、置換ヘテロシクリルまたは非置換ヘテロシクリルであり、ここで、上記置換基は、1個またはそれ以上のQ¹から選択される。

【0110】

他の実施形態では、R¹は、置換メチルまたは非置換メチル、置換シクロヘキシルまたは非置換シクロヘキシル、置換シクロペンテニルまたは非置換シクロペンテニル、置換フェニルまたは非置換フェニル、置換ベンジルまたは非置換ベンジル、置換ナフチルまたは非置換ナフチル、必要に応じて置換したフリル、置換チエニルまたは非置換チエニル、置換ピロリルまたは非置換ピロリル、置換ピラゾリルまたは非置換ピラゾリル、置換チアゾリルまたは非置換チアゾリル、置換ピペリジニルまたは非置換ピペリジニル、置換ピリジニルまたは非置換ピリジニル、置換ピラジニルまたは非置換ピラジニル、置換インダニルまたは非置換インダニル、置換ベンゾフリルまたは非置換ベンゾフリル、置換チアナフチルまたは非置換チアナフチル、または置換インドリルまたは非置換インドリルであり、ここで、上記置換基は、1個またはそれ以上のQ¹から選択される。

40

【0111】

他の実施形態では、R¹は、置換フェニルまたは非置換フェニル、置換ナフチルまたは非置換ナフチル、置換または非置換フリル、置換チエニルまたは非置換チエニル、または置換ピロリルまたは非置換ピロリルであり、ここで、上記置換基は、1個またはそれ以上

50

の Q^1 から選択される。

【0112】

他の実施形態では、 R^1 は、置換フェニルまたは非置換フェニル、置換ナフチルまたは非置換ナフチル、または置換チエニルまたは非置換チエニルであり、ここで、上記置換基は、1個またはそれ以上の Q^1 から選択される。

【0113】

他の実施形態では、 R^1 は、置換または非置換フリル、置換チエニルまたは非置換チエニル、置換ピロリルまたは非置換ピロリル、置換ピラゾリルまたは非置換ピラゾリル、置換チアゾリルまたは非置換チアゾリル、置換ピペリジニルまたは非置換ピペリジニル、置換ピリジニルまたは非置換ピリジニル、置換ピラジニルまたは非置換ピラジニル、置換ベンゾフリルまたは非置換ベンゾフリル、置換チアナフチルまたは非置換チアナフチル、または置換インドリルまたは非置換インドリルであり、ここで、上記置換基は、1個またはそれ以上の Q^1 から選択される。

【0114】

他の実施形態では、 R^1 は、置換フェニルまたは非置換フェニルである。

【0115】

他の実施形態では、 R^1 は、置換チエニルまたは非置換チエニルである。

【0116】

ある実施形態では、 R^1 は、非置換であるか、または1個またはそれ以上の Q^1 、1実施形態では、1個～3個または5個の置換基、他の実施形態では、1個または2個の置換基（各々独立して Q^1 である）で置換され、ここで、 Q^1 は、ハロ、擬ハロ（*pseudohalo*）、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアリアルオキシ、ヒドロキシアリアル、ヒドロキシアルキルアリアル、ヒドロキシカルボニル、ハロアルキル、アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルキルアラルキル、アルキルアリアルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアリアルオキシ、アリアルオキシカルボニル、ヘテロシクリルカルボニルアルキルアリアル、アラルコキシカルボニル、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アラルコキシ、アルキルアリアルオキシ、アルキルアリアルオキシアルキル、アルキルジアリアルオキシ、アリアルオキシアルコキシ、アラルコキシアリアルオキシ、アルキルアリアルシクロアルキルオキシ、アルキルヘテロアリアルオキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアリアルオキシ、アルキルカルボニルアリアルオキシ、アリアルアミノ、アルキルアリアルアミノ、アラルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ハロアルキルカルボニルアミノおよびアリアルチオであり、そして各 Q^1 は、非置換であるか、または Q^2 でさらに置換され、 Q^2 は、水素、アルキル、アリアル、アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、擬ハロゲン化物（*pseudohalide*）、ハロ、アリアルオキシ、アラルコキシ、ハロアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはヒドロキシである。

【0117】

他の実施形態では、 R^1 は、 Q^1 で置換され、 Q^1 は、アルコキシカルボニルアリアルオキシ、アリアルオキシ、アルキルアリアルオキシ、アルキルアリアルオキシアルキル、アルキルジアリアルオキシ、アリアルオキシアルコキシ、アラルコキシアリアルオキシ、アルキルアリアルシクロアルキルオキシ、アルキルヘテロアリアルオキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ハロアリアルオキシ、アルコキシカルボニルヘテロシクロオキシ、アルキルカルボニルアリアルオキシ、ジアルキルアミノアリアルオキシ、アルコキシアリアルオキシ、シアノアリアルオキシ、アリアルオキシアリアルオキシ、ジアルキルアリアルオキシ、ハロアルキルアリアルオキシ、アルキルチオアリアルオキシ、アルキルアリアルアミノ、ヒドロキシアリアルオキシ、アリアルアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノおよびアリアルチ

10

20

30

40

50

オから選択される。

【0118】

他の実施形態では、 R^1 は、 Q^1 で置換され、 Q^1 は、アルキル、アルコキシ、ハロ、擬ハロ (pseudo halo)、ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、アルキルカルボニルアミノおよびアルキルアミノカルボニルアミノから選択される。

【0119】

他の実施形態では、 R^1 は、 Q^1 で置換され、 Q^1 は、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ニトロ、ヒドロキシ、*n*-ブチルオキシ、3-(2-ピペリジニル)エトキシ、メチルカルボニルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、クロロ、ブromo、ベンジルアミノ、メチルフェノキシメチル、トリフルオロメチルカルボニルアミノ、メトキシカルボニル、フェノキシ、シアノ、*n*-ブトキシ、ベンゾキシ、1-ピペリジニル、メトキシ、ヒドロキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルピペラジニルカルボニル、ヒドロキシメチル、1-ピペリジニルカルボニル、フェニル、メチルフェニル、ジメチルアミノ、メチルカルボニルアミノ、メトキシフェノキシ、メチルフェノキシ、ピペリジニルメチル、ピフェノキシ、ベンゾキシカルボニル、ピペラジニルカルボニル、ベンジル、フェニルチオ、クロロフェノキシ、メチルベンジル、ヒドロキシメチルフェノキシ、エトキシカルボニルフェノキシ、*tert*-ブチルメチルフェノキシ、*tert*-ブチルピフェノキシ、エチルフェノキシ、イソプロピルフェノキシ、*tert*-ブチルフェノキシ、*N,N*-ジメチルフェノキシ、*N,N*-フェニルメチルアミノ、3-メチルフェニル-1-アミノ、トリフルオロメチルフェノキシ、エチルフェノキシ、メチルカルボニルフェノキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロナフトキシ、ヒドロキシカルボニルフェノキシ、1,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロピルフェニルアミノ、ベンゾキシフェノキシ、シクロヘキシルオキシ、インダニルオキシ、メトキシカルボニルフェニルアミノ、イソプロピルフェノキシ、*tert*-ブチルフェノキシ、*N,N*-ジメチルアミノフェノキシ、メトキシフェノキシ、メトキシカルボニルフェノキシ、シアノフェノキシ、フルオロフェノキシ、ベンゾキシフェノキシ、トリフルオロメチルフェノキシ、ブromoフェノキシ、3,5-ジトリフルオロメチルフェノキシ、メチルチオフェノキシ、インドリル、*tert*-ブトキシカルボニル-ピペリジニルオキシ、ヒドロキシフェノキシ、ピリミジノキシおよびピラジノキシから選択される。

【0120】

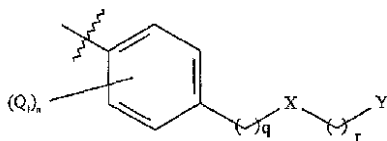
他の実施形態では、 R^1 は、 Q^1 で置換され、 Q^1 は、メチル、メトキシ、クロロ、エチル、トリフルオロメチル、ニトロ、ヒドロキシ、*n*-ブトキシ、3-(2-ピペリジニル)エトキシ、メチルカルボニルアミノまたはエチルカルボニルアミノから選択される。

【0121】

他の実施形態では、 R^1 は、次式IAを有する：

【0122】

【化36】



ここで、 n は、0 ~ 4、1実施形態では、0 ~ 2、他の実施形態では、0または1の整数である； q および r は、それぞれ別個に、0 ~ 5、1実施形態では0 ~ 3、または他の実施形態では0 ~ 1から選択される； X は、O、SまたはNR'であり、ここで、R'は、アルキル、アリールまたは水素である； Y は、置換アルキルまたは非置換アルキル、置換アリールまたは非置換アリール、置換ヘテロアリールまたは非置換ヘテロアリール、置換

10

20

30

40

50

ヘテロシクリルまたは非置換ヘテロシクリル、または置換または非置換シクロアルキルであり、ここで、上記置換基は、存在しているとき、1個またはそれ以上の上記Q¹から選択される。他の実施形態では、Q¹は、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ハロアルキル、アルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシハロアルキル、アリール、アラルコキシおよびヘテロアリールから選択される。他の実施形態では、Xは、Oである。他の実施形態では、Xは、Sである。他の実施形態では、Xは、NR'である。他の実施形態では、R'は、低級アルキルまたは水素である。他の実施形態では、R'は、水素である。他の実施形態では、Yは、置換アリールまたは非置換アリールである。他の実施形態では、Yは、置換フェニルまたは非置換フェニルである。

10

【0123】

他の実施形態では、R¹は、メチル、シクロヘキシル、1-シクロペンテニル、5-インダニル、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-メチルフェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-エチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-ニトロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、3-n-ブトキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、3-(2-ピペリジニル)エトキシフェニル、3-メチルカルボニル-アミノフェニル、3-エチルアミノカルボニルアミノフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ベンジルアミノフェニル、3-(3-メチル)フェノキシメチルフェニル、ベンジル、3-トリフルオロメチルカルボニルアミノフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-クロロ-3-メチルフェニル、フェニルエチル、4-ブトキシフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、4-フェノキシフェニル、4-シアノフェニル、4-ベンゾキシフェニル、4-(1-ピペリジニル)フェニル、4-ヒドロキシカルボニルフェニル、4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル、4-ジメチルアミノフェニル、4-メチルカルボニルアミノフェニル、4-ニトロフェニル、6-(1,2,3,4-テトラヒドロ)ナフチル、4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル、4-(2-メチルフェノキシ)フェニル、4-(3-メチルフェノキシ)フェニル、4-(4-メチルフェノキシ)フェニル、4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル、4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル、4-(4-ピフェノキシ)フェニル、3-(1-ベンゾキシカルボニル)-ピペリジニル、4-(1-ピペラジニルカルボニル)フェニル、5-(2-メチル-2,3-ジヒドロ)ベンゾフリル、4-ベンジルフェニル、4-フェニルチオフェニル、4-(4-クロロフェノキシ)-2-クロロフェニル、4-(3-ピフェノキシ)フェニル、4-(1-ベンゾキシカルボニル)-ピペリジニル、4-ピペリジニル、4-(1-(3-メチルベンジル))-ピペリジニル、4-(3-メチル-4-ヒドロキシフェン-1-オキシ)フェニル、4-(2-メチル-4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル、4-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)フェニル、4-(2-メチル-4-tert-ブチルフェノキシ)フェニル、4-(2-フェニル-4-tert-ブチルフェノキシ)フェニル、4-(3-エチルフェノキシ)フェニル、4-(3-イソプロピルフェノキシ)フェニル、4-(3-tert-ブチルフェノキシ)フェニル、4-(3,5-ジメチルフェノキシ)フェニル、4-フェノキシ-2-メチルフェニル、4-(2-メチルフェノキシ)-2-メチルフェニル、4-(2-メチルフェノキシ)-3-メチルフェニル、4-N-メチル-N-フェニルアミノフェニル、4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル、4-(4-エチルフェノキシ)フェニル、4-(4-イソプロピルフェノキシ)フェニル、4-(4-tert-ブチルフェノキシ)フェニル、4-(3-メチルカルボニルフェノキシ)フェニル、4-(3,4-ジメチルフェノキシ)フェニル、4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル、4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-3-メチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、4-(4-メチルフェノキシ)-3-メチルフェニル、4-(2-エチルフェノキシ)フェニル、4-(2-イソブ

20

30

40

50

ロピルフェノキシ)フェニル、4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフチルオキシ)フェニル、4-(3-ヒドロキシカルボニルフェノキシ)フェニル、2-メチル-4-ヒドロキシフェニル、4-フェノキシ-2-ヒドロキシフェニル、3-フェノキシフェニル、4-(4-(1,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニルアミノ)フェニル、4-(2,3,4-トリメチルフェノキシ)フェニル、4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)フェニル、4-(3-(メチル-3-インダニルオキシ)フェニル、4-(2-メチル-5-ベンゾチアゾールオキシ)フェニル、4-シクロヘキシルオキシフェニル、4-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)フェニル、4-(3-イソプロピルフェノキシ)-3-メチルフェニル、4-tert-ブチル-フェノキシ-3-メチルフェニル、4-N,N-ジメチルアミノフェノキシ-3-メチルフェニル、4-メトキシ-フェノキシメチルフェニル、3-メトキシ-フェノキシメチルフェニル、4-(3-メトキシカルボニル-フェノキシ)-3-メチルフェニル、4-(3-シアノフェノキシ)-3-メチルフェニル、4-(4-フルオロフェノキシ)-3-メチルフェニル、4-(4-ベンゾキシフェノキシ)-3-メチルフェニル、4-(3-ベンゾキシ-フェノキシ)-3-メチルフェニル、4-(2,5-ジメチルフェノキシ)-3-メチルフェニル、4-(2-クロロフェノキシ)-3-メチルフェニル、4-(3-クロロフェノキシ)-3-メチルフェニル、4-(2トリフルオロメチルフェノキシ)-3-メチルフェニル、4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-2-メチルフェニル、4-(3-プロモフェノキシ)-フェニル、4-(4-プロモフェノキシ)-フェニル、4-(3-ベンジルオキシ-フェノキシ)-フェニル、4-(3-シアノフェノキシ)-フェニル、4-(4-シアノフェノキシ)フェニル、4-(2,4-ジメチルフェノキシ)-フェニル、4-(3,5-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル、4-(4-メチルチオ-フェノキシ)-フェニル、4-(4-N,N-ジメチルアミノ-フェノキシ)-フェニル、5-インドリルオキシフェニル、4-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-オキシ)-フェニル、4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-フェニル、4-(2-ピリミジノキシ)-フェニル、4-(2-ピラジノキシ)-フェニル、2-チエニル、2-(5-クロロ)チエニル、2-(5-プロモ)チエニル、2-(5-フェニル)チエニル、3-チアナフチル、3-メチル-2-チアナフチル、2-(5-(3-メチルフェニル))チエニル、3-ピリジニル、2-ピラジニル、4-(1-フェニル-5-メチル)ピラゾリル、2-(1-メチル)ピロリル、3-(1-メチル)インドリル、3-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジニル、4-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジニル、4-ピペリジニル、4-(1-(3-メチルベンジル)ピペリジニル、2-フリル、2-(5-メチル)-フリル、3-(2,5-ジメチル)-フリル、ベンゾフリル、3-(2,4-ジメチル)-フリル、2-チアゾリルまたは5-(2,4-ジメチル)チアゾリルである。

【0124】

他の実施形態では、R¹は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、3-エチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-ニトロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、3-n-ブトキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、3-(2-ピペリジニル)エトキシフェニル、3-メチルカルボニルアミノフェニル、3-エチルアミノカルボニルアミノフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-クロロフェニルまたは4-クロロフェニルである。

【0125】

他の実施形態では、R¹は、3-(3-メチル)フェノキシメチルフェニル、4-フェノキシフェニル、4-ベンゾキシフェニル、4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル、4-(2-メチルフェノキシ)フェニル、4-(3-メチルフェノキシ)フェニル、4-(4-メチルフェノキシ)フェニル、4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル、4-(4-ピフェノキシ)フェニル、4-(4-クロロフェノキシ)-2-クロロフェニル、4-(3-ピフェノキシ)フェニル、4-(3-メチル-4-ヒドロキシフェノキシ)フェ

10

20

30

40

50

ニル、4 - (2 - メチル - 4 - ヒドロキシフェノキシ) フェニル、4 - (4 - エトキシカルボニルフェノキシ) フェニル、4 - (2 - メチル - 4 - tertブチルフェノキシ) フェニル、4 - (2 - フェニル - 4 - tertブチルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - エチルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - イソプロピルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - tertブチルフェノキシ) フェニル、4 - (3, 5 - ジメチルフェノキシ) フェニル、4 - フェノキシ - 2 - メチルフェニル、4 - (2 - メチルフェノキシ) - 2 - メチルフェニル、4 - (2 - メチルフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - エチルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - イソプロピルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - tertブチルフェノキシ) フェニル、4 - (3 - メチルカルボニルフェノキシ) フェニル、4 - (3, 4 - ジメチルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - メチルフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (2 - エチルフェノキシ) フェニル、4 - (2 - イソプロピルフェノキシ) フェニル、4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチルオキシ) フェニル、4 - (3 - ヒドロキシカルボニルフェノキシ) フェニル、2 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル、4 - フェノキシ 2 - ヒドロキシフェニル、3 - フェノキシフェニル、4 - (2, 3, 4 - トリメチルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) フェニル、4 - (3 - メトキシカルボニルフェノキシ) フェニル、4 (3 - イソプロピルフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - tert - ブチル - フェノキシ - 3 - メチルフェニル、4 - N, N - ジメチルアミノフェノキシ - 3 - メチルフェニル、4 - メトキシフェノキシ - 3 - メチルフェニル、3 - メトキシ - フェノキシ - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - メトキシカルボニル - フェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - シアノフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (4 - ベンゾキシフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - ベンゾキシ - フェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 (2, 5 - ジメチルフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (2 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (2 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 3 - メチルフェニル、4 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 2 - メチルフェニル、4 - (3 - ブロモフェノキシ) - フェニル、4 - (4 - ブロモフェノキシ) - フェニル、4 - (3 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - フェニル、4 - (3 - シアノフェノキシ) - フェニル、4 - (4 - シアノフェノキシ) フェニル、4 - (2, 4 - ジメチルフェノキシ) - フェニル、4 - (3, 5 - トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル、4 - (4 - メチルチオ - フェノキシ) - フェニルまたは4 - (4 - N, N - ジメチルアミノ - フェノキシ) - フェニルである。

10

20

30

【0126】

他の実施形態では、R¹は、4 - N - メチル - N - フェニルアミノフェニル、4 - (4 - (1, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル - 1 - アミノ) フェニルまたは4 - フェニルチオフェニルである。

【0127】

他の実施形態では、R¹は、2 - チエニル、2 - (5 - クロロ) チエニル、2 - (5 - ブロモ) チエニル、2 - (5 - フェニル) チエニル、3 - チアナフチル、3 - メチル - 2 - チアナフチルまたは2 - (5 - (3 - メチルフェニル)) チエニルである。他の実施形態では、R¹は、チエニルである。他の実施形態では、R¹は、2 - チエニルである。

40

【0128】

他の実施形態では、R¹は、3 - ピリジニル、2 - ピラジニル、4 - (1 - フェニル - 5 - メチル) ピラゾリル、2 - (1 - メチル) ピロリル、3 - (1 - メチル) インドリル、3 - (1 - ベンジルオキシカルボニル) - ピペリジニル、4 - (1 - ベンジルオキシカルボニル) - ピペリジニル、4 - ピペリジニルまたは4 - (1 - (3 - メチルベンジル) - ピペリジニル) である。

【0129】

他の実施形態では、R¹は、2 - フリル、2 - (5 - メチル) - フリル、3 - (2, 5 - ジメチル) - フリル、ベンゾフリルまたは3 - (2, 4 - ジメチル) フリルである。

50

【 0 1 3 0 】

他の実施形態では、 R^1 は、2 - チアゾリルまたは 5 - (2 , 4 - ジメチル) チアゾリルである。

【 0 1 3 1 】

他の実施形態では、 R^3 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換アリール、置換または非置換アルコキシカルボニル、あるいは置換または非置換アルキルアミノカルボニルであり、該置換基は、それぞれ独立して、1個またはそれ以上の Q^1 から選択される。他の実施形態では、 R^3 は、置換または非置換アルキル、または置換または非置換アリールである。他の実施形態では、 R^3 は、置換または非置換アルコキシカルボニルである。他の実施形態では、 R^3 が、置換または非置換アルキルである。他の実施形態では、 R^3 は、八口アルキルである。ある実施形態では、 R^3 は、 Q^1 で置換され、 Q^1 は、八口、擬八口、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルまたはアリールオキシカルボニルである。他の実施形態では、 R^3 は、 Q^1 で置換され、 Q^1 は、八口である。さらに他の実施形態では、 R^3 は、 Q^1 で置換され、 Q^1 は、フルオロ、クロロ、フェニル、メチル、メトキシまたはメチルアミノである。

10

【 0 1 3 2 】

さらに他の実施形態では、 R^3 は、置換または非置換メチル、または置換または非置換フェニルである。他の実施形態では、 R^3 は、メチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘキサフルオロプロピル、クロロジフルオロメチル、1 - (1 - メトキシ - 1 - フルオロ) エチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメトキシメチル、メトキシカルボニルメチルまたはフェニルである。他の実施形態では、 R^3 は、トリフルオロメチル、メチル、メトキシカルボニルメチルまたはフェニルである。

20

【 0 1 3 3 】

他の実施形態では、 R^4 は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルキニル、擬八口ゲン化物、ヒドロキシカルボニル、 $CH_2NR^{31}R^{32}$ または NO_2 であり、ここで、該置換基が、それぞれ独立して、1個またはそれ以上の Q^1 から選択される。他の実施形態では、 R^4 は、擬八口ゲン化物である。他の実施形態では、 R^4 は、置換または非置換メチル、置換または非置換アセチルである。他の実施形態では、 R^4 は、置換または非置換アセチルであり、ここで、該置換基は、トリアルキルシリルである。さらに他の実施形態では、 R^4 は、 Q^1 で置換され、 Q^1 は、トリアルキルシリル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラールキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノまたはアミノである。

30

【 0 1 3 4 】

他の実施形態では、 R^4 は、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アラールコキシカルボニルアミノアルキルまたはアリールオキシカルボニルアミノアルキルである。他の実施形態では、 R^4 は、水素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシカルボニル、トリメチルシリルアセチル、アセチル、メチルカルボニルアミノメチル、エチルカルボニルアミノメチル、 n - プロピルカルボニルアミノメチル、イソプロピルカルボニルアミノメチル、 n - オクチルカルボニルアミノメチル、フェニルカルボニルアミノメチル、ベンジルカルボニルアミノメチル、フェニルエチルカルボニルアミノメチル、エトキシカルボニルアミノメチル、ジメチルアミノメチルまたはアミノメチルである。他の実施形態では、 R^4 は、シアノである。

40

【 0 1 3 5 】

ある実施形態では、 R^3 および R^4 は、それらが結合する原子と一緒にあって、置換または非置換複素環式環を形成する。ある実施形態では、 R^3 および R^4 は、それらが結合する原子と一緒にあって、置換または非置換複素環式環を形成するが、但し、該複素環式環中の窒素原子は、フェニル基で置換されていない。ある実施形態では、 R^3 および R^4 は、それらが結合する原子と一緒にあって、置換または非置換複素環式環を形成するが、但し、該複素環式環は、1個より多いオキソ置換基を有しない。他の実施形態では、 R^3

50

および R^4 は、それらが結合する原子と一緒にあって、2 - オキソテトラヒドロピリジンまたは 2 - オキソ - 3 - ピロリンを形成する。

【 0 1 3 6 】

他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アラルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアラルキル、 $-N=C R^6 R^7$ または $-N R^9 R^{10}$ である。他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロアラルキル、 $-N=C R^6 R^7$ または $-N R^9 R^{10}$ である。他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換アラルキル、または $-N=C R^6 R^7$ である。他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換アラルキルである。他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換ヘテロシクリルアルキルである。他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換ヘテロアラルキルである。他の実施形態では、 R^5 は、 $-N=C R^6 R^7$ である。他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換ヘテロシクリルである。

10

【 0 1 3 7 】

他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換メチル、置換または非置換エチル、置換または非置換プロピル、置換または非置換フェニル、置換または非置換ピペリジニル、置換または非置換ベンジル、置換または非置換 2 - フェネチル、置換または非置換 1 - フェネチル、置換または非置換 3 - フェニルプロピル、置換または非置換 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチル、置換または非置換 3 - ピリジルメチル、置換または非置換 4 - ピリジルメチル、置換または非置換 2 - ピラジニル、置換または非置換チアゾリルメチル、置換または非置換オキサゾリルメチルである。

20

【 0 1 3 8 】

他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換フェニル、置換または非置換ベンジル、置換または非置換 2 - フェネチル、置換または非置換 1 - フェネチル、置換または非置換 3 - フェニルプロピル、置換または非置換 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチル、置換または非置換 3 - ピリジルメチル、置換または非置換 4 - ピリジルメチル、 $-N=C R^6 R^7$ または $-N R^9 R^{10}$ である。

30

【 0 1 3 9 】

他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換ピペリジニル、置換または非置換 3 - ピリジルメチル、置換または非置換 4 - ピリジルメチル、置換または非置換 2 - ピラジニル、置換または非置換チアゾリルメチル、または置換または非置換オキサゾリルメチルである。

【 0 1 4 0 】

他の実施形態では、 R^5 は、置換または非置換ベンジルである。

【 0 1 4 1 】

ある実施形態では、 R^5 は、非置換であるか、または 1 個またはそれ以上、1 実施形態では、1 個、2 個または 3 個の Q^1 基で置換され、ここで、 Q^1 は、アルキル、ハロアルキル、ハロヒドロキシアリル、アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ハロ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アリールオキシ、ハロアルコキシ、アラルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアルキレンジオキシまたはジアルキルアルキレンジオキシである。他の実施形態では、 R^5 は、非置換であるか、または 1 個またはそれ以上の Q^1 基で置換され、ここで、 Q^1 は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、ハロ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アリールオキシ、ハロアルコキシ、アラルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルキルカルボニルまたはアリールカルボニルである。

40

【 0 1 4 2 】

50

他の実施形態では、R⁵は、非置換であるか、または1個またはそれ以上、1実施形態では、1個、2個または3個のQ¹基で置換され、ここで、Q¹は、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、プロモ、メトキシカルボニル、クロロ、メチルチオ、フェノキシ、トリフルオロメトキシ、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジル、エチル、n-プロピル、シクロヘキシル、n-プロピルオキシメチル、n-ペンチルオキシメチル、n-オクチルオキシメチル、エトキシメチル、n-ブトキシメチル、n-ヘキシルオキシメチル、n-オクチルオキシメチル、tert-ブチル、エトキシカルボニル、メチルカルボニル、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、n-ブチル、エトキシ、フェニルカルボニル、2-(2-メチル)-メチレンジオキシ、1-ピペリジニル、5-(2,2-ジメチル)-メチレンジオキシ、メトキシメトキシメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、1-ピペリジニルメチルまたは1,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピルである。

【0143】

他の実施形態では、Q¹は、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、プロモ、メトキシカルボニル、クロロ、メチルチオ、フェノキシ、トリフルオロメトキシ、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジル、エチル、tert-ブチル、エトキシカルボニル、メチルカルボニル、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、n-ブチル、エトキシまたはフェニルカルボニルである。

【0144】

他の実施形態では、R⁵は、2,4-ジメチルベンジル、4-イソプロピルベンジル、4-tert-ブチルベンジル、2,4,5-トリフルオロベンジル、1-ナフチルメチル、4-(2-(2-メチル)-1,3-ジオキシメチレン)ベンジル、4-メチルベンジル、4-エチルベンジル、1-ピペリジニル、4-メチルカルボニルベンジル、5-(2,2-ジメチル)-1,3-ジオキシメチレンメチル、1,2-ジヒドロキシプロパニル、ベンジル、4-(2-メチル)-チアゾリルメチル、4-(2-フェニル)チアゾリルメチル、3-メトキシメトキシメチルベンジル、3-ヒドロキシメチルベンジル、4-ヒドロキシメチルベンジル、4-ヒドロキシエチルベンジル、4-メトキシメチルベンジル、4-(1-ピペリジニルメチル)ベンジル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、4-(1,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル、4-(2-エチル)チアゾリルメチル、4-(2-イソプロピル)チアゾリルメチル、4-(2-プロピル)チアゾリルメチル、4-(2-ベンジル)チアゾリルメチル、4-(2-メチル)オキサゾリルメチル、4-(2-エチル)オキサゾリルメチル、4-(2-プロピル)オキサゾリルメチル、4-(2-フェニル)オキサゾリルメチル、4-(2-ベンジル)オキサゾリルメチル、4-(2-シクロヘキシル)オキサゾリルメチル、4-n-プロピルオキシメチルベンジル、2-(5-メチル)ピラジニルメチル、4-n-ペンチルオキシメチルベンジル、4-n-オクチルオキシメチルベンジル、3-エトキシメチルベンジル、3-n-ブトキシメチルベンジル、3-n-ヘキシルオキシメチルベンジル、3-n-オクチルオキシメチルベンジル、2-メチルベンジル、4-メチルベンジル、3-メチルベンジル、フェニルエチル、4-(2,5-ジメチル)チアゾリルメチル、4-(2-イソプロピル-5-メチル)チアゾリルメチル、4-(2-エチル-5-メチル)チアゾリルメチル、4-(2-メチル-5-エチル)チアゾリルメチル、4-(2,5-ジエチル)チアゾリルメチル、フェニル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、ベンジル、3-メチルベンジル、2-トリフルオロメチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-フェニルベンジル、1-フェニルエチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、4-プロモベンジル、4-メトキシカルボニルベンジル、2-クロロベンジル、4-クロロベンジル、4-メチルチオベンジル、4-フェノキシベンジル、4-トリフルオロメトキシベンジル、3-ピリジルメチルまたは4-ピリジルメチルである。

【0145】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、 R^5 は、4 - (2 - (2 - メチル) - 1, 3 - ジオキシメチレン) ベンジル、1 - ピペリジニル、5 - (2, 2 - ジメチル) - 1, 3 - ジオキシメチレンメチル、4 - (2 - メチル) - チアゾリルメチル、4 - (2 - フェニル) チアゾリルメチル、4 - (1 - ピペリジニルメチル) ベンジル、4 - (2 - エチル) チアゾリルメチル、4 - (2 - イソプロピル) チアゾリルメチル、4 - (2 - プロピル) チアゾリルメチル、4 - (2 - ベンジル) チアゾリルメチル、4 - (2 - メチル) オキサゾリルメチル、4 - (2 - エチル) オキサゾリルメチル、4 - (2 - プロピル) オキサゾリルメチル、4 - (2 - フェニル) オキサゾリルメチル、4 - (2 - ベンジル) オキサゾリルメチル、4 - (2 - シクロヘキシル) オキサゾリルメチル、2 - (5 - メチル) ピラジニルメチル、4 - (2, 5 - ジメチル) チアゾリルメチル、4 - (2 - イソプロピル - 5 - メチル) チアゾリルメチル、4 - (2 - エチル - 5 - メチル) チアゾリルメチル、4 - (2 - メチル - 5 - エチル) チアゾリルメチル、4 - (2, 5 - ジエチル) チアゾリルメチル、3 - ピリジルメチルまたは4 - ピリジルメチルである。

10

【0146】

他の実施形態では、 R^5 は、フェニル、2 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピル、ベンジル、2 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 - メチルベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル、4 - フェニルベンジル、1 - フェニルエチル、2, 4 - ジメチルベンジル、2 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、4 - プロモベンジル、4 - メトキシカルボニルベンジル、2 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、4 - メチルチオベンジル、4 - フェノキシベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、3 - ピリジルメチルまたは4 - ピリジルメチルである。

20

【0147】

他の実施形態では、 R^5 は、 $-N=CR^6R^7$ であり、ここで、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、置換または非置換アルキル、または置換または非置換アリールである；または一緒になって、置換または非置換アルキレン、置換または非置換アルケニレン、または $-(CH_2)_xX(CH_2)_y-$ を形成し、ここで、 x および y は、それぞれ、2 であり、そして X は、 O または NR^8 である；ここで、 R^8 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルキルカルボニル、または置換または非置換アリールカルボニルである。

30

【0148】

他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、置換または非置換メチル、置換または非置換エチル、置換または非置換 n - プロピル、置換または非置換 i - プロピル、置換または非置換 i - ブチル、置換または非置換 $tert$ - ブチル、置換または非置換フェニル、置換または非置換 s - ブチル、置換または非置換 3 - ペンチル、または置換または非置換ナフチルである；ここで、該置換基は、1 個またはそれ以上の Q^1 から選択される。他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、非置換であるか、または 1 個またはそれ以上、1 実施形態では、1 個または 2 個の Q^1 基で置換され、ここで、 Q^1 は、ヒドロキシ、ハロ、アルキルまたはアルコキシである。他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、非置換であるか、または 1 個またはそれ以上、1 実施形態では、1 個または 2 個の Q^1 基で置換され、ここで、 Q^1 は、ヒドロキシ、クロロ、プロモ、メチルまたはメトキシである。

40

【0149】

他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、メチル、フェニル、エチル、イソプロピル、 n - プロピル、 s - ブチル、3 - ペンチル、イソブチル、 t - ブチル、2 - ナフチル、2 - ヒドロキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 5 - クロロフェニル、4 - プロモフェニル、2 - ヒドロキシ - 4 - プロモフェニル、2 - メチルフェニルまたは 4 - メトキシフェニルである。他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、メチル、エチル、イソプロピル、 n - プロピル、 s - ブチル、3 - ペンチル、イ

50

ソブチルまたは *t*-ブチルである。

【0150】

他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、一緒になって、置換または非置換アルキレン、置換または非置換アルケニレン、または $-(CH_2)_x X (CH_2)_y-$ を形成し、ここで、 x および y は、それぞれ、2であり、そして X は、 O または NR^8 であり、ここで、該置換基は、1個またはそれ以上の Q^1 から選択される。他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、一緒になって、置換または非置換ブチレン、置換または非置換ペンチレン、置換または非置換ヘキシレン、または置換または非置換ペンテニレンを形成し、ここで、該置換基は、1個またはそれ以上の Q^1 から選択される。他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、非置換であるか、または1個またはそれ以上、1実施形態では、1個または2個の置換基で置換され、該置換基は、 Q^1 から選択され、 Q^1 は、アルキル、アルコキシカルボニル、アリール、アラルキル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオである。他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、非置換であるか、または1個またはそれ以上、1実施形態では、1個または2個の置換基で置換され、該置換基は、 Q^1 から選択され、 Q^1 は、メチル、エチル、*tert*-ブチル、エトキシカルボニル、エチル、フェニル、ベンジル、*n*-ブチル、クロロ、メトキシ、エトキシ、メチルチオおよびメトキシカルボニルから選択される。

10

【0151】

他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、一緒になって、 $-(CH_2)_x X (CH_2)_y-$ を形成し、ここで、 x および y は、それぞれ、2であり、そして X は、 O または NR^8 であり、ここで、 R^8 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルキルカルボニル、または置換または非置換アリールカルボニルであり、そして該置換基は、1個またはそれ以上の Q^1 から選択される。他の実施形態では、 R^8 は、アルキル、アルキルカルボニルまたはアリールカルボニルである。他の実施形態では、 R^8 は、メチル、メチルカルボニルまたはフェニルカルボニルである。

20

【0152】

他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、一緒になって、ペンチレン、2,2,4,4-テトラメチルペンチレン、3,3-ジメチル-1-ペンテニレン、2-メチル-1-ペンテニレン、3-メチルペンチレン、3-エチルペンチレン、3-*tert*-ブチルペンチレン、1-メチルペンチレン、2-メチルペンチレン、ヘキシレン、ブチレン、1-メチルブチレン、2-メチルブチレン、1,3-エチレンブチレン、3-エトキシカルボニルペンチレン、1-エチルペンチレン、1-フェニルペンチレン、1-ベンジルペンチレン、1-*n*-ブチルペンチレン、1,1-ジメチルペンチレン、1-クロロペンチレン、1-メトキシペンチレン、1-エトキシペンチレン、1-メチルチオペンチレンまたは1-メトキシカルボニルペンチレンを形成する。

30

【0153】

他の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^9R^{10}$ であり、ここで、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素、または置換または非置換アリールである。他の実施形態では、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素、または置換または非置換フェニルである。他の実施形態では、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素またはフェニルである。

40

【0154】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式 I を有し、ここで、 R^1 は、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロアリール、または置換または非置換ヘテロアラルキルである； R^2 は、水素、または置換または非置換アルキルである； R^3 は、ハロアルキルである； R^4 は、シアノである；そして R^5 は、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、または $-N=CR^6R^7$ である；ここで、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素または置換または非置換アルキルである；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 および R^7 のアルキル、ヘテロシクリル、アリ

50

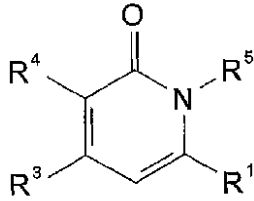
ール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキル部分は、非置換であるか、または1個またはそれ以上の置換基、1実施形態では、1個～3個または4個の置換基で置換され、該置換基は、それぞれ独立して、上で定義した Q^1 から選択される。

【0155】

他の実施形態では、これらの組成物および方法で使用する化合物は、式IIを有する：

【0156】

【化37】



10

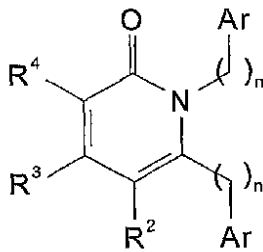
ここで、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、上記のように選択される。

【0157】

他の実施形態では、これらの組成物および方法で使用する化合物は、式IIIを有する：

【0158】

【化38】



20

ここで、 R^2 、 R^3 および R^4 は、上記のように選択される；各Arは、独立して、置換または非置換アリール、置換または非置換シクロアルキル；置換または非置換ヘテロアリール、または置換または非置換ヘテロシクリルであり、ここで、0個～5個の置換基、1実施形態では、0個、1個、2個または3個の置換基が存在し、該置換基は、それぞれ独立して、 Q^1 から選択される；そして各nは、独立して、0～6、1実施形態では、0～3、他の実施形態では、0または1の整数である。

30

【0159】

他の実施形態では、これらの化合物は、式IIIを有し、ここで、 R^2 は、水素である。他の実施形態では、これらの化合物は、式IIIを有し、ここで、 R^3 は、ハロアルキルである。他の実施形態では、これらの化合物は、式IIIを有し、ここで、 R^3 は、パーフルオロアルキルである。他の実施形態では、これらの化合物は、式IIIを有し、ここで、 R^3 は、トリフルオロメチルまたはペンタフルオロエチルである。他の実施形態では、これらの化合物は、式IIIを有し、ここで、 R^3 は、トリフルオロメチルである。他の実施形態では、これらの化合物は、式IIIを有し、ここで、 R^4 は、シアノである。他の実施形態では、これらの化合物は、式IIIを有し、ここで、Arは、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、または置換または非置換ヘテロシクリルである。他の実施形態では、これらの化合物は、式IIIを有し、ここで、Arは、N-ピロリジニルである。

40

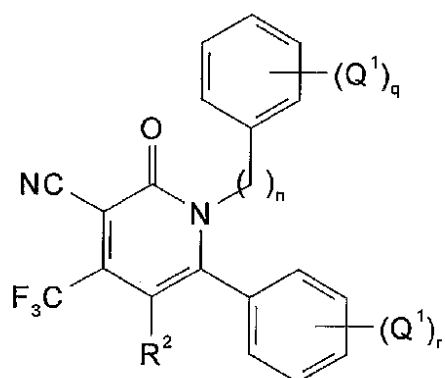
【0160】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式IVを有する：

50

【 0 1 6 1 】

【 化 3 9 】



10

ここで、 R^2 、 Q^1 および n は、上記のように選択される；そして q および r は、それぞれ独立して、0 ~ 5、または 0 ~ 3、または 0 または 1 の整数である。

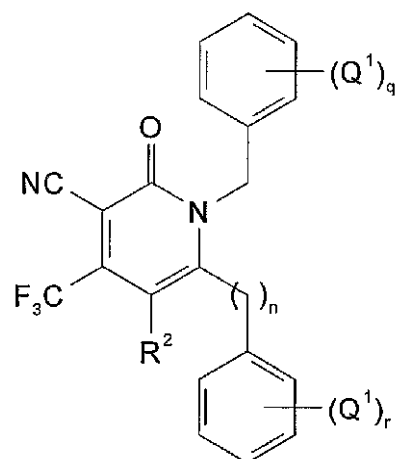
【 0 1 6 2 】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式 V を有する：

【 0 1 6 3 】

【 化 4 0 】

20



30

ここで、 R^2 、 Q^1 、 q 、 r および n は、上記のように選択される。

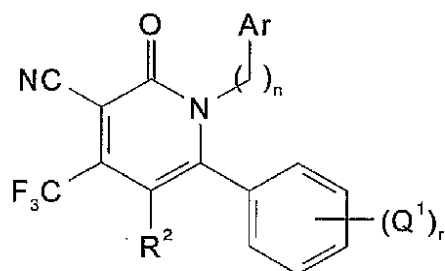
【 0 1 6 4 】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式 VI を有する：

【 0 1 6 5 】

【 化 4 1 】

40



ここで、 Ar 、 R^2 、 Q^1 、 r および n は、上記のように選択される。他の実施形態では、これらの化合物は、式 VI を有し、ここで、 Ar は、置換または非置換ヘテロアール

50

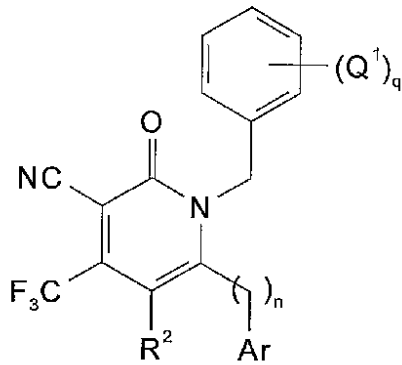
である。

【0166】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式VIIを有する：

【0167】

【化42】



10

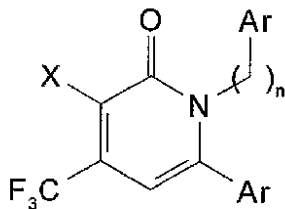
ここで、Ar、R²、Q¹、rおよびnは、上記のように選択される。

【0168】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式VIIIを有する：

【0169】

【化43】



30

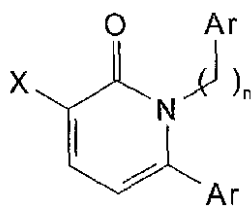
ここで、各Arは、独立して、上記のように選択される；nは、上記のように選択される；そしてXは、シアノ、ニトロまたはNR³¹R³²であり、ここで、R³¹およびR³²は、上記のように選択される。

【0170】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式IXを有する：

【0171】

【化44】



40

ここで、各Arは、別個に、上記のように選択される；nは、上記のように選択される；そしてXは、ブromo、CHO、COOR³⁰またはCONR³¹R³²であり、ここで、R³⁰、R³¹およびR³²は、上記のように選択される。

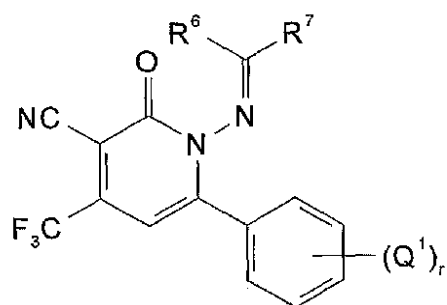
50

【0172】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式 X を有する：

【0173】

【化45】



10

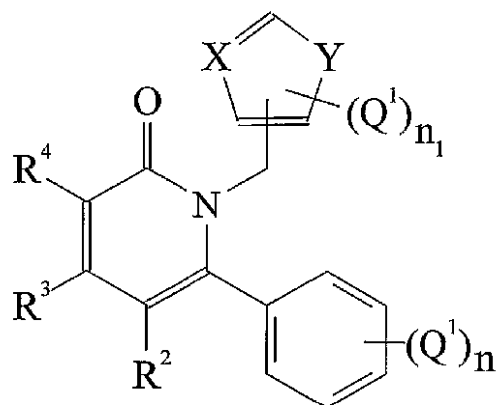
ここで、 Q^1 、 r 、 R^6 および R^7 は、上記のように選択される。

【0174】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式 XI を有する：

【0175】

【化46】



30

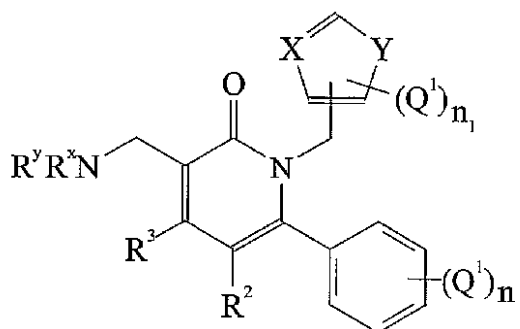
ここで、 n は、0 ~ 5 の整数である； n_1 は、0 ~ 2 の整数である； Y は、O、S および NR^1 から選択され、ここで、 R^1 は、水素、アルキルまたはアリアルである； X は、N である； Q^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、上記のように選択される。

【0176】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式 XII を有する：

【0177】

【化47】



40

50

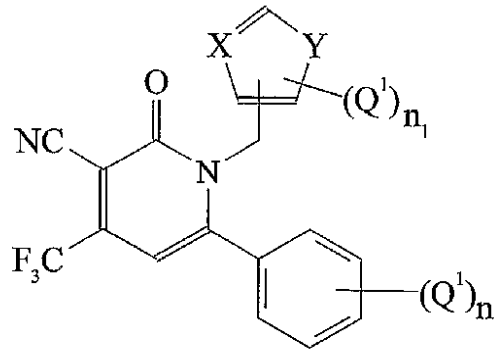
ここで、 n は、 $0 \sim 5$ の整数である； n_1 は、 $0 \sim 2$ の整数である； Y は、 O 、 S および NR' から選択され、ここで、 R' は、水素、アルキルまたはアリールである； X は、 N である； R^x および R^y は、それぞれ別個に、水素、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルおよびアラルコキシカルボニルから選択される； Q^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、上記のように選択される。

【0178】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式XIIIを有する：

【0179】

【化48】



10

20

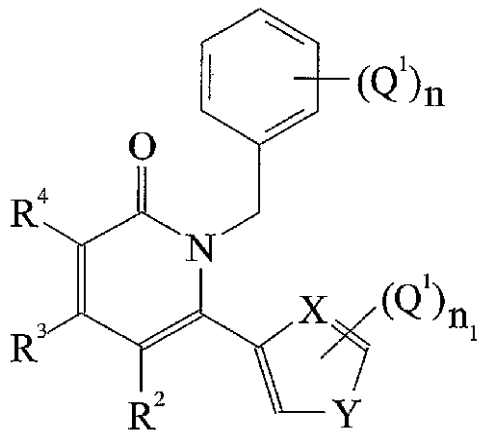
ここで、変数は、上で定義したとおりである。

【0180】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式XIVを有する：

【0181】

【化49】



30

40

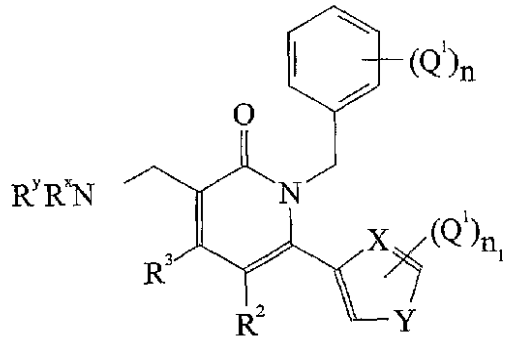
ここで、変数は、上で定義したとおりである。

【0182】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式XVを有する：

【0183】

【化50】



10

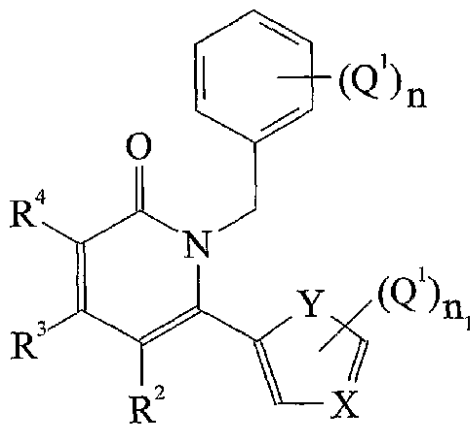
ここで、変数は、上で定義したとおりである。

【0184】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式XVIを有する：

【0185】

【化51】



20

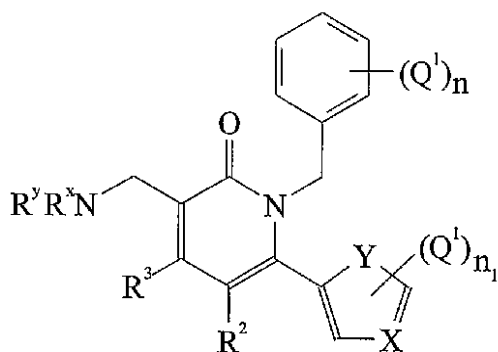
ここで、変数は、上で定義したとおりである。

【0186】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式XVI1を有する：

【0187】

【化52】



40

ここで、変数は、上で定義したとおりである。

【0188】

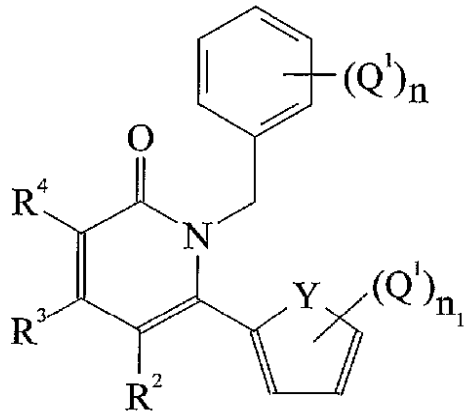
他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式

50

XVIIを有する：

【0189】

【化53】



10

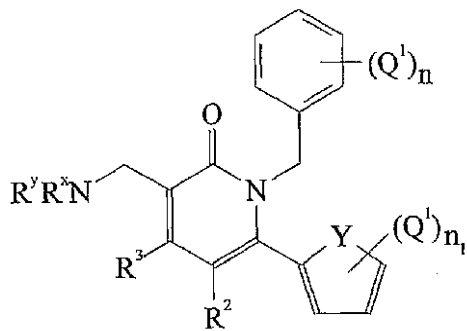
ここで、変数は、上で定義したとおりである。

【0190】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式XVIIIを有する：

【0191】

【化54】



30

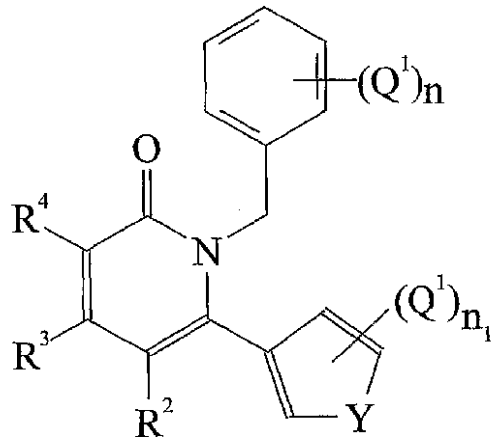
ここで、変数は、上で定義したとおりである。

【0192】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式XIXを有する：

【0193】

【化55】



10

ここで、変数は、上で定義したとおりである。

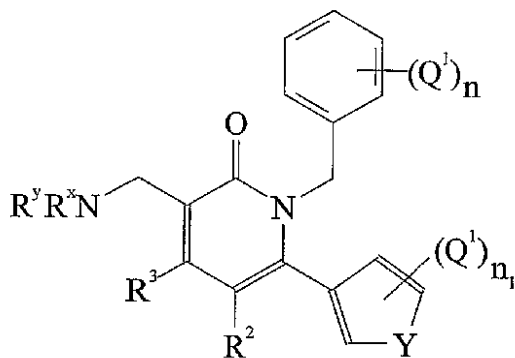
【0194】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、式XXを有する：

【0195】

20

【化56】



30

ここで、変数は、上で定義したとおりである。

【0196】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、図1から選択される。

【0197】

他の実施形態では、本明細書中で提供された組成物および方法で使用する化合物は、以下から選択される：1 - シクロヘキシリデンアミノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル；1 - イソプロピリデンアミノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル；2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチル - シクロヘキシリデンアミノ) - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル；1 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキシ - 2 - エニリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (異性体1)；1 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキシ - 2 - エニリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (異性体2)；1 - (3 - メチル - シクロヘキシ - 2 - エニリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル；2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 - (1 - フェ

40

50

ニル - エチリデンアミノ) - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 -
 カルボニトリル; 1 - (ベンジリデン - アミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリ
 フルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - (1 - エチル -
 プロピリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 -
 ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - (4 - メチル - シクロヘキシリデンアミノ
) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン -
 3 - カルボニトリル; 1 - (4 - エチル - シクロヘキシリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6
 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル
 ; 1 - (4 - 第三級ブチル - シクロヘキシリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル -
 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - (2 -
 メチル - シクロヘキシリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメ
 チル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - シクロヘブチリデンアミノ
 - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3
 - カルボニトリル; 1 - シクロペンチリデンアミノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - ト
 リフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - (2 - メチル
 - シクロペンチリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル -
 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - (3 - メチル - シクロペンチリデ
 ンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピ
 リジン - 3 - カルボニトリル; 1 - (ピシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イリデンアミ
 ノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン
 - 3 - カルボニトリル; 1 - (アダマンタン - 2 - イリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 -
 フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル;
 1 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4
 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 4 - (3 - シ
 アノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 2H - ピリジン - 1 - イル
 イミノ) - シクロヘキサカルボン酸エチルエステル; 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 -
 (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イリデンアミノ) - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジ
 ヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - アミノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - ト
 リフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - アミノ - 2 -
 オキソ - 4, 6 - ジフェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - s
 e c - ブチリデンアミノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2
 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - (1, 2 - ジメチル - プロピリデンアミ
 ノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン
 - 3 - カルボニトリル; 1 - (1 - メチル - ブチリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェ
 ニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 -
 ブチリデンアミノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒ
 ドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - イソブチリデンアミノ - 2 - オキソ - 6 - フェ
 ニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 -
 (2 - メチル - ブチリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチ
 ル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - (2 - エチル - ブチリデンア
 ミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジ
 ン - 3 - カルボニトリル; 1 - (3 - メチル - ブチリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェ
 ニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1
 - (2, 2 - ジメチル - プロピリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフ
 ルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - (1 - アセチル -
 ピペリジン - 4 - イリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチ
 ル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - [(ナフタレン - 2 - イルメ
 チレン) - アミノ] - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジ
 ヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - [(2 - ヒドロキシ - ベンジリデン) - アミ
 ノ] - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン

10

20

30

40

50

ニトリル； 1 - (2 - クロロ - シクロヘキシリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル
 - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル； 1 - (2
 - メトキシ - シクロヘキシリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオ
 ロメチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル； 1 - (2 - エトキシ - シク
 ロヘキシリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2
 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル； 1 - (2 - メチルチオ - シクロヘキシリデン
 アミノ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロピリ
 ジン - 3 - カルボニトリル； 2 - (3 - シアノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフ
 ルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イルイミノ) - シクロヘキサカルボン酸メチルエ
 ステル； (3 R) - 1 - (3 - メチル - シクロヘキシリデンアミノ) - 2 - オキソ - 6 -
 フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル；
 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 - フェニルアミノ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジ
 ヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル； 2 - オキソ - 1 - フェニルアミノ - 6 - m - トリ
 ル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル； 1 - シ
 クロヘキシリデンアミノ - 6 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフル
 オロメチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル； 1 - (2 - メチル - シク
 ロヘキシリデンアミノ) - 6 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフル
 オロメチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル； 1 - (1 , 2 - ジメチル
 - プロピリデンアミノ) - 6 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフル
 オロメチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル； 6 - (2 - クロロ - フェ
 ニル) - 1 - シクロヘキシリデンアミノ - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2
 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル； 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (1
 , 2 - ジメチル - プロピリデンアミノ) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2
 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル； 6 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - シク
 ロヘキシリデンアミノ - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリ
 ジン - 3 - カルボニトリル； 6 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 - メチル - シクロ
 ヘキシリデンアミノ) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリ
 ジン - 3 - カルボニトリル； 6 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 , 2 - ジメチル -
 プロピリデンアミノ) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリ
 ジン - 3 - カルボニトリル； 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - シクロヘキシリデンア
 ミノ - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボ
 ニトリル； 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 - メチル - シクロヘキシリデンアミ
 ノ) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボ
 ニトリル； 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 , 2 - ジメチル - プロピリデンアミ
 ノ) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボ
 ニトリル； 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 - メチル - シクロヘキシリデンアミ
 ノ) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボ
 ニトリル； 6 - (3 - メトキシ - フェニル) - 1 - (2 - メチル - シクロヘキシリデンア
 ミノ) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カル
 ボニトリル； 1 - シクロヘキシリデンアミノ - 6 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 -
 オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル；
 1 - (1 , 2 - ジメチル - プロピリデンアミノ) - 6 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) -
 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリ
 ル； 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - テ
 トラヒドロ - 2 H , 2 ' H - [1 , 1 '] ビピリジニル - 3 - カルボニトリル； 2 - オキ
 ソ - 6 - フェニル - 1 - ピロリジン - 1 - イル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒ
 ドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル； 1 - (3 - シアノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル -
 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - 尿素； 2 - オキ
 ソ - 6 - m - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ
 - 2 H , 2 ' H - [1 , 1 '] ビピリジニル - 3 - カルボニトリル； 2 - オキソ - 1 - ピ

10

20

30

40

50

フルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素; 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 6 - (3 - フェネチルオキシ - フェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 6 - [3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - ベンジル - 6 - [3 - (3 - メチル - ブトキシ) - フェニル] - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - 酢酸メチルエステル; 4 - [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - 酪酸メチルエステル; 1 - ベンジル - 6 - [3 - (3 - ヒドロキシ - プロポキシ) - フェニル] - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - ベンジル - 5 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 4, 6 - ジフェニル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 4 - (3 - シアノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - 安息香酸; エチル - カルバミン酸 3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェニルエステル; ブチル - カルバミン酸 3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェニルエステル; 1 - ベンジル - 6 - [3 - (2 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - ベンジル - 6 - [3 - (3 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - ベンジル - 6 - [3 - (4 - メチル - ベンジルオキシ) - フェニル] - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 4 - [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシメチル] - 安息香酸メチルエステル; 3 - [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシメチル] - 安息香酸メチルエステル; [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - 酢酸; 4 - [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - 酪酸; N - [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - ブチルアミド; シクロヘキサカルボン酸 [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - アミド; N - [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - ベンズアミド; [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - カルバミン酸メチルエステル; [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - カルバミン酸エチルエステル; [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - カルバミン酸フェニルエステル; 6 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - シクロヘキシルメチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル; 1 - (5 - メチル - フラン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ -

10

20

30

40

50

- トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (3 - プロモ - ベンジル) - 2 - オキソ - 6 - m - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; N - [3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド ; 6 - (3 - エチル - フェニル) - 1 - (4 - メチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (4 - メチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 6 - p - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - メチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 6 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - メチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - メチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 3 - [5 - シアノ - 1 - ベンジル - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル] - 安息香酸 ; 3 - [5 - シアノ - 1 - ベンジル - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル] - 安息香酸 tert - ブチルエステル ; 1 - ベンジル - 6 - (3 - プロモメチル - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - ベンジル - 3 - プロモ - 6 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ; 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 6 - フェニル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ; 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 3 - (1 - ベンジル - 5 - シアノ - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル) - N, N - ジエチル - ベンズアミド ; 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 6 - (3 - フェニルメチル - フェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 4 - ペンタフルオロエチル - 6 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (4 - メチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 4 - ペンタフルオロエチル - 6 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 4 - ペンタフルオロエチル - 6 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 6 - (3, 5 - ジメチル - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 6 - (5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 6 - (3 - エチル - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 6 - p - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 6 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 6 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 6 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3

10

20

30

40

50

- カルボニトリル ; および 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 6 - チオフェン - 2 - イル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル。

【 0 1 9 8 】

C . 化合物の調製

本明細書中で提供した化合物は、容易に入手できる出発物質または公知の中間体を使用して、調製できる。図式 1、2 および 3 (下記) は、本明細書中で提供した化合物を生成する際に使用される合成経路の要約を提供する。

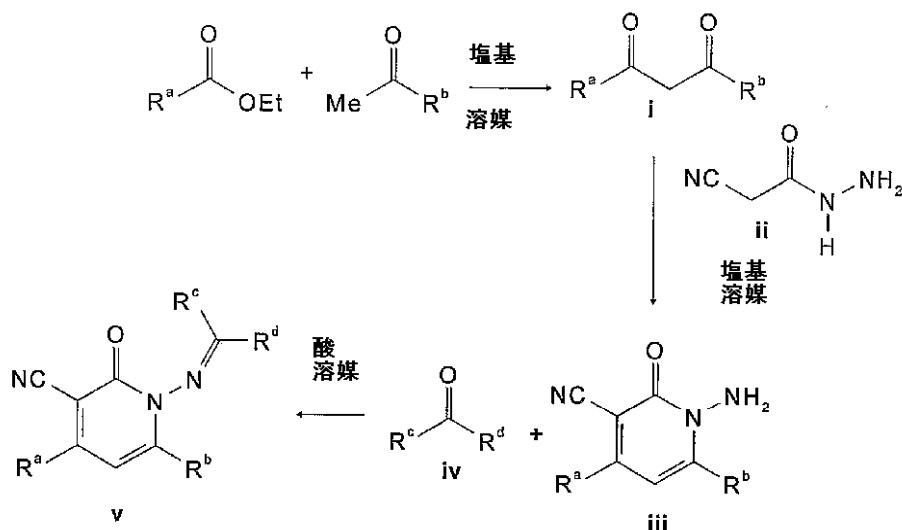
【 0 1 9 9 】

以下の図式 1 は、N - アミノ - 2 - ピリドン誘導体 v を構築するのに使用される合成戦略を詳述する。このようなヒドラゾンは、種々の溶媒中にて、酸の存在下で、N - アミノピリドン i i i をアルデヒド (R^c = H) およびケトン (i v のような) を縮合することにより、容易に得ることができる。この N - アミノ - 2 - ピリドンそれ自体は、種々の塩基の存在下にて、1 , 3 - ジケトン i とシアノアセトヒドラジド i i とのシクロ縮合反応により、生成される (例えば、El g e m e i e e t r a (1 9 9 4) O r g . P r e p . P r o c . I n t . 2 6 : 4 6 5 - 4 6 8 を参照) 。必要な 1 , 3 - ジカルボニル化合物 i は、強酸を使用して、対応するエステルおよびメチルケトンから容易に得ることができる。

10

【 0 2 0 0 】

【 化 5 7 】



20

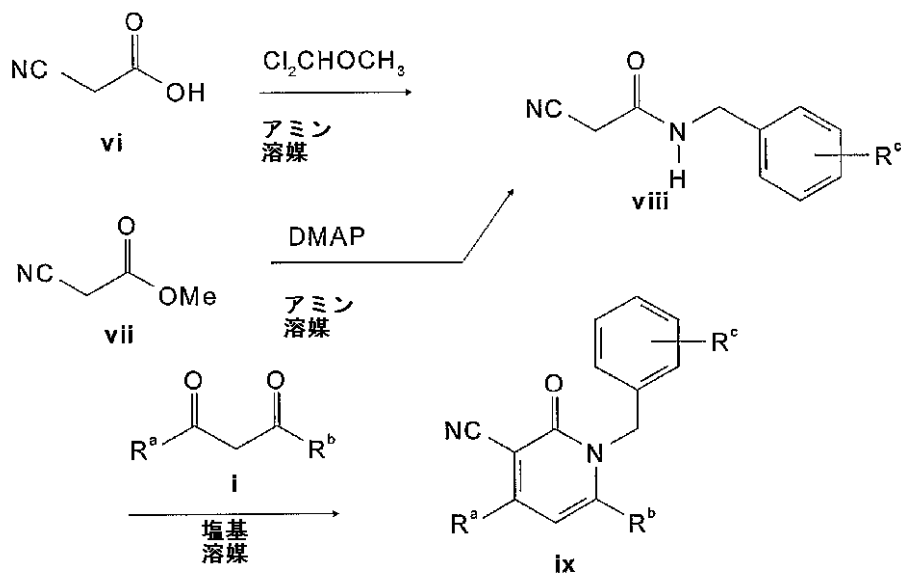
30

以下の図式 2 は、N - ベンジル - 2 - ピリドン i x 化合物を構築する際に使用される合成戦略を詳述する。これらの化合物は、N - アミノピリドンを形成するのに使用されるものと類似のシクロ縮合から、形成される。種々の塩基を使用してシアノアセトアミド v i i i と 1 , 2 - ジケトン i とを反応させると、N - ベンジル - 2 - ピリドンが生成する。必要なシアノアセトアミド v i i i は、シアノ酢酸 v i またはシアノ酢酸メチル v i i のいずれかから形成される。シアノ酢酸は、まず、試薬 , - ジクロロメチルメチルエーテルを使用して、その酸塩化物に活性化される。得られた酸塩化物は、その場で、種々のアミンと反応されて、アシル化を引き起こす。対応するシアノアセトアミド v i i i へのシアノ酢酸メチル v i i の直接的な変換は、アシル化触媒である 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (D M A P) の存在下にて、アミンと共に実行される。

40

【 0 2 0 1 】

【化58】



10

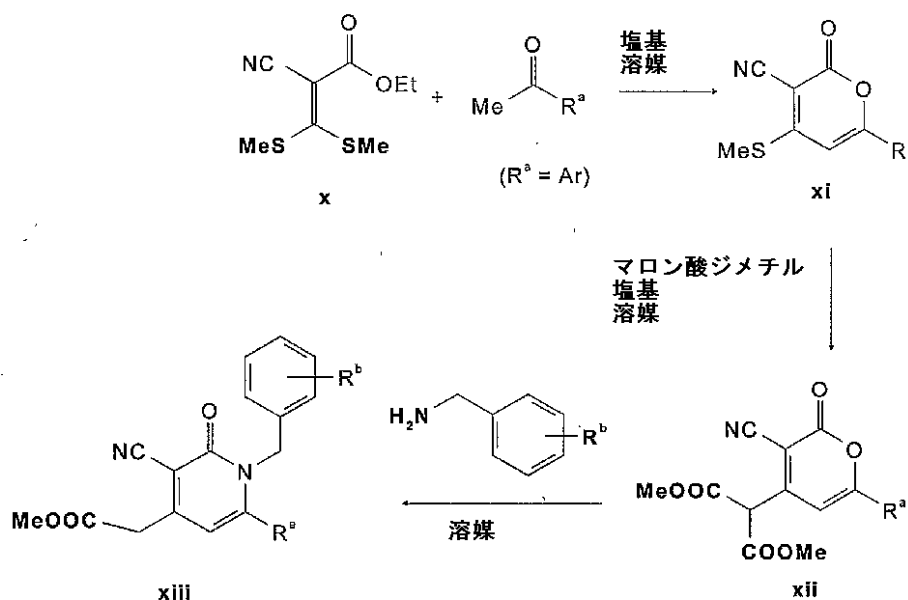
下記の図式3は、そのピリドン環のC4 - 位置でメトキシカルボニルメチル部分を含むN - ベンジル - 2 - ピリドンを構築するのに使用される合成戦略を詳述する。化合物 x i i i は、ベンジルアミンとの反応により、ジエステル化合物 x i i から直接的に得られる（ピロンのN - ベンジル2 - ピリドンへの変換については、Katritzkyら（1980）J. Chem. Soc., Perkin Trans. / : 2851 - 2855を参照）。（ジカルボキシル化を介した）ピリドン形成およびエステル開裂の両方は、この1段階で起こる。マロン酸エステル置換ピロン x i i は、マロン酸ジメチルでの塩基誘発置換を介して、4 - メチルスルフィド変種 x i から誘導される（例えば、Tomimagaら（1984）Chem. Pharm. Bull. 32 : 3384 - 3395を参照）。化合物 x i は、市販のジチアン x とメチルケトンとの間のシクロ縮合を介して、容易に得ることができる。

20

【0202】

30

【化59】



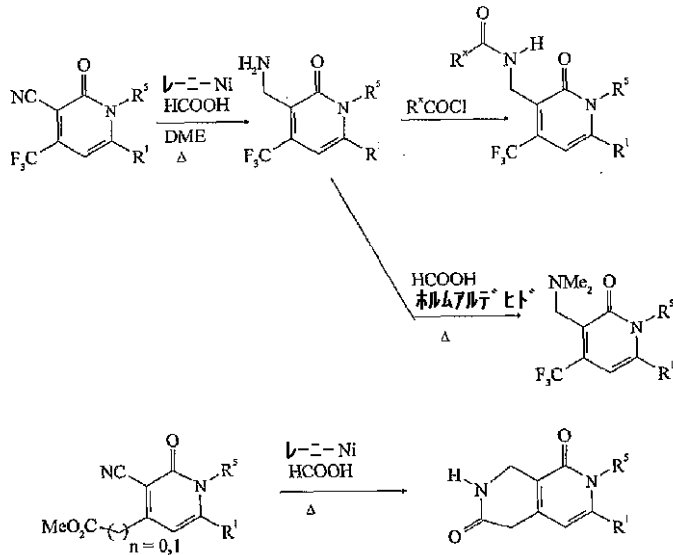
40

本明細書中で提供した化合物を調製する1方法は、以下の図式で示す。

【0203】

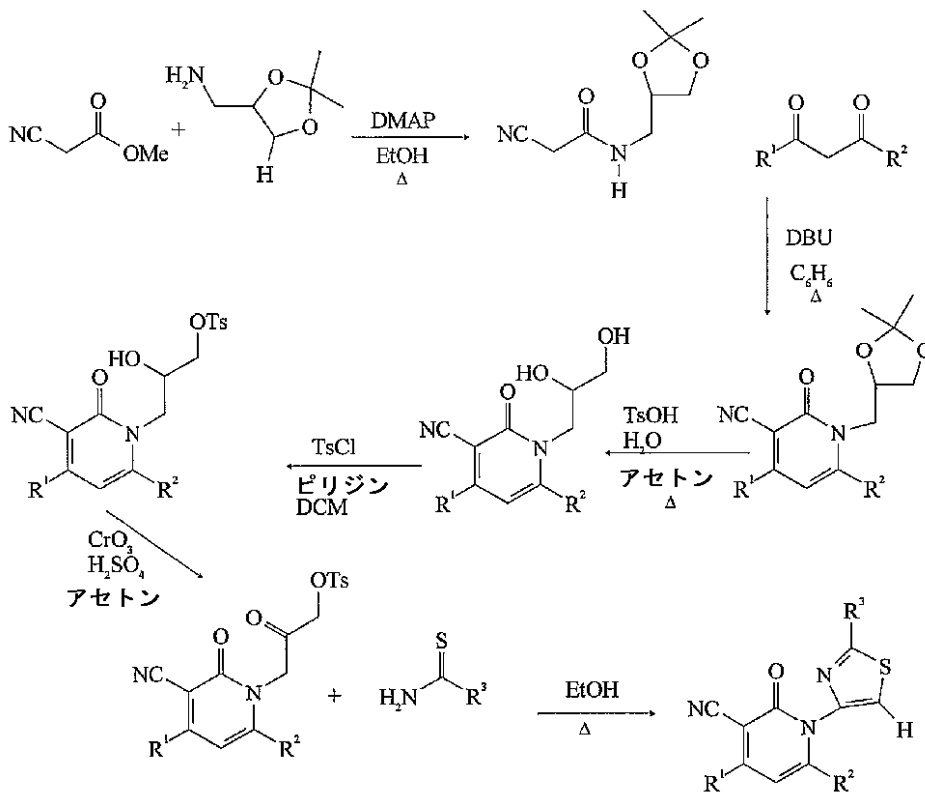
50

図式 4 :
【 0 2 0 4 】
【 化 6 0 】



10

図式 5 :
【 0 2 0 5 】
【 化 6 1 】



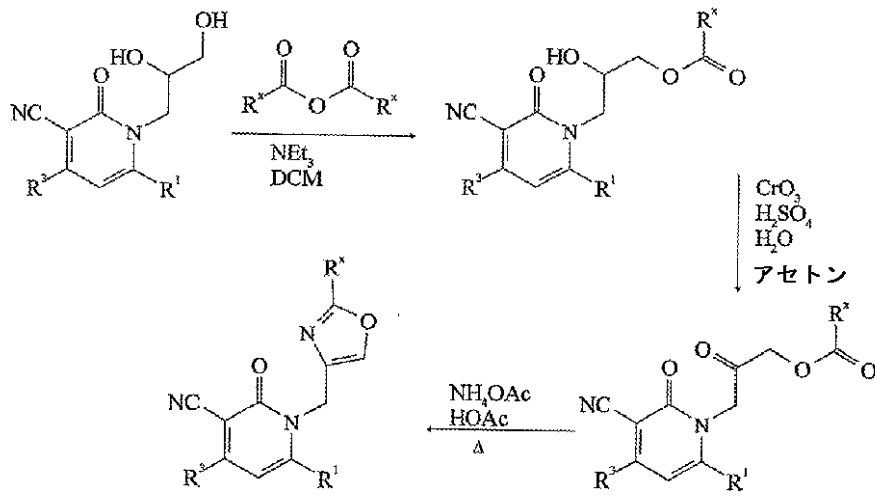
20

30

40

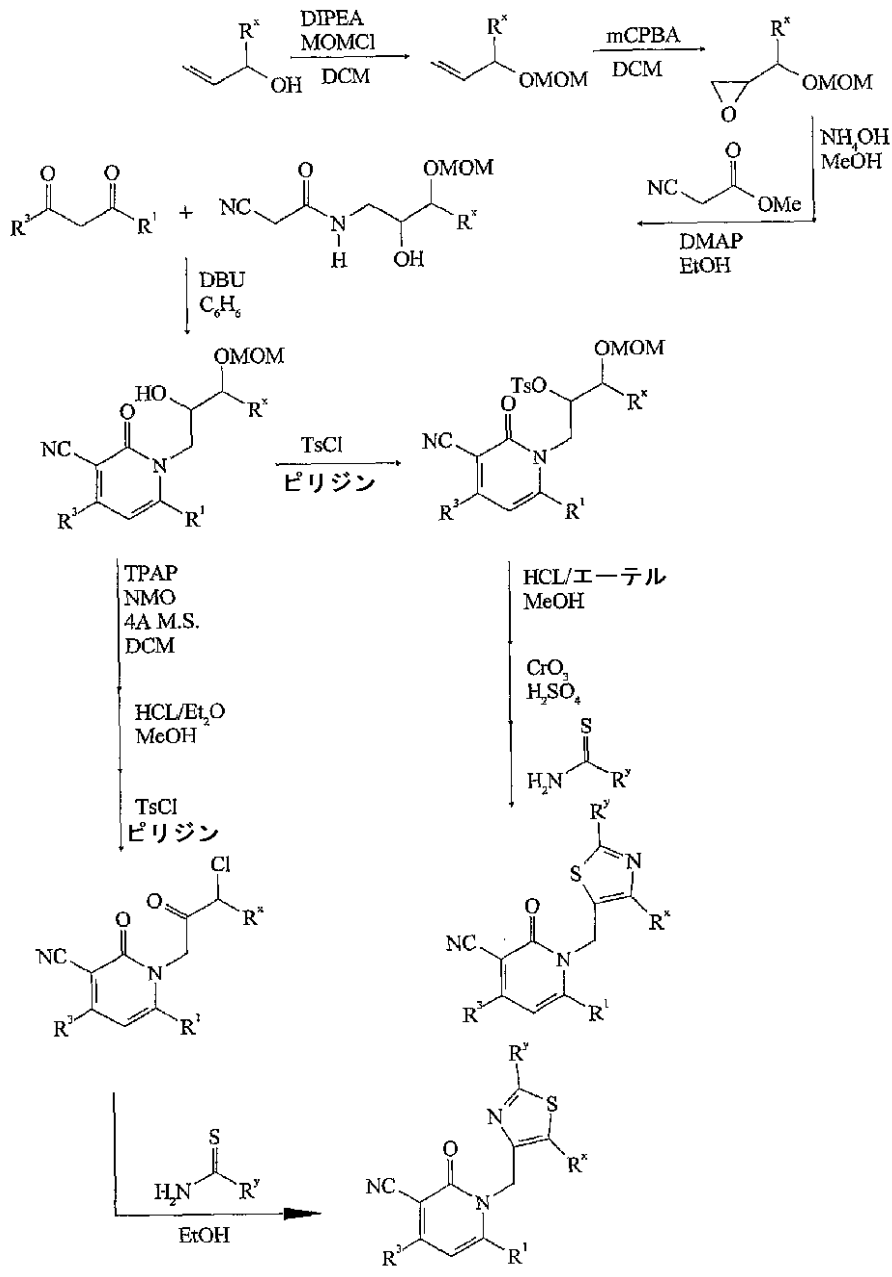
図式 6 :
【 0 2 0 6 】

【化 6 2】



図式 7 :
【 0 2 0 7 】

【化63】



10

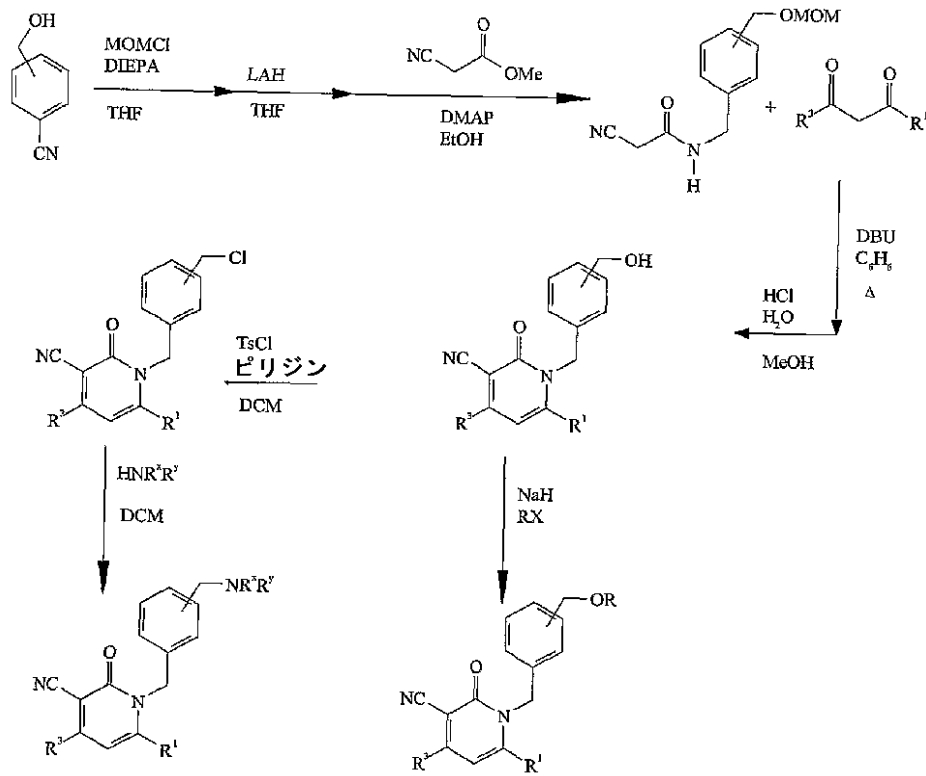
20

30

図式 8 :
【 0 2 0 8 】

40

【化64】



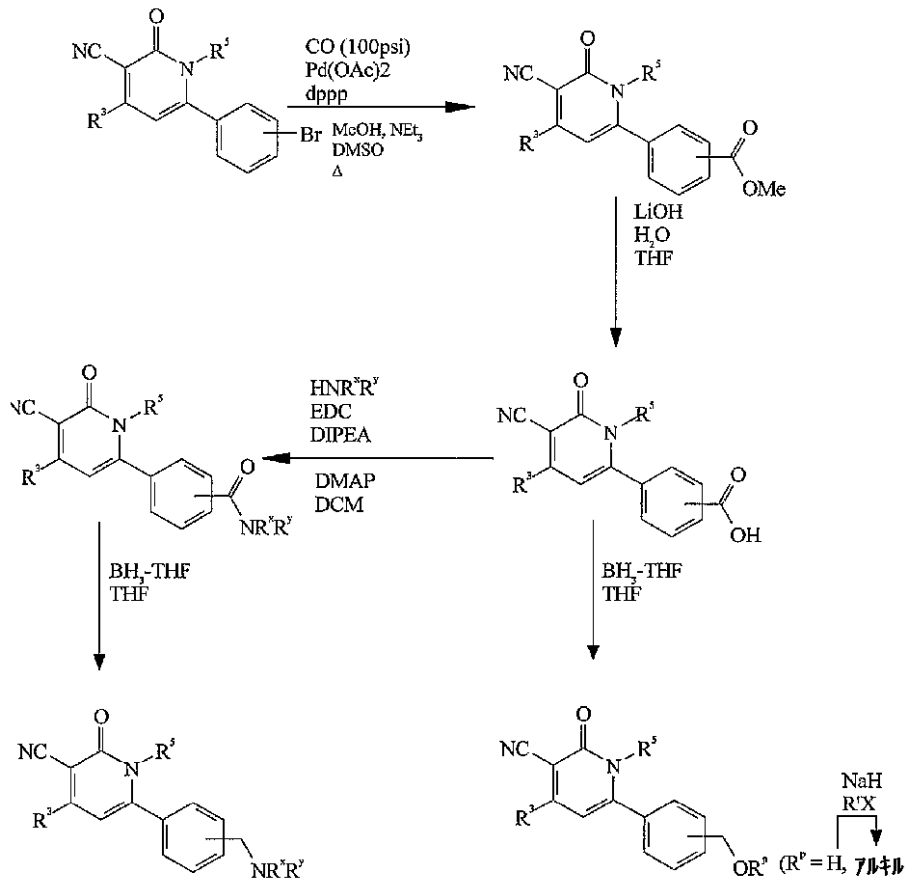
10

20

図式 9 :
 【 0 2 0 9 】

30

【化65】



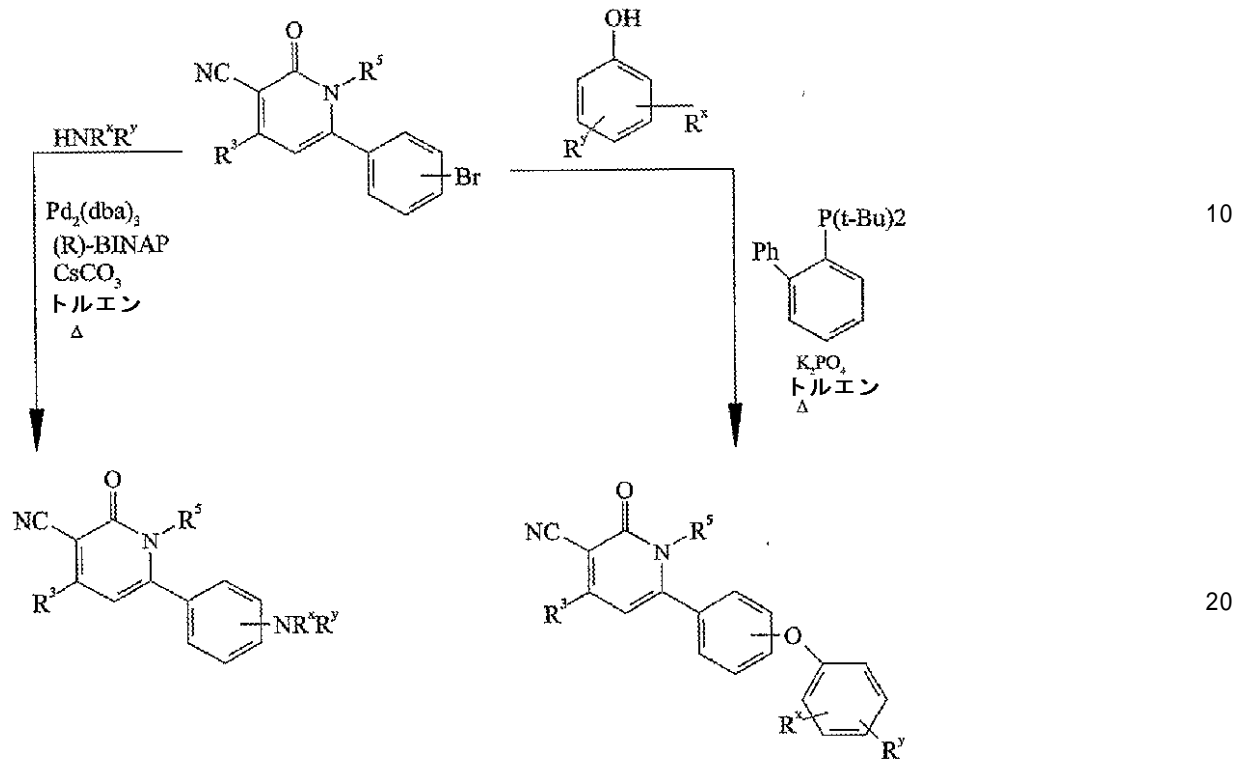
10

20

図式 10 :
【 0 2 1 0 】

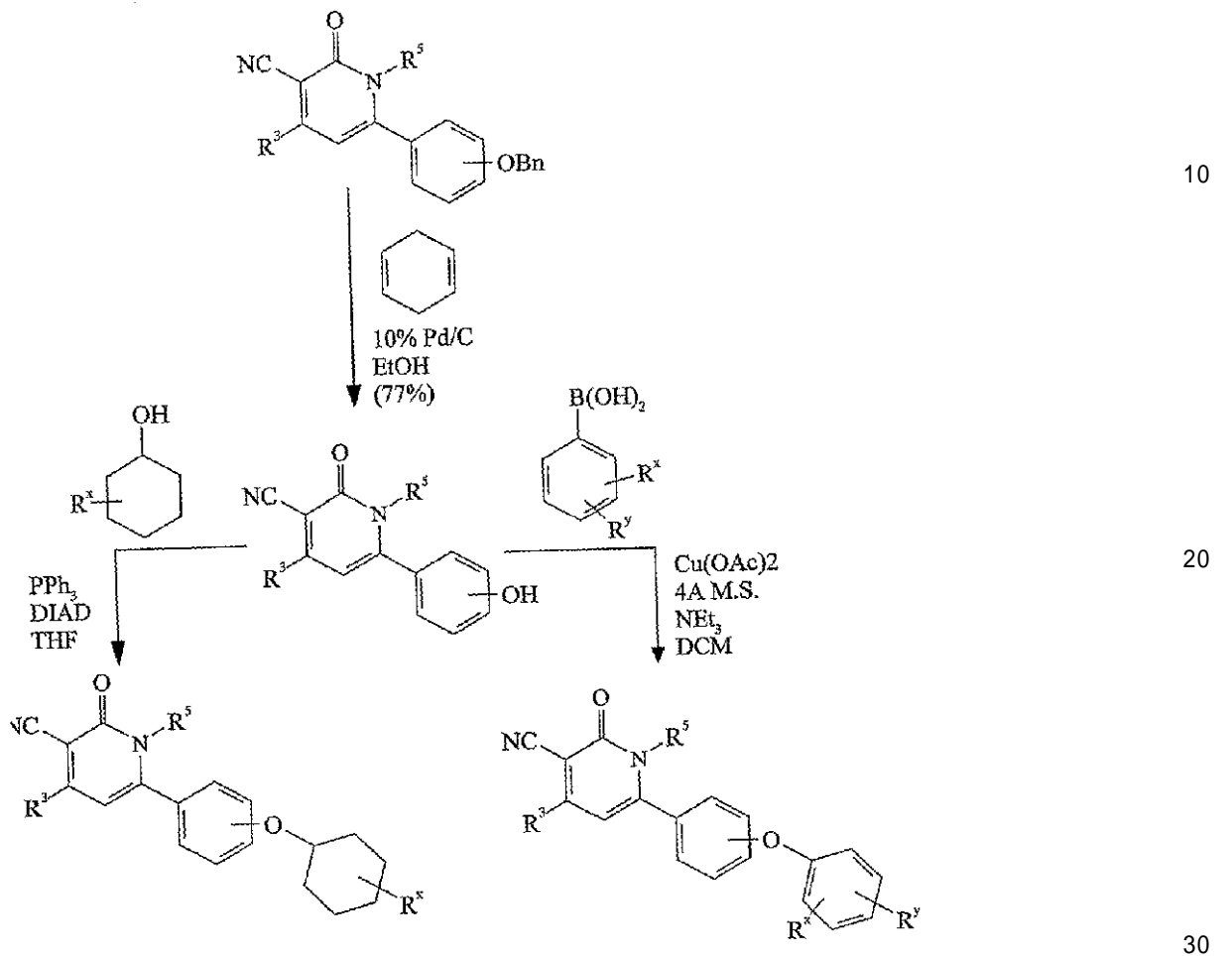
30

【化 6 6】



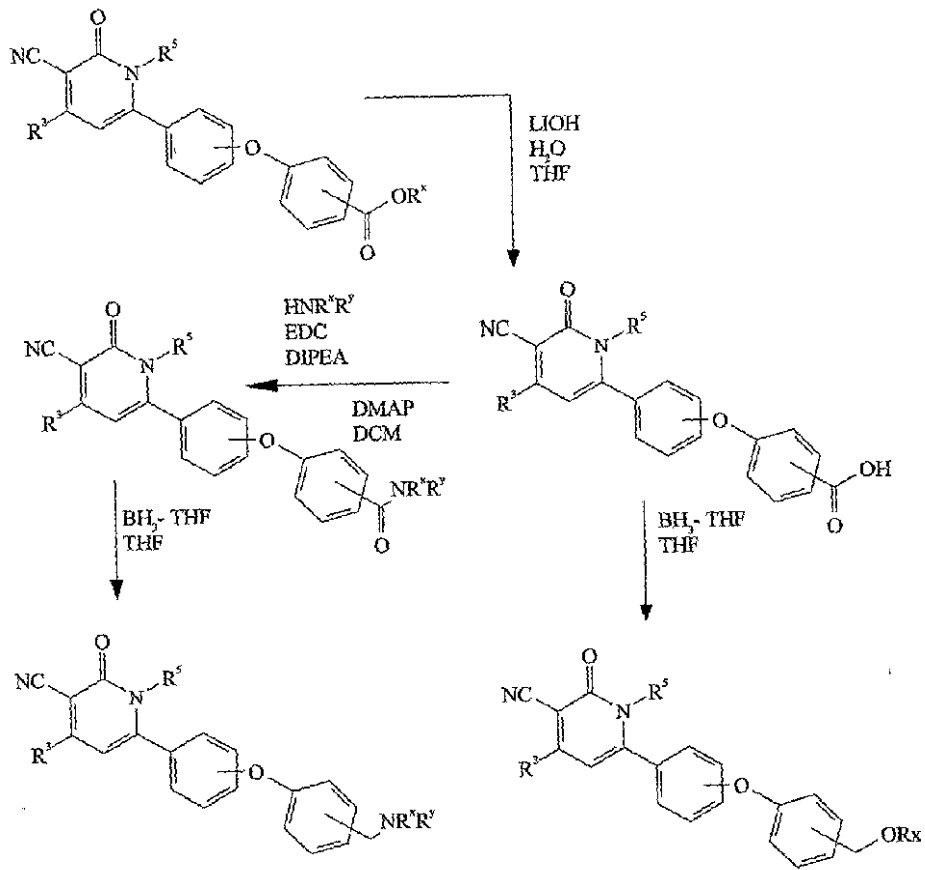
図式 1 1 :
 【 0 2 1 1 】

【化 6 7】



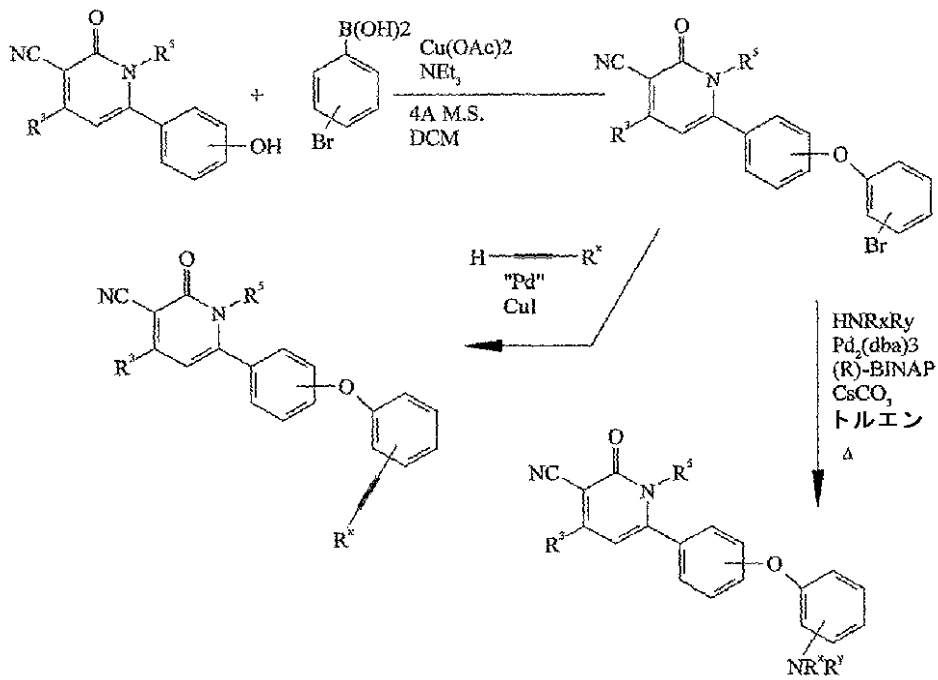
図式 1 2 :
【 0 2 1 2 】

【化 6 8】

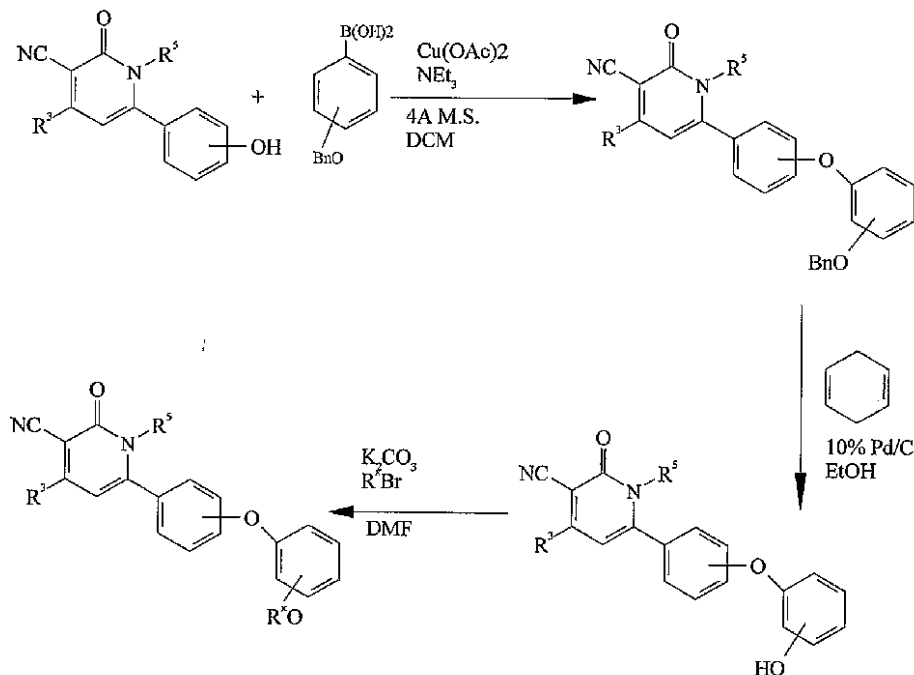


図式 13 :
【 0 2 1 3 】

【化69】



図式14：
【0214】
【化70】



図式15 (例えば、Attilaら、(1999) J. Am. Chem. Soc. 121: 4369 - 4378を参照)：

10

20

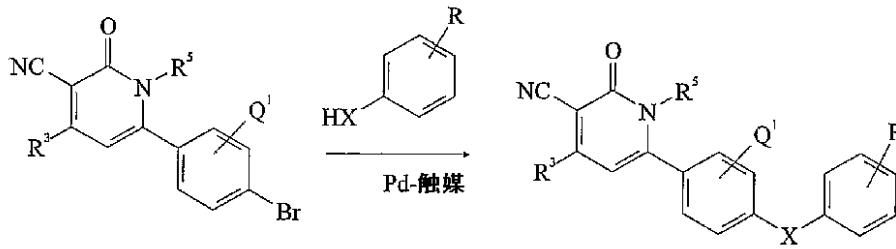
30

40

50

【 0 2 1 5 】

【 化 7 0 A 】

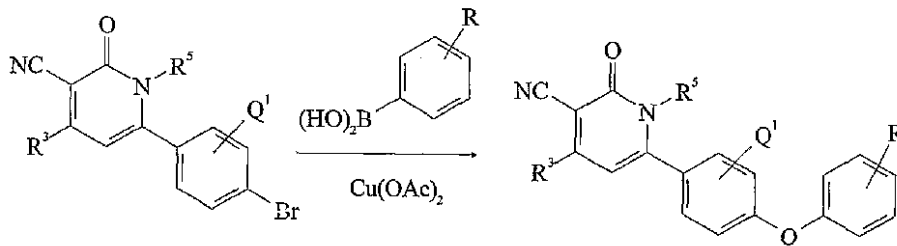


10

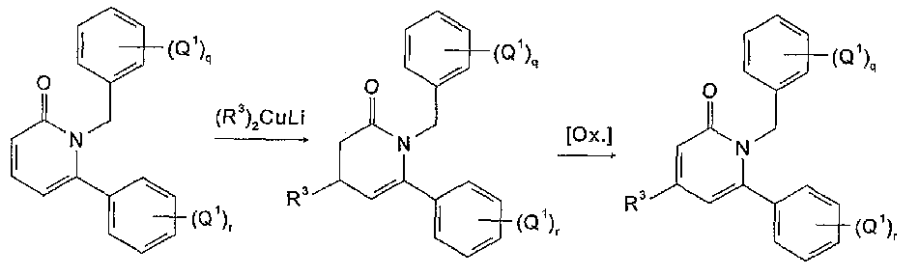
図式 16 (例えば、Evansら、(1998) Tetrahedron Lett. 39: 2937 - 2940を参照) :

【 0 2 1 6 】

【 化 7 1 】

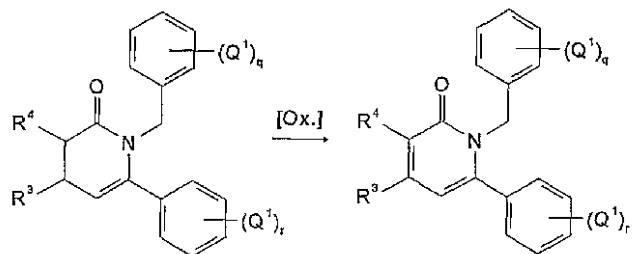


20



30

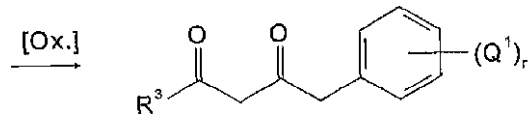
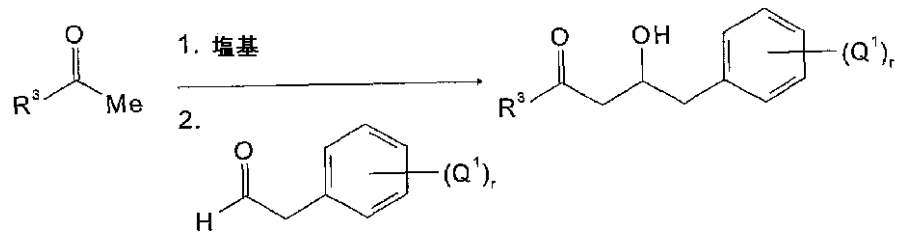
塩基 /R⁴-X ↓



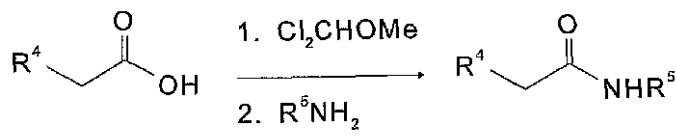
40

【 0 2 1 7 】

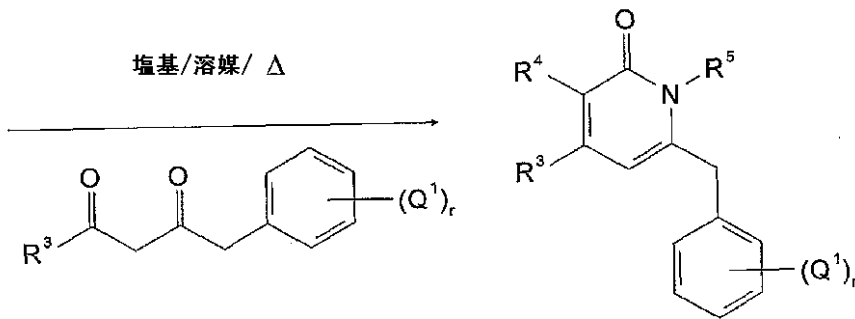
【化 7 2】



10



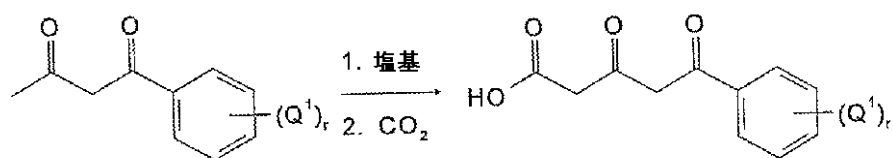
20



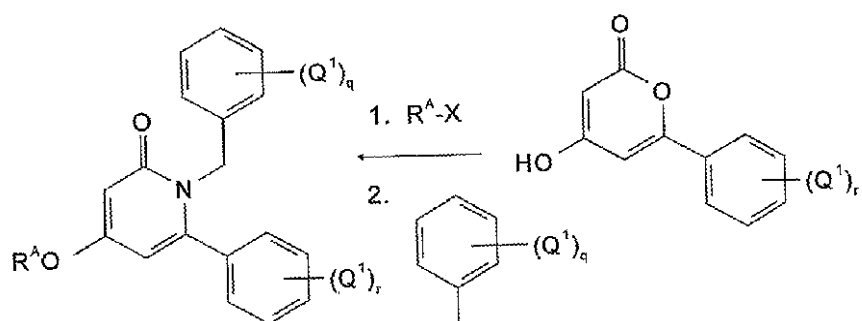
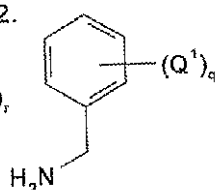
【 0 2 1 8 】

30

【化73】

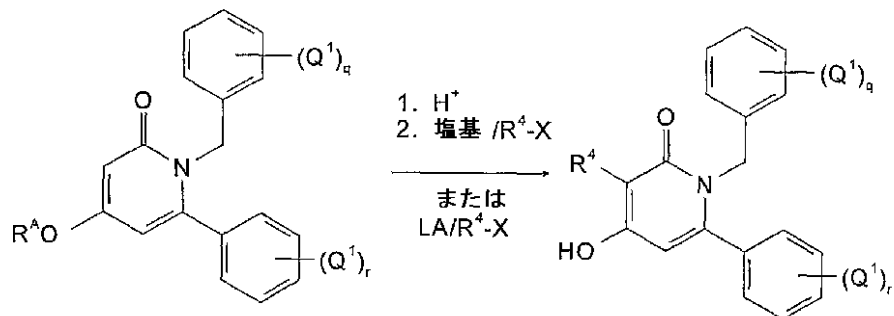


TFAA ↓

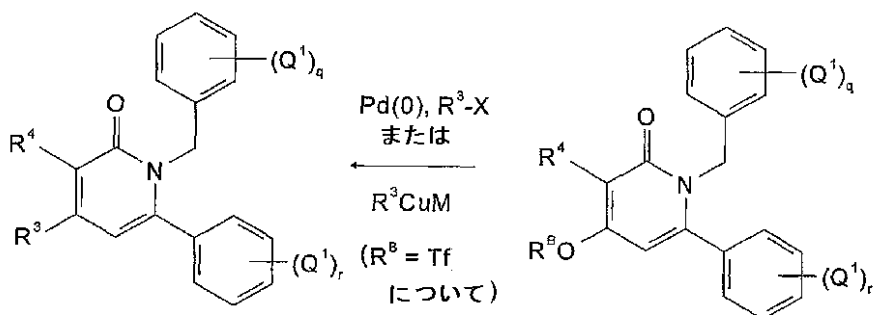
R^A = SiR₃, アルキル

【0219】

【化74】

R^A - SiR₃ について

塩基
ArN(Tf)₂
または
塩基
R^B-X



本明細書中で提供された合成実施例の出発物質は、市販されているか、文献手順により、いずれかにより、容易に入手できる。全ての市販化合物は、特に明記しない限り、さらに精製することなく使用した。全ての実験では、指定したように、CDCl₃ (99.8 % D、Cambridge Isotope Laboratories) を使用した。

10

20

30

40

50

^1H NMRスペクトルは、Bruker Avance 400 MHz NMR分光計により、記録した。主要なピークを表にしたが、これらには、典型的には、以下が挙げられる：プロトン数、多重度（s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；m、多重項；br s、ブロード一重項）およびカップリング定数（ヘルツ）。化学シフトは、テトラメチルシランに対するppm（ ）として報告する。質量スペクトルは、逆相条件（アセトニトリル/水、0.05%トリフルオロ酢酸）およびエレクトロスプレー（ES）イオン化を使用して、Perkin-Elmer SCIEX HPLC/MS機器で記録した。以下の実施例で使用した略語は、化学文献で一般に認められた意味を有する。例えば、 CH_2Cl_2 （ジクロロメタン）、 C_6H_6 （ベンゼン）、TFA（トリフルオロ酢酸）、EtOAc（酢酸エチル）、 Et_2O （ジエチルエーテル）、DMAP（4-ジメチルアミノピリジン）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）およびTHF（テトラヒドロフラン）。フラッシュクロマトグラフィーは、Merck Silica Gel 60（230~400メッシュ）で実行した。

10

【0220】

D. 医薬組成物の処方

本明細書中で提供された医薬組成物は、本明細書中で提供された核レセプター活性モジュレーターの治療有効量を含むし、これらは、核レセプター活性（LXRおよび/またはオーファン核レセプター活性を含めて）が関与している疾患または障害の1つまたはそれ以上の症状を治療、予防または改善するのに有用である。これらの疾患または障害には、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、高トリグリセリド血症、リポジストロフィ、高血糖症、真性糖尿病、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、胆石、尋常性座瘡、座瘡形状皮膚病、糖尿病、パーキンソン病、癌、アルツハイマー病、炎症、免疫障害、脂質障害、肥満、表皮障壁機能の乱れに特徴がある病気、表皮または粘膜の分化の乱れまたは過剰増殖に特徴がある病気、および循環器障害が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0221】

これらの組成物は、本明細書中で提供された1種またはそれ以上の化合物を含む。これらの化合物は、好ましくは、適切な医薬品（例えば、経口投与用に、または非経口投与用の無菌溶液または懸濁液で、溶液、懸濁液、錠剤、分散性錠剤、丸薬、カプセル、粉剤、徐放処方またはエリキシル剤だけでなく、経皮パッチ製剤および乾燥粉末吸入器）に処方される。典型的には、上記化合物は、当該技術分野で周知の技術および手順（例えば、Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edition 1985, 126を参照）を使用して、医薬組成物に処方される。

30

【0222】

これらの組成物では、1種またはそれ以上の化合物または薬学的に受容可能な誘導体の有効濃度は、適切な医薬キャリアまたはビヒクルと混合される。これらの化合物は、上記のように、処方前に、対応する塩、エステル、エノールエーテルまたはエステル、酸、塩基、溶媒和物、水和物およびプロドラッグに誘導体化され得る。これらの組成物中の化合物の濃度は、投与すると、核レセプターの活性に関連した疾患または障害、または核レセプターの活性が関与している疾患または障害を治療、予防または改善する量を送達するのに有効である。これらの疾患または障害には、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、高トリグリセリド血症、リポジストロフィ、高血糖症、真性糖尿病、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、胆石、尋常性座瘡、座瘡形状皮膚病、糖尿病、パーキンソン病、癌、アルツハイマー病、炎症、免疫障害、脂質障害、肥満、表皮障壁機能の乱れに特徴がある病気、表皮または粘膜の分化の乱れまたは過剰増殖に特徴がある病気、および循環器障害が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0223】

典型的には、これらの組成物は、単一投薬量で投与するように処方される。組成物を処方するには、化合物の重量画分は、治療する病気が軽減または改善されるように、選択した媒体に溶解され、懸濁され、分散されるか、そうでなければ、混合される。本明細書中

50

で提供された化合物を投与するのに適切な医薬キャリアまたは媒体には、特定の投与様式に適切であることが当業者に公知の任意のこのようなキャリアが挙げられる。

【0224】

それに加えて、これらの化合物は、この組成物中にて、唯一の薬学的に活性な成分として処方され得るか、他の活性成分と混ぜ合わせられ得る。リポソーム懸濁液（組織標的リポソーム（例えば、腫瘍標的リポソーム）を含めて）もまた、薬学的に受容可能なキャリアとして適切であり得る。これらは、当業者に公知の方法に従って、調製され得る。例えば、リポソーム処方は、米国特許第4,522,811号で記述されたようにして、調製され得る。要約すると、マルチラメラベシクル（MLV's）のようなりポソームは、フラスコの内側で卵ホスファチジルコリンおよび脳ホスファチジルセリン（7：3のモル比）を乾かすことにより、形成され得る。本明細書中で提供された化合物のリン酸緩衝生理食塩水（これは、二価カチオン欠けている）（PBS）溶液が加えられ、そのフラスコは、脂質膜が分散されるまで、振盪される。得られたベシクルは、非カプセル化化合物を除去するように洗浄され、遠心分離によりペレット化され、次いで、PBSに再懸濁される。

10

【0225】

この活性化合物は、治療する患者に対する望ましくない副作用なしで、治療に有用な効果を発揮するのに十分な量で、薬学的に受容可能なキャリアに含有される。その治療有効濃度は、本明細書中で記述され国際特許出願第99/27365号および第00/25134号（例えば、実施例13および14を参照）で記述されたインビトロ系およびインビボ系でこれらの化合物を試験することにより、実験的に決定され得る。

20

【0226】

この医薬組成物中の活性化合物の濃度は、その活性化合物の吸収、非活性化および排出速度、その化合物の物理化学的特性、投薬スケジュール、および投与量だけでなく、当業者に公知の他の要因に依存している。例えば、送達する量は、本明細書中で記述しているように、核レセプター活性に関係した疾患または障害、または核レセプター活性が関与している疾患または障害の症状の1つまたはそれ以上を改善するのに十分である。

【0227】

典型的には、治療有効投薬量は、約0.1 ng/mlから約50~100 µg/mlの活性成分血清濃度を生じるべきである。これらの医薬組成物は、典型的には、1日あたり、体重1 kgあたり、約0.001 mg~約2000 mgの化合物の投薬量を提供すべきである。医薬投薬量単位形態は、1投薬単位形態あたり、約1 mg~約1000 mg、好ましくは、約10~約500 mgの必須活性成分または必須活性成分の組合せを提供するように、調製される。

30

【0228】

この活性成分は、一度に投与され得るか、または一定時間間隔で投与される多数の小用量に分割され得る。正確な投薬量または治療持続時間は、治療する疾患の関数であり、公知の試験プロトコルを使用して、またはインビボまたはインビトロ試験データから外挿することにより、決定され得ることが分かる。濃度および投薬量値はまた、軽減する病気の重症度と共に変わり得ることに注目すべきである。さらに、特定の被験体について、特定の投薬レジメンは、個人の要求およびこれらの組成物を投与する人または投与を監督する人の専門的な判断に従って、時間の経過と共に調節されるべきであること、また、本明細書中で述べた濃度範囲は、代表的なものにすぎず、請求した組成物の範囲を限定するとは解釈されないことが理解できるはずである。

40

【0229】

薬学的に受容可能な誘導体には、酸、塩基、エノールエーテルおよびエステル、塩、エステル、水和物、溶媒和物およびプロドラッグの形態が挙げられる。この誘導体は、その薬物動態特性が対応する中性化合物よりも優れているように、選択される。

【0230】

それゆえ、本明細書中で記述された化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体の

50

1種またはそれ以上の有効濃度または量は、全身投与または局所投与に適切な薬学的に受容可能なキャリアまたはビヒクルと混合されて、医薬組成物を形成する。化合物は、核レセプター活性に関係した疾患または障害、または核レセプター活性が関与している疾患または障害を治療または予防するか、またはその症状の1つまたはそれ以上を改善するのに有効な量で、含有される。この組成物中の活性化合物の濃度は、その活性化合物の吸収、非活性化、排出速度、投薬スケジュール、投与する量、特定の処方だけでなく、当業者に公知の他の要因にも依存している。

【0231】

これらの組成物は、適切な経路（経口、非経口、直腸および局所を含めて）で投与することを目的とする。経口投与には、現在では、カプセルおよび錠剤が好ましい。これらの組成物は、液状、半液状または固形であり、そして各投与経路に適切な様式で、処方される。好ましい投与様式には、非経口および経口投与様式が挙げられる。経口投与は、現在では、最も好ましい。

10

【0232】

非経口適用、皮内適用、皮下適用または局所適用に使用される溶液または懸濁液には、以下の成分のいずれかを挙げることができる：無菌希釈液（例えば、注射用の水、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒）；抗菌薬（例えば、ベンジルアルコールおよびメチルパラベン）；酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸および亜硫酸水素ナトリウム）；キレート化剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA））；緩衝液（酢酸塩、クエン酸塩およびリン酸塩）、および等張性調節剤（例えば、塩化ナトリウムまたはブドウ糖）。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器または倍数用量バイアル（これは、ガラス、プラスチックまたは他の材料製である）に封入できる。

20

【0233】

これらの化合物の溶解性が不十分である場合、化合物を可溶化する方法が使用され得る。このような方法は、当業者に公知であり、共溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO））を使用すること、界面活性剤（例えば、TWEEN（登録商標））を使用すること、または炭酸水素ナトリウム水溶液への溶解が挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物の誘導体（例えば、プロドラッグ）もまた、有効な医薬組成物を処方する際に使用され得る。

30

【0234】

これらの化合物を混合または添加すると、得られる混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液などであり得る。得られる混合物の形態は、多数の要因（目的の投与様式、および選択したキャリアまたは媒体中での化合物の溶解度を含めて）に依存している。その有効濃度は、治療する疾患、障害または病気の症状を改善するのに十分であり、実験的に決定され得る。

【0235】

これらの医薬組成物は、単位剤形（例えば、錠剤、カプセル、丸薬、粉剤、顆粒、無菌非経口溶液または懸濁液、および経口溶液または懸濁液、およびオイル-水乳濁液（これは、適切な量の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体を含む））で、ヒトおよび動物に投与するように提供される。これらの薬学的に治療に有効な化合物およびそれらの誘導体は、典型的には、単位剤形または複数剤形で処方され投与される。本明細書中で使用する単位剤形とは、物理的に別個の単位であり、これは、ヒトおよび動物の被験体に適切であり、そして当業者に公知なように包装されている。各単位用量は、所望の治療効果を生じるのに十分な所定量の治療活性化合物を含有し、これは、必要な医薬キャリア、媒体または希釈剤と会合している。単位剤形の例には、アンプルおよび注射器、および個々に包装した錠剤またはカプセルが挙げられる。単位剤形は、それらの分数または倍数で、投与され得る。倍数剤形は、単一容器に包装された複数の同一剤形であり、これは、分離された単位剤形で投与される。倍数剤形の例には、バイアル、錠剤またはカプセルのボトル、またはポイントまたはガロンのボトルが挙げられる。それゆえ、倍数剤形は、

40

50

包装の際に分離されない多数の単位用量である。

【0236】

この組成物は、その活性成分と共に、以下を含有できる：希釈剤（例えば、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウムまたはカルボキシメチルセルロース）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびタルク）；および結合剤（例えば、デンプン、天然ゴム（例えば、アラビアゴム）、ゼラチン、グルコース、糖蜜、ポリビニルピロリドン、セルロースおよびそれらの誘導体、ポビドン、クロスポビドンおよび当業者に公知の他のこのような結合剤）。液状の薬学的に投与可能な組成物は、例えば、上で定義した活性化合物および任意の医薬補助剤をキャリア（例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなど）に溶解、分散または混合して、それにより、溶液または懸濁液を形成することにより、調製できる。もし望ましいなら、投与する医薬組成物はまた、少量の非毒性補助物質（例えば、湿潤剤、乳化剤または可溶性剤、pH緩衝剤など（例えば、酢酸塩、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン、酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレートおよび他のこのような試薬））を含有し得る。このような剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知であるか、または当業者に明らかとなる；例えば、Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975を参照。投与する組成物または処方物は、いずれにしても、治療する被験体の症状を改善するのに十分な量で、この活性化合物の一定量を含有する。

10

20

【0237】

0.005%～100%の範囲で活性成分を含有し残りが非毒性キャリアから構成される剤形または組成物が調製され得る。経口投与には、薬学的に受容可能な非毒性組成物は、通常使用される賦形剤（例えば、医薬等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、滑石粉、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムまたはサッカリンナトリウム）のいずれかを取り込むことにより、形成される。このような組成物には、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉剤および徐放処方物（例えば、移植片およびマイクロカプセル化送達系、および生体分解性で生体適合性の重合体（例えば、コラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ酢酸などがあるが、これらに限定されない））が挙げられる。これらの組成物を調製する方法は、当業者に公知である。考慮される組成物は、0.001%～100%、好ましくは、0.1～85%、典型的には、75～95%の活性成分を含有し得る。

30

【0238】

これらの活性化合物または薬学的に受容可能な誘導体は、その化合物を体内からの急速な排出から保護するキャリア（例えば、時間放出处方物または被覆）と共に調製され得る。

【0239】

これらの組成物は、所望の特性の組合せを有するように、他の活性化合物を含有し得る。本明細書中で提供された化合物、または本明細書中に記載されるようなそれらの薬学的に受容可能な誘導体はまた、有利には、この上で述べた疾患または病状（例えば、核レセプター活性に関係した疾患または障害、または核レセプター活性が関与している疾患または障害）の1種またはそれ以上を治療するのに有効であることが当該技術分野で公知の他の薬理剤と共に、治療目的または予防目的のために投与され得る。このような併用療法は、本明細書中で提供された組成物および治療方法のさらなる局面を構成することが理解できるはずである。

40

【0240】

1. 経口投与組成物

経口医薬剤形は、固体、ゲルまたは液体のいずれかである。固体剤形は、錠剤、カプセ

50

ル、顆粒およびバルク粉剤である。経口錠剤の種類には、圧縮し咀嚼可能な薬用ドロップ、および腸溶性被覆、糖被覆または薄膜被覆され得る錠剤が挙げられる。カプセルは、硬質または軟質ゼラチンカプセルであり得るのに対して、顆粒および粉剤は、当業者に公知の他の成分と組み合わせ、非発泡形態または発泡形態で提供され得る。

【0241】

ある実施形態では、これらの処方物は、固体剤形、好ましくは、カプセルまたは錠剤である。これらの錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、以下の成分、または類似の性質の化合物のいずれかを含有できる：結合剤；希釈剤；崩壊剤；潤滑剤；グライダント；甘味料；および香料。

【0242】

結合剤の例には、微結晶セルロース、トラガカントゴム、グルコース溶液、アカシアゴム、ゼラチン溶液、スクロースおよびデンプン糊が挙げられる。潤滑剤には、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム、石松子およびステアリン酸が挙げられる。希釈剤には、例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、カオリン、塩、マンニトールおよびリン酸二カルシウムが挙げられる。グライダントには、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤には、クロスカルメロースナトリウム、ソディウムスターチグリコレート (sodium starch glycolate)、アルギン酸、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天およびカルボキシメチルセルロースが挙げられる。着色剤には、例えば、認可された水溶性FDおよびC染料、それらの混合物；ならびに水不溶性FDおよびC染料（これらは、アルミナ水和物に懸濁されている）のいずれかが挙げられる。甘味料には、スクロース、ラクトース、マンニトールおよび人工甘味料（例えば、サッカリン）、ならびに任意数の噴霧乾燥香料が挙げられる。香料には、植物（例えば、果物）から抽出された天然香料、および気持ちの良い感じを生じる化合物の合成ブレンド（例えば、ペパーミントおよびサリチル酸メチルがあるが、これらに限定されない）が挙げられる。湿潤剤には、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウラルエーテルが挙げられる。嘔吐被覆には、脂肪酸、脂質、ワックス、セラック、アンモニア処理セラックおよび酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。薄膜被覆には、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール4000および酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。

【0243】

経口投与が望ましいなら、この化合物は、胃の酸性環境から保護する組成物で、提供できる。例えば、この組成物は、胃内での完全性を維持して腸に活性化合物を放出する腸溶性被覆で処方できる。この組成物はまた、制酸剤または他のこのような成分と共に処方され得る。

【0244】

その単位剤形がカプセルであるとき、それは、上記種類の物質に加えて、液状キャリア（例えば、脂肪油）を含有できる。それに加えて、単位剤形は、投薬単位の物理的形狀を変える種々の他の物質（例えば、糖および他の腸溶剤の被覆）を含有し得る。これらの化合物はまた、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハ、スプリングル、チューインガムなどの成分として、投与できる。シロップは、これらの活性化合物に加えて、甘味料としてのスクロースおよびある種の防腐剤、染料および着色剤および香料を含有し得る。

【0245】

これらの物質はまた、所望の作用を損なわない他の活性物質、または所望の作用を補う物質（例えば、制酸剤、H₂遮断剤および利尿剤）と混合できる。この活性成分は、本明細書中で記述された化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体である。約98重量%までの高い濃度の活性成分が含有され得る。

【0246】

錠剤中に含まれる薬学的に受容可能なキャリアには、結合剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤

10

20

30

40

50

、着色剤、香料および湿潤剤がある。腸溶性被覆錠剤は、その腸溶性被覆のために、胃酸の作用に抵抗し、中性またはアルカリ性の腸で、溶解または崩壊する。糖被覆錠剤は、異なる層の薬学的に受容可能な物質が塗布された圧縮錠剤である。薄膜被覆錠剤は、高分子または他の適切な被覆を被覆した圧縮錠剤である。複数圧縮錠剤は、先に言及した薬学的に受容可能な物質を使用して1回より多い圧縮サイクルにより作製された圧縮錠剤である。被覆剤はまた、上記剤形でも使用され得る。圧縮錠剤、糖被覆錠剤、複数圧縮錠剤および咀嚼可能錠剤では、香料および甘味料が使用される。香料および甘味料は、咀嚼可能錠剤および薬用ドロップを形成する際に、特に有用である。

【0247】

液体経口剤形には、水溶液、乳濁液、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成した溶液および/または懸濁液、ならびに発泡性顆粒から再構成した発泡製剤が挙げられる。水溶液には、例えば、エリキシル剤およびシロップが挙げられる。乳濁液は、水中油形または油中水形のいずれかである。

10

【0248】

エリキシル剤は、透明な加糖のヒドロアルコール性製剤である。エリキシル剤で使用される薬学的に受容可能なキャリアには、溶媒が挙げられる。シロップは、糖（例えば、スクロース）の濃縮された水溶液であり、防腐剤を含有し得る。乳濁液は、二相系であり、ここで、一方の液体は、他の液体全体にわたって、小球形状で分散されている。乳濁液で使用される薬学的に受容可能なキャリアは、非水性液体、乳化剤および防腐剤である。懸濁液は、薬学的に受容可能な懸濁液および防腐剤を使用する。液状経口剤形に再構成する非発泡性顆粒で使用される薬学的に受容可能な物質には、希釈剤、甘味料および湿潤剤が挙げられる。液状経口剤形に再構成する発泡性顆粒で使用される薬学的に受容可能な物質には、有機酸および二酸化炭素源が挙げられる。上記剤形の全てでは、着色剤および香料が使用される。

20

【0249】

溶媒には、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップが挙げられる。防腐剤の例には、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸（benzoic acid）、安息香酸ナトリウムおよびアルコールが挙げられる。乳濁液で使用される非水性液体の例には、鉱油および綿実油が挙げられる。乳化剤の例には、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ペントナイト、および界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が挙げられる。懸濁剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、V e e g u m およびアカシアが挙げられる。希釈剤には、ラクトースおよびスクロースが挙げられる。甘味料には、スクロース、シロップ、グリセリンおよび人工甘味料（例えば、サッカリン）が挙げられる。湿潤剤には、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウラルエーテルが挙げられる。有機酸（organic acid）には、クエン酸および酒石酸が挙げられる。二酸化炭素源には、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤には、認可された水溶性FDおよびC染料、およびそれらの混合物のいずれかが挙げられる。香料には、植物（例えば、果物）から抽出された天然香料、および気持ちの良い感じの風味を生じる化合物の合成ブレンドが挙げられる。

30

40

【0250】

固体剤形には、その溶液または懸濁液（例えば、プロピレンカーボネート、植物油またはトリグリセリド）は、好ましくは、ゼラチンカプセルでカプセル化される。このような溶液、およびそれらの調製およびカプセル化は、米国特許第4,328,245号；第4,409,239号；および第4,410,545号で開示されている。液体剤形には、その溶液（例えば、ポリエチレングリコール溶液）は、投与用に、容易に測定される十分な量の薬学的に受容可能なキャリア（例えば、水）で希釈され得る。

【0251】

あるいは、液体または半固体経口処方物は、その活性化化合物または塩を、植物油、グリ

50

コール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、プロピレンカーボネート）および他のこのようなキャリアに溶解または分散することより、そしてこれらの溶液または懸濁液を硬質または軟質ゼラチンカプセル殻でカプセル化することにより、調製され得る。他の有用な処方物には、米国再発行特許第 28, 819 号および米国特許第 4, 358, 603 号で示されたものが挙げられる。要約すると、このような処方物には、本明細書中で提供された化合物、ジアルキル化モノまたはポリ-アルキレングリコール（これには、1, 2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル（ここで、350、550 および 750 は、そのポリエチレングリコールの近似平均分子量を意味する）が挙げられるが、これらに限定されない）、および 1 種またはそれ以上の酸化防止剤（例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、プロピルガレート、ビタミン E、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸およびそのエステル、およびジチオカーバメート）を含有するものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0252】

他の処方物には、水性アルコール性溶液（薬学的に受容可能なアセタールを含めて）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの処方物で使用されるアルコールは、1 個またはそれ以上の水酸基を有する任意の薬学的に受容可能な水混和性溶媒であり、これには、プロピレングリコールおよびエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。アセタールには、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタール（例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタール）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0253】

全ての実施形態では、錠剤およびカプセル処方物は、その活性成分の溶解を変えるか維持するために、当業者に知られているように、被覆され得る。それゆえ、例えば、それらは、通常の腸溶性で消化可能な被覆（例えば、サリチル酸フェニル、ワックスおよび酢酸フタル酸セルロース）で被覆され得る。

【0254】

2. 注射可能溶液および乳濁液

非経口投与（これは、一般に、皮下、筋肉内または静脈内のいずれかの注射により、特徴付けられる）もまた、本明細書中にて、考慮される。注射可能物は、液状溶液または懸濁液、注射前に液体中の溶液または懸濁液に適切な固体形態、または乳濁液として、通常の形態で調製できる。適切な賦形剤には、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールがある。それに加えて、もし望ましいなら、投与する医薬組成物はまた、少量の非毒性補助物質（例えば、湿潤剤または乳化剤、pH 緩衝剤、安定化剤、溶解性向上剤、および他のこのような試薬（例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノオレエート、トリエタノールアミンオレエートおよびシクロデキストリン））を含有し得る。一定レベルの投薬量を維持するように徐放または持続放出系の移植（例えば、米国特許第 3, 710, 795 号を参照）もまた、本明細書中にて、考慮される。要約すると、本明細書中で提供される化合物は、固体内部マトリックスに分散され、これは、例えば、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネート共重合体、親水性重合体（例えば、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲル）、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールおよび架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル（これは、外部高分子膜で取り囲まれている）であり、この高分子膜には、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、エチレン/酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、

塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルと酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレンとの共重合体、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコール三元共重合体、ならびにエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体（これは、体液に不溶である）がある。この化合物は、放出速度制御工程にて、この外部高分子膜を通して拡散する。このような非経口組成物に含有される活性化合物の割合は、それらの特定の性質だけでなく、その化合物の活性および被験体の要求に大きく依存している。

【0255】

これらの組成物の非経口投与には、静脈内投与、皮下投与および筋肉内投与が挙げられる。非経口投与用の製剤には、注射のために準備された無菌溶液、使用直前に溶媒と配合するように準備された無菌乾燥溶解性製品（例えば、凍結乾燥粉末（皮下錠剤を含めて））、注射のために準備された無菌懸濁液、使用直前に媒体と配合するように準備された無菌乾燥不溶性製品、および無菌乳濁液が挙げられる。これらの溶液は、水性または非水性のいずれかであり得る。

10

【0256】

もし、静脈内投与するならば、適切なキャリアには、生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、増粘剤および可溶化剤（例えば、グルコース、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコール、およびそれらの混合物）を含有する溶液が挙げられる。

20

【0257】

非経口製剤で使用される薬学的に受容可能なキャリアには、水性媒体、非水性媒体、抗菌剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔薬、懸濁剤および分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート化剤、および薬学的に受容可能な物質が挙げられる。

【0258】

水性媒体の例には、塩化ナトリウム注射、リンガー液注射、等張デキストロース注射、無菌水注射、デキストロースおよび乳酸化リンガー液注射が挙げられる。非水性の非経口媒体には、植物起源の不揮発性油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油および落花生油が挙げられる。静菌濃度または静真菌濃度の抗菌剤は、複数用量容器に包装した非経口製剤に加えられなければならない。これには、フェノールまたはクレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピル p - ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムが挙げられる。等張剤には、塩化ナトリウムおよびデキストロースが挙げられる。緩衝液には、リン酸塩およびクエン酸塩が挙げられる。酸化防止剤には、硫酸水素ナトリウムが挙げられる。局所麻酔薬には、塩酸プロカインが挙げられる。懸濁剤および分散剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。乳化剤には、Polysorbate 80（TWEEN（登録商標）80）が挙げられる。金属イオン封鎖剤または金属イオンのキレート化剤には、EDTAが挙げられる。医薬キャリアには、また、エチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコール（水混和性媒体用）および水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸（pH調節用）が挙げられる。

30

40

【0259】

この薬学的に活性な化合物の濃度は、注射によって所望の薬理効果を生じる有効量が供給されるように、調節される。その正確な用量は、当該技術分野で公知であるように、患者または動物の年齢、体重および健康状態に依存している。

【0260】

その単位用量の非経口製剤は、アンプル、バイアルまたは針付き注射器に包装される。非経口投与用の全ての製剤は、当該技術分野で知られ実行されているように、無菌でなければならない。

【0261】

50

例としては、活性化合物を含有する無菌水溶液の静脈内または動脈内注入は、有効な投与様式である。他の実施形態は、所望の薬理効果を生じる必要に応じて注入される、活性物質を含有する無菌で水性または油性の溶液または懸濁液である。

【0262】

注射可能物は、局所投与および全身投与のために設計される。典型的には、治療する組織に対して、少なくとも0.1% w/wから約90% w/wまでまたはそれ以上、好ましくは、1% w/wより高い濃度の活性化合物を含有するように、治療有効投薬量が処方される。この活性成分は、一度に投与され得るか、または一定時間間隔で投与される多数の小用量に分割され得る。正確な投薬量または治療持続時間は、治療する組織の関数であり、公知の試験プロトコルを使用して、またはインビボもしくはインビトロの試験データから外挿することにより、実験的に決定され得ることが分かる。濃度および投薬量値はまた、治療する個体の年齢と共に変わり得ることに注目すべきである。さらに、任意の特定の被験体について、特定の投薬レジメンは、個体の要求およびこれらの処方物を投与する人または投与を監督する人の専門的な判断に従って、時間の経過と共に調節されるべきであること、また、本明細書中で述べた濃度範囲は、代表的なものにすぎず、本発明の処方物の範囲または実施を限定するとは解釈されないことが理解できるはずである。

10

【0263】

この化合物は、微粉形態または他の適切な形態に懸濁され得るか、あるいは、さらに溶解性の活性生成物を製造するかプロドラッグを製造するために、誘導体化され得る。得られた混合物の形態は、多数の要因に依存しており、これには、目的とする投与様式、および選択したキャリアまたは媒体中での化合物の溶解性が挙げられる。その有効濃度は、病気の症状を改善するのに十分であり、そして実験的に決定され得る。

20

【0264】

3. 凍結乾燥した粉剤

本明細書ではまた、凍結乾燥した粉剤も重要であり、これは、溶液、乳濁液および他の混合物として、投与のために再構成できる。それらはまた、固形物またはゲルとして、再構成され処方され得る。

【0265】

この無菌凍結乾燥粉剤は、本明細書中で提供された化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体を適切な溶媒に溶解することにより、調製される。この溶媒は、賦形剤（これは、その粉剤の他の薬理成分の安定性を向上させる）または再構成溶液（これは、この粉剤から調製される）を含有し得る。使用され得る賦形剤には、デキストロース、ソルビトール (s o r b i t a l)、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロースまたは他の適切な試薬が挙げられるが、これらに限定されない。この溶媒はまた、典型的には、ほぼ中性のpHで、緩衝液（例えば、クエン酸塩、リン酸ナトリウムまたはカリウムあるいは当業者に公知の他のこのような緩衝液）を含有し得る。この溶液を次に無菌濾過することによって、当業者に公知の標準条件下にて凍結乾燥すると、所望の処方物が得られる。一般に、得られた溶液は、凍結乾燥用のバイアルに割り当てられる。各バイアルは、この化合物の単一投薬量（10 ~ 1000 mg、好ましくは、100 ~ 500 mg）または複数投薬量を含有する。この凍結乾燥粉剤は、適切な条件下（例えば、約4 ~ 室温）で保存できる。

30

40

【0266】

この凍結乾燥粉剤を注射用に水で再構成すると、非経口投与で使用するための処方物が得られる。再構成には、滅菌水または他の適切なキャリア1 mLあたり、約1 ~ 50 mg、好ましくは、5 ~ 35 mg、さらに好ましくは、約9 ~ 30 mgの凍結乾燥粉剤が加えられる。その正確な量は、選択する化合物に依存している。このような量は、実験的に決定できる。

【0267】

4. 局所投与

局所混合物は、局所投与および全身投与について記述したようにして、調製される。得

50

られた混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液などであり得、そしてクリーム、ゲル、軟膏、乳濁液、溶液、エリキシル剤、ローション、懸濁液、チンキ、ペースト、発泡体、エアロゾル、灌注、噴霧、座薬、絆創膏、皮膚パッチまたは局所投与に適切な他の任意の処方物として、処方される。

【0268】

これらの化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体は、例えば、吸入により、局所適用用のエアロゾルとして処方され得る（例えば、米国特許第4,044,126号、第4,414,209号および第4,364,923号を参照（これらは、炎症疾患（特に、喘息）を治療するのに有用なステロイドを送達するためのエアロゾルを記述している））。気道に投与するためのこれらの処方物は、単独で、または不活性キャリア（例えば、ラクトース）と組み合わせて、噴霧器用のエアロゾルまたは溶液の形態、あるいは吸入用の微細粉末であり得る。このような場合、その処方物の粒子は、典型的には、50ミクロン未満、好ましくは、10ミクロン未満の直径を有する。

10

【0269】

これらの化合物は、ゲル、クリームおよびローションの形態で、例えば、目において、局所適用（例えば、皮膚および粘膜への局所適用）、また、目への塗布、または槽内または脊髄内適用のために処方され得る。局所投与は、経皮送達用であり、また、目または粘膜への投与、または吸入療法用を意図している。単独でまたは他の薬学的に受容可能な賦形剤と組み合わせた活性化合物の鼻内溶液もまた、投与できる。

【0270】

これらの溶液（特に、眼科用のもの）は、適切な塩を用いてpH約5~7の0.01%~10%等張液として、処方され得る。

20

【0271】

5. 他の投与経路用の組成物

他の投与経路（例えば、局所投与、経皮パッチおよび直腸投与）もまた、本明細書中で考慮される。

【0272】

例えば、直腸投与用の医薬剤形には、全身作用のための直腸座剤、カプセルおよび錠剤がある。本明細書中で使用する直腸座剤とは、直腸に挿入すると体温で融解または軟化して1種またはそれ以上の薬理的または治療的に活性な成分を放出する固形物を意味する。直腸座剤で使用される薬学的に受容可能な物質には、その融点を上げる基剤または媒体および試薬がある。基剤の例には、ココアバター（カカオ脂）、グリセリン-ゼラチン、カーボワックス（ポリエチレングリコール）、および脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドの適切な混合物が挙げられる。種々の基剤の組み合わせが使用され得る。これらの座剤の融点を上げる試薬には、鯨蠟およびワックスが挙げられる。直腸座剤は、圧縮方法または成形のいずれかにより、調製され得る。直腸座剤の典型的な重量は、約2~3gmである。

30

【0273】

直腸投与用の錠剤およびカプセルは、経口投与用の処方物と同じ薬学的に受容可能な物質を使用して、同じ方法により、製造される。

40

【0274】

6. 製品

これらの化合物または薬学的に受容可能な誘導体は、以下を含有する製品として、包装され得る：

i) 包装材料、

ii) 該包装材料内の本明細書中で提供された化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体であって、該化合物またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体は、核レセプター（LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて）の活性を調節するのに有効であるか、あるいは核レセプター（LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて）が媒介する疾患または障害、または核レセプターの活性（LXRおよび/またはオーフ

50

アン核レセプターの活性を含めて)が関与している疾患または障害の1つ以上の症状を治療、予防または改善するのに有効である、および

i i i) ラベルであって、該ラベルは、該化合物または組成物、またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体が、核レセプター(LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて)の活性を調節するのに使用されるか、あるいは核レセプター(LXRおよび/またはオーファン核レセプターを含めて)が媒介する疾患または障害、または核レセプターの活性(LXRおよび/またはオーファン核レセプターの活性を含めて)が関与している疾患または障害の1つ以上の症状を治療、予防または改善するのに使用されることを表示する。

【0275】

本明細書中で提供された製品は、包装材料を含む。医薬品を包装する際に使用する包装材料は、当業者に周知である。例えば、米国特許第5,323,907号、第5,052,558号および第5,033,252号を参照。医薬包装材料の例には、プリスター包装、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、ボトル、および選択した処方物ならびに目的投与様式および治療に適切な任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で提供された化合物および組成物の広範囲の処方方は、核レセプターの活性(LXRおよび/またはオーファン核レセプターの活性を含めて)がその症状または原因を媒介したり寄与するものとして関与している任意の疾患または障害の種々の治療として企図される。

【0276】

(E. 組成物の有用性の評価)

標準的な生理学的、薬理的および生化学的手順は、活性または核レセプター(LXR(LXRおよびLXR))を含む)を調節する生物学的活性を保有する化合物を同定するために、これらの化合物を試験するために利用可能である。このようなアッセイとしては、例えば、結合アッセイ、蛍光分極アッセイ、FRETベースのコアクチベーター補充(recruitment)アッセイ(一般にGlickmanら, J. Biomolecular Screening, 7 No. 1 3-10(2002)を参照)、ならびに細胞ベースのアッセイ(共トランスフェクションアッセイ、LBD-Gal4キメラの使用、およびタンパク質-タンパク質相互作用アッセイ(Lehmannら, J. Biol Chem., 272(6)3137-3140(1997)を参照)を含む)などの生化学的アッセイが挙げられる。

【0277】

ハイスルーブットスクリーニング系は、市販されており(例えば、Zymark Corp., Hopkinson, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MAを参照のこと)、これらのアッセイがハイスルーブット様式で実行され得るようにする。これらの系は、代表的には、全サンプルおよび全試薬をピペティングする工程、液体分配時間調節したインキュベーション工程、およびアッセイのために適切な検出機におけるマイクロプレートの最終読み取り工程を包含する全過程を、オートメーション化する。これらの構成可能な系は、ハイスルーブットおよび迅速な作業開始ならびに高度な融通性そしてカスタマイゼーションを提供する。このような系の製造は、種々のハイスルーブット系についての詳細なプロトコルを提供する。従って、例えば、Zymark Corp.は、遺伝子転写の調節、リガンド結合などを検出するためのスクリーニング系を記載する技術報告を提供する。

【0278】

洗浄工程も液体分離工程も必要としないアッセイは、このようなハイスルーブットスクリーニング系のために好ましく、そして、このアッセイとしては、蛍光分極アッセイ(例えば、Owicki, J., Biomol Screen 2000 Oct; 5(5): 297を参照)、シンチレーション近接(scintillation proxim

10

20

30

40

50

ity) アッセイ (SPA) (例えば、Carpenterら, Methods Mol Biol 2002; 190: 31-49を参照)、および蛍光共鳴エネルギー移動 (fluorescence resonance energy transfer) (FRET) アッセイまたは時間分解FRETベースコアクチベーター補充 (time resolved FRET based coactivator recruitment) アッセイ (Mukherjeeら, J Steroid Biochem Mol Biol 2002 Jul; 81(3): 217-25; Zhouら, Mol Endocrinol. 1998 Oct; 12(10): 1594-604)などの、生化学的アッセイが挙げられる。一般に、このようなアッセイは、レセプターの全長または単離されたりガンド結合ドメイン (LBD) のいずれかを使用して、行われ得る。LXR の場合、LBDは、全長配列のアミノ酸188~447を含み、LXR については、LDBは、全長配列のアミノ酸198~461を含み、そしてFXRについては、LBDは、全長配列のアミノ酸244~472を含む。

10

【0279】

蛍光標識されたりガンドが利用可能な場合、蛍光分極アッセイは、蛍光分極における変化を測定することにより、目的の核レセプターへの化合物の結合を検出する方法を提供する。この蛍光分極における変化は、この化合物による微量の標識リガンドの置換の結果として生じる。さらに、このアプローチは、蛍光標識されたコアクチベーターペプチドの目的の核レセプターへのリガンド依存的会合をモニターし、目的の核レセプターへのリガンド結合を検出するためにも使用され得る。

20

【0280】

化合物の、レセプターまたはRXRとのヘテロダイマー複合体に結合する能力もまた、この化合物がレセプターに対する既知の親和性を有する放射性標識リガンドと競合し得る程度を、シンチレーション近接アッセイ (SPA) を使用して評価することによる同種のアッセイ形式において、測定され得る。このアプローチにおいて、放射性標識化合物 (例えば、 $[^3\text{H}]$ 24, 25 エポキシコレステロール) により放出される放射能は、核レセプターが結合するシンチラント (scintillant) (Ysi - 銅含有ビーズなど) の近接にもたらされた場合、光学シグナルを生じる。放射性標識化合物が核レセプターからはずれた場合、核レセプター結合シンチラントからの光放出量は減少し、そして、これは、例えば、Wallac MicroBetaリーダーなどの標準的マイクロプレート液体シンチレーションプレートリーダーを使用して、容易に検出され得る。

30

【0281】

LXRのRXR とのヘテロ二量体化もまた、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) または時間分解FRETによって、本明細書中で提供される化合物がLXRまたは他の核レセプターに結合する能力をモニターすることにより、測定され得る。両アプローチは、ドナー分子からアクセプター分子へのエネルギー移動が、ドナーおよびアクセプターが近接に存在するときのみ起こるという事実依存する。代表的には、目的の核レセプターの精製されたLBDは、ビオチンで標識され、次いでユーロピウム標識された化学量論量のストレプトアビジン (Wallac Inc.) と混合され、そしてRXR の精製LBDは、CY5TMなどの適切な発蛍光団で標識される。等モル量の各改変LBDは、一緒に混合され、そして可変濃度または一定濃度のどちらかの、親和性が決定されるべきサンプルへの添加の、少なくとも1時間前に平衡化される。平衡化の後、時間分解蛍光シグナルが、蛍光プレートリーダーを使用して定量される。次いで、化合物の親和性が、蛍光対 添加した化合物濃度、のプロットから推定される。

40

【0282】

このアプローチもまた、コアクチベーターペプチドと核レセプターとのリガンド依存的相互作用を測定するために利用されて、本明細書中で開示される化合物のアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性を特徴付け得る。代表的には、この場合のアッセイは、組換えグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) - 核レセプターリガンド結合ドメイン (LBD) 融合タンパク質、およびコアクチベーターペプチド (ステロイドレセプターコ

50

アクチベーター1 (SRC-1) などのレセプター相互作用ドメインに由来する合成ピオチン化ペプチド配列の使用を含む。代表的には、GST-LBDは、ユーロピウムタグ標識化抗GST抗体経由で、ユーロピウムキレート(ドナー)で標識され、そしてコアクチベーターペプチドは、ストレプトアビジン-ピオチン結合経由で、アロフィコシアニン (allophycocyanin) で標識される。

【0283】

核レセプターのアゴニストの存在下で、このペプチドは、ユーロピウムおよびアロフィコシアニンを保有するGST-LBDの近接にもたらされ、ユーロピウムキレートからアロフィコシアニンへのエネルギー移動を可能にする。光を用いた複合体の励起において、340 nmの、ユーロピウムキレートに吸収される励起エネルギーは、アロフィコシアニン部分に伝達され、665 nmでの放出を生じる。ユーロピウムキレートがアロフィコシアニン部分の近傍にもたらされない場合、エネルギー移動およびユーロピウムキレートの励起は、ほとんど起こらないか、または全く起こらず、615 nmの放出を生じる。従って、665 nmで放出される光の強度が、タンパク質-タンパク質相互作用の強さの指標を与える。核レセプターアнтаゴニストの活性は、化合物が核レセプターに対するアゴニストの活性を競合的に阻害する能力(すなわち、IC₅₀)を決定することにより、測定され得る。

【0284】

その上、種々の細胞ベースのアッセイ方法論は、スクリーニングアッセイにおいて、本明細書中で特許請求される化合物の特異性を同定しプロファイリングするために、成功裏に使用され得る。これらのアプローチとしては、共トランスフェクションアッセイ、トランスロケーションアッセイ、相補性アッセイおよび内因性核レセプターを過剰発現させる遺伝子活性化技術の使用が挙げられる。

【0285】

共トランスフェクションアッセイストラテジーの3つの基礎的な変形が、存在する：全長核レセプターを使用する共トランスフェクションアッセイ、異種のDNA結合ドメインと融合した目的の核レセプターのリガンド結合ドメインを含むキメラ核レセプターを使用する共トランスフェクションアッセイ、および哺乳動物ツ-ハイブリッドアッセイ系の使用に基づくアッセイ。

【0286】

基礎的な共トランスフェクションアッセイは、レポータープラスミド(その発現が、核レセプターと相互作用可能なDNA配列の制御下にあるレポーター遺伝子を含む)を有する細胞において目的の核レセプターを発現するための、細胞への発現プラスミドの共トランスフェクションに基づく(例えば、米国特許第5,071,773号;同第5,298,429号および同第6,416,957号を参照のこと)。トランスフェクトされた細胞の、核レセプターに対するアゴニストでの処理は、レポーター遺伝子の発現の増加によって反映されるレセプターの転写活性(種々の標準の手順によって測定され得る)を増大させる。

【0287】

RXRとのヘテロダイマーとして機能するこれらのレセプター(LXRなど)について、共トランスフェクションアッセイは、代表的には、目的の核レセプターおよびRXRの両方についての発現プラスミドの使用を含む。代表的な共トランスフェクションアッセイは、全長核レセプターへの接近手段ならびに適切な応答エレメント(目的の核レセプターへの十分なスクリーニング感度および特異性を提供する)を必要とする。

【0288】

以下の、上述の(共トランスフェクション研究および本明細書中で記載された化合物のプロファイリングにおける使用に適切な)全長タンパク質をコードする遺伝子としては、ヒトLXR(配列番号1)、ヒトLXR(配列番号3)、ラットFXR(配列番号5)、ヒトFXR(配列番号7)、ヒトRXR(配列番号9)、ヒトRXR(配列番号17)、ヒトRXR(配列番号15)、ヒトPPAR(配列番号11)およびヒトP

10

20

30

40

50

P A R (配列番号13)が挙げられる。この適用における全ての登録番号は、Gene Bank登録番号を言う。

【0289】

レポータープラスミドは、レポーター遺伝子をコードするcDNAを、適切な最小プロモーターの下流に配置することにより、標準的分子生物学的技術を使用して構築され得る。例えば、ルシフェラーゼレポータープラスミドは、ホタルルシフェラーゼをコードするcDNAを、種々の応答エレメントに続いて連結されるヘルペスウイルスチミジンキナーゼプロモーター(チミジンキナーゼヌクレオチド配列のヌクレオチド残基-105~+51に位置する)の直ぐ下流に配置することにより、構築され得る。

【0290】

発現プラスミドとレポータープラスミドを共トランスフェクトする多くの方法は、当業者に公知であり、そして適切な細胞型にプラスミドを導入する共トランスフェクションアッセイのために使用され得る。代表的には、このような細胞は、レポータープラスミド内で使用される応答エレメントと相互作用する核レセプターを内因的に発現しない。

【0291】

多くのレポーター遺伝子系が、当該分野で公知であり、これらとしては、例えば、アルカリホスファターゼ(Bergaer, J., ら(1988) Gene 66 1-10; Kain, S. R. (1997) Methods. Mol. Biol. 63 49-60), -ガラクトシダーゼ(米国特許第5,070,012号(Nolanら、1991年12月3日発行)およびBronstein, I., ら、(1989) J. Chem. Biol. 4 99-111を参照)、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(Gormanら、Mol Cell Biol. (1982) 2 1044-51を参照)、-グルクロニダーゼ、ペルオキシダーゼ、-ラクタマーゼ(米国特許第5,741,657号および同第5,955,604号)、触媒抗体、ルシフェラーゼ(米国特許第5,221,623号;同第5,683,888号;同第5,674,713号;同第5,650,289号;同第5,843,746号)および天然蛍光タンパク質(Tsien, R. Y. (1998) Annu. Rev. Biochem. 67 509-44)が、挙げられる。

【0292】

異種のDNA結合ドメイン(DBD)と融合する目的の核レセプターのリガンド結合ドメイン(LBD)を含むキメラの使用は、所定のDNA結合ドメインによって認識される所定のDNA結合エレメントに対する問題の核レセプターの活性化を指示することにより、細胞ベースのアッセイの万能性を拡大する(WO 95/18380を参照)。このアッセイは、ネイティブのDNA結合ドメインを使用する生物学的応答またはスクリーニングウインドウが不十分である場合に、細胞ベースの共トランスフェクションアッセイの有用性を拡大する。

【0293】

一般に、この方法論は、全長核レセプターの代わりにキメラ構築物を使用される点を除き、基礎的な共トランスフェクションアッセイに使用される方法論と同様である。全長核レセプターを用いる場合、核レセプターLBDのアゴニストを用いてトランスフェクトされた細胞の処理は、異種DNA結合ドメインの転写活性を高め、これは上述のレポーター遺伝子の発現の増加を反映する。代表的には、このようなキメラ構築物には、所定の核レセプター由来のDNA結合ドメインまたは酵母もしくは細菌由来の転写調節因子(例えば、GAL4およびLex A/UmuDスーパーファミリーのメンバー)が使用される。

【0294】

本明細書に記載される化合物のスクリーニングに有用な、第3の細胞ベースのアッセイは、哺乳動物ツーハイブリッドアッセイであり、これは、核ホルモンレセプターの、リガンド存在下で補因子と相互作用する能力を測定する(例えば、米国特許第5,667,973号、同第5,283,173号および同第5,468,614号を参照のこと)。基礎的なアプローチは、3つのプラスミド構築物を作製することである。これらのプラスミ

10

20

30

40

50

ド構築物は、核レセプターの相互作用タンパク質との相互作用を可能にし、生細胞内で転写産物に結合する。第1の構築物は、相互作用タンパク質を含む融合タンパク質、またはこのタンパク質の相互作用ドメイン（GAL4 DNA結合ドメインに融合される）を含む部分の発現のための、発現プラスミドである。第2の発現プラスミドは、VP16のような強力な転写活性化ドメインに融合される、目的の核レセプターをコードするDNAを含み、第3の構築物は、最小のプロモーターおよびGAL4上流活性化配列を有するレポーター遺伝子を含むレポータープラスミドを含む。

【0295】

一旦全ての3つのプラスミドが細胞に導入されれば、第1構築物においてコードされるGAL4 DNA結合ドメインは、融合タンパク質を最小プロモーター上流のGAL4部位に特異的に結合させる。しかし、GAL4 DNA結合ドメインは代表的に単独で強い転写活性特性を有さないため、レポーター遺伝子の発現は、低いレベルでしか起こらない。リガンドの存在下において、核レセプター-VP16融合タンパク質は、GAL4相互作用タンパク質融合タンパク質に結合し得、このGAL4相互作用タンパク質融合タンパク質は、強い転写活性アクチベーターVP16を、GAL4結合部位およびレポーター遺伝子の最小プロモーター領域の近傍に持ってくる。この相互作用は、レポーター遺伝子の転写を有意に増大し、このことは、上述のように種々のレポーター遺伝子について測定され得る。従って、レポーター遺伝子の転写は、相互作用タンパク質と目的の核レセプターとの相互作用により、リガンド依存的様式において駆動される。

【0296】

LXR またはLXR の活性化についての候補である任意の化合物は、これらの方法によって試験され得る。一般に、化合物は、幾つかの異なった濃度で試験され、レセプターの活性化が（存在する場合に）検出および確認される機会を最適化する。代表的なアッセイは、3連で実行され、15%未満の実験誤差範囲内で変動する。それぞれの実験は、代表的に3回以上繰り返され、同様の結果を有する。

【0297】

レポーター遺伝子の活性化は、内在性コントロールと無処理細胞と比較した倍数活性化としてプロットされたデータとに対して、従来的に標準化され得る。ポジティブコントロール化合物（アゴニスト）は、アッセイデータの標準化のための高コントロールおよび低コントロールとして、DMSOと共に含有され得る。同様に、アンタゴニスト活性は、アゴニストの活性を競合的に阻害する化合物の能力を決定することにより、測定され得る。

【0298】

さらに、化合物および組成物は、それらの、LXR またはLXR および他の核レセプターによって調節されることが知られる遺伝子の発現をインビボで増加または減少させる能力について、ノザンプロット分析、RT-PCR分析またはオリゴヌクレオチドマイクロアレイ分析を使用して、RNAレベルを分析することにより、評価され得る。ウエスタンプロット分析は、LXR 標的遺伝子によってコードされるタンパク質の発現を測定するために、使用され得る。LXRによって調節されることで知られる遺伝子としては、ATP結合カセットトランスポーター（ABCA1、ABCG1、ABCG5、ABCG8）、ステロール応答エレメント結合タンパク質1c（SREBP1c）遺伝子、ステアロイルCoAデサチュラーゼ1（stearoyl CoA desaturase 1）（SCD-1）およびアポリポタンパク質apoE遺伝子（ApoE）が、挙げられる。

【0299】

特許請求される化合物に直接関連する多くの疾患についての確立された動物モデルが存在し、これらは、特許請求される化合物のさらなるプロファイル化および特徴付けのために使用され得る。これらのモデル系としては、Zucker（fa/fa）ラットまたは（db/db）マウスを用いた糖尿病性無脂血症（diabetic dyslipidemia）、アポリポタンパク質E欠損マウス（Apo E^{-/-}）を用いた突発性高脂血症、低濃度リポタンパク質レセプター欠損マウス（LDR^{-/-}）を用いた食事誘発性高脂血症およびウエスタンダイエット（western diet）（21%脂肪、0 .

10

20

30

40

50

0.5% コレステロール) を給餌した Apo E (- / -) マウスと LDL (- / -) マウスとの両方を用いたアテローム性硬化症が、挙げられる。さらに、LXR 動物モデルまたは FXR 動物モデル (例えば、ノックアウトマウス) が、本化合物および組成物を、インビボでさらに評価するために使用され得る (例えば、Peetら, Cell, 93: 693 - 704 (1998), Sinalら, Cell, 102: 731 - 744 (2000) を参照)。

【0300】

(F. 化合物および組成物の使用の方法)

LXR または LXR を選択的に調節する方法および化合物もまた、提供される。1 つの実施形態において、このような化合物は、LXR と比較した場合、LXR について、IC₅₀ または EC₅₀ において少なくとも 10 倍の相違を示す。

10

【0301】

(F. 化合物および組成物の使用の方法)

本明細書中で提供される化合物および組成物の使用の方法もまた、提供される。この方法は、核レセプター活性 (LXR 核レセプター活性および / または オーファン核レセプター活性を含む) を改変するための化合物および組成物、ならびに核レセプター活性 (LXR 核レセプター活性および / または オーファン核レセプター活性を含む) により調節されるか、あるいは核レセプター活性 (LXR 核レセプター活性および / または オーファン核レセプター活性を含む) において関与する 1 つ以上の疾患または障害の症状の処置、予防、または回復のための、化合物および組成物の、インビトロの使用およびインビボの使用の両方を包含する。

20

【0302】

コレステロールレベルを低下するための方法およびコレステロール代謝を調節するための方法が、提供される。上述のように、LXR は、コレステロールの調節された代謝および異化に関与する。例えば、国際特許公開番号 00 / 40965 を参照のこと。

【0303】

1 つ以上の本明細書中で提供される化合物または組成物とのレセプターの接触により、核レセプター活性 (肝臓 Xレセプター (LXR) および / または オーファン核レセプター活性を含む) を改変するための方法が、提供される。

【0304】

コレステロールレベル、トリグリセリドレベル、または胆汁酸レベルにより影響される 1 つ以上の疾患または障害の症状の処置、予防、または回復の方法が、提供される。

30

【0305】

以下の 1 つ以上の症状の処置、予防、または回復の方法が、提供される；高コレステロール血症 (例えば、国際特許公開番号 WO 00 / 57915 を参照のこと)；高リポタンパク質血症 (例えば、国際特許公開番号 WO 01 / 60818 を参照のこと)；高トリグリセリド血症；脂肪異常症；高血糖症または真性糖尿病 (例えば、国際特許公開番号 WO 01 / 82917 を参照のこと)；異常脂血症 (dyslipidemia)、肥満、アテローム性硬化症、脂肪障害、心臓血管障害、または胆石疾患 (例えば、国際特許公開番号 WO 00 / 37077 を参照のこと)；尋常性ざ瘡またはざ瘡様皮膚症状 (例えば、国際特許公開番号 WO 00 / 49992 を参照のこと)；アテローム性硬化症、糖尿病、パーキンソン病、炎症、免疫障害、肥満、癌またはアルツハイマー病 (例えば、国際特許公開番号 WO 00 / 17334 を参照のこと)；混乱した表皮障壁機能によって特徴づけられる状態または表皮もしくは粘膜の乱れた分化または過剰な増殖の状態 (例えば、米国特許第 6,184,215 号および同第 6,187,814 号、ならびに国際特許公開番号 WO 98 / 32444 を参照のこと)。

40

【0306】

本明細書中で提供される化合物および組成物を使用して、哺乳動物細胞からのコレステロール流出を増加させる方法が、提供される (例えば、国際特許公開番号 WO 00 / 78972 を、参照のこと)。

50

【0307】

本明細書中で提供される化合物および組成物を用いてATP結合カセット(ABC1)の発現を哺乳動物中で増加させる方法が、提供される(例えば、国際特許公開番号WO 00/78972を参照のこと)。

【0308】

本明細書中で提供される化合物および組成物を用いて、低コレステロール血症の1つ以上の症状を処置、予防、または回復する方法もまた、提供される。

【0309】

本明細書中で提供される化合物および組成物を用いて、心筋梗塞後治療の方法もまた、提供される(例えば、国際特許公開番号WO 01/03705を参照のこと)。

10

【0310】

LXR またはLXR を選択的に調節する方法および化合物もまた、提供される。1つの実施形態において、このような化合物は、LXR と比較した場合、LXR について、IC₅₀ またはEC₅₀ において少なくとも10倍の相違を示す。

【0311】

(G. 組み合わせ治療)

本明細書中で提供される化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体を、以下の1つ以上と組み合わせ用いた組み合わせ治療もまた、本明細書中で企図される：抗高脂血症剤、血漿HDL上昇剤、抗高コレステロール血症剤、コレステロール生合成インヒビター(例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン(fluvastatin)、アトルバスタチン(atorvastatin)、およびリバスタチン(rivastatin)などのHMG CoAレダクターゼインヒビター)、アシル補酵素A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)インヒビター、プロブコール、ラロキシフェン、ニコチン酸、ナイアシンアミド、コレステロール吸収インヒビター、胆汁酸抑制剤(bile acid sequestrant)(アニオン交換樹脂または4級アミン(例えば、コレステラミンまたはコレステポール))低濃度リポタンパク質レセプター誘導因子、クロフィブレート、フェノフィブレート(fenofibrate)、ベンゾフィブレート(benzofibrate)、シポフィブレート(cipofibrate)、ゲムフィブロジル、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、抗酸化性ビタミン、ブロッカー、抗糖尿病剤、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、アンジオテンシン転換酵素インヒビター、血小板凝集インヒビター、フィブリノゲンレセプターアンタゴニスト、アスピリンまたはフィブリン酸誘導体。本明細書中で提供される化合物、またはその薬学的受容可能誘導体は、1つ以上の上記の薬剤の投与と同時に、その前に、または後に投与される。本明細書中で提供される化合物を含む薬学組成物および1つ以上の上記の薬剤もまた、提供される。

20

30

【0312】

組み合わせ治療としては、LXR選択性化合物と1つ以上のさらなる活性な薬剤とを含む、1つの薬学用量処方物の投与、ならびにそれぞれ別々の薬学用量処方物中のLXR選択性化合物および各活性薬剤の投与が挙げられる。例えば、本明細書中で特許請求されるLXRアゴニストまたはLXRアンタゴニストおよびHMG-CoAレダクターゼインヒビターは、錠剤またはカプセルのような、1回の経口用量組成物中で患者と一緒に投与され得るか、またはそれぞれの薬剤は、別々の経口用量処方物中に投与され得る。別々の用量処方物が使用される場合、本明細書中で記載される化合物および1つ以上のさらなる活性薬剤が、本質的に同時に(すなわち一緒に)または別々にずらした時間(すなわち、連続で)投与され得る；組み合わせ治療は、全てのこれらのレジメンを含むことが理解される。

40

【0313】

化合物は、1つの実施形態において、コレステロール生合成インヒビター(特にHMG-CoAレダクターゼインヒビター)と共に投与される。用語HMG-CoAレダクターゼインヒビターは、全ての薬学的受容可能な塩、エステル、遊離の酸およびラクトン形態

50

の組成物を含むことを意図され、これらの形態の組成物はHMG-CoAレダクターゼ阻害活性を有し、従って、このような塩、エステル、遊離の酸およびラクトン形態の使用は、本明細書中で特許請求される組成物の範囲に含まれる。HMG-CoAレダクターゼについて阻害的な活性を有する化合物は、当該分野で周知のアッセイを使用して、容易に同定され得る。例えば、適切なアッセイが、米国特許第4,231,938号およびWO 84/02131において記載または開示される。適切なHMG-CoAレダクターゼインヒビターの例としては、ロバスタチン(MEVACOR(登録商標);米国特許第4,231,938号を参照);シンバスタチン(ZOCOR(登録商標);米国特許第4,444,784号を参照);プラバスタチンナトリウム(PRAVACHOL(登録商標);米国特許第4,346,227号を参照);フルバスタチンナトリウム(LESCOL(登録商標);米国特許第5,354,772号を参照)、アトロバスタチンカルシウム(LIPIITOR(登録商標);米国特許第5,273,995号を参照)およびリバスタチン(セリバスタチン(cerivastatin)としても公知;米国特許第5,177,080号を参照)が挙げられるが、これらに限定はされない。これら、およびさらなる本明細書中で特許請求される方法において使用され得るHMG-CoAレダクターゼインヒビターの構造式は、M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs," Chemistry & Industry, pp. 85-89 (1996年2月5日)の87頁に記載される。1つの実施形態において、HMG-CoAレダクターゼインヒビターは、ロバスタチンおよびシンバスタチンから選択される。

【0314】

幾つかのHMG-CoAレダクターゼインヒビターは米国で市販されているため、HMG-CoAレダクターゼインヒビターについての用量情報は、当該分野で公知である。特に、HMG-CoAレダクターゼインヒビターの一日用量は、抗高コレステロール血症処置のために使用される量、およびPhysician's Desk Reference(PDR)に記載される量と、同じまたは類似であり得る。例えば、PDRの第50版、1996年(Medical Economics Co);を参照のこと;特に、216頁の表題「Hypolipemics,」副表題「HMG-CoA Reductase Inhibitors,」およびこの中に引用された参照頁を参照のこと。1つの実施形態において、HMG-CoAレダクターゼインヒビターの経口用量は、約1~200mg/日であり、別の実施形態においては、約5~160mg/日である。しかし、使用される特定のHMG-CoAレダクターゼインヒビターの効能および上述の他の要因に依存して、用量は、変化し得る。充分より大きな効能を有するHMG-CoAレダクターゼインヒビターは、mg未満の日用量で与えられ得る。

【0315】

例として、シンバスタチンの一日用量は、5mg、10mg、20mg、40mg、80mgおよび160mgであり;ロバスタチンについては、10mg、20mg、40mgおよび80mgであり;フルバスタチン(fluvastatin)ナトリウムについては、20mg、40mgおよび80mgであり;そしてプラバスタチンナトリウムについては10mg、20mgおよび40mgから選択され得る。アトロバスタチンカルシウムについての一日用量は、1つの実施形態においては、1mg~160mgの範囲であり得、別の実施形態においては、5mg~80mgの範囲であり得る。経口投与は、単回用量または1日に2回、3回、または4回の分割用量であり得るが、単回1日用量のHMG-CoAレダクターゼインヒビターが、好ましい。

【0316】

本明細書中で特許請求される化合物は、高グリセリド血症およびインスリン耐性を低減させるための方法、または2型糖尿病を処置するための方法において利用され得る。この化合物は、上述のように、同定、処方および投与され得る。

【0317】

本明細書中で特許請求される方法は、所望の標的治療に依存して、1つ以上のさらなる活性糖尿病薬剤との組み合わせで効果的に使用され得る(例えば、Turner, N.ら

10

20

30

40

50

Prog. Drug Res. (1998) 51: 33 - 94; Haffner, S. Diabetes Care (1998) 21: 160 - 178; および DeFronzo, R.ら(編), Diabetes Reviews (1997) Vol. 5 No. 4を参照のこと)。多くの研究が、経口薬剤との組み合わせ治療の有益性を調査している(例えば、Mahler, R., J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999) 84: 1165 - 71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, Diabetes Care (1998) 21: 87 - 92; Bardin, C.W., (編), CURRENT THERAPY IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, 第6版(Mosby - Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J.ら, Ann. Intern. Med. (1994) 121: 928 - 935; Coniff, R.ら, Clin. Ther. (1997) 19: 16 - 26; Coniff, R.ら, Am. J. Med. (1995) 98: 443 - 451; および Iwamoto, Y.ら, Diabet. Med. (1996) 13: 365 - 370; Kwiterovich, P. Am. J. Cardiol (1998) 82 (12A): 3U - 17Uを、参照のこと)。これらの研究は、糖尿病および高脂血症の調節が、治療レジメンに対する第2の薬剤の追加によってさらに改善され得ることを示す。

【0318】

アテローム性硬化症を調節する(症状または関連の合併症の開始を予防する)組み合わせ治療の一例は、1つ以上の以下の活性薬剤と共に投与される: 抗高脂血症剤、; 血漿HDL上昇剤; コレステロール生合成インヒビター(例えば、ヒドロキシメチルグルタリル(HMG) CoAレダクターゼインヒビタースタチンとも呼ばれ、例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、およびアトルバスタチン)、HMG-CoAシクターゼインヒビター、スクアレンエポキシダーゼ(squalene epoxidase)インヒビター、またはスクアレンシクターゼインヒビター(スクアレンシクターゼインヒビターとしても知られる)などの抗高コレステロール血症剤; メリナミド(melinamide)、プロブコール、ニコチン酸、およびその塩ならびにナイアシンアミドなどのアシル補酵素Aコレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)インヒビター; -シトステロール(-sitosterol)などのコレステロール吸収インヒビター; 胆汁酸抑制剤アニオン交換樹脂(例えば、コレステラミン、コレステポールまたは交差結合デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体など); LDL(低濃度リポタンパク質)レセプター誘導体; クロフィブレート、ベザフィブレート(bezafibrate)、フェノフィブレート(fenofibrate)、およびゲムフィブリゾールのようなフィブリン酸; ビタミンB₆(ピリドキシンとしても公知)およびその薬学的受容可能な塩(例えば、HCl塩); ビタミンB₁₂(シアノコバラミンとしても公知); ビタミンB₃(ニコチン酸およびナイアシンアミド(既出)としても公知); ビタミンCおよびビタミンEならびにカロチンのような抗酸化性ビタミン; プロッカー; アンギオテンシンIIアンタゴニスト; アンギオテンシン転換酵素インヒビター; ならびにフィブリノゲンレセプターアンタゴニスト(すなわち、糖タンパク質IIb/IIIaフィブリノゲンレセプターアンタゴニスト)およびアスピリンのような血小板凝集インヒビター。

【0319】

組み合わせ治療のな別の実施例は、以下を用いて糖尿病を調節すること(または糖尿病ならびにそれに関連する症状、合併症、および障害を治療すること)で見出され得る: 例えば、スルホニル尿素(例えば、クロルプロパミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリブリド、グリクラジド、グリナーゼ(glynase)、グリメピリド(glimepiride)およびグリピジド(glipizide)、ビグアナイド(例えば、メトホルミン)、チアゾリジンジオン(例えば、シグリタゾン(ciglitazone)、ピオグリタゾン(pioglitazone)、トログリタゾン、およ

10

20

30

40

50

びロシグリタゾン (rosiglitazone) ; ならびに以下のような関連のインスリン感作物質 : PPAR α 、PPAR β および PPAR γ の選択性アクチベーターおよび非選択性アクチベーター ; デヒドロエピアンドロステロン (DHEA またはその共役硫酸エステル (DHEA-SO $_4$) と呼ばれる) ; 抗グルココルチコイド、TNF インヒビター、 α -グルコシダーゼインヒビター (例えば、アカルボース、ミグリトール (miglitol))、およびボグリボース (voglibose))、プラムリンチド (pramlintide) (ヒトホルモンアミリンの合成アナログ)、他のインスリン分泌促進薬 (例えば、レパグリナイド (repaglinide)、グリキドン (gliquidone)、およびナテグリナイド (nateglinide))、インスリン、ならびにアテローム硬化症の処置について上で議論した活性薬剤。

10

【0320】

本明細書中で請求される化合物の投与により、肥満を治療するための方法、および肥満の合併症を治療するための方法が、本明細書中でさらに提供される。アンタゴニストは、上述の情報と同様に、同定され、処方され、そして投与され得る。LXR 選択的アンタゴニストとしては、効力 (IC $_{50}$ (LXR アンタゴニストの準最大濃度の存在下で、目的の化合物によって達成される転写活性の最大の低下の、50% を達成する化合物の濃度)) および / または有効性 (問題の化合物で観察される転写の最大パーセント阻害) に関して、FXR のような別の核レセプターと比較して、LXR または LXR に対し約 2 ~ 約 10 倍の優先性を示す部分的アゴニスト / アンタゴニストまたはアンタゴニストが挙げられる。

20

【0321】

組み合わせ治療の別の例は、肥満または肥満関連障害の治療において見られ、これらの方法は、例えば、フェニルプロピルアミン、フェンテルミン、ジエチルプロピオン、マジンドール (mazindol) ; フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンチラミン (phentiramine) 、 β_3 アドレナリンレセプターアゴニスト剤 ; シブトラミン (sibutramine) 、胃腸リパーゼインヒビター (例えば、オーリスタット (orlistat))、およびレプチンと組み合わせ、有効に使用され得る。肥満または肥満関連障害の治療において使用される他の薬剤としては、神経ペプチド Y、エンテロスタチン (enterostatin) 、コレサイトキニン (cholecytokinin) 、ボンベシン、アミリン、ヒスタミン H $_3$ レセプター、ドパミン D $_2$ レセプター、メラノサイト刺激ホルモン、コルチコトロピン放出因子、ガラニンおよび アミノ酪酸 (GABA) が、挙げられる。

30

【実施例】

【0322】

以下の実施例は、例として提供されており、限定するものではない。

【0323】

以下の合成実施例における出発物質は、市販されているか、または文献手順によって入手できるか、いずれかである。全ての市販化合物は、特に明記しない限り、さらに精製することなく使用される。指定した全ての実験では、CDCI $_3$ (99.8% D、Cambridge Isotope Laboratories) を使用した。 1 H NMR スペクトルは、Bruker Avance 400 MHz NMR 分光器で記録した。主なピークを要約すると、典型的には、以下が挙げられる : プロトン数、多重度 (s、一重項 ; d、二重項 ; t、三重項 ; q、四重項 ; m、多重項 ; br s、ブロード一重項) および結合定数 (ヘルツ)。化学シフトは、テトラメチルシランに比した ppm () として報告する。電子衝撃イオン化 (EI) 質量分析は、逆相条件 (アセトニトリル / 水、0.05% トリフルオロ酢酸) を使用して、Perkin-Elmer SCIEX HPLC / MS 器具で記録した。以下の実施例で使用した略語は、化学文献で一般に認められた意味を有する。例えば、CH $_2$ Cl $_2$ (ジクロロメタン)、C $_6$ H $_6$ (ベンゼン)、TFA (トリフルオロ酢酸)、EtOAc (酢酸エチル)、Et $_2$ O (ジエチルエーテル)、DMAp (4-ジメチルホルムアミド)、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)

40

50

およびTHF（テトラヒドロフラン）。StillらによるMerck Silica Gel 60（230～400メッシュ）を使用して、フラッシュクロマトグラフィーを実行した。

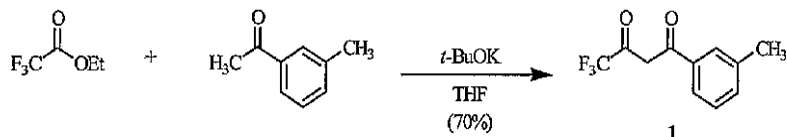
【0324】

（実施例1）

本実施例は、化合物1の調製を説明する。

【0325】

【化75】

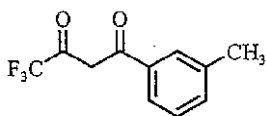


10

3-メチルアセトフェノン（3.2 mL、23.5 mmol e）の無水THF溶液に、0 で、窒素下にて、カリウム第三級ブトキシド（3.3 g、28 mmol e、95%粉末）をゆっくりと加えた。その激しく攪拌した混合物を室温まで温め、この温度で、15分間攪拌した。この期間後、その混合物を0 まで冷却し、それに、トリフルオロ酢酸エチル（3.4 mL、28.6 mmol e）を加えた。次に、この攪拌混合物を室温まで温め、そして12時間攪拌した。この期間後、その反応物を減圧中（-THF）で蒸発させ、得られた残留物を水30 mLと混ぜ合わせた。この攪拌混合物に、10%硫酸を慎重に 20
加えて、pH 6～7に（これは、EM Science colorpHast指示薬ストリップ、pH 0～14を用いて指示されるように）調節した。次いで、この混合物を、Et₂O（3×15 mL）で抽出した。次に、合わせたエーテル層を水（2×15 mL）およびブライン（15 mL）で洗浄した。このエーテル層を無水Na₂SO₄で乾燥した後、その溶液を減圧中で蒸発させて、黄色液体として、粗生成物を得た。この生成物を減圧分別蒸留で精製して、透明液体として、3.7 g（収率70%）の生成物を得た。0.05 mmHgでB.P. 64。

【0326】

【化76】



30

4. 4. 4-トリフルオロ-1-*m*-トリル-ブタン-1, 3-ジオン

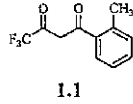
¹H-NMR (CDCl₃): δ 15.16 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

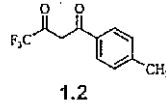
【0327】

40

【化 7 7 - 1】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.0 (br, 1H), 7.60 (m, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 2.57 (s, 3 H).

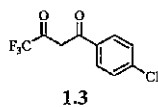


10

【 0 3 2 8 】

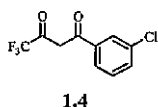
【化 7 7 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.1 (br, 1 H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 2.43 (s, 3 H).



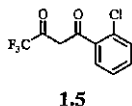
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.8 (br, 1 H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.30 (s, 1 H).

10

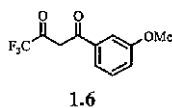


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.7 (br, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H).

20

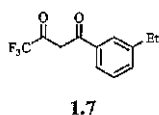


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.4 (br, 1 H), 7.68 (m, 1H), 7.48 (m, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H).



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.09 (br, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

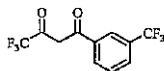


40

【 0 3 2 9 】

【化 7 7 - 3】

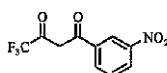
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.18 (br, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 2.73 (q, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 1.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 3 H).



1.8

10

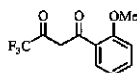
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.89 (br, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.1$, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H).



1.9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.75 (br, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.29 (m, 1 H), 7.76 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 1H).

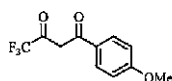
20



1.10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.25 (br, 1H), 8.0 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H).

30



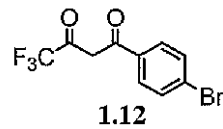
1.11

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.4 (br, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H).

40

【 0 3 3 0 】

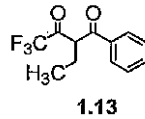
【化 7 7 - 4】



1-(4-ブロモフェニル)-4,4,4-トリフルオロ
ブタン-1,3-ジオン

$^{31}\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.0 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.54 (s, 1H).

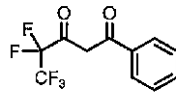
10



2-エチル-4,4,4-トリフルオロ-1-フェニル
ブタン-1,3-ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.05 (bd, $J'=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.55 (tt, $J'=7.6\text{Hz}$, $J''=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.45 (bt, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 4.38 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.4 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

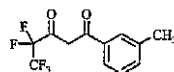
20



4,4,5,5,5-ペンタフルオロ-1-フェニル
ペンタン-1,3-ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.32 (bs, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 6.64 (s, 1H).

30



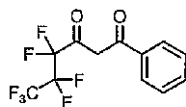
4,4,5,5,5-ペンタフルオロ-1-m-トリル
ペンタン-1,3-ジオン

40

【 0 3 3 1】

【化 7 7 - 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.35 (bs, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).

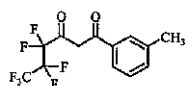


1.16

4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ヘプタフルオロ-1-フェニル-ヘキサン-1, 3-ジオン

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.33 (bs, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.62 (s, 1H),

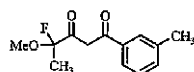


1.17

4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ヘプタフルオロ-1-m-トリル-ヘキサン-1, 3-ジオン

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.33 (bs, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

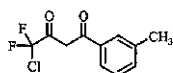


1.18

4-フルオロ-4-メトキシ-1-m-トリル-ペンタン-1, 3-ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.65 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

30



1.19

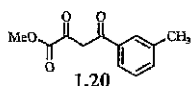
4-クロロ-4, 4-ジフルオロ-1-m-トリル-ブタン-1, 3-ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.95 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).

40

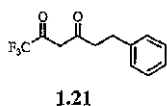
【 0 3 3 2】

【化77-6】



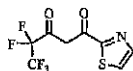
2, 4-ジオキソ-4-m-トリル-
酪酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.3 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).



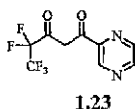
1, 1, 1-トリフルオロ-6-フェニル-
ヘキサン-2, 4-ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.3 (s, 1H), 7.34-7.15 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 2.98 (t, 8.1Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.6Hz, 2H).



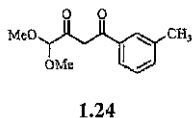
4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロ-1-
チアゾール-2-イル-ペンタン-1, 3-ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.3 (bs, 1H), 8.09 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.04 (bs, 1H).



4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロ-1-ピラジン-
2-イル-ペンタン-1, 3-ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.5 (bs, 1H), 9.34 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.71 (dd, J'=2.3Hz, J''=1.3Hz, 1H), 7.32 (s, 1H).



4, 4-ジメトキシ-1-m-トリル-ブタン-
1, 3-ジオン

【0333】

10

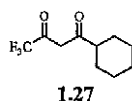
20

30

40

【化77-7】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.8 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.36 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.45 (s, 3H).



1-シクロヘキシル-4,4,4-トリフルオロ
ブタン-1,3-ジオン

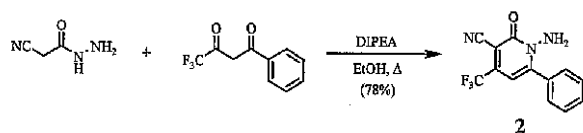
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.92 (s, 1H), 2.33 (tt, $J'=3.3\text{Hz}$, $J''=11.4\text{Hz}$, 1H),
1.94-1.63 (m, 5H), 1.47-1.16 (m, 5H).

(実施例2)

本実施例は、化合物2の調製を説明する。

【0334】

【化78】



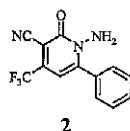
丸底フラスコ内にて、4,4,4-トリフルオロ-1-フェニル-1,3-ブタンジオン(2.0g、9.25mmole)およびシアノアセトヒドラジン(0.92g、9.28mmole)を混ぜ合わせた。

【0335】

その混合物をエタノール30mLに溶解し、このフラスコに還流冷却器を備え付けた。その攪拌溶液に、ジソプロピルエチルアミン(0.81mL、4.7mmole)を加え、この混合物を、80で、3時間攪拌した。この期間の後、この混合物を蒸発させ、得られた粗混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(これは、30%EtOAc/ヘキサンを使用する)で直接精製して、黄色固形物として、2.01g(収率78%)の生成物を得た。

【0336】

【化79-1】



1-アミノ-2-オキソ-6-フェニル-4-
トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

【0337】

10

20

30

40

【化79-2】

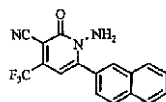
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.63-7.54 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.68 (s, 2H).

MS (ES+): 280.0 (M+H).

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0338】

【化80-1】



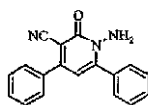
2.1

1-アミノ-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-6-ナフタレン-2-イル-2-ジヒドロ
ピリジン-3-カルボニトリル

10

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.89-

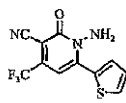
7.85 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 5.67 (s, 2H).



2.2

1-アミノ-2-オキソ-4,6-ジフェニル-1,2-ジヒドロ
ピリジン-3-カルボニトリル

20

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.65-7.58 (m, 4H), 7.56-7.46 (m, 6H),
6.38 (s, 1H), 5.40 (s, 2H). MS (ES+): 288.0 (M+H)

2.3

1-アミノ-2-オキソ-6-チオフェン-2-イル-4-
トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

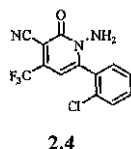
30

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.95 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.91 (s,
1H), 5.47 (s, 2H). MS (ES+): 286.0 (M+H)

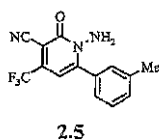
【0339】

40

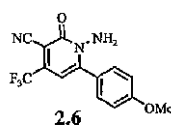
【化 8 0 - 2】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.57 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.49 (m, 1H),
7.39 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.54 (s, 2H).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.46 – 7.37 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.45
(s, 3H).



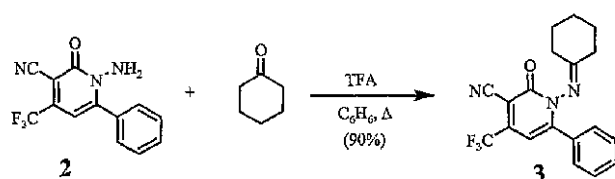
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz,
2H), 6.51 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

(実施例 3)

本実施例は、化合物 3 の調製を説明する。

【 0 3 4 0】

【 化 8 1】



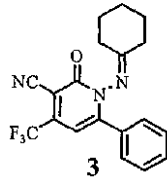
ネジキャップ付きバイアル内で、N - アミノピリドン 2 (7 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l e) をベンゼン 3 . 0 m L * に溶解した。この溶液に、シクロヘキサノン (0 . 4 m L 、 3 . 9 m m o l e) およびトリフルオロ酢酸 2 mL を加えた。次いで、密封した反応物を、8 5 °C で、2 時間振盪した。この期間の後、その反応混合物を減圧中で蒸発させ、得られた残留物を D C M と混ぜ合わせた。この D C M 溶液を飽和 N a H C O ₃ (2 × 1 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、そして蒸発させて、その粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (3 0 % E t O A c / ヘキサン) で精製して、黄色残留物として、8 2 m g (収率 9 0 %) の生成物を得た。

【 0 3 4 1】

(* - 代替物として、5 0 °C で加熱しつつ、D C M を使用し得る)

【 0 3 4 2】

【化 8 2】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.53-7.45 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.44-1.42 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H). MS (ES⁺): 360.0 (M+H)

10

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

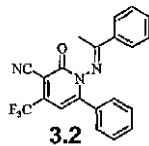
【 0 3 4 3 】

【化 8 3 - 1】



20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.52-7.47 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). MS (ES⁺): 320.0 (M+H).

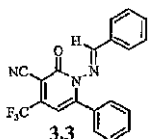


30

【 0 3 4 4 】

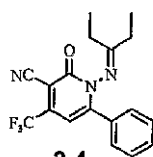
【化 8 3 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.68 (dd, $J'=8.4\text{Hz}$, $J''=1.2\text{Hz}$, 2H), 7.49-7.43 (m, 6H), 7.38 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 6.58 (s, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ES+): 382.0 (M+H).



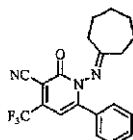
10
1-(ベンジリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.97 (s, 1H), 7.66 (dd, $J'=7.6\text{Hz}$, $J''=0.8\text{Hz}$, 2H), 7.54-7.41 (m, 8H), 6.57 (s, 1H). MS (ES+): 368.0 (M+H).



20
1-(1-エチルプロピリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.52-7.41 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 6H). MS (ES+): 348.0 (M+H).

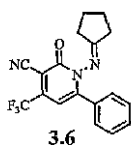


30
1-シクロヘプチリデンアミノ-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.54-7.44 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 6H), 1.12-1.06 (m, 2H). MS (ES+): 374.0 (M+H).

【 0 3 4 5 】

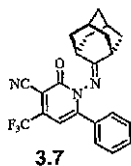
【化 8 3 - 3】



1-シクロペンチリデンアミノ-2-オキソ-6-フェニル-
4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-
カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.54-7.45 (m, 3H), 7.40 (dd, $J'=8\text{Hz}$,
 $J''=1.2\text{Hz}$, 2H), 2.85-2.0 (m, 8H). MS (ES⁺): 346.0 (M+H).

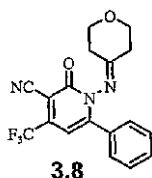
10



1-(アダマンタン-2-イリデンアミノ)-2-オキソ-
6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ
-ピリジン-3-カルボニトリル

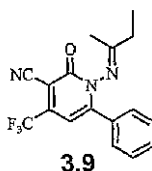
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.53-7.45 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 2.82 (bs,
1H), 2.37 (bs, 1H), 2.21 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.14 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H),
2.03-1.99 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 6H), 1.25 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 1.08 (d,
 $J=12.5\text{Hz}$, 1H). MS (ES⁺): 412.2 (M+H).

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.56-7.47 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.52
(s, 1H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.68-
2.63 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H). MS (ES⁺): 261.8
(M+H).

30

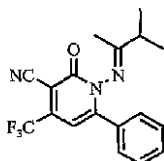


40

【 0 3 4 6 】

【化 8 3 - 4】

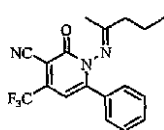
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.51-7.44 (m, 3H), 7.42-7.38 (2H), 6.50 (s, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.01 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H). MS (ES⁺): 334.2 (M+H).



3.10

10

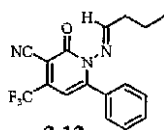
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.51-7.43 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 2.63 (m, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.04 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H).



3.11

20

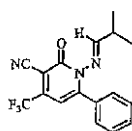
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.52-7.44 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H).



3.12

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.16 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). MS (ES⁺): 334.2 (M+H).



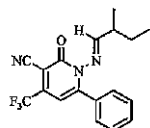
3.13

40

【 0 3 4 7 】

【化 8 3 - 5】

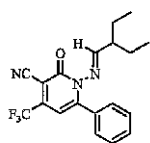
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.07 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H).



3.14
1-(2-メチルブチリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

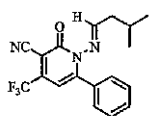
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.01 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 2.53-2.44 (m, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.06 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.86 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H).



3.15
1-(2-エチルブチリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.92 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 4H), 0.81 (t, $J=7.4$, 6H).
MS (ES⁺): 362.0 (M+H).



3.16
1-(3-メチルブチリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

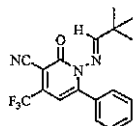
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.15 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 2.34 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.96 (m, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 0.91 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H).

40

【 0 3 4 8 】

【化 8 3 - 6】

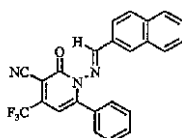


3.17

1 - (2, 2-ジメチル-プロピリデンアミノ) - 2-オキソ
- 6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ
-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.03 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.40-7.38
(m, 2H), 6.49 (s, 1H), 1.08 (s, 9H). MS (ES+): 348.0 (M+H).

10

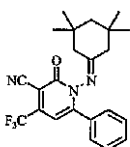


3.18

1 - [(ナフタレン-2-イルメチレン) - アミノ] - 2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91-7.74 (m, 4H),
7.62-7.44 (m, 7H), 6.59 (s, 1H). MS (ES+): 418.0 (M+H).

20

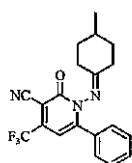


3.19

2-オキソ-6-フェニル-1 - (3, 3, 5, 5-テトラメチル
-シクロヘキシリデンアミノ) - 4-トリフルオロメチル-
1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 416.0 (M+H)

30



3.20

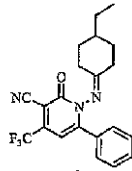
1 - (4-メチル-シクロヘキシリデンアミノ) - 2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-
1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 374.0 (M+H)

40

【 0 3 4 9 】

【化 8 3 - 7】

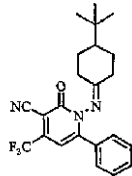


3.21

1-(4-エチル-シクロヘキシリデンアミノ)-2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-
1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 388.0 (M+H)

10

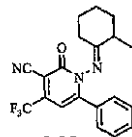


3.22

1-(4-第三級ブチル-シクロヘキシリデンアミノ)-
2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-
1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 416.2 (M+H)

20

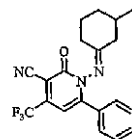


3.23

1-(2-メチル-シクロヘキシリデンアミノ)-2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 374.0 (M+H)

30



3.25

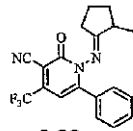
1-(3-メチル-シクロヘキシリデンアミノ)-2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 374.0 (M+H)

40

【 0 3 5 0 】

【化 8 3 - 8】

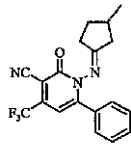


3.26

1-(2-メチル-シクロペンチリデンアミノ)-2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-
1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 360.0 (M+H)

10

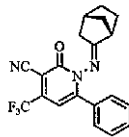


3.27

1-(3-メチル-シクロペンチリデンアミノ)-2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-
1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 360.0 (M+H)

20

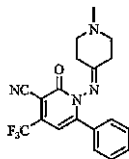


3.28

1-(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イリデンアミノ)-2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-
1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 372.0 (M+H)

30



3.29

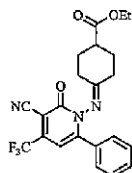
1-(1-メチル-ピリジン-4-イリデンアミノ)-2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 375.0 (M+H)

【0 3 5 1】

40

【化 8 3 - 9】

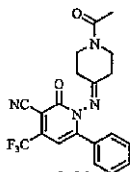


3.30

4-(3-シアノ-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イルイミノ)-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

MS(ES+): 432.2 (M+H)

10

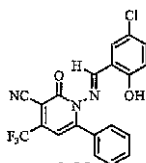


3.32

1-(1-アセチル-ピペリジン-4-イリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 403.0 (M+H)

20

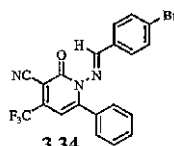


3.33

1-[(5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン)-アミノ]-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 418.0 (M+H)

30



3.34

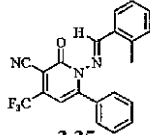
1-[(4-ブロモ-ベンジリデン)-アミノ]-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 446.0 (M+H)

40

【 0 3 5 2】

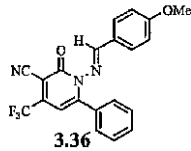
【化 8 3 - 1 0】



3.35
1- [(2-メチル-ベンジリデン) -アミノ] -2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 382.2 (M+H)

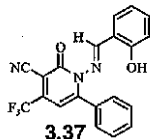
10



3.36
1- [(4-メトキシ-ベンジリデン) -アミノ] -2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 398.0 (M+H)

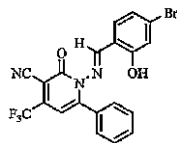
20



3.37
1- [(2-ヒドロキシ-ベンジリデン) -アミノ] -2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 384.0 (M+H)

30

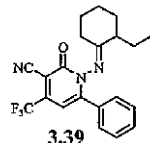


3.38
1- [(4-ブロモ-2-ヒドロキシ-ベンジリデン) -アミノ]
-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 462.0 (M+H)

【 0 3 5 3】

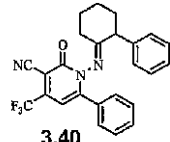
【化 8 3 - 1 1】



3.39
1 - (2-エチル-シクロヘキシリデンアミノ) - 2 -
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-
1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 388.0 (M+H)

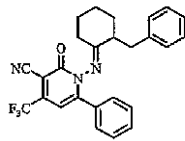
10



3.40
2-オキソ-6-フェニル-1-(2-フェニル-
シクロヘキシリデンアミノ)-4-トリフルオロメチル-
1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 436.2 (M+H)

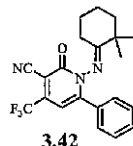
20



3.41
1 - (2-ベンジル-シクロヘキシリデンアミノ) - 2 -
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 450.2 (M+H)

30

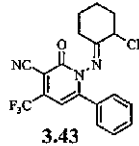


3.42
1 - (2, 2-ジメチル-シクロヘキシリデンアミノ) -
2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-
1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 388.0 (M+H)

【 0 3 5 4】

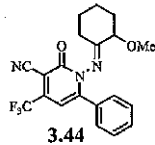
【化 8 3 - 1 2】



3.43
1-(2-クロロシクロヘキシリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 393.8 (M+H)

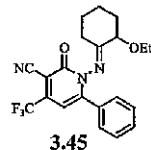
10



3.44
1-(2-メトキシシクロヘキシリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 390.2 (M+H)

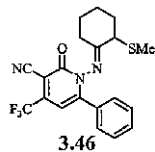
20



3.45
1-(2-エトキシシクロヘキシリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

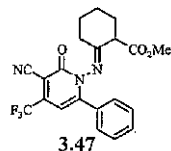
MS(ES+): 404.0 (M+H)

30



3.46
1-(2-メチルスルファニルシクロヘキシリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 406.2 (M+H)



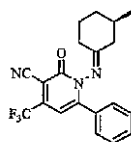
3.47
2-(3-シアノ-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イルイミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

40

【 0 3 5 5】

【化 8 3 - 1 3】

MS(ES+): 418.0 (M+H)

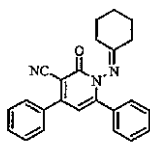


3.48

1-(3-メチル-シクロヘキシリデンアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 374.0 (M+H)



3.49

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.60 (m, 2H), 7.44 (m, 4 H), 7.36 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.32 (m, 1H).

20



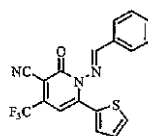
3.50

1-シクロヘキシリデンアミノ-2-オキソ-6-チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

30

MS (ES+):366.2 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.77 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.44 (m, 1H).



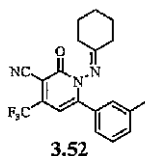
3.51

40

【 0 3 5 6】

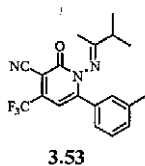
【化 8 3 - 1 4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.89 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.89 (s, 1H).



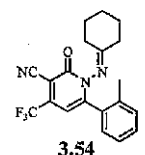
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.35 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.37 (m, 1H).



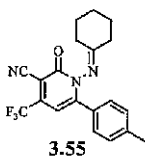
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.33 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.64 (m, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).



30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.39 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.24 (m, 1H).

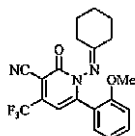


40

【 0 3 5 7 】

【化 8 3 - 1 5】

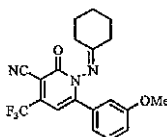
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.33 – 7.24 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.36 (m, 1H).



3.56

10

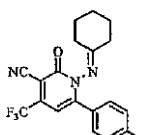
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.47 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.46 (m, 2H).



3.57

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.37 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.37 (m, 1H).



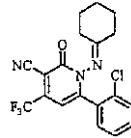
3.58

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.34 (m, 1H).

【 0 3 5 8】

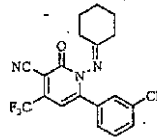
【化 8 3 - 1 6】



3.59

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.57 – 7.30 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.44 (m, 1H).

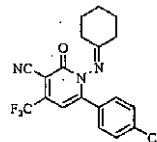
10



3.60

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.42 (m, 1H).

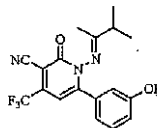
20



3.61

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.37 (m, 1H).

30

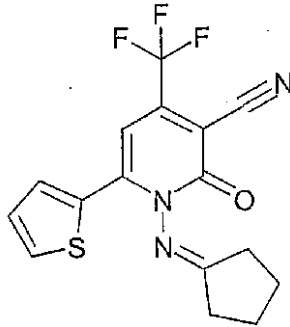


3.62

【 0 3 5 9】

【化 8 3 - 1 7】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.31 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.62 (m, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

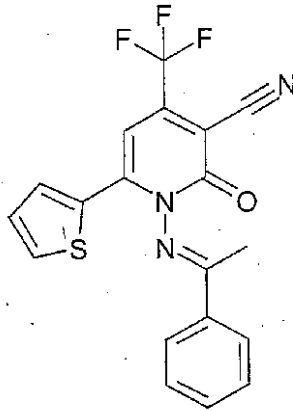


10

3.63
1-シクロペンチリデンアミノ-2-オキソ-6-チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS (ES⁺):352.2 (M+H)

20



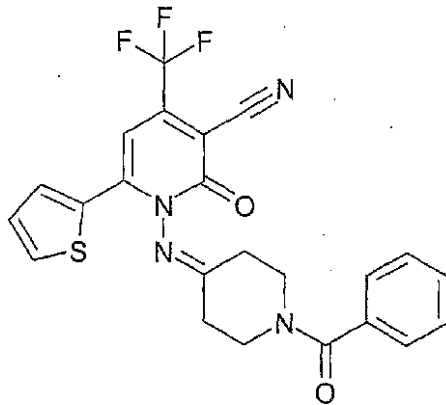
30

3.64
2-オキソ-1-(1-フェニル-エチリデンアミノ)-6-チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 1,2-

MS (ES⁺):388.0 (M+H)

【 0 3 6 0】

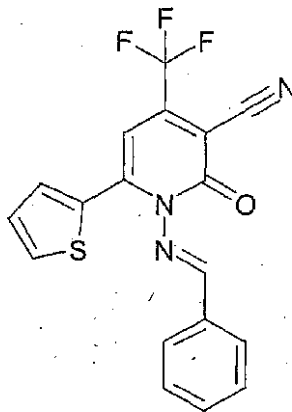
【化 8 3 - 1 8】



3.65

1-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イリデンアミノ)-2-
オキソ-6-チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-
1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

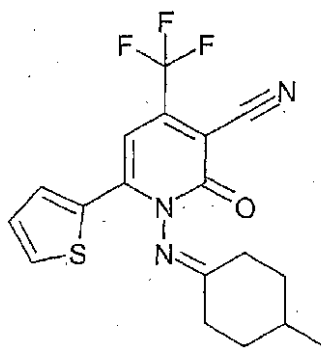
MS (ES+):471.3 (M+H)



3.66

1-(ベンジリデン-アミノ)-2-オキソ-6-チオフェン-2-
イル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-
カルボニトリル

MS (ES+):374.1 (M+H)



【 0 3 6 1】

10

20

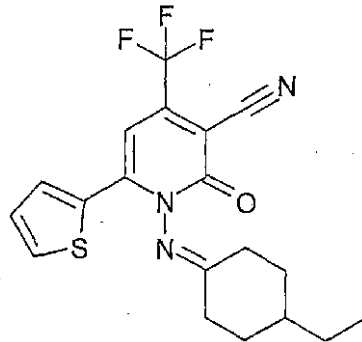
30

40

【化 8 3 - 1 9】

3.67
 1-(4-メチル-シクロヘキシリデンアミノ)-2-オキソ-6-
 チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
 ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

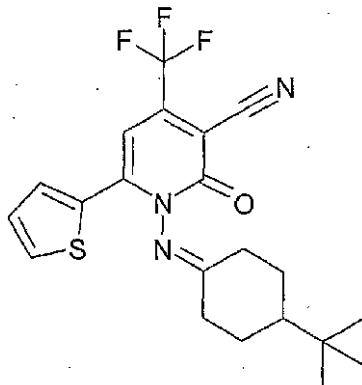
MS (ES+):380.1 (M+H)



10

3.68
 1-(4-エチル-シクロヘキシリデンアミノ)-2-オキソ-6-
 チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-
 ピリジン-3-カルボニトリル

MS (ES+):394.0 (M+H)



20

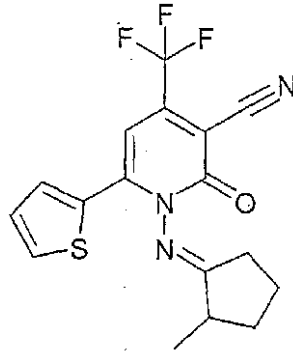
3.69
 1-(4-第三級ブチル-シクロヘキシリデンアミノ)-2-オキソ-6-
 チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-
 ピリジン-3-カルボニトリル

MS (ES+):422.0 (M+H)

30

【 0 3 6 2】

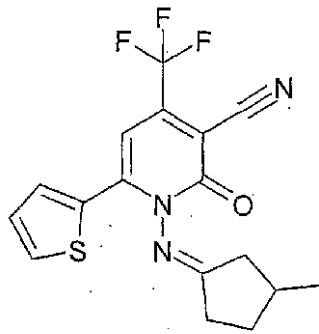
【化 8 3 - 2 0】



3.70

1-(2-メチル-シクロペンチリデンアミノ)-2-オキソ-6-チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

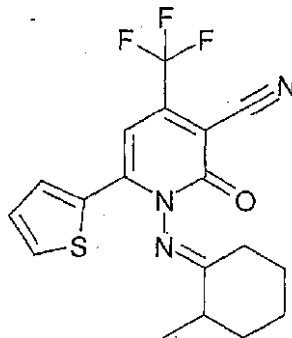
MS (ES+):366.1 (M+H)



3.71

1-(3-メチル-シクロペンチリデンアミノ)-2-オキソ-6-チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS (ES+):366.2 (M+H)



3.72

1-(2-メチル-シクロヘキシリデンアミノ)-2-オキソ-6-チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS (ES+):380.3 (M+H)

【 0 3 6 3】

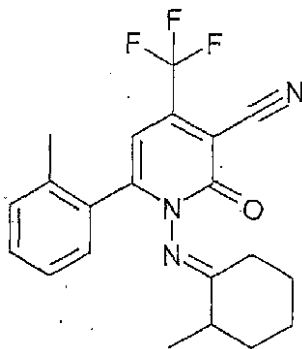
10

20

30

40

【化 8 3 - 2 1】



3.73

1-(2-メチルシクロヘキシリデンアミノ)-2-オキソ-6-
-オトリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

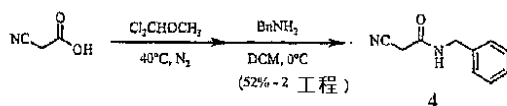
MS (ES+):388.2 (M+H)

(実施例 4)

本実施例は、化合物 4 の調製を説明する。

【0364】

【化 8 4】



シアノ酢酸 (8.0 g, 94.1 mmole) および . -ジクロロメチルメチルエーテルを、30 mL 丸底フラスコ (これには、磁気攪拌機を備え付けた) 中に量り分けた。このフラスコを隔壁で密封し、その容器を乾燥 N₂ ガスで連続的にフラッシュした。その温度を慎重に 40 °C まで上げ、その温度で、この混合物は液化し始め、泡立った。この期間の初めから終わりまで、大気に十分に通風して反応中に形成された気体を放出させつつ、窒素フラッシングを維持した。慎重にモニタリングして十分な攪拌を維持しつつ、この温度を、40 °C で、45 分間維持した。この期間の後、窒素ラインを攪拌反応混合物に浸して、その溶液からの気体 (HCl) のパーズングを促進した。この窒素パーズを実行し、無水 DCM (100 mL) に溶解した。攪拌している酸塩化物溶液に、0 °C で、ベンジルアミン (21 mL, 192.2 mmole) をゆっくりと加え、得られた混合物を、室温で、30 分間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を 1 N HCl (2 x 20 mL)、飽和 NaHCO₃ (2 x 20 mL) およびブラインで洗浄した。この DCM 溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、そして減圧中で蒸発させて、黄色固形物として、粗生成物を得た。粗製物質を DCM / ヘキサン中での再結晶で精製して、黄色針状結晶として、8.5 g (収率 52%) の生成物を得た。(あるいは、この生成物は、60% EtOAc / ヘキサン中のフラッシュシリカクロマトグラフィーを使用して、精製できる)。

【0365】

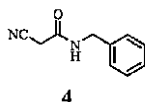
10

20

30

40

【化 8 5】

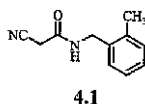


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.39-7.28 (m, 5H), 6.39 (bs, 1H), 4.48 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H).

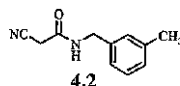
上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0366】

【化 8 6】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.25-7.19 (m, 4H), 6.15 (bs, 1H), 4.49 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.27-7.23 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.29 (bs, 1H), 4.45 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

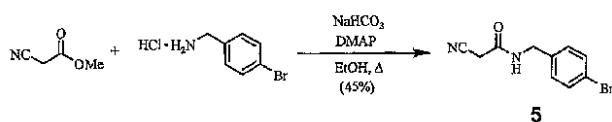
市販のシアノ酢酸メチルを使用する代替手順では、化合物 4 の調製を説明する。

【0367】

(実施例 5)

【0368】

【化 8 7】



丸底フラスコ内にて、シアノ酢酸メチル (0.8 mL、9.1 mmol) および塩化 4 - プロモベンジルアンモニウム (0.97 g、4.4 mmol) を無水エタノール 10 mL と混合した。その攪拌混合物に、室温で、炭酸水素ナトリウム (0.55 g、6.5 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.25 g、2.0 mmol) を加えた。次いで、この混合物を、80 で、5 時間攪拌した。この期間の後、その反応物を減圧中で蒸発させ、DCM と混ぜ合わせ、そして 1 N HCl (2 × 15 mL)、飽和 NaHCO_3 (2 × 15 mL) およびブラインで洗浄した。この DCM 溶液を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして減圧中で蒸発させて、粗生成物残留物を得た。その粗残留物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (60% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、黄色固形物として、0.49 g (収率 45%) の生成物を得た。

【0369】

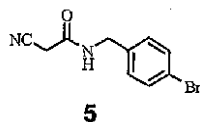
10

20

30

40

【化 8 8】



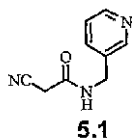
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.49 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.38 (bs, 1H), 4.44 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.42 (s, 2H).

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【 0 3 7 0】

10

【化 8 9 - 1】



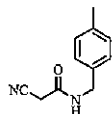
2-シアノ-N-ピリジン-3-
イルメチル-アセトアミド

【 0 3 7 1】

20

【化 8 9 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.53-8.48 (m, 2H), 7.65 (dt, $J'=7.8\text{Hz}$, $J''=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J'=7.8\text{Hz}$, $J''=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (bs, 1H), 4.47 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 2H).

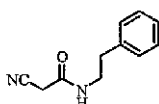


5.2

2-シアノ-N-(4-メチルベンジル)-アセトアミド

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.18 (m, 4H), 6.27 (bs, 1H), 4.44 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

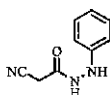


5.3

2-シアノ-N-フェニルアセトアミド

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.34 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 3H), 6.06 (bs, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.86 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H).

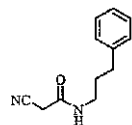


5.4

シアノ酢酸N'-フェニルヒドラジド

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): {rotamers} δ 7.93 (bs, 0.36H), 7.53-7.39 (m, 1.1H), 7.36-7.20 (m, 3.4H), 7.11-6.91 (m, 1.4H), 6.89-6.76 (m, 1.7H), 6.08 (m, 0.40H), 5.92 (m, 0.50H), 4.88 (m, 0.25H), 4.44 (m, 0.33H), 3.90 (s, 0.50H), 3.60 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.33 (s, 0.25H).



5.5

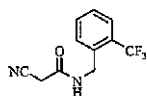
2-シアノ-N-(3-フェニルプロピル)-アセトアミド

40

【 0 3 7 2 】

【化 8 9 - 3】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.34-7.27 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.07 (bs, 1H), 3.34 (bq, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.68 (bt, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.90 (m, $J=7.5\text{Hz}$, 2H).

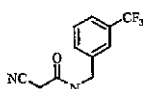


5.6

2-シアノ-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-アセトアミド

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.69 (bd, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 6.40 (bs, 1H), 4.67 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H).

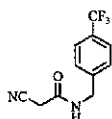


5.7

2-シアノ-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)-アセトアミド

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.62-7.47 (m, 4H), 6.49 (bs, 1H), 4.55 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.44 (s, 2H).

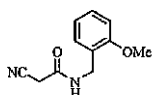


5.8

2-シアノ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-アセトアミド

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.62 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.48 (bs, 1H), 4.55 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.44 (s, 2H).



5.9

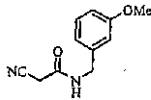
2-シアノ-N-(2-メトキシベンジル)-アセトアミド

40

【 0 3 7 3 】

【化 8 9 - 4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.35-7.23 (m, 2H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.80 (bs, 1H), 4.48 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.34 (s, 2H).

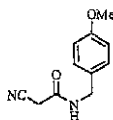


5.10

2-シアノ-N-(3-メトキシベンジル)-アセトアミド

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.30-7.25 (m, 1H), 6.89-6.81 (m, 3H), 6.36 (bs, 1H), 4.45 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (s, 2H).

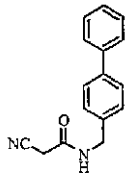


5.11

2-シアノ-N-(4-メトキシベンジル)-アセトアミド

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.22 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.26 (bs, 1H), 4.42 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (s, 2H).

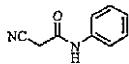


5.12

N-ビフェニル-4-イルメチル-2-シアノ-アセトアミド

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.62-7.55 (m, 4H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 6.40 (bs, 1H), 4.53 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 2H).



5.13

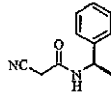
2-シアノ-N-フェニル-アセトアミド

40

【 0 3 7 4 】

【化 8 9 - 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.66 (bs, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 3.57 (s, 2H).

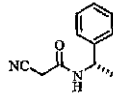


5.14

2-シアノ-N-(1-フェニル-エチル)-アセトアミド

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.41-7.23 (m, 5H), 6.24 (bs, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 1.55 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

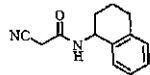


5.15

2-シアノ-N-(1-フェニル-エチル)-アセトアミド

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.41-7.23 (m, 5H), 6.24 (bs, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 1.55 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).



5.16

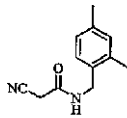
2-シアノ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-
ナフタレン-1-イル)-アセトアミド

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.28-7.09 (m, 4H), 6.26 (bs, 2H), 5.22-5.14 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.90-2.71 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 3H).

【 0 3 7 5 】

【化 8 9 - 6】

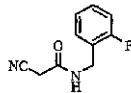


5.17

2-シアノ-N-(2,4-ジメチルベンジル)
-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.14-7.08 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.13 (bs, 1H),
4.44 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

10

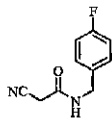


5.18

2-シアノ-N-(2-フルオロベンジル)-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40-7.27 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.45 (bs, 1H),
4.54 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 2H).

20

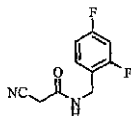


5.19

2-シアノ-N-(4-フルオロベンジル)-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.40 (bs, 1H),
4.45 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 2H).

30



5.20

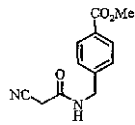
2-シアノ-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.38-7.29 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.51 (bs, 1H),
4.48 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 2H).

40

【 0 3 7 6 】

【化 8 9 - 7】

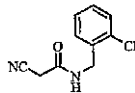


5.21

4 - [(2-シアノアセチルアミド) - メチル] -
安息香酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.03 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.46
(bs, 1H), 4.55 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.45 (s, 2H).

10

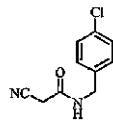


5.22

N - (2-クロロベンジル) - 2-シアノアセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 6.53 (bs, 1H),
4.58 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H).

20

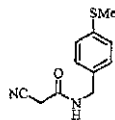


5.23

N - (4-クロロベンジル) - 2-シアノアセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36-7.30 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.20 (d,
 $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.43 (bs, 1H), 4.45 (d, $J=5.81\text{Hz}$, 2H), 3.42 (s, 2H).

30



5.24

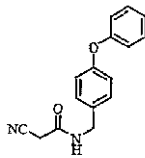
2-シアノ-N-(4-メチルスルファニルベンジル)
アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.26-7.18 (m, 4H), 6.34 (bs, 1H), 4.43 (d,
 $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

40

【 0 3 7 7 】

【化 8 9 - 8】

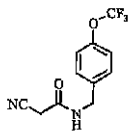


5.25

2-シアノ-N-(4-フェノキシベンジル)-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 4H), 6.35 (bs, 1H), 4.45 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.42 (s, 2H).

10

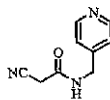


5.26

2-シアノ-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36-7.29 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.46 (bs, 1H), 4.48 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.42 (s, 2H).

20

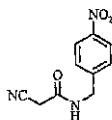


5.27

2-シアノ-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.61-8.51 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.99 (bs, 1H), 4.49 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.48 (s, 2H).

30



5.28

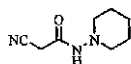
2-シアノ-N-(4-ニトロベンジル)-アセトアミド

40

【 0 3 7 8】

【化 8 9 - 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.23 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.55 (bs, 1H), 4.60 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.47 (s, 2H).

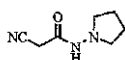


5.29

2-シアノ-N-ピペリジン-1-イルアセトアミド

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.51 (bs, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 2H), 1.81-1.54 (m, 6H).

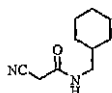


5.30

2-シアノ-N-ピロリジン-1-イルアセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.85 (bs, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.46-3.03 (bm, 2H), 2.78-2.22 (bm, 2H), 1.96-1.78 (m, 4H).

20

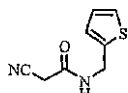


5.31

2-シアノ-N-シクロヘキシルメチルアセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.20 (bs, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.15 (bt, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.68 (m, 5H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.36-1.09 (m, 3H), 1.02-0.86 (m, 2H).

30



5.32

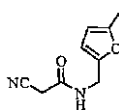
2-シアノ-N-チオフェン-2-イルメチルアセトアミド

40

【 0 3 7 9 】

【化 8 9 - 1 0】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.26 (dd, $J'=5.1\text{Hz}$, $J''=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.57 (bs, 1H), 4.64 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 2H).

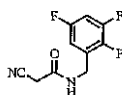


5.33

2-シアノ-N-(5-メチルフラン-2-イルメチル)
-アセトアミド

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.52 (bs, 1H), 6.14 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.93-5.88 (m, 1H), 4.40 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

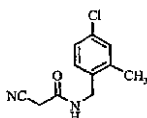


5.34

2-シアノ-N-(2, 3, 5-トリフルオロベンジル)
-アセトアミド

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.94-6.83 (m, 2H), 6.66 (bs, 1H), 4.53 (bd, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.44 (s, 2H).

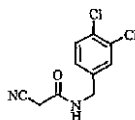


5.35

N-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-シアノ
-アセトアミド

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.22-7.13 (m, 3H), 6.28 (bs, 1H), 4.43 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).



5.36

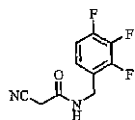
2-シアノ-N-(3, 4-ジクロロベンジル)-アセトアミド

40

【 0 3 8 0】

【化 8 9 - 1 1】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.37 (bs, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.87 (dd, $J'=8.1\text{Hz}$, $J''=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.02 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.20 (s, 2H).

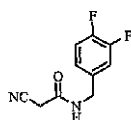


5.37

2-シアノ-N-(2, 3, 4-トリフルオロベンジル)
-アセトアミド

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.14-7.06 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.54 (bs, 1H), 4.51 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 2H).

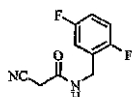


5.38

2-シアノ-N-(3, 4-ジフルオロベンジル)
-アセトアミド

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.19-7.08 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.46 (bs, 1H), 4.44 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 2H).

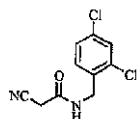


5.39

2-シアノ-N-(2, 5-ジフルオロベンジル) -アセトアミド

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.09-6.94 (m, 3H), 6.58 (bs, 1H), 4.50 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.42 (s, 2H).



5.40

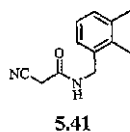
2-シアノ-N-(2, 4-ジクロロベンジル) -アセトアミド

40

【 0 3 8 1】

【化 8 9 - 1 2】

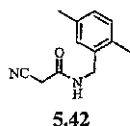
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.42 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.23 (m, 2H), 6.58 (bs, 1H), 4.53 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 2H).



2-シアノ-N-(2,3-ジメチルベンジル)-アセトアミド

10

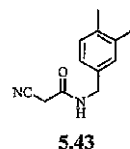
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.18-7.06 (m, 3H), 6.18 (bs, 1H), 4.49 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).



2-シアノ-N-(2,5-ジメチルベンジル)-アセトアミド

20

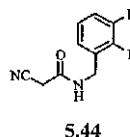
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.11-7.01 (m, 3H), 6.16 (bs, 1H), 4.44 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.40 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).



2-シアノ-N-(3,4-ジメチルベンジル)-アセトアミド

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.12 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (bs, 1H), 7.01 (dd, $J'=7.6\text{Hz}$, $J''=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.34 (bs, 1H), 4.40 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.38 (d, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).



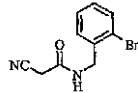
2-シアノ-N-(2,3-ジフルオロベンジル)-アセトアミド

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.19-7.0 (m, 3H), 6.46 (bs, 1H), 4.56 (dd, $J'=6.1\text{Hz}$, $J''=0.8\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 2H).

【 0 3 8 2】

【化 8 9 - 1 3】

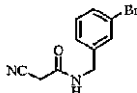


5.45

N-(2-ブロモベンジル) - 2-シアノアセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.48-7.41 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.45 (bs, 1H),
4.45 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 2H).

10

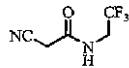


5.46

N-(3-ブロモベンジル) - 2-シアノアセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.58 (dd, $J'=8.1\text{Hz}$, $J''=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd,
 $J'=7.8\text{Hz}$, $J''=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dt, $J'=7.6\text{Hz}$, $J''=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dt,
 $J'=7.6\text{Hz}$, $J''=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.59 (bs, 1H), 4.56 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s,
2H).

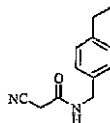
20



5.47

2-シアノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)
-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.38 (bs, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.48 (s, 2H).



5.48

2-シアノ-N-(4-エチルベンジル) - アセトアミド

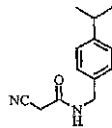
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.23-7.16 (m, 4H), 6.47 (bs, 1H), 4.42 (d, $J=5.6\text{Hz}$,
2H), 3.36 (s, 2H), 2.64 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.23 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H).

30

【 0 3 8 3】

40

【化 8 9 - 1 4】

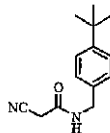


5.49

2-シアノ-N-(4-イソプロピル-ベンジル)-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.23-7.16 (m, 4H), 6.65 (bs, 1H), 4.39 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.90 (m, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.24 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H).

10

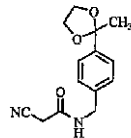


5.50

N-(4-第三級ブチル-ベンジル)-2-シアノ-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.37 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.59 (bs, 1H), 4.40 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.31 (s, 9H).

20

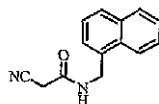


5.51

2-シアノ-N-[4-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-ベンジル]-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.48 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.37 (bs, 1H), 4.47 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.65 (s, 3H).

30



5.52

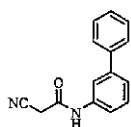
2-シアノ-N-ナフタレン-1-イルメチル-アセトアミド

40

【 0 3 8 4】

【化 8 9 - 1 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.98-7.83 (m, 3H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 6.27 (bs, 1H), 4.94 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 2H).

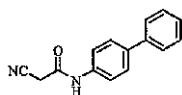


5.53

N-ビスフェニル-3-イル-2-シアノ-アセトアミド

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.75-7.33 (m, 10H), 3.59 (s, 2H).

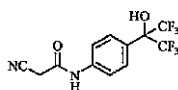


5.54

N-ビスフェニル-4-イル-2-シアノ-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.74-7.67 (bs, 1H), 7.63-7.55 (m, 6H), 7.44 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 3.59 (s, 2H).

20

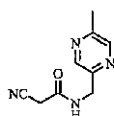


5.55

2-シアノ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニル]-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.59 (bs, 1H), 7.68-7.55 (m, 4H), 3.75 (s, 2H).

30



5.56

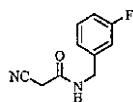
2-シアノ-N-(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.16 (bs, 1H), 4.61 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).

40

【 0 3 8 5】

【化 89 - 16】

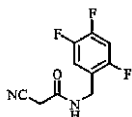


5.57

2-シアノ-N-(3-フルオロベンジル)-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36-7.29 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 3H), 6.54 (bs, 1H),
4.47 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 2H).

10



5.58

2-シアノ-N-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.25-7.17 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.50 (bs, 1H),
4.47 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 2H).

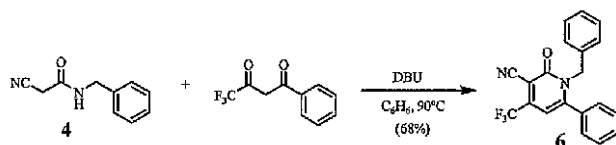
20

(実施例 6)

本実施例は、化合物 6 の調製を説明する。

【0386】

【化 90】

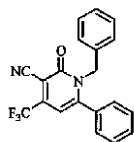


30

ベンジルシアノアセトアミド (0.2 g、1.2 mmol) を、ベンゼン 2.5 mL 中に、4,4,4-トリフルオロ-1-フェニル-1,3-ブタンジオン (0.24 g、1.2 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン (90 μL 、0.6 mmol) と混ぜ合わせた。その混合物を、90 で、12 時間攪拌した。この期間の後、この反応混合物を減圧中で蒸発させ、その残留物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、白色固形物として、289 mg (収率 68%) の生成物 6 を得た。

【0387】

【化 9 1 - 1】



6

1-ベンジル-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル
-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

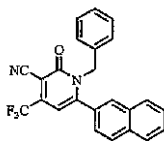
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H),
7.25-7.17 (m, 5H), 6.88 (dd, $J'=6.9\text{Hz}$, $J''=1.5\text{Hz}$, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.26
(s, 2H). MS (ES+): 355.2 (M+H).

10

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【 0 3 8 8 】

【化 9 1 - 1 A】

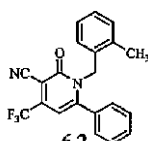


6.1

1-ベンジル-6-ナフタレン-2-イル-2-オキソ-4-
トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.92 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J=8.2\text{Hz}$,
1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 4H), 6.88 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.49
(s, 1H), 5.29 (s, 2H).

20



6.2

1-(2-メチルベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-
トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン
-3-カルボニトリル

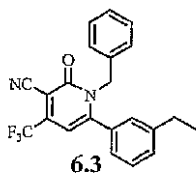
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.49 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.16-
7.05 (m, 5H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 1.93 (s, 3H).
MS(ES+): 369.0 (M+H)

30

40

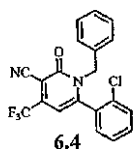
【 0 3 8 9 】

【化 9 1 - 2】



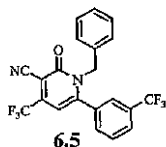
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.60 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H).

10



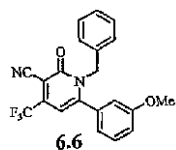
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.53 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.68 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H).

20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.80 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.81 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.21 (s, 2H).

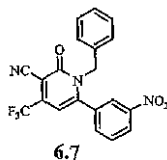
30



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).

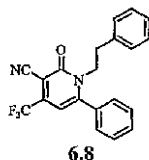
【 0 3 9 0 】

【化 9 1 - 2 A】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.38 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.81 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.23 (s, 2H).

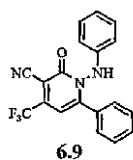
10



2-オキソ-1-フェネチル-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.60-7.54 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 2H). MS(ES⁺): 368.7 (M+H)

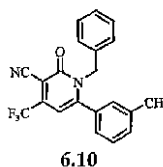
20



2-オキソ-6-フェニル-1-フェニルアミノ-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53 (bs, 1H), 7.5-7.44 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.60 (d, J=7.1Hz, 2H), 6.59 (s, 1H). MS(ES⁺): 356.0 (M+H)

30



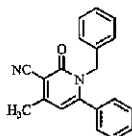
1-ベンジル-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

【 0 3 9 1 】

【化 9 1 - 3】

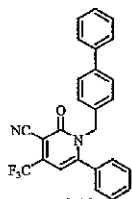
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.34 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.22 (m, 4H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 5.24 (bs, 2H), 2.32 (s, 3H). MS(ES+): 368.9 (M+H)



6.11

1-ベンジル-4-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

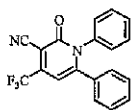
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.11 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.17 (bs, 2H), 2.47 (s, 3H).



6.12

1-ビフェニル-4-イルメチル-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.59-7.51 (m, 3H), 7.51-7.40 (m, 6H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.23 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.30 (s, 2H). MS (ES+): 453.0 (M+Na).



6.13

2-オキソ-1,6-ジフェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.35-7.27 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 4H), 6.56 (s, 1H). MS(ES+): 341.1 (M+H)

【 0 3 9 2 】

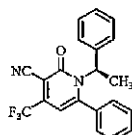
10

20

30

40

【化91-4】

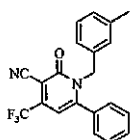


6.14

2-オキソ-6-フェニル-1-(1-フェニル-エチル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.6-7.39 (m, 5H), 7.34-7.20 (m, 3H), 7.15 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 1.95 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

10

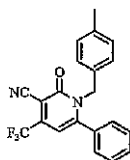


6.15

1-(3-メチル-ベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 369.1 (M+H)

20

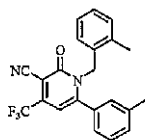


6.16

1-(4-メチル-ベンジル)-6-(1-メチレン-ブト-2-エニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.58-7.51 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.20 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

30



6.17

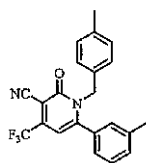
1-(2-メチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

【0393】

【化 9 1 - 5】

MS(ES+): 383.0 (M+H)

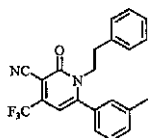


6.18

1-(4-メチルベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36-7.33 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.93 (bs, 1H), 6.79 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.20 (bs, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

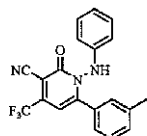


6.19

2-オキソ-1-フェネチル-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40-7.33 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).



6.20

2-オキソ-1-フェニルアミノ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

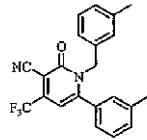
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.91-7.84 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.18 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.97 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.62-6.56 (m, 3H), 2.35 (s, 3H).

40

【 0 3 9 4】

【化 9 1 - 6】

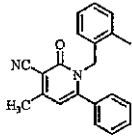


6.21

1-(3-メチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-
トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 383.0 (M+H)

10

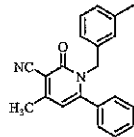


6.22

4-メチル-1-(2-メチル-ベンジル)-2-
オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-
3-カルボニトリル

MS(ES+): 315.0 (M+H)

20

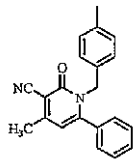


6.23

4-メチル-1-(3-メチル-ベンジル)-2-
オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-
3-カルボニトリル

MS(ES+): 315.1 (M+H)

30



6.24

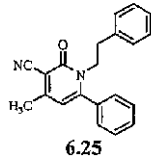
4-メチル-1-(4-メチル-ベンジル)-2-
オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-
3-カルボニトリル

MS(ES+): 315.0 (M+H)

40

【 0 3 9 5】

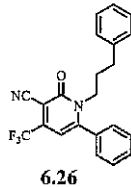
【化 9 1 - 6 A】



4-メチル-2-オキソ-1-フェネチル-6-フェニル-
1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 315.2 (M+H)

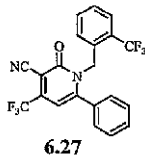
10



2-オキソ-6-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-4-
トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン
-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 383.3 (M+H)

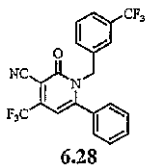
20



2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1-(2-
トリフルオロメチルベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン
-3-カルボニトリル

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.64-7.32 (m, 6H), 7.07 (d, J=6.8Hz, 2H),
6.93 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.37 (s, 2H).

30



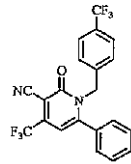
2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1-(3-
トリフルオロメチルベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン
-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 422.8 (M+H)

40

【 0 3 9 6 】

【化 9 1 - 7】

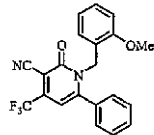


6.29

2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-
1-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 422.8 (M+H)

10

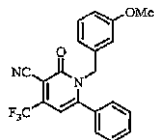


6.30

1-(2-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-6-
フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 383.3 (M+H)

20

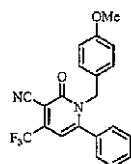


6.31

1-(3-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-6-
フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 384.9 (M+H)

30



6.32

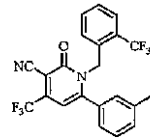
1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-6-
フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 385.3 (M+H)

40

【 0 3 9 7】

【化 9 1 - 8】

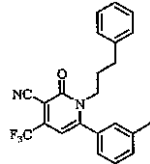


6.33

2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-
1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 459.2 (M+Na)

10

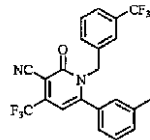


6.34

2-オキソ-1-(3-フェニル-プロピル)-6-m-
トリル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 397.0 (M+H)

20

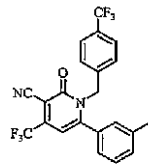


6.35

2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-
1-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 438.0 (M+H)

30



6.36

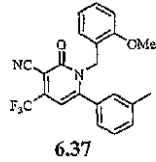
2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-
1-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 437.0 (M+H)

40

【 0 3 9 8】

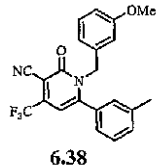
【化 9 1 - 9】



1-(2-メトキシベンジル)-2-オキソ-6-
m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 420.8 (M+Na)

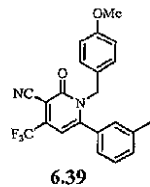
10



1-(3-メトキシベンジル)-2-オキソ-6-
m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 398.8 (M+H)

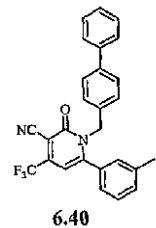
20



1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-6-
m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 421.0 (M+Na)

30



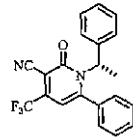
1-ビフェニル-4-イルメチル-2-オキソ-6-
m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 467.0 (M+Na)

40

【 0 3 9 9 】

【化 9 1 - 1 0】

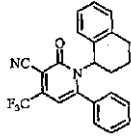


6.41

2-オキソ-6-フェニル-1-(1-フェニル-エチル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 369.3 (M+H)

10

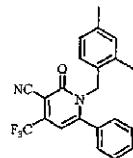


6.42

2-オキソ-6-フェニル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 395.0 (M+H)

20

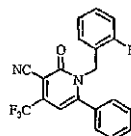


6.43

1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 405.2 (M+Na)

30



6.44

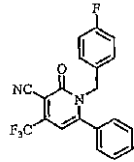
1-(2-フルオロ-ベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 373.0 (M+H)

40

【 0 4 0 0】

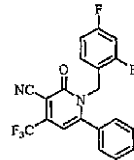
【化 9 1 - 1 1】



6.45
1 - (4-フルオロ-ベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 373.0 (M+H)

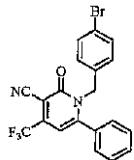
10



6.46
1 - (2, 4-ジフルオロ-ベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 390.8 (M+H)

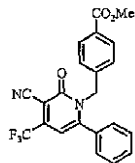
20



6.47
1 - (4-ブromo-ベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 435.0 (M+H)

30



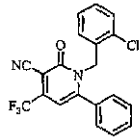
6.48
4 - (3-シアノ-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イルメチル) - 安息香酸メチルエステル

MS(ES+): 413.2 (M+H)

40

【 0 4 0 1】

【化 9 1 - 1 2】

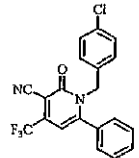


6.49

1 - (2-クロロベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 389.0 (M+H)

10

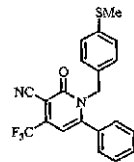


6.50

1 - (4-クロロベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 389.0 (M+H)

20

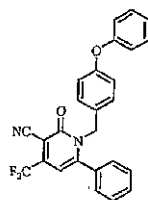


6.51

1 - (4-メチルスルファニルベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 423.0 (M+Na)

30



6.52

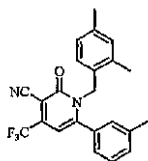
2-オキソ-1 - (4-フェノキシベンジル) - 6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【 0 4 0 2】

40

【化 9 1 - 1 3】

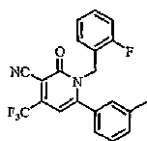
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H),
7.37-7.30 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.00-6.95 (m,
2H), 6.88-6.81 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 5.24 (s, 2H).



6.53

1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 6 - m -
トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン
- 3 - カルボニトリル

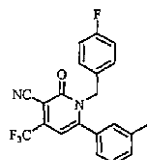
MS(ES+): 397.0 (M+H)



6.54

1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - 6 - m - トリル
- 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン
- 3 - カルボニトリル

MS(ES+): 387.0 (M+H)



6.55

1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - 6 - m - トリル - 4 -
トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン
- 3 - カルボニトリル

MS(ES+): 387.0 (M+H)

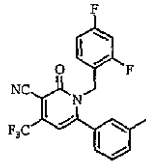
【 0 4 0 3】

10

20

30

【化 9 1 - 1 4】

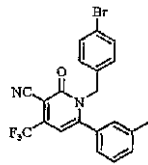


6.56

1 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-オキソ-
6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 405.0 (M+H)

10

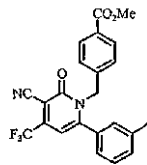


6.57

1 - (4-ブロモベンジル) - 2-オキソ-6-m-
トリル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 449.0 (M+H)

20

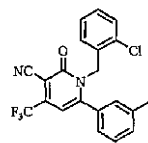


6.58

4 - (3-シアノ-2-オキソ-6-m-トリル-4-
トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イルメチル) -
安息香酸メチルエステル

MS(ES+): 427.2 (M+H)

30



6.59

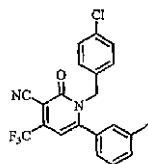
1 - (2-クロロベンジル) - 2-オキソ-6-m-
トリル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 403.0 (M+H)

40

【 0 4 0 4】

【化 9 1 - 1 5】

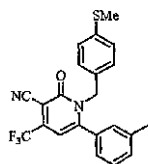


6.60

1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-6-*m*-
トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 402.8 (M+H)

10

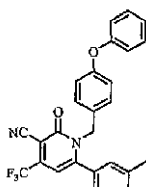


6.61

1-(4-メチルスルファニルベンジル)-2-オキソ-6-*m*-
トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-
3-カルボニトリル

MS(ES+): 437.2 (M+Na)

20

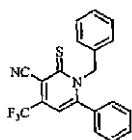


6.62

2-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-6-*m*-トリル-
4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン
-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40-7.30 (m, 4H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.05-
6.94 (m, 4H), 6.90-6.83 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

30



6.63

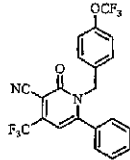
1-ベンジル-6-フェニル-2-チオキソ-4-
トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン
-3-カルボニトリル

MS(ES+): 370.9 (M+H)

40

【 0 4 0 5】

【化 9 1 - 1 6】

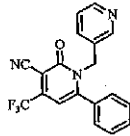


6.64

2-オキソ-6-フェニル-1-(4-トリフルオロメトキシ-
ベンジル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 439.2 (M+H)

10

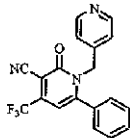


6.65

2-オキソ-6-フェニル-1-ピリジン-3-イルメチル
-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン
-3-カルボニトリル

MS(ES+): 355.8 (M+H)

20

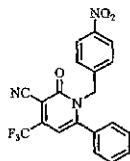


6.66

2-オキソ-6-フェニル-1-ピリジン-4-イルメチル
-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン
-3-カルボニトリル

MS(ES+): 355.8 (M+H)

30



6.67

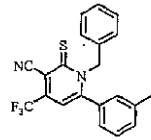
1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソ-6-フェニル
-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン
-3-カルボニトリル

MS(ES+): 400.0 (M+H)

40

【 0 4 0 6】

【化 9 1 - 1 7】

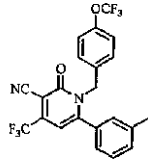


6.68

1-ベンジル-2-チオキソ-6-m-トリル-
4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 385.3 (M+H)

10

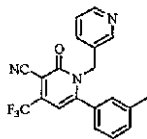


6.69

2-オキソ-6-m-トリル-1-(4-
トリフルオロメトキシ-ベンジル)-4-
トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 453.0 (M+H)

20

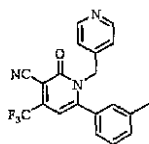


6.70

2-オキソ-1-ピリジン-3-イルメチル-
6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-
1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-
カルボニトリル

MS(ES+): 369.8 (M+H)

30



6.71

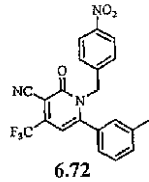
2-オキソ-1-ピリジン-4-イルメチル-
6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-
1, 2-ジヒドロ-ピリジン
-3-カルボニトリル

MS(ES+): 369.8 (M+H)

40

【 0 4 0 7】

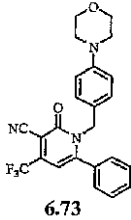
【化 9 1 - 1 8】



1-(4-ニトロ-ベンジル)-2-オキソ-6-m-
トリル)-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 414.0 (M+H)

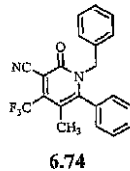
10



1-(4-モルホリン-4-イル-ベンジル)-2-
オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 440.2 (M+H)

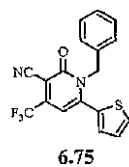
20



1-ベンジル-5-メチル-2-オキソ-6-フェニル-
4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-
3-カルボニトリル

MS(ES+): 369.0(M+H)

30



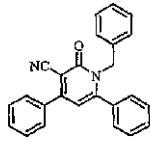
1-ベンジル-2-オキソ-6-チオフェン-2-イル
-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 383.0 (M+Na)

40

【 0 4 0 8】

【化 9 1 - 1 9】

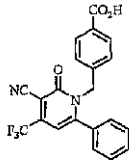


6.76

1-ベンジル-2-オキソ-4,6-ジフェニル-
1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 385.2 (M+Na)

10

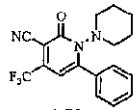


6.77

4-(3-シアノ-2-オキソ-6-フェニル-4-
トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-
イルメチル)-安息香酸

MS(ES+): 399.4 (M+H)

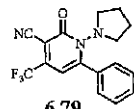
20



6.78

2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-
3',4',5',6'-テトラヒドロ-2H,2'H-
-[1,1']ピピリジル-3-カルボニトリル

MS(ES+): 348.0 (M+H)



6.79

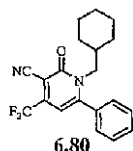
2-オキソ-6-フェニル-1-ピロリジン-1-
イル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 334.0 (M+H)

30

【 0 4 0 9】

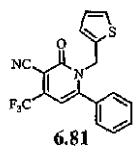
【化 9 1 - 2 0】



1-シクロヘキシルメチル-2-オキソ-6-フェニル-
4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン
-3-カルボニトリル

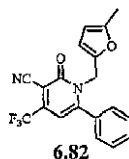
MS(ES+): 361.0 (M+H)

10



2-オキソ-6-フェニル-1-チオフェン-2-
イルメチル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

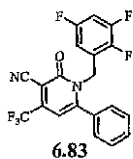
MS(ES+): 361.1 (M+H)



1-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-2-オキソ-
6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 381.0 (M+Na)

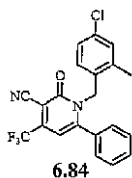
20



2-オキソ-6-フェニル-1-(2, 3, 5-
トリフルオロ-ベンジル)-4-トリフルオロメチル-
1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 409.2 (M+H)

30



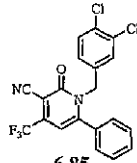
1-(4-クロロ-2-メチル-ベンジル)-2-オキソ-
6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

【 0 4 1 0】

【化 9 1 - 2 1】

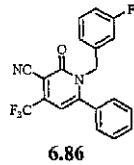
MS(ES+): 403.0 (M+H)



6.85
1 - (3, 4-ジクロロベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

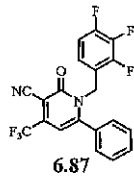
MS(ES+): 423.0 (M+H)



6.86
1 - (3-フルオロベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

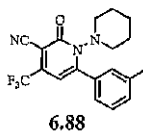
MS(ES+): 373.0 (M+H)



6.87
2-オキソ-6-フェニル-1 - (2, 3, 4-トリフルオロベンジル) - 4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 409.2 (M+H)



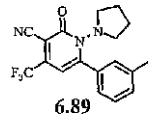
6.88
2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2H, 2'H-[1, 1']ピピリジル-3-カルボニトリル

40

MS(ES+): 362.0 (M+H)

【 0 4 1 1】

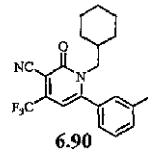
【化 9 1 - 2 2】



2-オキソ-1-ピロリジン-1-イル-6-m-
トリル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 348.0 (M+H)

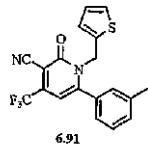
10



1-シクロヘキシルメチル-2-オキソ-6-m-
トリル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 375.0 (M+H)

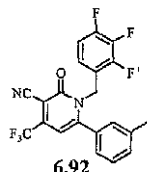
20



2-オキソ-1-チオフェン-2-イルメチル-6-m-
トリル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 375.0 (M+H)

30



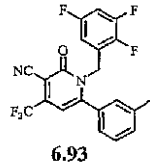
2-オキソ-6-m-トリル-1-(2, 3, 4-
トリフルオロベンジル)-4-トリフルオロメチル-
1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 423.0 (M+H)

【 0 4 1 2】

40

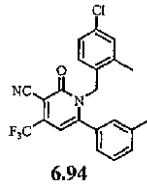
【化 9 1 - 2 3】



2-オキソ-6-m-トリル-1-(2,3,5-トリフルオロ-ベンジル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 423.0 (M+H)

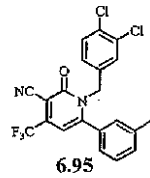
10



1-(4-クロロ-2-メチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 417.0 (M+H)

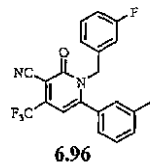
20



1-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 437.0 (M+H)

30



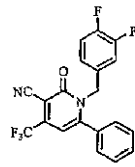
1-(3-フルオロ-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 387.0 (M+H)

【 0 4 1 3】

40

【化 9 1 - 2 4】

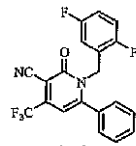


6.97

1 - (3, 4-ジフルオロベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 390.8 (M+H)

10

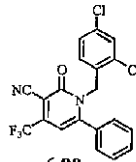


6.98

1 - (2, 5-ジフルオロベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 390.8 (M+H)

20

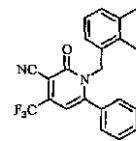


6.99

1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 423.0 (M+H)

30



6.100

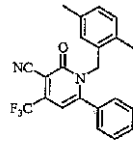
1 - (2, 3-ジメチルベンジル) - 2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 383.2 (M+H)

40

【 0 4 1 4】

【化 9 1 - 2 5】

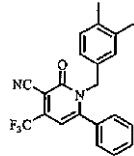


6.101

1-(2,5-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 383.0 (M+H)

10

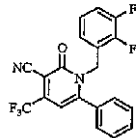


6.102

1-(3,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 383.2 (M+H)

20

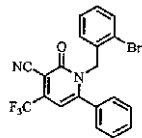


6.103

1-(2,3-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 391.0 (M+H)

30



6.104

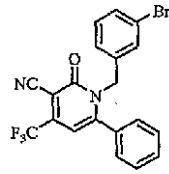
1-(2-ブロモベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 433.0 (M+H)

【 0 4 1 5】

40

【化 9 1 - 2 6】

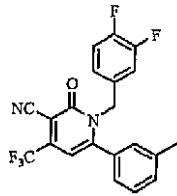


6.105

1-(3-ブロモベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 435.0 (M+H)

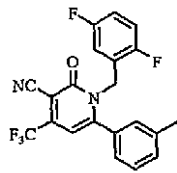


6.106

1-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 405.0 (M+H)

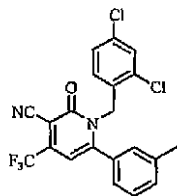


6.107

1-(2,5-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 405.0 (M+H)



6.108

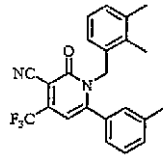
1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

40

MS(ES+): 437.2 (M+H)

【 0 4 1 6】

【化 9 1 - 2 7】

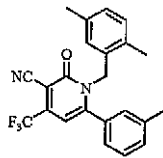


6.109

1-(2,3-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 397.0 (M+H)

10

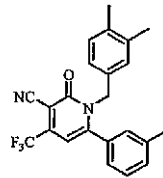


6.110

1-(2,5-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 397.0 (M+H)

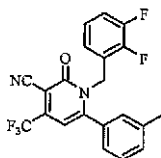


6.111

1-(3,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 397.0 (M+H)



6.112

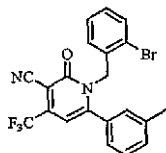
1-(2,3-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

40

MS(ES+): 405.0 (M+H)

【 0 4 1 7 】

【化 9 1 - 2 8】

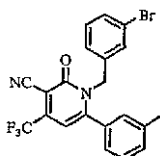


6.113

1-(2-ブロモベンジル)-2-オキソ
-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル
-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボ
ニトリル

10

MS(ES+): 449.1(M+H)

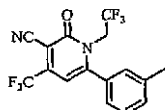


6.114

1-(3-ブロモベンジル)-2-オキソ
-6-m-トリル-4-トリフルオロメ
チル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
カルボニトリル

20

MS(ES+): 447.0 (M+H)

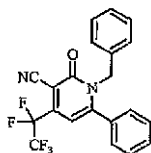


6.115

2-オキソ-6-m-トリル-1-(2, 2
-トリフルオロエチル)-4-トリフル
オロメチル-1, 2-ジヒドロピリジン-3
-カルボニトリル

30

MS(ES+): 347.0 (M+H)



6.116

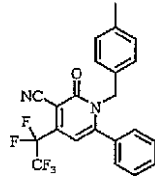
1-ベンジル-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6-フ
エニル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.58-7.52 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H),
7.26-7.16 (m, 5H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.26 (s, 2H).

【 0 4 1 8】

【化 9 1 - 2 9】

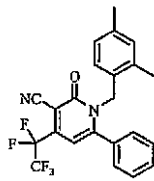


6.117

1-(4-メチル-ベンジル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル
-6-フェニル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 419.3 (M+H)

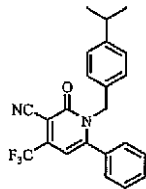


6.118

1-(2, 4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル
-6-フェニル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 433.3 (M+H)

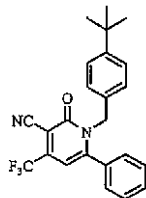


6.119

1-(4-イソプロピル-ベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-
トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 397.1 (M+H)



6.120

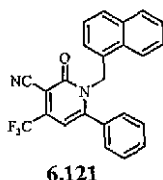
1-(4-第三級ブチル-ベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-
トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

MS(ES+): 411.4 (M+H)

【 0 4 1 9】

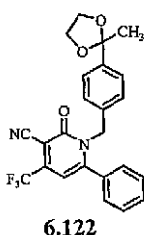
【化 9 1 - 3 0】



1-ナフタレン-1-イルメチル-2-オキソ-
6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1, 2-
ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.86 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.35 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.87 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.68 (s, 2H).

10

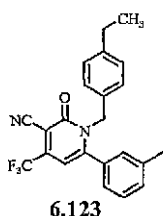


1-[4-(2-メチル-[1, 3]ジオキサラン-2-イル)-
ベンジル]-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロ
メチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.59-7.52 (m, 1H), 7.46 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).

20

30



1-(4-エチル-ベンジル)-2-オキ
ソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメ
チル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-
カルボニトリル

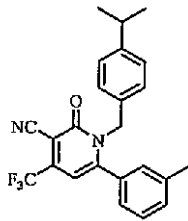
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36-7.31 (m, 2H), 7.06 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.91 (bs, 1H), 6.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.37 (s, 1H),

40

【 0 4 2 0】

【化 9 1 - 3 1】

5.21 (bs, 2H), 2.59 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.3Hz, 3H).

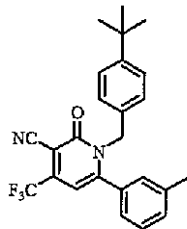


6.124

1-(4-イソプロピルベンジル)-2-オキソ-6-*m*-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES⁺): 411.4 (M+H)

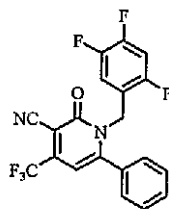


6.125

1-(4-第三級ブチルベンジル)-2-オキソ-6-*m*-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES⁺): 424.9 (M+H)



6.126

2-オキソ-6-フェニル-1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

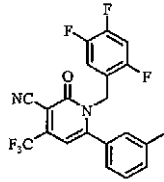
30

MS(ES⁺): 409.2 (M+H)

【 0 4 2 1】

40

【化 9 1 - 3 2】

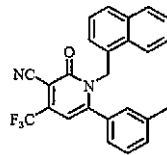


6.127

2-オキソ-6-m-トリル-1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 423.1 (M+H)

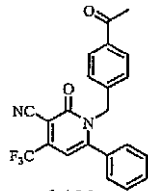


6.128

1-ナフタレン-1-イルメチル-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 419.2 (M+H)

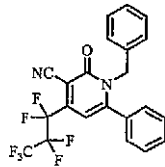


6.129

1-(4-アセチルベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 397.2 (M+H)



6.130

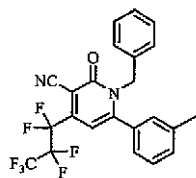
1-ベンジル-4-ヘプタフルオロプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

MS(ES+): 455.2 (M+H)

【 0 4 2 2 】

【化 9 1 - 3 3】

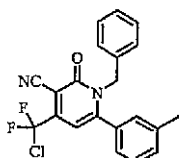


6.131

1-ベンジル-4-ヘptaフルオロプロピル-2-オキソ-6-m-
-トリル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 469.0 (M+H)

10

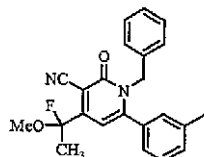


6.132

1-ベンジル-4-(クロロ-ジフルオロメチル)-2-オキソ-6-m-
-トリル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 385.2 (M+H)

20

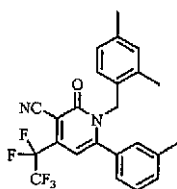


6.133

1-ベンジル-4-(1-フルオロ-1-メトキシ-エチル)-2-オキ
ソ-6-m-トリル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.02-
6.88 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).



6.135

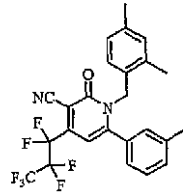
1-(2, 4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル
-6-m-トリル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

MS(ES+): 447.3 (M+H)

【 0 4 2 3】

【化 9 1 - 3 4】

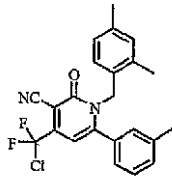


6.136

1-(2,4-ジメチルベンジル)-4-ヘプタフルオロプロピル-2-オキソ
-6-m-トリル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 497.2 (M+H)

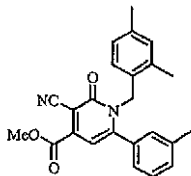


6.137

4-(クロロジフルオロメチル)-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 413.1 (M+H)

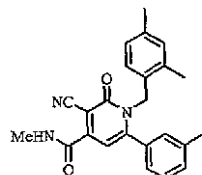


6.138

3-シアノ-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸メチルエステル

30

MS(ES+): 387.1 (M+H)



6.139

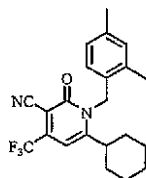
3-シアノ-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸メチルアミン

40

MS(ES+): 386.1 (M+H)

【 0 4 2 4】

【化 9 1 - 3 5】

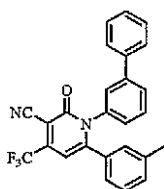


6.140

6-シクロヘキシル-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 389.3 (M+H)

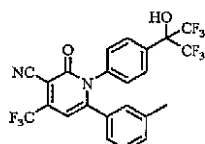


6.141

1-ビフェニル-3-イル-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 431.0 (M+H)

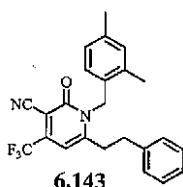


6.142

2-オキソ-6-m-トリル-1-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 521.2 (M+H)



6.143

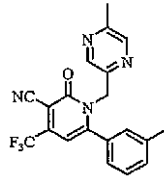
1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-フェネチル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

MS(ES+): 411.4 (M+H)

【 0 4 2 5】

【化 9 1 - 3 6】

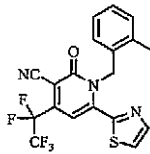


6.144

1-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)-2-
オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル
-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 385.1 (M+H)

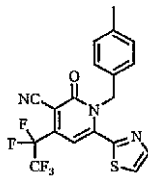


6.145

1-(2-メチルベンジル)-2-オキソ-4-
ペンタフルオロエチル-6-チアゾール-2-
イル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニ
トリル

20

MS(ES+): 426.0 (M+H)

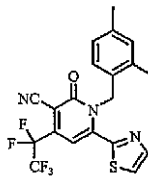


6.145

1-(4-メチルベンジル)-2-オキソ
-4-ペンタフルオロエチル-6-チアゾ
ール-2-イル-1,2-ジヒドロピリジン
-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 426.1 (M+H)



6.146

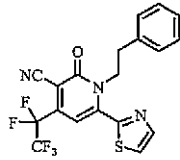
1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-
4-ペンタフルオロエチル-6-チアゾール-2-
イル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニ
トリル

40

MS(ES+): 440.2 (M+H)

【 0 4 2 6】

【化 9 1 - 3 7】

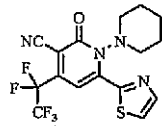


6.147

2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-1-フェネチル-6-チアゾール
-2-イル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 426.0 (M+H)

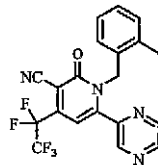


6.148

2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6
-チアゾール-2-イル-3', 4', 5', 6
'-テトラヒドロ-2H, 2'H-[1, 1']ピ
ピリジニル3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 404.9 (M+H)

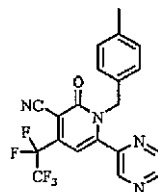


6.149

1-(2-メチルベンジル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6-ピ
ピラジニ-2-イル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 421.1 (M+H)



6.150

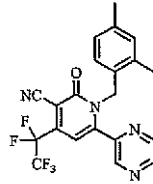
1-(4-メチルベンジル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6-ピ
ピラジニ-2-イル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

MS(ES+): 421.0 (M+H)

【 0 4 2 7】

【化 9 1 - 3 8】

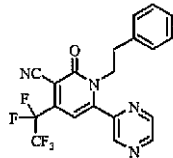


6.151

1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-
6-ピラジン-2-イル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 435.3 (M+H)

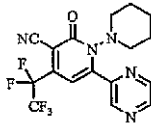


6.152

2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-1-フェニル-6-ピラジン
-2-イル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 421.1 (M+H)

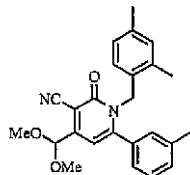


6.153

2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6-
-ピラジン-2-イル-3',4',5',6'-
-テトラヒドロ-2H,2'H-[1,1']ピピ
リジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 400.3 (M+H)



6.154

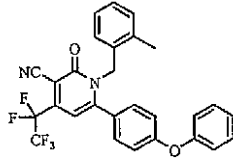
4-ジメトキシメチル-1-(2,4-ジメチル
-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-
1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリ
ル

40

MS(ES+): 402.9 (M+H)

【 0 4 2 8】

【化 9 1 - 3 9】

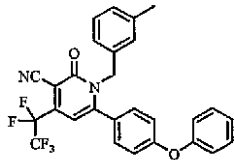


6.155

1-(2-メチルベンジル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES⁺): 511.1 (M+H)

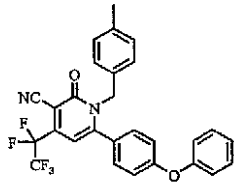


6.156

1-(3-メチルベンジル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES⁺): 511.3 (M+H)

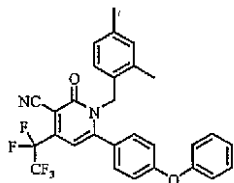


6.157

1-(4-メチルベンジル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES⁺): 510.9 (M+H)



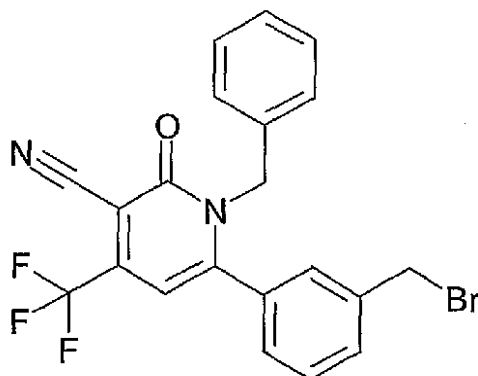
6.158

1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

40

【 0 4 2 9】

【化 9 1 - 4 0】

MS(ES⁺): 525.4 (M+H)

6.159

1-ベンジル-6-(3-ブロモメチルフェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-
ピリジン-3-カルボニトリル

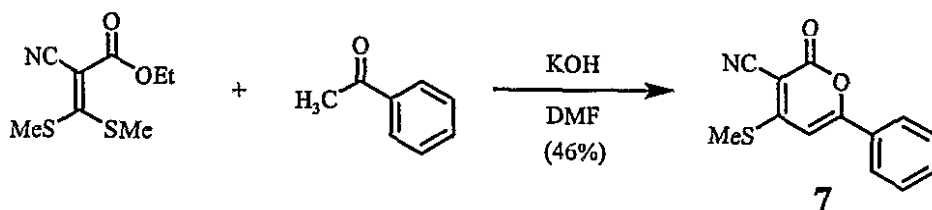
¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.56 (m), 7.45 (m, 1 H), 7.25 (m, 3 H), 7.15 (m, 2 H), 6.88 (m, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H).

(実施例 7)

本実施例は、化合物 7 の調製を説明する。

【0 4 3 0】

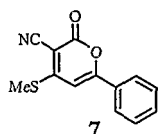
【化 9 2】



丸底フラスコ内にて、DMF (100 mL) 中で、3,3-ビス(メチルチオ)-2-シアノアクリル酸エチルエステル (2.0 g、9.2 mmole - TCI America) をアセトフェノン (1.1 mL、9.4 mmole) と混ぜ合わせた。次いで、この攪拌混合物に、室温で、水酸化カリウム (1.0 g、17.8 mmole) を加え、その反応混合物を、この温度で、12 時間攪拌した。この期間の後、この反応物を氷水 150 mL と混ぜ合わせ、その混合物を 2 時間攪拌した。得られた不均一混合物を真空濾過し、その黄色濾過ケーキを水で洗浄し、そして乾燥して、黄色固形物として、1.04 g (収率 46%) を得た。

【0 4 3 1】

【化 9 3】



¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.88 (dt, J'=7.0Hz, J''=1.5Hz, 2H), 7.6-7.49 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 2.73 (s, 3H).

10

20

30

40

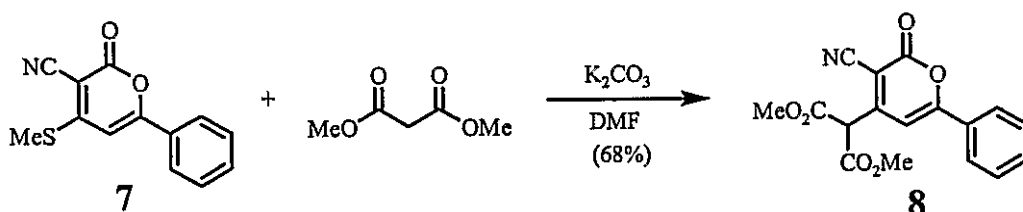
50

(実施例 8)

本実施例は、化合物 8 の調製を説明する。

【0432】

【化94】



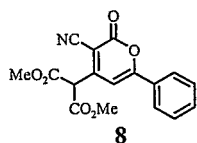
10

4 - メチルスルファニル - 2 - オキシ - 6 - フェニル - 2 H - ピラン - 3 - カルボニトリル 7 (0 . 1 1 g , 0 . 4 6 m m o l e) を、無水 T H F (2 . 3 m L) 中にて、マロン酸ジメチル (0 . 1 1 m L , 0 . 9 6 m m o l e) および炭酸カリウム (0 . 1 6 g , 1 . 2 m m o l e) と混ぜ合わせた。その反応物を、室温で、12 時間攪拌した。この期間の後、その混合物を水および 1 N H C l と混ぜ合わせて (p H < 6 に調節し)、そして E t O A c (2 × 3 0 m L) で抽出した。次いで、得られた有機層を飽和 N a C l で洗浄し、そして無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥した。その E t O A c 層を減圧中で蒸発させて、粗生成物を得、これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーを使用して精製して、黄色固形物として、生成物 0 . 1 0 3 g (収率 6 8 %) を得た。

20

【0433】

【化95】



¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.90 (dt, J'=7.1Hz, J''=1.8Hz, 2H), 7.60-7.49

(m, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.86 (s, 6H).

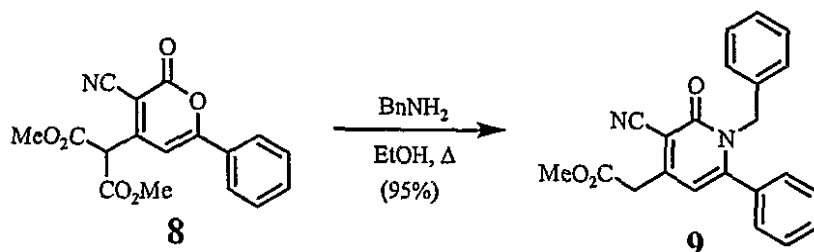
30

(実施例 9)

本実施例は、化合物 9 の調製を説明する。

【0434】

【化96】



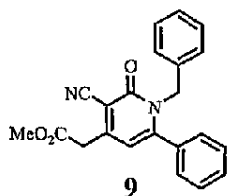
40

ネジキャップ付きバイアル内で、2 - (3 - シアノ - 2 - オキシ - 6 - フェニル - 2 H - ピラン - 4 - イル) - マロン酸ジメチルエステル 8 (2 6 m g , 0 . 0 7 9 m m o l e) を、ベンジルアミン (1 0 μ L , 0 . 0 9 2 m m o l e) およびエタノール 1 . 0 m L と混ぜ合わせた。その混合物を 8 0 まで加熱し、この温度で、2 時間攪拌した。この期間の後、この混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン) で直接的に精製して、ベージュ色固形物として、2 7 m g (収率 9 5 %) を得た。

【0435】

50

【化 9 7】



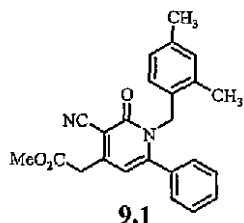
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.5-7.44 (m, 1H), 7.38 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.15 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 2H). MS (ES⁺): 358.8 (M+H).

10

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【 0 4 3 6】

【化 9 8】



20

[3-シアノ-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル]-酢酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.28-7.20 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.62 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

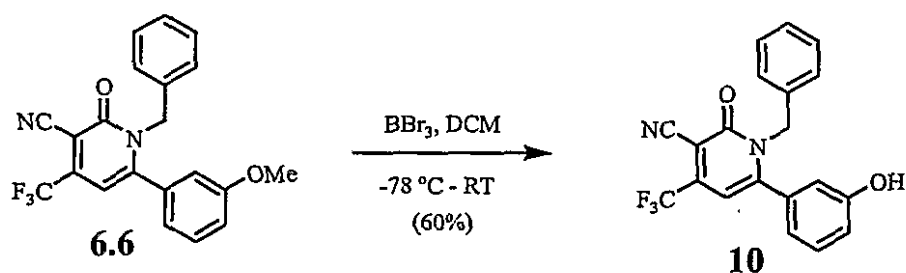
30

(実施例 1 0)

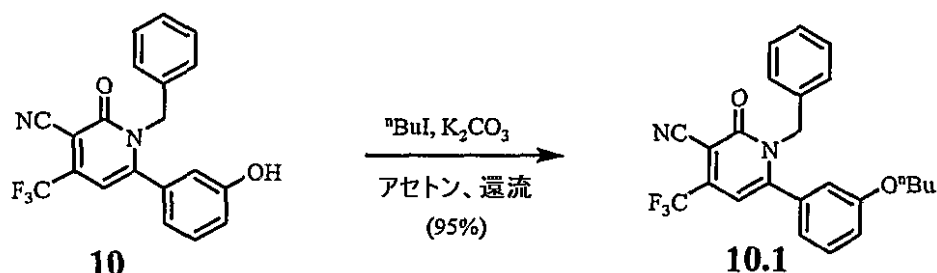
本実施例は、化合物 1 0 . 1 の調製を説明する。

【 0 4 3 7】

【化 9 9】



10



20

三臭化ホウ素 (4.5 mL、47.9 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液を、-78 で、窒素下にて、1-ベンジル-3-シアノ-6-(3-メトキシフェニル)-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン (6.6) (8.37 g、21.8 mmol) の無水 THF (62 mL) 溶液に加えた。その混合物を激しく攪拌し、そして一晩にわたって、室温まで温めた。次いで、この混合物を氷/水で 0 まで冷却し、それを、少しずつ、MeOH (100 mL) に加えた。この混合物を、室温で、1時間攪拌し、そして減圧中で濃縮した。その残留物をジクロロメタンに溶解し、そして 1N NaOH を加えることにより、pH 7 に中和した。その有機層を水で洗浄し、分離し、そして無水 MgSO₄ で乾燥した。このジクロロメタンを減圧中で濃縮した。得られた粗生成物を

30

【0438】

1-ベンジル-3-シアノ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン (10) (98 mg、0.27 mmol) のアセトン 4 mL 溶液に、1-ヨードブタン (59 mg、0.32 mmol) および K₂CO₃ (41 mg、0.32 mmol) を加えた。その混合物を攪拌し、一晩、加熱還流した。その塩を濾過で除去し、そして減圧中で溶媒を濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラ

40

【0439】

【化 100】

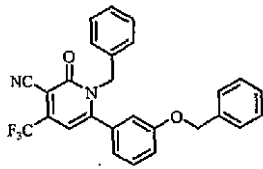
¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

50

【 0 4 4 0 】

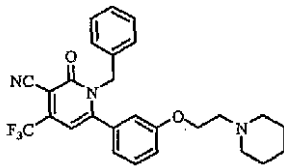
【 化 1 0 1 - 1 】



10.2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.44 - 7.33 (m, 6H), 7.26 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.68 (s, 2H).

10



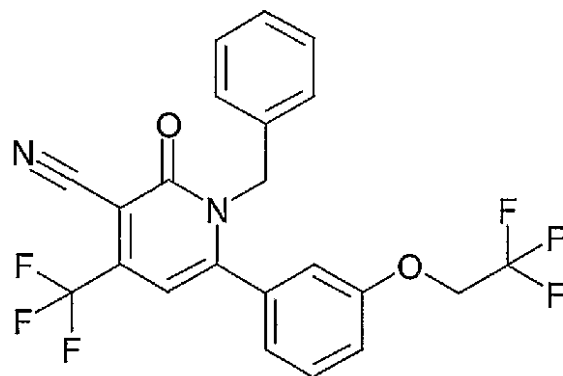
10.3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.34 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.48 (m, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

20

【 0 4 4 1 】

【化101-2】

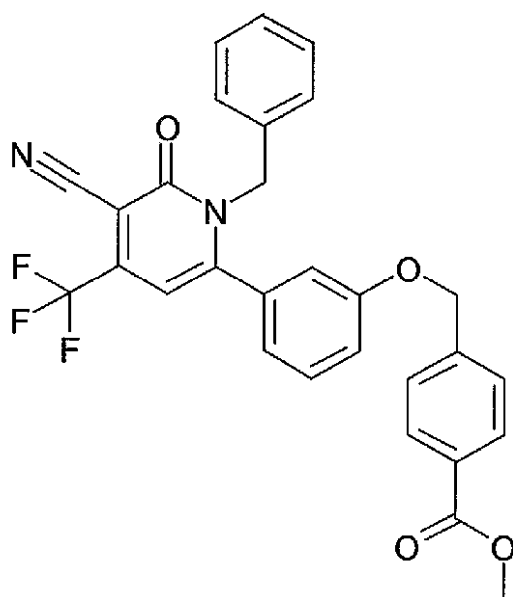


10.4

1-ベンジル-2-オキソ-6-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-
1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル ¹H-

NMR (CDCl₃): δ7.45 (m, 1 H), 7.25 (m, 4 H), 7.01 (m, 1 H), 6.88 (m, 3 H), 6.40 (s, 1 H), 5.33 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H).

10



10.5

4-[3-(1-ベンジル-5-シアノ-6-オキソ-4-トリフルオロエチル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-
イル)-フェノキシメチル]-安息香酸メチルエステル ¹H-

NMR (CDCl₃): δ8.06 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.26 (m, 4 H), 7.11 (m, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 6.66 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H)..

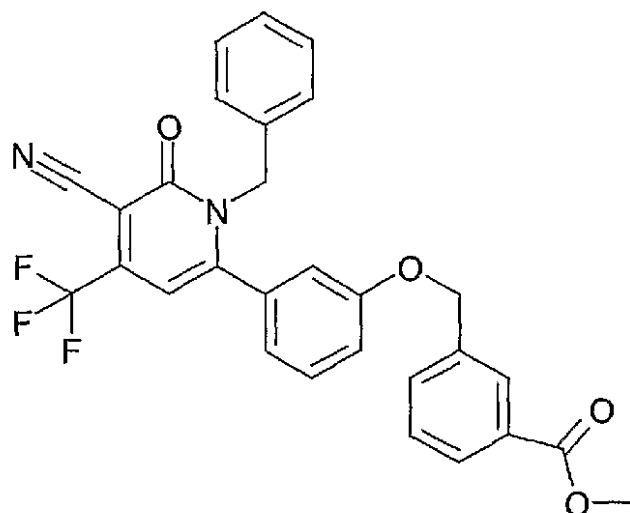
20

30

40

【0442】

【化101-3】



10.6

3-[3-(1-ベンジル-5-シアノ-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-フェノキシメチル]-安息香酸メチルエステル

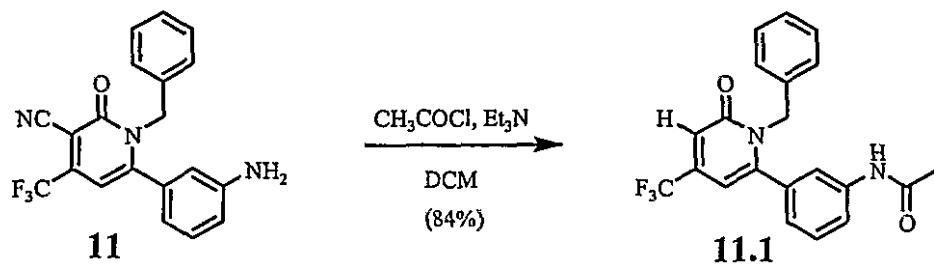
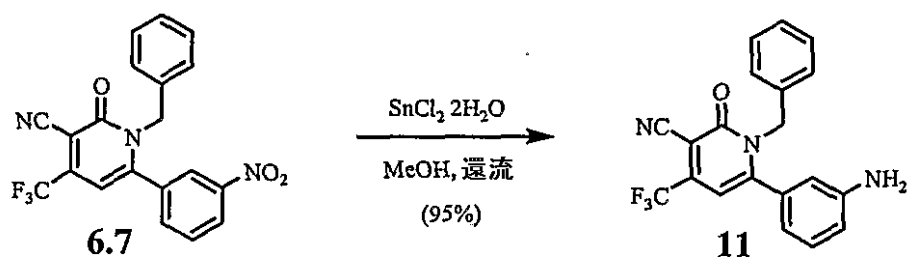
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.03 (m, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H).

(実施例11)

本実施例は、化合物11.1の調製を説明する。

【0443】

【化102】



1-ベンジル-3-シアノ-6-(3-ニトロフェニル)-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン(6.7)(200mg、0.50mmol)のMeOH(5mL)溶液に、塩化第一スズ(II)二水和物(565mg、2.5mmol)を加えた。その混合物を攪拌し、そして3時間にわたって、還流状態まで加熱した。次いで、この混合物を減圧中で濃縮した。その残留物を、酢酸エチルおよび5%NaHCO₃水溶液の

10

20

30

40

50

混合物に取り込んだ。この混合物を1時間攪拌し、その有機層を分離し、その水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥し、そして減圧中で濃縮した。粗生成物(11)は、その¹H NMRスペクトルを分析することにより、比較的純粋であり、さらに精製することなく、次の反応に使用した。

【0444】

6-(3-アミノフェニル)-1-ベンジル-3-シアノ-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン(11)(74 mg、0.20 mmol)のジクロロメタン2 mL溶液に、塩化アセチル(48 mg、0.6 mmol)およびトリエチルアミン(81 mg、0.64 mmol)を加えた。その混合物を一晩還流した。この塩を濾過により除去し、そして減圧中で溶媒を除去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(60% EtOAc / ヘキサン)で精製して、黄色オイル(69 mg、収率84%)として、11.1を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 7.57(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.23(m, 3H), 6.90(m, 2H), 6.85(m, 1H), 6.41(s, 1H), 5.27(s, 2H), 2.19(s, 3H)。

10

【0445】

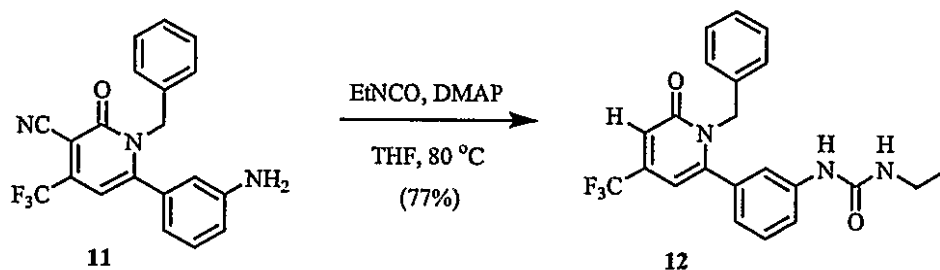
(実施例12)

本実施例は、化合物12の調製を説明する。

【0446】

【化103】

20



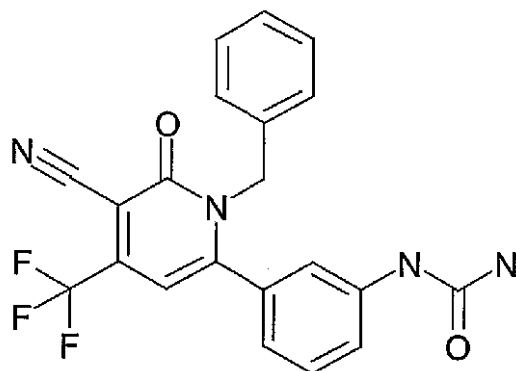
6-(3-アミノフェニル)-1-ベンジル-3-シアノ-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン(11)(94 mg、0.26 mmol)の無水THF(2 mL)溶液に、イソシアン酸エチル(90 mg、1.3 mmol)およびDMAP(6 mg、0.05 mmol)を加えた。その混合物を一晩還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧中で濃縮し、その残留物をカラムクロマトグラフィー(50% EtOAc / ヘキサン)で精製して、黄色固形物(77 mg、収率77%)として、12を得た。

30

【0447】

【化104】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.44 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (m, 4H), 6.89 (m, 3H), 6.69 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.28 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).



[3-(1-ベンジル-5-シアノ-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-尿素

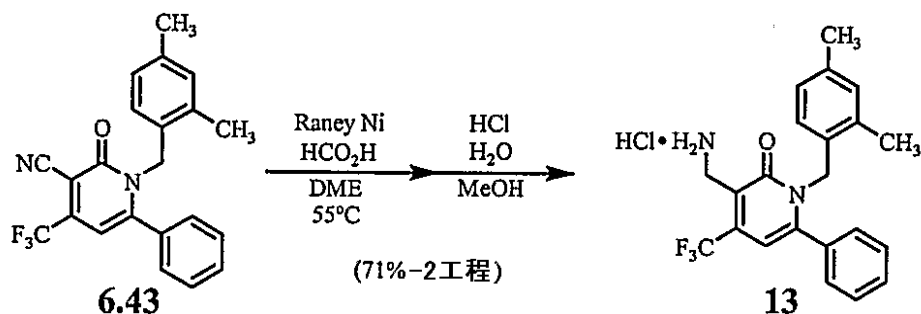
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.20 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.23 (s, 2H).

(実施例13)

本実施例は、化合物13の調製を説明する。

【0448】

【化105】



100 mLのフラスコ内に、Raney (登録商標) 型 Alloy (アルミニウム - ニッケル触媒、Aldrich, 2.0 g)、磁気攪拌棒および 2N NaOH 溶液 (20 mL) を入れた。このフラスコを、室温で、水浴に浸し、その混合物を、45 分間にわたって、激しく攪拌した (発泡した)。別の西洋ナシ形フラスコに、1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 6.43 (100 mg, 0.26 mmol) を入れ、これを、ギ酸 (5 mL) およびエチレングリコールジメチルエーテル (DME、1.0 mL) に溶解した。Raney 活性化が完結した後、この水酸化物混合物 (不均一) を慎重にデカントし、水で洗浄し、引き続いて、デカントして、残留水酸化ナトリウムを除去した。ピペットを使用して、活性化 Raney から過剰の水を除去した。このニトリル溶液を、室温で、攪拌している Raney に慎重に加え、そして混合物を、3 時間にわたって、55 まで加熱した。この期間の後、その反応混合物をセリット (MeOH 洗浄物と共に) で濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残留物を酢酸エチルに吸収し、そして 5

10

20

30

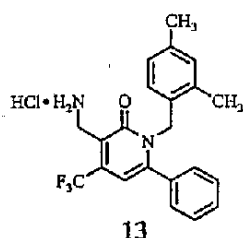
40

50

0% (v/v) NH_4OH (3 x 20 mL) 水溶液およびブラインで洗浄した。得られた EtOAc 溶液を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして減圧中で濃縮して、黄色残留物として、粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~10% MeOH / DCM) を使用して精製して、黄色残留物として、その遊離塩基を得た。この遊離塩基を 2N HCl / MeOH と混ぜ合わせ、そして蒸発させて、その塩酸塩を得た。この塩を脱イオン水に溶解し、そして凍結乾燥して、黄色がかった粉末として、79 mg (収率 71%) の生成物 13 を得た。

【0449】

【化106】



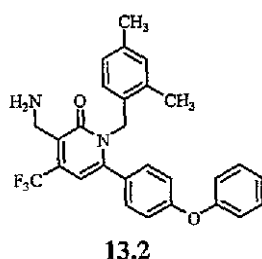
(3-アミノエチル-1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン塩酸塩)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (d_6 -DMSO) 8.38 (bs, 3H), 7.47 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.65 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.02 (bs, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). MS(ES⁺): 386.9 (M+H)

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0450】

【化107】



(3-アミノメチル-1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-(4-フェノキシフェニル)-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン)

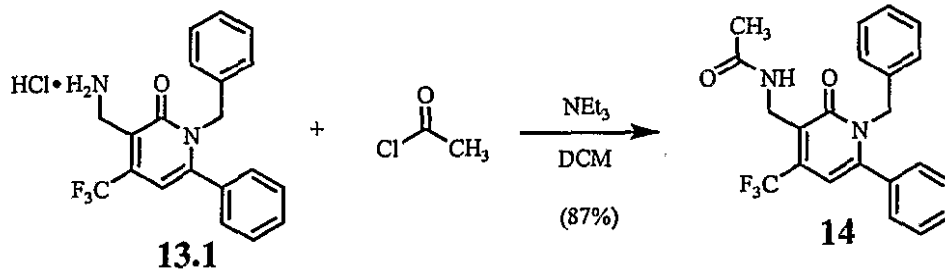
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.20-7.14 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 5H), 6.94-6.87 (m, 5H), 6.58 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

(実施例14)

本実施例は、化合物14の調製を説明する。

【0451】

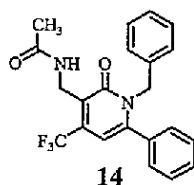
【化108】



丸底フラスコ内にて、無水DCM(5mL)中で、3-アミノメチル-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン塩酸塩13.1(15mg、0.039mmole)を塩化アセチル(5μL、0.070mmole)およびトリエチルアミン(12μL、0.086mmole)と混ぜ合わせた。この混合物を、室温で、10時間攪拌し、そして減圧中で蒸発させて、黄色残留物として、粗生成物を得た。この粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(0~30%EtOAc/ヘキサン)を使用して精製して、白色固形物として、15mg(収率87%)の14を得た。

【0452】

【化109-1】



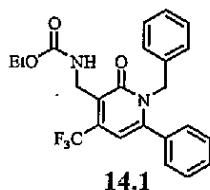
N-(1-ベンジル-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-アセトアミド

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50-7.43 (m, 1H), 7.38 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.21 (bs, 2H), 4.62 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.97 (s, 3H).
 MS(ES⁺): 401.2 (M+H)

以下の化合物は、上記と同じ様式で調製された。

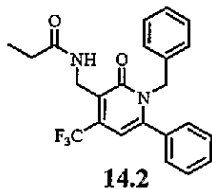
20



(1-ベンジル-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-カルバミン酸エチルエステル

30

MS(ES⁺): 431.1 (M+H)



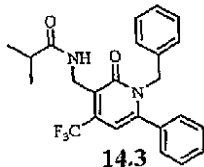
N-(1-ベンジル-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-プロピオンアミド

40

MS(ES⁺): 415.2 (M+H)

【0453】

【化109-2】

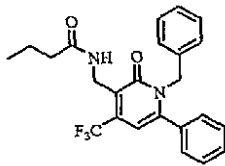


14.3

N-(1-ベンジル-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-イソブチルアミド

MS(ES⁺): 429.3 (M+H)

10

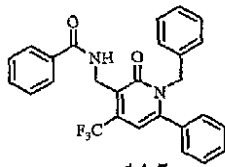


14.4

N-(1-ベンジル-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-ブチルアミド

20

MS(ES⁺): 429.2 (M+H)

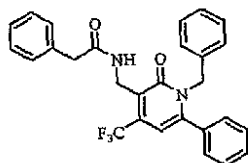


14.5

N-(1-ベンジル-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-ベンズアミド

30

MS(ES⁺): 463.2 (M+H)



14.6

N-(1-ベンジル-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-2-フェニルアセトアミド

40

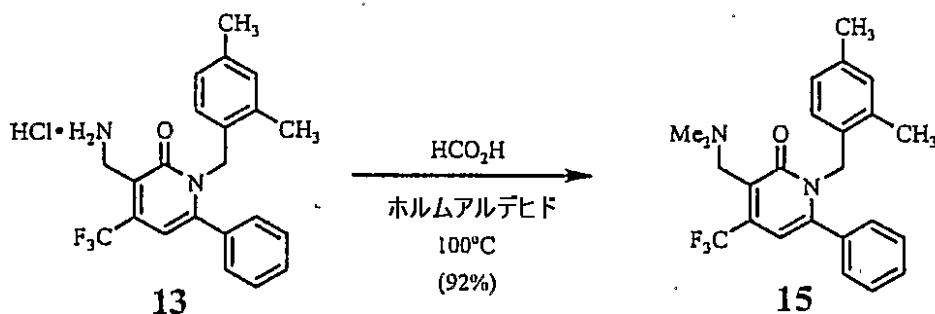
MS(ES⁺): 477.1 (M+H)

(実施例15)

本実施例は、化合物15の調製を説明する。

【0454】

【化110】



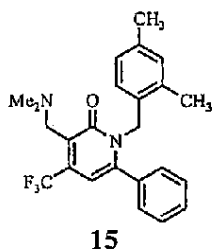
10

無水ホルムアルデヒド 3.0 mL (37重量%水溶液) 中にて、3-アミノメチル-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン塩酸塩 13 (39 mg, 0.092 mmol) をギ酸 (96%, 1.0 mL) と混ぜ合わせ、その混合物を、100 で、16時間攪拌した。この期間の後、この混合物を飽和 NaHCO_3 溶液 (20 mL) に注ぎ、これを、大量の Et_2O で抽出した。合わせたエーテル層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして減圧中で蒸発させて、黄色がかった残留物として、粗生成物を得た。この粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM w/o. 1% ジエチルアミン) を使用して精製して、黄色がかった残留物として、35 mg (収率92%) の 15

20

【0455】

【化111-1】



30

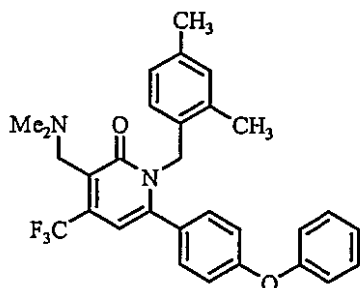
(3-ジメチルアミノメチル-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.43-7.37 (m, 1H), 7.31 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.89 (bd, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.85 (bs, 1H), 6.56 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). $\text{MS}(\text{ES}^+)$: 415.4 ($\text{M}+\text{H}$)

40

【0456】

【化 1 1 1 - 2】



15.1

3-ジメチルアミノメチル-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-(4-フェノキシフェニル)-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン

10

MS(ES+): 507.2 (M+H)

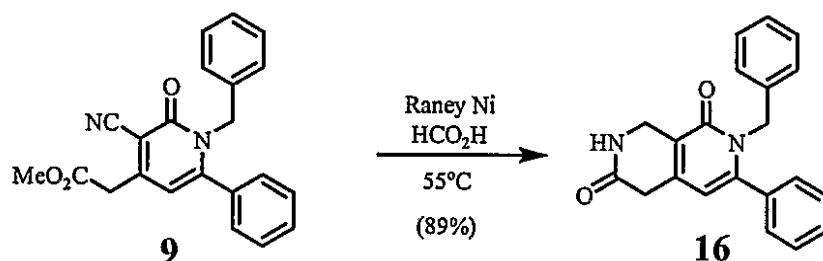
(実施例 16)

本実施例は、化合物 16 の調製を説明する。

【0457】

【化 1 1 2】

20



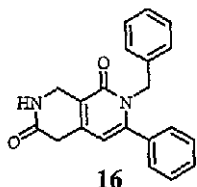
30

100 mL のフラスコ内に、Raney (登録商標) 型 Alloy (アルミニウム - ニッケル触媒、Aldrich, 4.0 g)、磁気攪拌棒および 2 N NaOH 溶液 (50 mL) を入れた。このフラスコを、室温で、水浴に浸し、その混合物を、45 分間にわたって、激しく攪拌した (発泡した)。別の西洋ナシ形フラスコに、[3-シアノ-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-酢酸メチルエステル 9 (183 mg, 0.46 mmol) を入れ、これを、ギ酸 (8 mL) に溶解した。Raney Ni 活性化が完結した後、この水酸化物混合物 (不均一) を慎重にデカントし、水で洗浄し、引き続いて、デカントして、残留水酸化ナトリウムを除去した。ピペットを使用して、活性化 Raney Ni から過剰の水を除去した。このニトリル溶液を、室温で、攪拌している Raney Ni に慎重に加え、そして混合物を、90 分間にわたって、55 °C まで加熱した。この期間の後、その反応混合物をセリット (MeOH 洗浄物と共に) で濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残留物を EA に吸収し、そして 50% (v/v) NH₄OH (3 × 20 mL) 水溶液およびブラインで洗浄した。得られた EA 溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、そして減圧中で濃縮して、黄色残留物として、0.151 g (収率 89%) の 16 を得た。

40

【0458】

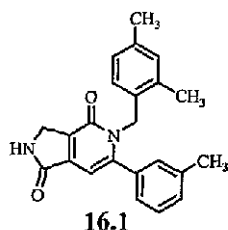
【化 1 1 3】



2-ベンジル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-2H
5H-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.48-7.41 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.20-7.09 (m, 5H), 6.95-6.89 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.84 (bs, 1H), 5.20 (bs, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 2.81 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H). $\text{MS}(\text{ES}^+)$: 331.2 (M+H)

以下の化合物は、上記と同じ様式で調製された。



5-(2,4-ジメチルベンジル)-6-メトリル-3,5-ジヒ
ドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1,4-ジオン

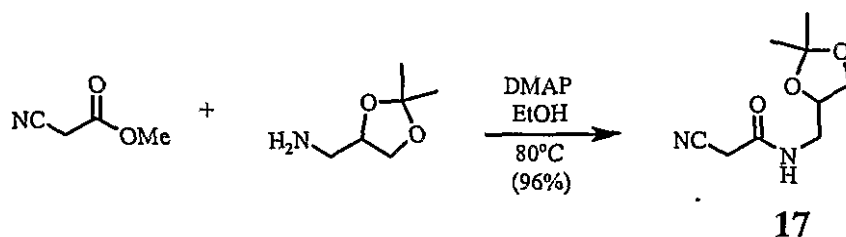
$\text{MS}(\text{ES}^+)$: 359.2 (M+H)

(実施例 17)

本実施例は、化合物 17 の調製を説明する。

【0459】

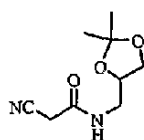
【化 1 1 4】



丸底フラスコ内で、シアノ酢酸メチル (6.7 mL, 75.9 mmole) を、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタンアミン (4.6 g, 50.5 mmole)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (20 mg, 0.16 mmole) およびエタノール 20 mL と混ぜ合わせた。次いで、その混合物を、80 で、16 時間攪拌した。この期間の後、反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~60% EtOAc/ヘキサン) で直接的に精製して、黄色がかった液体として、7.33 g (収率 96%) の 17 を得た。

【 0 4 6 0 】

【 化 1 1 5 】



17

2-シアノ-N-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン
-4-イルメチル)-アセトアミド

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.43 (bs, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.65 (dd, $J^1=8.3\text{Hz}$, $J^2=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.59 (dq, $J^1=13.9\text{Hz}$, $J^2=5.6\text{Hz}$, $J^3=3.5\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

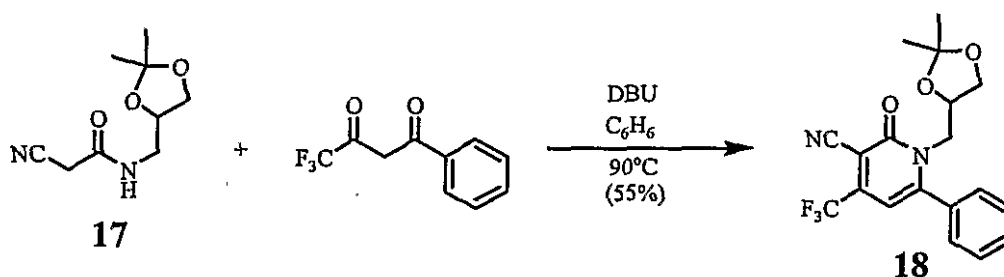
(実施例 1 8)

本実施例は、化合物 1 8 の調製を説明する。

【 0 4 6 1 】

【 化 1 1 6 】

20



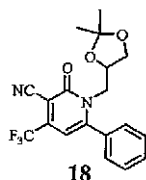
18

丸底フラスコ内で、2-シアノ-N-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-アセトアミド 17 (2.05 g、10.3 mmol)、4,4,4-トリフルオロ-1-フェニル-ブタン-1,3-ジオン (2.2 g、10.3 mmol) および DBU (0.77 mL、5.1 mmol) を、ベンゼン 20 mL と混ぜ合わせた。次いで、その混合物を、90 で、16 時間攪拌した。この期間の後、この反応混合物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 40 % EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、黄色がかった残留物として、2.14 g (収率 55%) の 18 を得た。

30

【 0 4 6 2 】

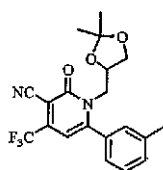
【化 1 1 7】



1-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-2-オキソ-6-ペンテニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.60-7.49 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.33 (dd, J' =13.1Hz, J'' =2.5Hz, 1H), 4.09 (dd, J' =8.8Hz, J'' =6.8Hz, 1H), 4.02 (dd, J' =12.9Hz, J'' =8.6Hz, 1H), 3.51 (dd, J' =8.6Hz, J'' =6.1Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). MS(ES⁺): 379.4 (M+H)

10



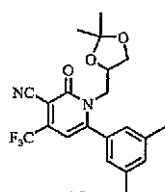
18.1

1-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.43-7.33 (m, 2H), 7.22 (bs, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.34-4.30 (dd, J' =13.1Hz, J'' =2.8Hz, 1H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.52 (dd, J' =8.8Hz, J'' =5.8Hz, 1H), 2.43 (s, 6H), 1.11 (s, 3H).

20

30



18.2

1-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-2-オキソ-6-(3,5-ジメチルフェニル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.16 (s, 1H), 6.99 (bs, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.34 (dd, J' =12.9Hz, J'' =2.5Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.53 (dd, J' =8.6Hz, J'' =6.3Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

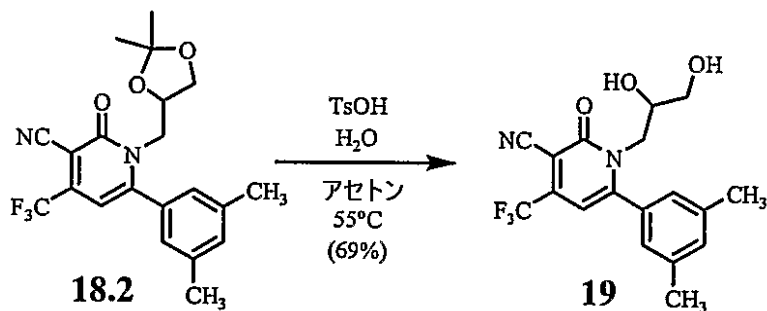
40

(実施例 19)

本実施例は、化合物 19 の調製を説明する。

【 0 4 6 3 】

【化 1 1 8】



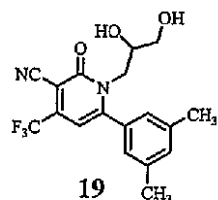
10

還流冷却器を備え付けた丸底フラスコ内で、1-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソラン-4-イルメチル)-6-(3,5-ジメチルフェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル 18.2 (0.72 g、1.78 mmol) を、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.34 g、1.78 mmol)、水 (2 mL) およびアセトン 30 mL と混ぜ合わせた。その混合物を、55 で、3時間攪拌した。この期間の後、この反応混合物を減圧下で蒸発させて、フラッシュシリカクロマトグラフィー (0~80% EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、白色固形物として、0.45 g (収率 69%) の 19 を得た。

【 0 4 6 4】

【化 1 1 9】

20



1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(3,5-ジメチルフェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

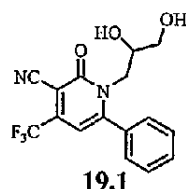
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.19 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.21 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 6H).

30

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【 0 4 6 5】

【化 1 2 0】

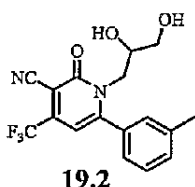


19.1

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 339.1 (M+H)

10



19.2

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.47-7.33 (m, 2H), 7.21 (bs, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.56 (dd, J'=11.6Hz, J''=4.0Hz, 1H), 3.37 (dd, J'=11.9Hz, J''=4.8Hz, 1H), 2.82 (bs, 1H), 2.43 (s, 3H).

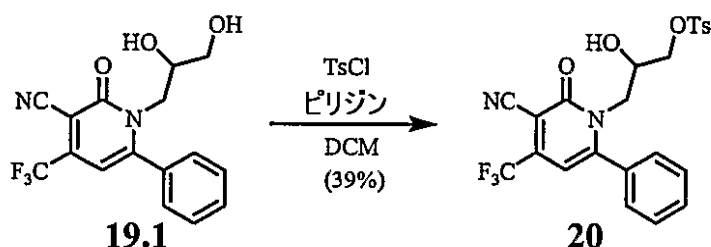
(実施例 20)

本実施例は、化合物 20 の調製を説明する。

30

【0466】

【化 1 2 1】



19.1

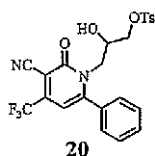
20

40

7 mL 反応バイアル内で、1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 19.1 (0.33 g, 0.98 mmol) を、塩化 p-トルエンシルホニル (0.2 g, 1.05 mmol)、ピリジン (0.1 mL, 1.24 mmol) および無水 DCM (3 mL) と混ぜ合わせた。次いで、その混合物を、室温で、24 時間攪拌した。この期間の後、この反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィ (0~30% EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、黄色残留物として、186 mg (収率 39%) の 20 を得た。

【0467】

【化 1 2 2】

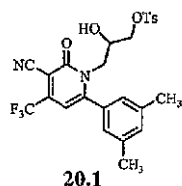


20
トルエン-4-スルホン酸3-(3-シアノ-2-オキソ-6-フェニル-
2-オキソ-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキ
シ-プロピルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.66 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.62-7.52 (m, 3H),
7.44-7.38 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.30-4.21 (m,
1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.38 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 2.45
(s, 3H).

10

以下の化合物は、上記と同じ様式で調製された。

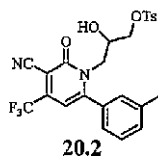


20.1
トルエン-4-スルホン酸3-[3-シアノ-6-(3,5-ジメチル-フェニル)-
2-オキソ-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシ
-プロピルエステル

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.67 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.1\text{Hz}$,
2H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (bs, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.23-4.05 (m, 4H), 3.96-
3.87 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 6H).

30



20.2
トルエン-4-スルホン酸3-(3-シアノ-2-オキソ
-6-*m*-トリル-4-トリフルオロメチル-2H-ピリ
ジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロピルエステル

40

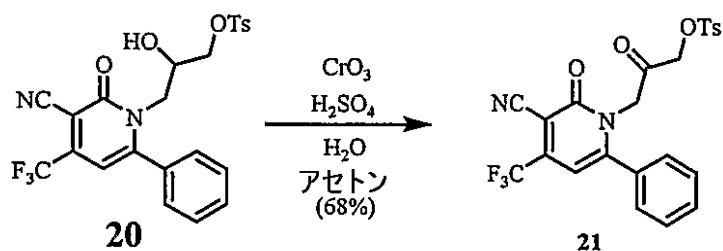
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.66 d ($J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.36 (m, 3H),
7.33 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.19 (bs, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.25-4.05 (m, 3H),
3.96-3.86 (m, 2H), 3.45 (bs, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

(実施例 2 1)

本実施例は、化合物 2 1 の調製を説明する。

【 0 4 6 8 】

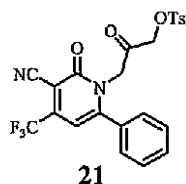
【化 1 2 3】



トルエン - 4 - スルホン酸 3 - (3 - シアノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロピルエステル 20 (46 mg、0.093 mmol) をアセトンに溶解した。この溶液に、室温で、2.67 M の Jones Reagent (0.15 mL、0.40 mmol) を加え、得られた混合物を、この温度で、3 時間攪拌した。この期間の後、この反応混合物を濾紙で重力濾過し、減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 30 % EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、黄色残留物として、31 mg (収率 68 %) の 21 を得た。

【 0 4 6 9 】

【化 1 2 4】



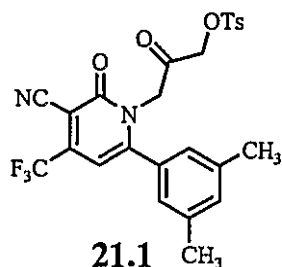
トルエン - 4 - スルホン酸 3 - (3 - シアノ - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - プロピルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 7.76 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【 0 4 7 0 】

【化 1 2 5 - 1】

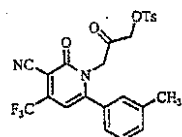


トルエン - 4 - スルホン酸 3 - [3 - シアノ - 6 - (3, 5 - ジメチル - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - プロピルエステル

【 0 4 7 1 】

【化 1 2 5 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.21 (bs, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 6H).



21.2

トルエン-4-スルホン酸3-(3-シアノ-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-プロピルエステル

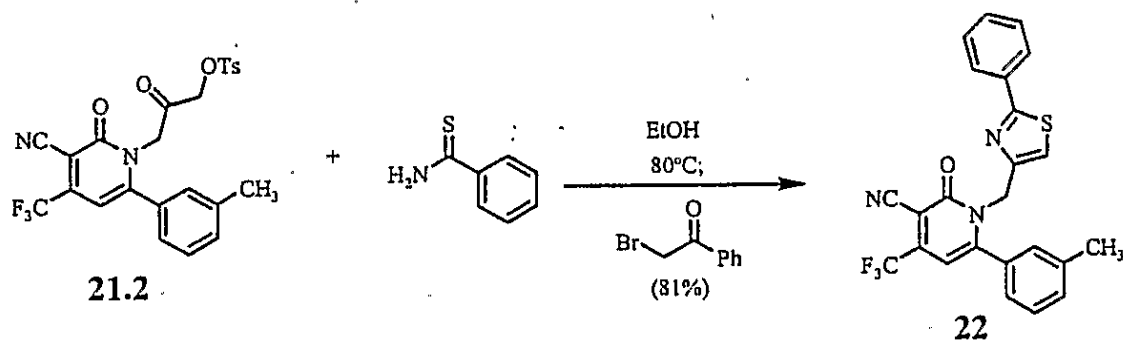
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

(実施例 2 2)

本実施例は、化合物 2 2 の調製を説明する。

【 0 4 7 2】

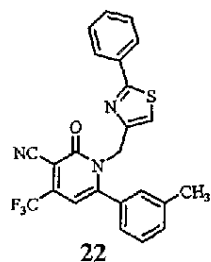
【化 1 2 6】



7 mL 反応バイアル内で、トルエン-4-スルホン酸3-(3-シアノ-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-プロピルエステル 21.2 (11 mg, 0.022 mmol) を、チオベンズアミド (6 mg, 0.044 mmol) および EtOH (1.0 mL) と混ぜ合わせた。その混合物を、80 で、16 時間攪拌した。この期間の後、2-プロモアセトフェノン (7 mg, 0.035 mmol) を加え、この混合物を 80 でさらに 3 時間攪拌した。この期間後、この反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~20% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、黄色がかった残留物として、8 mg (収率 81%) の 22 を得た。

【 0 4 7 3】

【化 1 2 7 - 1】

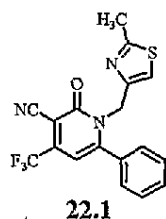


トルエン-4-スルホン酸3-(3-シアノ-2-オキソ-6-m
-トリル-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イル)-
2-オキソ-プロピルエステル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.89-7.82 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). $\text{MS}(\text{ES}^+)$: 452.1 (M+H)

以下の化合物は、上記と同じ様式で調製された。

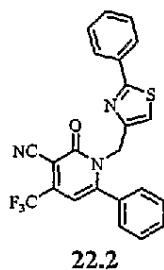


20

2-オキソ-1-(2-フェニル-チアゾール-4-イル
メチル)-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル
-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$\text{MS}(\text{ES}^+)$: 398.0 (M+Na)

30



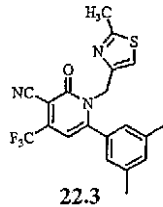
1-(2-メチル-チアゾール-4-イルメチル)-
2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル
-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

$\text{MS}(\text{ES}^+)$: 438.2 (M+H)

【 0 4 7 4】

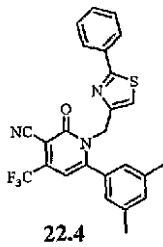
【化 1 2 7 - 2】



6-(3,5-ジメチルフェニル)-1-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

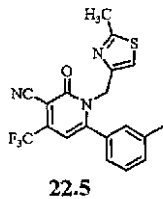
MS(ES⁺): 404.1 (M+H)



2-オキソ-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

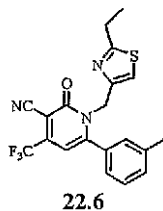
MS(ES⁺): 466.2 (M+H)



1-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES⁺): 389.8 (M+H)



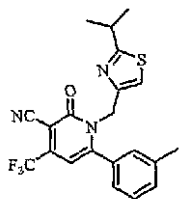
1-(2-エチルチアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

40

【 0 4 7 5 】

【化 1 2 7 - 3】

MS(ES+): 404.0 (M+H)

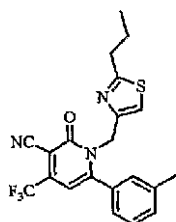


22.7

10

1-(2-イソプロピル-チアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.39-7.27 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.22 (m, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H).



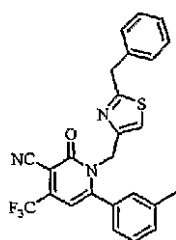
22.8

20

2-オキソ-1-(2-プロピル-チアゾール-4-イルメチル)-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 418.3 (M+H)

30



18.9

40

1-(2-ベンジル-チアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

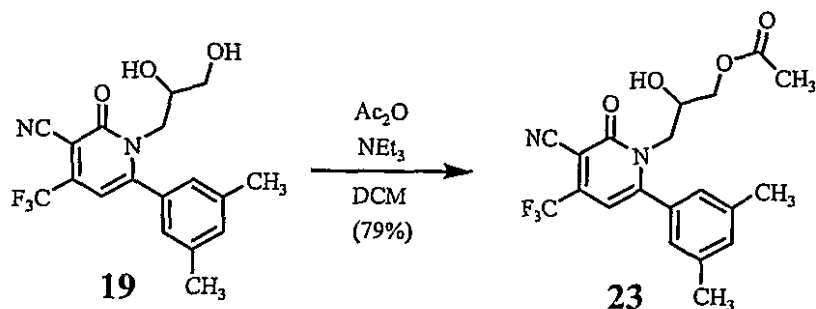
MS(ES+): 466.2 (M+H)

(実施例 2 3)

本実施例は、化合物 2 3 の調製を説明する。

【 0 4 7 6】

【化128】



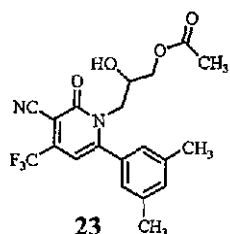
10

7 mL 反応バイアル内で、1 - (2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 6 - (3, 5 - ジメチル - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル 19 (33 mg, 0.09 mmol) を、無水酢酸 (9 μ L, 0.095 mmol)、トリエチルアミン (1 mL, 0.11 mmol) および DCM (2.0 mL) と混ぜ合わせた。この混合物を、室温で、24 時間攪拌した。この期間の後、この反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 40% EtOAc / ヘキサン) で直接的に精製して、白色固形物として、29 mg (収率 79%) の 23 を得た。

【0477】

【化129】

20



酢酸 3 - [3 - シアノ - 6 - (3, 5 - ジメチル - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 2H - ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル エステル

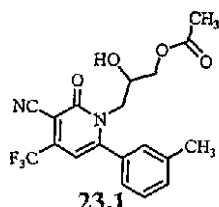
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.19 (bs, 1H), 6.98 (bs, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.28-3.91 (m, 6H), 3.15 (bs, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.94 (s, 3H).

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0478】

【化 1 3 0】



酢酸3-(3-シアノ-2-オキシ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルエステル

10

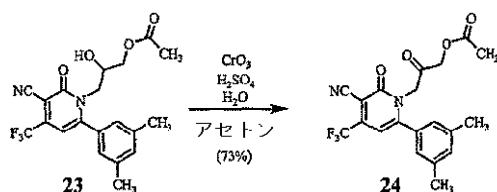
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.45-7.35 (m, 2H), 7.19 (bs, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.27-3.91 (m, 6H), 3.05 (bs, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

(実施例 2 4)

本実施例は、化合物 2 4 の調製を説明する。

【 0 4 7 9】

【化 1 3 0 A】



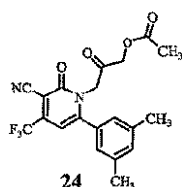
20

7 ml 反応バイアル内で、酢酸 3 - [3 - シアノ - 6 - (3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 - オキシ - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピルエステル 2 3 (2 9 mg、0 . 0 7 1 mmol e) をアセトン 3 mL に溶解した。この溶液に、室温で、2 . 6 7 M の Jones Reagent (5 3 mL、0 . 1 4 2 mmol e) を加え、その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。この期間の後、この反応混合物を濾紙で重力濾過し、得られた濾液を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 4 0 % EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、白色固形物として、2 1 mg (収率 7 3 %) の 2 4 を得た。

30

【 0 4 8 0】

【化 1 3 0 B】



40

酢酸 3 - [3 - シアノ - 6 - (3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 - オキシ - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル] - 2 - オキシ - プロピルエーテル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.19 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.14 (s, 3H).

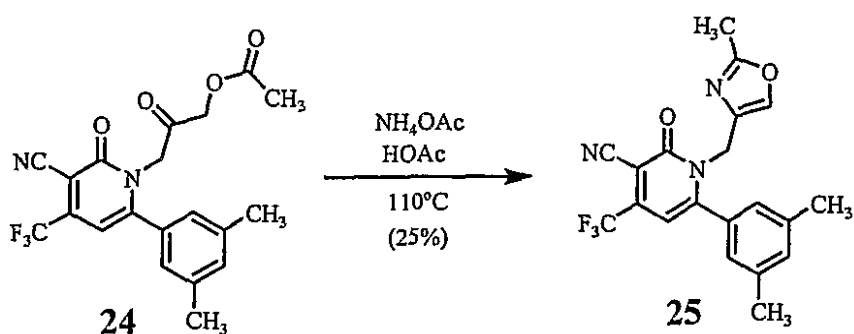
(実施例 2 5)

本実施例は、化合物 2 5 の調製を説明する。

50

【 0 4 8 1 】

【 化 1 3 1 】



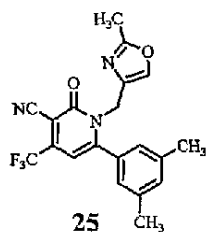
10

7 mL 反応バイアル内で、酢酸 3 - [3 - シアノ - 6 - (3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - プロピルエステル 24 (21 mg、0.052 mmol) を、酢酸アンモニウム (50 mg、0.64 mmol) および氷酢酸 (1 ml) と混ぜ合わせ、その混合物を、110 で、16 時間攪拌した。この期間の後、この反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 40 % EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、白色固形物として、5 mg (収率 25 %) の 25 を得た。

【 0 4 8 2 】

20

【 化 1 3 2 】



6-(3,5-ジメチルフェニル)-1-(2-メチルオキサゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

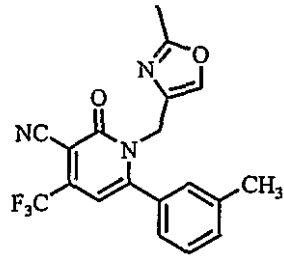
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.59 (s, 1H), 7.19 (bs, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 6H).

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【 0 4 8 3 】

【化 1 3 3 - 1】



25.1

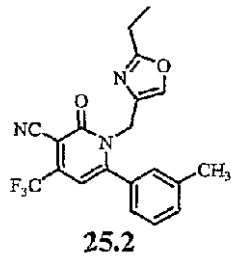
1-(2-メチル-オキサゾール-4-イルメチル)-
2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロ
メチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニ
トリル

10

MS(ES⁺): 374.1 (M+H)

【 0 4 8 4 】

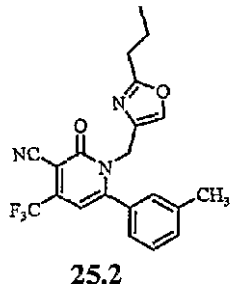
【化 1 3 3 - 2】



1-(2-エチル-オキサゾール-4-イルメチル)
-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロ
メチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニ
トリル

10

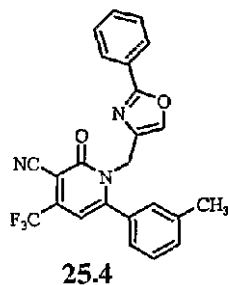
MS(ES+): 388.0 (M+H)



2-オキソ-1-(2-プロピル-オキサゾール-4-
イルメチル)-6-m-トリル-4-トリフルオロ
メチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニ
トリル

20

MS(ES+): 402.1 (M+H)



2-オキソ-1-(2-フェニル-オキサゾール-4-
イルメチル)-6-m-トリル-4-トリフルオロ
メチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニ
トリル

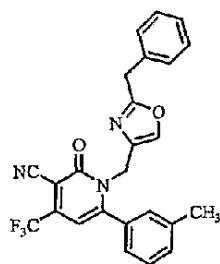
30

40

MS(ES+): 436.3 (M+H)

【 0 4 8 5】

【化 1 3 3 - 3】

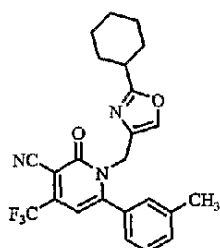


25.5

1-(2-ベンゾルーオキサゾール-4-イルメチル)
-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチ
ル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.64 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 9H), 6.4 (s, 1H),
4.98 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). MS(ES+): 449.9 (M+H)



25.6

1-(2-シクロヘキシル-オキサゾール-4-イルメチ
ル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメ
チル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

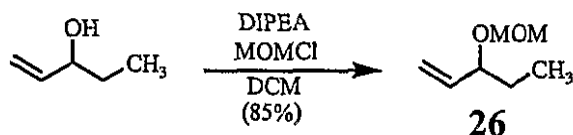
MS(ES+): 442.0 (M+H)

(実施例 26)

本実施例は、化合物 26 の調製を説明する。

【0486】

【化 1 3 4】



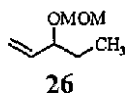
26

40

密封チューブ内で、ペント-1-エン-3-オール (5.0 mL、48.7 mmole)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (10.2 mL、58.6 mmole) および MOMCl (4.4 mL、57.9 mmole) を、無水 DCM (10 mL) に溶解し、この混合物を、50 で、20 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を Et_2O と混ぜ合わせ、得られた沈殿物を重力濾過で除去した。その濾液を慎重に蒸発させ ($-\text{Et}_2\text{O}$ および DCM)、得られた琥珀色液体を分別蒸留して、透明液体として、5.4 g (収率 85%) の 26 を得た。760 mmHg で B.P. 126。

【0487】

【化 1 3 5】

26
3-メトキシメトキシペンター1-エン

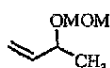
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.72-5.61 (m, 1H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.71 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.91 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.70-1.48 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

10

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0 4 8 8】

【化 1 3 6】

26.1
3-メトキシメトキシブター1-エン

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.80-5.70 (m, 1H), 5.24-5.11 (m, 2H), 4.69 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.27 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H).

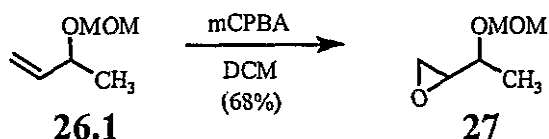
(実施例 27)

本実施例は、化合物 27 の調製を説明する。

【0 4 8 9】

30

【化 1 3 7】

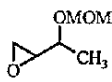


3-メトキシメトキシブター1-エン 26.1 (1.73 g、14.9 mmol) を DCM (100 mL) に溶解し、この攪拌混合物に、0 で、3-クロロ過安息香酸 (最大 77%、7.4 g、約 30 mmol) を加えた。この混合物を、室温で 20 時間、攪拌し得た。この期間の後、その反応混合物を DCM と混ぜ合わせ、そして飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 x 20 mL) および飽和 NaHCO_3 (15 mL) で洗浄した。得られた DCM 溶液を無水 Na_2SO_4 で乾燥した後、この混合物を減圧中で慎重に蒸発させて、粗生成物を得た。その粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 15% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、黄色がかった液体として、1.34 g (収率 68%) の 27 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ および TLC 分析の両方により、27 は、ジアステレオマーの 1 : 1 混合物であることが明らかである。

40

【0 4 9 0】

【化 1 3 8】



27
2-(1-メトキシメトキシ-エチル)-オキシラン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (ジアステレオマー) δ 4.81 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.72-4.67 (m, 2H), 4.64 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H).

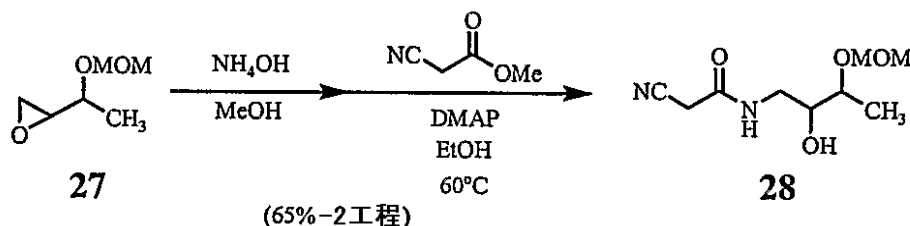
10

(実施例 28)

本実施例は、化合物 28 の調製を説明する。

【0491】

【化 1 3 9】



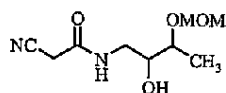
20

密封チューブ内で、2-(1-メトキシメトキシ-エチル)-オキシラン 27 (1.89 g、14.3 mmole) を NH_4OH (水中で 28% NH_3 、5 mL) および MeOH (1 mL) と混ぜ合わせ、この混合物を、室温で、48 時間激しく攪拌した。この期間の後、その反応混合物を減圧中 ($-\text{NH}_3$ および H_2O) で蒸発させて、琥珀色液体として、粗生成物を得た。この生成物をシアノ酢酸メチル (3.0 mL、34.0 mmole)、 DMAP (10 mg) および無水 EtOH (50 mL) と混ぜ合わせた。この混合物を、60 で、48 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~100% EtOAc /ヘキサン) を使用して精製して、琥珀色残留物として、2.02 g (収率 65%) の 28 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ および TLC 分析の両方により、28 は、ジアステレオマーの 1:1 混合物であることが明らかである。

30

【0492】

【化140】



28

2-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメチルブチル)-アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (ジアステレオマー) δ 6.78 & 6.64 (bs, 1H – 両方のピーク), 4.77-4.65 (m, 2H), 3.84-3.54 (m, 3H), 3.45-3.36 (m, 6H), 3.32-3.14 (m, 2H), 1.13 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H).

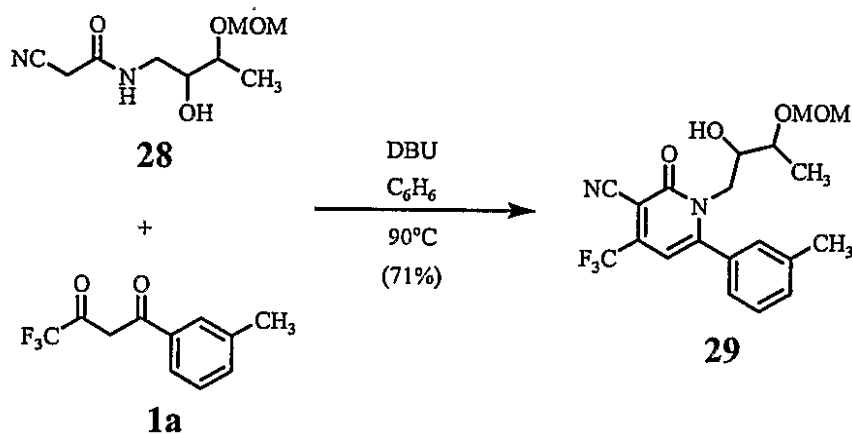
10

(実施例29)

本実施例は、化合物29の調製を説明する。

【0493】

【化141】



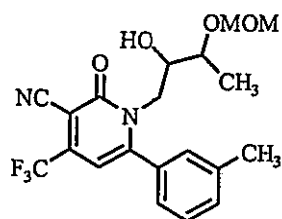
20

30

2-シアノ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメチルブチル)-アセトアミド 28 (0.78 g, 3.6 mmol) および 4,4,4-トリフルオロ-1-メチル-3-ピリドン 1a (0.83 g, 3.6 mmol) を C_6H_6 (10 mL) に溶解し、この混合物を、90 で、16時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~40% EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、黄色がかった液体として、1.06 g (収率71%) の29を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 分析により、29は、ジアステレオマーの1:1混合物であることが明らかである。

【0494】

【化142-1】



29

1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメチルブチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

【0495】

【化142-2】

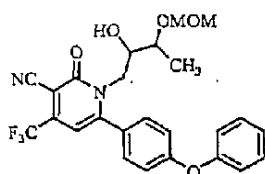
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (ジアステレオマー) δ 7.44-7.32 (m, 4H), 7.21 (bs, 4H), 6.40 (bs, 2H), 4.58-4.45 (m, 4H), 4.28-4.09 (m, 4H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 1.14 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.07 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

20

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0496】

【化143】



29.1

1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメチルブチル)-2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (ジアステレオマー) δ 7.45-7.33 (m, 8H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 8H), 6.36 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.62-4.51 (m, 4H), 4.30-4.15 (m, 4H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.15 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H).

40

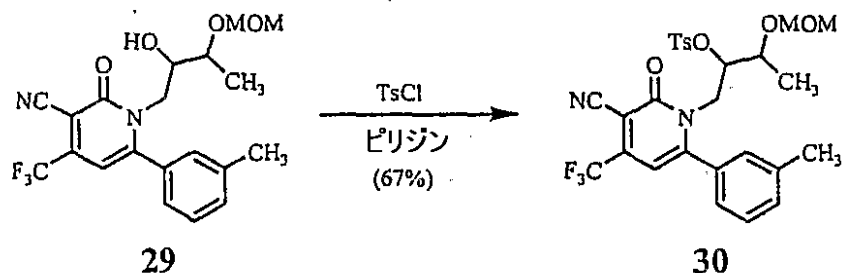
(実施例30)

本実施例は、化合物30の調製を説明する。

【0497】

50

【化144】



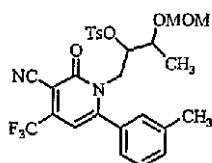
10

1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-ブチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 29 (0.36 g, 0.87 mmol) を、ピリジン (2 mL) 中にて、塩化 p-トルエンシルホニル (0.33 g, 1.73 mmol) と混ぜ合わせ、この混合物を、室温で、16 時間攪拌した。この期間の後、その混合物を蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~20% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、黄色残留物として、0.33 g (収率 67%) の 30 を得た。¹H-NMR 分析により、30 は、ジアステレオマーの 1:1 混合物であることが明らかである。

【0498】

【化145】

20



30

トルエン-4-スルホン酸 1-(3-シアノ-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメトキシ-プロピルエステル

30

¹H-NMR (CDCl₃): (ジアステレオマー) δ 7.68-7.61 (m, 4H), 7.46-7.28 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.38 (q, J=6.8Hz, 2H), 4.33-4.02 (m, 4H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6Hz, 3H).

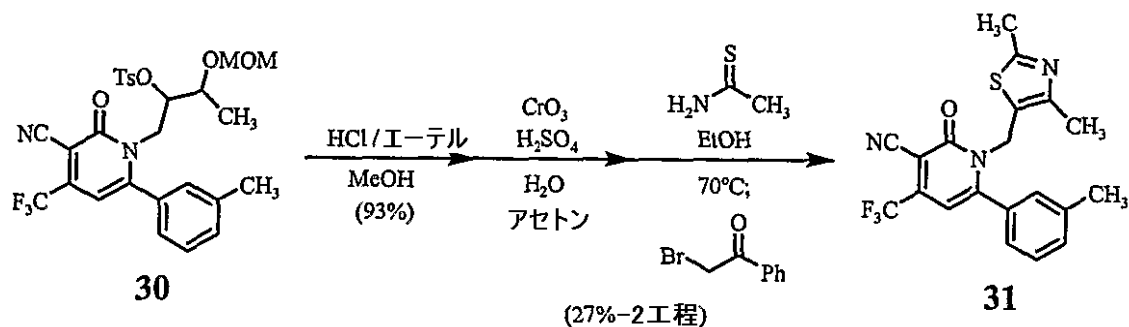
(実施例 31)

本実施例は、化合物 31 の調製を説明する。

40

【0499】

【化146】



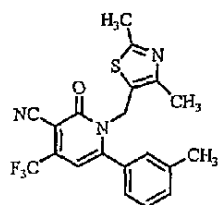
10

トルエン-4-スルホン酸1-(3-シアノ-2-オキシ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメトキシ-プロピルエステル30(0.28g、0.50mmole)を無水MeOH(7mL)に溶解し、この溶液に、HCl(2.0Mジエチルエーテル溶液、1.0mL)を加え、この混合物を、室温で、2時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー(0~40%EtOAc/ヘキサン)を使用して精製して、黄色残留物として、0.24g(収率93%)の31を得た。¹H-NMR分析により、31は、ジアステレオマーの1:1混合物であることが明らかである。

【0500】

【化147】

20



31

1-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イルメチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

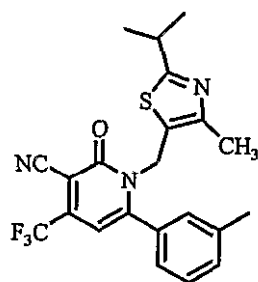
30

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.47-7.38 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS(ES⁺): 403.8 (M+H)

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0501】

【化 1 4 8】



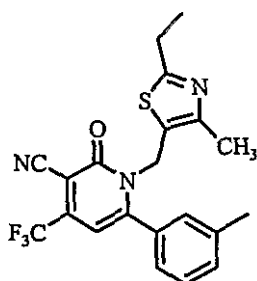
31.1

10

1-(2-イソプロピル-4-メチル-チアゾール-5-イルメチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 432.3 (M+H)

20



31.2

30

1-(2-エチル-4-メチル-チアゾール-5-イルメチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 418.2 (M+H)

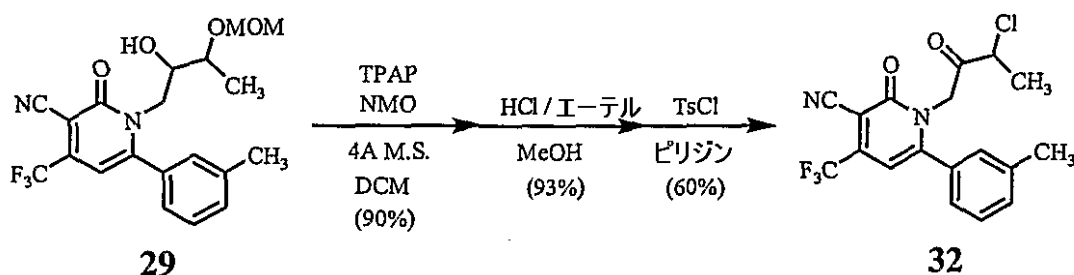
(実施例 3 2)

本実施例は、化合物 3 2 の調製を説明する。

【 0 5 0 2】

40

【化 1 4 9】



29

32

7 mL 反応バイアル内で、無水 D C M (5 m L) 中にて、1 - (2 - ヒドロキシ - 3 -

50

メトキシメトキシ - ブチル) - 2 - オキソ - 6 - m - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル 29 (0 . 21 g , 0 . 52 mmol) を N - メチルモルホリン N - オキシド (NMO , 92 mg , 0 . 79 mmol) および 4 - モレキュラーシーブ (粉末 , 170 mg) と混ぜ合わせた。この混合物を、室温で、10 分間攪拌した。この期間の後、テトラプロピルアンモニウムパールテネート (TPAP , 10 mg , 0 . 028 mmol) を加え、その混合物を、室温で、さらに 3 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 40 % EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、黄色残留物として、0 . 191 g (収率 90 %) の 1 - (3 - メトキシメトキシ - 2 - オキソ - ブチル) - 2 - オキソ - 6 - m - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリルを得た。

10

【 0503 】

【 化 150 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.42-7.35 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.04-4.91(m, 2H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.20 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.31 (d, J=7.1Hz, 3H).

1 - (3 - メトキシメトキシ - 2 - オキソ - ブチル) - 2 - オキソ - 6 - m - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル (0 . 191 g , 0 . 47 mmol) を無水 MeOH (25 mL) に溶解し、この溶液を HCl (2 . 0 M ジエチルエーテル溶液、5 . 0 mL) に加えた。次いで、その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 60 % EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、黄色残留物として、0 . 16 g (収率 93 %) の 1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - ブチル) - 2 - オキソ - 6 - m - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリルを得た。

20

【 0504 】

【 化 151 】

 $^1\text{H-}$

30

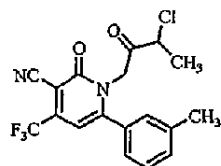
NMR (CDCl_3): δ 7.42-7.35 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 5.06 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.92 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.48 (bs, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.8Hz, 3H).

ピリジン (2 . 0 mL) 中にて、1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - ブチル) - 2 - オキソ - 6 - m - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル (98 mg , 0 . 27 mmol) を塩化 p - トルエンスルホン (0 . 1 g , 0 . 52 mmol) と混ぜ合わせた。この混合物を、室温で 16 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、黄色残留物として、62 mg (収率 60 %) の 32 を得た。

40

【 0505 】

【化152】



32

1-(3-クロロ-2-オキソブチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.44-7.35 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.02-4.92 (m, 2H), 4.55 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

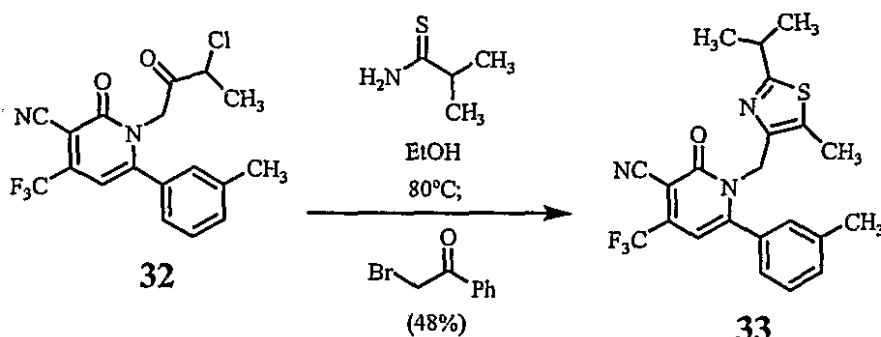
(実施例33)

本実施例は、化合物33の調製を説明する。

【0506】

【化153】

20



33

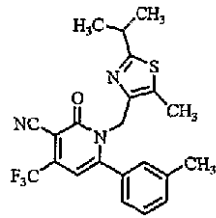
7 mL 反応バイアル内で、無水 EtOH (1.0 mL) 中で、1-(3-クロロ-2-オキソ-ブチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 32 (41 mg, 0.11 mmol) をチオイソブチルアミド (22 mg, 0.22 mmol) と混ぜ合わせた。この混合物を、80 で、16 時間攪拌した。この期間の後、2-プロモアセトフェノン (33 mg, 0.17 mmol) を加え、その反応物を、80 で、さらに3時間攪拌した。この期間の後、この反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~40% EtOAc / ヘキサン) および順相 HPLC (YMC-Pack SIL, 250 x 50 mm I.D., S-5 M: 4-20% EtOAc / ヘキサンで30分間) で精製して、黄色残留物として、22 mg (収率 48%) の 33 を得た。

30

【0507】

40

【化 1 5 4】



33

1-(2-イソプロピル-5-メチル-チアゾール-4-イルメチル)-
2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒド
ロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.53-7.29 (4H), 6.40 (s, 1H), 5.03 (s, 2H),
3.13 (m, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H).

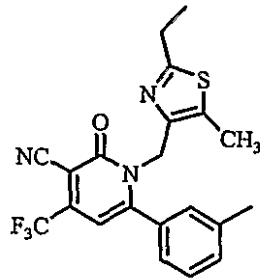
MS(ES⁺): 432.1 (M+H)

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【 0 5 0 8 】

20

【化 1 5 5 - 1】



33.1

30

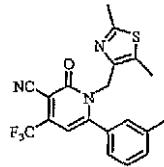
1-(2-エチル-5-メチル-チアゾール-4-イル
メチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフル
オロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニ
トリル

MS(ES⁺): 417.9 (M+H)

【 0 5 0 9 】

40

【化 1 5 5 - 2】

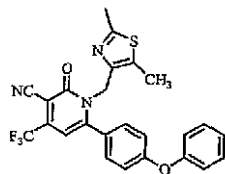


33.2

1-(2,5-ジメチルチアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 404.2 (M+H)

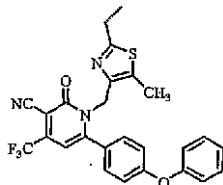


33.3

1-(2,5-ジメチルチアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 482.1 (M+H)

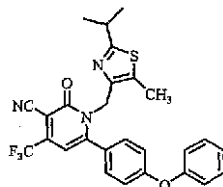


33.4

1-(2-エチル-5-メチルチアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 496.2 (M+H)



33.5

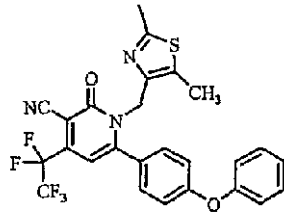
1-(2-イソプロピル-5-メチルチアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

40

【 0 5 1 0 】

【化155-3】

MS(ES+): 510.1 (M+H)

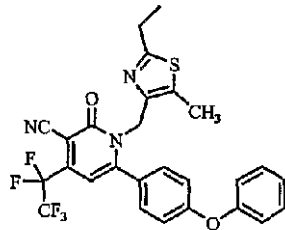


33.6

10

1-(2,5-ジメチル-チアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 532.0 (M+H)

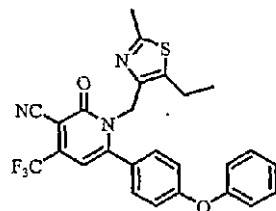


33.7

20

1-(2-エチル-5-メチル-チアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-4-ペンタフルオロエチル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 546.4 (M+H)



33.8

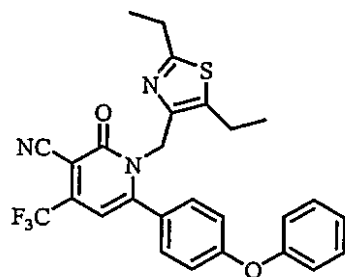
40

1-(5-エチル-2-メチル-チアゾール-4-イルメチル)-2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 496.1 (M+H)

【0511】

【化 1 5 5 - 4】



33.9

10

1-(2,5-ジエチルチアゾール-4-イルメチル)-2-
 -オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-4-トリフルオ
 ロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 510.1 (M+H)

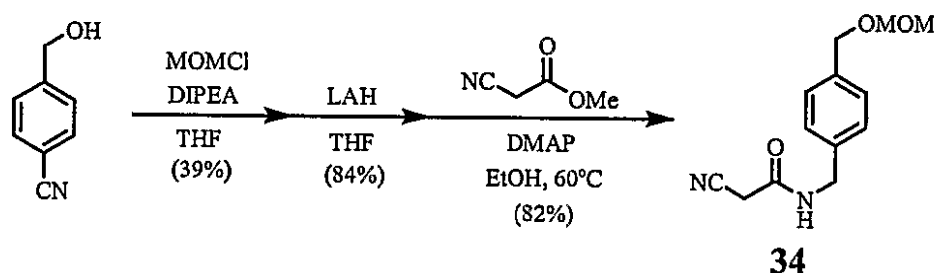
(実施例 34)

20

本実施例は、化合物 34 の調製を説明する。

【0512】

【化 1 5 6】



30

無水 THF (100 mL) 中にて、4-ヒドロキシメチル-ベンゾニトリル (3.1 g、
 23.3 mmole) を N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.9 mL、28 mmole) と混ぜ合わせた。この溶液に、MOMCl (3.5 mL、46.1 mmole) を加え、その混合物を、室温で、16 時間攪拌した。この期間の後、NH₄OH/H₂O (1:1、20 mL) の溶液を加え (-MOMCl)、その溶液を 15 分間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を減圧中 (-THF) で蒸発させ、得られた混合物を DCM (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた DCM 層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧中で蒸発させ、得られた粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/ヘキサン) を使用して精製して、無色液体として、1.6 g (収率 39%) の 4-メトキシメチルベンゾニトリルを得た。

40

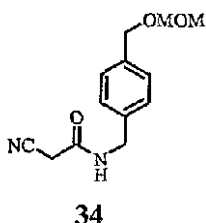
4-メトキシメチルベンゾニトリル (3.7 g、20.9 mmole) を無水 THF (100 mL) に溶解し、そして乾燥 N₂ 雰囲気下に置いた。この溶液に、0 で、水素化リチウムアルミニウム (LAH、1.6 g、42.2 mmole、泡立ちが起こる) を加え、その混合物 (N₂ 下で密封) を、75 で、12 時間穏やかに攪拌した。この期間の後、この混合物を冷却し、そして乾燥 N₂ 雰囲気下にて、氷浴に入れた。激しく攪拌した混合物に、0 で、水 (2 mL)、15% NaOH (2 mL) および水 (4 mL) をゆっくりと慎重に連続して加えた。得られた不均一混合物を真空濾過し、その濾液を減圧中で蒸発させて、黄色がかった残留物として、3.2 g (17.7 mmole、収率 8

50

4%)の粗アミンを得た。無水EtOH(50mL)中にて、この粗アミンをシアノ酢酸メチル(3.1mL、35.1mmole)およびDMA P(10mg)と混ぜ合わせた。次いで、この混合物を、60℃で、16時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー(0~60%EtOAc/ヘキサン)を使用して精製して、白色粉末として、3.6g(収率82%)の34を得た。

【0513】

【化157】



2-シアノ-N-(4-メトキシメトキシメチルベンジル)-アセトアミド

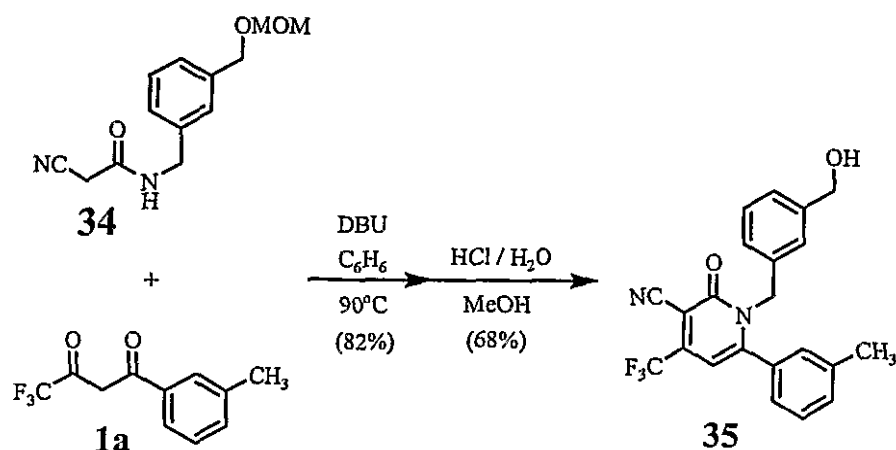
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.34 (bs, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.48 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 2H).

(実施例35)

本実施例は、化合物35の調製を説明する。

【0514】

【化158】



7mL反応バイアル内で、2-シアノ-N-(4-メトキシメトキシメチルベンジル)-アセトアミド(0.84g、3.4mmole)を1a(0.78g、3.4mmole)、DBU(0.25mL、1.7mmole)および C_6H_6 (5mL)と混ぜ合わせた。その混合物を、90℃で、16時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(0~20%EtOAc/ヘキサン)を使用して直接的に精製して、黄色残留物として、1.23g(収率82%)の35を得た。

【0515】

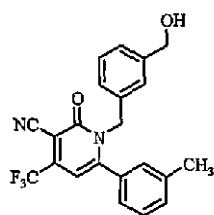
【化159】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.37-7.31 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.89 (bs, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.24 (bs, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS(ES+): 443.2 (M+H)

1-(3-メトキシメトキシメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル (0.65 g, 1.47 mmol) を MeOH (10 mL) に溶解し、この混合物に、12N HCl (100 L) を加えた、次いで、この混合物を、室温で、3時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を、減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~40% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、黄色残留物として、0.40 g (収率 68%) の 31 を得た。

【0516】

【化160】



35

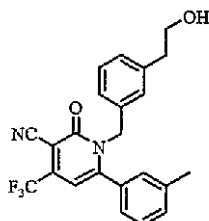
1-(3-ヒドロキシメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.92 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H), 6.82 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.24 (bs, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). MS(ES+): 398.8 (M+H)

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0517】

【化 1 6 1】

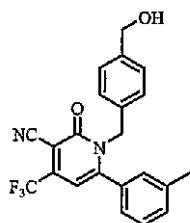


35.1

1-[3-(2-ヒドロキシーエチル)-ベンジル]-
2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチ
ル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36-7.33 (m, 2H), 7.11 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H),
7.04-7.00 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.39 (s, 1H),
5.22 (bs, 2H), 3.82 (q, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.82 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.34 (s,
3H).



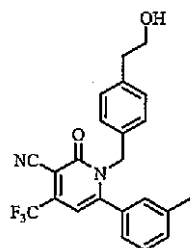
35.2

1-(4-メトキシメチル-ベンジル)-2-オキ
ソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-
1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

30

MS(ES⁺): 398.9 (M+H)



35.3

3-[4-[5-シアノ-1-(2,4-ジメチル-
ベンジル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-
1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル]-フェノキシ
]-安息香酸メチルエステル

40

MS(ES⁺): 413.3 (M+H)

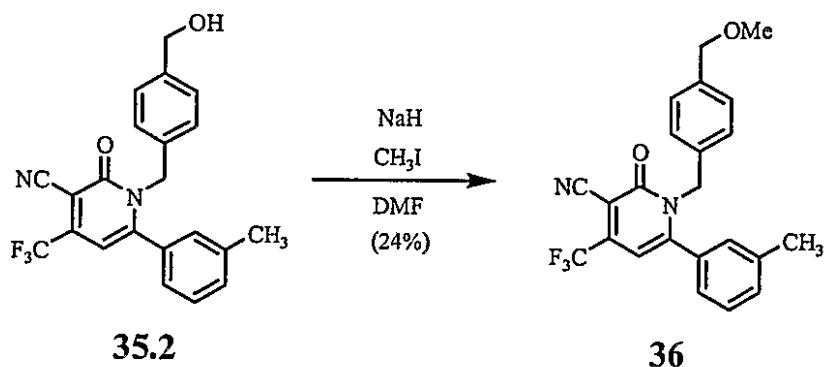
(実施例 36)

本実施例は、化合物 36 の調製を説明する。

【0518】

50

【化162】



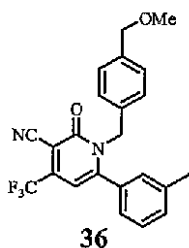
10

1-(4-ヒドロキシメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 35.2 (41 mg、0.10 mmol) を、無水N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解した。次いで、この溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油分散液、5 mg、0.125 mmol) を加え、その混合物を5分間攪拌した (泡立ちが起こる)。この期間の後、ヨードメタン (15 μ L、0.24 mmol) を加え、その混合物を、室温で、16時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を水20 mL と混ぜ合わせ、そしてEtOAc (4 \times 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 \times 15 mL)、ブライン15 mL

20

【0519】

【化163】



30

1-(4-ヒドロキシメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

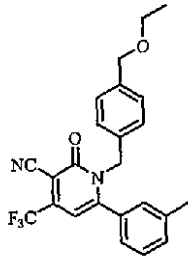
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.21 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.89 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.23 (bs, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS(ES $^+$): 413.3 (M+H)

40

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0520】

【化164-1】

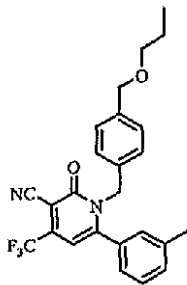


36.1

1-(4-エトキシシメチル-ベンジル)-2-
 -オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオ
 ロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3
 -カルボニトリル

10

MS(ES+): 427.3 (M+H)



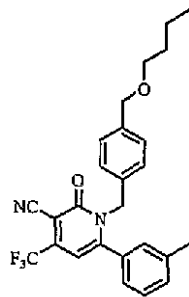
36.2

2-オキソ-1-(4-プロポキシシメチル-ベンジ
 ル)-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-
 1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 441.2 (M+H)

30



36.3

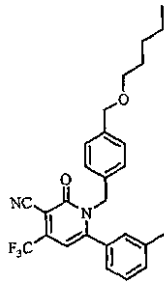
1-(4-プロキシシメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリ
 フルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

MS(ES+): 455.2 (M+H)

【0521】

【化 1 6 4 - 2】

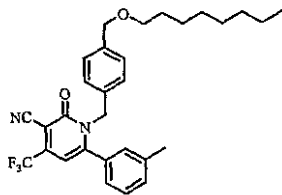


36.4

2-オキソ-1-(4-ペンチルオキシメチル-ベンジル)-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 469.2 (M+H)

10

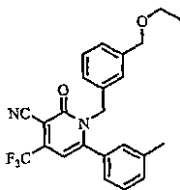


36.5

1-(4-オクチルオキシメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES+): 511.1 (M+H) δ

20



36.7

1-(3-エトキシメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

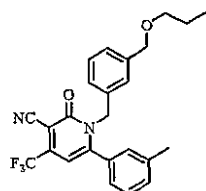
MS(ES+): 427.2 (M+H)

30

【 0 5 2 2】

40

【化 1 6 4 - 3】

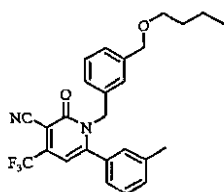


36.8

2-オキソ-1-(3-プロポキシメチル-ベンジル)-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 441.1 (M+H)

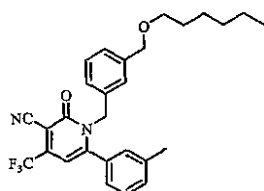


36.9

1-(3-ブトキシメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 455.2 (M+H)

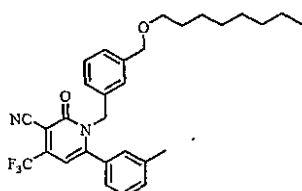


36.10

1-(3-ヘキシルオキシメチル-ベンジル)-6-(3-メチル-1-メチレン-ブト-2-エニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 483.1 (M+H)



36.11

1-(3-オクチルオキシメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-m-トリル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

【 0 5 2 3】

【化 1 6 4 - 4】

MS(ES+): 511.0 (M+H)

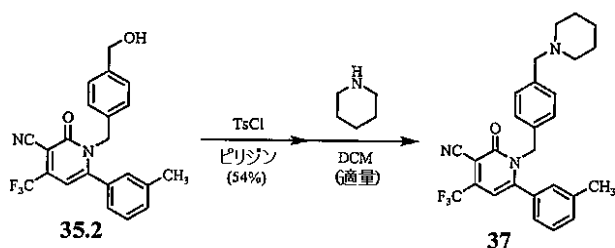
50

(実施例 37)

本実施例は、化合物 37 の調製を説明する。

【0524】

【化165】



10

ピリジン 1.0 mL 中にて、1 - (3 - ヒドロキシメチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 6 - m - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル 35.2 (29 mg, 0.073 mmol) を塩化 p - トルエンシルホニル (25 mg, 0.13 mmol) と混ぜ合わせ、そしてこの混合物を、室温で 16 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を減圧中で蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、黄色残留物として、16 mg (収率 54%) の 37 a を得た。

【0525】

【化166】

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.33 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 7.20

(br d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H),

6.38 (br s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.45 (br s, 2H), 2.36 (br s, 4H), 2.32 (s, 3H),

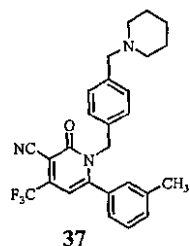
1.57 (br s, 4H), 1.43 (br s, 2H).

7 mL 反応バイアル内で、1 - (4 - クロロメチル - ベンジル) - 2 - オキソ - 6 - m - トリル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル 37 a (8 mg, 0.019 mmol) を DCM (1.0 mL) およびピペリジン (0.1 mL, 1.0 mmol) と混ぜ合わせた。その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 10 % MeOH / DCM) を使用して直接的に精製して、黄色残留物として、9 mg (定量収率) の 37 を得た。

【0526】

30

【化 1 6 7】



2-オキソ-1-(4-(ピペリジン-1-イルメチル
ベンジル)-6-メトリル-4-トリフルオロメチ
ル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.33 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 7.20 (bd, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.85 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 5.22 (bs, 2H), 3.45 (bs, 2H), 2.45-2.28 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 2H). MS(ES $^+$): 466.2 (M+H)

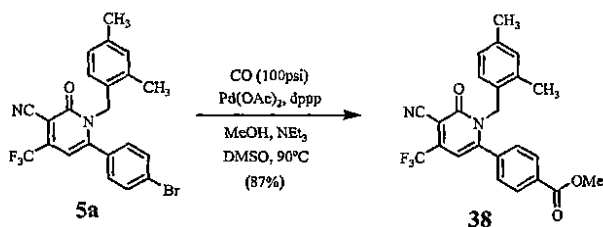
(実施例 38)

本実施例は、化合物 38 の調製を説明する。

20

【0527】

【化 1 6 8】



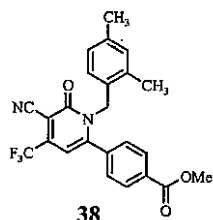
Parrr 高圧装置内で、6-(4-ブromo-フェニル)-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 5a (0.51 g, 1.11 mmole)、Pd(OAc) $_2$ (15 mg, 0.067 mmole) および 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (30 mg, 0.073 mmole) を混ぜ合わせた。この混合物を、無水 MeOH (15 mL)、無水 DMSO (5 mL) および NEt $_3$ (0.6 mL, 4.3 mmole) 中に溶解し、そして CO で 100 psi まで加圧した。次いで、加圧し攪拌した反応混合物を、48 時間にわたって、90 °C まで加熱した。この期間の後、この反応混合物を室温まで冷却し、減圧し、そして水 100 mL と混ぜ合わせた。その水性混合物を EtOAc (4 x 25 mL) で抽出し、合わせた EtOAc 層を水 (4 x 25 mL) およびブラインで洗浄した。無水 Na $_2$ SO $_4$ で乾燥した後、その粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~30% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、黄色固形物として、0.43 g (収率 87%) の 38 を得た。

30

40

【0528】

【化 1 6 9】



4-[5-シアノ-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-
6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒド
ロ-ピリジン-2-イル]-安息香酸メチルエステル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.03 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.95 (bd, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.89 (bs, 1H), 6.58 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

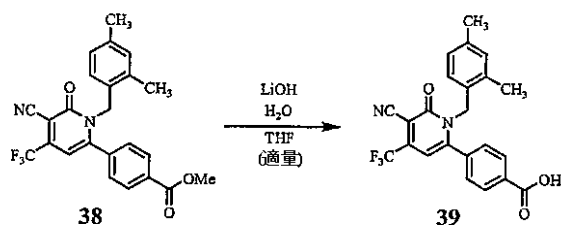
(実施例 3 9)

本実施例は、化合物 3 9 の調製を説明する。

【 0 5 2 9 】

【 化 1 7 0 】

20

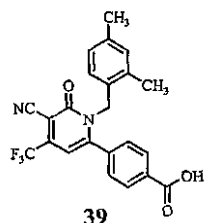


THF (5 mL) および水 1 mL 中で、4-[5-シアノ-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル]-安息香酸メチルエステル 38 (0.105 g, 0.24 mmol) を LiOH (一水和物、22 mg, 0.52 mmol) と混ぜ合わせた。この混合物を、室温で、90 分間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を減圧中 (-THF) で濃縮し、得られた水性混合物を 1 N HCl (10 mL) および塩 (混合後に飽和させるのに十分な量) と混ぜ合わせた。その酸性水層を Et₂O (3 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄した。その Et₂O 層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、そして減圧中で蒸発させて、黄色がかった固形物として、0.102 g (定量収率) を得た。

30

【 0 5 3 0 】

【化 1 7 1】



4-[5-シアノ-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル]-安息香酸

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.09 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.95 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.89 (s, 3H). MS(ES⁺): 427.2 (M+H)

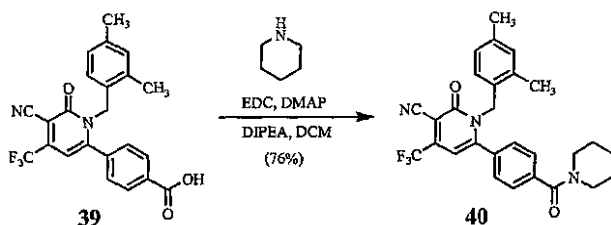
(実施例 40)

本実施例は、化合物 40 の調製を説明する。

【0531】

【化 1 7 2】

20

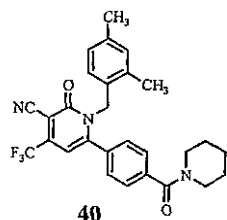


無水 DCM (5 mL) 中で、4-[5-シアノ-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル]-安息香酸 39 (48 mg, 0.11 mmol) を 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC、54 mg, 0.28 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP、2 mg, 0.016 mmol) と混ぜ合わせた。この混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、50 μL 、0.29 mmol) およびピペリジン (28 μL 、0.28 mmol) を加えた。次いで、この混合物を、室温で、16 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~60% EtOAc/ヘキサン) で直接的に精製して、黄色残留物として、41 mg (収率 76%) の 40 を得た。

30

【0532】

【化173】



1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-[4-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

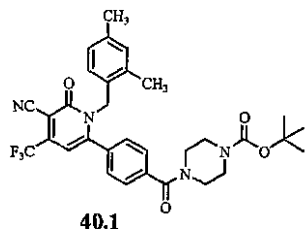
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.39 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.94 (bd, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.88 (bs, 1H), 6.59 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.343.24 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.56-1.48 (m, 2H). $\text{MS}(\text{ES}^+)$: 494.3 (M+H)

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

20

【0533】

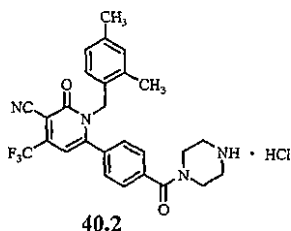
【化174-1】



4-[4-[5-シアノ-1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル]-ベンゾイル]-ピペラジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステル

30

$\text{MS}(\text{ES}^+)$: 595.4 (M+H)



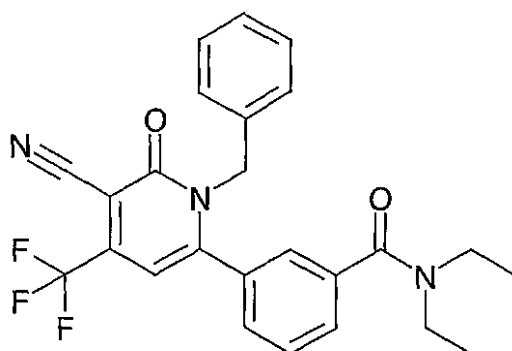
40

1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル塩酸塩

【0534】

【化 1 7 4 - 2】

MS(ES+): 495.2 (M+H)



40.3

3-(1-ベンジル-5-シアノ-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル)-N,N-ジエチルベンズアミド

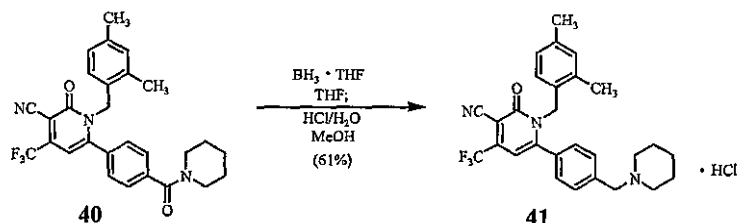
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.54 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.23 (m, 5 H), 6.89 (m, 2 H), 6.4 (s, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.52 (br, 2 H), 3.13 (br, 2 H), 1.20 (br, 3 H), 1.06 (br, 3 H).

(実施例 4 1)

本実施例は、化合物 4 1 の調製を説明する。

【 0 5 3 5】

【化 1 7 5】



7 mL バイアル内で、1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-6-[4-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 40 (20 mg、0.041 mmol) を無水 THF (2.0 mL) に溶解した。この攪拌混合物に、室温で、ジボラン-THF (160 μ L、0.16 mmol) を加え、その混合物を、室温で、16 時間攪拌した。この期間の後、その反応を、25% NH_4Cl (3 mL) を加えることによりクエンチした。この水性混合物を 30 分間攪拌した。この期間の後、得られた混合物を Et_2O (3 \times 10 mL) で抽出し、得られた有機層をブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。そのエーテル層を減圧中で蒸発させ、得られた粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~5% MeOH/DCM w/v, 0.1% NEt_3) を使用して精製して、その遊離塩基を得た。この遊離塩基を 2N HCl/MeOH と混ぜ合わせ、蒸発させ、脱イオン水に溶解し、そして凍結乾燥して、白色粉末として、12 mg (収率 61%) の 41 を得た。

【 0 5 3 6】

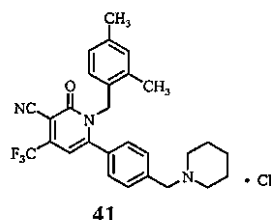
10

20

30

40

【化 1 7 6】



1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-
-(4-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)-4-
-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-
-カルボニトリル塩酸塩

10

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O -遊離塩基): δ 7.31 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.87-1.24 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). MS(ES $^+$): 480.2 (M+H)

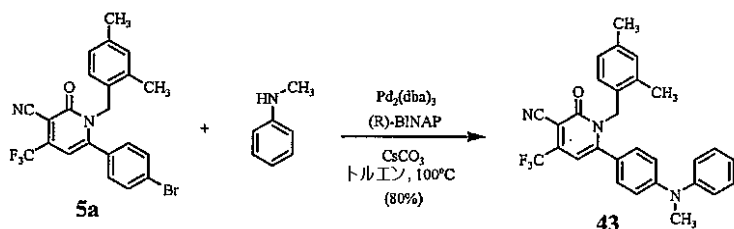
(実施例 4 2)

20

本実施例は、化合物 4 2 の調製を説明する。

【 0 5 3 7】

【化 1 7 7】



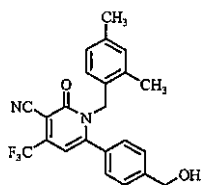
30

7 mL 反応バイアル内で、4-[5-シアノ-1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル]-安息香酸 3 9 (27 mg, 0.063 mmol) を無水 THF (2.0 mL) に溶解した。この攪拌溶液に、0 で、ジボラン-THF (0.11 mL, 0.11 mmol) を加えた。次いで、その反応物を室温まで温め得、そして 16 時間攪拌した。この期間の後、その反応物を、25% NH_4Cl (3 mL) を加えることによりクエンチし、この混合物を 30 分間攪拌した。得られた水性混合物を減圧中 (-THF) で蒸発させ、そして Et_2O (3 x 10 mL) で抽出した。合わせたエーテル層を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして減圧中で蒸発させて、その粗残留物を得た。この粗残留物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 60% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、白色固形物として、19 mg (収率 73%) の 4 2 を得た。

40

【 0 5 3 8】

【化178】



42

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-(4-ヒドロキシ
メチルフェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル
-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.39 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.95 (bd, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (bs, 1H), 6.60 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.76 (bd, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

MS(ES⁺): 413.1 (M+H)

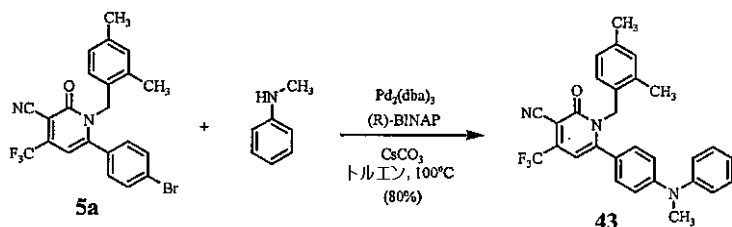
(実施例43)

本実施例は、化合物43の調製を説明する。

【0539】

20

【化179】



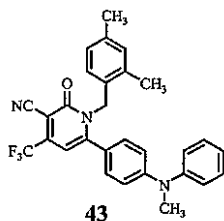
7 mL 反応バイアル内で、6-(4-プロモフェニル)-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル 5a (38 mg, 0.082 mmol) を N-メチルアニリン (11 μ L, 0.10 mmol) および無水トルエン 0.5 mL と混ぜ合わせた。別のバイアルにて、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (8 mg, 0.009 mmol)、(R)-BINAP (8 mg, 0.013 mmol)、炭酸セシウム (38 mg, 0.12 mmol) および無水トルエン 0.3 mL を加えた。この「触媒」混合物を、室温で、乾燥窒素下にて、5 分間攪拌した。次いで、この攪拌「触媒」溶液に、窒素下にて、上記「臭化物」溶液を加え、得られた混合物を、無水窒素下にて、密封し、そして 100 で、16 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~20% EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、赤橙色残留物として、32 mg (収率 80%) の 43 を得た。

30

40

【0540】

【化 1 8 0】



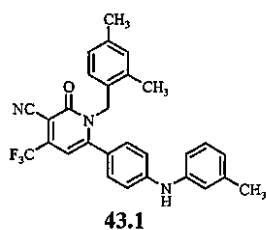
1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(メチルフ
 エニルアミノ)-フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロ
 メチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0541】

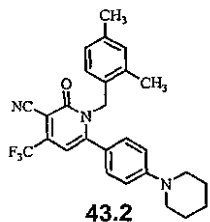
【化 1 8 1】



1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-
 (4-m-トリルアミノフェニル)-4-トリフルオ
 ロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニト
 リル

20

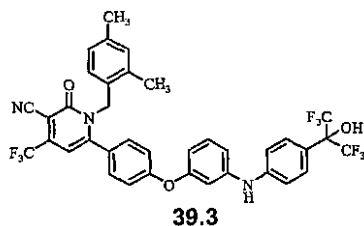
MS(ES⁺): 488.4 (M+H)



1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-
 (4-ピペリジン-1-イルフェニル)-4-トリフルオ
 ロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニト
 リル

30

MS(ES⁺): 466.4 (M+H)



40

MS(ES⁺): 640.0 (M+H)

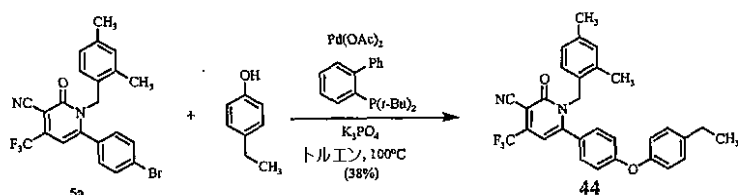
(実施例 44)

本実施例は、化合物 44 の調製を説明する。

【0542】

50

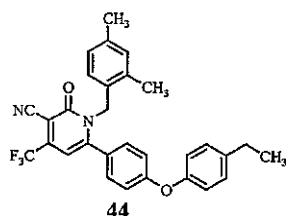
【化182】



オープンで乾燥した7 mL 反応バイアル内で、6-(4-ブromo-フェニル)-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 5a (100 mg、0.22 mmol) を4-エチルフェノール (32 mg、0.26 mmol)、酢酸パラジウム (5 mg、0.022 mmol)、2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ビフェニル (12 mg、0.040 mmol)、リン酸カリウム (100 mg、0.47 mmol) および無水トルエン 1.0 mL を混ぜ合わせた。その混合物を密封し、そして100 で、16時間攪拌した。この期間の後、この混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~20% EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、黄色残留物として、42 mg (38%) の 44 を得た。

【0543】

【化183】



1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-[4-(4-エチル-フェノキシ)-フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.21 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.98-6.89 (m, 6H), 6.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.66 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H). MS(ES⁺): 503.2 (M+H)

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

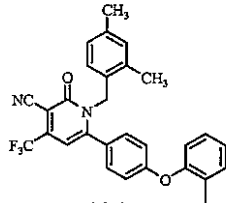
【0544】

10

20

30

【化184-1】

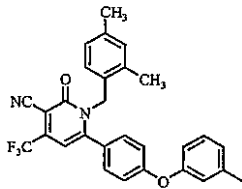


44.1

1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ
 キゾ-6-(4-トリルオキシフェニル)-4
 -トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピ
 リジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 489.2 (M+H)



44.2

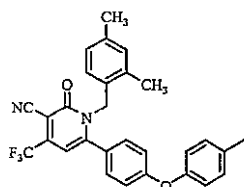
1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オ
 キゾ-6-(4-m-トリルオキシフェニル)
 -4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ
 ピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 489.4 (M+H)

【0545】

【化 1 8 4 - 2】

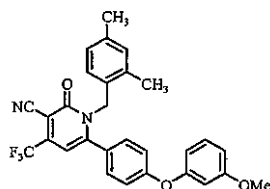


44.3

1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-
オキソ-6-(4-p-トリルオキシフェ
ニル)-4-トリフルオロメチル-1,2-
ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 489.4 (M+H)

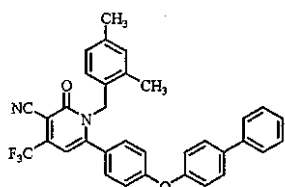


44.4

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(
3-メトキシフェノキシ)フェニル]-2-オキ
ソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピ
リジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 505.3 (M+H)



44.5

6-[4-(ピフェニル-4-イルオキシ)フェニル
]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキ
ソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピ
リジン-3-カルボニトリル

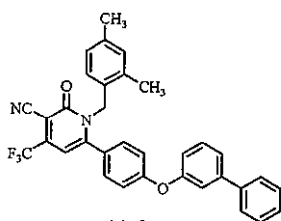
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.64-7.54 (m, 4H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-
7.33 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 4H), 7.02-6.87 (m, 4H), 6.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$,
1H), 6.46 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

【 0 5 4 6 】

40

【化 1 8 4 - 3】

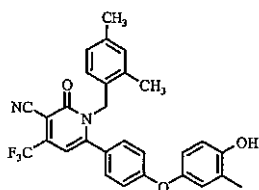


44.6

6-[4-(ピフェニル-3-イルオキシ)-フェニル]
]-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキ
ソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピ
リジン-3-カルボニトリル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.59-7.53 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 4H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.05-6.88 (m, 5H), 6.61 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

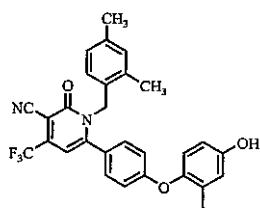


44.7

1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-[4-(4-ヒドロキシ-3-メチル-フェノキシ)-フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES⁺): 505.1 (M+H)



44.8

1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-[4-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェノキシ)-フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

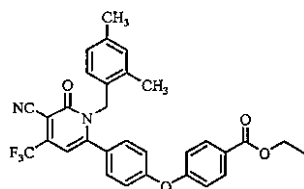
30

MS(ES⁺): 505.4 (M+H)

40

【 0 5 4 7 】

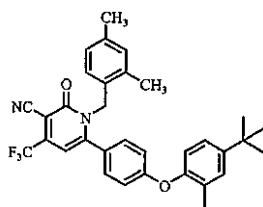
【化 1 8 4 - 4】



44.9

4-[4-[5-シアノー-1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル]-フェノキシ]-安息香酸エチルエステル

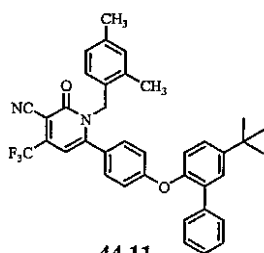
10

MS(ES⁺): 547.4 (M+H)

44.10

6-[4-(4-第三級ブチル-2-メチルフェノキシ)-フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES⁺): 545.2 (M+H)

44.11

6-[4-(5-第三級ブチル-ピフェニル-2-イルオキシ)-フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

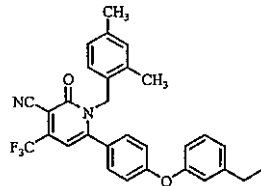
30

MS(ES⁺): 607.6 (M+H)

【 0 5 4 8】

40

【化 1 8 4 - 5】

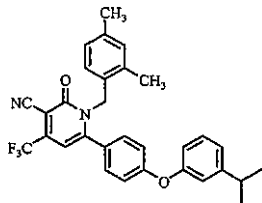


44.12

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(3-エチルフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 503.0 (M+H)

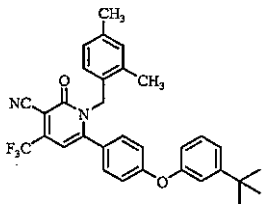


44.13

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(3-イソプロピルフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 517.4 (M+H)



44.14

6-[4-(3-第三級ブチルフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

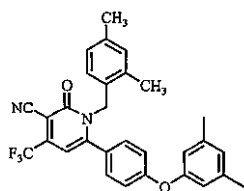
30

MS(ES+): 531.3 (M+H)

【 0 5 4 9】

40

【化 1 8 4 - 6】

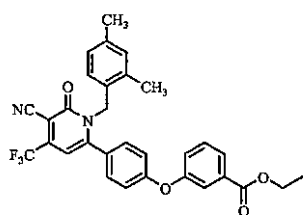


44.15

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(3,5-ジメチルフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 503.3 (M+H)

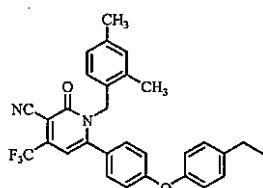


44.16

3-[4-[5-シアノ-1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル]フェノキシ]安息香酸エチルエステル

20

MS(ES+): 547.3 (M+H)



44.17

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(4-エチルフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

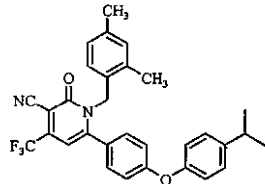
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.98-6.89 (m, 6H), 6.60 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.66 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H).

40

【 0 5 5 0】

【化 1 8 4 - 7】

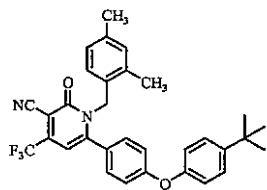


44.18

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(4-イソプロピルフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 517.4 (M+H)

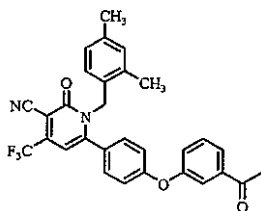


44.19

6-[4-(4-第三級ブチルフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 531.4 (M+H)



44.20

6-[4-(3-アセチルフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

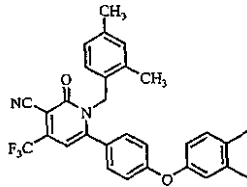
30

MS(ES+): 517.5 (M+H)

【 0 5 5 1】

40

【化 1 8 4 - 8】

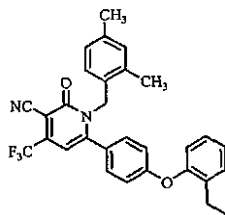


44.21

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(3,4-ジメチルフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 503.1 (M+H)

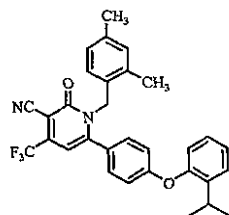


44.22

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(2-エチルフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 503.3 (M+H)



44.23

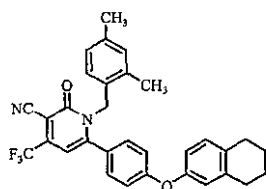
1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(2-イソプロピルフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 517.5 (M+H)

【 0 5 5 2】

【化 1 8 4 - 9】

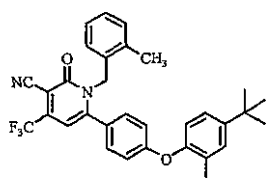


44.24

1-(2,4-ジメチルーベンジル)-2-オキソ-6-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 529.3 (M+H)

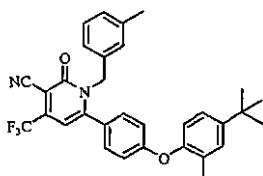


44.25

6-[4-(4-第三級ブチル-2-メチルフエノキシ)-フェニル]-1-(2-メチルーベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 531.2 (M+H)

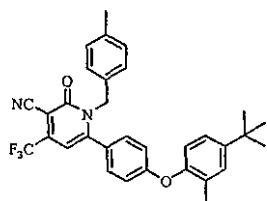


44.26

6-[4-(4-第三級ブチル-2-メチルフエノキシ)-フェニル]-1-(3-メチルーベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 531.3 (M+H)



44.27

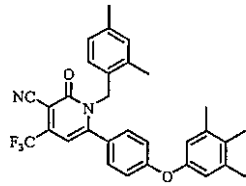
6-[4-(4-第三級ブチル-2-メチルフエノキシ)-フェニル]-1-(4-メチルーベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

40

【 0 5 5 3】

【化184-10】

MS(ES+): 531.3 (M+H)

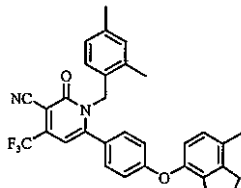


44.28

1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-6-[4-(3,4,5-トリメチルフェノキシ)-フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 517.4 (M+H)

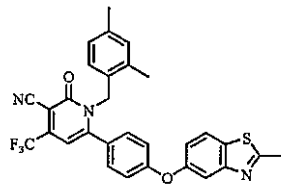


44.29

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(7-メチルインダン-4-イルオキシ)-フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 529.4 (M+H)



44.30

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

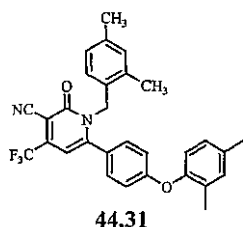
30

MS(ES+): 546.5 (M+H)

【0554】

40

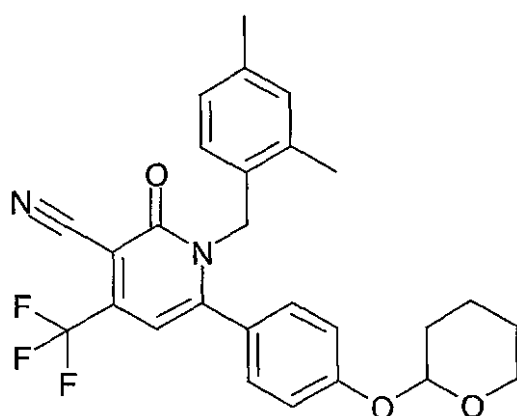
【化 1 8 4 - 1 1】



1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(2,4-ジメチルフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 503.2 (M+H)

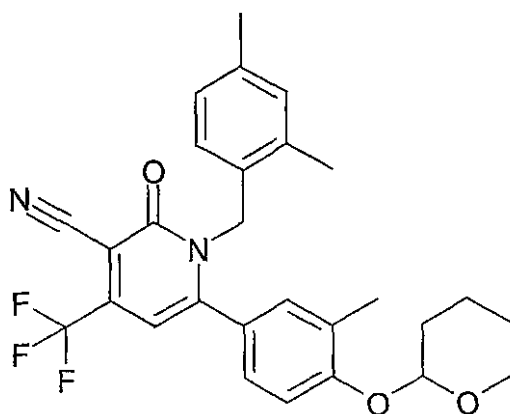


20

1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-6-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

¹H-NMR (CDCl₃): δ7.10 (m, 2 H), 7.02 (m, 2 H), 6.94 (m, 2 H), 6.61 (m, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.45 (m, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 1.68 (m, 4 H).

30



40

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[3-メチル-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【0555】

【化185】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.03 (m, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 6.91 (m, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 5.46 (m, 1 H), 5.11 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.01 (m, 1 H), 1.97 (s, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H).

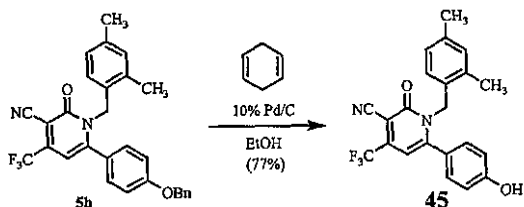
(実施例45)

本実施例は、化合物45の調製を説明する。

【0556】

【化186】

10

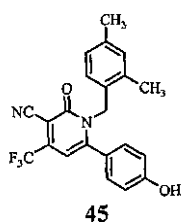


6-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 5b (0.55 g, 1.13 mmol) を、シクロヘキサジエン (1.6 mL, 16.9 mmol)、10% Pd/C (0.6 g) および無水 EtOH (10 mL) と混ぜ合わせた。次いで、この混合物を、室温で、24時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をセリットで減圧濾過し、得られた濾液を減圧中で蒸発させて、黄色がかった橙色固形物として、0.35 g (77%) の45を得た。

20

【0557】

【化187】



30

1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-[3-メチル-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

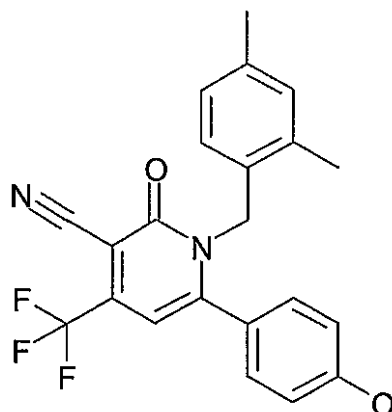
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.04 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.47 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

40

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0558】

【化 1 8 8】

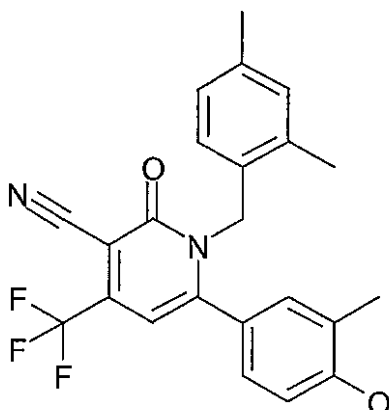


10

45.1

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン $-d_6$): δ 8.92 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 6.85 (m, 2 H), 6.76 (m, 2 H), 6.64 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H).



20

45.2

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.91 – 6.78 (m, 4 H), 6.66 (m, 1 H), 6.56 (m, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H).

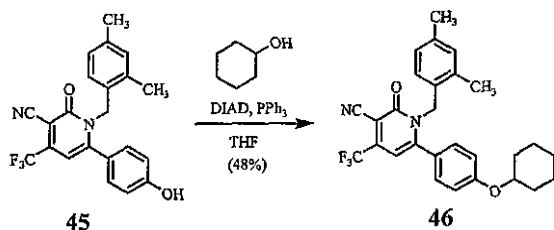
(実施例 46)

本実施例は、化合物 46 の調製を説明する。

【0559】

【化 1 8 9】

40



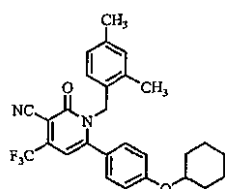
無水 THF (1.0 mL) 中にて、1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル 45 (31 mg、0.078 mmol) をトリフェニルホ

50

スフィン (29 mg, 0.11 mmol) と混ぜ合わせた。この攪拌混合物に、室温で、(注射器ポンプを使用して1時間にわたって)、シクロヘキサノール (12 μ L, 0.11 mmol) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (22 μ L, 0.11 mmol) の無水 THF (1.0 mL) 溶液をゆっくりと加えた。次いで、その混合物を、室温で、24時間攪拌した。この期間の後、この反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~20% EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、黄色残留物として、18 mg (48%) の46を得た。

【0560】

【化190】



46

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H),

6.85 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.14 (s, 2H),

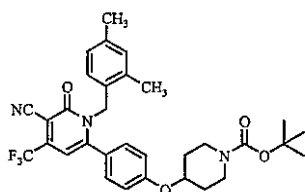
4.32-4.23 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99-1.22 (m, 10H).

MS(ES⁺): 481.4 (M+H)

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0561】

【化191】



46.1

6-(4-シクロヘキシルオキシフェニル)-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 582.3 (M+H)

(実施例47)

本実施例は、化合物47の調製を説明する。

【0562】

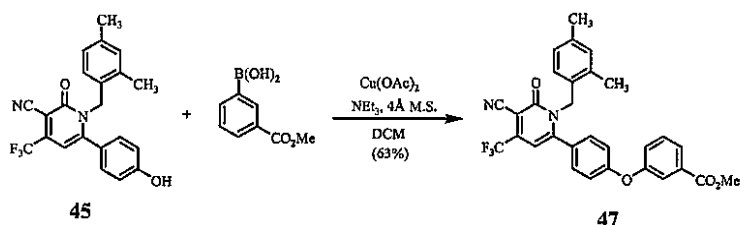
10

20

30

40

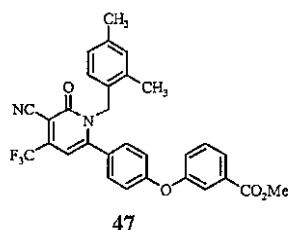
【化192】



オーブンで乾燥した反応バイアル内で、1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル45(43mg、0.11mmole)を、(3-メトキシカルボニルフェニル)ボロン酸(62mg、0.34mmole)、酢酸銅(22mg、0.12mmole)、4-モレキュラーシーブ(0.18g)および無水DCM(1.0mL)と混ぜ合わせた。この混合物を、室温で、15分間攪拌した。この期間の後、トリエチルアミン(75μL、0.54mmole)を加え、その混合物を、室温で、さらに16時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(0~20%EtOAc/ヘキサン)を使用して直接的に精製して、黄色残留物として、38mg(63%)の47を得た。

【0563】

【化193】



4-[4-[5-シアノー-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル]-フェノキシ]-フェニルペリジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90-7.85 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.47 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.98-6.91 (m, 4H), 6.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). MS(ES⁺): 533.2 (M+H)

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

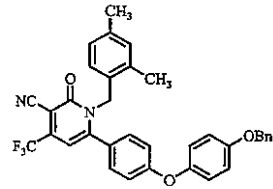
【0564】

10

20

30

【化194-1】

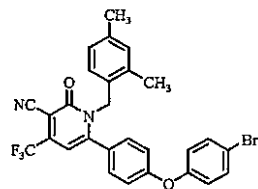


47.1

6-[4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 581.3 (M+H)



47.2

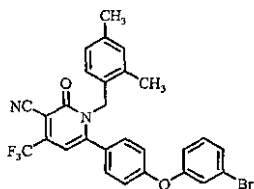
6-[4-(4-ブロモフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 555.2 (M+H)

【0565】

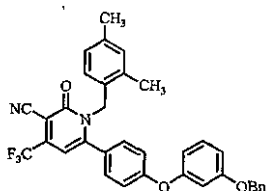
【化194-2】



47.3

6-[4-(3-ブロモフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

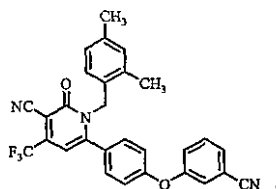
10

MS(ES⁺): 555.3 (M+H)

47.4

6-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

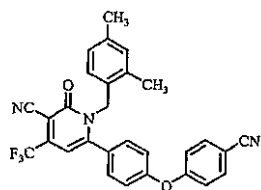
20

MS(ES⁺): 581.5 (M+H)

47.5

6-[4-(3-シアノフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES⁺): 500.4 (M+H)

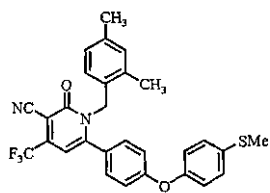
47.6

6-[4-(4-シアノフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

40

【0566】

【化194-3】

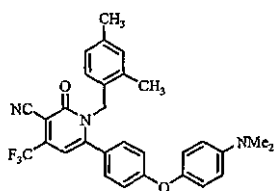


47.7

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(4-メチルスルファニルフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

MS(ES+): 521.1 (M+H)

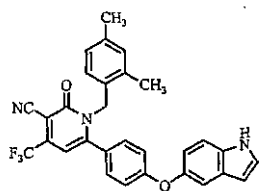


47.8

6-[4-(4-ジメチルアミノフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

20

MS(ES+): 518.4 (M+H)



47.9

1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(1H-インドール-5-イルオキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

MS(ES+): 514.4 (M+H)

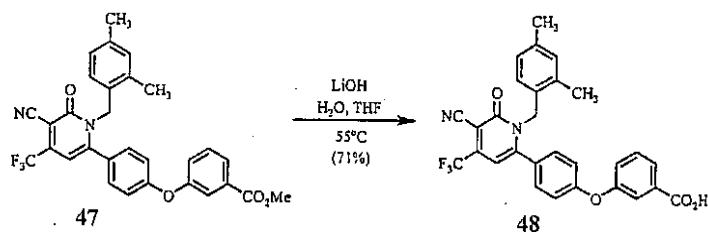
(実施例48)

本実施例は、化合物48の調製を説明する。

【0567】

40

【化195】



47

48

THF/H₂O(10mL)(4:1)中で、3-{4-[5-シアノ-1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,6-ジヒドロ-ピ

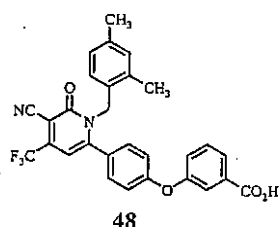
50

リジン - 2 - イル] - フェノキシ } - 安息香酸メチルエステル 47 (0 . 5 5 g 、 1 . 0 1 m m o l e) を水酸化リチウム (一水和物、 9 3 m g 、 2 . 2 2 m m o l e) と混ぜ合わせた。次いで、この混合物を、 5 5 で、 1 2 時間加熱した。この期間の後、その混合物を減圧中 (- T H F) で蒸発させ、そして 1 N H C l (1 0 m L) と混ぜ合わせた。その水性酸性混合物を十分な N a C l と混ぜ合わせて、飽和を引き起こし、そして E t ₂ O (4 × 2 0 m L) で抽出した。合わせたエーテル層をブラインで洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、そして減圧中で蒸発させて、粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 6 0 % E t O A c / ヘキサン) を使用して精製して、黄色残留物として、 0 . 3 7 g (7 1 %) の生成物を得た。

【 0 5 6 8 】

【 化 1 9 6 】

10



3 - { 4 - [5 - シアノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - ベンジル) - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル] - フェノキシ } - 安息香酸

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.95-7.91 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.51 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 4H), 6.61 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). MS(ES⁺): 519.3 (M+H)

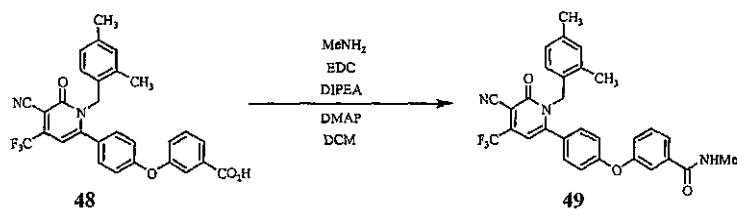
(実施例 4 9)

本実施例は、化合物 4 9 の調製を説明する。

30

【 0 5 6 9 】

【 化 1 9 7 】



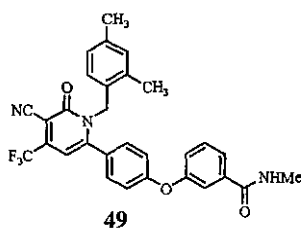
無水 D C M (5 m L) 中で、 3 - { 4 - [5 - シアノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - ベンジル) - 6 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル] - フェノキシ } - 安息香酸 4 8 (1 5 m g 、 0 . 0 2 9 m m o l e) を 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (E D C 、 1 4 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l e) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (D M A P 、 2 m g 、 0 . 0 1 6 m m o l e) と混ぜ合わせた。この混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A 、 1 3 μ L 、 0 . 0 7 5 m m o l e) およびメチルアミン ([2 . 0 M] T H F 溶液、 3 6 μ L 、 0 . 7 2 m m o l e) を加えた。次いで、この混合物を、室温で、 1 6 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 6 0 % E t O A c / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、黄色固形物として、 1 3 m g (収率 8 4 %) の 4 9 を得た。

40

50

【 0 5 7 0 】

【 化 1 9 8 】



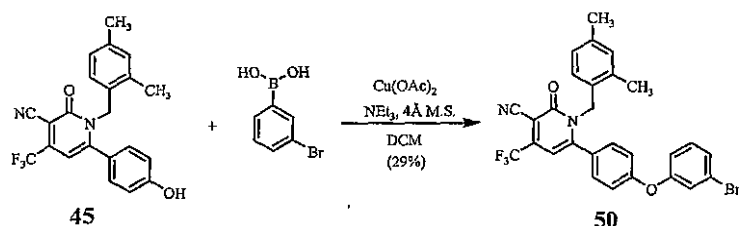
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.52-7.41 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.98-6.91 (m, 4H), 6.61 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.09 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.01 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

(実 施 例 5 0)

本実施例は、化合物 50 の調製を説明する。

【 0 5 7 1 】

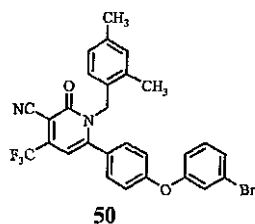
【 化 1 9 9 】



オーブンで乾燥した反応バイアル内で、1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 45 (104 mg、0.26 mmol) を、(3-ブロモフェニル)ボロン酸 (157 mg、0.78 mmol)、酢酸銅 (57 mg、0.31 mmol)、4 モレキュラーシーブ (0.20 g) および無水 DCM (1.0 mL) と混ぜ合わせた。この混合物を、室温で、15 分間攪拌した。この期間の後、トリエチルアミン (182 μL 、1.31 mmol) を加え、その混合物を、室温で、16 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0 ~ 20% EtOAc / ヘキサン) を使用して直接的に精製して、黄色残留物として、41 mg (29%) の 50 を得た。

【 0 5 7 2 】

【 化 2 0 0 】



6-[4-(3-ブロモフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 555.3 (M+H)

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

10

20

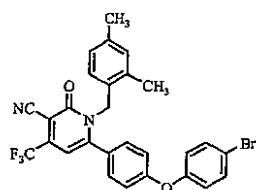
30

40

50

【 0 5 7 3 】

【 化 2 0 1 】



50.1

6-[4-(4-ブロモフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

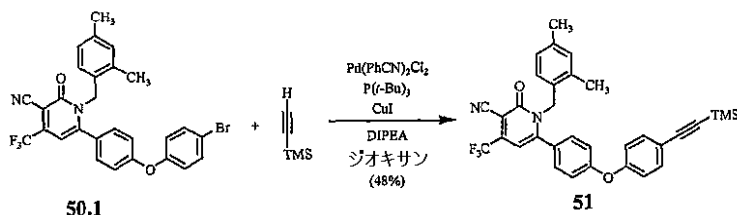
MS(ES+): 555.2 (M+H)

(実施例 5 1)

本実施例は、化合物 5 1 の調製を説明する。

【 0 5 7 4 】

【 化 2 0 2 】



50.1

51

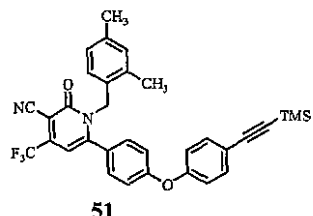
20

十分に脱気した無水ジオキサン 2.0 mL 中で、6-[4-(4-ブromo-フェノキシ)-フェニル]-1-(2,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル 50.1 (108 mg、0.195 mmol) をジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II) (11 mg、0.029 mmol)、トリ-t-ブチルホスフィン (33 mg、0.065 mmol)、ヨウ化銅 (4 mg、0.021 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (33 μL、0.24 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (、0.23 mmol) と混ぜ合わせた。次いで、この混合物を、50 で、24 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を蒸発させ、そしてフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/ヘキサン) を使用して直接的に精製して、黄色残留物として、53 mg (収率 48%) の 51 を得た。

30

【 0 5 7 5 】

【化 2 0 3】



51

1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-6-[4-(4-トリメチルシリルエチニルフェノキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.52-7.46 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.97-6.89 (m, 6H), 6.60 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 0.25 (s, 9H).

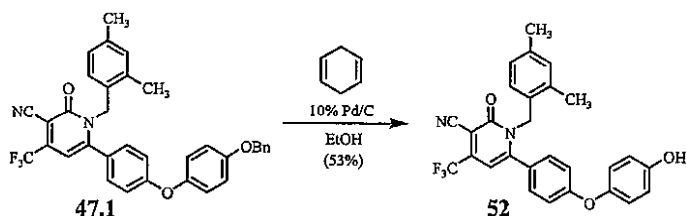
(実施例 5 2)

本実施例は、化合物 5 2 の調製を説明する。

【 0 5 7 6 】

【化 2 0 4】

20

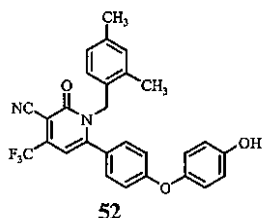


6-[4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルベンジル)-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル 47.1 (29 mg, 0.05 mmol) を、シクロヘキサジエン (0.1 mL, 1.05 mmol)、10% Pd/C (50 mg) および無水 EtOH (10 mL) と混ぜ合わせた。次いで、この混合物を、室温で、24 時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物をセリットで減圧濾過し、得られた濾液を減圧中で蒸発させて、黄色残留物として、13 mg (53%) の 52 を得た。

30

【 0 5 7 7 】

【化205】



1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

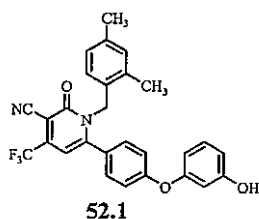
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.12-7.06 (m, 2H), 6.97-6.82 (m, 8H), 6.59 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). MS(ES⁺): 519.3 (M+H)

上記様式と類似の様式で、以下の化合物を調製した。

【0578】

【化206】



1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(3-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル

MS(ES⁺): 519.3 (M+H)

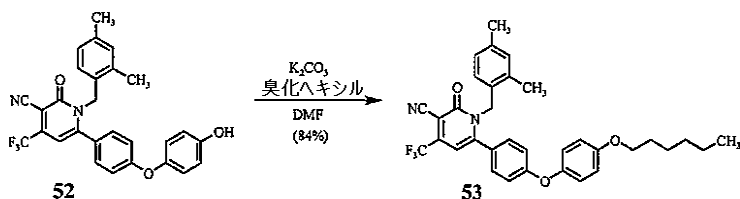
(実施例53)

本実施例は、化合物53の調製を説明する。

30

【0579】

【化207】



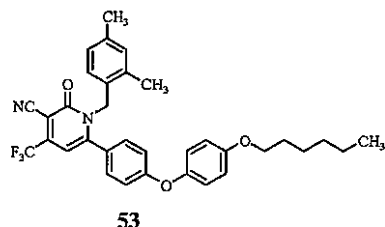
無水DMF (2.0 mL) 中で、1-(2,4-ジメチルベンジル)-6-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-2-オキソ-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル52 (16 mg, 0.033 mmol) を炭酸カリウム (23 mg, 0.166 mmol) および臭化ヘキシル (20 μL , 0.142 mmol) と混ぜ合わせた。この混合物を、室温で、24時間攪拌した。この期間の後、その反応混合物を水50 mLと混ぜ合わせ、そしてEtOAc (4 \times 15 mL) で抽出した。合わせたEtOAc層を水 (4 \times 15 mL) およびブライン15 mLで洗浄した。得られたEtOAc層を無水Na₂SO₄で乾燥し、そして減圧中で蒸発させて、粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/ヘキサン) を使用して精製して、黄色残留物として、14 mg (84%) の53を得た。

40

【0580】

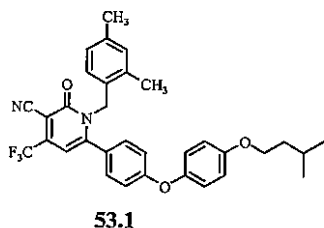
50

【化208】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.05 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.97-6.81 (m, 8H), 6.57 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.92 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 4H), 0.91-0.84 (m, 3H). MS(ES⁺): 575.5 (M+H)

10



20

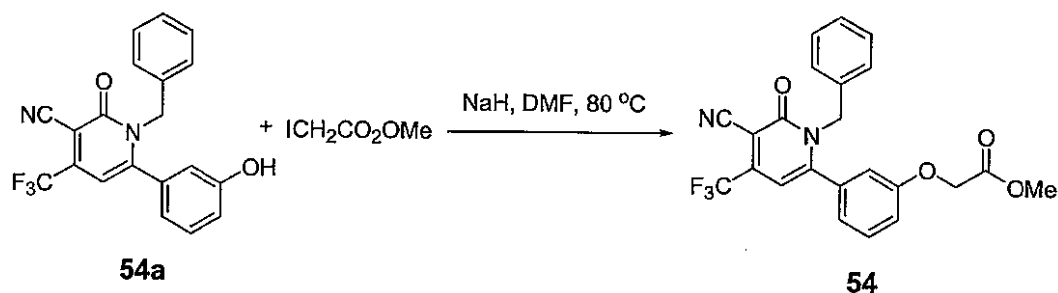
MS(ES⁺): 561.3 (M+H)

(実施例54)

本実施例は、化合物54の調製を説明する。

【0581】

【化209】



30

54a (80 mg, 0.22 mmol) および 2-ヨード酢酸メチル (82 μL , 0.86 mmol) の無水DMF (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (18 mg, 0.43 mmol) を加えた。その反応混合物を、窒素雰囲気下にて、80 で、一晚攪拌した。この反応混合物を冷却した後、水20 mLに注ぎ、そして酢酸エチル (3 \times 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインおよび水で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の40%酢酸エチル) で精製して、生成物54 (67 mg, 収率70%) を得た。

40

【0582】

【化210】

$^1\text{H-NMR}$

(CDCl_3): δ 7.37 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H).

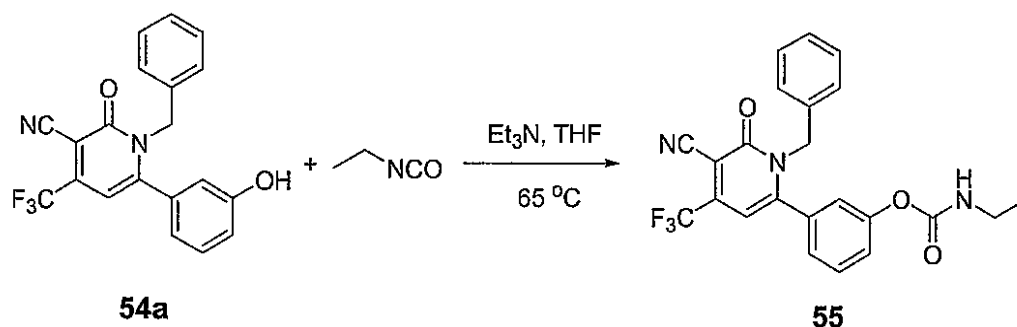
(実施例55)

本実施例は、化合物55の調製を説明する。

50

【 0 5 8 3 】

【 化 2 1 1 】



10

54a (80 mg、0.22 mmol) およびトリエチルアミン (60 μ L、0.43 mmol) の無水THF (2 mL) 溶液に、イソシアン酸エチル (43 μ L、0.54 mmol) を加えた。その反応混合物を、65 で、窒素雰囲気下にて、一晚攪拌した。次いで、この反応混合物を冷却し、そして減圧中で濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の40%酢酸エチル) で精製して、55 (91 mg、収率95%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃): 7.39 (m, 1H)、7.29 (m, 1H)、7.24 - 7.20 (m, 3H)、7.04 (m, 1H)、6.91 (m, 3H)、6.41 (s, 1H)、5.29 (s, 2H)、5.05 (s, 1H)、3.33 (m, 2H)、1.24 (t, 7.1 Hz, 3H)。

20

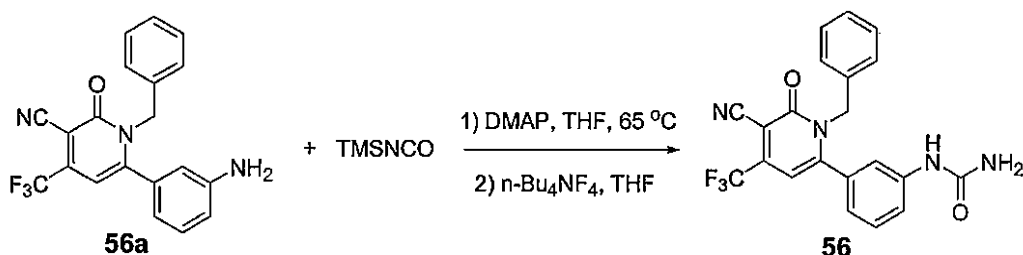
【 0 5 8 4 】

(実施例 5 6)

本実施例は、化合物56の調製を説明する。

【 0 5 8 5 】

【 化 2 1 2 】



30

56a (117 mg、0.32 mmol) の無水THF (4 mL) 溶液に、イソシアン酸トリメチルシリル (0.24 mL、1.6 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (4 mg、0.03 mmol) を加えた。その反応混合物を、65 で、窒素下にて、一晚攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を無水THF (4 mL) に溶解し、そこに、THF中のフッ化テトラブチルアンモニウム (0.7 mL、1.0 M) を加えた。この反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の60%酢酸エチル) で精製して、56 (95 mg、2工程で収率72%) を得た。

40

【 0 5 8 6 】

【 化 2 1 3 】

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.23 (s, 2H).

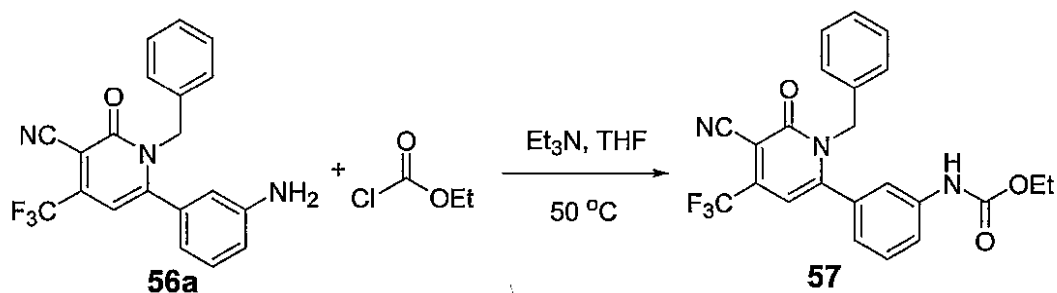
(実施例 5 7)

本実施例は、化合物57の調製を説明する。

【 0 5 8 7 】

50

【化 2 1 4】



56a (80 mg、0.22 mmol) およびトリエチルアミン (76 μ L、0.54 mmol) の無水塩化メチレン (2 mL) 溶液に、クロロギ酸エチル (41 μ L、0.54 mmol) を加えた。その反応混合物をバイアルにて密封し、そして50 °C で、一晩攪拌した。この混合物を冷却し、そして減圧中で濃縮した。その生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の40%酢酸エチル) で精製して、57 (40 mg、収率42%) を得た。

【0588】

【化 2 1 5】

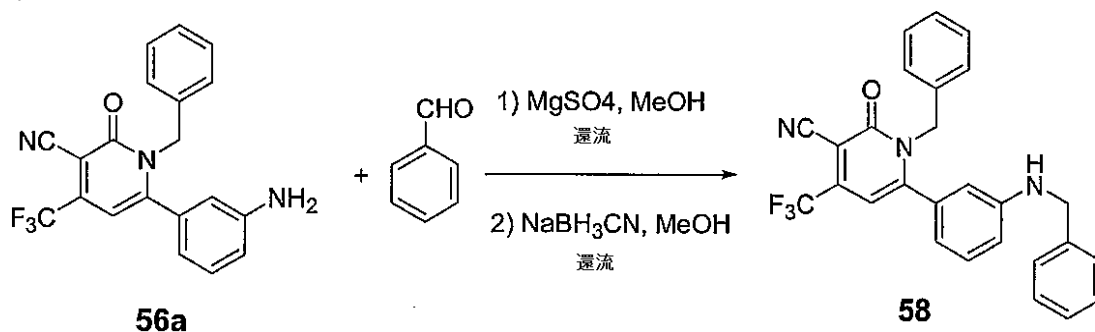
 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta 7.41 \text{ (m, 2 H),}$
 $7.34 \text{ (m, 1 H), 7.25-7.21 (m, 3 H), 6.91 (m, 2 H), 6.81 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H),}$
 $6.40 \text{ (s, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.24 (q, 7.1 Hz, 2 H), 1.32 (t, 7.1 Hz, 3 H).}$

(実施例 58)

本実施例は、化合物 58 の調製を説明する。

【0589】

【化 2 1 6】



56a (100 mg、0.27 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液に、ベンズアルデヒド (41 μ L、0.41 mmol) および無水硫酸マグネシウム (500 mg) を加えた。その反応混合物を、一晩にわたって、還流状態まで加熱した。この混合物にシアノホウ水素化ナトリウム (85 mg、1.36 mmol) を加え、それを、一晩にわたって、還流状態まで加熱した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、その粗混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配した。合わせた酢酸エチルを減圧中で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の30%酢酸エチル) で精製して、化合物 58 (24 mg、収率19%) を得た。 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta 7.38 - 7.19 \text{ (br, 10 H), 6.93 (m, 2 H), 6.75 (m, 1 H), 6.50 (m, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.17 (s, 2 H).}$

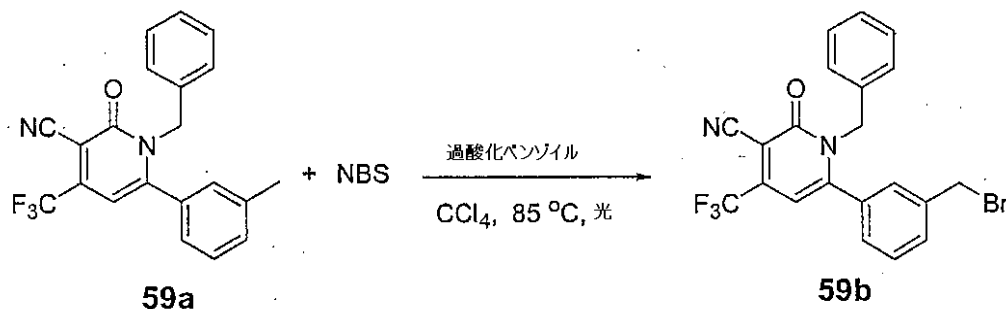
【0590】

(実施例 59)

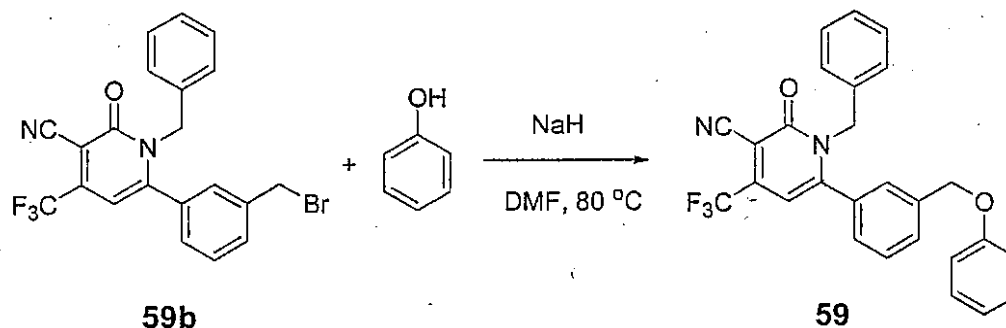
本実施例は、化合物 59 の調製を説明する。

【0591】

【化 2 1 7】



10



59 a (0.96 g、2.61 mmol) の四塩化炭素 (50 mL) 溶液を N - プロモスクシンイミド (557 mg、3.13 mmol) および触媒量の過酸化ベンゾイルで処理した。その反応混合物を還流状態まで加熱し、そして 500 W のフラッドランプを 24 時間照射した。それを、次いで、冷却し、その白色沈殿物を濾過により除去した。溶媒を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 40% 酢酸エチル) で精製して、59 b (0.79 g、収率 65%) を得た。

20

【0592】

【化 2 1 8】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 87.56 (m, 1 H),

7.43 (m, 1 H), 7.25 (m, 3 H), 7.13 (m, 2 H), 6.88 (m, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H).

30

59 b (151 mg、0.34 mmol) およびフェノール (127 mg、1.35 mmol) の無水 DMF 溶液に、水素化ナトリウム (54 mg、60%、1.35 mmol) を加えた。その反応混合物を攪拌し、そして一晩にわたって、80 °C まで加熱した。それを冷却し、水に注ぎ、そしてエーテルで抽出した。そのエーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧中で濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 15 ~ 30% 酢酸エチル) で精製して、59 (66 mg、収率 42%) を得た。

【0593】

【化 2 1 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

87.60 (m, 1H), 7.46 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.24-7.20 (br, 4 H), 7.12 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H).

40

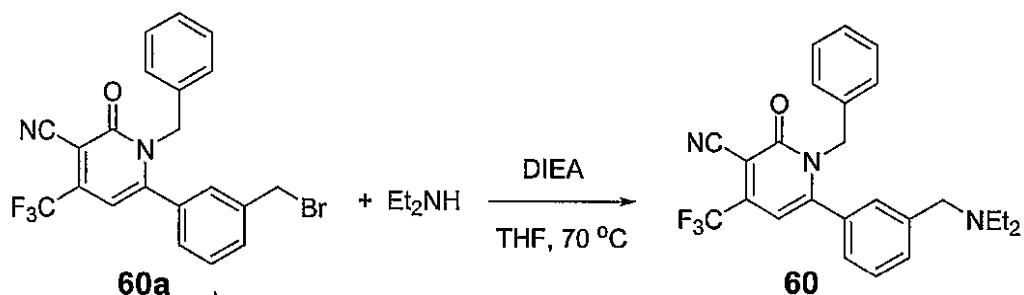
(実施例 60)

本実施例は、化合物 60 の調製を説明する。

【0594】

50

【化220】



60a (152 mg、0.34 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (89 μ L、0.51 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、ジエチルアミン (53 μ L、0.51 mmol) を加えた。その反応混合物を、一晩にわたって、70 $^\circ$ C まで加熱した。減圧中で溶媒を蒸発させ、その粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の50%酢酸エチル) で精製して、60 (82 mg、収率55%) を得た。

【0595】

【化221】

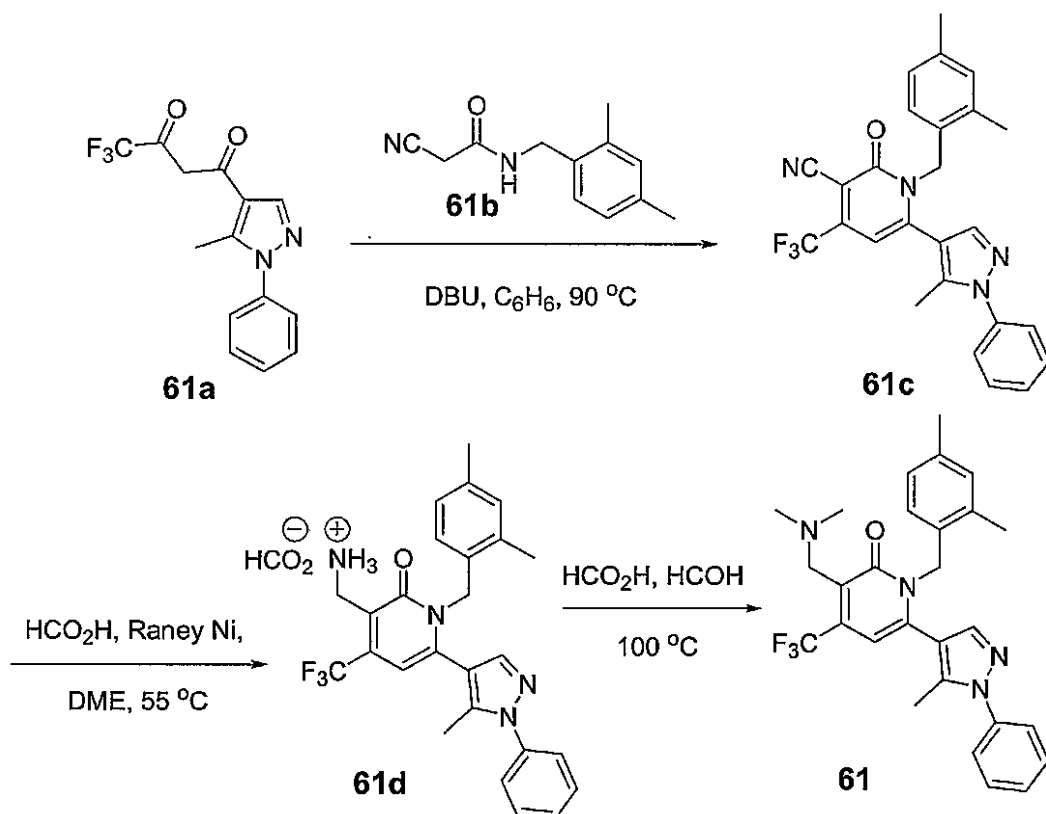
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.51 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.24-7.17 (m, 4 H), 7.07 (m, 1 H), 6.88 (m, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 2.48 (m, 4 H), 1.01 (m, 6 H).

(実施例61)

本実施例は、化合物61の調製を説明する。

【0596】

【化222】



2,4-ジメチルベンジルシアノアセトアミド61a (103 mg、0.59 mmol) およびジケトン61b (175 mg、0.59 mmol) をベンゼン2 mLに懸濁した。上記反応混合物に、DBU (45 μ L、0.3 mmol) を加えた。この混合物をバイ

10

20

30

40

50

アルにて密封し、そして90 で、一晩攪拌した。その反応混合物を減圧中で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の35%酢酸エチル）で精製して、61b（50mg、18%）を得た。¹H-NMR（CDCl₃）：7.54-7.45（m, 3H）、7.34（m, 3H）、6.95（m, 2H）、6.61（m, 1H）、6.44（s, 1H）、5.28（m, 2H）、2.28（s, 3H）、2.08（s, 3H）、2.03（s, 3H）。

【0597】

アルミニウム-ニッケル触媒1.0gを2N NaOH水溶液10mLに入れ、そして氷水で冷したフラスコ内で攪拌した。その混合物を45分間攪拌した。その固形Ni触媒を透明溶液になるまで水で8回洗浄しつつ、その溶液をデカントした。ピペットを使用して、水をできるだけ除去した。61b（48mg、0.10mmol）のDME（5mL）溶液に、ギ酸5mLを加えた。その反応混合物を、55 で、ゆっくりとした窒素流れ下にて、4時間攪拌した。この反応混合物をセリットの短パッドで濾過し、そのセリットをMeOHで洗浄した。その濾液を減圧中で濃縮した。その残留物をカラムクロマトグラフィー（0.1%トリエチルアミンを含有するDCM中の10%MeOH）で精製して、生成物61d（26mg、収率50%）を得た。

【0598】

得られた生成物61d（21mg、0.04mmol）を、ギ酸（2mL、96%）およびホルムアルデヒド（6mL、水中で37%）の混合物に溶解した。その反応混合物を、16時間100 で加熱し、次いで冷した。その反応混合物を、氷と共に10%NaOH水溶液で弱塩基性になるまで中和し、次いで、エーテル（3×20mL）で抽出した。合わせたエーテルを減圧中で濃縮した。この粗生成物をHPLC（これは、水中の30%CH₃CNを使う）で精製して、トリフルオロ酢酸塩として、61（12mg、収率80%）を得た。

【0599】

【化223】

¹H-

NMR (CDCl₃): δ7.50 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 6.97 (s, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.56 (m, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.00 (s, 6 H), 2.27 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H). MS (ES+): 495.2 (M+H).

（実施例62）

本実施例は、化合物62の調製を説明する。

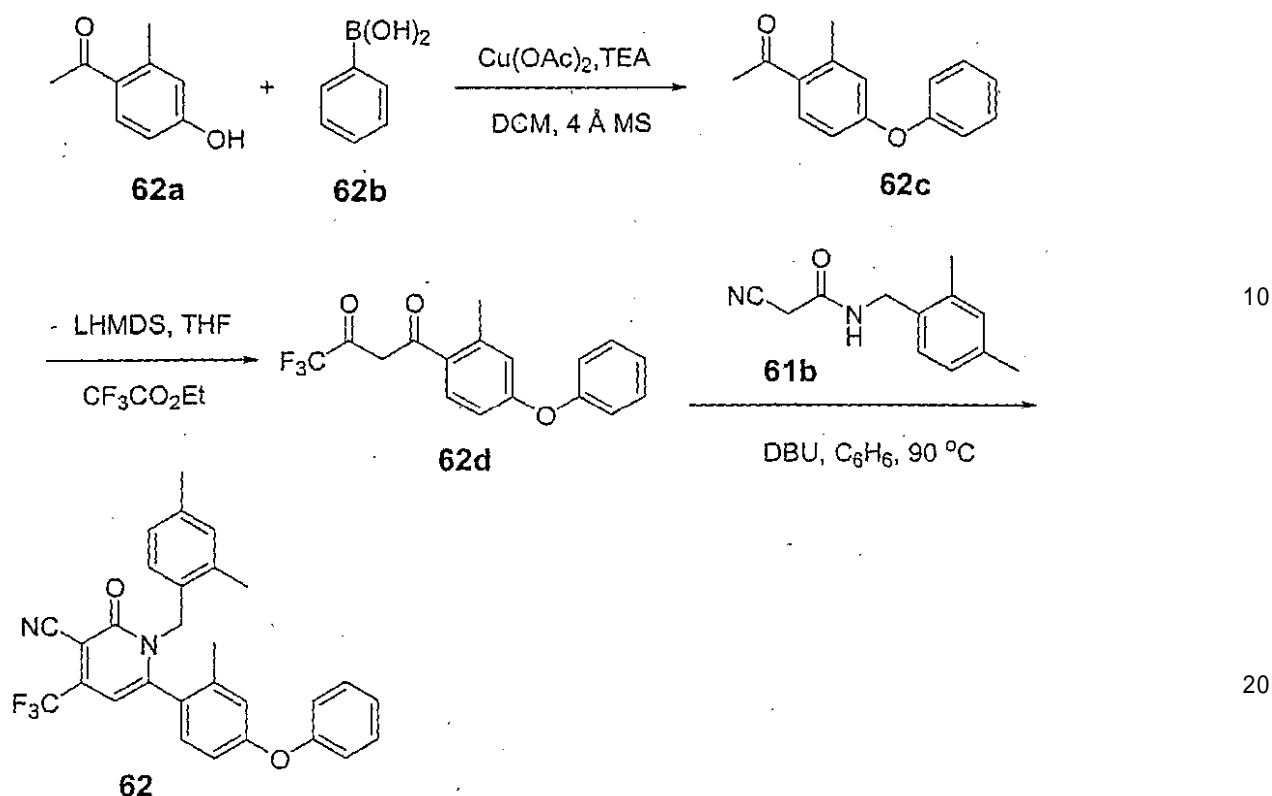
【0600】

10

20

30

【化 2 2 4】



2 - メチル - 4 - ヒドロキシアセトフェノン 62 a (0 . 5 g 、 3 . 3 3 m m o l) の無水塩化メチレン (3 0 m L) 溶液に、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (6 0 5 m g 、 3 . 3 3 m m o l)、フェニルボロン酸 (8 1 2 m g 、 6 . 6 6 m m o l) および粉末 4 - モレキュラーシーブおよびトリエチルアミン (2 . 3 2 m L 、 1 6 . 6 5 m m o l) を加えた。この不均一反応混合物を、終夜室温で撹拌した。生じたスラリーを、セリットで濾過し、そのジエーテルを、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 3 0 % 酢酸エチル) により、その有機濾液から単離して、62 c (5 9 0 m g 、 収率 7 8 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 7 3 (m , 1 H)、7 . 3 8 (m , 2 H)、7 . 1 9 (m , 1 H)、7 . 0 6 (m , 2 H)、6 . 8 2 (m , 2 H)、2 . 5 6 (s , 3 H)、2 . 5 3 (s , 3 H)。

【 0 6 0 1 】

ジエーテル 62 c (5 3 0 m g 、 2 . 3 4 m m o l) を無水 THF (3 m L) に溶解し、そして窒素雰囲気下にて、 -78°C まで冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (2 . 4 m L 、 1 . 0 M) の THF 溶液をゆっくりと加えた。その反応混合物を、窒素下 -20°C で 1 時間撹拌した。次いで、その反応混合物を -78°C まで冷却し、そこに、トリフルオロ酢酸エチル (4 1 7 μL 、3 . 5 m m o l) を加えた。激しく撹拌した溶液を、一晩にわたって、室温まで温めた。この反応混合物を、1 0 % H C l 水溶液および氷の混合物に注ぎ、そしてクロロホルムで 3 回抽出した。このクロロホルム抽出物を水で洗浄した。その有機層を分離し、無水 MgSO_4 で乾燥し、そして粗生成物 62 d (1 . 0 5 g 、 収率 9 8 %) を得た。

【 0 6 0 2 】

2 , 4 - ジメチルベンジルシアノアセトアミド 61 b (1 0 1 m g 、 0 . 5 0 m m o l) およびジケトン 62 d (1 6 1 m g 、 0 . 5 0 m m o l) をベンゼン 2 m L に懸濁させた。上記反応混合物に、DBU (4 0 μL 、0 . 2 5 m m o l) を加えた。この混合物をバイアルにて密封し、そして 90°C で、一晩撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 3 5 % 酢酸エチル) で精製して、生成物 62 (1 2 7 m g 、 収率 5 2 %) を得た。

【 0 6 0 3 】

【 化 2 2 5 】

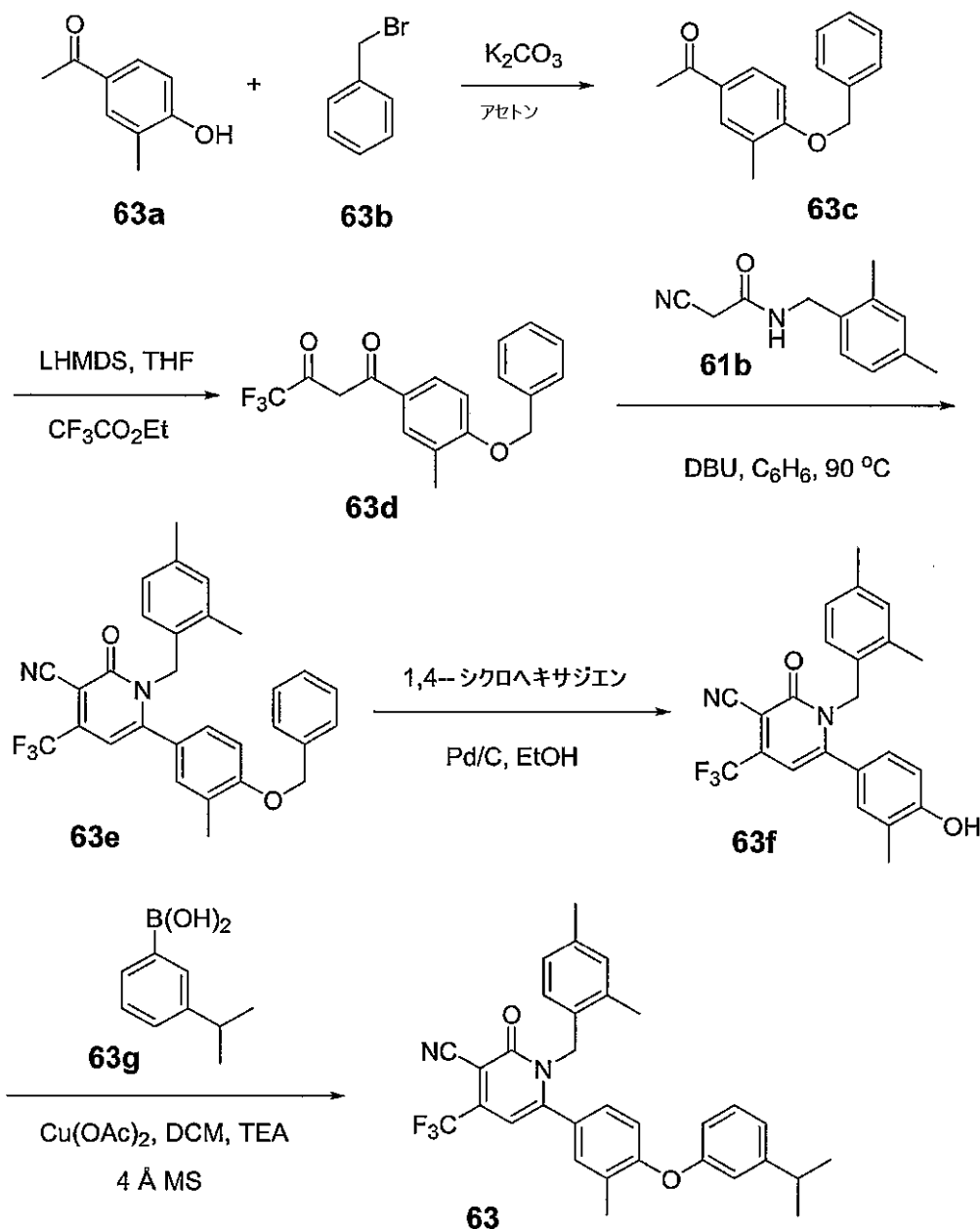
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 6.84 (m, 4 H), 6.73 (m, 1 H), 6.60 (m, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 5.31 (m, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H). MS (ES⁺): 489.2 (M+H).

(実施例 6 3)

本実施例は、化合物 6 3 の調製を説明する。

【 0 6 0 4 】

【 化 2 2 6 】



3 - メチル - 4 - ヒドロキシアセトフェノン 6 3 a (9 . 0 1 g 、 6 0 m m o l) およ
 び臭化ベンジル 6 3 b (7 . 4 9 m L 、 6 3 m m o l) のアセトン (1 2 0 m L) 溶液に
 、炭酸カリウム (8 . 7 1 g 、 6 3 m m o l) を加えた。その反応混合物を、室温で、窒
 素下にて、一晚攪拌した。その白色固形物を濾過により除き、減圧中で溶媒を濃縮させて
 、生成物 6 3 c (1 4 . 1 3 g 、 収率 9 8 %) を得た。その生成物を、さらに精製するこ

10

20

30

40

50

となく、次の反応に使用した。

【0605】

アリールベンジルエーテル63c (14.13 g、59.3 mmol) を無水THF (150 mL) に溶解し、そして窒素雰囲気下にて、-78 °C まで冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (59.3 mL、1.0 M) のTHF溶液をゆっくりと加えた。その反応混合物を、-20 °C で、窒素雰囲気下にて、2時間攪拌した。次いで、この反応混合物を-78 °C まで冷却し、そこに、トリフルオロ酢酸エチル (10.58 mL、89 mmol) を加えた。激しく攪拌した溶液を、一晩にわたって、室温まで温めた。この反応混合物を、10% HCl 水溶液および氷の混合物に注ぎ、そしてクロロホルムで3回抽出した。このクロロホルム抽出物を水で洗浄した。その有機層を分離し、無水MgSO₄ で乾燥し、そして粗生成物63d (19.5 g、収率98%) を得た。この生成物を、さらに精製することなく、次の反応で使用した。

10

【0606】

2,4-ジメチルベンジルシアノアセトアミド61b (3.01 g、14.88 mmol) およびジケトン63d (5.0 g、14.87 mmol) をベンゼン50 mL に懸濁させた。上記反応混合物に、DBU (1.11 mL、7.43 mmol) を加えた。この混合物を、窒素雰囲気下にて、一晩にわたって、還流状態まで加熱した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の20%酢酸エチル) で精製して、生成物63e (3.90 g、収率45%) を得た。

【0607】

63e (3.71 g、7.38 mmol) の無水エタノール (74 mL) 溶液に、10% Pd/C (2.85 g) および1,4-シクロヘキサジエン (6.98 mL、73.8 mmol) を加えた。その混合物を、窒素雰囲気下にて、一晩攪拌した。その溶媒をセリットのパッドで濾過し、そして減圧中で溶媒を濃縮して、生成物63f (2.96 g、97%) を得た。

20

【0608】

63f (103 mg、0.25 mmol) の無水塩化メチレン (3 mL) 溶液に、Cu(OAc)₂ (91 mg、0.5 mmol)、3-イソプロピルフェニルボロン酸 (82 mg、0.5 mmol) および粉末4-モレキュラーシーブおよびトリエチルアミン (174 μL、1.25 mmol) を加えた。この不均一反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。得られたスラリーをセリットで濾過し、そのジアリールエーテルを、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の20%酢酸エチル) により、その有機濾液から単離して、63 (63 mg、収率47%) を得た。

30

【0609】

【化226A】

¹H-NMR (CDCl₃): δ7.27 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.98-6.85 (m, 5 H), 6.74 (m, 2 H), 6.64 (m, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 2.90 (hep, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 6 H). MS (ES⁺): 531.3 (M+H).

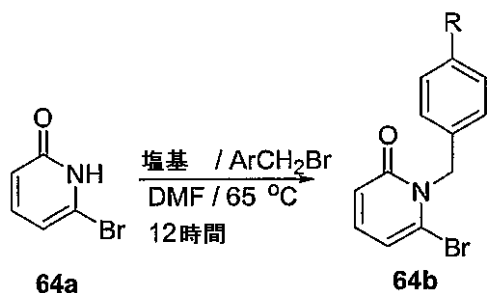
40

(実施例64)

本実施例は、化合物64の調製を説明する。

【0610】

【化 2 2 7】



方法 A (R = Me) : プロモピリドン 64a (2.12 g、12.2 mmol) の DMF (60 mL) 溶液に、室温で、LiH (145.0 mg、18.3 mmol) を加えた。65 で 1 時間攪拌した後、臭化 4 - メチルベンジル (2.7 g、14.6 mmol) を加え、そして加熱を 12 時間継続した。この溶液を室温まで冷却し、そして減圧下にて濃縮した。その残留物から、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) により、無色オイル (1.6 g、47%) として、ピリドン 64b (R = Me) を単離した。

【0611】

【化 2 2 8】

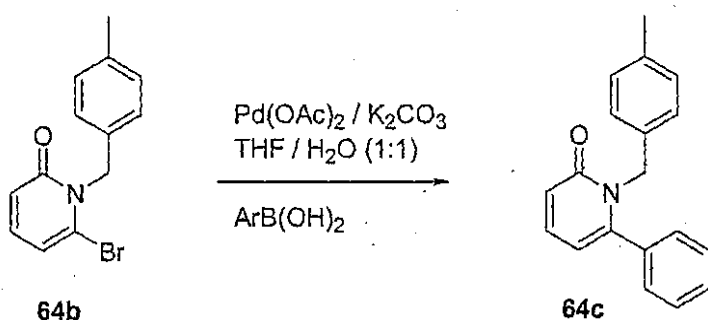
¹H NMR

(CDCl₃) δ: 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

方法 B (R = H) : プロモピリドン (405.0 mg、2.3 mmol) の DME : DMF (10 : 1、v/v) (6.0 mL) 溶液に、0 で、NaH (92.0 mg、2.3 mmol、60% 鉱油分散体) を加えた。10 分後、LiBr (800.0 mg、9.2 mmol) を加え、その混合物を、室温で、15 分間攪拌し、次いで、臭化ベンジル (786.6 mg、4.6 mmol) を加えた。得られた溶液を、12 時間にわたって、65 まで加熱し、室温まで冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液で希釈し、そして EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。その残留物から、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) により、無色オイル (533 mg、88%) として、ピリドン (R = H) を単離した。¹H - NMR (CDCl₃) : 7.40 - 4.24 (m, 6H)、7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、5.28 (s, 2H)。

【0612】

【化 2 2 9】



プロモピリドン 64b (100 mg、0.4 mmol) およびフェニルボロン酸 (44 mg、0.4 mmol) の THF (0.9 mL) 脱気溶液に、Pd(OAc)₂ (4 mg、0.02 mmol) を加えた。Na₂CO₃ (95 mg、0.9 mmol) の H₂O (

10

20

30

40

50

0.9 mL) 脱気溶液を加え、得られた混合物を、12時間にわたって、還流状態まで加熱した。この混合物を室温まで冷却し、H₂Oで希釈し、そしてEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥した後、減圧下にて濃縮した。その残油から、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~20% EtOAc / ヘキサン)により、無色固形物として、生成物64c(91 mg、97%)を単離した。

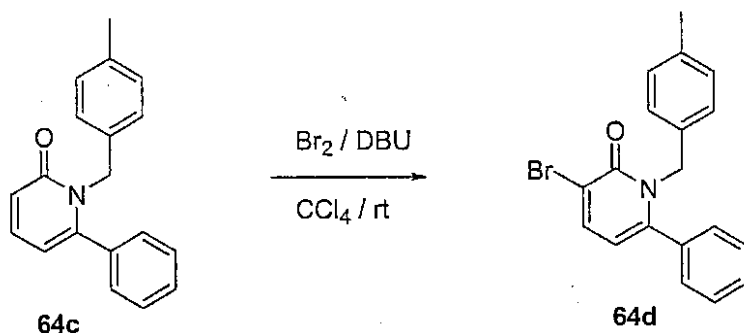
【0613】

【化230】

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.52 (dd, J = 8.6,

1.6 Hz, 1H), 7.39-7.26 (7H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H),

6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).



ピリドン64c(70 mg、0.3 mmol)のCCl₄(0.54 mL)溶液に、0℃で、暗所(箔で覆ったフラスコ)にて、Br₂(62 mg、0.4 mmol)およびDBU(61 mg、0.4 mmol)を加えた。得られた溶液を室温までゆっくりと温め、そして12時間攪拌した。この溶液をCH₂Cl₂(25 mL)で希釈し、そして1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥した後、減圧下にて濃縮した。その残油から、シリカカラムクロマトグラフィー(0~5% EtOAc / ヘキサン)により、無色固形物として、生成物64d(71 mg、75%)を単離した。

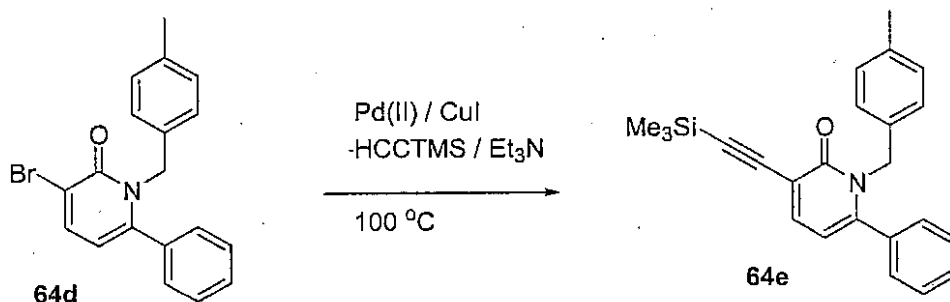
【0614】

【化231】

¹H

NMR (CDCl₃) δ: 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.17 (d,

J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).



臭化物64d(12 mg、0.03 mmol)のEt₃N(0.3 mL)溶液に、CuI(2 mg、0.01 mmol)、ジクロロ(ビス-トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(4 mg、0.005 mmol)および1,3-(ビス-ジフェニルホスフィ

10

20

30

40

50

ノ) プロパン (2 mg, 0.005) を加えた。その系を N_2 でパージし、トリメチルシリルアセチレン (59 mg, 0.6 mmol) を加え、得られた混合物を、17 時間にわたって、100 °C まで加熱した。室温まで冷却した直後に、この混合物を減圧下にて濃縮し、その残油から、シリカカラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 % EtOAc / ヘキサン) により、黄色オイルとして、生成物 64e (8 mg, 73 %) を単離した。

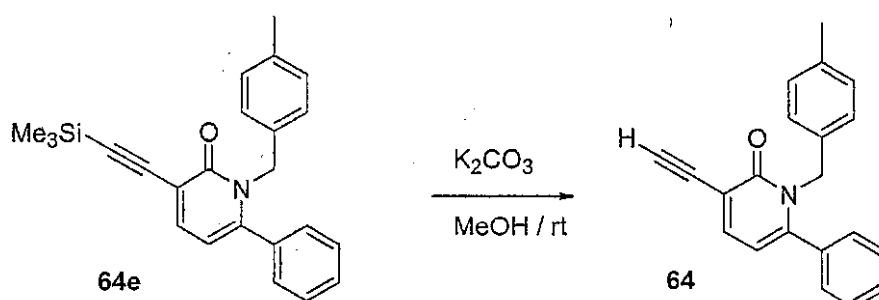
【0615】

【化232】

1H NMR

($CDCl_3$) δ : 8.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70-7.37 (m, 5H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.34 (s, 9H).

10



20

MeOH (0.1 mL) 中で、アルキン 64e (2 mg, 0.005 mmol) を K_2CO_3 (3 mg, 0.025 mmol) と混ぜ合わせ、そして室温で、一晩攪拌した。その混合物を減圧下にて濃縮し、その残油から、シリカカラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 % EtOAc / ヘキサン) により、黄色オイルとして、生成物 64 (1 mg) を単離した。

【0616】

【化233】

30

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz,

1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.28 (s, 3H).

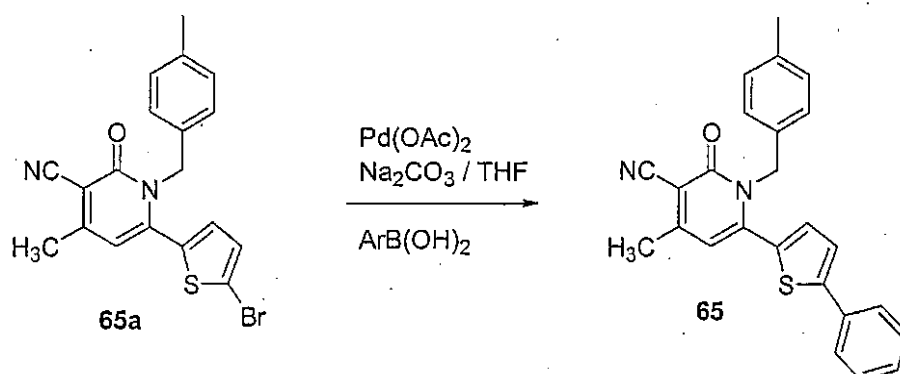
(実施例 65)

この実施例は、化合物 65 の調製を示す。

【0617】

【化234】

40



50

0.6 mL THF中のチエニルブロマイド65a(50mg、0.11mmol)およびホウ酸フェニル(13mg、0.011mmol)の脱気溶液に、Pd(OAc)₂(1mg、0.006mmol)を添加した。0.6 mLのH₂O中のNa₂CO₃(30mg、0.3mmol)の脱気溶液を添加し、得られた混合物を、加熱し、12時間環流した。この混合物を、室温まで冷却し、H₂Oで希釈し、そしてEtOAcで抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮する前に、Na₂SO₄で乾燥した。生成物65(28mg、55%)を、シリカ上のカラムクロマトグラフィー(10%~20% EtOAc/ヘキサン)によって、残渣油から無色固体として単離した。

【0618】

【化235】

10

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.51 (d, J = 8.0

Hz, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.88

(d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

【0619】

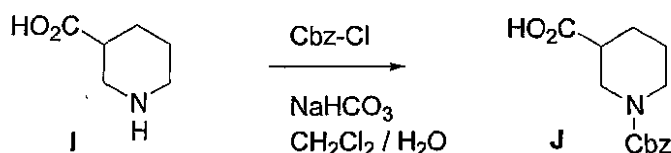
(実施例66)

この実施例は、化合物66の調製を示す。

【0620】

【化236】

20



8.0 mLのジオキサン中の酸I(2.0g、15.5mmol)の溶液に、室温でベンジルクロロホルメート(3.1g、18.6mmol)を添加し、その後8 mLの飽和水性NaHCO₃を添加した。得られた混合物を、4時間、激しく攪拌し、減圧下でジオキサンを取り除き、そして得られた溶液を、H₂Oを用いて希釈した。CH₂Cl₂を用いた抽出を行い、その後合わせた画分をNa₂SO₄で乾燥させて、減圧下で濃縮した。生成物J(3.3g、81%)を、シリカ上のカラムクロマトグラフィー(5~10% MeOH/CH₂Cl₂)によって、残基から無色油として単離した。

30

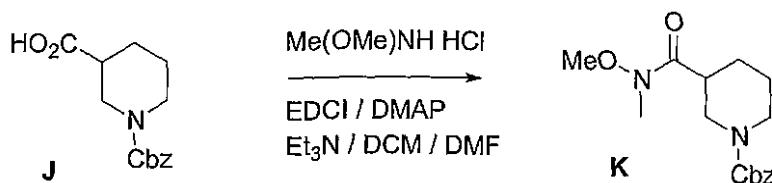
【0621】

【化237】

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.36 (m, 5H), 5.13 (m, 2H), 4.19 (bm,

1H), 3.97 (m, 1H), 3.13 (bm, 1H), 2.94 (ddd, J = 3.0, 10.6, 13.6 Hz, 1H), 2.53

(bm, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.51 (bm, 1H).



40

120 mLのCH₂Cl₂:DMF(4:1、v/v)中の酸J(3.3g、12.6mmol)の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(EDCI)(4.8g、25.2mmol)および4-N,N-ジメチルアミノピリジン(77mg、0.6mmol)を添加した。30分間の攪拌の後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミドヒドロクロライド(1.2g、12.6mmol)を

50

添加し、その後トリエチルアミン (1.3 g、12.6 mmol) を添加した。12時間の攪拌の後、溶液を減圧下で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (200 ml) 中に溶解した。次いで、溶液を、 Na_2SO_4 で乾燥する前に、 H_2O および 1N HCl 水溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した。生成物 K (3.2 g、81%) を、シリカ上のカラムクロマトグラフィー (5~10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により、残渣から淡黄色油として単離した。

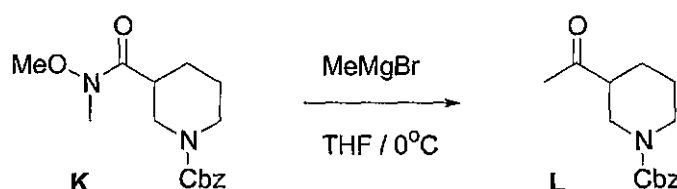
【0622】

【化238】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35

(m, 5H), 5.13 (M, 2H), 4.20 (bm, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59, (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.51 (m, 1H).

10



THF (20 mL) 中のアミド K (600 mg、2.0 mmol) の溶液に、 MeMgBr (1.2 mL、2.2 mmol、THF 中 1.4 M) を、0 で添加した。1時間の攪拌の後、反応を、0 で、EtOH 中の 1N HCl の添加によりクエンチした。溶液を、 CH_2Cl_2 : Et_2O (100 ml、v/v) で希釈し、乾燥 (Na_2SO_4) させる前に飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、そして減圧下で濃縮した。生成物 L (257 mg、50%) を、シリカ上のカラムクロマトグラフィー (10~50% $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$) により残渣油から無色油として単離した。

20

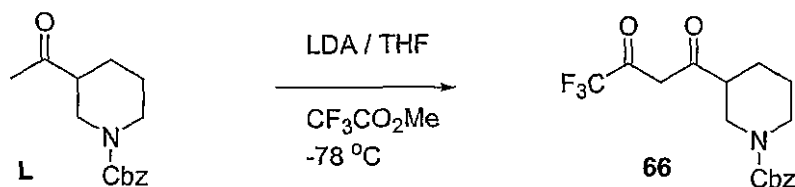
【0623】

【化239】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37 (m, 5H), 5.15 (m, 2H), 4.22 (bm, 1H), 4.04

(bm, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.88 (bm, 1H), 2.54 (bm, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (bm, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.55 (m, 2H).

30



3.0 mL の THF 中のケトン L (237 mg、0.9 mmol) の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (0.45 mL、0.9 mmol、THF 中 2.0 M) の溶液を、-78 で添加した。5分間の攪拌の後、エチルトリフルオロメチルアセテート (155 mg、1.1 mmol) を、添加した。-78 で2時間攪拌した後、室温にまで暖め、EtOAc (50 mL) を添加した。得られた溶液を、 Na_2SO_4 で乾燥させる前に、10% H_2SO_4 水溶液および H_2O で洗浄し、そして減圧下で濃縮した。生成物 66 (50 mg、16%) を、シリカ上のカラムクロマトグラフィー (10~50% $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$) により残渣油から単離した。

40

【0624】

【化240】

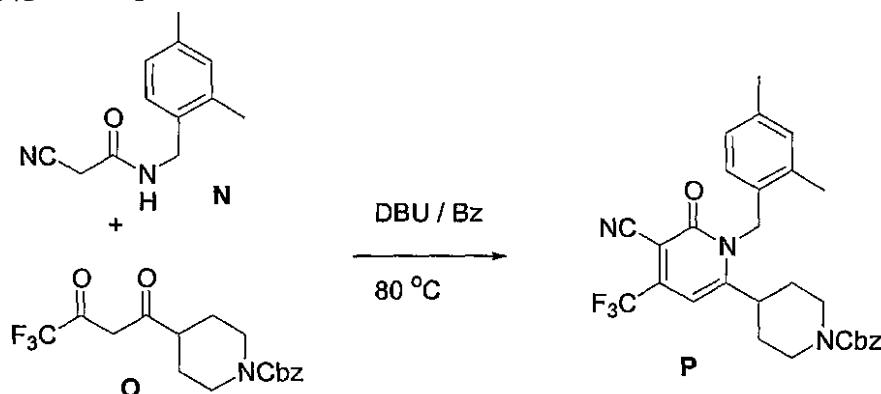
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.34 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.18 (bm, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.52 (bm, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.73 (m, 2H).

(実施例67)

この実施例は、化合物67の調製を示す。

【0625】

【化241】

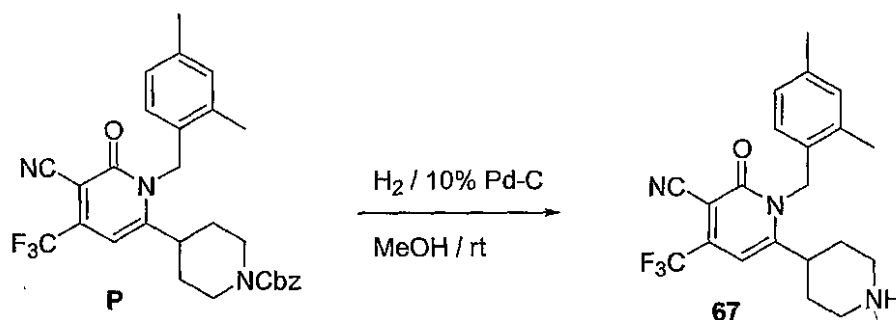


2.0 mLのベンゼン中のアミドN (81 mg、0.4 mmol)、ジケトンO (150 mg、0.4 mmol) およびDBU (30.4 mg、0.2 mmol) の溶液を、12時間、環流して加熱した。この溶液を、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。生成物P (118 mg、58%) を、シリカ上のカラムクロマトグラフィー (10~50% EtOAc/ヘキサン) により、残渣から淡黄色固体として単離した。

【0626】

【化242】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.34 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 13.4$ Hz), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz), 6.35 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.27 (bm, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.60 (bm, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.57 (m, 2H).



0.5 mLのMeOH中のピリドンP (50 mg、0.1 mmol) の溶液に、10% Pd-C (5 mg、10重量%) を添加した。次いで、この混合物を、室温で30分間、 H_2 (1気圧) 下で攪拌した。フラスコを、 N_2 でパージし、混合物を、Celiteのパットを介して、EtOAc洗浄を用いて濾過した。濾液を、減圧下で濃縮し、生成物67 (20 mg、51%) を、シリカ上のカラムクロマトグラフィー (5~20% EtOAc/ CH_2Cl_2) により残渣油から単離した。

10

20

30

40

50

【 0 6 2 7 】

【 化 2 4 3 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 14.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.34 (m, 2H), 4.26 (bm, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.66 (m, 2H).

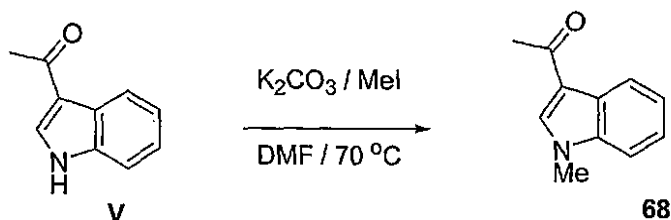
(実 施 例 6 8)

この実施例は、化合物 6 8 の調製を示す。

【 0 6 2 8 】

10

【 化 2 4 4 】



10 mL の DMF 中のインドール V (0 . 5 g 、 3 . 1 mmol) の溶液に、MeI (483 mg 、 3 . 4 mmol) および K_2CO_3 (1 . 3 g 、 9 . 3 mmol) を添加した。得られた混合物を、15 時間、70 °C まで加熱し、室温に冷却し、そして減圧下で濃縮した。生成物 68 (569 mg 、 99%) を、シリカ上のカラムクロマトグラフィー (5 ~ 10% MeOH / CH_2Cl_2) により残渣油からオフホワイト色の固体として単離した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 12 (m , 1 H) 、 7 . 27 (s , 1 H) 、 7 . 05 - 6 . 92 (m , 3 H) 、 3 . 38 (s , 3 H) 、 2 . 16 (s , 3 H) 。

20

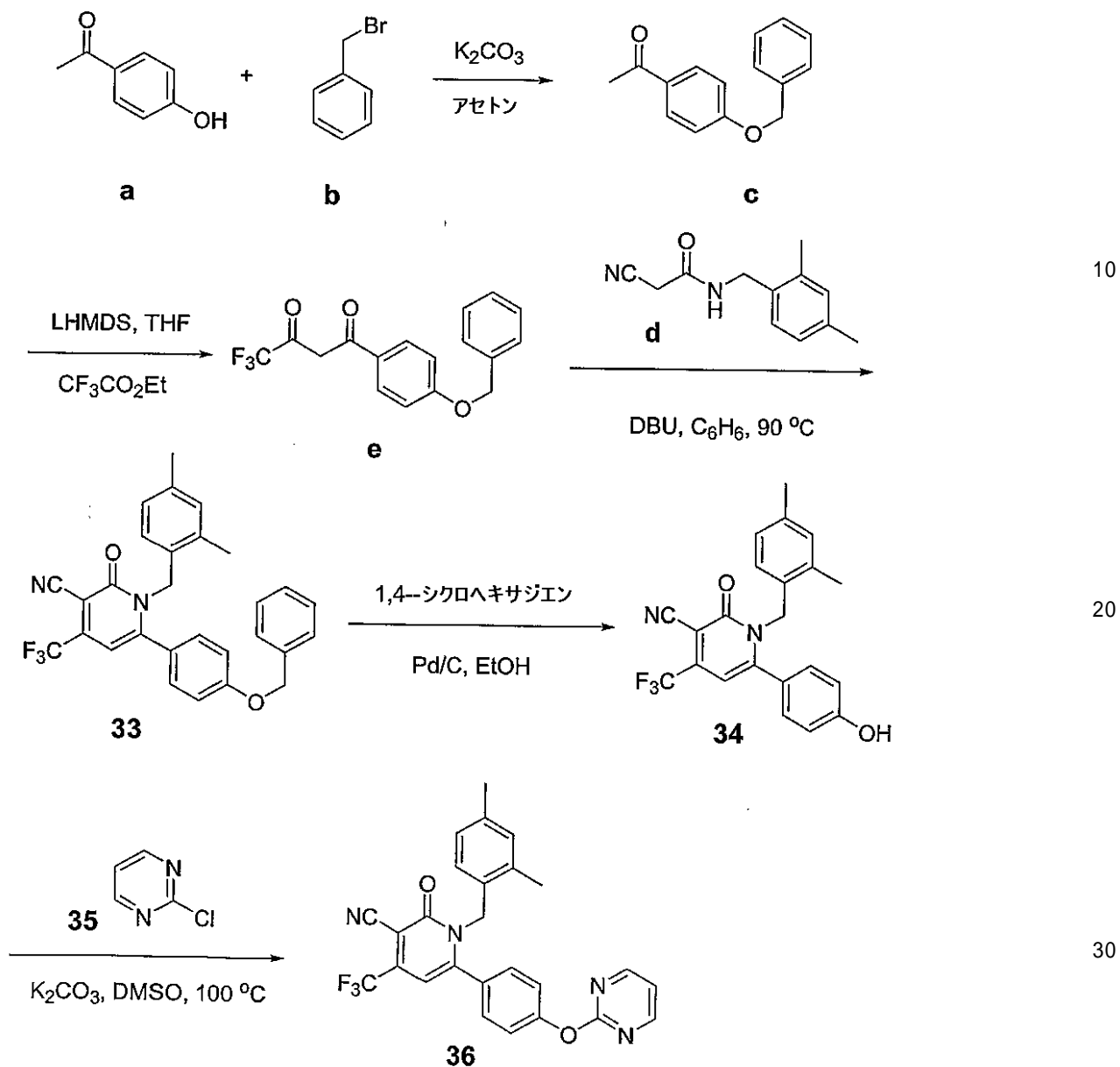
【 0 6 2 9 】

(実 施 例 6 9)

この実施例は、化合物 6 9 の調製を示す。

【 0 6 3 0 】

【化 2 4 5】



アセトン(100 mL)中の4-ヒドロキシアセトフェノン30(6.81 g、50 mmol)およびベンジルブロマイド23(5.95 mL、50 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(7.6 g、55 mmol)を添加した。この反応混合物を、窒素雰囲気下、周囲温度で一晩攪拌した。白色固体を、濾過して取り除き、溶媒を、真空下で生成物31(11.8 g、収率98%)に濃縮した。この生成物を、さらなる精製なしに次の反応のために使用した。

【0631】

アリールベンジルエーテル31(11.14 g、49.2 mmol)を、無水THF(70 mL)中に溶解し、窒素雰囲気下で-78 に冷却した。THF中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(49.2 mL、1.0 M)の溶液を、ゆっくりと添加した。反応混合物を、-20、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、-78 に冷却し、それにエチルトリフルオロアセテート(8.78 mL、73.8 mmol)を添加した。激しく攪拌した溶液を、一晩、周囲温度まで暖めた。この反応混合物を、10% HCl水溶液および水の混合物に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。クロロホルム抽出物を、水で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄で乾燥し、粗生成物32(15.5 g、収率98%)を得るために、真空下で濃縮した。生成物を、精製なし

10

20

30

40

50

に次の反応のために使用した。

【0632】

2,4-ジメチルベンジルシアノアセトアミド13(2.02g、10mmol)およびジケトン32(3.22g、10mmol)を、25mLのベンゼンに懸濁した。上述の反応混合物に、DBU(0.75mL、5.0mmol)を添加した。混合物を、一晩、窒素雰囲気下で環流して加熱した。反応混合物を、真空下で濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の20%酢酸エチル)により精製し、生成物33(3.2g、収率66%)を得た。

【0633】

無水エタノール(90mL)中の33(2.84g、5.81mmol)の溶液に、2.85gの10% Pd/Cおよび1,4-シクロヘキサジエン(5.5mL、58.1mmol)を添加した。混合物を、窒素雰囲気下で一晩、攪拌した。溶液を、celiteのパッドを介して濾過し、溶媒を真空下で濃縮して、生成物34を得た(2.20g、95%)。

【0634】

DMSO(2mL)中の34(100mg、0.25mmol)および2-クロロピリミジン35(29mg、0.25mmol)の溶液に、重炭酸カリウム(52mg、0.38mmol)を添加した。封をしたバイアル中の反応混合物を攪拌し、そして一晩、100に加熱した。冷却後、混合物を、水に注ぎ込み、クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を、無水MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の30~60%EtOAc)により精製し、生成物36(65mg、収率55%)を得た。

【0635】

【化246】

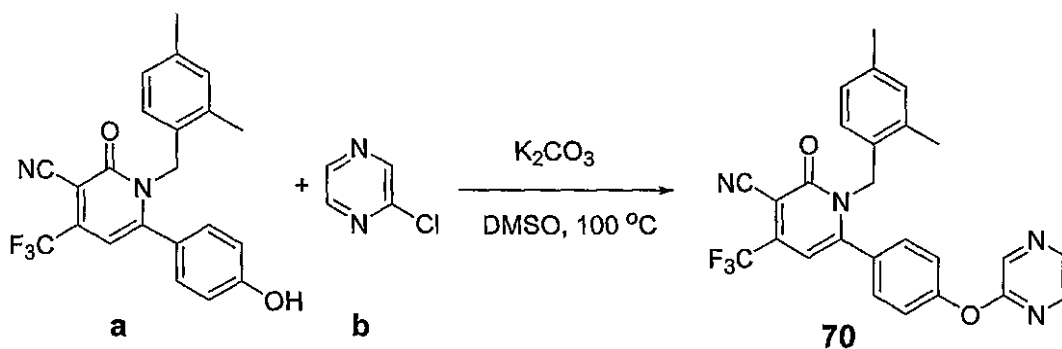
¹H-NMR (CDCl₃): δ8.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.21 (m, 3 H), 7.12 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H). MS (ES⁺): 477.1 (M+H).

(実施例70)

(この実施例は、化合物70の調製を示す)

【0636】

【化247】



DMSO(2mL)中のa(71mg、0.18mmol)および2-クロロピラジンb(20mg、0.18mmol)の溶液に、重炭酸カリウム(37mg、0.27mmol)を添加した。封をしたバイアル中の反応混合物を攪拌し、そして一晩、100に加熱した。冷却後、混合物を、水に注ぎ込み、クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を、無水MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の25~50%EtOAc)により精製し、生成物70(48mg、収率57%)を得た。

【 0 6 3 7 】

【 化 2 4 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.49 (m, 1 H), 8.34 (m, 1 H), 8.11(m, 1 H), 7.19 (m, 4 H), 6.95 (m, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H). MS (ES⁺): 477.2 (M+H).

(実施例 7 1)

(FRET コアクチベータアッセイ (coactivator assay))

FRET コアクチベータアッセイは、LXR のリガンド結合ドメイン (LBD) と転写性コアクチベータタンパク質との間のタンパク質 - タンパク質相互作用を促進する、LXR リガンドの能力を測定する。このアッセイは、組換えグルタチオン - S - トランスフェラーゼ (GST) - 核レセプターリガンド結合ドメイン (LBD) 融合タンパク質、ならびにコアクチベータペプチド (例えば、ステロイドレセプターコアクチベータ 1 (SRC - 1) のレセプター相互作用ドメイン由来の合成ピオチン化ペプチド配列の使用を含む。代表的には、ユーロピウムタグ化抗 GST 抗体を介して、GST - LBD を、ユーロピウムキレート (ドナー) で標識し、コアクチベータペプチドを、ストレプトアビジン - ピオチン結合を介して、アロフィコシアニンで標識した。

10

【 0 6 3 8 】

核レセプターについてのアゴニストの存在下で、ペプチドは、ユーロピウムおよびアロフィコシアニンを有する GST - LBD を非常に近位にして、ユーロピウムキレートからアロフィコシアニンへのエネルギー移動を可能にする。340 nm の光での複合体の励起の際に、ユーロピウムキレートによって吸収される励起エネルギーは、665 nm で放射を生じるアロフィコシアニンの 1 部分に伝達される。ユーロピウムキレートが、アロフィコシアニン部分の非常に近位にない場合、エネルギー移動は、ほとんどないか、全くなく、そして、ユーロピウムキレートの励起は、615 nm で発光を生じる。従って、655 nm で放射される光の強度は、タンパク質 - タンパク質相互作用の強さの指標を与える。

20

【 0 6 3 9 】

(A . 必要な材料)

1 . LXR - リガンド結合ドメイン (ヒト LXR のアミノ酸 188 ~ 447、またはヒト LXR のアミノ酸 198 ~ 461 を含む) にインフレームで融合されたグルタチオン - S - トランスフェラーゼを含む、部分的に精製された組換えタンパク質。

30

【 0 6 4 0 】

2 . SRC - 1 LXXLL レセプター相互作用モチーフ (B - SRC - 1) を含む、ピオチン化ペプチド。

【 0 6 4 1 】

3 . ユーロピウムキレートに結合体化した抗 GST 抗体 (GST - K) (Wallc / PE Life Sciences Cat # AD0064)。

【 0 6 4 2 】

4 . アロフィコシアニンに結合したストレプトアビジン (SA - APC) (Wallc / PE Life Sciences Cat # AD0059A)。

40

【 0 6 4 3 】

5 . 1 x FRET 緩衝化液 : (20 mM KH_2PO_4 / K_2HPO_4 pH 7.3、150 mM NaCl、2.5 mM CHAPS、2 mM EDTA、1 mM DTT (新たに加える))。

【 0 6 4 4 】

6 . 96 ウェルまたは 384 ウェルのブラックマルチウエルプレート (L J L から)。

【 0 6 4 5 】

(ストック溶液)

0 . 5 M KH_2PO_4 / K_2HPO_4 : pH 7.3

50

5 M NaCl
 80 mM (5%) CHAPS
 0.5 M EDTA pH 8.0
 1 M DDT (-20 で維持)

(B. スクリーニング試薬の調製)

以下の試薬を合わせることによって、適切な数のウェルについての反応混合物を調製する：5 nM/ウェル GST-hLXR LBD、5 nM/ウェル GST-hLXR LBD、5 nM/ウェル 抗GST抗体 (Eu)、12 nM/ウェル ビオチン-SRC-1ペプチド、12 nM/ウェル APC-SA (1 x FRET緩衝液で10 µL/ウェルに容積を調整した)。

10

【0646】

(C. 手順)

96ウェルまたは384ウェルのブラックプレート (LJL) の各々のウェルに、1 mMストック化合物 (最終濃度約10 µM) または溶媒0.5 µlを添加する。

【0647】

1. 10 µlの反応混合物 (上で調製) をマルチウェルプレートの各ウェルに添加する。

【0648】

2. 覆いをするかまたは暗所で (APCは光感受性である)、室温で、1~4時間インキュベートする。反応を読み取れなかった時間後、それらを、シグナルの多くを損失することなく、数時間、4 で保存し得る。

20

【0649】

3. 以下の条件を用いて、LJL Analystまたは同様の機器を使用してプレートを読み取る：

チャンネル1：励起は、330 nmであり、発光は、615 nmである。これは、Euキレートについてである。

【0650】

チャンネル2：励起は、330 nmであり、発光は、665 nmである。これは、APCについてである。

【0651】

チャンネル1について：1ウェルあたりの閃光 = 100；積分時間 = 1000 µs；閃光間隔 = 1 x 10 ms；閃光後の遅延 = 200 µs。

30

【0652】

チャンネル2について：1ウェルあたりの閃光 = 100；積分時間 = 100 µs；閃光間隔 = 1 x 10 ms；閃光後の遅延 = 65 µs。

【0653】

(実施例72)

(シンチレーション近接アッセイ (Scintillation proximity assay) (SPA))

SPAアッセイは、LXR またはLXE に対する ³H-24, 25-エポキシコレステロールの結合により生成される放射性シグナルを測定する。アッセイの基本は、シンチラントを含むSPAビーズの使用であり、その結果、レセプターに結合した場合、標識されたりガンドはビーズの近位にきて、標識からのエネルギーは、シンチラントを刺激し、光を放つ。この光を、標準マイクロプレートシンチレーションリーダーを使用して測定する。レセプターに結合するリガンドの能力を、どの程度の化合物が、レセプターについての既知の親和性を有する放射性標識されたりガンドとを競合し得るかを評価することによって測定し得る。

40

【0654】

(A. 必要な材料)

1. 標識：³H-24, 25-エポキシ-コレステロール (Amersham)。

50

【0655】

2. LXR 溶解物：6-HISタグを有するRXRとのLXR / RXRヘテロダイマーを発現するバキュロウイルスを、粗溶解物として産生する。

【0656】

3. LXR 溶解物：6-HISタグを有するRXRとのLXR / RXRヘテロダイマーを発現するバキュロウイルスを、粗溶解物として産生する。

【0657】

4. SPAビーズ：Ysi銅His-タグSPAビーズ(Amersham)。

【0658】

5. プレート：非結合表面96ウェルプレート(Corning)。

10

【0659】

6. タンパク質溶解物希釈緩衝液：(20mM Tris-HCl pH7.9、500mM NaCl、5mMイミダゾール)。

【0660】

7. 2xSPA緩衝液：(40mM K_2HPO_4 / KH_2PO_4 pH7.3、100mM NaCl、0.05% Tween 20、20% グリセロール、4mM EDTA)。

【0661】

8. 2xSPA緩衝液 w/o EDTA：(40mM K_2HPO_4 / KH_2PO_4 pH7.3、100mM NaCl、0.05% Tween 20、20% グリセロール)。

20

【0662】

(A. ストック溶液)

0.5M K_2HPO_4 / KH_2PO_4 (pH7.3)

0.5M EDTA pH8.0

5M NaCl

10% Tween-20

グリセロール

(B. スクリーニング試薬の調製)

1. [3H]24, 25エポキシコレステロール(EC)溶液。単一の384ウェルプレート(または400ウェル)について、4.4mlの2xSPA緩衝液中の21 μ l [3H]EC(比活性76.5Ci/mmol、濃度3.2mCi/ml)を最終濃度200nMになるよう加える。各々のさらなる384ウェルプレートについて、19.1 μ lのさらなる[3H]ECおよび4.0mlのさらなる2xSPA緩衝液を加える。ウェル中の[3H]ECの最終濃度は、50nMとなる。

30

【0663】

2. LXR 溶解物を、タンパク質溶解物希釈緩衝液で希釈する。1つの384ウェルプレート(または200ウェル)について、1400 μ lの希釈したLXR 溶解物を作製し、そして、各々のさらなる384ウェルプレートについて1120 μ lの希釈したLXR 溶解物を作製する。

40

【0664】

3. LXR 溶解物を、タンパク質溶解物希釈緩衝液で希釈する。1つの384ウェルプレート(または200ウェル)について、1400 μ lの希釈したLXR 溶解物を作製し、そして、各々のさらなる384ウェルプレートについて1120 μ lの希釈したLXR 溶解物を作製する。

【0665】

4. SPAビーズ溶液。1つの384ウェルプレート(または400ウェル)、3.75mlの2xSPA緩衝液 w/o EDTA、2.25mlのH₂Oおよび1.5mlのYsi His-タグ SPAビーズ(取る前によくボルテックスする)。各々のさらなる384ウェルプレートについて、さらなる3.5mlの2xSPA緩衝液 w/o

50

EDTA、2.1 mlのH₂Oおよび1.4 mlのYsi His - タグSPA Bi - z uを、SPAビーズ溶液に混合する。

【0666】

(C.手順)

1. それぞれの化合物の適切な希釈物を調製し、マルチウェルプレートの適切なウェル内にピペットで入れる。
2. 9.1 μlの[3H]ECを、マルチウェルプレートの行2~23のそれぞれのウェルに加える。
3. 5 μlの希釈したLXR 溶解物を、マルチウェルプレートの奇数列の行2~23のそれぞれのウェルに加える。

10

【0667】

- 5 μlの希釈したLXR 溶解物を、マルチウェルプレートの偶数列の行2~23のそれぞれのウェルに加える。
4. 17.5 μlのSPAビーズ溶液を、マルチウェルプレートの行2~23のそれぞれのウェルに加える。
5. プレートをクリアシーラーで覆う。プレートをMicroBeta内に置く。室温で1時間インキュベートする。
6. プログラムn ABASE 3H_384DPMを用いて計数する。n ABASE 3H_384DPMの条件は：
 - 計数モード：DPM
 - サンプル型：SPA
 - Paraluxモード：低バックグラウンド
 - 計数時間：30秒

20

LXR およびLXR についてのアッセイを、同一の様式で行った。決定されたK_iは、少なくとも2つの独立した線量応答実験の平均を表す。それぞれの化合物についての結合親和性は、一部位競合式(one site competition formula)を用いて、非直線回帰分析により決定され得る。この一部位競合式は、以下のIC₅₀を決定する：

【0668】

【化249】

30

$$Y = \text{下部} + \frac{(\text{上部} - \text{下部})}{1 + 10^{X - \text{LogIC}_{50}}}$$

次いで、ChengおよびPrusoffの等式を用いて以下のK_iを計算する：

【0669】

【化250】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [\text{リガンド}]/K_d}$$

40

リガンド = 50 nM ECおよびK_d = 200 nMを、飽和結合により決定した。

【0670】

(実施例73)

(同時トランスフェクションアッセイ)

細胞ベースのアッセイにおいて、化合物が、LXRの転写活性を活性化または阻害する能力を測定するため、同時トランスフェクションアッセイが使用され得る。LXRの、RXRとのヘテロダイマーとしての機能が示されている。同時トランスフェクションアッセイについて、LXRおよびRXR用の発現プラスミドは、一過性のトランスフェクションによって、ルシフェラーゼレポータープラスミド(LXR-RXRヘテロダイマーに結合

50

されたDNA配列の1コピーを含む)と共に哺乳動物細胞に導入される(LXRE; Willy, P.ら(1995))。トランスフェクトされた細胞のLXRアンタゴニストでの処理は、LXRの転写活性(ルシフェラーゼ活性の増大により測定される)を増大する。同様に、LXRアンタゴニスト活性は、化合物がLXRアンタゴニストの活性を競合的に阻害する能力を決定することにより、測定され得る。

【0671】

(A. 必要な材料)

1. CV-1 アフリカミドリザル腎臓細胞
2. 同時トランスフェクション発現プラスミド、CMX-hLXR、またはCMX-hLXR、CMX-RXR、レポーター(LXREx1-Tk-ルシフェラーゼ)、およびコントロール(CMX ガラクトシダーゼ発現ベクター)。 10
3. FuGENE 6 (Roche) のようなトランスフェクション試薬。
4. 1x細胞溶解緩衝液(1% Triton X 100 (JT Baker X200-07)、10% グリセロール(JT Baker M778-07)、5mM ジトリオトレイトール(Ditriotreitol) (Quantum Bioprobe DTT03; 溶解の前に新たに添加する)、1mM EGTA (エチレングリコール-ビス(B-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-テトラ酢酸) (Sigma E-4378)、25mM トリシン(ICN 807420) (pH7.8))
5. 1xルシフェラーゼアッセイ緩衝液(pH7.8) (0.73mM ATP、2.2.3mM トリシン、0.11mM EDTA 33.3mM DTT) 20
6. 1xルシフェリン/CoA (11mM ルシフェリン、3.05mM 補酵素A、10mM HEPES)。

【0672】

(B. スクリーニング試薬の調製)

1. トランスフェクションの日に70~80%のコンフルーエンスを達成するために、CV-1細胞を、T-175フラスコ中または500cm²シャーレ中にこれらをプレートすることにより、実験の24時間前に調製する。トランスフェクトされるべき細胞の数は、スクリーニングするプレートの数によって決定される。384ウェルプレートのそれぞれが、1.92x10⁶細胞、または1ウェルにつき5000細胞を、必要とする。
2. DNAトランスフェクション試薬を、試薬と共に提供される指示書に従って、必要なプラスミドDNAをカチオン性脂質トランスフェクション試薬(例えば、DOTAPまたはFuGENE 6)と混合することにより調製する。最適なDNA量は、細胞株およびトランスフェクトされる容器のサイズごとに、実験的に決定される必要がある。 30
3. 10~12mlの培養液を、DNAトランスフェクション試薬に加え、この混合物を、T175cm²フラスコから培養液を吸引した後に、細胞に加える。
4. 37°Cで少なくとも5時間インキュベートし、スクリーニング細胞を調製する。
5. ルシフェラーゼアッセイ試薬を、使用前に混合されることにより、調整する(10mlにつき):

- 10ml 1xルシフェラーゼアッセイ緩衝液
- 0.54mlの1xルシフェリン/CoA 40
- 0.54mlの0.2M 硫酸マグネシウム

(1. C. 手順)

1. アッセイプレートを、1mM 化合物を、384ウェルプレートの1ウェルあたり0.5μlの1mMの化合物を分配し、化合物終濃度を10μMおよび1% DMSOにすることによって調製する。
2. 培養液をスクリーニング細胞から除去し、トリプシン処理し、遠心分離法によって細胞を回収し、細胞を数え、そして1ウェルあたり5000細胞で、上で調製した384ウェルアッセイプレート中に、約45μlの容量でプレートする。
3. 化合物およびスクリーニング細胞の両方を含むアッセイプレートを、37°Cで20時間インキュベートする。 50

4. 細胞から注意深く培養液を吸引し、そして細胞が離昇しないことを確実にする。
5. 溶解緩衝液 (30 μ l / ウェル) を加え、そして室温で少なくとも30分間インキュベートする。
6. ルシフェラーゼアッセイ緩衝液 (30 μ l / ウェル) を加え、そしてアッセイプレートにルミノメーター (インジェクターまたはそれに相当するものを搭載した PE Biosystems Northstar reader) で読み取る。
7. ルシフェラーゼアッセイ試薬を添加した直後、プレートを読み取る。

【0673】

LXR / LXR E 共トランスフェクションアッセイは、効力の EC₅₀ / IC₅₀ 値および有効性についての活性または阻害のパーセントを確立するために、使用され得る。有効性は、高コントロール ((N - (3 - ((4 - フルオロフェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2 , 2 - ジメチルプロピオンアミド)) または低コントロール (DMSO / ビヒクル) に比例して、化合物の活性を規定する。用量応答曲線は、1 / 2 ログ単位で変化する濃度による 8 ポイント曲線から作成される。それぞれのポイントは、384 ウェルプレートからの 4 つのウェルのデータの平均を表す。曲線のためのデータは、以下の等式を用いて得られる：

$$Y = \text{下部} + (\text{上部} - \text{下部}) / (1 + 10^{-(\text{Log EC}_{50} - X) * \text{ヒルスロープ}})$$

従って、EC₅₀ / IC₅₀ は、アゴニストまたはアンタゴニストが上部 (最高) および下部 (ベースライン) の値の間の中点である応答を誘導する濃度として、規定される。表される EC₅₀ / IC₅₀ 値は、少なくとも 3 回の独立した実験の平均である。アゴニストについての相対効力または % コントロールの決定は、((N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2 , 2 - ジメチルプロピオンアミド)) によって達成される最高応答との比較による。これは、それぞれの用量応答実験において個々に測定される。

【0674】

アンタゴニストアッセイについて、LXR アゴニストは、384 ウェルプレートの各ウェルに添加され、応答を誘導し得る。従って、それぞれのアンタゴニストについての % 阻害は、アゴニストの活性の阻害の測定値である。この例において、100% 阻害は、特定の濃度の LXR アゴニストの活性が、DMSO のみの存在下におけるアッセイの活性として規定されるベースラインレベルまで減少したことを示す。

【0675】

(実施例 74)

(インビボ研究：)

本発明の化合物による重要な標的遺伝子の直接の調節を評価するため、動物に、試験化合物の 1 経口用量を投与し、投薬 6 時間後または 15 時間後に、組織を回収する。雄性 C57BL / 6 マウス (n = 8) に、ビヒクルまたは化合物を、経口強制栄養法 (oral gavage) により投薬する。投薬 6 時間後および 15 時間後に、動物を、血漿回収のために、後眼窩洞から採血する。次いで、動物を安楽死させ、そして組織 (例えば、肝臓および腸粘膜) を回収し、さらなる解析のために凍結する。血漿を、脂質パラメータ (例えば、総コレステロール、HDL コレステロールおよびトリグリセリドレベル) について分析する。RNA を、凍結組織について抽出し、定量的実時間 PCR によって、重要な標的遺伝子の調節について分析し得る。LXR サブタイプによる標的遺伝子調節の特異性を同定するために、LXR 欠損マウス (LXR^{-/-} または LXR^{-/-}) および C57BL / 6 野生型コントロールを、この同じプロトコルにおいて使用する。

【0676】

(血漿脂質評価)

血漿コレステロールおよびトリグリセリドに対する化合物の効果を比較するため、動物に、1 週間、化合物を投薬し、そして血漿脂質レベルを、研究を通じてモニターする。雄性 C57BL / 6 マウス (n = 8) に、毎日、ビヒクルまたは化合物を、経口強制栄養法

10

20

30

40

50

により投薬する。血漿サンプルを、- 1日目(動物を分類するため)、1日目、3日目および7日目に採取する。サンプルを、毎日の投薬の3時間後に回収する。研究の7日目に、血漿回収後、動物を安楽死させ、そして組織(例えば、肝臓および腸粘膜)を回収し、さらなる解析のために凍結する。血漿を、脂質パラメータ(例えば、総コレステロール、HDLコレステロールおよびトリグリセリドレベル)について分析する。RNAを、凍結組織について抽出し、定量的実時間PCRによって、重要な標的遺伝子の調節について分析し得る。LXRサブタイプによる標的遺伝子調節の特異性を同定するために、LXR欠損マウス(LXR^{-/-}またはLXR^{-/+})およびC57BL/6野生型コントロールを、この同じプロトコルにおいて使用する。

【0677】

(コレステロール吸収)

コレステロール吸収を阻害する化合物の評価を、糞の中の標識化コレステロールの測定によって行う。雄性A129マウス(n=7)に、7日間毎日、ビヒクルまたは化合物を、経口強制栄養法により投薬する。研究の7日目に、動物に、[¹⁴C]-コレステロールおよび[³H]-シトステロールを、経口強制栄養法により投与する。動物を、次の24時間、金網棚上で個々に收容し、糞を回収する。次いで、糞を、乾燥し、細かい粉に挽く。標識されたコレステロールおよびシトステロールを、糞から抽出し、そしてこれら2つの比率を、液体シンチレーションカウンター上で計数し、個々の動物によって吸収されたコレステロールの量を評価する。

【0678】

(実施例71、72および73の結果)

本明細書中で開示され、試験された化合物の殆どは、上述のアッセイの少なくとも1つのアッセイにおいて、活性を示した(10 μM未満のEC₅₀またはIC₅₀)。殆どは、1 μM未満の活性を示した。幾つかは、100 nM未満の活性を示した。代表的なデータは、下の表において示される。Kiは、シンチレーション近接結合アッセイ(実施例70)において決定される。EC₅₀および%有効性は、共トランスフェクションアッセイにおいて決定される(実施例71)。

【0679】

【化251】

化合物	Ki(α) μM	Ki(β) μM	LXRα/LXRE EC ₅₀ (μM)
1-シクロヘキシリデンアミノ-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル	0.69	0.45	3.4
1-ベンジル-3-シアノ-6-(3-メトキシフェニル)-4-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン	0.51	0.12	1.2
1-ベンジル-2-オキソ-6-チオフェン-2-イル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル	1.4	0.58	1.6
1-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-2-オキソ-6-フェニル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル	0.36	0.23	0.58

【0680】

10

20

30

40

【化252】

化合物	LXR α /LXRE Eff (%)	LXR β /LXRE EC ₅₀ (μ M)	LXR β /LXRE Eff (%)
1-シクロヘキシリデンアミノ-2- オキソ-6-フェニル-4-トリ フルオロメチル-1,2-ジヒドロ ピリジン-3-カルボニトリル	90	4.3	72
1-ベンジル3-シアノ-6-(3- メトキシフェニル)-4-トリフル オロメチル-1H-ピリジン-2- オン	78	0.84	79

10

【0681】

【化253】

化合物	LXR α /LXRE Eff (%)	LXR β /LXRE EC ₅₀ (μ M)	LXR β /LXRE Eff (%)
1-ベンジル-2-オキソ-6- チオフェン-3-イル-4-トリフ ルオロメチル-1,2-ジヒドロ- ピリジン-3-カルボニトリル	56	1.8	82
1-(5-メチルフラン-2-イル メチル)-2-オキソ-6-フェニル -4-トリフルオロメチル-1,2- ジヒドロピリジン-3-カルボニト	91	0.81	93

20

30

変更は、当業者に明らかであるため、本発明は、添付の請求の範囲によってのみ限定されることが、意図される。

【図面の簡単な説明】

【0682】

【図1A】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50_AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μ M、B1 = 0.1 ~ 1 μ M、C1 = 1 ~ 2 μ M、D1 = > 2 μ M。

40

【図1B】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50_AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フ

50

ルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF__AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%, B = 50 ~ 100%, C = 100 ~ 150%, D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

【図 1 C】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50__AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF__AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%, B = 50 ~ 100%, C = 100 ~ 150%, D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図 1 D】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50__AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF__AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%, B = 50 ~ 100%, C = 100 ~ 150%, D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図 1 E】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50__AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF__AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%, B = 50 ~ 100%, C = 100 ~ 150%, D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図 1 F】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50__AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF__AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%, B = 50 ~ 100%, C = 100 ~ 150%, D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

50

【図1G】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50_AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF_AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図1H】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50_AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF_AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図1I】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50_AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF_AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図1J】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50_AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF_AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

【図1K】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50_AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 -

50

ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

【図1L】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀(「EC50_AVG」)は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-((4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図1M】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀(「EC50_AVG」)は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-((4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図1N】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀(「EC50_AVG」)は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-((4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図1O】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀(「EC50_AVG」)は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-((4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

【図1P】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。

50

データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50__AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF__AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図1Q】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50__AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF__AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図1R】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50__AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF__AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図1S】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50__AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF__AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

【図1T】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50__AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF__A

50

VG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

【図1U】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図1V】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図1W】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図1X】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

【図1Y】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニ

50

ズムの平均 EC_{50} (「 $EC50_AVG$ 」) は、以下のように提供される: $I = 0.0001 \sim 0.01 \mu M$ 、 $II = 0.01 \sim 0.1 \mu M$ 、 $III = 0.1 \sim 1.0 \mu M$ 、 $IV = 1.0 \sim 10.0 \mu M$ および $NC =$ 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「 EFF_AVG 」) は、以下のように提供される: $A = 0 \sim 50\%$ 、 $B = 50 \sim 100\%$ 、 $C = 100 \sim 150\%$ 、 $D > 150\%$ および $NC =$ 計算せず。平均 K_i は、以下のように提供される: $A1 = 0.0001 \sim 0.1 \mu M$ 、 $B1 = 0.1 \sim 1 \mu M$ 、 $C1 = 1 \sim 2 \mu M$ 、 $D1 = > 2 \mu M$ 。

【図 1 Z】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC_{50} (「 $EC50_AVG$ 」) は、以下のように提供される: $I = 0.0001 \sim 0.01 \mu M$ 、 $II = 0.01 \sim 0.1 \mu M$ 、 $III = 0.1 \sim 1.0 \mu M$ 、 $IV = 1.0 \sim 10.0 \mu M$ および $NC =$ 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「 EFF_AVG 」) は、以下のように提供される: $A = 0 \sim 50\%$ 、 $B = 50 \sim 100\%$ 、 $C = 100 \sim 150\%$ 、 $D > 150\%$ および $NC =$ 計算せず。平均 K_i は、以下のように提供される: $A1 = 0.0001 \sim 0.1 \mu M$ 、 $B1 = 0.1 \sim 1 \mu M$ 、 $C1 = 1 \sim 2 \mu M$ 、 $D1 = > 2 \mu M$ 。

【図 1 A A】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC_{50} (「 $EC50_AVG$ 」) は、以下のように提供される: $I = 0.0001 \sim 0.01 \mu M$ 、 $II = 0.01 \sim 0.1 \mu M$ 、 $III = 0.1 \sim 1.0 \mu M$ 、 $IV = 1.0 \sim 10.0 \mu M$ および $NC =$ 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「 EFF_AVG 」) は、以下のように提供される: $A = 0 \sim 50\%$ 、 $B = 50 \sim 100\%$ 、 $C = 100 \sim 150\%$ 、 $D > 150\%$ および $NC =$ 計算せず。平均 K_i は、以下のように提供される: $A1 = 0.0001 \sim 0.1 \mu M$ 、 $B1 = 0.1 \sim 1 \mu M$ 、 $C1 = 1 \sim 2 \mu M$ 、 $D1 = > 2 \mu M$ 。

【図 1 A B】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC_{50} (「 $EC50_AVG$ 」) は、以下のように提供される: $I = 0.0001 \sim 0.01 \mu M$ 、 $II = 0.01 \sim 0.1 \mu M$ 、 $III = 0.1 \sim 1.0 \mu M$ 、 $IV = 1.0 \sim 10.0 \mu M$ および $NC =$ 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「 EFF_AVG 」) は、以下のように提供される: $A = 0 \sim 50\%$ 、 $B = 50 \sim 100\%$ 、 $C = 100 \sim 150\%$ 、 $D > 150\%$ および $NC =$ 計算せず。平均 K_i は、以下のように提供される: $A1 = 0.0001 \sim 0.1 \mu M$ 、 $B1 = 0.1 \sim 1 \mu M$ 、 $C1 = 1 \sim 2 \mu M$ 、 $D1 = > 2 \mu M$ 。

【図 1 A C】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC_{50} (「 $EC50_AVG$ 」) は、以下のように提供される: $I = 0.0001 \sim 0.01 \mu M$ 、 $II = 0.01 \sim 0.1 \mu M$ 、 $III = 0.1 \sim 1.0 \mu M$ 、 $IV = 1.0 \sim 10.0 \mu M$ および $NC =$ 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「 EFF_AVG 」) は、以下のように提供される: $A = 0 \sim 50\%$ 、 $B = 50 \sim 100\%$ 、 $C = 1$

10

20

30

40

50

00 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

【図1AD】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図1AE】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図1AF】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図1AG】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

【図1AH】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.

50

0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μ M、B1 = 0.1 ~ 1 μ M、C1 = 1 ~ 2 μ M、D1 = > 2 μ M。

【図1A I】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀(「EC50_AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μ M、B1 = 0.1 ~ 1 μ M、C1 = 1 ~ 2 μ M、D1 = > 2 μ M。

10

【図1A J】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀(「EC50_AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μ M、B1 = 0.1 ~ 1 μ M、C1 = 1 ~ 2 μ M、D1 = > 2 μ M。

20

30

【図1A K】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀(「EC50_AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μ M、B1 = 0.1 ~ 1 μ M、C1 = 1 ~ 2 μ M、D1 = > 2 μ M。

40

【図1A L】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀(「EC50_AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供さ

50

れる：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

【図1AM】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図1AN】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図1AO】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図1AP】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

【図1AQ】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、

50

IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF_AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%, B = 50 ~ 100%, C = 100 ~ 150%, D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM, B1 = 0.1 ~ 1 μM, C1 = 1 ~ 2 μM, D1 = > 2 μM。

【図 1 AR】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50_AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM, II = 0.01 ~ 0.1 μM, III = 0.1 ~ 1.0 μM, IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF_AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%, B = 50 ~ 100%, C = 100 ~ 150%, D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM, B1 = 0.1 ~ 1 μM, C1 = 1 ~ 2 μM, D1 = > 2 μM。

10

【図 1 AS】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50_AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM, II = 0.01 ~ 0.1 μM, III = 0.1 ~ 1.0 μM, IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF_AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%, B = 50 ~ 100%, C = 100 ~ 150%, D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM, B1 = 0.1 ~ 1 μM, C1 = 1 ~ 2 μM, D1 = > 2 μM。

20

【図 1 AT】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50_AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM, II = 0.01 ~ 0.1 μM, III = 0.1 ~ 1.0 μM, IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF_AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%, B = 50 ~ 100%, C = 100 ~ 150%, D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM, B1 = 0.1 ~ 1 μM, C1 = 1 ~ 2 μM, D1 = > 2 μM。

30

40

【図 1 AU】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50_AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM, II = 0.01 ~ 0.1 μM, III = 0.1 ~ 1.0 μM, IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF_AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%, B = 50 ~ 100%, C = 100 ~ 150%, D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM, B1 = 0.1 ~ 1 μM, C1 = 1 ~ 2 μM, D

50

1 = > 2 μ M。

【図1AV】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール（N - （3 - （（4 - フルオロ - フェニル） - （ナフタレン - 2 - スルホニル） - アミノ）プロピル） - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド）に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μ M、B1 = 0.1 ~ 1 μ M、C1 = 1 ~ 2 μ M、D1 = > 2 μ M。

10

【図1AW】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール（N - （3 - （（4 - フルオロ - フェニル） - （ナフタレン - 2 - スルホニル） - アミノ）プロピル） - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド）に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μ M、B1 = 0.1 ~ 1 μ M、C1 = 1 ~ 2 μ M、D1 = > 2 μ M。

20

【図1AX】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール（N - （3 - （（4 - フルオロ - フェニル） - （ナフタレン - 2 - スルホニル） - アミノ）プロピル） - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド）に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μ M、B1 = 0.1 ~ 1 μ M、C1 = 1 ~ 2 μ M、D1 = > 2 μ M。

30

【図1AY】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール（N - （3 - （（4 - フルオロ - フェニル） - （ナフタレン - 2 - スルホニル） - アミノ）プロピル） - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド）に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF__AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μ M、B1 = 0.1 ~ 1 μ M、C1 = 1 ~ 2 μ M、D1 = > 2 μ M。

40

【図1AZ】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50__AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μ M、II = 0.01 ~ 0.1 μ M、III = 0.1 ~ 1.0 μ M、IV = 1.0 ~ 10.0 μ MおよびNC = 計算せず。コントロール（N - （3 - （（4 -

50

フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する L X R アゴニズムの平均有効性割合 (「 E F F _ A V G 」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50 %, B = 50 ~ 100 %, C = 100 ~ 150 %, D > 150 % および N C = 計算せず。平均 K i は、以下のように提供される: A 1 = 0 . 0001 ~ 0 . 1 μ M、B 1 = 0 . 1 ~ 1 μ M、C 1 = 1 ~ 2 μ M、D 1 = > 2 μ M。

【図 1 B A】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、L X R および L X R レセプターについて、提供されている。L X R アゴニズムの平均 E C ₅₀ (「 E C 50 _ A V G 」) は、以下のように提供される: I = 0 . 0001 ~ 0 . 01 μ M、I I = 0 . 01 ~ 0 . 1 μ M、I I I = 0 . 1 ~ 1 . 0 μ M、I V = 1 . 0 ~ 10 . 0 μ M および N C = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する L X R アゴニズムの平均有効性割合 (「 E F F _ A V G 」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50 %, B = 50 ~ 100 %, C = 100 ~ 150 %, D > 150 % および N C = 計算せず。平均 K i は、以下のように提供される: A 1 = 0 . 0001 ~ 0 . 1 μ M、B 1 = 0 . 1 ~ 1 μ M、C 1 = 1 ~ 2 μ M、D 1 = > 2 μ M。

10

【図 1 B B】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、L X R および L X R レセプターについて、提供されている。L X R アゴニズムの平均 E C ₅₀ (「 E C 50 _ A V G 」) は、以下のように提供される: I = 0 . 0001 ~ 0 . 01 μ M、I I = 0 . 01 ~ 0 . 1 μ M、I I I = 0 . 1 ~ 1 . 0 μ M、I V = 1 . 0 ~ 10 . 0 μ M および N C = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する L X R アゴニズムの平均有効性割合 (「 E F F _ A V G 」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50 %, B = 50 ~ 100 %, C = 100 ~ 150 %, D > 150 % および N C = 計算せず。平均 K i は、以下のように提供される: A 1 = 0 . 0001 ~ 0 . 1 μ M、B 1 = 0 . 1 ~ 1 μ M、C 1 = 1 ~ 2 μ M、D 1 = > 2 μ M。

20

【図 1 B C】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、L X R および L X R レセプターについて、提供されている。L X R アゴニズムの平均 E C ₅₀ (「 E C 50 _ A V G 」) は、以下のように提供される: I = 0 . 0001 ~ 0 . 01 μ M、I I = 0 . 01 ~ 0 . 1 μ M、I I I = 0 . 1 ~ 1 . 0 μ M、I V = 1 . 0 ~ 10 . 0 μ M および N C = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する L X R アゴニズムの平均有効性割合 (「 E F F _ A V G 」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50 %, B = 50 ~ 100 %, C = 100 ~ 150 %, D > 150 % および N C = 計算せず。平均 K i は、以下のように提供される: A 1 = 0 . 0001 ~ 0 . 1 μ M、B 1 = 0 . 1 ~ 1 μ M、C 1 = 1 ~ 2 μ M、D 1 = > 2 μ M。

30

【図 1 B D】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、L X R および L X R レセプターについて、提供されている。L X R アゴニズムの平均 E C ₅₀ (「 E C 50 _ A V G 」) は、以下のように提供される: I = 0 . 0001 ~ 0 . 01 μ M、I I = 0 . 01 ~ 0 . 1 μ M、I I I = 0 . 1 ~ 1 . 0 μ M、I V = 1 . 0 ~ 10 . 0 μ M および N C = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する L X R アゴニズムの平均有効性割合 (「 E F F _ A V G 」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50 %, B = 50 ~ 100 %, C = 100 ~ 150 %, D > 150 % および N C = 計算せず。平均 K i は、以下のように提供される: A 1 = 0 . 0001 ~ 0 . 1 μ M、B 1 = 0 . 1 ~ 1 μ M、C 1 = 1 ~ 2 μ M、D 1 = > 2 μ M。

40

50

【図1BE】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50_AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - （3 - （（4 - フルオロ - フェニル） - （ナフタレン - 2 - スルホニル） - アミノ）プロピル） - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド）に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF_AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図1BF】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50_AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - （3 - （（4 - フルオロ - フェニル） - （ナフタレン - 2 - スルホニル） - アミノ）プロピル） - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド）に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF_AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図1BG】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50_AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - （3 - （（4 - フルオロ - フェニル） - （ナフタレン - 2 - スルホニル） - アミノ）プロピル） - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド）に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF_AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図1BH】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50_AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - （3 - （（4 - フルオロ - フェニル） - （ナフタレン - 2 - スルホニル） - アミノ）プロピル） - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド）に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合（「EFF_AVG」）は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

【図1BI】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀（「EC50_AVG」）は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール（N - （3 - （（4 - フルオロ - フェニル） - （ナフタレン - 2 - スルホニル） - アミノ）プロピル） - 2, 2

50

- ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF__AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

【図 1 B J】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50__AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF__AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図 1 B K】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50__AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF__AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図 1 B L】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50__AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF__AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図 1 B M】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC₅₀ (「EC50__AVG」) は、以下のように提供される: I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μM および NC = 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「EFF__AVG」) は、以下のように提供される: A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150% および NC = 計算せず。平均 Ki は、以下のように提供される: A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

【図 1 B N】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する

50

。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50__AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF__AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均K_iは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図1B0】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50__AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF__AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均K_iは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図1B1】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50__AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF__AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均K_iは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図1B2】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50__AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF__AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均K_iは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

【図1B3】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50__AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ)プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF__

50

AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

【図1BS】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50_AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

10

【図1BT】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50_AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

20

【図1BU】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50_AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

30

【図1BV】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴニズムの平均EC₅₀ (「EC50_AVG」)は、以下のように提供される：I = 0.0001 ~ 0.01 μM、II = 0.01 ~ 0.1 μM、III = 0.1 ~ 1.0 μM、IV = 1.0 ~ 10.0 μMおよびNC = 計算せず。コントロール(N-(3-(4-フルオロ-フェニル)-(ナフタレン-2-スルホニル)-アミノ)プロピル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド)に対するLXRアゴニズムの平均有効性割合(「EFF_AVG」)は、以下のように提供される：A = 0 ~ 50%、B = 50 ~ 100%、C = 100 ~ 150%、D > 150%およびNC = 計算せず。平均Kiは、以下のように提供される：A1 = 0.0001 ~ 0.1 μM、B1 = 0.1 ~ 1 μM、C1 = 1 ~ 2 μM、D1 = > 2 μM。

40

【図1BW】図1は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR およびLXR レセプターについて、提供されている。LXRアゴ

50

ニズムの平均 EC_{50} (「 EC_{50_AVG} 」) は、以下のように提供される: $I = 0.0001 \sim 0.01 \mu M$ 、 $II = 0.01 \sim 0.1 \mu M$ 、 $III = 0.1 \sim 1.0 \mu M$ 、 $IV = 1.0 \sim 10.0 \mu M$ および $NC =$ 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「 EFF_AVG 」) は、以下のように提供される: $A = 0 \sim 50\%$ 、 $B = 50 \sim 100\%$ 、 $C = 100 \sim 150\%$ 、 $D > 150\%$ および $NC =$ 計算せず。平均 K_i は、以下のように提供される: $A1 = 0.0001 \sim 0.1 \mu M$ 、 $B1 = 0.1 \sim 1 \mu M$ 、 $C1 = 1 \sim 2 \mu M$ 、 $D1 = > 2 \mu M$ 。

【図 1 B X】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC_{50} (「 EC_{50_AVG} 」) は、以下のように提供される: $I = 0.0001 \sim 0.01 \mu M$ 、 $II = 0.01 \sim 0.1 \mu M$ 、 $III = 0.1 \sim 1.0 \mu M$ 、 $IV = 1.0 \sim 10.0 \mu M$ および $NC =$ 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「 EFF_AVG 」) は、以下のように提供される: $A = 0 \sim 50\%$ 、 $B = 50 \sim 100\%$ 、 $C = 100 \sim 150\%$ 、 $D > 150\%$ および $NC =$ 計算せず。平均 K_i は、以下のように提供される: $A1 = 0.0001 \sim 0.1 \mu M$ 、 $B1 = 0.1 \sim 1 \mu M$ 、 $C1 = 1 \sim 2 \mu M$ 、 $D1 = > 2 \mu M$ 。

10

【図 1 B Y】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC_{50} (「 EC_{50_AVG} 」) は、以下のように提供される: $I = 0.0001 \sim 0.01 \mu M$ 、 $II = 0.01 \sim 0.1 \mu M$ 、 $III = 0.1 \sim 1.0 \mu M$ 、 $IV = 1.0 \sim 10.0 \mu M$ および $NC =$ 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「 EFF_AVG 」) は、以下のように提供される: $A = 0 \sim 50\%$ 、 $B = 50 \sim 100\%$ 、 $C = 100 \sim 150\%$ 、 $D > 150\%$ および $NC =$ 計算せず。平均 K_i は、以下のように提供される: $A1 = 0.0001 \sim 0.1 \mu M$ 、 $B1 = 0.1 \sim 1 \mu M$ 、 $C1 = 1 \sim 2 \mu M$ 、 $D1 = > 2 \mu M$ 。

20

【図 1 B Z】図 1 は、その合成を実施例で記述した化合物のインビトロデータを提供する。データは、LXR および LXR レセプターについて、提供されている。LXR アゴニズムの平均 EC_{50} (「 EC_{50_AVG} 」) は、以下のように提供される: $I = 0.0001 \sim 0.01 \mu M$ 、 $II = 0.01 \sim 0.1 \mu M$ 、 $III = 0.1 \sim 1.0 \mu M$ 、 $IV = 1.0 \sim 10.0 \mu M$ および $NC =$ 計算せず。コントロール (N - (3 - ((4 - フルオロ - フェニル) - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド) に対する LXR アゴニズムの平均有効性割合 (「 EFF_AVG 」) は、以下のように提供される: $A = 0 \sim 50\%$ 、 $B = 50 \sim 100\%$ 、 $C = 100 \sim 150\%$ 、 $D > 150\%$ および $NC =$ 計算せず。平均 K_i は、以下のように提供される: $A1 = 0.0001 \sim 0.1 \mu M$ 、 $B1 = 0.1 \sim 1 \mu M$ 、 $C1 = 1 \sim 2 \mu M$ 、 $D1 = > 2 \mu M$ 。

30

40

【図1A】

シリアル 番号	構造	KI(a)	KI(b)	EC50(a)	%Eff(a)	EC50(b)	%Eff(b)
1		B1	B1	III	B	III	B
2		D1	D1	IV	A	IV	B
3		NC	NC	NC	A	NC	A
4		A1	A1	III	B	III	B
5		B1	B1	IV	A	IV	B

FIG. 1A

【図1B】

6		NC	NC	NC	NC	NC	NC
7		B1	B1	III	B	III	B
8		D1	D1	III	A	IV	A
9		NC	NC	NC	NC	NC	NC
10		A1	A1	III	B	III	B

FIG. 1B

【図1C】

11		B1	B1	III	B	IV	B
12		B1	A1	III	B	III	B
13-1		A1	A1	III	B	III	B
13-2		A1	A1	III	B	III	B
14		C1	B1	II	B	III	B
15		B1	B1	IV	B	IV	B
16		NC	NC	NC	NC	NC	NC

FIG. 1C

【図1D】

17		D1	NC	NC	NC	NC	NC
18		C1	B1	IV	B	IV	B
19		NC	D1	III	A	NC	B
20		NC	NC	NC	NC	NC	NC
21		NC	NC	NC	NC	NC	NC

FIG. 1D

【 1 E】

22		NC	NC	NC	NC	NC	NC
23		NC	NC	NC	NC	NC	NC
24		NC	NC	NC	NC	NC	NC
25		NC	NC	NC	NC	NC	NC

FIG. 1E

【 1 F】

26		NC	NC	NC	NC	NC	NC
27		B1	B1	IV	B	IV	C
28		C1	B1	IV	A	IV	A
29		B1	A1	III	B	III	C
30-1		B1	A1	III	B	III	D
30-2		B1	A1	III	B	III	C
31		B1	B1	III	B	IV	C

FIG. 1F

【 1 G】

32-1		B1	B1	III	A	III	B
32-2		B1	A1	III	B	III	B
33		C1	B1	NC	D	IV	C
34		B1	A1	III	B	IV	B
35		D1	B1	IV	D	IV	B
36		B1	B1	IV	B	IV	B

FIG. 1G

【 1 H】

37		B1	A1	III	B	III	C
38		D1	C1	IV	A	NC	B
39		A1	A1	III	A	III	B
40		B1	B1	III	B	III	D
41		B1	B1	III	B	III	D

FIG. 1H

【 1 I 】

42		A1	A1	III	B	III	B
43		NC	NC	IV	A	IV	A
44		NC	NC	NC	NC	NC	NC
45		NC	NC	NC	NC	NC	NC
46		NC	NC	NC	NC	NC	NC

FIG. 1I

【 1 J 】

47		B1	B1	IV	C	IV	C
48		B1	B1	IV	A	IV	B
49		NC	NC	NC	NC	NC	NC
50		NC	D1	NC	NC	IV	A

FIG. 1J

【 1 K 】

51		NC	NC	NC	NC	IV	A
52		NC	NC	NC	NC	NC	NC
53		D1	D1	NC	NC	NC	NC
54		NC	NC	NC	NC	NC	NC

FIG. 1K

【 1 L 】

55		D1	D1	IV	A	IV	A
56		C1	B1	NC	A	NC	B
57		D1	D1	NC	A	NC	A
58		C1	B1	IV	B	IV	B
59		NC	IV	NC	NC	NC	NC

FIG. 1L

【 1 M 】

80		D1	D1	NC	B	IV	B
81		NC	NC	NC	NC	NC	NC
82		B1	A1	III	C	III	C
83		A1	A1	III	C	III	B
84		B1	A1	II	B	III	B

FIG. 1M

【 1 N 】

85		NC	D1	IV	A	IV	A
86		D1	B1	IV	B	IV	B
87		A1	A1	III	B	III	C
88		D1	D1	IV	A	IV	B
89		B1	B1	IV	B	III	B

FIG. 1N

【 1 O 】

70		B1	D1	NC	NC	NC	NC
71		NC	NC	NC	NC	NC	NC
72		NC	NC	NC	NC	NC	NC
73		D1	B1	IV	A	IV	B
74		D1	D1	NC	NC	IV	A

FIG. 1O

【 1 P 】

75		D1	D1	IV	A	IV	B
76		B1	B1	IV	C	IV	C
77		B1	A1	II	C	IV	C
78		B1	B1	IV	B	IV	B
79		D1	B1	IV	B	IV	B

FIG. 1P

【 1 Q】

80		NC	D1	IV	A	IV	A
81		NC	NC	NC	NC	IV	A
82		C1	B1	IV	B	IV	B
83		B1	B1	IV	B	IV	B
84		D1	C1	IV	B	NC	B

FIG. 1Q

【 1 R】

85		NC	D1	IV	A	IV	A
86		NC	D1	NC	NC	NC	NC
87		NC	NC	NC	NC	NC	A
88		NC	NC	NC	NC	NC	NC
89		C1	B1	IV	A	IV	B

FIG. 1R

【 1 S】

90		NC	D1	IV	A	IV	B
91		D1	D1	NC	NC	IV	A
92		D1	D1	IV	A	B	A
93		B1	B1	IV	C	IV	C

FIG. 1S

【 1 T】

94		D1	C1	IV	A	IV	B
95		D1	D1	NC	NC	NC	NC
96		D1	D1	NC	NC	NC	NC
97		D1	NC	NC	NC	NC	NC
98		D1	D1	IV	A	IV	B
99		D1	D1	NC	NC	NC	NC

FIG. 1T

【 1 U 】

100		NC	NC	NC	NC	NC
101		D1	B1	IV	A	IV
102		NC	NC	NC	NC	NC
103		NC	D1	NC	NC	NC
104		D1	C1	IV	A	IV
105		D1	C1	IV	A	IV

FIG. 1U

【 1 V 】

106		D1	B1	IV	B	IV
107		D1	D1	IV	B	IV
108		D1	D1	NC	B	NC
109-1		B1	D1	III	B	III
109-2		C1	B1	II	B	II
109-4		D1	B1	III	B	III
109-5		B1	A1	II	B	II

FIG. 1V

【 1 W 】

111		NC	NC	NC	NC	NC
112		D1	D1	NC	NC	NC
113		D1	D1	NC	NC	NC
114		NC	NC	NC	NC	NC

FIG. 1W

【 1 X 】

115		NC	NC	NC	NC	NC
116		B1	A1	II	B	II
117		B1	B1	III	B	IV
118		B1	A1	II	B	III
119		D1	D1	IV	B	IV

FIG. 1X

【 1 Y 】

120		D1	D1	NC	NC	NC	NC
121		B1	A1	IV	B	IV	C
122		B1	B1	IV	B	IV	C
122-1		B1	A1	III	B	III	C
122-2		A1	A1	III	B	III	C
124		D1	D1	NC	B	IV	B
125		C	B1	IV	B	IV	B

FIG. 1Y

【 1 Z 】

126		C	B1	IV	B	IV	C
127		NC	NC	NC	NC	NC	NC
128		NC	NC	NC	NC	NC	NC
129		B1	B1	III	B	III	B
130		B1	A1	III	B	III	C

FIG. 1Z

【 1 A A 】

131		B1	A1	III	C	III	C
132		C	B1	III	A	III	A
133		B1	A1	III	C	III	C
134		B1	A1	III	B	III	B
135		B1	B1	IV	B	III	C

FIG. 1AA

【 1 A B 】

136		D1	D1	IV	A	NC	A
137		A1	A1	III	B	III	C
138		D1	D1	IV	A	IV	B
139		D1	D1	IV	A	NC	NC
140		D1	D1	IV	B	IV	B

FIG. 1AB

【 1 A C】

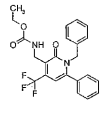
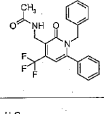
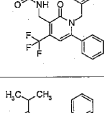
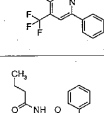
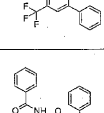
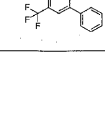
141		NC	D1	NC	NC	IV	A
142		NC	NC	NC	NC	IV	A
143		D1	NC	NC	NC	IV	A
144		NC	D1	NC	NC	IV	A
145		NC	NC	NC	NC	NC	NC
146		D1	D1	NC	NC	NC	NC

FIG. 1A C

【 1 A D】

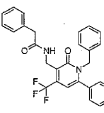
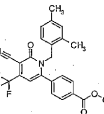
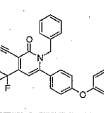
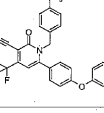
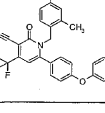
147		D1	D1	NC	NC	IV	A
148		B1	B1	IV	B	IV	B
149		A1	A1	III	B	II	C
150		NC	NC	II	C	II	C
151		A1	A1	II	C	II	C

FIG. 1A D

【 1 A E】

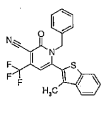
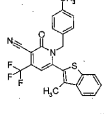
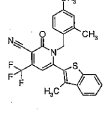
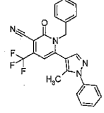
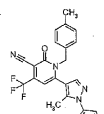
152		C	C1	IV	A	IV	A
153		B1	B1	III	B	III	B
154		B1	B1	III	B	III	B
155		D1	C	IV	B	IV	B
156		B1	A1	II	B	III	C

FIG. 1A E

【 1 A F】

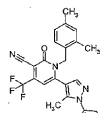
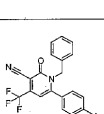
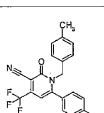
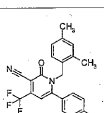
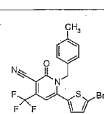
157		A1	A1	III	B	III	C
158		D1	D1	IV	A	IV	B
159		B1	B1	IV	B	IV	C
160		B1	A1	III	B	III	C
161		B1	B1	III	B	III	A

FIG. 1A F

【 1 A G】

162		B1	B1	III	C	III	B
163		B1	A1	II	B	II	B
164		D1	D1	III	B	III	B
165		B1	A1	II	B	III	D
166		C1	C1	IV	B	IV	A
167		D1	D1	IV	A	NC	NC

FIG. 1AG

【 1 A H】

168		C1	C1	IV	B	IV	A
169		B1	B1	III	B	III	D
170		B1	A1	III	B	III	B
171		B1	B1	III	B	III	B
172		A1	A1	III	B	III	B

FIG. 1AH

【 1 A I】

173		C	B1	III	B	III	B
174		B1	B1	III	B	III	B
175		B1	A1	III	B	III	B
176		C1	B1	II	A	III	B
177		B1	B1	III	B	III	B

FIG. 1AI

【 1 A J】

178		B1	A1	III	B	III	B
179		A1	A1	II	B	III	C
180		A1	A1	II	C	IV	C
181		A1	A1	II	B	III	C
182		A1	A1	II	B	II	C

FIG. 1AJ

【 1 A K】

183-1		A1	A1	II	B	II	C
183-2		A1	A1	II	B	II	C
184		C1	B1	IV	B	IV	C
185		B1	A1	III	B	III	C
186		C1	B1	III	B	III	B
187		B1	A1	II	B	III	C

FIG. 1AK

【 1 A L】

188		B1	A1	III	B	III	C
189		D1	D1	NC	B	NC	NC
190		B1	B1	III	B	IV	D
191		B1	A1	III	B	III	C
192		B1	B1	III	B	IV	D

FIG. 1AL

【 1 A M】

193		C1	B1	III	B	III	C
194		C1	B1	III	B	III	C
195		B1	B1	III	B	III	C
196		B1	A1	III	C	B	D
197		D1	B1	II	B	III	C

FIG. 1AM

【 1 A N】

198		D1	D1	IV	B	IV	B
199		A1	A1	III	B	III	C
200		D1	C1	IV	A	III	A
201		B1	B1	III	B	III	B
202		B1	A1	III	B	III	C

FIG. 1AN

【 1 A O】

203		D1	D1	IV	A	NC	NC
204		D1	D1	IV	B	IV	B
205		C1	C1	III	B	IV	B
206		C1	B1	IV	C	NC	D
207		C1	B1	IV	B	IV	C

FIG. 1A O

【 1 A P】

208		B1	B1	III	A	III	B
209		D1	A1	III	B	III	C
210		B1	B1	III	B	III	C
211		B1	B1	III	C	III	C
212		B1	A1	III	C	III	C
213		B1	A1	III	C	II	D

FIG. 1A P

【 1 A Q】

214		A1	A1	II	B	II	C
215		A1	A1	II	C	II	D
216		A1	A1	III	C	II	C
217		A1	A1	II	C	II	C
218		B1	B1	IV	B	IV	B
219		B1	B1	II	B	II	B

FIG. 1A Q

【 1 A R】

220		B1	A1	III	B	III	B
221		D1	D1	NC	B	IV	B
222		C1	B1	III	A	NC	C
223		B1	A1	III	B	III	B
224		A1	A1	III	B	III	B

FIG. 1A R

【 1 AS】

225		D1	B1	IV	A	III	B
226		B1	B1	III	B	III	B
227		B1	A1	III	B	III	B
228		C1	B1	IV	B	III	B
229		B1	B1	III	B	III	C

FIG. 1AS

【 1 AT】

230		B1	A1	III	B	III	C
231		B1	B1	III	B	III	C
232		A1	A1	III	B	III	C
233		B1	A1	III	B	II	C
234		B1	A1	III	B	NC	C

FIG. 1AT

【 1 AU】

235		D1	D1	IV	A	NC	A
236		NC	NC	NC	NC	NC	NC
237-1		D1	D1	IV	A	IV	B
237-2		IV	C1	IV	A	D1	B
238		NC	NC	NC	A	NC	B
239		B1	B1	III	B	III	B

FIG. 1AU

【 1 AV】

240		B1	B1	III	B	III	C
241		D1	C1	III	B	IV	B
242		B1	B1	NC	B	III	B
243		A1	A1	II	B	II	C
244		A1	A1	I	B	I	C

FIG. 1AV

【 1 A W 】

245		VI	A1	E	B	II	C
246		VI	A1	II	B	III	C
247		NC	NC	NC	IV	A	
248		VI	A1	I	B	II	C
249		VI	A1	II	C	II	C
250		VI	A1	II	C	II	C

FIG. AW

【 1 A X 】

251		A1	A1	I	C	I	D
252		VI	A1	II	B	II	C
253		B1	B1	III	B	III	C
254		B1	B1	III	B	III	C
255		B1	A1	II	B	II	B
256		A1	A1	II	B	II	D

FIG. AX

【 1 A Y 】

257		A1	A1	II	B	II	C
258		B1	B1	III	B	III	C
259		A1	A1	II	B	II	C
260		A1	A1	II	C	II	C
261		A1	A1	II	C	II	C

FIG. AY

【 1 A Z 】

262		A1	A1	II	B	II	C
263		B1	A1	III	B	II	C
264		A1	A1	II	B	II	B
265		B1	A1	III	B	II	B
266		A1	A1	II	B	II	B

FIG. AZ

【 1 B A 】

267		B1	A1	III	B	III	B
268		A1	A1	II	C	II	C
269		B1	A1	III	B	II	C
270		A1	A1	II	C	II	C
271		A1	II	C	II	C	
272		B1	III	B	III	C	

FIG. 1BA

【 1 B B 】

273		A1	A1	II	B	II	C
274		A1	A1	II	B	II	C
275		A1	B1	II	B	II	B
276		A1	A1	III	B	II	B
277		B1	A1	III	B	III	B

FIG. 1BB

【 1 B C 】

278		B1	B1	III	B	III	B
279		A1	A1	II	B	II	B
280		B1	B1	III	B	III	B
281		A1	A1	II	B	II	B
282		A1	A1	II	B	I	B

FIG. 1BC

【 1 B D 】

283		A1	A1	II	B	II	B
284		B1	III	B	III	C	
285		B1	III	B	III	B	
286		A1	III	B	III	C	
287		A1	A1	III	B	III	B
288		A1	A1	III	B	III	B

FIG. 1BD

【 1 B E】

289		A1	B1	II	B	III	B
290		B1	B1	III	B	III	B
291		B1	A1	III	B	III	B
292		B1	A1	III	B	II	B
293		A1	A1	II	B	II	B

FIG. 1BE

【 1 B F】

294		B1	B1	III	B	III	B
295		C1		III	B	II	B
296		A1	A1	II	B	II	C
297		B1		III	C	II	C
298		A1	A1	II	B	II	C
299		A1		II	B	II	B

FIG. 1BF

【 1 B G】

300		B1	B1	II	B	II	B
301		11	A1	II	B	II	C
302		B1	B1	III	B	III	B
303		11	A1	II	B	II	B
304		31	B1	III	B	III	C
305		31	A1	II	B	II	C

FIG. 1BG

【 1 B H】

306		11	A1	II	B	II	C
307		11	A1	III	B	III	C
308		11	A1	II	B	III	C
309		31	A1	III	B	III	C
310		B1	B1	III	B	III	C
311		B1	A1	III	B	II	C

FIG. 1BH

【 1 B I 】

312		31	C1	I	C	II	D
313		31	C1	III	B	III	C
314		B1	A1	III	B	II	C
315		A1	A1	II	B	III	C
316		B1	B1	III	B	III	B

FIG. 1B1

【 1 B J 】

317		A1	A1	II	B	II	C
318		A1	A1	II	B	II	C
319		A1	A1	II	B	II	C
320		A1	A1	II	B	II	C
321		A1	A1	II	B	II	D

FIG. 1B2

【 1 B K 】

322		A1	A1	III	B	III	C
323		B1	B1	II	B	II	C
324		A1	A1	II	B	II	D
325		B1	B1	III	B	III	C
326		A1	A1	II	B	II	C
327		B1	A1	II	B	II	D

FIG. 1B3

【 1 B L 】

328		A1	A1	II	B	II	C
329		A1	A1	II	B	II	C
330		A1	A1	I	C	I	D
331		A1	A1	II	B	II	D
332		B1	A1	II	C	II	C
333		A1	A1	II	B	II	C

FIG. 1B4

【 1 B M 】

324		A1	A1	B	C	E	C
-----	--	----	----	---	---	---	---

FIG. 1BM

【 1 B N 】

335		B1	B1	IV	B	IV	NC
336		D1	D1	NC	A	NC	NC
337		NC	NC	NC	A	NC	NC
338		NC	NC	NC	A	NC	NC
339		NC	NC	NC	A	NC	NC
340		NC	D1	NC	A	NC	NC
341		D1	D1	NC	A	NC	NC
342		NC	NC	NC	A	NC	NC
343		D1	D1	IV	B	NC	NC
344		D1	D1	IV	A	NC	NC
345		D1	D1	IV	A	NC	NC
346		NC	NC	NC	A	NC	NC
347		D1	B1	IV	B	NC	NC
348		D1	D1	IV	A	NC	NC

FIG. 1BN

【 1 B O 】

349		D1	B1	IV	B	NC	NC
350		D1	D1	NC	A	NC	NC
351		D1	C1	IV	B	NC	NC
352		D1	D1	IV	A	NC	NC
353		D1	D1	IV	B	NC	NC
354		D1	D1	NC	A	NC	NC
355		NC	D1	NC	A	NC	NC
356		NC	NC	NC	A	NC	NC
357		D1	D1	NC	A	NC	NC
358		NC	NC	NC	A	NC	NC
359		NC	NC	NC	A	NC	NC
360		D1	D1	IV	A	NC	NC
361		C1	B1	IV	B	NC	NC
362		D1	D1	NC	B	NC	NC

FIG. 1BO

【 1 B P 】

363		NC	D1	NC	A	NC	NC
364		D1	D1	NC	A	NC	NC
365		D1	D1	NC	A	NC	NC
366		NC	NC	NC	A	NC	NC
367		D1	D1	NC	A	NC	NC
368		NC	NC	NC	A	NC	NC
369		NC	NC	NC	A	NC	NC
370		NC	D1	NC	A	NC	NC
371		NC	D1	NC	A	NC	NC
372		NC	NC	NC	A	NC	NC
373		NC	D1	NC	A	NC	NC
374		NC	NC	NC	A	NC	NC
375		NC	NC	NC	A	NC	NC
376		NC	NC	NC	A	NC	NC

FIG. 1BP

【 1 B Q】

377		NC	NC	NC	A	NC	NC
378		NC	NC	NC	A	NC	NC
379		NC	NC	NC	A	NC	NC
380		C1	D1	IV	A	NC	NC
381		D1	C1	NC	A	NC	NC
382		D1	D1	IV	A	NC	NC
383		B1	B1	IV	B	NC	NC
384		C1	D1	IV	A	NC	NC
385		D1	D1	NC	A	NC	NC
386		D1	D1	IV	A	NC	NC
387		B1	B1	IV	A	NC	NC
388		B1	B1	IV	B	NC	NC
389		B1	B1	IV	B	NC	NC
390		C1	B1	IV	A	NC	NC

FIG. 1BQ

【 1 B R】

391		C1	C1	IV	A	NC	NC
392		B1	B1	IV	B	NC	NC
393		D1	B1	IV	B	B1	B
394		C1	B1	IV	B	NC	NC
395		D1	D1	IV	A	NC	NC
396		NC	NC	NC	A	NC	NC
397		NC	NC	NC	A	NC	NC
398		D1	C1	IV	A	IV	NC
399		C1	B1	III	B	IV	NC
400		NC	NC	NC	A	NC	A
401		NC	NC	NC	A	NC	NC
402		NC	D1	IV	A	NC	NC
403		NC	NC	NC	A	NC	NC
404		NC	D1	IV	A	NC	NC

FIG. 1BR

【 1 B S】

405		NC	D1	NC	A	NC	NC
406		NC	D1	IV	A	NC	NC
407		D1	C1	IV	C	IV	NC
408		D1	C1	IV	B	IV	NC
409		D1	D1	IV	B	IV	NC
410		B1	B1	III	B	IV	NC
411		B1	B1	III	B	IV	NC
412		C1	D1	III	B	IV	NC
413		C1	B1	III	A	IV	NC
414		C1	B1	IV	B	IV	NC
415		C1	C1	IV	B	IV	NC
416		NC	D1	IV	A	IV	NC
417		D1	D1	IV	B	IV	NC
418		C1	B1	IV	A	IV	B

FIG. 1BS

【 1 B T】

419		D1	C1	IV	A	IV	B
420		D1	C1	IV	A	IV	B
421		D1	D1	IV	A	NC	NC
422		NC	NC	NC	A	NC	NC
423		D1	D1	IV	A	NC	NC
424		NC	NC	NC	A	NC	NC
425		NC	NC	NC	A	NC	NC
426		NC	NC	NC	A	NC	NC
427		NC	NC	III	A	NC	NC
428		D1	D1	NC	A	NC	NC
429		D1	D1	NC	A	NC	NC
430		NC	NC	NC	NC	NC	NC
431		D1	D1	NC	NC	NC	NC
432		NC	NC	NC	NC	NC	NC

FIG. 1BT

【 1 B U】

430		D1	D1	III	A	NC	NC
431		B1	B1	IV	B	IV	B
432		D1	C1	IV	A	NC	NC
433		B1	A1	IV	B	III	B
434		B1	A1	III	A	III	B
435		B1	A1	III	C	III	B
436		B1	B1	IV	B	III	B
437		D1	B1	III	B	III	B
438		B1	A1	II	B	II	B
439		B1	B1	II	B	III	B
440		B1	A1	III	C	III	B
441		B1	B1	IV	B	IV	A
442		NC	D1	NC	A	NC	NC
443		D1	B1	IV	A	NC	NC

FIG. 1BU

【 1 B V】

444		D1	D1	NC	NC	NC	A
445		D1	B1	IV	B	NC	NC
446		D1	D1	NC	NC	NC	A
447		D1	C1	IV	B	IV	B
448		B1	B1	IV	B	IV	B
449		C1	B1	IV	B	IV	B
450		D1	C1	IV	A	IV	B
451		B1	B1	IV	B	IV	B
452		B1	B1	IV	B	IV	B
453		NC	NC	NC	A	NC	A
454		B1	B1	III	B	III	B
455		D1	D1	IV	A	IV	A
456		B1	B1	III	B	III	B
457		D1	D1	IV	A	IV	A

FIG. 1BV

【 1 B W】

458		C1	B1	III	B	III	B
459		D1	D1	IV	A	IV	B
460		B1	B1	III	B	IV	B
461		B1	B1	III	B	III	B
462		B1	B1	III	B	III	C
463		D1	NC	NC	A	IV	A
464		B1	B1	IV	B	III	B
465		B1	B1	III	B	III	B
466		B1	A1	III	B	III	B
467		D1	C1	IV	A	IV	B
468		D1	C1	IV	A	IV	B
469		D1	B1	IV	B	IV	B
470		D1	C1	IV	A	IV	B
471		D1	B1	IV	B	IV	B
472		B1	B1	IV	B	IV	B

FIG. 1BW

【 1 B X】

473		D1	C1	IV	A	IV	B
474		D1	C1	IV	B	IV	B
475		D1	C1	IV	A	IV	B
476		D1	C1	IV	A	III	A
477		B1	B1	III	A	III	B
478		NC	D1	NC	A	NC	A
479		D1	B1	IV	B	IV	C
480		D1	D1	NC	A	IV	B
481		B1	A1	III	C	III	B
482		B1	A1	III	B	III	B
483		B1	B1	IV	C	III	B
484		B1	A1	III	B	III	B
485		B1	B1	III	B	III	B

FIG. 1BX

【 1 B Y 】

485		C1	B1	IV	B	IV	B
487		B1	B1	III	C	III	C
488		B1	A1	III	B	III	B
489		C1	B1	IV	B	III	B
490		NC	D1	NC	A	NC	A
491		A1	A1	III	C	B	B
492		B1	A1	III	B	III	B
493		B1	A1	III	B	III	B
494		B1	A1	III	B	III	B
495		B1	B1	II	C	III	B
496		B1	B1	III	C	III	B
497		B1	A1	III	B	III	B
498		B1	A1	III	C	III	B

FIG. 1BY

【 1 B Z 】

499		B1	B1	III	B	III	B
500		NC	NC	NC	A	NC	A
501		NC	NC	NC	A	NC	A
502		D1	D1	IV	A	III	A
503		NC	D1	IV	A	IV	B
504		NC	NC	NC	A	NC	A
505		B1	A1	III	B	III	C
506		D1	D1	IV	A	III	B
507		D1	D1	IV	B	III	B
508		NC	NC	NC	A	NC	A

FIG. 1BZ

【 配列表 】

0005082033000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 213/80 (2006.01)
 C 0 7 D 213/81 (2006.01)
 C 0 7 D 213/85 (2006.01)
 C 0 7 D 213/89 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/06 (2006.01)
 C 0 7 D 405/10 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 C 0 7 D 409/06 (2006.01)
 C 0 7 D 413/06 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 417/06 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4375 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 213/80
 C 0 7 D 213/81
 C 0 7 D 213/85
 C 0 7 D 213/89
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 401/06
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 405/04
 C 0 7 D 405/06
 C 0 7 D 405/10
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 409/06
 C 0 7 D 413/06
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 417/06
 C 0 7 D 417/12
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4375
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 C 0 7 D 471/04 1 1 2 Z

(72)発明者 ジョンソン, アラン ティー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 6 4, ボウエイ, アイロン マウンテン ドライブ
 1 7 0 5 8

(72)発明者 ル, シャオ - ボ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1, サン ディエゴ, ラムズデル コート 1 1
 6 9 3

(72)発明者 モハン, ラジュ

- アメリカ合衆国 カリフォルニア 92024, エンシニタス, カミニト リカード 3125
(72)発明者 グリフィス, ロナルド シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92029, エスコンディド, ルゼット グレン 2508

審査官 新留 素子

- (56)参考文献 特開平06-329669(JP,A)
特開平06-199838(JP,A)
特開昭53-050179(JP,A)
米国特許第03576814(US,A)
西独国特許出願公開第01189994(DE,A)
米国特許第04108630(US,A)
スイス国特許発明第00477475(CH,A5)
特表平03-133977(JP,A)
特開昭53-025578(JP,A)
米国特許第04159202(US,A)
独国特許出願公開第04407488(DE,A1)
特開平05-255258(JP,A)
米国特許第04028084(US,A)
国際公開第2001/096308(WO,A1)
Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I, 1980年, No.12, pp.2851-2855
Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I, 1980年, No.9, pp.1888-1889
Journal of the Chemical Society Chemical Communications, 1979年, No.9, p.552
Arab Gulf Journal of Scientific Research, 1983年, Vol.1, No.1, pp.85-97
Tetrahedron Letters, 1980年, Vol.21, No.46, pp.4451-4454
Journal fuer Praktische Chemie, 1969年, Vol.311, No.1, pp.61-70
Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I, 1982年, No.1, pp.143-151
Canadian Journal of Chemistry, 1989年, Vol.67, pp.1144-1147
Chemistry Express, 1989年, Vol.4, No.8, pp.503-506
Journal of Heterocyclic Chemistry, 1971年, Vol.8, No.5, pp.803-807
Journal of Heterocyclic Chemistry, 1993年, Vol.30, No.3, pp.643-652
Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija, 1986年, No.5, pp.607-612
Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija, 1987年, No.5, pp.627-631
DD 244341 A
Synthesis, 1982年, No.4, pp.324-325
Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1985年, Vol.58, No.4, pp.1149-1155
Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Chemistry, 1989年, Vol.37, pp.269-275
Farmaco, 1993年, Vol.48, No.1, pp.85-94
Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1977年, Vol.15B, No.4, pp.352-355
Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1979年, No.9, pp.395-396
Carbohydrate Research, 1995年, Vol.268, No.2, pp.295-300
Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1996年, Vol.32, No.5, pp.667-674
Gazzetta Chimica Italiana, 1958年, Vol.88, pp.879-898
Gazzetta Chimica Italiana, 1959年, Vol.89, pp.964-978
Farmacia, 1971年, Vol.19, No.3, pp.129-133
Acta Poloniae Pharmaceutica, 1992年, Vol.49, No.1-2, pp.61-65
Boll. Chim. Farmac., 2001年, Vol.140, No.3, pp.149-154

J. Chem. Res., Synop. , 1993年, No.3, p.87

Tetrahedron , 1995年, Vol.51, No.45, pp.12463-12478

J. Org. Chem. , 1972年, Vol.37, No.8, pp.1141-1145

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D

A61K

A61P

CPlus(STN)

REGISTRY(STN)