

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-500309
(P2024-500309A)

(43)公表日 令和6年1月9日(2024.1.9)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	281/10 (2006.01)	C 0 7 D	281/10	Z C S P	4 C 0 8 6
C 0 7 D	285/36 (2006.01)	C 0 7 D	285/36	Z N A	4 H 0 4 5
A 6 1 K	31/554 (2006.01)	A 6 1 K	31/554		
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全134頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-534086(P2023-534086)	(71)出願人	523172785		
(86)(22)出願日	令和3年12月3日(2021.12.3)		アルビレオ エービー		
(85)翻訳文提出日	令和5年7月3日(2023.7.3)		スウェーデン国, 4 1 3 4 6 イェーテ		
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/084081		ボリ, アルヴィド ウォールグレンス バ		
(87)国際公開番号	WO2022/117778		ッケ 2 0		
(87)国際公開日	令和4年6月9日(2022.6.9)	(74)代理人	100114775		
(31)優先権主張番号	PCT/EP2020/084567		弁理士 高岡 亮一		
(32)優先日	令和2年12月4日(2020.12.4)	(74)代理人	100121511		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 小田 直		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100202751		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 岩堀 明代		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100208580		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 三好 玲奈		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100191086		
	最終頁に続く		弁理士 高橋 香元		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベンゾチア（ジ）アゼピン化合物および胆汁酸モジュレータとしてのその使用

(57)【要約】

本発明は、本明細書で定義される特定の1，5－ベンゾチアゼピンおよび1，2，5－ベンゾチアジアゼピン誘導体に関する。これらの化合物は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体（A S B T）および／または肝臓胆汁酸輸送（L B A T）阻害活性を有する胆汁酸モジュレータである。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、ならびに心臓血管疾患、脂肪酸代謝およびグルコース利用の障害、胃腸疾患、および肝疾患の処置におけるこれらの化合物の使用に関する。

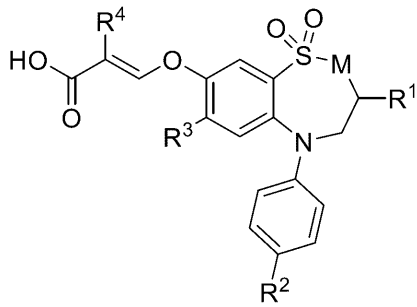
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

(式中、MおよびR¹～R⁴は、以下の表 1 :

【表 1】

表 1

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F

に示される通りである) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩。

【請求項 2】

(E) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 ;

(S) - (E) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 ;

(R) - (E) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 ;

(E) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 5 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 ;

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(R) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 7 - (メチルチオ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5

－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）－2－フルオロアクリル酸；

（S）－（Z）－3－（（3－ブチル－7－（エチルチオ）－5－（4－フルオロフェニル）－2－メチル－1，1－ジオキシド－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）－2－フルオロアクリル酸；

（R）－（Z）－3－（（3－ブチル－7－（エチルチオ）－5－（4－フルオロフェニル）－2－メチル－1，1－ジオキシド－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）－2－フルオロアクリル酸；

（Z）－3－（（3－ブチル－7－（エチルチオ）－2－メチル－1，1－ジオキシド－5－フェニル－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）－2－フルオロアクリル酸；

（S）－（Z）－3－（（3－ブチル－7－（エチルチオ）－2－メチル－1，1－ジオキシド－5－フェニル－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）－2－フルオロアクリル酸；

（R）－（Z）－3－（（3－ブチル－7－（エチルチオ）－2－メチル－1，1－ジオキシド－5－フェニル－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）－2－フルオロアクリル酸；

（Z）－3－（（3－ブチル－5－（4－フルオロフェニル）－7－（メチルチオ）－1，1－ジオキシド－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）－2－フルオロアクリル酸；

（S）－（Z）－3－（（3－ブチル－5－（4－フルオロフェニル）－7－（メチルチオ）－1，1－ジオキシド－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）－2－フルオロアクリル酸；

（R）－（Z）－3－（（3－ブチル－5－（4－フルオロフェニル）－7－（メチルチオ）－1，1－ジオキシド－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）－2－フルオロアクリル酸；

（E）－3－（（3－ブチル－7－（エチルチオ）－5－（4－フルオロフェニル）－1，1－ジオキシド－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）アクリル酸；

（S）－（E）－3－（（3－ブチル－7－（エチルチオ）－5－（4－フルオロフェニル）－1，1－ジオキシド－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）アクリル酸；

（R）－（E）－3－（（3－ブチル－7－（エチルチオ）－5－（4－フルオロフェニル）－1，1－ジオキシド－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，2，5－ベンゾチアジアゼピン－8－イル）オキシ）アクリル酸；

またはそれらの医薬的に許容できる塩、

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物の治療的有効量と、1種または複数の医薬的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項4】

薬品としての使用のための、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

高コレステロール血症；脂肪酸代謝の障害；1型および2型糖尿病；白内障、微小血管および大血管病、網膜症、ニューロパチー、腎症および創傷治癒の遅延、組織虚血、糖尿病足病変、動脈硬化、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、不安定狭心症、安定狭心症、卒中、末梢動脈閉塞疾患、心筋症、心不全、心拍リズム障害および血管再狭窄を含む、糖尿病の合併症；インスリン抵抗性（グルコース恒常性の障害）、高血糖、高インスリン血症、高レベルの血中脂肪酸またはグリセロール、肥満、脂質異常症、抗トリグリセリド血症を含む高脂血症、代謝症候群（シンドロームX）、アテローム性硬化症および高血圧などの糖尿病関連疾患などの、心臓血管疾患または脂肪酸代謝の障害またはグルコース利用の障害

10

20

30

40

50

の処置または予防における使用のための、ならびに高比重リポタンパク質レベルを上昇させるための、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

便秘（慢性便秘、機能性便秘、慢性特発性便秘（CIC）、間欠的／散発性便秘、糖尿病に続発する便秘、卒中に続発する便秘、慢性腎疾患に続発する便秘、多発性硬化症に続発する便秘、パーキンソン病に続発する便秘、全身性硬化症に続発する便秘、薬物誘発性便秘、便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）、混合型過敏性腸症候群（IBS-M）、小児機能性便秘およびオピオイド誘発性便秘を含む）；クローン病；一次胆汁酸吸収不良；過敏性腸症候群（IBS）；炎症性腸疾患（IBD）；回腸炎；ならびにバレット食道、胆汁逆流性食道炎および胆汁逆流性胃炎などの、逆流疾患およびその合併症などの、胃腸疾患または障害の処置または予防における使用のための、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

肝臓の遺伝性代謝障害；胆汁酸合成の先天性障害；先天性胆道異常；胆道閉鎖症；葛西手術後胆道閉鎖症；肝移植後胆道閉鎖症；新生児肝炎；新生児胆汁うっ滞；胆汁うっ滞の遺伝的形態；脳腱黄色腫症；BA 合成の続発性欠損；ゼルウィガー症候群；嚢胞線維症関連肝疾患；アルファ 1 アンチトリプシン欠乏症；アラジール症候群（ALGS）；バイラー症候群；胆汁酸（BA）合成の原発性欠損；進行性家族性肝内胆汁うっ滞（PFIC）-1、PFIC-2、PFIC-3、および特定不能の PFIC、胆道分流後 PFIC、および肝移植後 PFIC を含む PFIC；良性再発性肝内胆汁うっ滞（BRIC）1、BRIC 2 および特定不能の BRIC、胆道分流後 BRIC および肝移植後 BRIC を含む BRIC；自己免疫性肝炎；原発性胆汁性肝硬変（PBC）；肝線維症；非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）；非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）；門脈圧亢進症；胆汁うっ滞；ダウン症候群胆汁うっ滞；薬物誘発性胆汁うっ滞；妊娠による肝内胆汁うっ滞（妊娠時の黄疸）；肝内胆汁うっ滞；肝外胆汁うっ滞；非経口栄養関連胆汁うっ滞（PNAC）；低リン脂質関連胆汁うっ滞；リンパ浮腫性胆汁うっ滞症候群 1（LSC1）；原発性硬化性胆管炎（PSC）；免疫グロブリン G 4 関連胆管炎；原発性胆汁性胆管炎；胆石症（胆石）；胆道結石症；総胆管結石症；胆石性膵炎；カロリー病；胆管の悪性疾患；胆道系の閉塞を引き起こす悪性疾患；胆道狭窄；AIDS 胆管障害；虚血性胆管障害；胆汁うっ滞もしくは黄疸によるそう痒症；膵炎；進行性胆汁うっ滞をもたらす慢性自己免疫性肝疾患；脂肪肝；アルコール性肝炎；急性脂肪肝；妊娠による脂肪肝；薬物誘発性肝炎；鉄過剰障害；先天性胆汁酸合成欠損 1 型（congenital bile acid synthesis defect type 1）（BAS1 型）；薬物性肝障害（DILI）；肝線維症；先天性肝線維症；肝硬変；ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）；新生児魚鱗硬化性胆管炎（NISCH）；赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）；特発性成人胆管減少症（IAD）；特発性新生児肝炎（INH）；非症候性肝内胆管減少症（NS-PIIBD）；北アメリカインディアン小児肝硬変（NAIC）；肝サルコイドーシス；アミロイドーシス；壊死性腸炎；異常な血清胆汁酸プロファイルの状況での心拍の乱れ（例えば、心房細動）、肝硬変（「胆石症」）に関連する心筋症、および胆汁うっ滞性肝疾患に関連する骨格筋疲労を含む、血清胆汁酸により引き起こされる毒性；多発性嚢胞性肝疾患；ウイルス性肝炎（A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、D 型肝炎および E 型肝炎を含む）；肝細胞癌（ヘパトーマ）；胆管癌；胆汁酸関連胃腸癌；ならびに肝臓の、胆管のおよび膵臓の、腫瘍および新生物により引き起こされる胆汁うっ滞などの、肝疾患もしくは障害の処置もしくは予防における使用のための、または肝疾患におけるコルチコステロイド療法の向上における使用のための、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

20

30

40

【請求項 8】

過剰吸収症候群（無ベータリポタンパク血症、家族性低ベータリポタンパク血症（FHL）、カイロミクロン滞留病（CRD）およびシトステロール血症を含む）；高ビタミン血症および大理石骨病；高血圧；糸球体過濾過；常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）および常染色体劣性多発性嚢胞腎（ARPKD）を含む、多発性嚢胞腎（PKD）；

50

ならびに腎不全のそう痒症の処置もしくは予防における使用のための、または肝疾患もしくは代謝疾患関連の腎障害に対する保護における使用のための、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年12月4日出願の国際特許出願第PCT/EP2020/084567号の優先権を主張しており、国際特許出願の開示は、全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

技術分野

本発明は、本明細書で定義された特定の1,5-ベンゾチアゼピンおよび1,2,5-ベンゾチアジアゼピン誘導体に関する。これらの化合物は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)および／または肝臓胆汁酸輸送(LBAT)阻害活性を有する胆汁酸モジュレータである。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、ならびに心臓血管疾患、脂肪酸代謝およびグルコース利用の障害、胃腸疾患、および肝疾患の処置におけるこれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

胆汁酸は、脂質、栄養素、およびビタミンの腸吸収および輸送において重要な役割を担う生理学的界面活性剤である。それらはまた、脂質、グルコースおよびエネルギー代謝を調節する核受容体および細胞シグナル伝達経路を活性化させるシグナル伝達物質である。胆汁酸は、肝臓でコレステロールから合成されかつ胆嚢で混合ミセルとして貯蔵されるステロイド酸である。消化の間に、十二指腸は、胆嚢を収縮させるホルモンの放出を惹起し、それにより小腸中で胆汁酸を放出し、そこでそれらは脂溶性ビタミンおよびコレステロールの吸収を可能にする。それらが回腸に達すると、胆汁酸は、腸から再吸収され、門脈血中に分泌されて、門脈循環を介して肝臓に戻される。90%を超える胆汁酸は、こうして再循環され、肝臓に戻される。これらの胆汁酸はその後、肝細胞の類洞側膜を通して輸送され、小管膜を通して胆汁中に再分泌される。この最初の通過では、75～90%の胆汁酸が肝細胞によって取り込まれ、1回の腸肝循環を完了する。肝臓で除去されることを回避した胆汁酸の画分は、全身循環に入り、そこで遊離胆汁酸は、腎糸球体により濾過され、近位尿細管に効率的に回収され、全身循環中に再度排出される。興味深いことに、小管膜を通して胆汁中に分泌される胆汁酸のほとんどは、再循環プールに由来し、10%未満が、新たなデノボ肝臓合成から生じる。回腸で再吸収されない少量の胆汁酸は、結腸に達する。腸管内で、一次胆汁酸は、腸内細菌の作用の下で、主にステロイド核の単一または二重脱水反応により、二次胆汁酸に転換される。腸吸収を回避した胆汁酸はその後、糞便中に排泄される。

【0004】

全体として、効率的な輸送システムが、一定の胆汁酸プールの維持を支援し、腸での充分に高レベルのコンジュゲート化胆汁酸を確実にして、脂質吸収を促進し、ならびに小腸細菌負荷を低減する。このシステムはまた、糞便および尿の胆汁酸損失を最小限に抑え、潜在的に細胞障害性の界面活性剤を排除することにより腸および肝胆道区画を保護する(KostersおよびKarpen(Xenobiotica 2008, vol. 38, p. 1043-1071)により; Chiang(J. Lipid Res. 2009, vol. 50, p. 1955-1966)により; およびDawson(Handb. Exp. Pharmacol. 2011, vol. 201, p. 169-203)によりレビューされる通り)。

【0005】

10

20

30

40

50

胆汁酸プールサイズの調節は、身体からのコレステロール排除への主要な経路である、コレステロールから胆汁酸への肝臓変換により、コレステロール恒常性において重大な役割を担うことが見出されている。肝臓は、身体からの内在性化合物および生体異物化合物を除去することに不可欠な役割を担う。正常な肝胆道分泌および腸肝循環は、身体からのコレステロールおよびビリルビンならびにそれらの代謝産物などの内在性化合物を排除のために必要とされ、それにより脂質および胆汁および胆汁酸恒常性を維持する（K o s t e r s a n d K a r p e n , X e n o b i o t i c a 2 0 0 8 , v o l . 3 8 , p . 1 0 4 3 - 1 0 7 1 ）。

【0006】

回腸での胆汁酸の再吸収は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体（A S B T）阻害化合物により阻害され得る。胆汁酸再吸収の阻害は、脂質異常症、糖尿病、肥満、便秘、胆汁うっ滞性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎および他の肝疾患を含む、複数の疾患の処置に有用であることが報告されている。多数のA S B T阻害化合物が、過去数十年にわたり開示されている。例えば、WO93/16055号、WO94/18183号、WO94/18184号、WO96/05188号、WO96/08484号、WO96/16051号、WO97/33882号、WO98/03818号、WO98/07449号、WO98/40375号、WO99/35135号、WO99/64409号、WO99/64410号、WO00/47568号、WO00/61568号、WO00/38725号、WO00/38726号、WO00/38727号、WO00/38728号、WO00/38729号、WO01/66533号、WO01/68096号、WO02/32428号、WO02/50051号、WO03/020710号、WO03/022286号、WO03/022825号、WO03/022830号、WO03/061663号、WO03/091232号、WO03/106482号、WO2004/006899号、WO2004/076430号、WO2007/009655号、WO2007/009656号、WO2011/137135号、WO2019/234077号、WO2020/161216号、WO2020/161217号、ドイツ特許第19825804号、欧州特許第864582号、欧州特許第489423号、欧州特許第549967号、欧州特許第573848号、欧州特許第624593号、欧州特許第624594号、欧州特許第624595号、欧州特許第624596号、欧州特許第0864582号、欧州特許第1173205号、欧州特許第1535913号および欧州特許第3210977号を参照されたい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

過去に報告されているA S B T阻害化合物の数にもかかわらず、効力、選択性および生物学的利用度に関して最適化されたプロファイルを有する追加の胆汁酸モジュレーティング化合物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の詳細な記載

特定の1，5-ベンゾチアゼピンおよび1，2，5-ベンゾチアジアゼピン誘導体が、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体（A S B T）および／または肝臓胆汁酸輸送体（L B A T）の強力な阻害剤であり、胆汁酸循環の阻害が望ましい疾患を処置するのに有用であり得ることが、発見された。それゆえ第一の態様において、本発明は、式（I）：

10

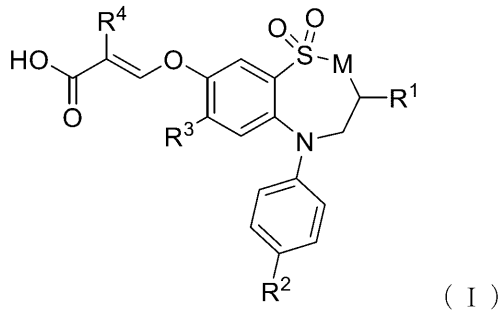
20

30

40

50

【化 1】



10

(式中、MおよびR¹～R⁴は、以下の表1に示される通りである)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩に関する。

【表 1】

表 1

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F

20

30

【0009】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、

(E) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 ;

(S) - (E) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 ;

40

(R) - (E) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 ;

(E) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 5 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 ;

(S) - (E) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 5 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 ;

50

(S) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニ

50

ル) - 2 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸;

(R) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸;

(Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 2 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 5 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸;

(S) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 2 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 5 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸;

(R) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 2 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 5 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸;

(Z) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸;

(S) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸;

(R) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸;

(E) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸;

(S) - (E) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸;

(R) - (E) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸;

またはそれらの医薬的に許容できる塩からなる群から選択される。

【0010】

本明細書で用いられる用語「医薬的に許容できる」は、ヒトの医薬的使用に適し、概ね安全で非毒性であり、生物学的にまたは他の意味で好ましくないものでないそれらの化合物、材料、組成物および／または投与形態を指す。

【0011】

本明細書で用いられる用語「約」は、値またはパラメータそのものを対象とする実施形態を含む（および説明する）本明細書の値またはパラメータを指す。例えば、「約20」を指す記載は、「20」の記載を含む。数値範囲は、その範囲を定義する数字を含む。概して言えば、用語「約」は、変数の示された値、およびその示された値の実験誤差内（例えば、平均の95%信頼区間内）、または示された値の10%以内、のどちらか大きい方の変数の全ての値を指す。

【0012】

式(I)の1, 5 - ベンゾチアジアゼピンおよび1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン誘導体化合物、またはそれらの医薬的に許容できる塩は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体の阻害剤(ASBT阻害剤)、肝臓胆汁酸輸送体の阻害剤(LBAT阻害剤)、または頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体および肝臓胆汁酸輸送体の両方の阻害剤(ASBT/LBAT二重阻害剤)である。それゆえそれらは、心臓血管疾患、脂肪酸代謝およびグル

10

20

30

40

50

コース利用の障害、胃腸疾患、ならびに肝疾患などの、胆汁酸循環の障害が望ましい病気、障害および疾患の処置または予防において有用である。

【0013】

心臓血管疾患、ならびに脂肪酸代謝およびグルコース利用の障害としては、高コレステロール血症；脂肪酸代謝の障害；1型および2型糖尿病；白内障、微小血管および大血管病、網膜症、ニューロパチー、腎症および創傷治癒の遅延、組織虚血、糖尿病足病変、動脈硬化、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、不安定狭心症、安定狭心症、卒中、末梢動脈閉塞疾患、心筋症、心不全、心拍リズム障害および血管再狭窄を含む糖尿病の合併症；インスリン抵抗性（グルコース恒常性の障害）、高血糖、高インスリン血症、高レベルの血中脂肪酸またはグリセロール、肥満、脂質異常症、抗トリグリセリド血症を含む高脂血症、代謝症候群（シンドロームX）、アテローム性硬化症および高血圧などの糖尿病関連疾患；ならびに高比重リポタンパク質レベルの上昇が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0014】

胃腸疾患および障害としては、便秘（慢性便秘、機能性便秘、慢性特発性便秘（CIC）、間欠的／散発性便秘、糖尿病に続発する便秘、卒中に続発する便秘、慢性腎疾患に続発する便秘、多発性硬化症に続発する便秘、パーキンソン病に続発する便秘、全身性硬化症に続発する便秘、薬物誘発性便秘、便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）、混合型過敏性腸症候群（IBS-M）、小児機能性便秘およびオピオイド誘発性便秘など）；クローン病；一次胆汁酸吸収不良；過敏性腸症候群（IBS）；炎症性腸疾患（IBD）；回腸炎；ならびにバレット食道、胆汁逆流性食道炎および胆汁逆流性胃炎などの逆流疾患およびその合併症が挙げられる。

20

【0015】

本明細書に定義される肝疾患は、肝臓における、ならびに脾臓、門脈、肝臓実質、肝内胆管系、肝外胆管系、および胆嚢などの肝臓に関連する臓器における任意の疾患である。幾つかの例において、肝疾患は、胆汁酸依存性肝疾患である。肝疾患および障害としては、肝臓の遺伝性代謝障害；胆汁酸合成の先天的障害；先天性胆道異常；胆道閉鎖症；葛西手術後胆道閉鎖症；肝移植後胆道閉鎖症；新生児肝炎；新生児胆汁うっ滞；胆汁うっ滞の遺伝的形態；脳腱黄色腫症；BA合成の続発性欠損；ゼルウィガー症候群；嚢胞線維症関連肝疾患；アルファ1アンチトリプシン欠乏症；アラジール症候群（ALGS）；パイラー症候群；胆汁酸（BA）合成の原発性欠損；進行性家族性肝内胆汁うっ滞（PFIC）-1、PFIC-2、PFIC-3、および特定不能のPFIC、胆道分流後PFIC、および肝移植後PFICを含むPFIC；良性再発性肝内胆汁うっ滞（BRIC）1、BRIC2および特定不能のBRIC、胆道分流後BRICおよび肝移植後BRICを含むBRIC；自己免疫性肝炎；原発性胆汁性肝硬変（PBC）；肝線維症；非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）；非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）；門脈圧亢進症；胆汁うっ滞；ダウン症候群胆汁うっ滞；薬物誘発性胆汁うっ滞；妊娠による肝内胆汁うっ滞（妊娠時の黄疸）；肝内胆汁うっ滞；肝外胆汁うっ滞；非経口栄養関連胆汁うっ滞（PNAC）；低リン脂質関連胆汁うっ滞；リンパ浮腫性胆汁うっ滞症候群1（LSC1）；原発性硬化性胆管炎（PSC）；免疫グロブリンG4関連胆管炎；原発性胆汁性胆管炎；胆石症（胆石）；胆道結石症；総胆管結石症；胆石性脾炎；カロリ病；胆管の悪性疾患；胆道系の閉塞を引き起こす悪性疾患；胆道狭窄；AIDS胆管障害；虚血性胆管障害；胆汁うっ滞または黄疸によるそう痒症；脾炎；進行性胆汁うっ滞をもたらす慢性自己免疫性肝疾患；脂肪肝；アルコール性肝炎；急性脂肪肝；妊娠による脂肪肝；薬物誘発性肝炎；鉄過剰障害；先天性胆汁酸合成欠損1型（congenital bile acid synthesis defect type 1）（BAS1型）；薬物性肝障害（DILI）；肝線維症；先天性肝線維症；肝硬変；ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）；新生児魚鱗硬化性胆管炎（NISCH）；赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）；特発性成人胆管減少症（IAD）；特発性新生児肝炎（INH）；非症候性肝内胆管減少症（NS-PIIBD）；北アメリカインディアン小児肝硬変（NAIC）；肝サルコイドーシス；アミロイドーシス；壊死性腸炎；異常な血清胆汁酸プロファイルの状況での心

30

40

50

拍の乱れ（例えば、心房細動）、肝硬変（「胆石症」）に関連する心筋症、および胆汁うっ滞性肝疾患に関連する骨格筋疲労を含む血清胆汁酸により引き起こされた毒性；多発性嚢胞性肝疾患；ウイルス性肝炎（A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎およびE型肝炎など）；肝細胞癌（ヘパトーマ）；胆管癌；胆汁酸関連胃腸癌；ならびに肝臓、胆管および膵臓の腫瘍および新生物により引き起こされた胆汁うっ滞が挙げられるが、これらに限定されない。

【0016】

式（I）の化合物、またはその医薬的に許容できる塩により処置または予防され得る他の疾患としては、過剰吸収症候群（無ベータリポタンパク血症、家族性低ベータリポタンパク血症（FHL）、カイロミクロン滞留病（CRD）およびシトステロール血症を含む）；高ビタミン血症および大理石骨病；高血圧；糸球体過濾過；常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）および常染色体劣性多発性嚢胞腎（ARPKD）を含む多発性嚢胞腎（PKD）；ならびに腎不全のそう痒症が挙げられる。化合物はまた、肝疾患または代謝疾患関連の腎障害に対する保護において有用である。

【0017】

ヒトの体内の胆汁酸の輸送は、溶質輸送体タンパク質のSLC10ファミリーのメンバーの作用により、特に肝細胞の類洞側膜において発現される Na^+ タウロコール酸共輸送ポリペプチド（NTCP、肝臓胆汁酸輸送体（LBAT）とも呼ばれる；遺伝子記号SLC10A1）により、および回腸エンテロサイト、近位尿細管細胞、胆道上皮、大型胆管細胞および胆嚢上皮細胞の頂端膜で発現される頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体（ASBT、回腸胆汁酸輸送体（IBAT）、ISBT、ABATまたはNTCP2とも呼ばれる；遺伝子記号SLC10A2）により制御される。肝臓では、胆汁酸は、肝臓胆汁酸輸送体（LBAT）により門脈血から効率的に抽出され、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP；遺伝子記号ABCB11）により小管膜を通して再分泌される。回腸での胆汁酸の再吸収は、回腸胆汁酸輸送体（IBAT）と一般に呼ばれる頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体（ASBT）により対処される。LBATおよびASBTの両方は、溶質分子あたり2個以上の Na^+ イオンを移動させる電位発生性ナトリウム-溶質共輸送体として機能する。

【0018】

胆汁酸を含む生体異物および内部寄生体は、門脈から肝臓により取り込まれ、個別の基質特異性を有する明確に異なる輸送タンパク質により胆汁中に分泌される。グリシンおよびタウリンがコンジュゲートされた胆汁酸は、陰イオン形態で存在し、拡散により膜を横断できず、こうして、肝細胞に入る、またはそこを出るために、膜輸送タンパク質に完全に依存する（Kosters and Karpen, *Xenobiotica* 2008, vol. 38, p. 1043-1071）。ASBTおよびLBATは、それらのコンジュゲートされない同等物よりもグリシン-およびタウリン-コンジュゲートされた胆汁酸塩を好み、トリヒドロキシ胆汁酸塩よりもジヒドロキシ胆汁酸塩に対して高い親和性を示す。非胆汁酸基質は、ASBTについてまだ同定されていないが、LBATはまた、種々のステロイド硫酸、ホルモンおよび生体異物を輸送すると見出された。

【0019】

LBATは、薬物阻害要件に関してASBTほど完全に特徴づけられていない。Donoghらは、ヒトLBATを阻害するFDA認可薬を同定し、LBATおよびASBT阻害要件を比較した。一連のLBAT阻害試験が、反復計算モデル開発と協同、FDA認可薬を用いて実施された。スクリーニング試験は、イルベサルタン（ $K_i = 11.9 \mu\text{M}$ ）およびエゼチミブ（ $K_i = 25.0 \mu\text{M}$ ）を含む、新規なLBATとして27種の薬物を同定した。一般的なファーマコフォア特性は、2つの疎水物質および1つの水素結合受容体が、LBATの阻害にとって重要であることを示した。インビトロでスクリーニングされた72種の薬物のうち、合計31種の薬物がLBATを阻害し、51種の薬物（即ち、半数より多く）がASBTを阻害した。こうして、阻害剤の重複があるが、ASBTは予想外に、LBATよりも薬物阻害に寛容であり、これは、LBATがより少ないファーマコフ

10

20

30

40

50

ォア特性を保有することに関係し得る (Dong et al., Mol. Pharm. 2013, vol. 10, p. 1008-1019)。

【0020】

Vazらは、相対的に軽度の臨床表現型を有する新生児代謝欠陥としてLBAT欠損の同定を記載する。LBAT欠損の同定は、この輸送体が肝臓中へのコンジュゲートされた胆汁酸塩の主要な輸送システムであることを実証するが、補助的輸送体がこの輸送体の非存在下で腸肝循環を支持し得ることもまた示唆する (Vaz et al., Hepatology 2015, vol. 61, p. 260-267)。これらの知見は、LBAT阻害が安全な作用機序であるという仮説を支持し、なぜなら肝細胞が依然として必要な量の胆汁酸を取り込む可能性を有するからである。

10

【0021】

Liuらは、SLC10A1 (LBAT) 中のp.Ser267Phe変異についてのホモ接合性に関連する新型の高胆汁酸血症の同定を記載する。遺伝子SLC10A1のこの変異の対立遺伝子頻度は、異なる集団において様々であり、最大発生率は、中国南部 (中国漢民族およびタイ族でそれぞれ8%および12%) およびベトナム (11%) で生じている。この「隠れた」高胆汁酸血症は、中国南部漢民族の0.64%、中国タイ族人口の1.44%およびベトナム人口の1.21%に影響を及ぼすと考えられた。ホモ接合性個体におけるコンジュゲートされたおよびコンジュゲートされない血清BAレベルにおける上昇もまた、観察された。Liuらは、この知見は門脈循環から肝細胞中への低減されたBA輸送による可能性が最も高いことを示唆する。このことは、腸肝循環の生理学的機能が、胆汁酸をリサイクルすることのみならず、循環から胆汁酸を除去して恒常性を実現することでもある、という仮説 (Karpen and Dawson, Hepatology 2015, vol. 61, p. 24-27) を裏づける。あるいは、肝臓は、高レベルの胆汁酸を合成して、ホモ接合性輸送体における腸肝再循環の低減を補填するのかもしれない。LBATはまたコンジュゲートされない胆汁酸も輸送するため、この試験でのコンジュゲートされない胆汁酸の増加は、驚くことではなかった (Liu et al., Scientific Reports 2017, 7: 9214, p. 1-7)。

20

【0022】

LBATは、複数の形態の胆汁うっ滞性肝障害および胆汁うっ滞において下方制御されると見出され、一方でASBTは、クローン病、一次胆汁酸吸収不良、炎症性腸疾患、および回腸炎症などの種々の胃腸障害において下方制御されるが、胆汁うっ滞において上方制御されると見出された。LBATはまた、B型肝炎ウイルス (HBV) およびD型肝炎ウイルス (HDV) のウイルス進入のための細胞受容体として機能し、これは今度は肝疾患および肝細胞癌の主要な原因である。

30

【0023】

ASBT阻害は、血漿コレステロールレベルを低下させること、およびインスリン抵抗性を改善することについて、ならびに胆汁うっ滞性肝疾患における肝臓胆汁酸負荷を緩和するために研究されてきた。加えて、ASBT阻害は、インスリンレベルおよび正常血糖値を回復させると見出されており、このため2型糖尿病の有望な処置としてASBT阻害を確立する。ASBT阻害剤はまた、機能性便秘の処置にも用いられる。

40

【0024】

ASBTは、回腸で優先的に発現される (IBATと称されることが多い) ため、ASBT阻害剤は、全身で利用可能である必要はない。その一方で、ASBTは、腎臓の近位尿細管細胞でも発現される。全身で利用され得るASBT阻害剤はそれゆえ、腎臓での胆汁酸の再取り込みも阻害する可能性がある。このことは、尿中の胆汁酸レベル上昇につながり、尿を介した身体からの胆汁酸の除去量増加をもたらすと考えられる。回腸でのみならず腎臓でも効果を発揮する全身利用可能なASBT阻害剤はそれゆえ、回腸でのみそれらの効果を発揮する非全身利用可能なASBT阻害剤よりも大きな胆汁酸低減レベルをもたらすと予測される。

50

【0025】

高度のASBT阻害効力を有する化合物は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞（PFIC）、アラジール症候群、胆道閉鎖症および非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）などの、胆汁うっ滞を引き起こす肝疾患の処置に特に適する。

【0026】

胆道閉鎖症は、大きな胆管の部分的または全体的遮断（またはさらに欠如）を含む、希少な小児肝疾患である。この遮断または欠如は、肝臓を損傷する、胆汁酸の蓄積をもたらす胆汁うっ滞を引き起こす。幾つかの実施形態において、胆汁酸の蓄積は、肝外胆道系において起こる。幾つかの実施形態において、胆汁酸の蓄積は、肝内胆道系において起こる。現在の治療標準は、葛西手術であり、これは、遮断された胆管を除去し小腸の一部を肝臓に直接接続する手術である。この障害のために認可された薬物治療は、現在存在しない。

10

【0027】

本明細書で提供されるのは、それを必要とする対象において胆道閉鎖症を処置するための方法であり、方法は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の治療的有効量の投与を含む。幾つかの実施形態において、対象は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に、葛西手術を受けている。幾つかの実施形態において、対象は、葛西手術を受ける前に、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩を投与される。幾つかの実施形態において、胆道閉鎖症の処置は、対象における血清胆汁酸のレベルを低下させる。幾つかの実施形態において、血清胆汁酸のレベルは、例えばELISA酵素アッセイ、または全体として参照により本明細書に組み入れられる、Daneset al., PLoS One, 2017, vol. 12(6): e0179200に記載された通りの総胆汁酸の測定のためのアッセイにより、決定される。幾つかの実施形態において、血清胆汁酸レベルは、例えば式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前の血清胆汁酸レベルの10%~40%、20%~50%、30%~60%、40%~70%、50%~80%、または90%より多く低下され得る。幾つかの実施形態において、胆道閉鎖症の処置は、そう痒症の処置を含む。

20

【0028】

PFICは、世界中の出生児50,000~100,000人に1人が罹患すると推定されかつ進行性の生命を脅かす肝疾患を引き起こす、希少な遺伝子障害である。

30

【0029】

PFICの1つの兆候は、そう痒症であり、それはしばしば、生活の質の重度低下をもたらす。幾つかの例において、PFICは、肝硬変および肝不全をもたらす。現在の治療としては、部分的胆汁分流および肝移植が挙げられるが、これらの選択肢は、実質的な術後合併症リスクと、心理的および社会的問題を伴う可能性がある。

【0030】

1型、2型および3型として知られる3種の別個のPFICサブタイプに 관련된 3種の別の遺伝子欠損が、同定された：

- PFIC、1型は、「バイラー病」と称される場合もあり、胆管の細胞膜中のリン脂質として知られる脂肪の適度なバランスの維持を支援するタンパク質をコードするATP8B1遺伝子における変異による胆汁分泌障害により引き起こされる。これらのリン脂質の不均衡は、胆汁うっ滞および肝臓内胆汁増加に関連する。PFIC、1型に罹患した対象は通常、1か月齢で胆汁うっ滞を発症し、外科的処置を受けなければ、10歳の終わりまでに肝硬変および末期肝疾患に進行する。

40

- PFIC、2型は、「バイラー症候群」と称される場合もあり、胆汁酸を肝臓外に移動させる、胆汁酸塩排出ポンプとして知られるタンパク質をコードするABCB11遺伝子における変異による胆汁酸塩分泌障害により引き起こされる。PFIC、2型の対象は多くの場合、出世後数年以内に肝不全を発症し、肝細胞癌として知られるタイプの肝臓を発症するリスクが高い。

- PFIC、3型は、典型的には進行性胆汁うっ滞を伴って小児の出生後数年以内に

50

出現し、細胞膜を通してリン脂質を移動させる輸送体をコードする A B C B 4 遺伝子における変異により引き起こされる。

【0031】

加えて、T J P 2 遺伝子、N R 1 H 4 遺伝子または M y o 5 b 遺伝子の変異は、P F I C の原因であることが提示された。加えて、P F I C を有するいくつかの対象は、A T P 8 B 1、A B C B 1 1、A B C B 4、T J P 2、N R 1 H 4 または M y o 5 b 遺伝子のいずれにも変異を有しない。これらの場合、病気の原因は、知られていない。

【0032】

A T P 8 B 1 遺伝子または得られたタンパク質の例示的変異が、ヒト野生型 A T P 8 B 1 タンパク質（例えば、S E Q I D N O : 1）または遺伝子（S E Q I D N O : 2）に基づくナンバリングと共に表 2 および 3 に列挙される。A B C B 1 1 遺伝子または得られたタンパク質の例示的変異が、ヒト野生型 A B C B 1 1 タンパク質（例えば、S E Q I D N O : 3）または遺伝子（S E Q I D N O : 4）に基づくナンバリングと共に表 4 および 5 に列挙される。

【0033】

当業者に理解され得る通り、S E Q I D N O : 1 または 3 中の特異的アミノ酸位置に対応する参照タンパク質配列中のアミノ酸位置は、参照タンパク質配列を S E Q I D N O : 1 または 3 とアラインすることにより（例えば、C l u s t a l W 2 などのソフトウェアプログラムを用いて）決定され得る。これらの残基に対する変更（本明細書では「変異」と称する）は、それらの配列内のまたは配列に隣接する 1 つまたは複数のアミノ酸置換、挿入、およびそれらの配列内のまたは配列に隣接する欠失を包含し得る。当業者に理解され得る通り、S E Q I D N O : 2 または 4 中の特異的ヌクレオチド位置に対応する参照遺伝子配列中のヌクレオチド位置は、参照遺伝子配列を S E Q I D N O : 2 または 4 とアラインすることにより（例えば、C l u s t a l W 2 などのソフトウェアプログラムを用いて）決定され得る。これらの残基に対する変更（本明細書では「変異」と称する）は、それらの配列内のまたは配列に隣接する 1 つまたは複数のヌクレオチド置換、挿入、およびそれらの配列内のまたは配列に隣接する欠失を包含し得る。全体として参照により本明細書に組み入れられる、K o o i s t r a , e t a l . , “ K L I F S : A s t r u c t u r a l k i n a s e - l i g a n d i n t e r a c t i o n d a t a b a s e , ” N u c l e i c A c i d s R e s . 2 0 1 6 , v o l . 4 4 , n o . D 1 , p p . D 3 6 5 - D 3 7 1 も参照されたい。

【0034】

A T P 8 B 1 のカノニカルタンパク質配列（S E Q I D N O : 1）— U n i p r o t e I D O 4 3 5 2 0

MSTERDSETT FD EDSQPND E VVPYSDD ETE DELDDQGS AV EPEQNRVNRE AEE
NREPFRK ECTWQVKAND RKYHEQPHFM NTKFLCIKES KYANNAIKTY KYNAFT
FIPM NLFEQFKRAA NLYFLALLIL QAVPQISTLA WYTTLVPLL VLGVT AIKDL
VDDVARHKMD KEINNRTCEV IKDGRFKVAK WKEIQVGDVI RLKKND FVPA DILL
LSSSEP NSLCYVETAE LDGETNLKFK MSLEITDQYL QREDT LATFD GFIECEEPN
N RLDKFTGT LF WRNTSFPLDA DKILLRGCVI RNTDFCHGLV IFAGADTKIM KNS
GKTRFKR TKIDYLMNYM VYTIFVVLIL LSAGLAIGHA YWEAQVGNSS WYLYDG
EDDT PSYRGFLIFW GYIIVLNTMV PISLYVSVEV IRLGQSHFIN WDLQMYA EK
DTPAKARTTT LNEQLGQIH Y IFSDKTGT LT QNIMTFKKCC INGQIYGDHR DASQ
HNHNKI EQVDFSWNTY ADGKLAFYDH YLIEQIQSGK EPEVRQFFFL LAVCHTV
MVD RTDGQLNYQA ASPDEGALVN AARNFGFAFL ARTQNTITIS ELGTERTYNV
LAILDFNSDR KRMSIIVRTP EGNIKLYCKG ADTVIYERLH RMNPTKQETQ DALDI
FANET LRTLCLCYKE IEEKEFT EWN KKFMAASVAS TNRDEALDKV YEEIEKD LIL
LGATAIEDKL QDGV PETISK LAKADIKI WV LTGDKKETAE NIGFACELLT EDTTI
CYGED INSL LHARME NQRNRGGVYA KFAPPVQESF FPPGGNRALI ITGSWLNEI
L LEKKT KRNKI LKLKFP RTEE ERRMRTQSKR RLEAKKEQRQ KNFVDLACEC SA

VICCRVTP KQKAMVVDLV KRYKKAITLA IGDGANDVNM IKTAHIGVGI SGQEGM
QAVM SSDYSFAQFR YLQRLLLVHG RWSYIRMCKF LRYFFYKNFA FTLVHFWYS
F FNGYSAQTAY EDWFITLYNV LYTSLPVLLM GLLDQDVSDK LSLRFPGLYI VG
QRDLLFNY KRFFVSL LHG VLTSMILFFI PLGAYLQTVG QDGEAPSDYQ SFAVTIA
SAL VITVNFQIGL DTSYWTFVNA FSIFGSIALY FGIMFDFHSA GIHVLFPSAF QF
TGTASNAL RQPYIWLTI LAVA VCLLPV VAIRFLSMTI WPSES DQIKQ HRKRLKA
EEQ WQRRQQVFRR GVSTRRSAYA FSHQRGYADL ISSGRSIRKK RSPLDAIVAD G
TAEYRRTGD S

【0035】

ATP8B1のカノニカルDNA配列 (SEQ ID NO: 2)

ATG AGT ACA GAA AGA GAC TCA GAA ACG ACA TTT GAC GAG GAT TCT CA
G CCT AAT GAC GAA GTG GTT CCC TAC AGT GAT GAT GAA ACA GAA GAT
GAA CTT GAT GAC CAG GGG TCT GCT GTT GAA CCA GAA CAA AAC CGA GT
C AAC AGG GAA GCA GAG GAG AAC CGG GAG CCA TTC AGA AAA GAA TGT
ACA TGG CAA GTC AAA GCA AAC GAT CGC AAG TAC CAC GAA CAA CCT CA
C TTT ATG AAC ACA AAA TTC TTG TGT ATT AAG GAG AGT AAA TAT GCG
AAT AAT GCA ATT AAA ACA TAC AAG TAC AAC GCA TTT ACC TTT ATA CC
A ATG AAT CTG TTT GAG CAG TTT AAG AGA GCA GCC AAT TTA TAT TTC C
TG GCT CTT CTT ATC TTA CAG GCA GTT CCT CAA ATC TCT ACC CTG GCT
TGG TAC ACC ACA CTA GTG CCC CTG CTT GTG GTG CTG GGC GTC ACT GCA
ATC AAA GAC CTG GTG GAC GAT GTG GCT CGC CAT AAA ATG GAT AAG GA
A ATC AAC AAT AGG ACG TGT GAA GTC ATT AAG GAT GGC AGG TTC AAA
GTT GCT AAG TGG AAA GAA ATT CAA GTT GGA GAC GTC ATT CGT CTG AA
A AAA AAT GAT TTT GTT CCA GCT GAC ATT CTC CTG CTG TCT AGC TCT G
AG CCT AAC AGC CTC TGC TAT GTG GAA ACA GCA GAA CTG GAT GGA GAA
ACC AAT TTA AAA TTT AAG ATG TCA CTT GAA ATC ACA GAC CAG TAC CT
C CAA AGA GAA GAT ACA TTG GCT ACA TTT GAT GGT TTT ATT GAA TGT G
AA GAA CCC AAT AAC AGA CTA GAT AAG TTT ACA GGA ACA CTA TTT TGG
AGA AAC ACA AGT TTT CCT TTG GAT GCT GAT AAA ATT TTG TTA CGT GGC
TGT GTA ATT AGG AAC ACC GAT TTC TGC CAC GGC TTA GTC ATT TTT GCA
GGT GCT GAC ACT AAA ATA ATG AAG AAT AGT GGG AAA ACC AGA TTT AA
A AGA ACT AAA ATT GAT TAC TTG ATG AAC TAC ATG GTT TAC ACG ATC T
TT GTT GTT CTT ATT CTG CTT TCT GCT GGT CTT GCC ATC GGC CAT GCT
TAT TGG GAA GCA CAG GTG GGC AAT TCC TCT TGG TAC CTC TAT GAT GG
A GAA GAC GAT ACA CCC TCC TAC CGT GGA TTC CTC ATT TTC TGG GGC T
AT ATC ATT GTT CTC AAC ACC ATG GTA CCC ATC TCT CTC TAT GTC AGC
GTG GAA GTG ATT CGT CTT GGA CAG AGT CAC TTC ATC AAC TGG GAC CT
G CAA ATG TAC TAT GCT GAG AAG GAC ACA CCC GCA AAA GCT AGA ACC
ACC ACA CTC AAT GAA CAG CTC GGG CAG ATC CAT TAT ATC TTC TCT GAT
AAG ACG GGG ACA CTC ACA CAA AAT ATC ATG ACC TTT AAA AAG TGC TG
T ATC AAC GGG CAG ATA TAT GGG GAC CAT CGG GAT GCC TCT CAA CAC
AAC CAC AAC AAA ATA GAG CAA GTT GAT TTT AGC TGG AAT ACA TAT GC
T GAT GGG AAG CTT GCA TTT TAT GAC CAC TAT CTT ATT GAG CAA ATC C
AG TCA GGG AAA GAG CCA GAA GTA CGA CAG TTC TTC TTC TTG CTC GCA
GTT TGC CAC ACA GTC ATG GTG GAT AGG ACT GAT GGT CAG CTC AAC TA
C CAG GCA GCC TCT CCC GAT GAA GGT GCC CTG GTA AAC GCT GCC AGG
AAC TTT GGC TTT GCC TTC CTC GCC AGG ACC CAG AAC ACC ATC ACC ATC
AGT GAA CTG GGC ACT GAA AGG ACT TAC AAT GTT CTT GCC ATT TTG GA
C TTC AAC AGT GAC CGG AAG CGA ATG TCT ATC ATT GTA AGA ACC CCA
GAA GGC AAT ATC AAG CTT TAC TGT AAA GGT GCT GAC ACT GTT ATT TAT

10

20

30

40

50

GAA CGG TTA CAT CGA ATG AAT CCT ACT AAG CAA GAA ACA CAG GAT GC
C CTG GAT ATC TTT GCA AAT GAA ACT CTT AGA ACC CTA TGC CTT TGC T
AC AAG GAA ATT GAA GAA AAA GAA TTT ACA GAA TGG AAT AAA AAG TTT
ATG GCT GCC AGT GTG GCC TCC ACC AAC CGG GAC GAA GCT CTG GAT AA
A GTA TAT GAG GAG ATT GAA AAA GAC TTA ATT CTC CTG GGA GCT ACA
GCT ATT GAA GAC AAG CTA CAG GAT GGA GTT CCA GAA ACC ATT TCA AA
A CTT GCA AAA GCT GAC ATT AAG ATC TGG GTG CTT ACT GGA GAC AAA
AAG GAA ACT GCT GAA AAT ATA GGA TTT GCT TGT GAA CTT CTG ACT GA
A GAC ACC ACC ATC TGC TAT GGG GAG GAT ATT AAT TCT CTT CTT CAT G
CA AGG ATG GAA AAC CAG AGG AAT AGA GGT GGC GTC TAC GCA AAG TTT
GCA CCT CCT GTG CAG GAA TCT TTT TTT CCA CCC GGT GGA AAC CGT GCC
TTA ATC ATC ACT GGT TCT TGG TTG AAT GAA ATT CTT CTC GAG AAA AAG
ACC AAG AGA AAT AAG ATT CTG AAG CTG AAG TTC CCA AGA ACA GAA GA
A GAA AGA CGG ATG CGG ACC CAA AGT AAA AGG AGG CTA GAA GCT AAG
AAA GAG CAG CGG CAG AAA AAC TTT GTG GAC CTG GCC TGC GAG TGC AG
C GCA GTC ATC TGC TGC CGC GTC ACC CCC AAG CAG AAG GCC ATG GTG
GTG GAC CTG GTG AAG AGG TAC AAG AAA GCC ATC ACG CTG GCC ATC GG
A GAT GGG GCC AAT GAC GTG AAC ATG ATC AAA ACT GCC CAC ATT GGC
GTT GGA ATA AGT GGA CAA GAA GGA ATG CAA GCT GTC ATG TCG AGT GA
C TAT TCC TTT GCT CAG TTC CGA TAT CTG CAG AGG CTA CTG CTG GTG C
AT GGC CGA TGG TCT TAC ATA AGG ATG TGC AAG TTC CTA CGA TAC TTC
TTT TAC AAA AAC TTT GCC TTT ACT TTG GTT CAT TTC TGG TAC TCC TTC
TTC AAT GGC TAC TCT GCG CAG ACT GCA TAC GAG GAT TGG TTC ATC ACC
CTC TAC AAC GTG CTG TAC ACC AGC CTG CCC GTG CTC CTC ATG GGG CTG
CTC GAC CAG GAT GTG AGT GAC AAA CTG AGC CTC CGA TTC CCT GGG TT
A TAC ATA GTG GGA CAA AGA GAC TTA CTA TTC AAC TAT AAG AGA TTC
TTT GTA AGC TTG TTG CAT GGG GTC CTA ACA TCG ATG ATC CTC TTC TTC
ATA CCT CTT GGA GCT TAT CTG CAA ACC GTA GGG CAG GAT GGA GAG GC
A CCT TCC GAC TAC CAG TCT TTT GCC GTC ACC ATT GCC TCT GCT CTT G
TA ATA ACA GTC AAT TTC CAG ATT GGC TTG GAT ACT TCT TAT TGG ACT
TTT GTG AAT GCT TTT TCA ATT TTT GGA AGC ATT GCA CTT TAT TTT GGC
ATC ATG TTT GAC TTT CAT AGT GCT GGA ATA CAT GTT CTC TTT CCA TCT
GCA TTT CAA TTT ACA GGC ACA GCT TCA AAC GCT CTG AGA CAG CCA TA
C ATT TGG TTA ACT ATC ATC CTG GCT GTT GCT GTG TGC TTA CTA CCC G
TC GTT GCC ATT CGA TTC CTG TCA ATG ACC ATC TGG CCA TCA GAA AGT
GAT AAG ATC CAG AAG CAT CGC AAG CGG TTG AAG GCG GAG GAG CAG TG
G CAG CGA CGG CAG CAG GTG TTC CGC CGG GGC GTG TCA ACG CGG CGC
TCG GCC TAC GCC TTC TCG CAC CAG CGG GGC TAC GCG GAC CTC ATC TCC
TCC GGG CGC AGC ATC CGC AAG AAG CGC TCG CCG CTT GAT GCC ATC GT
G GCG GAT GGC ACC GCG GAG TAC AGG CGC ACC GGG GAC AGC TGA

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 例示の A T P 8 B 1 変異

アミノ酸位置3 (例えば、T3K) ²⁷
アミノ酸位置23 (例えば、P23L) ⁵
アミノ酸位置45 (例えば、N45T) ^{5, 8, 9}
アミノ酸位置46 (例えば、R46X) ^{A, 25}
アミノ酸位置62 (例えば、C62R) ²⁸
アミノ酸位置63 (例えば、T63T) ⁴¹
アミノ酸位置70 (例えば、D70N) ^{1, 6}
アミノ酸位置71 (例えば、R71H) ⁴³
アミノ酸位置78 (例えば、H78Q) ¹⁹
アミノ酸位置82 (例えば、T82T) ⁴¹
アミノ酸位置92 (例えば、Y92Y) ⁴¹
アミノ酸位置93 (例えば、A93A) ⁶
アミノ酸位置96 (例えば、A96G) ²⁷
アミノ酸位置114 (例えば、E114Q) ⁸
アミノ酸位置127 (例えば、L127P ⁶ 、L127V ³⁶)
アミノ酸位置177 (例えば、T177T) ⁶
アミノ酸位置179 (例えば、E179X) ²⁹
△ アミノ酸位置185-282 ⁴⁴
アミノ酸位置197 (例えば、G197Lfs*10) ²²
アミノ酸位置201 (例えば、R201S ²⁷ 、R201H ³⁵)
アミノ酸位置203 (例えば、K203E ^{5, 8} 、K203R ⁹ 、K203fs ²⁵)
アミノ酸位置205 (例えば、N205fs ⁶ 、N205Kfs*2 ³⁵)
アミノ酸位置209 (例えば、P209T) ⁴
アミノ酸位置217 (例えば、S217N) ⁴³
アミノ酸位置232 (例えば、D232D) ³⁰
アミノ酸位置233 (例えば、G233R) ³⁸
アミノ酸位置243 (例えば、L243fs*28) ³³
アミノ酸位置265 (例えば、C265R) ²⁵
アミノ酸位置271 (例えば、R271X ¹³ 、R271R ³⁰)
アミノ酸位置288 (例えば、L288S) ⁶
アミノ酸位置294 (例えば、L294S) ⁴³

10

20

30

40

50

アミノ酸位置296 (例えば、R296C) ¹¹
アミノ酸位置305 (例えば、F305I) ²⁸
アミノ酸位置306 (例えば、C306R) ²³
アミノ酸位置307 (例えば、H307L) ³⁵
アミノ酸位置308 (例えば、G308V ¹ 、G308D ⁶ 、G308S ³⁵)
アミノ酸位置314 (例えば、G314S) ¹³
アミノ酸位置320 (例えば、M320Vfs*13) ¹¹
アミノ酸位置337 (例えば、M337R) ¹⁸
アミノ酸位置338 (例えば、N338K) ¹⁸
アミノ酸位置340 (例えば、M340V) ¹⁸
アミノ酸位置344 (例えば、I344F) ^{6, 20}
アミノ酸位置349 (例えば、I349T) ⁴¹
アミノ酸位置358 (例えば、G358R) ²⁸
アミノ酸位置367 (例えば、G367G) ⁴¹
アミノ酸位置368 (例えば、N368D) ⁴¹
アミノ酸位置393 (例えば、I393V) ²⁷
アミノ酸位置403 (例えば、S403Y) ⁶
アミノ酸位置407 (例えば、S407N) ⁴⁰
アミノ酸位置412 (例えば、R412P) ⁶
アミノ酸位置415 (例えば、Q415R) ²⁷
アミノ酸位置422 (例えば、D422H) ³⁵
アミノ酸位置429 (例えば、E429A) ⁶
アミノ酸位置446 (例えば、G446R) ^{4, 11}
アミノ酸位置453 (例えば、S453Y) ⁶
アミノ酸位置454 (例えば、D454G) ⁶
アミノ酸位置455 (例えば、K455N) ⁴³
アミノ酸位置456 (例えば、T456M ^{3, 6} 、T456K ³⁵)
アミノ酸位置457 (例えば、G457G ⁶ 、G457fs*6 ³³)
アミノ酸位置469 (例えば、C469G) ⁴¹
アミノ酸位置478 (例えば、H478H) ⁴¹
アミノ酸位置500 (例えば、Y500H) ⁶
アミノ酸位置525 (例えば、R525X) ⁴
△ アミノ酸位置529 ⁶
アミノ酸位置535 (例えば、H535L ⁶ 、H535N ¹¹)

10

20

30

40

50

アミノ酸位置553 (例えば、P553P) ⁴³
アミノ酸位置554 (例えば、D554N ^{1,6} 、D554A ³⁵)
△ アミノ酸位置556-628 ⁴⁴
△ アミノ酸位置559-563 ³⁵
アミノ酸位置570 (例えば、L570L) ⁴¹
アミノ酸位置577 (例えば、I577V) ¹⁹
アミノ酸位置581 (例えば、E581K) ³⁵
アミノ酸位置554および581 (例えば、D554A+E581K) ³⁵
アミノ酸位置585 (例えば、E585X) ²¹
アミノ酸位置600 (例えば、R600W ^{2,4} 、R600Q ⁶)
アミノ酸位置602 (例えば、R602X) ^{3,6}
アミノ酸位置628 (例えば、R628W) ⁶
アミノ酸位置631 (例えば、R631Q) ²⁸
△ アミノ酸位置645-699 ⁴
アミノ酸位置661 (例えば、I661T) ^{1,4,6}
アミノ酸位置665 (例えば、E665X) ^{4,6}
アミノ酸位置672 (例えば、K672fs ⁶ 、K672Vfs*1 ³⁵)
アミノ酸位置674 (例えば、M674T) ¹⁹
アミノ酸位置78および674 (例えば、H78Q/M674T) ¹⁹
アミノ酸位置684 (例えば、D684D) ⁴¹
アミノ酸位置688 (例えば、D688G) ⁶
アミノ酸位置694 (例えば、I694T ⁶ 、I694N ⁴⁷)
アミノ酸位置695 (例えば、E695K) ²⁷
アミノ酸位置709 (例えば、K709fs ⁶ 、K709Qfs*41 ¹³)
アミノ酸位置717 (例えば、T717N) ⁴
アミノ酸位置733 (例えば、G733R) ⁶
アミノ酸位置757 (例えば、Y757X) ⁴
アミノ酸位置749 (例えば、L749P) ²¹
アミノ酸位置792 (例えば、P792fs) ⁶
△ アミノ酸位置795-797 ⁶
アミノ酸位置809 (例えば、I809L) ²⁷
アミノ酸位置814 (例えば、K814N) ²⁸
アミノ酸位置833 (例えば、R833Q ²⁷ 、R833W ⁴¹)
アミノ酸位置835 (例えば、K835Rfs*36) ³⁵

10

20

30

40

50

アミノ酸位置845 (例えば、K845fs) ²⁵
アミノ酸位置849 (例えば、R849Q) ²⁴
アミノ酸位置853 (例えば、F853S、F853fs) ⁶
アミノ酸位置867 (例えば、R867C ¹ 、R867fs ⁶ 、R867H ²³)
アミノ酸位置885 (例えば、K885T) ⁴¹
アミノ酸位置888 (例えば、T888T) ⁴¹
アミノ酸位置892 (例えば、G892R) ⁶
アミノ酸位置912 (例えば、G912R) ³⁵
アミノ酸位置921 (例えば、S921S) ⁴¹
アミノ酸位置924 (例えば、Y924C) ²⁸
アミノ酸位置930 (例えば、R930X ⁶ 、R930Q ²⁸)
アミノ酸位置941 (例えば、R941X) ³⁵
アミノ酸位置946 (例えば、R946T) ⁴¹
アミノ酸位置952 (例えば、R952Q ^{5, 9, 15} 、R952X ⁶)
アミノ酸位置958 (例えば、N958fs) ⁶
アミノ酸位置960 (例えば、A960A) ⁴¹
△ アミノ酸位置971 ⁴³
アミノ酸位置976 (例えば、A976E ⁴¹ 、A976A ⁴³)
アミノ酸位置981 (例えば、E981K) ²⁰
アミノ酸位置994 (例えば、S994R) ⁴
アミノ酸位置1011 (例えば、L1011fs*18) ³³
アミノ酸位置1012 (例えば、S1012I) ¹⁰
アミノ酸位置1014 (例えば、R1014X) ^{6, 11}
アミノ酸位置1015 (例えば、F1015L) ²⁷
アミノ酸位置1023 (例えば、Q1023fs) ⁶
アミノ酸位置1040 (例えば、G1040R) ^{1, 6}
アミノ酸位置1044 (例えば、S0144L) ³⁴
アミノ酸位置1047 (例えば、L1047fs) ⁶
アミノ酸位置1050 (例えば、I1050K) ³¹
アミノ酸位置1052 (例えば、L1052R) ²⁸
アミノ酸位置1095 (例えば、W1095X) ¹¹
アミノ酸位置1098 (例えば、V1098X) ³⁵
アミノ酸位置1131 (例えば、Q1131X) ⁴⁴
アミノ酸位置1142 (例えば、A1142Tfs*35) ⁴³

10

20

30

40

50

アミノ酸位置1144（例えば、Y1144Y） ⁴³
アミノ酸位置1150（例えば、I1150T） ⁴¹
アミノ酸位置1152（例えば、A1152T） ³⁰
アミノ酸位置1159（例えば、P1159P） ^{25, 43}
アミノ酸位置1164（例えば、R1164X） ⁶
アミノ酸位置1193（例えば、R1193fs*39） ³³
アミノ酸位置1197（例えば、V1197L） ⁴¹
アミノ酸位置1208（例えば、A1208fs） ⁶
アミノ酸位置1209（例えば、Y1209Lfs*28） ⁴
アミノ酸位置1211（例えば、F1211L） ²⁷
アミノ酸位置1219（例えば、D1219H ⁵ 、D1219G ²⁷ ）
アミノ酸位置1223（例えば、S1223S） ⁴¹
アミノ酸位置1233（例えば、P1233P） ⁴¹
アミノ酸位置1241（例えば、G1241fs） ⁶
アミノ酸位置1248（例えば、T1248T） ⁴³
スプライス部位変異IVS3+1_+3delGTG ⁶
スプライス部位変異IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ^{17, 25}
スプライス部位変異IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
IVS12+1G>A ²⁵
スプライス部位変異IVS17-1G>A ⁶
スプライス部位変異IVS18+2T>C ⁶
スプライス部位変異IVS20-4CT>AA
スプライス部位変異IVS21+5G>A ⁶
スプライス部位変異IVS23-3C>A ⁶
スプライス部位変異IVS26+2T>A ⁶
g. 24774-42062del ⁴
c. -4C>G ⁴¹
c. 145C>T ¹²
c. 181-72G>A ⁹
c. 182-5T>A ⁴¹
c. 182-72G>A ⁴¹
c. 246A>G ⁹

10

20

30

40

50

c. 239G>A ³⁹
c. 279+1_279+3delGTG ⁴⁶
c. 280-2A>G ⁴⁶
c. 625_62715delinsACAGTAAT ¹⁶
c. 554+122C>T ⁹
c. 555-3T>C ²⁷
c. 625+5 G>T ⁴
アミノ酸位置209（例えば、P209T）およびc. 625+5 G>T ⁴
c. 628-30G>A ⁴¹
c. 628-31C>T ⁴¹
c. 698+1G>T ⁴⁶
c. 698+20C>T ⁴¹
c. 782-1G>A ⁴⁶
c. 782-34G>A ⁴¹
△795-797 ¹⁴
c. 782 -1G>A ⁴
c. 852A>C ²⁷
c. 941-1G>A ⁴⁶
c. 1014C>T ⁹
c. 1029+35G>A ⁹
c. 1221-8C. G ⁴¹
1226delA ¹⁶
c. 1429+1G>A ⁴⁶
c. 1429+2T>G ¹³
c. 1429+49G>A ⁴¹
c. 1430-42A>G ⁴¹
c. 1493T>C ¹²
c. 1587_1589delCTT ⁴⁶
c. 1630+2T>G ²⁷
c. 1631-10T>A ⁴¹
c. 1637-37T>C ⁴¹
1660 G>A ¹⁴
1798 C>T ¹⁴
1799 G>A ¹⁴

10

20

30

40

50

c. 1819-39_41delAA ⁹
c. 1819+1G>A ³¹
c. 1820-27G>A ⁴¹
c. 1918+8C>T ²⁷
c. 1933-1G>AK46
c. 2097+2T>C ³²
c. 2097+60T>G ⁴¹
c. 2097+89T>C ⁴¹
c. 2097+97T>G ⁴¹
c. 2210-114T>C ⁹
2210delA ¹⁶
c. 2210-45_50dupATAAAA ⁹
c. 2285+29C. T ⁴¹
c. 2285+32A>G ⁴¹
c. 2286-4_2286-3delinsAA ⁴⁶
c. 2418+5G>A ⁴⁶
c. 2707+3G>C ²⁷
c. 2707+9T>G ⁴¹
c. 2707+43A>G ⁴¹
c. 2709-59T>C ⁴¹
c. 2931+9A>G ¹¹
c. 2931+59T>A ⁴¹
c. 2932-3C>A ¹⁶
c. 2932+59T>A ⁹
c. 2937A>C ²⁷
c. 3016-9C>A ³¹
c. 3033-3034del ¹⁹
3122delTCCTA/insACATCGATGTTGATGTTAGG ⁴⁵
3318 G>A ¹⁴
c. 3400+2T>A ⁴⁶
c. 3401-175C>T ⁹
c. 3401-167C>T ⁹
c. 3401-108C>T ⁹
c. 3531+8G>T ^{9, 15}

10

20

30

40

50

c. 3532-15C>T ⁹
△ Phe ex 15 ⁴
Ex1_Ex13del ⁶
Ex2_Ex6del ³³
Ex12_Ex14del ²⁷
スキップされたエクソン24 ⁴⁵
del5' UTR-ex18 ¹¹
c. *11C>T ⁴¹
c. *1101 + 366G > A ⁷
g. 92918del565 ³¹
GCが先行するエクソン16（例えば、4bp欠失をもたらす） ⁴²
エクソン16の5' 末端からのフレームシフト ²
5' 1.4 kb欠失 ⁴⁶

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. P F I C - 1 に関連する選択された A T P 8 B 1 変異

アミノ酸位置23 (例えば、P23L) ⁵
アミノ酸位置78 (例えば、H78Q) ¹⁹
アミノ酸位置93 (例えば、A93A) ⁶
アミノ酸位置96 (例えば、A96G) ²⁷
アミノ酸位置127 (例えば、L127P) ⁶
アミノ酸位置197 (例えば、G197Lfs*10) ²²
アミノ酸位置205 (例えば、N205fs) ⁶
アミノ酸位置209 (例えば、P209T) ⁴
アミノ酸位置233 (例えば、G233R) ³⁸
アミノ酸位置243 (例えば、L243fs*28) ³³
アミノ酸位置288 (例えば、L288S) ⁶
アミノ酸位置296 (例えば、R296C) ¹¹
アミノ酸位置308 (例えば、G308V ^{1, 6})
アミノ酸位置320 (例えば、M320Vfs*13) ¹¹
アミノ酸位置403 (例えば、S403Y) ⁶
アミノ酸位置407 (例えば、S407N) ⁴⁰
アミノ酸位置412 (例えば、R412P) ⁶
アミノ酸位置415 (例えば、Q415R) ²⁷
アミノ酸位置429 (例えば、E429A) ⁶
アミノ酸位置446 (例えば、G446R) ⁴
アミノ酸位置456 (例えば、T456M) ^{3, 6}
アミノ酸位置457 (例えば、G457G ⁶ 、G457fs*6 ³³)
アミノ酸位置500 (例えば、Y500H) ⁶
アミノ酸位置525 (例えば、R525X) ⁴
△ アミノ酸位置529 ⁶
アミノ酸位置535 (例えば、H535L) ⁶
アミノ酸位置554 (例えば、D554N) ^{1, 6}
アミノ酸位置577 (例えば、I577V) ¹⁹
アミノ酸位置585 (例えば、E585X) ²¹
アミノ酸位置600 (例えば、R600W) ⁴
アミノ酸位置602 (例えば、R602X) ^{3, 6}
アミノ酸位置661 (例えば、I661T) ^{4, 6}
アミノ酸位置665 (例えば、E665X) ^{4, 6}

10

20

30

40

50

△ アミノ酸位置645-699 ⁴
アミノ酸位置672 (例えば、K672fs) ⁶
アミノ酸位置674 (例えば、M674T) ¹⁹
アミノ酸位置78および674 (例えば、H78Q/M674T) ¹⁹
アミノ酸位置688 (例えば、D688G) ⁶
アミノ酸位置694 (例えば、I694N) ¹⁷
アミノ酸位置695 (例えば、E695K) ²⁷
アミノ酸位置709 (例えば、K709fs) ⁶
アミノ酸位置717 (例えば、T717N) ⁴
アミノ酸位置733 (例えば、G733R) ⁶
アミノ酸位置749 (例えば、L749P) ²¹
アミノ酸位置757 (例えば、Y757X) ⁴
アミノ酸位置792 (例えば、P792fs) ⁶
アミノ酸位置809 (例えば、I809L) ²⁷
アミノ酸位置853 (例えば、F853S、F853fs) ⁶
アミノ酸位置867 (例えば、R867fs) ⁶
アミノ酸位置892 (例えば、G892R) ⁶
アミノ酸位置930 (例えば、R930X ⁶ 、R952Q ¹⁵)
アミノ酸位置952 (例えば、R952X) ⁶
アミノ酸位置958 (例えば、N958fs) ⁶
アミノ酸位置981 (例えば、E981K) ²⁰
アミノ酸位置994 (例えば、S994R) ⁴
アミノ酸位置1014 (例えば、R1014X) ^{6, 11}
アミノ酸位置1015 (例えば、F1015L) ²⁷
アミノ酸位置1023 (例えば、Q1023fs) ⁶
アミノ酸位置1040 (例えば、G1040R) ^{1, 6}
アミノ酸位置1047 (例えば、L1047fs) ⁶
アミノ酸位置1095 (例えば、W1095X) ¹¹
アミノ酸位置1208 (例えば、A1208fs) ⁶
アミノ酸位置1209 (例えば、Y1209Lfs*28) ⁴
アミノ酸位置1211 (例えば、F1211L) ²⁷
アミノ酸位置1219 (例えば、D1219H ⁵ 、D1219G ²⁷)
スプライス部位変異IVS3+1_+3delGTG ⁶
スプライス部位変異IVS3-2A>G ⁶

10

20

30

40

50

IVS6+5T>G ¹⁷	
スプライス部位変異IVS8+1G>T ⁶	
IVS9-G>A ²⁶	
スプライス部位変異IVS17-1G>A ⁶	
スプライス部位変異IVS18+2T>C ⁶	
スプライス部位変異IVS21+5G>A ⁶	
g. 24774-42062del ⁴	10
c. 145C>T ¹²	
c. 239G>A ³⁹	
c. 625+5 G>T ⁴	
アミノ酸位置209（例えば、P209T）およびc. 625+5 G>T ⁴	
c. 782 -1G>A ⁴	
c. 1493T>C ¹²	
c. 1630+2T>G ²⁷	20
1660 G>A ¹⁴	
c. 2707+3G>C ²⁷	
c. 2097+2T>C ³²	
c. 3033-3034del ¹⁹	
3318 G>A ¹⁴	
c. 3158+8G>T ¹⁵	
△ Phe ex 15 ⁴	
Ex1_Ex13del ⁶	30
Ex2_Ex6del ³³	
Ex12_Ex14del ²⁷	
del5' UTR-ex18 ¹¹	
c. *1101 + 366G > A ⁷	
GCが先行するエクソン16（例えば、4 bp欠失をもたらす） ⁴²	
エクソン16の5' 末端からのフレームシフト ⁴²	

△ 「X」への変異は早期終止コドンを表す

10

20

30

40

【0036】

表2および3についての参考資料

¹ Folmer et al., Hepatology. 2009, vol. 50 (5), p. 1597-1605.

² Hsu et al., Hepatol Res. 2009, vol. 39 (6), p. 625-631.

³ Alvarez et al., Hum Mol Genet. 2004, vol. 13 (20), p. 2451-2460.

⁴ Davit-Spraul et al., Hepatology 2010,

50

vol. 51 (5), p. 1645–1655.

⁵ Vitale et al., J Gastroenterol. 2018, vol. 53 (8), p. 945–958.

⁶ Klomp et al., Hepatology 2004, vol. 40 (1), p. 27–38.

⁷ Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17 (2); e43500.

⁸ Dixon et al., Scientific Reports 2017, vol. 7, 11823.

⁹ Painter et al., Eur J Hum Genet. 2005, vol. 13 (4), p. 435–439.

¹⁰ Deng et al., World J Gastroenterol. 2012, vol. 18 (44), p. 6504–6509.

¹¹ Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10 (12): e0145021.

¹² Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. s180. Abstract Number: OP284.

¹³ Togawa et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018, vol. 67, Supp. Supplement 1, pp. S363. Abstract Number: 615.

¹⁴ Miloh et al., Gastroenterology 2006, vol. 130, No. 4, Suppl. 2, pp. A759–A760. Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/107th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Los Angeles, CA, USA. May 19.

¹⁵ Droge et al., Zeitschrift für Gastroenterologie 2015, vol. 53, No. 12. Abstract Number: A3–27. Meeting Info: 32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber. Düsseldorf, Germany. 22 Jan 2016–23 Jan 2016

¹⁶ Mizuochi et al., Clin Chim Acta. 2012, vol. 413 (15–16), p. 1301–1304.

¹⁷ Liu et al., Hepatology International 2009, vol. 3, No. 1, p. 184–185. Abstract Number: PE405. Meeting Info: 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Hong Kong, China. 13 Feb 2009–16 Feb 2009

¹⁸ McKay et al., Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2–32.v2

¹⁹ Hasegawa et al., Orphanet J Rare Dis. 2014, vol. 9:89.

²⁰ Stone et al., J Biol Chem. 2012, vol. 287 (49), p. 41139–51.

²¹ Kang et al., J Pathol Transl Med. 2019

10

20

30

40

50

- May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. (Epub ahead of print)
- ²² Sharma et al., BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18 (1), p. 107.
- ²³ Uegaki et al., Intern Med. 2008, vol. 47 (7), p. 599–602.
- ²⁴ Goldschmidt et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46 (4), p. 306–311.
- ²⁵ Liu et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 50 (2), p. 179–183. 10
- ²⁶ Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44 (4), p. 453–458.
- ²⁷ Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- ²⁸ Stolz et al., Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49 (9), p. 1195–1204.
- ²⁹ Ivashkin et al., Hepatology International 2016, vol. 10, No. 1, Suppl. SUPPL. 1, pp. s461. Abstract Number: LBO-38. Meeting Info: 25th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2016. Tokyo, Japan. 20 Feb 2016–24 Feb 2016 20
- ³⁰ Blackmore et al., J Clin Exp Hepatol. 2013, vol. 3 (2), p. 159–161.
- ³¹ Matte et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51 (4), p. 488–493.
- ³² Squires et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017, vol. 64 (3), p. 425–430. 30
- ³³ Hayshi et al., EBioMedicine. 2018, vol. 27, p. 187–199.
- ³⁴ Nagasaka et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 45 (1), p. 96–105.
- ³⁵ Wang et al., PLoS One. 2016; vol. 11 (4) : e0153114.
- ³⁶ Narchi et al., Saudi J Gastroenterol. 2017, vol. 23 (5), p. 303–305.
- ³⁷ Alashkar et al., Blood 2015, vol. 126, No. 23. Meeting Info.: 57th Annual Meeting of the American-Society-of-Hematology. Orlando, FL, USA. December 05 –08, 2015. Amer Soc Hematol. 40
- ³⁸ Ferreira et al., Pediatric Transplantation 2013, vol. 17, Suppl. SUPPL. 1, pp. 99. Abstract Number: 239. Meeting Info: IPTA 7th Congress on Pediatric Transplantation. Warsaw, Poland. 13 Jul 2013–16 Jul 2013. 50

³⁹ Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43 (2), p. 342-357.

⁴⁰ Jericho et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015, vol. 60 (3), p. 368-374.

⁴¹ van der Woerd et al., PLoS One. 2013, vol. 8 (11): e80553.

⁴² Copeland et al., J Gastroenterol Hepatol. 2013, vol. 28 (3), p. 560-564.

⁴³ Droge et al., J Hepatol. 2017, vol. 67 (6), p. 1253-1264.

⁴⁴ Chen et al., Journal of Pediatrics 2002, vol. 140 (1), p. 119-124.

⁴⁵ Jirsa et al., Hepatol Res. 2004, vol. 30 (1), p. 1-3.

⁴⁶ van der Woerd et al., Hepatology 2015, vol. 61 (4), p. 1382-1391.

[0037]

幾つかの実施形態において、ATP8B1中の変異は、L127P、G308V、T456M、D554N、F529del、I661T、E665X、R930X、R952X、R1014X、およびG1040Rから選択される。

[0038]

ABCB11のカノニカルタンパク質配列 (SEQ ID NO:3) - Uniprot ID O95342

MSDSVILRSI KKFGEENDGF ESDKSYNNDK KSRLQDEKKG DGVRVGGFFQL FRFSS
STDIW LMFVGS LCAF LHGIAQPGVL LIFGTMTDVF IDYDVELQEL QIPGKACVN
N TIVWTNSSLN QNMTNGTRCG LLNIESEMIK FASYAGIAV AVLITGYIQI CFW
VIAAARQ IQKMRKFYFR RIMRMEIGWF DCNSVGELNT RFSDDINKIN DAIADQM
ALF IQRMTSTICG FLLGFFRGWK LTLVIISVSP LIGIGAATIG LSVSKFTDYE LKA
YAKAGVV ADEVISSMRT VAAFGGEKRE VERYEKNLVF AQRWGIRKGI VMGFFT
GFVW CLIFLCYALA FWYGSTLVLD EGEYTPGTLV QIFLSVIVGA LNLGNASPC L
EAFATGRAAA TSIFETIDRK PIIDCMSEDG YKLDRIKGEI EFHNVTFHYP SRPEVK
ILND LNMVIKPGEM TALVGPSGAG KSTALQLIQR FYDPCEGMVT VDGHDIRSLN
IQWLRDQIGI VEQEPVLFST TIAENIRYGR EDATMEDIVQ AAKEANAYNF IMDL
PQQFDT LVGEGGGQMS GGQKQRVAIA RALIRNPKIL LLDMATSALD NESEAMV
QEV LSKIQHGHTI ISVAHRLSTV RAADTIIGFE HGTAVERGTH EELLERKGVY F
TLVTLQSQG NQALNEEDIK DATEDDMLAR TFSRGSYQDS LRASIRQRSK SQLSY
LVHEP PLAVVDHKST YEEDRKDKDI PVQEEVEPAP VRRILKFSAP EWPYMLVGS
V GAAVNGTVTP LYAFLFSQIL GTF SIPDKEE QRSQINGVCL L FVAMGCVSL FTQ
FLQGYAF AKSGELLTKR LRKFGFRAML GQDIWFDL RNSPGALTTR LATDASQ
VQG AAGSQIGMIV NSFTNVTVM IIAFSFSWKL SLVILCFFPF LALSGATQTR M
LTGFASRDK QALEMVGQIT NEALSNI RTV AGIGKERRFI EALETELEKP FKTAIQ
KANI YGFCFAFAQC IMFIANSASY RYGGYLISNE GLHFSYVFRV ISAVVLSATA L
GRAFSYTPS YAKAKISAAR FFQLLDRQPP ISVYNTAGEK WDNFQGGKIDF VDCKF
TYP SR PDSQVLNGLS VSISPGQTLA FVGSSGCGKS TSIQLLERFY DPDQGKVMID
GHDSKKVNVQ FLRSNIGIVS QEPVLFACSI MDNIKYGDNT KEIPMERVIA AAKQ
AQLHDF VMSLPEKYET NVGSQGSQLS RGEKQRIAIA RAIVRDPKIL LLDEATSAL
D TESEKTVQVA LDKAREGRTC IVIAHRLSTI QNADIIAVMA QGVVIEKGTH EEL
MAQKGAY YKLVTTGSPI S

[0039]

A B C B 1 1 のカノニカル DNA 配列 (S E Q I D N O : 4)

ATG TCT GAC TCA GTA ATT CTT CGA AGT ATA AAG AAA TTT GGA GAG GA
G AAT GAT GGT TTT GAG TCA GAT AAA TCA TAT AAT AAT GAT AAG AAA
TCA AGG TTA CAA GAT GAG AAG AAA GGT GAT GGC GTT AGA GTT GGC TT
C TTT CAA TTG TTT CGG TTT TCT TCA TCA ACT GAC ATT TGG CTG ATG T
TT GTG GGA AGT TTG TGT GCA TTT CTC CAT GGA ATA GCC CAG CCA GGC
GTG CTA CTC ATT TTT GGC ACA ATG ACA GAT GTT TTT ATT GAC TAC GAC
GTT GAG TTA CAA GAA CTC CAG ATT CCA GGA AAA GCA TGT GTG AAT AA
C ACC ATT GTA TGG ACT AAC AGT TCC CTC AAC CAG AAC ATG ACA AAT G
GA ACA CGT TGT GGG TTG CTG AAC ATC GAG AGC GAA ATG ATC AAA TTT
GCC AGT TAC TAT GCT GGA ATT GCT GTC GCA GTA CTT ATC ACA GGA TAT
ATT CAA ATA TGC TTT TGG GTC ATT GCC GCA GCT CGT CAG ATA CAG AAA
ATG AGA AAA TTT TAC TTT AGG AGA ATA ATG AGA ATG GAA ATA GGG TG
G TTT GAC TGC AAT TCA GTG GGG GAG CTG AAT ACA AGA TTC TCT GAT G
AT ATT AAT AAA ATC AAT GAT GCC ATA GCT GAC CAA ATG GCC CTT TTC
ATT CAG CGC ATG ACC TCG ACC ATC TGT GGT TTC CTG TTG GGA TTT TTC
AGG GGT TGG AAA CTG ACC TTG GTT ATT ATT TCT GTC AGC CCT CTC ATT
GGG ATT GGA GCA GCC ACC ATT GGT CTG AGT GTG TCC AAG TTT ACG GA
C TAT GAG CTG AAG GCC TAT GCC AAA GCA GGG GTG GTG GCT GAT GAA
GTC ATT TCA TCA ATG AGA ACA GTG GCT GCT TTT GGT GGT GAG AAA AG
A GAG GTT GAA AGG TAT GAG AAA AAT CTT GTG TTC GCC CAG CGT TGG
GGA ATT AGA AAA GGA ATA GTG ATG GGA TTC TTT ACT GGA TTC GTG TG
G TGT CTC ATC TTT TTG TGT TAT GCA CTG GCC TTC TGG TAC GGC TCC A
CA CTT GTC CTG GAT GAA GGA GAA TAT ACA CCA GGA ACC CTT GTC CAG
ATT TTC CTC AGT GTC ATA GTA GGA GCT TTA AAT CTT GGC AAT GCC TCT
CCT TGT TTG GAA GCC TTT GCA ACT GGA CGT GCA GCA GCC ACC AGC ATT
TTT GAG ACA ATA GAC AGG AAA CCC ATC ATT GAC TGC ATG TCA GAA GA
T GGT TAC AAG TTG GAT CGA ATC AAG GGT GAA ATT GAA TTC CAT AAT
GTG ACC TTC CAT TAT CCT TCC AGA CCA GAG GTG AAG ATT CTA AAT GAC
CTC AAC ATG GTC ATT AAA CCA GGG GAA ATG ACA GCT CTG GTA GGA CC
C AGT GGA GCT GGA AAA AGT ACA GCA CTG CAA CTC ATT CAG CGA TTC
TAT GAC CCC TGT GAA GGA ATG GTG ACC GTG GAT GGC CAT GAC ATT CG
C TCT CTT AAC ATT CAG TGG CTT AGA GAT CAG ATT GGG ATA GTG GAG C
AA GAG CCA GTT CTG TTC TCT ACC ACC ATT GCA GAA AAT ATT CGC TAT
GGC AGA GAA GAT GCA ACA ATG GAA GAC ATA GTC CAA GCT GCC AAG GA
G GCC AAT GCC TAC AAC TTC ATC ATG GAC CTG CCA CAG CAA TTT GAC A
CC CTT GTT GGA GAA GGA GGA GGC CAG ATG AGT GGT GGC CAG AAA CAA
AGG GTA GCT ATC GCC AGA GCC CTC ATC CGA AAT CCC AAG ATT CTG CTT
TTG GAC ATG GCC ACC TCA GCT CTG GAC AAT GAG AGT GAA GCC ATG GT
G CAA GAA GTG CTG AGT AAG ATT CAG CAT GGG CAC ACA ATC ATT TCA
GTT GCT CAT CGC TTG TCT ACG GTC AGA GCT GCA GAT ACC ATC ATT GGT
TTT GAA CAT GGC ACT GCA GTG GAA AGA GGG ACC CAT GAA GAA TTA CT
G GAA AGG AAA GGT GTT TAC TTC ACT CTA GTG ACT TTG CAA AGC CAG
GGA AAT CAA GCT CTT AAT GAA GAG GAC ATA AAG GAT GCA ACT GAA GA
T GAC ATG CTT GCG AGG ACC TTT AGC AGA GGG AGC TAC CAG GAT AGT
TTA AGG GCT TCC ATC CGG CAA CGC TCC AAG TCT CAG CTT TCT TAC CTG
GTG CAC GAA CCT CCA TTA GCT GTT GTA GAT CAT AAG TCT ACC TAT GAA
GAA GAT AGA AAG GAC AAG GAC ATT CCT GTG CAG GAA GAA GTT GAA CC
T GCC CCA GTT AGG AGG ATT CTG AAA TTC AGT GCT CCA GAA TGG CCC T
AC ATG CTG GTA GGG TCT GTG GGT GCA GCT GTG AAC GGG ACA GTC ACA

10

20

30

40

50

CCC TTG TAT GCC TTT TTA TTC AGC CAG ATT CTT GGG ACT TTT TCA ATT
CCT GAT AAA GAG GAA CAA AGG TCA CAG ATC AAT GGT GTG TGC CTA CT
T TTT GTA GCA ATG GGC TGT GTA TCT CTT TTC ACC CAA TTT CTA CAG G
GA TAT GCC TTT GCT AAA TCT GGG GAG CTC CTA ACA AAA AGG CTA CGT
AAA TTT GGT TTC AGG GCA ATG CTG GGG CAA GAT ATT GCC TGG TTT GA
T GAC CTC AGA AAT AGC CCT GGA GCA TTG ACA ACA AGA CTT GCT ACA
GAT GCT TCC CAA GTT CAA GGG GCT GCC GGC TCT CAG ATC GGG ATG AT
A GTC AAT TCC TTC ACT AAC GTC ACT GTG GCC ATG ATC ATT GCC TTC T
CC TTT AGC TGG AAG CTG AGC CTG GTC ATC TTG TGC TTC TTC CCC TTC
TTG GCT TTA TCA GGA GCC ACA CAG ACC AGG ATG TTG ACA GGA TTT GC
C TCT CGA GAT AAG CAG GCC CTG GAG ATG GTG GGA CAG ATT ACA AAT
GAA GCC CTC AGT AAC ATC CGC ACT GTT GCT GGA ATT GGA AAG GAG AG
G CGG TTC ATT GAA GCA CTT GAG ACT GAG CTG GAG AAG CCC TTC AAG
ACA GCC ATT CAG AAA GCC AAT ATT TAC GGA TTC TGC TTT GCC TTT GCC
CAG TGC ATC ATG TTT ATT GCG AAT TCT GCT TCC TAC AGA TAT GGA GGT
TAC TTA ATC TCC AAT GAG GGG CTC CAT TTC AGC TAT GTG TTC AGG GTG
ATC TCT GCA GTT GTA CTG AGT GCA ACA GCT CTT GGA AGA GCC TTC TCT
TAC ACC CCA AGT TAT GCA AAA GCT AAA ATA TCA GCT GCA CGC TTT TTT
CAA CTG CTG GAC CGA CAA CCC CCA ATC AGT GTA TAC AAT ACT GCA GG
T GAA AAA TGG GAC AAC TTC CAG GGG AAG ATT GAT TTT GTT GAT TGT
AAA TTT ACA TAT CCT TCT CGA CCT GAC TCG CAA GTT CTG AAT GGT CTC
TCA GTG TCG ATT AGT CCA GGG CAG ACA CTG GCG TTT GTT GGG AGC AG
T GGA TGT GGC AAA AGC ACT AGC ATT CAG CTG TTG GAA CGT TTC TAT G
AT CCT GAT CAA GGG AAG GTG ATG ATA GAT GGT CAT GAC AGC AAA AAA
GTA AAT GTC CAG TTC CTC CGC TCA AAC ATT GGA ATT GTT TCC CAG GAA
CCA GTG TTG TTT GCC TGT AGC ATA ATG GAC AAT ATC AAG TAT GGA GA
C AAC ACC AAA GAA ATT CCC ATG GAA AGA GTC ATA GCA GCT GCA AAA
CAG GCT CAG CTG CAT GAT TTT GTC ATG TCA CTC CCA GAG AAA TAT GA
A ACT AAC GTT GGG TCC CAG GGG TCT CAA CTC TCT AGA GGG GAG AAA
CAA CGC ATT GCT ATT GCT CGG GCC ATT GTA CGA GAT CCT AAA ATC TTG
CTA CTA GAT GAA GCC ACT TCT GCC TTA GAC ACA GAA AGT GAA AAG AC
G GTG CAG GTT GCT CTA GAC AAA GCC AGA GAG GGT CGG ACC TGC ATT
GTC ATT GCC CAT CGC TTG TCC ACC ATC CAG AAC GCG GAT ATC ATT GCT
GTC ATG GCA CAG GGG GTG GTG ATT GAA AAG GGG ACC CAT GAA GAA CT
G ATG GCC CAA AAA GGA GCC TAC TAC AAA CTA GTC ACC ACT GGA TCC
CCC ATC AGT TGA

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. 例示的 A B C B 1 1 変異

アミノ酸位置1 (例えば、M1V) ⁹
アミノ酸位置4 (例えば、S4X) ^{A, 61}
アミノ酸位置8 (例えば、R8X) ⁸⁸
アミノ酸位置19 (例えば、G19R) ⁵⁶
アミノ酸位置24 (例えば、K24X) ³⁵
アミノ酸位置25 (例えば、S25X) ^{5, 14}
アミノ酸位置26 (例えば、Y26Ifs*7) ³⁸
アミノ酸位置36 (例えば、D36D) ²⁷
アミノ酸位置38 (例えば、K38Rfs*24) ⁷³
アミノ酸位置43 (例えば、V43I) ⁵⁷
アミノ酸位置49 (例えば、Q49X) ⁷³
アミノ酸位置50 (例えば、L50S、L50W) ⁵⁷
アミノ酸位置52 (例えば、R52W ²⁶ 、R52R ²⁸)
アミノ酸位置56 (例えば、S56L) ⁵⁸
アミノ酸位置58 (例えば、D58N) ⁶²
アミノ酸位置62 (例えば、M62K) ⁹
アミノ酸位置66 (例えば、S66N) ¹⁷
アミノ酸位置68 (例えば、C68Y) ⁴¹
アミノ酸位置50 (例えば、L50S) ^{5, 7}
アミノ酸位置71 (例えば、L71H) ⁷³
アミノ酸位置74 (例えば、I74R) ⁷¹
アミノ酸位置77 (例えば、P77A) ⁷³
アミノ酸位置87 (例えば、T87R) ⁶⁷
アミノ酸位置90 (例えば、F90F) ^{7, 27}
アミノ酸位置93 (例えば、Y93S ¹³ 、Y93X ⁸⁸)
アミノ酸位置96 (例えば、E96X) ⁸⁸
アミノ酸位置97 (例えば、L97X) ³⁹
アミノ酸位置101 (例えば、Q101Dfs*8) ⁹
アミノ酸位置107 (例えば、C107R) ³⁶
アミノ酸位置112 (例えば、I112T) ⁹
アミノ酸位置114 (例えば、W114R) ^{2, 9}
アミノ酸位置123 (例えば、M123T) ⁶⁷
アミノ酸位置127 (例えば、T127Hfs*6) ⁵

10

20

30

40

50

アミノ酸位置129 (例えば、C129Y) ²⁵
アミノ酸位置130 (例えば、G130G) ⁷⁷
アミノ酸位置134 (例えば、I134I) ²⁸
アミノ酸位置135 (例えば、E135K ^{7, 13} 、E135L ¹⁷)
アミノ酸位置137 (例えば、E137K) ⁷
アミノ酸位置157 (例えば、Y157C) ⁵
アミノ酸位置161 (例えば、C161X) ³⁹
アミノ酸位置164 (例えば、V164Gfs*7 ³⁰ 、V164I ⁸⁵)
アミノ酸位置167 (例えば、A167S ¹ 、A167V ⁷ 、A167T ^{9, 17})
アミノ酸位置181 (例えば、R181I) ³⁵
アミノ酸位置182 (例えば、I182K) ⁹
アミノ酸位置183 (例えば、M183V ⁸ 、M183T ⁹)
アミノ酸位置185 (例えば、M185I) ⁷³
アミノ酸位置186 (例えば、E186G) ^{2, 7, 22}
アミノ酸位置188 (例えば、G188W) ⁷³
アミノ酸位置194 (例えば、S194P) ⁷
アミノ酸位置198 (例えば、L198P) ⁷
アミノ酸位置199 (例えば、N199Ifs*15X) ⁸⁸
アミノ酸位置206 (例えば、I206V) ²⁸
アミノ酸位置212 (例えば、A212T) ⁷³
アミノ酸位置217 (例えば、M217R) ⁸⁸
アミノ酸位置225 (例えば、T225P) ⁵⁷
アミノ酸位置226 (例えば、S226L) ⁹
アミノ酸位置232 (例えば、L232Cfs*9) ⁹
アミノ酸位置233 (例えば、L233S) ⁸⁶
アミノ酸位置238 (例えば、G238V) ^{2, 7}
アミノ酸位置242 (例えば、T242I) ^{5, 7}
アミノ酸位置245 (例えば、I245Tfs*26) ⁵⁷
アミノ酸位置256 (例えば、A256G) ⁹
アミノ酸位置260 (例えば、G260D) ⁷
アミノ酸位置269 (例えば、Y269Y) ²⁷
アミノ酸位置277 (例えば、A277E) ⁷⁷
アミノ酸位置283 (例えば、E283D) ⁷³
アミノ酸位置212および283 (例えば、A212T+E283D) ⁷³

10

20

30

40

50

アミノ酸位置284 (例えば、V284L ^{7, 39} 、V284A ⁷ 、V284D ²³)
アミノ酸位置297 (例えば、E297G ^{1, 2, 5, 7} 、E297K ⁷)
アミノ酸位置299 (例えば、R299K) ²⁸
アミノ酸位置303 (例えば、R303K ⁸ 、R303M ⁶³ R303fsX321 ⁸³)
アミノ酸位置304 (例えば、Y304X) ²⁶
アミノ酸位置312 (例えば、Q312H) ⁷
アミノ酸位置313 (例えば、R313S) ^{5, 7}
アミノ酸位置314 (例えば、W314X) ⁵⁷
アミノ酸位置318 (例えば、K318Rfs*26) ²⁹
アミノ酸位置319 (例えば、G319G) ⁷
アミノ酸位置327 (例えば、G327E) ^{5, 7}
アミノ酸位置330 (例えば、W330X) ²⁴
アミノ酸位置336 (例えば、C336S) ^{2, 7}
アミノ酸位置337 (例えば、Y337H) ^{21, 27}
アミノ酸位置342 (例えば、W342G) ⁵⁰
アミノ酸位置354 (例えば、R354X) ⁹
アミノ酸位置361 (例えば、Q361X ⁵⁷ 、Q361R ⁷⁴)
アミノ酸位置366 (例えば、V366V ²⁸ 、V366D ⁵⁷)
アミノ酸位置368 (例えば、V368Rfs*27) ⁵
アミノ酸位置374 (例えば、G374S) ³
アミノ酸位置380 (例えば、L380Wfs*18) ⁵
アミノ酸位置382 (例えば、A382G) ⁸⁸
△ アミノ酸位置382-388 ⁵
△ アミノ酸位置383-389 ⁵⁷
アミノ酸位置387 (例えば、R387H) ⁹
アミノ酸位置390 (例えば、A390P) ^{5, 7}
アミノ酸位置395 (例えば、E395E) ²⁸
アミノ酸位置404 (例えば、D404G) ⁹
アミノ酸位置410 (例えば、G410D) ^{5, 7}
アミノ酸位置413 (例えば、L413W) ^{5, 7}
アミノ酸位置415 (例えば、R415X) ¹²
アミノ酸位置416 (例えば、I416I) ²⁷
アミノ酸位置420 (例えば、I420T) ⁹

10

20

30

40

50

アミノ酸位置423 (例えば、H423R) ¹³
アミノ酸位置432 (例えば、R432T) ^{1, 2, 7}
アミノ酸位置436 (例えば、K436N) ⁴⁰
アミノ酸位置440 (例えば、D440E) ⁸⁸
アミノ酸位置444 (例えば、V444A) ²
アミノ酸位置454 (例えば、V454X) ⁴⁹
アミノ酸位置455 (例えば、G455E) ⁹
アミノ酸位置457 (例えば、S457Vfs*23) ⁸⁸
アミノ酸位置461 (例えば、K461E) ^{2, 7}
アミノ酸位置462 (例えば、S462R) ⁸⁸
アミノ酸位置463 (例えば、T463I) ^{5, 7}
アミノ酸位置466 (例えば、Q466K) ^{5, 7}
アミノ酸位置470 (例えば、R470Q ^{5, 7} 、R470X ⁹)
アミノ酸位置471 (例えば、Y472X) ⁵
アミノ酸位置472 (例えば、Y472C ^{5, 27} 、Y472X ¹⁴)
アミノ酸位置473 (例えば、D473Q ³⁵ 、D473V ⁸⁸)
アミノ酸位置475 (例えば、C475X) ²⁹
アミノ酸位置481 (例えば、V481E) ^{5, 7}
アミノ酸位置482 (例えば、D482G) ^{2, 5, 7}
アミノ酸位置484 (例えば、H484Rfs*5) ⁹
アミノ酸位置487 (例えば、R487H ² 、R487P ⁵)
アミノ酸位置490 (例えば、N490D) ^{5, 7}
アミノ酸位置493 (例えば、W493X) ⁸
アミノ酸位置496 (例えば、D496V) ⁸⁸
アミノ酸位置498 (例えば、I498T) ^{2, 7}
アミノ酸位置499 (例えば、G499E) ⁷³
アミノ酸位置501 (例えば、V501G) ⁶⁸
アミノ酸位置504 (例えば、E504K) ⁷⁹
アミノ酸位置510 (例えば、T510T) ⁷
アミノ酸位置512 (例えば、I512T) ^{5, 7}
アミノ酸位置515 (例えば、N515T ^{5, 7} 、N515D ⁶⁴)
アミノ酸位置516 (例えば、I516M) ¹⁷
アミノ酸位置517 (例えば、R517H) ^{5, 7}
アミノ酸位置520 (例えば、R520X) ⁵

10

20

30

40

50

アミノ酸位置523 (例えば、A523G) ¹³
アミノ酸位置528 (例えば、I528Sfs*21 ⁵ 、I528X ⁹ 、I528T ⁷³)
アミノ酸位置535 (例えば、A535A ⁷ 、A535X ⁸⁹)
アミノ酸位置540 (例えば、F540L) ⁴⁶
アミノ酸位置541 (例えば、I541L ^{5,7} 、I541T ^{5,17})
アミノ酸位置546 (例えば、Q546K ³⁹ 、Q546H ⁷³)
アミノ酸位置548 (例えば、F548Y) ^{5,7}
アミノ酸位置549 (例えば、D549V) ⁹
アミノ酸位置554 (例えば、E554K) ²¹
アミノ酸位置556 (例えば、G556R) ⁶⁷
アミノ酸位置558 (例えば、Q558H) ²³
アミノ酸位置559 (例えば、M559T) ⁵⁷
アミノ酸位置562 (例えば、G562D ^{5,7} 、G562S ⁷³)
アミノ酸位置570 (例えば、A570T ^{2,5,7} 、A570V ²⁶)
アミノ酸位置575 (例えば、R575X ^{2,5} 、R575Q ²¹)
アミノ酸位置580 (例えば、L580P) ⁵⁷
アミノ酸位置586 (例えば、T586I) ⁷
アミノ酸位置587 (例えば、S587X) ⁷³
アミノ酸位置588 (例えば、A588V ^{5,7} 、A588P ⁷³)
アミノ酸位置591 (例えば、N591S) ^{2,7}
アミノ酸位置593 (例えば、S593R) ^{2,7}
アミノ酸位置597 (例えば、V597V ⁹ 、V597L ¹³)
アミノ酸位置603 (例えば、K603K) ⁵⁵
アミノ酸位置609 (例えば、H609Hfs*46) ²⁶
アミノ酸位置610 (例えば、I610Gfs*45 ⁹ 、I610T ⁵⁷) ⁹
アミノ酸位置615 (例えば、H615R) ²⁶
アミノ酸位置616 (例えば、R616G ²⁸ 、R616H ⁷³)
アミノ酸位置619 (例えば、T619A) ²⁸
アミノ酸位置623 (例えば、A623A) ²⁸
アミノ酸位置625 (例えば、T625Nfs*5) ²⁶
アミノ酸位置627 (例えば、I627T) ⁷
アミノ酸位置628 (例えば、G628Wfs*3) ⁷⁰
アミノ酸位置636 (例えば、E636G) ²

10

20

30

40

50

アミノ酸位置648 (例えば、G648Vfs*6 ⁵ 、G648V ⁵⁰)
アミノ酸位置655 (例えば、T655I) ⁷
アミノ酸位置669 (例えば、I669V) ²⁶
アミノ酸位置676 (例えば、D676Y) ¹¹
アミノ酸位置677 (例えば、M677V) ^{7, 13}
アミノ酸位置679 (例えば、A679V) ⁵⁸
アミノ酸位置685 (例えば、G685W) ⁶⁰
アミノ酸位置696 (例えば、R696W ²⁷ 、R696Q ⁵⁸)
アミノ酸位置698 (例えば、R698H ^{7, 9} 、R698K ⁶¹ 、R698C ⁸⁸)
アミノ酸位置699 (例えば、S699P) ⁹
アミノ酸位置701 (例えば、S701P) ⁵⁸
アミノ酸位置702 (例えば、Q702X) ⁸⁹
アミノ酸位置709 (例えば、E709K) ⁷
アミノ酸位置710 (例えば、P710P) ⁷
アミノ酸位置712 (例えば、L712L) ²⁸
アミノ酸位置721 (例えば、Y721C) ⁸⁸
アミノ酸位置729 (例えば、D724N) ³⁹
アミノ酸位置731 (例えば、P731S) ²³
アミノ酸位置740 (例えば、P740Qfs*6) ⁷³
アミノ酸位置758 (例えば、G758R) ⁵
アミノ酸位置766 (例えば、G766R) ^{5, 24}
アミノ酸位置772 (例えば、Y772X) ⁵
アミノ酸位置804 (例えば、A804A) ⁷
アミノ酸位置806 (例えば、G806D ⁴⁴ 、G806G ⁵⁵)
アミノ酸位置809 (例えば、S809F) ⁸¹
アミノ酸位置817 (例えば、G817G) ⁸⁸
アミノ酸位置818 (例えば、Y818F) ⁷
アミノ酸位置824 (例えば、G824E) ⁴²
アミノ酸位置825 (例えば、G825G) ⁷³
アミノ酸位置830 (例えば、R830Gfs*28) ⁷³
アミノ酸位置832 (例えば、R832C ^{7, 26} 、R832H ⁴¹)
アミノ酸位置842 (例えば、D842G) ²
アミノ酸位置848 (例えば、D848N) ⁷³
アミノ酸位置855 (例えば、G855R) ¹¹

10

20

30

40

50

アミノ酸位置859 (例えば、T859R) ^{6,7}
アミノ酸位置865 (例えば、A865V) ²⁷
アミノ酸位置866 (例えば、S866A) ⁵⁷
アミノ酸位置868 (例えば、V868D) ⁷³
アミノ酸位置869 (例えば、Q869P) ⁷³
アミノ酸位置875 (例えば、Q875X) ⁷³
アミノ酸位置877 (例えば、G877R) ⁵⁶
アミノ酸位置879 (例えば、I879R) ⁸⁸
アミノ酸位置893 (例えば、A893V) ⁵⁷
アミノ酸位置901 (例えば、S901R ¹⁷ 、S901I ⁷³)
アミノ酸位置903 (例えば、V903G) ⁵⁷
△ アミノ酸位置919 ¹²
アミノ酸位置923 (例えば、T923P) ^{2,7}
アミノ酸位置926 (例えば、A926P) ^{2,7}
アミノ酸位置928 (例えば、R928X ¹⁵ 、R928Q ¹⁰)
アミノ酸位置930 (例えば、K930X ⁵ 、K930Efs*79 ^{5,10} 、 K930Efs*49 ²⁶)
アミノ酸位置931 (例えば、Q931P) ²⁷
アミノ酸位置945 (例えば、S945N) ⁵⁷
アミノ酸位置948 (例えば、R948C) ^{5,7,26}
アミノ酸位置958 (例えば、R958Q) ²⁸
アミノ酸位置969 (例えば、K969K) ⁸⁸
△ アミノ酸位置969-972 ⁵
アミノ酸位置973 (例えば、T973I) ⁵⁷
アミノ酸位置976 (例えば、Q976R ⁵⁸ 、Q976X ⁸⁸)
アミノ酸位置979 (例えば、N979D) ^{5,7}
アミノ酸位置981 (例えば、Y981Y) ²⁸
アミノ酸位置982 (例えば、G982R) ^{2,5,7}
アミノ酸位置444および982 (例えば、V444A+G982R) ³⁸
アミノ酸位置995 (例えば、A995A) ²⁸
アミノ酸位置1001 (例えば、R1001R) ⁹
アミノ酸位置1003 (例えば、G1003R) ²⁴
アミノ酸位置1004 (例えば、G1004D) ^{2,7}
アミノ酸位置1027 (例えば、S1027R) ²⁶

10

20

30

40

50

アミノ酸位置1028 (例えば、A1028A ^{7, 10, 88} 、A1028E ⁸⁸)
アミノ酸位置1029 (例えば、T1029K) ⁵
アミノ酸位置1032 (例えば、G1032R) ¹²
アミノ酸位置1041 (例えば、Y1041X) ⁹
アミノ酸位置1044 (例えば、A1044P) ⁸⁸
アミノ酸位置1050 (例えば、R1050C) ^{2, 7, 57}
アミノ酸位置1053 (例えば、Q1053X) ⁵⁷
アミノ酸位置1055 (例えば、L1055P) ³⁶
アミノ酸位置1057 (例えば、R1057X ² 、R1057Q ⁵⁸)
アミノ酸位置1058 (例えば、Q1058Hfs*38 ⁹ 、 Q1058fs*38 ¹⁷ 、Q1058X ⁷³)
アミノ酸位置1061 (例えば、I1061Vfs*34) ⁹
アミノ酸位置1083 (例えば、C1083Y) ⁴⁷
アミノ酸位置1086 (例えば、T1086T) ²⁸
アミノ酸位置1090 (例えば、R1090X) ^{2, 5}
アミノ酸位置1099 (例えば、L1099Lfs*38) ²⁶
アミノ酸位置1100 (例えば、S1100Qfs*38) ¹³
アミノ酸位置1110 (例えば、A1110E) ^{5, 7}
アミノ酸位置1112 (例えば、V1112F) ⁷⁰
アミノ酸位置1116 (例えば、G1116R ⁷ 、G1116F ^{9, 17} 、 G1116E ³⁶)
アミノ酸位置1120 (例えば、S1120N) ⁸⁸
アミノ酸位置1128 (例えば、R1128H ^{2, 7} 、R1128C ^{5, 7, 13})
アミノ酸位置1131 (例えば、D1131V) ²⁷
アミノ酸位置1144 (例えば、S1144R) ⁷
アミノ酸位置1147 (例えば、V1147X) ⁵
アミノ酸位置1153 (例えば、R1153C ^{2, 5, 7} 、R1153H ⁵)
アミノ酸位置1154 (例えば、S1154P) ^{5, 7}
アミノ酸位置1162 (例えば、E1162X) ³⁹
△ アミノ酸位置1165 ⁸⁸
アミノ酸位置1164 (例えば、V1164Gfs*7)
アミノ酸位置1173 (例えば、N1173D) ⁵⁷
アミノ酸位置1175 (例えば、K1175T) ⁵⁸
アミノ酸位置1186 (例えば、E1186K) ⁷

10

20

30

40

50

アミノ酸位置1192 (例えば、A1192Efs*50) ⁹
アミノ酸位置1196 (例えば、Q1196X) ⁸⁸
アミノ酸位置1197 (例えば、L1197G) ⁷
アミノ酸位置1198 (例えば、H1198R) ²⁷
アミノ酸位置1204 (例えば、L1204P) ⁸⁸
アミノ酸位置1208 (例えば、Y1208C) ⁷³
アミノ酸位置1210 (例えば、T1210P ^{5,7} 、T1210F ⁵⁷)
アミノ酸位置1211 (例えば、N1211D) ⁷
アミノ酸位置1212 (例えば、V1212F) ³⁶
アミノ酸位置1215 (例えば、Q1215X) ⁵
アミノ酸位置1221 (例えば、R1221K) ⁵³
アミノ酸位置1223 (例えば、E1223D) ⁷
アミノ酸位置1226 (例えば、R1226P) ⁷³
アミノ酸位置1228 (例えば、A1228V) ⁷
アミノ酸位置1231 (例えば、R1231W ^{5,7} 、R1231Q ^{5,7})
アミノ酸位置1232 (例えば、A1232D) ¹⁷
アミノ酸位置1235 (例えば、R1235X) ^{5,12}
アミノ酸位置1242 (例えば、L1242I) ^{5,7}
アミノ酸位置1243 (例えば、D1243G) ⁶⁷
アミノ酸位置1249 (例えば、L1249X) ⁷³
アミノ酸位置1256 (例えば、T1256fs*1296) ⁸³
アミノ酸位置1268 (例えば、R1268Q) ^{2,7}
アミノ酸位置1276 (例えば、R1276H) ³⁰
アミノ酸位置1283 (例えば、A1283A ²⁸ 、A1283V ⁸⁸)
アミノ酸位置1292 (例えば、G1292V) ⁷³
アミノ酸位置1298 (例えば、G1298R) ⁵
アミノ酸位置1302 (例えば、E1302X) ⁵
アミノ酸位置1311 (例えば、Y1311X) ⁵⁷
アミノ酸位置1316 (例えば、T1316Lfs*64) ¹⁵
アミノ酸位置1321 (例えば、S1321N) ⁵⁷
イントロン4 ((+3)A>C) ¹
IVS4-74A>T ⁸⁹
スプライス部位変異3' イントロン5 c.3901G>A ⁵
スプライス部位変異5;イントロン7 c.6111G>A ⁵

10

20

30

40

50

スプライス部位変異IVS7+1G>A ¹⁴
IVS7+5G>A ¹⁰
IVS8+1G>C ⁷⁶
スプライス部位変異5'イントロン9 c.9081delG ⁵
スプライス部位変異5'イントロン9 c.9081G>T ⁵
スプライス部位変異5'イントロン9 c.9081G>A ⁵
スプライス部位変異IVS9+1G>T ¹⁴
スプライス部位変異3'イントロン13 c.143513_1435-8del ⁵
スプライス部位変異IVS13del-13 ⁻ -8 ¹⁴
スプライス部位変異3'イントロン16 c.20128T>G ⁵
スプライス部位変異IVS16-8T>G ¹⁴
スプライス部位変異5'イントロン18 c.21781G>T ⁵
スプライス部位変異5'イントロン18 c.21781G>A ⁵
スプライス部位変異5'イントロン18 c.21781G>C ⁵
スプライス部位変異3'イントロン18 c.21792A>G ⁵
スプライス部位変異IVS18+1G>A ¹⁴
スプライス部位変異5'イントロン19 c.2343+1G>T ⁵
スプライス部位変異5'イントロン19 c.2343+2T>C ⁵
スプライス部位変異IVS19+2T>C ¹⁴
スプライス部位変異IVS19+1G>A ²²
スプライス部位変異3'イントロン21 c.26112A>T ⁵
IVS22+3A>G ⁸⁹
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
スプライス部位変異5'イントロン24 c.32131delG ⁵
IVS35-6C>G ⁸⁹
推定スプライス変異1198-1G>C ¹⁷
推定スプライス変異1810-3C>G ¹⁷
推定スプライス変異2178+1G>A ¹⁷
推定スプライス変異2344-1G>T ¹⁷
推定スプライス変異c.2611-2A>T ³⁹
推定スプライス変異3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c.-24C>A ^{14, 78}

10

20

30

40

50

c. 76 13 G>T ⁹
c. 77-19T>A ⁵²
c. 90_93delGAAA ¹⁸
c. 124G>A ⁶⁹
c. 150 +3 A>C ¹⁰
174C>T ⁵⁴
c. 245T>C ⁸⁷
c. 249_250insT ¹⁸
270T>C ⁵⁴
402C>T ⁵⁴
585G>C ⁵⁴
c. 611+1G>A ⁷⁰
c. 611+4A>G ³⁶
c. 612-15_-6del110bp ⁵⁵
c. 625A>C ³¹
c. 627+5G>T ³¹
c. 625A>C/ c. 627+5G>T ³¹
696G>T ⁵⁴
c. 784+1G>C ¹⁹
807T>C ⁵⁴
c. 886C>T ³¹
c. 890A>G ⁵⁹
c. 908+1G>A ⁵⁷
c. 908+5G>A ⁵⁵
c. 908delG ⁵⁹
c. 909-15A>G ⁶⁶
957A>G ⁵⁴
c. 1084-2A>G ⁵⁷
1145 1bp欠失 ⁹⁰
1281C>T ^{54, 57}
c. 1309-165C > T ¹⁹
c. 1434 + 174G > A ¹⁹
c. 1434 + 70C > T ¹⁹
c. 1530C>A ⁵⁷

10

20

30

40

50

c. 1587-1589delCTT ³¹
c. 1621A>C ^{33, 59}
c. 1638+32T>C ⁶⁶
c. 1638+80C>T ⁶⁶
1671C>T ⁵⁴
1791G>T ⁵⁴
1939delA ¹⁴
c. 2075+3A>G ⁵³
c. 2081T>A ³¹
c. 2093G>A ⁶⁵
2098delA ¹⁶
c. 2138-8T>G ⁶⁷
2142A>G ⁵⁴
c. 2178+1G>T ^{36, 39}
c. 2179-17C>A ⁶⁶
c. 2344-157T>G ⁶⁶
c. 2344-17T>C ⁶⁶
c. 2417G>A ⁷⁸
c. 2541delG ⁸⁷
c. 2620C>T ^{32, 33}
c. 2815-8A>G ⁵⁵
c. 3003A>G ³⁷
c. 3084A>G ^{48, 54}
c. 3213 +4 A>G ^{9, 37}
c. 3213 +5 G>A ⁹
c. 3268C>T ⁷⁵
3285A>G ⁵⁴
c. 3382C>T ⁷⁵
3435A>G ⁵⁴
c. 3491delT ⁷²
c. 3589C>T ⁵⁷
c. 3765 (+1 +5) del5 ⁴²
c. 3766-34A>G ⁶⁶
c. 3767-3768insC ⁶

10

20

30

40

50

c. 3770delA ⁶⁷
c. 3826C>T ⁷²
c. 3846C>T ⁵⁷
c. 3929delG ⁶⁷
c. *236A>G ⁶⁶
1145delC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5. P F I C - 2 に関連する選択された A B C B 1 1 変異

アミノ酸位置1 (例えば、M1V) ⁹
アミノ酸位置4 (例えば、S4X) ⁶⁴
アミノ酸位置19 (例えば、G19R) ⁵⁶
アミノ酸位置25 (例えば、S25X) ¹⁴
アミノ酸位置26 (例えば、Y26I f s*7) ³⁸
アミノ酸位置50 (例えば、L50S) ^{7, 57}
アミノ酸位置52 (例えば、R52W) ²⁶
アミノ酸位置58 (例えば、D58N) ⁶²
アミノ酸位置62 (例えば、M62K) ⁹
アミノ酸位置66 (例えば、S66N) ¹⁷
アミノ酸位置68 (例えば、C68Y) ⁴¹
アミノ酸位置93 (例えば、Y93S) ¹³
アミノ酸位置101 (例えば、Q101D f s*8) ⁹
アミノ酸位置107 (例えば、C107R) ³⁶
アミノ酸位置112 (例えば、I112T) ⁹
アミノ酸位置114 (例えば、W114R) ^{2, 9}
アミノ酸位置129 (例えば、C129Y) ²⁵
アミノ酸位置135 (例えば、E135K ¹³ 、E135L ¹⁷)
アミノ酸位置167 (例えば、A167V ⁷ 、A167T ^{9, 17})
アミノ酸位置182 (例えば、I182K) ⁹
アミノ酸位置183 (例えば、M183V ⁸ 、M183T ⁹)
アミノ酸位置225 (例えば、T225P) ⁵⁷
アミノ酸位置226 (例えば、S226L) ⁹
アミノ酸位置232 (例えば、L232C f s*9) ⁹
アミノ酸位置233 (例えば、L233S) ⁸⁶
アミノ酸位置238 (例えば、G238V) ^{2, 7}
アミノ酸位置242 (例えば、T242I) ⁷
アミノ酸位置245 (例えば、I245T f s*26) ⁵⁷
アミノ酸位置256 (例えば、A256G) ⁹
アミノ酸位置260 (例えば、G260D) ⁵⁷
アミノ酸位置284 (例えば、V284L) ⁷
アミノ酸位置297 (例えば、E297G) ^{2, 7}
アミノ酸位置303 (例えば、R303K ⁸ 、R303M ⁶³ 、

10

20

30

40

50

R303fsX321 ⁸³)
アミノ酸位置304 (例えば、Y304X) ²⁶
アミノ酸位置312 (例えば、Q312H) ⁷
アミノ酸位置313 (例えば、R313S) ⁷
アミノ酸位置314 (例えば、W314X) ⁵⁷
アミノ酸位置 318 (例えば、K318Rfs*26) ²⁹
アミノ酸位置327 (例えば、G327E) ⁷
アミノ酸位置330 (例えば、V330X) ²¹
アミノ酸位置336 (例えば、C336S) ^{2, 7}
アミノ酸位置337 (例えば、Y337H) ²¹
アミノ酸位置342 (例えば、W342G) ⁵⁰
アミノ酸位置354 (例えば、R354X) ⁹
アミノ酸位置361 (例えば、Q361X) ⁵⁷
アミノ酸位置366 (例えば、V366D) ⁵⁷
アミノ酸位置386 (例えば、G386X) ³¹
△ アミノ酸位置383-389 ⁵⁷
アミノ酸位置387 (例えば、R387H) ⁹
アミノ酸位置390 (例えば、A390P) ⁷
アミノ酸位置410 (例えば、G410D) ⁷
アミノ酸位置413 (例えば、L413W) ⁷
アミノ酸位置415 (例えば、R415X) ⁴²
アミノ酸位置420 (例えば、I420T) ⁹
アミノ酸位置454 (例えば、V454X) ¹⁹
アミノ酸位置455 (例えば、G455E) ⁹
アミノ酸位置461 (例えば、K461E) ^{2, 7}
アミノ酸位置463 (例えば、T463I) ⁷
アミノ酸位置466 (例えば、Q466K) ⁷
アミノ酸位置470 (例えば、R470Q ⁷ 、R470X ⁹)
アミノ酸位置472 (例えば、Y472X ¹⁴ 、Y472C ²⁷)
アミノ酸位置475 (例えば、C475X) ²⁹
アミノ酸位置481 (例えば、V481E) ⁷
アミノ酸位置482 (例えば、D482G) ^{2, 7}
アミノ酸位置484 (例えば、H484Rfs*5) ⁹
アミノ酸位置487 (例えば、R487H ² 、R487P ⁸⁴)

10

20

30

40

50

アミノ酸位置490 (例えば、N490D) ⁷
アミノ酸位置493 (例えば、W493X) ⁸
アミノ酸位置498 (例えば、I498T) ⁷
アミノ酸位置501 (例えば、V501G) ⁶⁸
アミノ酸位置512 (例えば、I512T) ⁷
アミノ酸位置515 (例えば、N515T ⁷ 、N515D ⁶⁴)
アミノ酸位置516 (例えば、I516M) ¹⁷
アミノ酸位置517 (例えば、R517H) ⁷
アミノ酸位置520 (例えば、R520X) ⁵⁷
アミノ酸位置523 (例えば、A523G) ¹³
アミノ酸位置528 (例えば、I528X) ⁹
アミノ酸位置540 (例えば、F540L) ¹⁶
アミノ酸位置541 (例えば、I541L ⁷ 、I541T ¹⁷)
アミノ酸位置548 (例えば、F548Y) ⁷
アミノ酸位置549 (例えば、D549V) ⁹
アミノ酸位置554 (例えば、E554K) ²¹
アミノ酸位置559 (例えば、M559T) ⁵⁷
アミノ酸位置562 (例えば、G562D) ⁷
アミノ酸位置570 (例えば、A570T ⁷ 、A570V ²⁶)
アミノ酸位置575 (例えば、R575X ² 、R575Q ²¹)
アミノ酸位置588 (例えば、A588V) ⁷
アミノ酸位置591 (例えば、N591S) ^{9, 17}
アミノ酸位置593 (例えば、S593R) ^{2, 7}
アミノ酸位置597 (例えば、V597V ⁹ 、V597L ¹³)
アミノ酸位置591および597 (例えば、N591S+V597V) ⁹
アミノ酸位置603 (例えば、K603K) ⁵⁵
アミノ酸位置609 (例えば、H609Hfs*46) ²⁶
アミノ酸位置610 (例えば、I610Gfs*45) ⁹
アミノ酸位置615 (例えば、H615R) ²⁶
アミノ酸位置625 (例えば、T625Nfs*5) ²⁶
アミノ酸位置627 (例えば、I627T) ⁷
アミノ酸位置636 (例えば、E636G) ²
アミノ酸位置669 (例えば、I669V) ²⁶
アミノ酸位置698 (例えば、R609H) ⁹

10

20

30

40

50

アミノ酸位置112および698（例えば、I112T+R698H） ⁹
アミノ酸位置699（例えば、S699P） ⁹
アミノ酸位置766（例えば、G766R） ^{2,1}
アミノ酸位置806（例えば、G806G） ^{5,5}
アミノ酸位置824（例えば、G824E） ^{4,2}
アミノ酸位置832（例えば、R832C ^{7,26} 、R832H ¹¹ ）
アミノ酸位置842（例えば、D842G） ²
アミノ酸位置859（例えば、T859R） ⁷
アミノ酸位置865（例えば、A865V） ^{4,5}
アミノ酸位置877（例えば、G877R） ^{5,6}
アミノ酸位置893（例えば、A893V） ^{5,7}
アミノ酸位置901（例えば、S901R） ^{1,7}
アミノ酸位置903（例えば、V903G） ^{5,7}
△ アミノ酸位置919 ^{1,2}
アミノ酸位置928（例えば、R928X） ^{1,5,21}
アミノ酸位置930（例えば、K930Efs*79 ¹⁰ 、K930Efs*49 ^{2,6} ）
アミノ酸位置948（例えば、R948C） ^{7,26}
アミノ酸位置979（例えば、N979D） ⁷
アミノ酸位置982（例えば、G982R） ^{2,7}
アミノ酸位置444および982（例えば、V444A+G982R） ^{3,8}
アミノ酸位置1001（例えば、R1001R） ⁹
アミノ酸位置1003（例えば、G1003R） ^{2,1}
アミノ酸位置1004（例えば、G1004D） ^{2,7}
アミノ酸位置1027（例えば、S1027R） ^{2,6}
アミノ酸位置1028（例えば、A1028A） ^{1,0}
アミノ酸位置1032（例えば、G1032R） ^{1,2}
アミノ酸位置1041（例えば、Y1041X） ⁹
アミノ酸位置1050（例えば、R1050C） ^{5,7}
アミノ酸位置1053（例えば、Q1053X） ^{5,7}
アミノ酸位置1055（例えば、L1055P） ^{3,6}
アミノ酸位置1057（例えば、R1057X） ²
アミノ酸位置1058（例えば、Q1058Hfs*38 ⁹ 、 Q1058fs*38 ^{1,7} ）
アミノ酸位置1061（例えば、I1061Vfs*34） ⁹

10

20

30

40

50

アミノ酸位置1083 (例えば、C1083Y) ⁴⁷
アミノ酸位置1090 (例えば、R1090X) ²
アミノ酸位置1099 (例えば、L1099Lfs*38) ²⁶
アミノ酸位置1100 (例えば、S1100Qfs*38) ¹³
アミノ酸位置1110 (例えば、A1110E) ⁷
アミノ酸位置1116 (例えば、G1116R ⁷ 、G1116F ^{9,17} 、G1116E ³⁶)
アミノ酸位置1128 (例えば、R1128C) ^{7,13}
アミノ酸位置1131 (例えば、D1131V) ²⁷
アミノ酸位置1144 (例えば、S1144R) ⁷
アミノ酸位置1153 (例えば、R1153C ^{2,7} 、R1153H ^{7,26})
アミノ酸位置1154 (例えば、S1154P) ⁷
アミノ酸位置1173 (例えば、N1173D) ⁵⁷
アミノ酸位置1192 (例えば、A1192Efs*50) ⁹
アミノ酸位置1198 (例えば、H1198R) ²⁷
アミノ酸位置1210 (例えば、T1210P ⁷ 、T1210F ⁵⁷)
アミノ酸位置1211 (例えば、N1211D) ⁷
アミノ酸位置1212 (例えば、V1212F) ³⁶
アミノ酸位置1231 (例えば、R1231W ⁷ 、R1223Q ⁷)
アミノ酸位置1232 (例えば、A1232D) ¹⁷
アミノ酸位置1235 (例えば、R1235X) ¹²
アミノ酸位置1242 (例えば、L1242I) ⁷
アミノ酸位置1256 (例えば、T1256fs*1296) ⁸³
アミノ酸位置1268 (例えば、R1268Q) ^{2,7}
アミノ酸位置1302 (例えば、E1302X) ⁵⁷
アミノ酸位置1311 (例えば、Y1311X) ⁵⁷
アミノ酸位置1316 (例えば、T1316Lfs*64) ¹⁵
イントロン4 ((+3)A>C) ¹
スプライス部位変異IVS7+1G>A ¹¹
IVS8+1G>C ⁷⁶
スプライス部位変異IVS9+1G>T ¹¹
スプライス部位変異IVS13del-13^-8 ¹⁴
スプライス部位変異IVS16-8T>G ¹⁴
スプライス部位変異IVS18+1G>A ¹⁴

10

20

30

40

50

スプライス部位変異IVS19+2T>C ¹⁴
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
推定スプライス変異1198-1G>C ¹⁷
推定スプライス変異1810-3C>G ¹⁷
推定スプライス変異2178+1G>A ¹⁷
推定スプライス変異2344-1G>T ¹⁷
推定スプライス変異3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c.-24C>A ⁷⁸
c.76 13 G>T ⁹
c.77-19T>A ⁵²
c.90_93delGAAA ¹⁸
c.124G>A ⁶⁹
c.150 +3 A>C ¹⁰
c.249_250insT ¹⁸
c.611+1G>A ⁸¹
c.611+4A>G ³⁶
c.612-15_-6del110bp ⁵⁵
c.625A>C ³¹
c.627+5G>T ³¹
c.625A>C/ c.627+5G>T ³¹
c.886C>T ³¹
c.890A>G ⁵⁹
c.908+1G>A ⁵⁷
c.908+5G>A ⁵⁵
c.908delG ⁵⁹
1273 1bp欠失 ⁹¹
c.1084-2A>G ⁵⁷
c.1445A>G ⁵⁹
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ⁵⁹
1939delA ¹¹
c.2081T>A ³¹
2098delA ¹⁶

10

20

30

40

50

c. 2343+1 G>T ⁸⁰
c. 2178+1G>T ³⁶
c. 2417G>A ⁷⁸
c. 2620C>T ³²
c. 2815-8A>G ⁵⁵
c. 3003A>G ³⁷
c. 3213 +4 A>G ^{9, 37}
c. 3213 +5 G>A ⁹
c. 3268C>T ⁷⁵
c. 3382C>T ⁷⁵
c. 3765 (+1 +5) del ¹⁵⁴²
c. 3767-3768insC ⁶
1145delC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²

10

20

△ 「X」 への変異は早期終止コドンを表す

【0040】

表 4 および 5 についての参考資料

¹ Noe et al., J Hepatol. 2005, vol. 43 (3), p. 536-543.

² Lam et al., Am J Physiol Cell Physiol. 2007, vol. 293 (5), p. C1709-16.

³ Stindt et al., Liver Int. 2013, vol. 33 (10), p. 1527-1735.

⁴ Gao et al., Shandong Yiyao 2012, vol. 52 (10), p. 14-16.

⁵ Strautnieks et al., Gastroenterology. 2008, vol. 134 (4), p. 1203-1214.

⁶ Kagawa et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008, vol. 294 (1), p. G58-67.

⁷ Byrne et al., Hepatology. 2009, vol. 49 (2), p. 553-567.

⁸ Chen et al., J Pediatr. 2008, vol. 153 (6), p. 825-832.

⁹ Davit-Spraul et al., Hepatology 2010, vol. 51 (5), p. 1645-1655.

¹⁰ Droge et al., Sci Rep. 2016, vol. 6:24827.

¹¹ Lang et al., Pharmacogenet Genomics. 2007, vol. 17 (1), p. 47-60.

¹² Ellinger et al., World J Gastroenterol. 2017, vol. 23 (29), p. :5295-5303.

30

40

50

- 13 Vitale et al., J Gastroenterol. 2018, vol. 53 (8), p. 945–958.
- 14 Knisely et al., Hepatology. 2006, vol. 44 (2), p. 478–86.
- 15 Ellis et al., Hepatology. 2018, vol. 67 (4), p. 1531–1545.
- 16 Lam et al., J Hepatol. 2006, vol. 44 (1), p. 240–242.
- 17 Varma et al., Hepatology 2015, vol. 62 (1), p. 198–206. 10
- 18 Treepongkaruna et al., World J Gastroenterol. 2009, vol. 15 (34), p. 4339–4342.
- 19 Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17 (2); e43500.
- 20 Hayashi et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46 (2), p. 192–200.
- 21 Guorui et al., Linchuang Erke Zazhi 2013, vol. 31 (10), 905–909.
- 22 van Mil et al., Gastroenterology. 2004, vol. 127 (2), p. 379–384. 20
- 23 Anzivino et al., Dig Liver Dis. 2013, vol. 45 (3), p. 226–232.
- 24 Park et al., World J Gastroenterol. 2016, vol. 22 (20), p. 4901–4907.
- 25 Imagawa et al., J Hum Genet. 2018, vol. 63 (5), p. 569–577.
- 26 Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10 (12): e0145021.
- 27 Hu et al., Mol Med Rep. 2014, vol. 10 (3), p. 1264–1274. 30
- 28 Lang et al., Drug Metab Dispos. 2006, vol. 34 (9), p. 1582–1599.
- 29 Masahata et al., Transplant Proc. 2016, vol. 48 (9), p. 3156–3162.
- 30 Holz et al., Hepatol Commun. 2018, vol. 2 (2), p. 152–154.
- 31 Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, p. S180. Abstract Number: OP284.
- 32 Francalanci et al., Laboratory Investigation 2011, vol. 91, Supp. SUPPL. 1, pp. 360A. Abstract Number: 1526. 40
- 33 Francalanci et al., Digestive and Liver Disease 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 1, pp. S16. Abstract Number: T.N. 5.
- 34 Shah et al., J Pediatr Genet. 2017, vol. 6 (2), p. 126–127.
- 35 Gao et al., Hepatitis Monthly 2017, vol. 17 (10), e55087/1–e55087/6.
- 36 Evason et al., Am J Surg Pathol. 2011, 50

vol. 35 (5), p. 687–696.

³⁷ Davit-Spraul et al., Mol Genet Metab. 2014, vol. 113 (3), p. 225–229.

³⁸ Maggiore et al., J Hepatol. 2010, vol. 53 (5), p. 981–6.

³⁹ McKay et al., Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2

⁴⁰ Liu et al., Pediatr Int. 2013, vol. 55 (2), p. 138–144.

⁴¹ Waisbourd-Zinman et al., Ann Hepatol. 2017, vol. 16 (3), p. 465–468.

⁴² Griffin, et al., Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2016, vol. 2016. Abstract Number: A200. Meeting Info: 2016 Canadian Digestive Diseases Week, CDDW 2016. Montreal, QC, United States. 26 Feb 2016–29 Feb 2016

⁴³ Qiu et al., Hepatology 2017, vol. 65 (5), p. 1655–1669.

⁴⁴ Imagawa et al., Sci Rep. 2017, 7:41806.

⁴⁵ Kang et al., J Pathol Transl Med. 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]

⁴⁶ Takahashi et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007, vol. 19 (11), p. 942–6.

⁴⁷ Shimizu et al., Am J Transplant. 2011, vol. 11 (2), p. 394–398.

⁴⁸ Krawczyk et al., Ann Hepatol. 2012, vol. 11 (5), p. 710–744.

⁴⁹ Sharma et al., BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18 (1), p. 107.

⁵⁰ Sattler et al., Journal of Hepatology 2017, vol. 66, No. 1, Suppl. S, pp. S177. Meeting Info.: International Liver Congress / 52nd Annual Meeting of the European–Association–for–the–Study–of–the–Liver. Amsterdam, NETHERLANDS. April 19 –23, 2017. European Assoc Study Liver.

⁵¹ Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44 (4), p. 453–458.

⁵² Sciveres. Digestive and Liver Disease 2010, vol. 42, Suppl. SUPPL. 5, pp. S329. Abstract Number: CO18. Meeting Info: 17th National Congress SIGENP. Pescara, Italy. 07 Oct 2010–09 Oct 2010

⁵³ Sohn et al., Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019, vol. 22 (2), p. 201–206.

⁵⁴ Ho et al., Pharmacogenet Genomics. 2010, vol. 20 (1), p. 45–57.

10

20

30

40

50

- ⁵⁵ Wang et al., *Hepatol Res.* 2018, vol. 48 (7), p. 574–584.
- ⁵⁶ Shaprio et al., *J Hum Genet.* 2010, vol. 55 (5), p. 308–313.
- ⁵⁷ Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- ⁵⁸ Stolz et al., *Aliment Pharmacol Ther.* 2019, vol. 49 (9), p. 1195–1204. 10
- ⁵⁹ Jankowska et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014, vol. 58 (1), p. 92–95.
- ⁶⁰ Kim. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016, vol. 62, Suppl. SUPPL. 1, pp. 620. Abstract Number: H-P-045. Meeting Info: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens, Greece. 25 May 2016–28 May 2016. 20
- ⁶¹ Pauli-Magnus et al., *Hepatology* 2003, vol. 38, No. 4 Suppl. 1, pp. 518A. print. Meeting Info.: 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA, USA. October 24–28, 2003. American Association for the Study of Liver Diseases.
- ⁶² Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Suppl. Supplement 1, p. S362. Abstract Number: PP0347. Meeting Info: 26th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2017. Shanghai, China. 15 Feb 2017–19 Feb 2017. 30
- ⁶³ Rumbo et al., *Transplantation* 2018, vol. 102, No. 7, Suppl. Supplement 1, pp. S848. Abstract Number: P.752. Meeting Info: 27th International Congress of The Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, Spain. 30 Jun 2018–05 Jul 2018. 40
- ⁶⁴ Lee et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017, vol. 20 (2), p. 114–123.
- ⁶⁵ Sherref et al., *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013, vol. 33, No. 8, pp. 1266–1270.
- ⁶⁶ Blackmore et al., *J Clin Exp Hepatol.* 2013, vol. 3 (2), p. 159–161.
- ⁶⁷ Matte et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51 (4), p. 488–493. 50

- 68 Lin et al., Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2018, vol. 20 (9), p. 758–764.
- 69 Harmanci et al., Experimental and Clinical Transplantation 2015, vol. 13, Suppl. SUPPL. 2, pp. 76. Abstract Number: P62. Meeting Info: 1st Congress of the Turkic World Transplantation Society. Astana, Kazakhstan. 20 May 2015–22 May 2015.
- 70 Herbst et al., Mol Cell Probes. 2015, vol. 29 (5), p. 291–298. 10
- 71 Moghadamrad et al., Hepatology. 2013, vol. 57 (6), p. 2539–2541.
- 72 Holz et al., Zeitschrift fur Gastroenterologie 2016, vol. 54, No. 8. Abstract Number: KV275. Meeting Info: Viszeralmedizin 2016, 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fur Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie – 10. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft fur Allgemein- und Viszeralchirurgie. Hamburg, Germany. 21 Sep 2016–24 Sep 2016. 20
- 73 Wang et al., PLoS One. 2016; vol. 11 (4): e0153114.
- 74 Hao et al., International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2017, vol. 10 (3), p. 3480–3487.
- 75 Arnell et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51 (4), p. 494–499.
- 76 Sharma et al., Indian Journal of Gastroenterology 2017, vol. 36, No. 1, Suppl. Supplement 1, pp. A99. Abstract Number: M-20. Meeting Info: 58th Annual Conference of the Indian Society of Gastroenterology, ISGCON 2017. Bhubaneswar, India. 14 Dec 2017–17 Dec 2017. 30
- 77 Beausejour et al., Can J Gastroenterol. 2011, vol. 25 (6), p. 311–314.
- 78 Imagawa et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016, vol. 63, Suppl. Supplement 2, pp. S51. Abstract Number: 166. Meeting Info: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016. Montreal, QC, Canada. 05 Oct 2016–08 Oct 2016. 40
- 79 Peng et al., Zhonghua er ke za zhi (Chinese journal of pediatrics) 2018, vol. 56, No. 6, pp. 440–444.
- 80 Tibesar et al., Case Rep Pediatr. 2014, vol. 2014: 185923. 50

⁸¹ Ng et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018, vol. 66, Supp. Supplement 2, pp. 860. Abstract Number: H-P-127. Meeting Info: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Geneva, Switzerland. 09 May 2018-12 May 2018.

⁸² Wong et al., Clin Chem. 2008, vol. 54 (7), p. 1141-1148.

⁸³ Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43 (2), p. 342-357.

⁸⁴ Jericho et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 60, vol. 3, p. 368-374.

⁸⁵ Scheimann et al., Gastroenterology 2007, vol. 132, No. 4, Suppl. 2, pp. A452. Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/108th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Washington, DC, USA. May 19 -24, 2007. Amer Gastroenterol Assoc; Amer Assoc Study Liver Dis; Amer Soc Gastrointestinal Endoscopy; Soc Surg Alimentary Tract.

⁸⁶ Jaquotot-Haerranz et al., Rev Esp Enferm Dig. 2013, vol. 105 (1), p. 52-54.

⁸⁷ Khosla et al., American Journal of Gastroenterology 2015, vol. 110, No. Suppl. 1, pp. S397. Meeting Info.: 80th Annual Scientific Meeting of the American-College-of-Gastroenterology. Honolulu, HI, USA. October 16-21, 2015.

⁸⁸ Droge et al., J Hepatol. 2017, vol. 67 (6), p. 1253-1264.

⁸⁹ Liu et al., Liver International 2010, vol. 30 (6), p. 809-815.

⁹⁰ Chen et al., Journal of Pediatrics 2002, vol. 140 (1), p. 119-124.

⁹¹ 米国特許第9, 295, 677号

【0041】

幾つかの実施形態において、ABCB11の変異は、A167T、G238V、V284L、E297G、R470Q、R470X、D482G、R487H、A570T、N591S、A865V、G982R、R1153C、およびR1268Qから選択される。

【0042】

提供されるのは、対象がPFICに関連する変異（例えば、ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4またはMyo5b変異）を有するかどうかを決定するために、対象から得られた試料でアッセイを実施すること、およびPFICに関連する変異を有すると決定された対象に、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の治療的有効量を投与すること（例えば、特異的にまたは選択的に投与すること）、を含

10

20

30

40

50

む、対象におけるP F I C（例えば、P F I C－1およびP F I C－2）を処置する方法である。幾つかの実施形態において、変異は、A T P 8 B 1またはA B C B 1 1変異である。例えば、表1～4のいずれか1つで提供される変異。幾つかの実施形態において、A T P 8 B 1中の変異は、L 1 2 7 P、G 3 0 8 V、T 4 5 6 M、D 5 5 4 N、F 5 2 9 d e l、I 6 6 1 T、E 6 6 5 X、R 9 3 0 X、R 9 5 2 X、R 1 0 1 4 X、およびG 1 0 4 0 Rから選択される。幾つかの実施形態において、A B C B 1 1中の変異は、A 1 6 7 T、G 2 3 8 V、V 2 8 4 L、E 2 9 7 G、R 4 7 0 Q、R 4 7 0 X、D 4 8 2 G、R 4 8 7 H、A 5 7 0 T、N 5 9 1 S、A 8 6 5 V、G 9 8 2 R、R 1 1 5 3 C、およびR 1 2 6 8 Qから選択される。

【0043】

同じく提供されるのは、それを必要とする対象においてP F I C（例えば、P F I C－1およびP F I C－2）を処置するための方法であり、方法は、（a）対象においてP F I Cに関連する変異（例えば、A T P 8 B 1、A B C B 1 1、A B C B 4、T J P 2、N R 1 H 4またはM y o 5 b変異）を検出すること、および（b）式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の治療的有効量を対象に投与すること、を含む。幾つかの実施形態において、P F I Cを処置するための方法は、P F I Cに関連する変異（例えば、A T P 8 B 1、A B C B 1 1、A B C B 4、T J P 2、N R 1 H 4またはM y o 5 b変異）を有する対象に、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の治療的有効量を投与することを含み得る。幾つかの実施形態において、変異は、A T P 8 B 1またはA B C B 1 1変異である。例えば、表1～4のいずれか1つで提供される変異。幾つかの実施形態において、A T P 8 B 1中の変異は、L 1 2 7 P、G 3 0 8 V、T 4 5 6 M、D 5 5 4 N、F 5 2 9 d e l、I 6 6 1 T、E 6 6 5 X、R 9 3 0 X、R 9 5 2 X、R 1 0 1 4 X、およびG 1 0 4 0 Rから選択される。幾つかの実施形態において、A B C B 1 1中の変異は、A 1 6 7 T、G 2 3 8 V、V 2 8 4 L、E 2 9 7 G、R 4 7 0 Q、R 4 7 0 X、D 4 8 2 G、R 4 8 7 H、A 5 7 0 T、N 5 9 1 S、A 8 6 5 V、G 9 8 2 R、R 1 1 5 3 C、およびR 1 2 6 8 Qから選択される。

【0044】

幾つかの実施形態において、対象は、次世代シーケンシング（N G S）を含む任意の当該技術分野で認識された検査の利用を通して、対象において、または対象からの生検試料において、P F I Cに関連する変異を有すると決定される。幾つかの実施形態において、対象は、対象においてもしくは対象からの生検試料においてP F I Cに関連する変異を有することを同定するための規制当局認可の、例えばF D A認可の検査もしくはアッセイを利用して、または本明細書に記載されたアッセイの非限定的例のいずれかを実施することにより、P F I Cに関連する変異を有すると決定される。P F I Cを診断する追加的方法は、全体として参照により本明細書に組み入れられる、G u n a y d i n , M . e t a l . , H e p a t M e d . 2 0 1 8 , v o l . 1 0 , p . 9 5 - 1 0 4に記載される。

【0045】

幾つかの実施形態において、P F I C（例えば、P F I C－1およびP F I C－2）の処置は、対象における血清胆汁酸のレベルを低下させる。幾つかの実施形態において、血清胆汁酸のレベルは、例えば、E L I S A酵素アッセイ、またはD a n e s e e t a l . , P L o S O n e . 2 0 1 7 , v o l . 1 2 (6) : e 0 1 7 9 2 0 0に記載された通りの総胆汁酸の測定のためのアッセイにより決定され、上記文献は、全体として参照により本明細書に組み入れられる。幾つかの実施形態において、血清胆汁酸レベルは、例えば式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前の血清胆汁酸レベルの10%～40%、20%～50%、30%～60%、40%～70%、50%～80%、または90%より多く減少し得る。幾つかの実施形態において、P F I Cの処置は、そう痒症の処置を含む。

【0046】

L B A Tは肝細胞上で発現されるため、L B A TおよびA S B T / L B A T二重阻害物

10

20

30

40

50

質は、血中で少なくとも幾らかの生物学的利用性および遊離画分を有する必要がある。L B A T 阻害化合物は腸から肝臓まで生存することを必要とするだけであるため、そのような化合物の相対的に低い全身暴露で充分であり、それにより身体の残り部分での任意の副作用の潜在的リスクを最小限にする、と予測される。L B A T および A S B T の阻害は、肝内胆汁酸濃度を低下させることにおいて少なくとも追加的効果を有すると予測される。A S B T / L B A T 二重阻害剤は、A S B T 阻害剤で観察されることのある下痢を誘発することなく、胆汁酸レベルを低減することを可能にし得ることもまた、予測される。

【0047】

高いL B A T 阻害効力および十分な生物学的利用性を有する化合物は、肝炎の処置に特に適すると予測される。A S B T / L B A T の二重阻害効力および十分な生物学的利用性を有する化合物は、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）の処置に特に適すると予測される。

【0048】

N A S H は、アルコール性肝疾患に似ているがアルコールをほとんど、または全く摂取しない人々に起こる、一般的で重篤な慢性肝疾患である。N A S H 患者では、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）または脂肪症としても知られる肝臓での脂肪蓄積、ならびに高L D L コレステロールおよびインスリン抵抗性などの他の要因が、肝臓での慢性炎症を誘発し、線維化および肝硬変として知られる進行性の組織瘢痕化に、および最終的に肝不全および死亡をもたらす場合がある。N A S H の患者は、空腹状態（2.2～2.4倍のN A S H 増加）および食後の全ての時点で（1.7～2.2倍のN A S H 増加）健常対照よりも有意に高い総血清胆汁酸濃度を有することが見出された。これらは、タウリンーおよびグリシンーコンジュゲートされた一次および二次胆汁酸の増加により駆動される。N A S H の患者は、空腹時および食後の胆汁酸プロファイルにおいてより大きな変動性を呈した。これらの結果は、N A S H の患者は、より疎水性で細胞障害性の二次種を含む、胆汁酸へのより高い空腹時および食後の暴露を有することを示す。増加された胆汁酸暴露は、N A F L D およびN A S H の肝障害および病原性に関与する可能性がある（F e r s l e w e t a l . , D i g D i s S c i . 2015, vol. 60, p. 3318-3328）。それゆえ、A S B T および / またはL B A T 阻害は、N A S H の処置に有益である可能性がある。

【0049】

N A F L D は、過剰のアルコール消費、他の既知の肝疾患、または脂肪生成薬の長期使用を含む脂肪肝の二次的原因のない脂肪肝により特徴づけられる（C h a l a s a n i e t a l . , H e p a t o l o g y 2018, vol. 67 (1), p. 328-357）。N A F L D は、非アルコール性脂肪性肝（N A F L）と、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）に分類され得る。C h a l a s a n i らによれば、N A F L は、肝細胞バルーニングの形態での肝細胞障害のエビデンスのない5%以上の脂肪肝の存在として定義される。N A S H は、何らかの肝線維化の有無にかかわらず、5%以上の脂肪肝および肝障害（例えば、バルーニング）を伴う炎症の存在として定義される。N A S H はまた一般に、肝硬変、終末期肝疾患、および肝細胞癌に進行し得る肝臓炎症および肝線維化と関連づけられる。肝線維化は必ずしもN A S H に存在するわけではないが、線維化の重症度は、存在する場合、長期転帰につながり得る。

【0050】

対象がN A F L D を有するかどうか、およびもし有するならば、N A F L D がN A F L またはN A S H であるかどうかを識別することを含む、疾患の重症度を評定するおよび評価するために用いられるアプローチが多く存在する。幾つかの実施形態において、N A F L D の重症度は、N A S を用いて評定され得る。幾つかの実施形態において、N A F L D の処置は、N A S を用いて評定され得る。幾つかの実施形態において、N A S は、全体として参照により本明細書に組み入れられる、K l e i n e r e t a l . , H e p a t o l o g y . 2005, 41 (6) : 1313-1321に記載された通り決定され得る。例えば、K l e i n e r から適合された簡便化N A S スキームに関する表6を

参照されたい。

【表 6】

表 6 . 線維化ステージによる N A F L D 活性スコア (N A S) の例

特色	程度	スコア
脂肪症	<5%	0
	5-33%	1
	>33-66%	2
	>66%	3
小葉炎症	病巣なし	0
	<2 病巣/200x	1
	2-4 病巣/200x	2
	>4 病巣/200x	3
バルーニング変性	なし	0
	わずか	1
	多くの細胞/目立つバルーニング	2
線維化	なし	0
	類洞周囲または門脈周囲	1
	類洞周囲 & 門脈/門脈周囲	2
	架橋性線維化	3
	肝硬変	4

10

20

【0051】

幾つかの実施形態において、N A S は、例えば、全体として参照により本明細書に組み入れられる、米国特許出願公開第 2018/0140219 号に記載された通り、非侵襲的に決定される。幾つかの実施形態において、N A S は、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に対象からの試料について決定される。幾つかの実施形態において、N A S は、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間の間に、または投与期間の後に決定される。幾つかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に比較して、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間の間の、または投与期間の後でのより低い N A S は、N A F L D (例えば、N A S H) の処置を示す。例えば、N A S の 1、2、3、4、5、6 または 7 の減少は、N A F L D (例えば、N A S H) の処置を示す。幾つかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与に続く N A S は、7 以下である。幾つかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間中の N A S は、5 以下、4 以下、3 以下、または 2 以下である。幾つかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間中の N A S は、7 以下である。幾つかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間中の N A S は、5 以下、4 以下、3 以下、または 2 以下である。幾つかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間後の N A S は、5 以下、4 以下、3 以下、または 2 以下である。

30

40

【0052】

対象において N A S H を評定および評価する追加的アプローチは、脂肪肝 (例えば、肝

50

臓内の脂肪蓄積)；肝臓炎症；肝損傷、肝臓炎症、肝線維化、および／または肝硬変の1つまたは複数を示すバイオマーカ(例えば、血清マーカおよびパネル)の1つまたは複数を含む。NASHの生理学的指標のさらなる例は、肝臓の形態学、肝硬度、および対象の肝臓のサイズまたは重量を包含し得る。幾つかの実施形態において、対象中のNASHは、肝臓脂肪の蓄積、および肝臓損傷を示すバイオマーカの検出により証明される。例えば、血清フェリチンの上昇および血清自己抗体の低力価は、NASHの共通の特徴であり得る。

【0053】

幾つかの実施形態において、NASHを評定する方法としては、分光法によるまたは脂肪症を定量するためのプロトン密度脂肪率(MRI-PDF)によるいずれかの、磁気共鳴画像法、トランジエント・エラストグラフィー(FIBROSCAN(登録商標))、肝静脈圧較差(HVPG)、顕著な肝線維化および／または肝硬変を診断するためのMREによる肝硬度尺度、ならびに肝生検の組織学的特徴を評定することを含む。幾つかの実施形態において、磁気共鳴画像法は、脂肪性肝炎(NASH-MRI)、肝線維化(Fibro-MRI)、および脂肪症の1つまたは複数を検出するために用いられる。例えば、それぞれが全体として参照により本明細書に組み入れられる、米国特許出願公開第2016/146715号および同第2005/0215882号を参照されたい。

【0054】

幾つかの実施形態において、NASHの処置は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の1つまたは複数の用量の投与に続く対象における、NASHに関連する1つもしくは複数の症状の減少；脂肪肝の量の低減；NASの減少；肝臓炎症の減少；肝臓損傷、炎症、肝線維化、および／もしくは肝硬変の1つまたは複数を示すバイオマーカのレベルの低下；ならびに線維化および／もしくは硬変の低減、線維化および／もしくは硬変のさらなる進行の欠如、または線維化および／もしくは硬変の進行の緩徐化を包含し得る。

【0055】

幾つかの実施形態において、NASHの処置は、対象におけるNASHに関連する1つまたは複数の症状の減少を含む。例示的症状は、肝肥大、疲労、右上腹部の疼痛、腹部腫脹、皮膚表面直下の血管拡大、男性の乳房肥大、脾臓肥大、手掌紅斑、黄疸、およびそう痒症の1つまたは複数を含む。幾つかの実施形態において、対象は、無症状である。幾つかの実施形態において、対象の総体重は、増加しない。幾つかの実施形態において、対象の総体重は、減少する。幾つかの実施形態において、対象のボディーマス指数(BMI)は、上昇しない。幾つかの実施形態において、対象のボディーマス指数(BMI)は、低下する。幾つかの実施形態において、対象のウエストとヒップ(WTH)の比は、上昇しない。幾つかの実施形態において、対象のウエストとヒップ(WTH)の比は、低下する。

【0056】

幾つかの実施形態において、NASHの処置は、脂肪肝を測定することにより評定され得る。幾つかの実施形態において、NASHの処置は、本明細書に記載された通り、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与に続く脂肪肝の低減を含む。幾つかの実施形態において、脂肪肝は、超音波検査、コンピュータ断層撮影(CT)、磁気共鳴画像法、磁気共鳴分光法(MRS)、磁気共鳴エラストグラフィー(MRE)、トランジエント・エラストグラフィー(TE)(例えば、FIBROSCAN(登録商標))、肝臓のサイズもしくは重量の測定、または肝生検からなる群から選択される1つまたは複数の方法により決定される(例えば、それぞれ全体として参照により本明細書に組み入れられる、Di Lascio et al., *Ultrasound Med Biol.* 2018, vol. 44(8), p. 1585-1596; Lv et al., *J Clin Transl Hepatol.* 2018, vol. 6(2), p. 217-221; Reeder et al., *J Magn Reson Imaging.* 2011, vol. 34(4), spcone; および de Ledin

10

20

30

40

50

ghen V, et al., J Gastroenterol Hepatol. 2016, vol. 31 (4), p. 848-855 参照)。NASHと診断された対象は、約5%より大きな脂肪肝、例えば、約5%～約25%より大きく、約25%～約45%、約45%～約65%、または約65%より大きな脂肪肝を有し得る。幾つかの実施形態において、約5%より大きく約33%までの脂肪肝を有する対象は、ステージ1の脂肪肝を有し、約33%～約66%の脂肪肝を有する対象は、ステージ2の脂肪肝を有し、約66%より大きな脂肪肝を有する対象は、ステージ3の脂肪肝を有する。

【0057】

幾つかの実施形態において、脂肪肝の量は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に決定される。幾つかの実施形態において、脂肪肝の量は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間中に、または投与期間後に決定される。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に比較した、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間中のまたは投与期間後の脂肪肝の量の低減は、NASHの処置を示す。例えば、約1%～約50%、約25%～約75%、または約50%～約100%の脂肪肝の量における低減は、NASHの処置を示す。幾つかの実施形態において、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%の脂肪肝の量における低減は、NASHの処置を示す。

【0058】

幾つかの実施形態において、肝臓の炎症の存在は、肝臓の炎症を示すバイオマーカおよび対象からの肝生検試料(複数可)からなる群から選択される1つまたは複数の方法により決定される。幾つかの実施形態において、肝臓の炎症の重症度は、対象からの肝生検試料(複数可)から決定される。例えば肝生検試料中の肝臓の炎症は、それぞれが全体として参照により本明細書に組み入れられる、Kleiner et al., Hepatology 2005, vol. 41 (6), p. 1313-1321およびBrun et al., Am J Gastroenterol 1999, vol. 94, p. 2467-2474に記載される通り評定され得る。幾つかの実施形態において、肝臓の炎症の重症度は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に決定される。幾つかの実施形態において、肝臓の炎症の重症度は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間中に、または投与期間後に決定される。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に比較した、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間中のまたは投与期間後の肝臓の炎症の重症度の低下は、NASHの処置を示す。例えば、約1%～約50%、約25%～約75%、または約50%～約100%の肝臓の炎症の重症度における低下は、NASHの処置を示す。幾つかの実施形態において、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%の肝臓の炎症の重症度における低下は、NASHの処置を示す。

【0059】

幾つかの実施形態において、NASHの処置は、線維化および／または硬変の処置、例えば、線維化の重症度の低下、線維化および／もしくは硬変のさらなる進行の欠如、または線維化および／もしくは硬変の進行の緩徐化を含む。幾つかの実施形態において、線維化および／または硬変の存在は、トランシエント・エラストグラフィ(FIBROSCAN(登録商標))、肝線維化の非侵襲性マーカ、および肝生検の組織学的特徴からなる群から選択される1つまたは複数の方法により決定される。幾つかの実施形態において、線維化の重症度(例えば、ステージ)は、トランシエント・エラストグラフィ(FIBROSCAN(登録商標))、線維化スコアリングシステム、肝線維化のバイオマーカ(例えば、非侵襲性バイオマーカ)、および肝静脈圧較差(HVPG)からなる群から選択される1つまたは複数の方法により決定される。線維化スコアリングシステムの非限定的

例としては、NAFLD線維化スコアリングシステム（例えば、Angulo et al., Hepatology 2007, vol. 45 (4), p. 846-54 参照）、Brunt et al., Am. J. Gastroenterol. 1999, vol. 94, p. 2467-2474における線維化スコアリングシステム、Kleiner et al., Hepatology 2005, vol. 41 (6), p. 1313-1321における線維化スコアリングシステム、およびISHAK線維化スコアリングシステム（Ishak et al., J. Hepatol. 1995, vol. 22, p. 696-699 参照）が挙げられ、それらの参考資料のそれぞれの内容は、全体として参照により本明細書に組み入れられる。
【0060】

幾つかの実施形態において、線維化の重症度は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に決定される。幾つかの実施形態において、線維化の重症度は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間中に、または投与期間後に決定される。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に比較した、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間中のまたは投与期間後の線維化の重症度の低下は、NASHの処置を示す。幾つかの実施形態において、線維化の重症度の低下、線維化および／もしくは硬変のさらなる進行の欠如、または線維化および／もしくは硬変の進行の緩徐化は、NASHの処置を示す。幾つかの実施形態において、線維化の重症度は、本明細書に記載された線維化スコアリングシステムのいずれかなどのスコアリングシステムを利用して決定され、例えば、スコアは、線維化のステージ、例えばステージ0（線維化なし）、ステージ1、ステージ2、ステージ3およびステージ4（硬変）を示し得る（例えば、Kleiner et al. 参照）。幾つかの実施形態において、線維化のステージの低下は、線維化の重症度の低下である。例えば、1、2、3、または4ステージの低下は、線維化の重症度の低下である。幾つかの実施形態において、例えば、ステージ4からステージ3への、ステージ4からステージ2への、ステージ4からステージ1への、ステージ4からステージ0への、ステージ3からステージ2への、ステージ3からステージ1への、ステージ3からステージ0への、ステージ2からステージ1への、ステージ2からステージ0への、またはステージ1からステージ0への、ステージの低下は、NASHの処置を示す。幾つかの実施形態において、線維化のステージは、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に比較して、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与に続いて、ステージ4からステージ3に、ステージ4からステージ2に、ステージ4からステージ1に、ステージ4からステージ0に、ステージ3からステージ2に、ステージ3からステージ1に、ステージ3からステージ0に、ステージ2からステージ1に、ステージ2からステージ0に、またはステージ1からステージ0に低下する。幾つかの実施形態において、線維化のステージは、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に比較して、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与の期間中に、ステージ4からステージ3に、ステージ4からステージ2に、ステージ4からステージ1に、ステージ4からステージ0に、ステージ3からステージ2に、ステージ3からステージ1に、ステージ3からステージ0に、ステージ2からステージ1に、ステージ2からステージ0に、またはステージ1からステージ0に低下する。幾つかの実施形態において、線維化のステージは、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に比較して、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与の期間の後に、ステージ4からステージ3に、ステージ4からステージ2に、ステージ4からステージ1に、ステージ4からステージ0に、ステージ3からステージ2に、ステージ3からステージ1に、ステージ3からステージ0に、ステージ2からステージ1に、ステージ2からステージ0に、またはステージ1からステージ0に低下する。

【0061】

幾つかの実施形態において、NASHの存在は、肝臓損傷、炎症、肝線維化、および／もしくは肝硬変の1つもしくは複数を示す1つもしくは複数のバイオマーカー、またはそれ

10

20

30

40

50

らのスコアリングシステムにより決定される。幾つかの実施形態において、NASHの重症度は、肝臓損傷、炎症、肝線維化、および／もしくは肝硬変の1つもしくは複数を示すバイオマーカ、またはそれらのスコアリングシステムにより決定される。バイオマーカのレベルは、例えば、バイオマーカをコードする遺伝子もしくはmRNA、および／またはバイオマーカのペプチドもしくはタンパク質の発現レベルを測定する、定量する、およびモニタリングすることにより決定され得る。肝臓損傷、炎症、肝線維化、および／もしくは肝硬変の1つもしくは複数を示すバイオマーカ、ならびに／またはそれらのスコアリングシステムの非限定的例としては、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）／血小板比指数（APRI）；アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）／アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）比（AAR）；APRI、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）レベルおよび対象の年齢に基づくFIB-4スコア（例えば、全体として参照により本明細書に組み入れられる、McPherson et al., Gut 2010, vol. 59 (9), p. 1265-9 参照）；ヒアルロン酸；炎症促進性サイトカイン；肝臓での線維化および壊死性炎症性活性の尺度を生成するための対象の年齢および性別と組み合わせた、α2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポタンパク質A1、ビリルビン、ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ（GGT）からなるバイオマーカのパネル（例えば、FIBROTEST（登録商標）、FIBROSURE（登録商標））；対象の年齢および性別と組み合わせたビリルビン、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、ヒアルロン酸、α2-マクログロブリンからなるバイオマーカのパネル（例えば、HEPASCORE（登録商標）；例えば、Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51 (10), p. 1867-1873 参照））ならびにメタロプロテアーゼ-1、ヒアルロン酸およびα2-マクログロブリンの組織阻害剤からなるバイオマーカのパネル（例えば、FIBROSPECT（登録商標））；メタロプロテアーゼ1（TIMP-1）、III型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド（PIIINP）およびヒアルロン酸（HA）からなるバイオマーカのパネル（例えば、強化肝線維症（ELF）スコア、例えば全体として参照により本明細書に組み入れられる、Lichtinghagen R, et al., J Hepatol. 2013 Aug; 59 (2): 236-42 参照）が挙げられる。幾つかの実施形態において、線維化の存在は、FIB-4スコア、肝臓での線維化および壊死性炎症性活性の尺度を生成するための対象の年齢および性別と組み合わせた、α2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポタンパク質A1、ビリルビン、ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ（GGT）からなるバイオマーカのパネル（例えば、FIBROTEST（登録商標）、FIBROSURE（登録商標））；対象の年齢および性別と組み合わせたビリルビン、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、ヒアルロン酸、α2-マクログロブリンからなるバイオマーカのパネル（例えば、HEPASCORE（登録商標）；例えば、Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51 (10), p. 1867-1873 参照））ならびにメタロプロテアーゼ-1、ヒアルロン酸およびα2-マクログロブリンの組織阻害剤からなるバイオマーカのパネル（例えば、FIBROSPECT（登録商標））；ならびにメタロプロテアーゼ1（TIMP-1）、III型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド（PIIINP）およびヒアルロン酸（HA）からなるバイオマーカのパネル（例えば、強化肝線維症（ELF）スコア）の1つまたは複数により決定される。幾つかの実施形態において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のレベルは、上昇しない。幾つかの実施形態において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のレベルは、低下する。幾つかの実施形態において、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のレベルは、上昇しない。幾つかの実施形態において、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のレベルは、低下する。幾つかの実施形態において、酵素の「レベル」は、例えば血液内の、酵素の濃度を指す。例えば、ASTまたはALTのレベルは、単位／Lとして表され得る。

【0062】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態において、線維化の重症度は、FIB-4スコア、肝臓での線維化および壊死性炎症性活性の尺度を生成するための対象の年齢および性別と組み合わせた、 α 2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポタンパク質A1、ビリルビン、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）からなるバイオマーカのパネル（例えば、FIBROTEST（登録商標）、FIBROSURE（登録商標））；対象の年齢および性別と組み合わせたビリルビン、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、ヒアルロン酸、 α 2-マクログロブリンからなるバイオマーカのパネル（例えば、HEPAScore（登録商標））；例えば、全体として参照により本明細書に組み入れられる、Adams et al., Clin. Chem. 2005, vol. 51 (10), p. 1867-1873参照））ならびにメタロプロテアーゼ-1、ヒアルロン酸および α 2-マクログロブリンの組織阻害剤からなるバイオマーカのパネル（例えば、FIBROSP-ECT（登録商標））；ならびにメタロプロテアーゼ1（TIMP-1）、III型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド（PIIINP）およびヒアルロン酸（HA）からなるバイオマーカのパネルからなる（例えば、強化肝線維症（ELF）スコア）の1つまたは複数により決定される。

10

【0063】

幾つかの実施形態において、肝臓の炎症は、肝臓の炎症のバイオマーカ、例えば炎症促進性サイトカインのレベルにより決定される。肝臓の炎症を示すバイオマーカの非限定的例としては、インターロイキン-（IL）6、インターロイキン-（IL）1 β 、腫瘍壊死因子（TNF）- α 、トランスフォーミング増殖因子（TGF）- β 、単球走化性タンパク質（MCP）-1、C-反応性タンパク質（CRP）、PAI-1、ならびにCol1a1、Col1a2、およびCol4a1などのコラーゲンアイソフォームが挙げられる（例えば、それぞれが全体として参照により本明細書に組み入れられる、Neuman et al., Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014, vol. 28 (11), p. 607-618および米国特許第9,872,844号参照）。肝臓の炎症はまた、マクロファージ浸潤の変化、例えばCD68発現レベルの変化を測定することにより、評価され得る。幾つかの実施形態において、肝臓の炎症は、インターロイキン-（IL）6、インターロイキン-（IL）1 β 、腫瘍壊死因子（TNF）- α 、トランスフォーミング増殖因子（TGF）- β 、単球走化性タンパク質（MCP）-1、およびC-反応性タンパク質（CRP）の1つまたは複数の血清レベルまたは循環レベルを測定するまたはモニタすることにより決定され得る。

20

30

【0064】

幾つかの実施形態において、肝臓損傷、炎症、肝線維症、および／または肝硬変の1つまたは複数を示す1つまたは複数のバイオマーカのレベルは、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前の対象からの試料について決定される。幾つかの実施形態において、肝臓損傷、炎症、肝線維症、および／または肝硬変の1つまたは複数を示す1つまたは複数のバイオマーカのレベルは、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前に比較した、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与期間中のまたは投与期間後の肝臓損傷、炎症、肝線維症、および／または肝硬変の1つまたは複数を示す1つまたは複数のバイオマーカのレベルの低下は、NASHの処置を示す。例えば、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%の肝臓損傷、炎症、肝線維症、および／または肝硬変の1つまたは複数を示す1つまたは複数のバイオマーカのレベルにおける低下は、NASHの処置を示す。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与に続く肝臓損傷、炎症、肝線維症、および／または肝硬

40

50

変の1つまたは複数を示す1つまたは複数のバイオマーカのレベルの低下は、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%である。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与の期間中の肝臓損傷、炎症、肝線維症、および／または肝硬変の1つまたは複数を示す1つまたは複数のバイオマーカのレベルは、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%である。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与の期間後の肝臓損傷、炎症、肝線維症、および／または肝硬変の1つまたは複数を示す1つまたは複数のバイオマーカのレベルは、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%である。

10

20

30

40

【0065】

幾つかの実施形態において、NASHの処置は、対象における血清胆汁酸のレベルを低下させる。幾つかの実施形態において、血清胆汁酸のレベルは、例えばELISA酵素アッセイ、または全体として参照により本明細書に組み入れられる、Danesse et al., PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200に記載された通りの総胆汁酸の測定のためのアッセイにより、決定される。幾つかの実施形態において、血清胆汁酸レベルは、例えば式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の投与前の血清胆汁酸レベルの10%~40%、20%~50%、30%~60%、40%~70%、50%~80%、または90%より多く低下され得る。幾つかの実施形態において、NASHは、胆汁うっ滞を伴うNASHである。胆汁うっ滞において、肝臓からの、胆汁酸を含む胆汁の放出が、遮断される。胆汁酸は、肝細胞損傷を引き起こす可能性があり(例えば、Perez MJ, Briz O. World J. Gastroenterol. 2009, vol. 15(14), p. 1677-1689参照)、おそらく線維化の進行をもたらすまたは増加させかつ肝細胞癌のリスクを増加させる(例えば、それぞれが全体として参照により本明細書に組み入れられる、Sorrentino P et al., Dig. Dis. Sci. 2005, vol. 50(6), p. 1130-1135およびSatapathy SK and Sanyal AJ. Semin. Liver Dis. 2015, vol. 35(3), p. 221-235参照)。幾つかの実施形態において、NASHの処置は、そう痒症の処置を含む。幾つかの実施形態において、胆汁うっ滞を伴うNASHの処置は、そう痒症の処置を含む。幾つかの実施形態において、胆汁うっ滞を伴うNASHの対象は、そう痒症を有する。

【0066】

NASHの例示的バイオマーカが、表7で提供される。

【表 7】

表 7. 例示的 N A S H バイオマーカ

肝線維化バイオマーカ

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) / 血小板比指数 (A P R I)

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) / アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) 比 (A A R)

F I B - 4 スコア¹

ヒアルロン酸

炎症促進性サイトカイン

肝臓での線維化および壊死性炎症性活性の尺度を生成するための対象の年齢および性別と組み合わせた、 α 2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポタンパク質 A 1、ビリルビン、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ (G G T) を含むパネル (例えば、F I B R O T E S T (登録商標)、F I B R O S U R E (登録商標))

対象の年齢および性別と組み合わせたビリルビン、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、ヒアルロン酸、 α 2-マクログロブリンを含むパネル (例えば、H E P A S C O R E (登録商標))²

メタロプロテアーゼ-1、ヒアルロン酸および α 2-マクログロブリンの組織阻害剤を含むパネル (例えば、F I B R O S P E C T (登録商標))

メタロプロテアーゼ 1 (T I M P - 1)、I I I 型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド (P I I I N P) およびヒアルロン酸 (H A) を含むパネル (例えば、強化肝線維症 (E L F) スコア³)

肝臓炎症バイオマーカ^{4, 5}

インターロイキン- (I L) 6

インターロイキン- (I L) 1 β 腫瘍壊死因子 (T N F) - α トランスフォーミング増殖因子 (T G F) - β

単球走化性タンパク質 (M C P) - 1

C-反応性タンパク質 (C R P)

P A I - 1

コラーゲンアイソフォーム (例えば、C o l 1 a 1、C o l 1 a 2、および C o l 4 a 1)

マクロファージ浸潤の変化 (例えば、C D 6 8 発現レベルの変化)

【0067】

表 7 についての参考資料

¹ M c P h e r s o n e t a l . , G u t . 2 0 1 0 , v o l . 5 9 (9) , p . 1 2 6 5 - 1 2 6 9 .

² A d a m s , e t a l . C l i n C h e m . 2 0 0 5 , v o l . 5 1 (1 0) , p . 1 8 6 7 - 1 8 7 3 .

³ L i c h t i n g h a g e n , e t a l . J H e p a t o l . 2 0 1 3 , v o l . 5 9 (2) , p . 2 3 6 - 2 4 2 .

⁴ N e u m a n , e t a l . C a n J G a s t r o e n t e r o l H e p a t o l . 2 0 1 4 , v o l . 2 8 (1 1) , p . 6 0 7 - 6 1 8 .

⁵ 米国特許第 9, 8 7 2, 8 4 4 号

【0068】

幾つかの式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、血漿中でより高い遊離画分を示し得る。幾つかの実施形態において、遊離画分は、約 0. 4 % を超えるなど、約 0. 6 % を超えるなど、約 0. 8 % を超えるなど、約 1. 0 % を超えるなど、約 1. 2 5

10

20

30

40

50

%を超えるなど、約 1.5 %を超えるなど、約 1.75 %を超えるなど、約 2.0 %を超えるなど、約 2.5 %を超えるなど、約 3 %を超えるなど、約 4 %を超えるなど、約 5 %を超えるなど、約 7.5 %を超えるなど、約 10 %を超えるなど、または約 20 %を超えるなど、約 0.2 %を超える。

【0069】

幾つかの式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、尿中に排泄され得る。幾つかの実施形態において、尿中に排泄される化合物の画分は、約 0.4 %を超えるなど、約 0.6 %を超えるなど、約 0.8 %を超えるなど、約 1.0 %を超えるなど、約 2 %を超えるなど、約 3 %を超えるなど、約 5 %を超えるなど、約 7.5 %を超えるなど、約 10 %、約 20 %を超えるなど、約 30 %を超えるなど、または約 50 %を超えるなど、約 0.2 %を超える。

10

【0070】

腸からの吸収に続いて、幾つかの式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、腸肝循環を介して循環され得る。幾つかの実施形態において、腸肝循環を介して循環される化合物の画分は、約 0.2 %を超えるなど、約 0.3 %を超えるなど、約 0.5 %を超えるなど、約 1.0 %を超えるなど、約 1.5 %を超えるなど、約 2 %を超えるなど、約 3 %を超えるなど、約 5 %を超えるなど、約 7 %を超えるなど、約 10 %を超えるなど、約 15 %を超えるなど、約 20 %を超えるなど、約 30 %を超えるなど、または約 50 %を超えるなど、約 0.1 %を超える。

20

【0071】

幾つかの式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、胆汁酸塩の腎排泄を引き起こし得る。幾つかの実施形態において、腎経路により排泄される循環胆汁酸の画分は、約 2 %を超えるなど、約 5 %を超えるなど、約 7 %を超えるなど、約 10 %を超えるなど、約 15 %を超えるなど、約 20 %を超えるなど、または約 25 %を超えるなど、約 1 %を超える。

【0072】

幾つかの式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、改善された、または最適な透過率を示し得る。透過率は、Caco2細胞で測定されてよく、値は、 cm/s での Papp (見かけ透過率) 値として与えられる。幾つかの実施形態において、透過率は、約 $0.2 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超えるなど、約 $0.4 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超えるなど、約 $0.7 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超えるなど、約 $1.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超えるなど、約 $2 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超えるなど、約 $3 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超えるなど、約 $5 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超えるなど、約 $7 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超えるなど、約 $10 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超えるなど、約 $15 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超えるなど、少なくとも約 $0.1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を超える。

30

【0073】

幾つかの式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、改善された、または最適な生物学的利用度を示し得る。幾つかの実施形態において、経口生物学的利用度は、約 7 %を超えるなど、約 10 %を超えるなど、約 15 %を超えるなど、約 20 %を超えるなど、約 30 %を超えるなど、約 40 %を超えるなど、約 50 %を超えるなど、約 60 %を超えるなど、約 70 %を超えるなど、または約 80 %を超えるなど、約 5 %を超える。他の実施形態において、経口生物学的利用度は、約 20 と約 80 %の間など、約 30 と約 70 %の間など、または約 40 と約 60 %の間など、約 10 と約 90 %の間である。

40

【0074】

幾つかの式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、腎臓中の関連する輸送体に対する基質であってよい。

【0075】

幾つかの式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、有害な胃腸への影響を引き起こさずに腸、肝臓、および血清中の胆汁酸の濃度を上昇させ得る。

【0076】

50

幾つかの式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、下痢などの胃腸障害を引き起こさずに肝臓中の胆汁酸の濃度を低下させ得る。

【0077】

本明細書で用いられる用語「処置」、「処置する」および「処置すること」は、本明細書に記載された通り、疾患もしくは障害、またはその1つもしくは複数の症状を回復させる、緩和する、症状の発生を遅延させる、または疾患もしくは障害の進行を阻害することを指す。幾つかの実施形態において、処置は、1つまたは複数の症状が発生した後に施されてよい。他の実施形態において、処置は、症状の不在下で施されてよい。例えば、処置は、症状の発生前に罹り易い個体に施されてよい（例えば、症状の履歴に照らして、および／または遺伝的もしくは他の易罹患性因子に照らして）。処置はまた、例えば再発を予防するために、または遅延させるために、症状が解消した後に継続されてもよい。

10

【0078】

本発明の化合物の適切な医薬的に許容できる塩は、例えば、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムまたはカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩）、アンモニウム塩、または生理学的に許容できるカチオンを与える有機塩基を含む塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス（2-ヒドロキシエチル）アミンでの塩などの、十分に酸性である本発明の化合物の塩基付加塩である。

【0079】

幾つかの式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、キラル中心および／または幾何異性体中心（E-およびZ-異性体）を有してよい。本発明はASBTおよび／またはLBAT阻害活性を保有する全てのそのような光学異性体、ジアステレオ異性体および幾何学的異性体を包含することが、理解されなければならない。本発明はまた、ASBTおよび／またはLBAT阻害活性を保有する、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容できる塩のあらゆる互変異性体形態を包含する。特定の式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、非溶媒和形態および溶媒和形態、例えば水和形態などで存在してよい。本発明はASBTおよび／またはLBAT阻害活性を保有する全てのそのような溶媒和形態を包含することが、理解されなければならない。

20

【0080】

別の態様において、本発明は、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容できる塩の治療的有效量と、1種または複数の医薬的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物に関する。賦形剤は、例えば充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤および滑剤を包含してよい。一般に、医薬組成物は、従来の賦形剤を用いて従来の手法で調製されてよい。

30

【0081】

適切な充填剤の例としては、リン酸二カルシウム二水和物、硫酸カルシウム、ラクトース（ラクトース二水和物など）、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、微結晶セルロース、乾燥デンプン、加水分解デンプン、およびアルファ化デンプンが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、充填剤は、マンニトールおよび／または微結晶セルロースである。

【0082】

適切な結合剤の例としては、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、糖（スクロース、グルコース、デキストロース、ラクトースおよびソルビトールなど）、ポリエチレングリコール、ワックス、天然および合成ゴム（アラビアゴムおよびトラガカントゴムなど）、アルギン酸ナトリウム、セルロース誘導体（ヒドロキシプロピルメチルセルロース（またはヒプロメロース）、ヒドロキシプロピルセルロースおよびエチルセルロースなど）、ならびに合成ポリマー（アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、ポリアクリル酸／ポリメタクリル酸コポリマー、ならびにポリビニルピロリドン（ポビドン）など）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）である。

40

50

【0083】

適切な崩壊剤の例としては、乾燥デンプン、加工デンプン（（部分）アルファ化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウムおよびカルボキシメチルデンプンナトリウムなど）、アルギン酸、セルロース誘導体（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セルロース、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）など）、ならびに架橋ポリマー（カルメロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムおよび架橋PVP（クロスポビドン）など）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである。

【0084】

適切な滑沢剤および滑剤の例としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、コロイドシリカ、水性二酸化ケイ素、合成ケイ酸マグネシウム、微粒酸化ケイ素、デンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、ホウ酸、酸化マグネシウム、ワックス（カルナウバワックスなど）、水添油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、および鉱物油が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、滑沢剤または滑剤は、ステアリン酸マグネシウムまたはコロイドシリカである。

【0085】

医薬組成物は、1つまたは複数のコーティング層で従来通りコートされてよい。式（I）の化合物もしくはその医薬的に許容できる塩の腸溶性コーティング層、または遅延もしくは標的化放出のためのコーティング層もまた、企図される。コーティング層は、1種または複数のコーティング剤を含んでよく、場合により可塑化剤および／または顔料（または色素）を含んでよい。

【0086】

適切なコーティング剤の例としては、セルロース系ポリマー（エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（またはヒプロメロース）、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、ビニル系ポリマー（ポリビニルアルコールなど）、ならびにアクリル酸およびその誘導体に基づくポリマー（アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、ポリアクリル酸／ポリメタクリル酸コポリマーなど）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、コーティング剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。他の実施形態において、コーティング剤は、ポリビニルアルコールである。

【0087】

適切な可塑化剤の例としては、クエン酸トリエチル、三酢酸グリセリル、クエン酸トリブチル、フタル酸ジエチル、クエン酸アセチルトリブチル、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチルおよびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、可塑化剤は、ポリエチレングリコールである。

【0088】

適切な顔料の例としては、二酸化チタン、酸化鉄（黄色、褐色、赤色または黒色酸化鉄など）および硫酸バリウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0089】

医薬組成物は、経口投与、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内および血管内注射を含む）、直腸投与の局所投与に適した形態であってよい。好ましい実施形態において、医薬組成物は、錠剤またはカプセルなどの、経口投与に適した形態である。

【0090】

治療的または防護的処置に必要とされる投与量は、投与経路、疾患の重症度、患者の年齢および体重、ならびに個々の患者に適正なレジメンおよび投与量レベルを決定する際に担当医により通常考慮される他の因子に依存するであろう。

【0091】

10

20

30

40

50

投与される化合物の量は、処置される患者によって変わり、1日あたり約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重～約 $50\text{mg}/\text{kg}$ 体重で変わってよい。錠剤またはカプセルなどの単位用量形態は通常、約1～約 100mg など、または約1～約 50mg など、または約1～約 20mg など、約1～約 250mg の有効成分、例えば約 2.5mg 、または約 5mg 、または約 10mg 、または約 15mg を含有する。日用量は、単回用量として投与され得るか、または1、2、3もしくはより多くの単位用量に分割され得る。胆汁酸モジュレータの経口投与される日用量は、約1～約 5mg 以内、より好ましくは約1～約 10mg 以内など、約1～約 15mg 以内など、または約1～約 20mg 以内など、好ましくは約 $0.1\sim$ 約 250mg 以内、より好ましくは約1～約 100mg 以内である。

【0092】

別の態様において、本発明は、薬品としての使用のための、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩に関する。本発明はまた、薬品としての、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の使用に関する。

【0093】

別の態様において、本発明は、本明細書に列挙された疾患のいずれかの処置または予防における使用のための、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩に関する。本発明はまた、本明細書に列挙された疾患のいずれかの処置または予防のための薬品の製造における、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の使用に関する。本発明はまた、男性などの対象において本明細書に列挙された疾患のいずれかを処置するまたは予防する方法に関し、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩の治療的有效量をそのような処置または予防を必要とする対象に投与することを含む。

【0094】

併用療法

本発明の一態様において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、1種、2種、3種、またはより多くの他の治療活性剤などの、少なくとも1種の他の治療活性剤と組み合わせて投与される。式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩と、少なくとも1種の他の治療活性剤は、同時に、連続で、または別個に投与されてよい。式(I)の化合物との組み合わせに適した治療活性剤としては、前述の病気、障害および疾患のいずれかの処置に有用な公知の活性剤が挙げられるが、それらに限定されない。

【0095】

一実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、別のASBT阻害剤と組み合わせて投与される。適切なASBT阻害剤は、WO93/16055号、WO94/18183号、WO94/18184号、WO96/05188号、WO96/08484号、WO96/16051号、WO97/33882号、WO98/03818号、WO98/07449号、WO98/40375号、WO99/35135号、WO99/64409号、WO99/64410号、WO00/47568号、WO00/61568号、WO00/38725号、WO00/38726号、WO00/38727号、WO00/38728号、WO00/38729号、WO01/66533号、WO01/68096号、WO02/32428号、WO02/50051号、WO03/020710号、WO03/022286号、WO03/022825号、WO03/022830号、WO03/061663号、WO03/091232号、WO03/106482号、WO2004/006899号、WO2004/076430号、WO2007/009655号、WO2007/009656号、WO2011/137135号、WO2019/234077号、WO2020/161216号、WO2020/161217号、ドイツ特許第19825804号、欧州特許第864582号、欧州特許第489423号、欧州特許第549967号、欧州特許第573848号、欧州特許第624593号、欧州特許第624594号、欧州特許第624595号、欧州特許第624596号、欧州特許第0864582号、欧州特許第1173205号、欧州特許第1535913号および欧州特許第3210977号に開示され、それらの文書の全ては、全体として参照により本明細書に組み入れられる。

10

20

30

40

50

【0096】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、コレセベラム、コレスチラミンまたはコレスチボールなどの胆汁酸結合剤（胆汁再封鎖剤、または樹脂とも称される）と組み合わせて投与される。そのような組み合わせの好ましい実施形態において、胆汁酸結合剤は、結腸放出用に配合される。そのような配合物の例は、例えばWO 2017/138877号、WO 2017/138878号、WO 2019/032026号およびWO 2019/032027号に開示され、それらの文書の全ては、全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【0097】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、シタグリブチン、ビルダグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネグリブチン、アログリブチン、トレラグリブチン、オマリグリブチン、エボグリブチン、ゴソグリブチン、およびデュトグリブチンなどのグリブチン類を含むDPP-IV阻害剤、またはそれらの医薬的に許容できる塩と組み合わせて投与される。

10

【0098】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ロスバスタチン、ベルバスタチンもしくはダルバスタチンなどのHMG CoAリダクターゼ阻害剤、またはそれらの医薬的に許容できる塩と組み合わせて投与される。

20

【0099】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、エゼチミブなどのコレステロール吸収阻害剤、またはその医薬的に許容できる塩と組み合わせて投与される。

【0100】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブリド、フェノフィブラート、ゲムフィロジル、ロニフィブラートおよびシンフィブラート（simfibrate）などのフィブラート類を含むPPARアルファアゴニスト、またはその医薬的に許容できる塩と組み合わせて投与される。

30

【0101】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンおよびロベグリタゾンなどのチアゾリジンジオン類を含むPPARガンマアゴニスト、またはその医薬的に許容できる塩と組み合わせて投与される。

【0102】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、サログリタザル、アレグリタザル、ムラグリタザルもしくはテサグリタザルなどのグリタザル類を含むPPARアルファ／ガンマ二重アゴニスト、またはその医薬的に許容できる塩と組み合わせて投与される。

【0103】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、エラフィブラノールなどのPPARアルファ／デルタ二重アゴニストと組み合わせて投与される。

40

【0104】

さらに別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、IVA337などのパンPPARアゴニスト（即ち、全てのサブタイプ α 、 γ および δ にわたって活性を有するPPARアゴニスト）と組み合わせて投与される。

【0105】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、カフェストール、ケノデオキシコール酸、6 α -エチル-ケノデオキシコール酸（オベチコール

50

酸：INT-747）、フェキサミン、トロピフェキソール、シロフェキソールおよびMET409などのFXRアゴニストを含むファルネソイドX受容体（FXR）モジュレータと組み合わせて投与される。

【0106】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、6 α -エチル-23（S）-メチルコール酸（INT-777）などのTGR5アゴニストを含むTGR5受容体モジュレータと組み合わせて投与される。

【0107】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、INT-767などのFXR／TGR5二重アゴニストと組み合わせて投与される。

10

【0108】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、ウルソデオキシコール酸（UDCA）と組み合わせて投与される。さらに別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、ノルウルソデオキシコール酸（ノル-UDCA）と組み合わせて投与される。

【0109】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、NGM282などのFGF19モジュレータと組み合わせて投与される。

【0110】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、BMS-986036などのFGF21アゴニストと組み合わせて投与される。

20

【0111】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、PLN-74809およびPLN-1474などのインテグリン阻害剤と組み合わせて投与される。

【0112】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、セニクリビロクなどのCCR2／CCR5阻害剤と組み合わせて投与される。

【0113】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、エムリカサンなどのカスパーゼプロテアーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

30

【0114】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、GRMD-02などのガレクチン-3阻害剤と組み合わせて投与される。

【0115】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、アラムコール（アラキジルアミドコラン酸）などのステアロイル-CoAデサチュラーゼ（SCD）阻害剤と組み合わせて投与される。

【0116】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、セロンセルチブなどのアポトーシスシグナル調節キナーゼ1（ASK1）阻害剤と組み合わせて投与される。

40

【0117】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、シムツズマブなどのLOXL2阻害剤と組み合わせて投与される。

【0118】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、GS-0976などのACC阻害剤と組み合わせて投与される。

【0119】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、MGL

50

3 1 9 6 などの甲状腺ホルモン受容体-βアゴニストと組み合わせて投与される。

【0 1 2 0】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、リラグルチドなどのGLP-1アゴニストと組み合わせて投与される。

【0 1 2 1】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、SAR425899などのグルカゴン様ペプチド／グルカゴン受容体二重アゴニストと組み合わせて投与される。

【0 1 2 2】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、MSC-0602Kなどのミトコンドリアピルビン酸キャリア阻害剤と組み合わせて投与される。

【0 1 2 3】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、ビタミンEなどの抗酸化剤と組み合わせて投与される。

【0 1 2 4】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、SGLT1阻害剤、SGLT2阻害剤、またはSGLT1／SGLT2二重阻害剤と組み合わせて投与される。そのような化合物の例は、ダパグリフロジン、ソタグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン、LIK066およびSGL5213である。

【0 1 2 5】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、DGAT2RXおよびPF-06865571などのジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ2（DGAT2）阻害剤と組み合わせて投与される。

【0 1 2 6】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、TVB-2640などの脂肪酸シンターゼ（FASN）阻害剤と組み合わせて投与される。

【0 1 2 7】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、PXL-770などのAMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）活性化因子と組み合わせて投与される。

【0 1 2 8】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト（GR）、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト（MR）、またはGR／MR二重アンタゴニストと組み合わせて投与される。そのような化合物の例は、MT-3995およびCORT-118335である。

【0 1 2 9】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、IM102などのカンナビノイド受容体1（CB1）アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0 1 3 0】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、MK-3655（過去にNGM-313として知られる）などのクロソーβおよび線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）活性化因子と組み合わせて投与される。

【0 1 3 1】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、CM101などのケモカイン（c-cモチーフ）リガンド24（CCL24）阻害剤と組み合わせて投与される。

【0 1 3 2】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、PBF

10

20

30

40

50

－ 1 6 5 0 などの A 3 アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 3 3 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 S G M 1 0 1 9 などの P 2 × 7 受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 3 4 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 C E R － 2 0 9 などの P 2 Y 1 3 受容体アゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 3 5 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 D u r － 9 2 8 などの硫酸化オキシステロールと組み合わせて投与される。

10

【 0 1 3 6 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 M N － 0 0 1 などのロイコトリエン D 4 (L T D 4) 受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 3 7 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 G R I － 0 6 2 1 などの 1 型ナチュラルキラー T 細胞 (N K T 1) 阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 3 8 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 I M M － 1 2 4 E などの抗リポ多糖 (L P S) 化合物と組み合わせて投与される。

20

【 0 1 3 9 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 B I 1 4 6 7 3 3 5 などの V A P 1 阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 4 0 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 C F － 1 0 2 などの A 3 アデノシン受容体アゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 4 1 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 N S － 2 0 などの S I R T － 1 活性化因子と組み合わせて投与される。

30

【 0 1 4 2 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 A R I － 3 0 3 7 M O などのニコチン酸受容体 1 アゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 4 3 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 J K B － 1 2 1 などの T L R 4 アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 4 4 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 P F － 0 6 8 3 5 9 1 9 などのケトヘキソキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 4 5 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 A D P － 3 3 5 などのアディポネクチン受容体アゴニストと組み合わせて投与される。

40

【 0 1 4 6 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、 P A T － 5 0 5 および P F 8 3 8 0 などのオートタキシン阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 4 7 】

別の実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、ベルチリムマブなどのケモカイン (c - c モチーフ) 受容体 3 (C C R 3) アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 4 8 】

50

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、コビプロストンおよびルビプロストンなどの塩素イオンチャネル刺激物質と組み合わせて投与される。

【0149】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、ND-L02-s0201などのヒートショックプロテイン47（HSP47）阻害剤と組み合わせて投与される。

【0150】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、CAT-2003およびMDV-4463などのステロール調節エレメント結合タンパク質（SREBP）転写因子阻害剤と組み合わせて投与される。

10

【0151】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、メトホルミンなどのビグアニジンと組み合わせて投与される。

【0152】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、インスリンと組み合わせて投与される。

【0153】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤および／またはグルコース-6-ホスファターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

20

【0154】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、グリピジド、グリベンクラミドおよびグリメピリドなどのスルホニルウレアと組み合わせて投与される。

【0155】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、レパグリニド、ナテグリニドおよびオルミグリチニド（ormiglitinide）などのメグリチニドと組み合わせて投与される。

【0156】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、アカルボースまたはミグリトールなどのグルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

30

【0157】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、TAK-475などのスクアレニンターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0158】

別の実施形態において、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、トロダスケミン、エルチプロタフィブ、JTT-551およびクララミンなどのPTPB1阻害剤と組み合わせて投与される。

【0159】

化合物の調製

40

本発明の化合物は、以下に記載される工程により、遊離酸またはその医薬的に許容できる塩として調製され得る。そのような工程の以下の説明全体で、適宜、適切な保護基が、有機合成の当業者により容易に理解される手法で様々な反応体および中間体に付加され、続いてそれらから除去される、と理解される。そのような保護基を使用するための従来の手順、および適切な保護基の例は、例えばGreene's Protective Groups in Organic Synthesis by P. G. M. Wutz and T. W. Greene, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, 2006に記載される。

【0160】

50

一般的な方法

用いられる溶媒は全て、分析等級のものであった。市販の無水溶媒が、反応のために日常的に用いられた。出発原料は、商標的供給元から入手され得たか、または文献の手順に従って調製された。室温は、20～25℃を指す。溶媒混合物の組成は、容量パーセント値または容量比として与えられる。

【0161】

LCMS:

機器名: Agilent 1290 infinity II

方法A: 移動相A: 水中の0.1% HCOOH: ACN (95:5)、B: ACN; 流速: 1.5 mL/分; カラム: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6 mm) 3.5 μm

方法B: 移動相A: 水中の10 mM NH₄HCO₃、B: ACN; 流速: 1.2 mL/分; カラム: XBridge C8 (50×4.6 mm)、3.5 μm

方法C: 移動相A: 水中の0.1% HCOOH: ACN (95:5)、B: ACN; 流速: 1.5 mL/分; カラム: ATLANTIS dc18 (50×4.6 mm)、5 μm

方法D: 移動相A: 水中の10 mM NH₄OAc、B: ACN; 流速: 1.2 mL/分; カラム: Zorbax Extend C18 (50×4.6 mm) 5 μm

方法E: 移動相A: 水中の0.1% TFA: ACN (95:5)、B: ACN中の0.1% TFA; 流速: 1.5 mL/分; カラム: XBridge C8 (50×4.6 mm)、3.5 μm

方法F: 移動相A: 水中の0.1% TFA、B: ACN中の0.1% TFA; 流速: 0.8 mL/分; カラム: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (50×2.1 mm)、1.8 μm

方法G: 移動相A: 水中の0.1% TFA、B: ACN中の0.1% TFA; 流速: 0.8 mL/分; カラム: Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 mm)、1.7 μm

方法H: 移動相A: 10 mM NH₄OAc、B: 100% ACN; 流速: 0.8 mL/分; カラム: Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50) mm; 1.7 μm

方法I: 移動相A: 水中の0.1% HCOOH: ACN (95:5)、B: ACN; 流速: 0.8 mL/分; カラム: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (2.1×50) mm、1.8 μm

方法J: 移動相A: 水中の0.1% TFA、B: ACN; 流速: 10 mL/分; カラム: Zorbax Extend C18 (50×4.6 mm)、5 μm

【0162】

UPLC:

機器名: Waters Acquity I Class

方法A: 移動相A: 水中の0.1% HCOOH、B: ACN中の0.1% HCOOH; 流速: 0.8 mL/分; カラム: Acquity UPLC HSS T3 (2.1×50) mm; 1.8 μm

【0163】

HPLC:

機器名: UV検出 (Maxplot) により%を使用して追跡される Agilent 1260 Infinity II シリーズの機器

方法A: 移動相A: 水中の10 mM NH₄HCO₃、B: ACN; 流速: 10 mL/分; カラム: XBridge C8 (50×4.6 mm、3.5 μm)

方法B: 移動相A: 水中の0.1% TFA、B: ACN中の0.1% TFA; 流速: 2.0 mL/分; カラム: XBridge C8 (50×4.6 mm、3.5 μm)

方法C: 移動相A: Milli-q 水中の10 mM NH₄OAc、B: ACN; 流速: 10 mL/分; カラム: Phenomenex Gemini C18 (150×4.6

10

20

30

40

50

mm、3.0 μm)

方法D：移動相A：水中の0.1% TFA、B：ACN；流速：10 mL／分；カラム：ATLANTIS dC18 (250×4.6 mm、5.0 μm)

方法E：移動相A：水中の0.1% TFA、B：ACN、流速：2.0 mL／分；カラム：X-Bridge C8 (50×4.6 mm、3.5 μm)

【0164】

キラルSFC：

機器名：PIC SFC 10 (分析)

CO₂と共溶媒の比は、60：40と80：20の間の範囲である

方法A：移動相：IPA中の0.5% イソプロピルアミン；流速：3 mL／分；カラム：YMC Amylose-SA (250×4.6 mm、5 μm)

方法B：移動相：IPA中の0.5% イソプロピルアミン；流速：3 mL／分；カラム：Chiralpak AD-H (250×4.6 mm、5 μm)

方法C：移動相：メタノール中の20 mM アンモニア；流速：3 mL／分；カラム：YMC Cellulose-SC (250×4.6 mm、5 μm)

方法D：移動相：メタノール；流速：3 mL／分；カラム：Lux A1 (250×4.6 mm、5 μm)

方法E：移動相：メタノール中の0.5% イソプロピルアミン；流速：5 mL／分；カラム：Lux C4

方法F：移動相：メタノール中の0.5% イソプロピルアミン；流速：3 mL／分；カラム：YMC Cellulose-SC

方法G：移動相：メタノール中の0.5% イソプロピルアミン；流速：3 mL／分；カラム：Lux A1

方法H：移動相：IPA中の0.5% イソプロピルアミン；流速：3 mL／分；カラム：Lux A1 (250×4.6 mm、5 μm)

方法I：移動相：メタノール中の0.5% イソプロピルアミン；流速：3 mL／分；カラム：Chiral CCS (250×4.6 mm、5 μm)

方法J：移動相：IPA中の0.5% イソプロピルアミン；流速：5 mL／分；カラム：YMC Cellulose-SC AD-H (250×4.6 mm、5 μm)

方法K：移動相：メタノール中の0.5% イソプロピルアミン；流速：4 mL／分；カラム：(R,R)-Whelek-01 (250×4.6 mm、5 μm)

方法L：移動相：IPA中の0.5% イソプロピルアミン；流速：3 mL／分；カラム：Chiralcel OX-H (250×4.6 mm、5 μm)

方法M：移動相：IPA中の0.5% イソプロピルアミン；流速：5 mL／分；カラム：YMC Cellulose-SC (250×4.6 mm、5 μm)

方法N：移動相：メタノール、流速：5 mL／分；カラム：Chiralcel OX-H (250×4.6 mm、5 μm)

方法O：移動相：IPA：メタノール (1：1) 中の0.1% イソプロピルアミン、流速：3 mL／分；カラム：Chiralpak AS-H (250×4.6 mm、5 μm)

方法P：移動相：メタノール中の0.5% イソプロピルアミン、流速：3 mL／分；カラム：Chiralpak AS-H (250×4.6 mm、5 μm)

方法Q：移動相：IPA、流速：3 mL／分；カラム：Lux A1 (250×4.6 mm、5 μm)

方法R：移動相：IPA：メタノール (1：1) 中の0.1% イソプロピルアミン、流速：3 mL／分；カラム：Lux A1 (250×4.6 mm、5 μm)

方法S：移動相：メタノール中の0.5% イソプロピルアミン、流速：3 mL／分；カラム：Chiralpak OX-H (250×4.6 mm、5 μm)

方法T：移動相：IPA中の0.5% イソプロピルアミン、流速：4 mL／分；カラム：YMC Cellulose-SB (250×4.6 mm、5 μm)

方法U：移動相：メタノール中の0.5% イソプロピルアミン、流速：3 mL／分；カラム

10

20

30

40

50

μ: Chiralcel OZ-H (250×4.6mm、5 μm)

【0165】

分取HPLC:

機器名: Agilent 1290 Infinity II

方法A: 移動相A: 水中の0.1% TFA; 移動相; B: ACN中の0.1% TFA; 流速: 2.0 mL/分; カラム: X-Bridge C8 (50×4.6mm、3.5 μm)

方法B: 移動相A: 水中の10mM NH₄OAc; B: ACN; 流速: 35 mL/分; カラム: X-select C18 (30×150mm、5 μm)

方法C: 移動相A: 水中の10mM NH₄HCO₃; B: ACN; 流速: 10 mL/分; カラム: X-Bridge C8 (50×4.6mm、3.5 μm)

10

方法D: 移動相A: 水中の0.1% HCOOH; B: ACN; 流速: 10 mL/分; カラム: X-select C18 (30×150mm、5 μm)

【0166】

キラル分取SFC:

機器名: PIC SFC 100およびPSC SFC 400

CO₂と共溶媒の比は、60:40と80:20の間の範囲である

方法A: 移動相: IPA中の0.5% イソプロピルアミン; 流速: 3 mL/分; カラム: YMC Amylose-SA (250×30mm、5 μm)

方法B: 移動相: IPA中の0.5% イソプロピルアミン; 流速: 3 mL/分; カラム: Chiralpak AD-H (250×30mm、5 μm)

20

方法C: 移動相: メタノール中の20mM アンモニア; 流速: 3 mL/分; カラム: YMC Cellulose-SC (250×30mm、5 μm)

方法D: 移動相: メタノール; 流速: 3 mL/分; カラム: Chiral CCS (250×30mm、5 μm)

方法E: 移動相: メタノール; 流速: 3 mL/分; カラム: Lux A1 (250×30mm、5 μm)

方法F: 移動相: IPA中の0.5% イソプロピルアミン; 流速: 3 mL/分; カラム: Lux A1 (250×30mm、5 μm)

方法G: 移動相: メタノール中の0.5% イソプロピルアミン; 流速: 3 mL/分; カラム: Chiral CCS (250×30mm、5 μm)

30

方法H: 移動相: メタノール中の0.5% イソプロピルアミン、流速: 4 mL/分; カラム: (R, R)-Whelek-01 (250×30mm、5 μm)

方法I: 移動相: IPA中の0.5% イソプロピルアミン、流速: 5 mL/分; カラム: YMC Cellulose-SC (250×30mm、5 μm)

方法J: 移動相: IPA中の0.5% イソプロピルアミン、流速: 3 mL/分; カラム: Chiralcel OX-H (250×30mm、5 μm)

方法K: 移動相: メタノール中の0.5% イソプロピルアミン、流速: 5 mL/分; カラム: YMC Cellulose-SC (250×30mm、5 μm)

方法L: 移動相: メタノール、流速: 5 mL/分; カラム: Chiralcel OX-H (250×30mm、5 μm)

40

方法M: 移動相: メタノール中の0.5% イソプロピルアミン、流速: 3 mL/分; カラム: Chiralpak AS-H (250×4.6mm、5 μm)

方法N: 移動相: IPA: MeOH (1:1) 中の0.1% イソプロピルアミン、流速: 3 mL/分; カラム: Chiralpak AS-H (250×4.6mm、5 μm)

方法O: 移動相: メタノール中の0.5% イソプロピルアミン、流速: 4 mL/分; カラム: Chiralpak OX-H (250×4.6mm、5 μm)

【0167】

略語

ACN アセトニトリル

BOC tert-ブトキシカルボニル

50

D A B C O	1, 4-ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン
D C M	ジクロロメタン
D M A	ジメチルアセトアミド
D M F	ジメチルホルムアミド
I P A	イソプロピルアルコール
L C M S	液体クロマトグラフィーー質量分析
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
P E	石油エーテル
S F C	超臨界流体クロマトグラフィー
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン
T L C	薄層クロマトグラフィー
U P L C	超高速液体クロマトグラフィー

10

【 0 1 6 8 】

本発明をここで以下の実施例により説明するが、実施例は本発明を限定するものではない。引用される文書および参考資料の全ては、参照により組み入れられる。

【発明を実施するための形態】

【 0 1 6 9 】

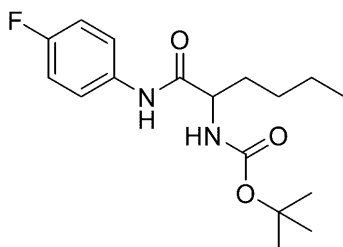
実施例

中間体 1

20

t e r t -ブチル (1 - ((4 -フルオロフェニル) アミノ) - 1 -オキソヘキサン- 2 -イル) カルバマート

【化 2】



30

0℃でDMF (9 3 0 m L) 中の 2 - ((t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサン酸 (9 3 . 0 g 、 4 0 2 m m o l) の攪拌される溶液に、トリエチルアミン (1 1 2 m L 、 8 0 4 m m o l) が滴下された。2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド (3 0 7 g 、 4 8 3 m m o l) がその後、添加され、反応混合物が、0℃で10分間攪拌された。4-フルオロアニリン (4 4 . 7 g 、 4 0 2 m m o l) がその後、滴下され、反応混合物が、室温で16時間攪拌された。反応 (T L C によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、氷冷水 (5 0 0 m L) で希釈され、固体生成物が、沈殿された。得られた固体が、濾過され、水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄され真空下で乾燥されて、表題化合物を与えた。得られた粗製物は、任意のさらなる精製なしにそのままの状態での次のステップに進められた。収率：69% (9 0 g 、 薄黄色固体) 。

40

M C M S : (方法 K) 2 2 5 . 2 (M ⁺ + H - B o c) , R t . 2 . 6 6 分 , 9 9 . 4 1 % (最大) 。

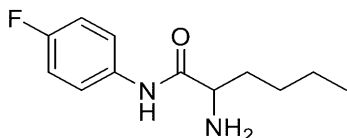
【 0 1 7 0 】

中間体 2

2-アミノ-N-(4-フルオロフェニル)ヘキサンアミド

50

【化 3】



1, 4-ジオキサン (900 mL) 中の *tert*-ブチル (1-((4-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバマート(中間体 1; 90 g、277 mmol) の攪拌される溶液に、ジオキサン中の HCl (1, 4-ジオキサン中の 4 M、360 mL、1280 mmol) が、0℃で添加され、反応混合物が、室温で 16 時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、真空濃縮され、得られた残渣が、10% NaHCO₃ 溶液 (400 mL) で塩基性化された。水層が、EtOAc (2×500 mL) で抽出され、ひとまとめにされた有機層が、水 (2×100 mL) で洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水された。有機部分が、真空下で濃縮され、得られた粗製物は、任意のさらなる精製なしにそのままの状態での次のステップに進められた。収率：91% (60 g、薄褐色液体)。

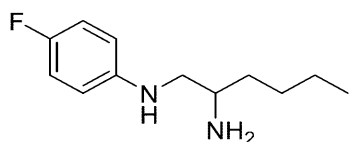
LCMS：(方法 K) 225.1 (M⁺+H), Rt. 1.97 分, 94.23% (最大)。

【0171】

中間体 3

N1-(4-フルオロフェニル)ヘキサン-1, 2-ジアミン

【化 4】



THF (300 mL) 中の 2-アミノ-N-(4-フルオロフェニル)ヘキサンアミド (中間体 2; 60 g、268 mmol) の攪拌される溶液に、ボランジメチルスルフィド (THF 中の 1 M、401 mL、401 mmol) が、0℃で添加され、反応混合物が、75℃で 24 時間加熱された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、0℃のメタノール (200 mL) でクエンチされ、反応混合物が、75℃で 2 時間加熱された。反応混合物が、真空濃縮され、得られた残渣が、DCM (500 mL) に溶解された。有機層が、水 (2×200 mL) で洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水され、その後、真空下で濃縮された。得られた粗製物が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液：DCM 中の 5-20% MeOH; シリカゲル：230~400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率：87% (53 g、褐色液体)。

LCMS：(方法 K) 211.2 (M⁺+H), Rt. 1.97 分, 92.44% (最大)。

【0172】

中間体 4

2, 4-ジブromo-N-(1-((4-フルオロフェニル)アミノ)ヘキサン-2-イル)-5-メトキシベンゼンスルホンアミド

10

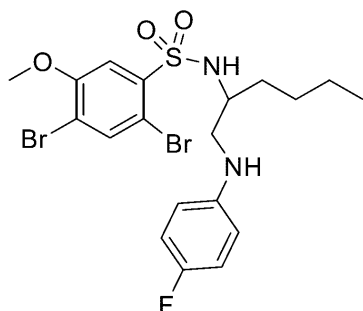
20

30

40

50

【化5】



10

THF (200 mL) 中の N1-(4-フルオロフェニル)ヘキサン-1,2-ジアミン(中間体3; 20 g、95 mmol) の攪拌される溶液に、2,4-ジブロモ-5-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (41.6 g、114 mmol) およびトリエチルアミン (39.8 mL、285 mmol) が、0℃で添加され、反応混合物が、室温で16時間攪拌された。反応(TLCによりモニタされる)の完了後に、反応混合物が、EtOAc (400 mL) で希釈された。有機層が、水(2×100 mL)で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、真空下で濃縮され、得られた粗製物が、Isoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液: 15% EtOAc/PE; シリカゲル: 230~400メッシュ)により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 86% (45.5 g、褐色固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.02–7.90 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.31–6.26 (m, 2H), 5.45–5.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.30–3.15 (m, 1H), 3.05–2.82 (m, 2H), 1.60–1.40 (m, 1H), 1.40–1.30 (m, 1H), 1.30–1.20 (m, 1H), 1.15–0.98 (m, 3H), 0.73 (t, J=8.80 Hz, 3H)。LCMS: (方法A) 538.9 (M⁺+H), Rt. 3.04分, 85.57% (最大)。

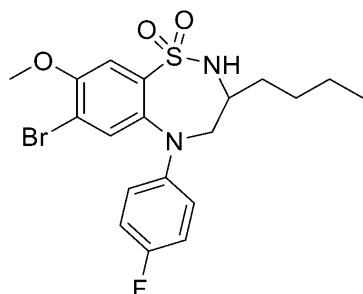
【0173】

中間体5

30

7-ブロモ-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド

【化6】



40

DMF (450 mL) 中の 2,4-ジブロモ-N-(1-(4-フルオロフェニル)アミノ)ヘキサン-2-イル)-5-メトキシベンゼンスルホンアミド(中間体4; 45 g、84 mmol) の攪拌される溶液に、炭酸カリウム (23.11 g、167 mmol) およびヨウ化銅 (1.59 g、8.36 mmol) が、室温で添加された。反応混合物が、窒素により15分間脱気された。トリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン (5.41 g、16.72 mmol) がその後、室温で添加され、反応混合物が、130℃で16時間加熱された。反応(TLCによりモニタされる)の完了後に、反応混

50

合物が、C e l l i t eパッドで濾過され、C e l l i t eパッドが、E t O A c (5 0 m L)で洗浄された。濾液の一部が、真空下で濃縮された。得られた残渣が、E t O A c (4 0 0 m L)で希釈され、有機層が、水 (2 × 1 0 0 m L)で洗浄された。有機部分が、無水 N a ₂ S O ₄で脱水され、得られた粗製物が、I s o l e r aカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 1 2 % E t O A c / P E ; シリカゲル : 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率 : 5 5 % (2 2 . 0 g 、白色固体) 。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 7 . 5 7 (s , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 4 2 (d , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 7 . 0 2 (t , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 6 . 7 0 - 6 . 5 0 (m , 2 H) , 4 . 3 8 - 4 . 2 2 (m , 1 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 3 . 3 3 (m , 1 H) , 2 . 9 5 - 2 . 8 0 (m , 1 H) , 1 . 6 5 - 1 . 1 5 (m , 6 H) , 0 . 8 9 (t , J = 9 . 2 H z , 3 H) 。 L C M S : (方法 A) 4 5 5 . 0 (M ⁺ - H) , R t . 2 . 7 1 分 , 9 5 . 5 5 % (最大) 。

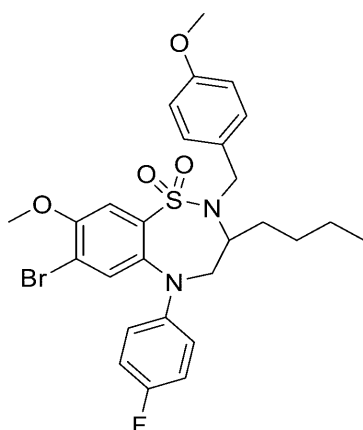
10

【 0 1 7 4 】

中間体 6

7 - ブロモ - 3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアジアゼピン 1 , 1 - ジオキシド

【 化 7 】



20

30

N - メチル - 2 - ピロリドン (5 0 m L) 中の 7 - ブロモ - 3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアジアゼピン 1 , 1 - ジオキシド (中間体 5 ; 5 g 、 1 0 . 9 3 m m o l) の攪拌される溶液に、C s ₂ C O ₃ (7 . 1 2 g 、 2 1 . 8 6 m m o l) が、添加され、反応混合物が、0 ° C で 3 0 分間攪拌された。その後 1 - (ブロモメチル) - 4 - メトキシベンゼン (3 . 3 0 g 、 1 6 . 4 0 m m o l) が、添加され、反応混合物が、室温で 1 6 時間攪拌された。反応 (T L C によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、C e l l i t eパッドで濾過され、C e l l i t eパッドが、E t O A c (2 × 2 0 m L)で洗浄された。濾液が、真空下で濃縮され、粗製物が、I s o l e r aカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 1 5 - 2 0 % E t O A c / P E ; シリカゲル : 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率 : 7 3 % (6 g 、オフホワイト色固体) 。

40

L C M S : (方法 A) 5 7 8 . 1 (M ⁺ + H) , R t . 3 . 4 9 分 , 7 5 . 4 4 % 。

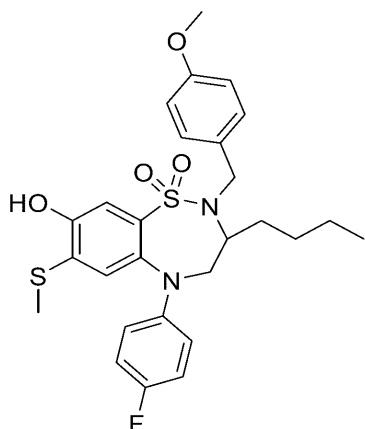
【 0 1 7 5 】

中間体 7

3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (メチルチオ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアジアゼピン 1 , 1 - ジオキシド

50

【化 8】



10

DMF (20 mL) 中の 7-ブromo-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン 1,1-ジオキシド(中間体 6; 1 g、1.23 mmol) の攪拌される溶液に、ナトリウムチオメトキシド (0.43 g、6.14 mmol) が、室温で添加され、得られた混合物が、100℃で16時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、水 (50 mL) でクエンチされ、水層が、EtOAc (2×50 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、ブライン (50 mL) で洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 10-15% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 66% (500 g、オフホワイト色固体)。

LCMS: (方法 B) 529.1 (M⁺-H), Rt. 3.20 分, 85.70% (最大)。

20

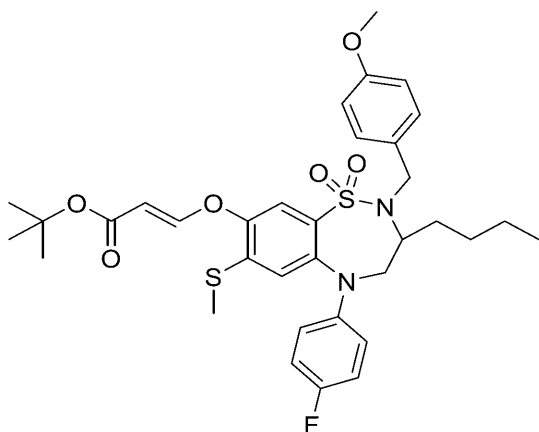
【0176】

中間体 8

tert-ブチル (E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル) オキシ) アクリレート

【化 9】

30



40

無水 THF (2 mL) 中の 3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン 1,1-ジオキシド(中間体 7; 60 mg、0.113 mmol) の攪拌される溶液に、tert-ブチルプロピオレート (21.40 m

50

g、0.17 mmol) および DABCO (6.34 mg、0.06 mmol) が添加され、反応混合物が、室温で2時間攪拌された。反応 (TLCによりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、真空下で濃縮され、得られた残渣が、水 (5 mL) と EtOAc (5 mL) に分配された。水層が、EtOAc (2×5 mL) で抽出され、ひとまとめにされた有機層が、ブライン (5 mL) で洗浄され、その後無水 Na₂SO₄ で脱水された。有機部分が、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 20% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 81% (60 mg、無色ゴム状物)。LCMS: (方法 A) 601.1 (M⁺ - tBu + H), Rt. 3.44 分, 94.98% (最大)。

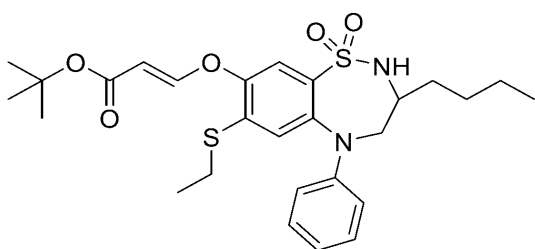
10

【0177】

中間体 9

tert-ブチル (E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

【化10】



20

THF (5 mL) 中の 3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン 1,1-ジオキシド (50 mg、0.12 mmol) の攪拌される溶液に、tert-ブチルプロピオレート (16 mg、0.12 mmol) および DABCO (14 mg、0.12 mmol) が添加され、反応混合物が、室温で1時間攪拌された。反応 (TLCによりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、真空下で濃縮され、得られた残渣が、水 (5 mL) と EtOAc (5 mL) に分配された。水層が、EtOAc (2×5 mL) で抽出され、ひとまとめにされた有機層が、ブライン (5 mL) で洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水された。有機部分が真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 20% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 30% (20 mg、オフホワイト色固体)。

30

LCMS: (方法 E) 477.1 (M⁺ - tBu + H), Rt. 3.23 分, 99.30% (最大)。

【0178】

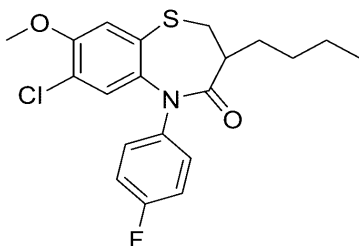
40

中間体 10

3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン

50

【化 1 1】



10

1-ブromo-4-フルオロベンゼン（88 g、500 mmol）中の3-ブチル-7-クロロ-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン（6 g、20.01 mmol）の攪拌される溶液に、ヨウ化銅（I）（0.38 g、2.00 mmol）および K_2CO_3 （5.53 g、40.0 mmol）が、添加され、溶液が、脱気のために窒素で20分間パージされた。トリス〔2-（2-メトキシエトキシ）エチル〕アミン（1.30 g、4.00 mmol）がその後、窒素雰囲気下で添加され、得られた反応混合物が、135℃で40時間加熱された。反応（UPLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、Celiteで濾過され、Celiteパッドが、EtOAc（100 mL）で洗浄された。濾液が、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー（溶離液：15-20% EtOAc / PE；シリカゲル：230~400メッシュ）により精製されて、表題化合物を与えた。収率：64%（5.5 g、オフホワイト色固体）。

20

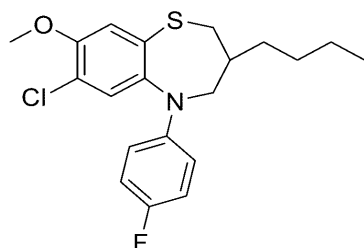
LCMS：（方法E）394.0（ $M^+ + H$ ），Rt. 3.19分，91.57%。

【0179】

中間体 11

3-ブチル-7-クロロ-5-（4-フルオロフェニル）-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン

【化 1 2】



30

0℃でTHF（60 mL）中の3-ブチル-7-クロロ-5-（4-フルオロフェニル）-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン（中間体 10；5.5 g、13.96 mmol）の攪拌される溶液に、ボランジメチルスルフィド（140 mL、140 mmol）が、滴下され、反応混合物が、75℃で40時間還流された。反応（UPLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、0℃に冷却され、メタノール（100 mL）でクエンチされた。得られた溶液が、65℃で2時間加熱され、その後、室温に冷却され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー（溶離液：15-20% EtOAc / PE；シリカゲル：230~400メッシュ）により精製されて、表題化合物を与えた。収率：77%（4.5 g、無色液体）。

40

LCMS：（方法A）380.0（ M^+ ） Rt. 3.61分，90.76%（最大）。

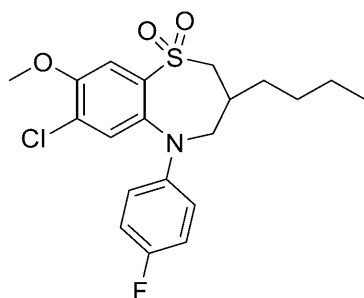
【0180】

50

中間体 12

3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド

【化13】



10

THF (45 mL) および水 (10 mL) 中の 3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン(中間体 11; 4.5 g、11.84 mmol) の攪拌される溶液に、オキソン (36.4 g、59.2 mmol) が、添加され、反応混合物が、室温で 24 時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、プフナー漏斗で濾過され、濾液が、EtOAc (2×200 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水され、真空下で濃縮された。粗製の材料が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 10-13% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 84% (4.1 g、無色固体)。LCMS: (方法 A) 412.1 (M⁺+H), Rt. 2.83 分, 96.78% (最大)。

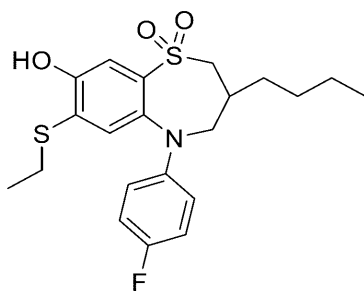
20

【0181】

中間体 13

3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド

【化14】



30

NMP (10 mL) 中の 3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体 12; 0.5 g、1.21 mmol) の攪拌される溶液に、ナトリウムエタンチオラート (0.51 g、6.07 mmol) が、添加され、反応混合物が、100℃ で 12 時間加熱された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、氷冷水 (10 mL) でクエンチされ、水層が、EtOAc (2×15 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、ブライン (50 mL) で洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水され、真空下で濃縮された。粗製の材料が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 30% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 78% (400 mg、オフホワイト色固体)。

40

50

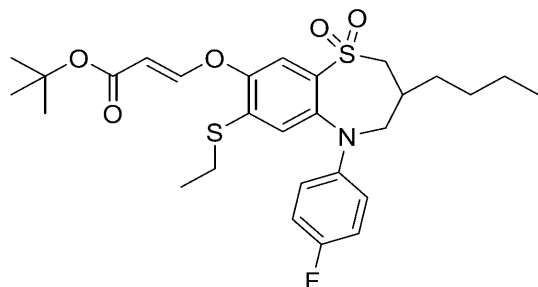
LCMS：（方法A）424.1 ($M^+ + H$)，Rt. 3.10分，81.97%（最大）。

【0182】

中間体14

tert-ブチル (E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

【化15】



10

無水THF（4mL）中の3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体13；0.1g、0.236mmol)の攪拌される溶液に、tert-ブチルプロピオレート（44.67mg、0.35mmol）およびDABCO（13.24mg、0.12mmol）が、添加され、反応混合物が、室温で2時間攪拌された。反応（TLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、真空下で濃縮され、得られた残渣が、水（5mL）とEtOAc（5mL）に分配された。水層が、EtOAc（2×5mL）で抽出された。ひとまとめにされた有機層がその後、ブライン（5mL）で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー（溶離液：10-20% EtOAc/PE；シリカゲル：230~400メッシュ）により精製されて、表題化合物を与えた。収率：42%（63mg、無色固体）。

20

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 7.70（d，J=12.4Hz，1H），7.58（s，1H），7.20（d，J=6.0Hz，1H），7.05（t，J=8.8Hz，2H），6.72-6.69（m，2H），5.45（d，J=12.0Hz，1H），4.28-4.12（m，1H），3.55-3.45（m，1H），3.35-3.00（m，1H），3.22-3.12（m，1H），2.95（q，J=7.20Hz，2H），2.30-2.18（m，1H），1.45（s，9H），1.42-1.25（m，6H），1.19（t，J=7.20Hz，3H），0.90（t，J=7.2Hz，3H）。LCMS：（方法B）494.0 ($M^+ - tBu + H$)，Rt. 3.03分，86.92%（最大）。

30

【0183】

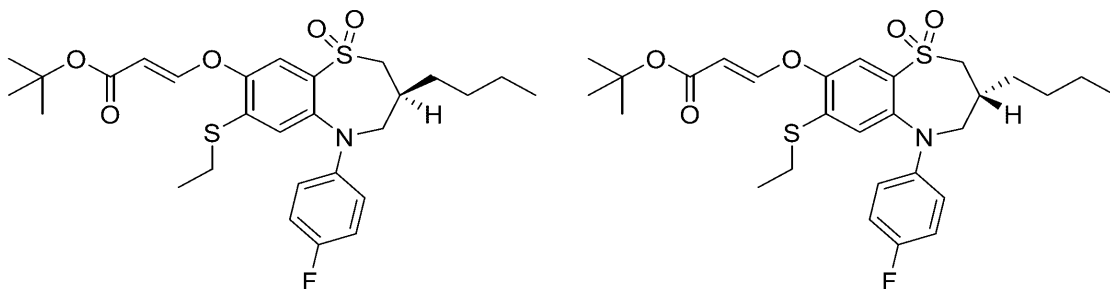
鏡像異性体の分離：

tert-ブチル (S)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレートおよびtert-ブチル (R)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

40

50

【化 1 6】



10

tert-ブチル(E)-3-(3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリラートのラセミ体の2種の鏡像異性体が、キラルSFC(方法T)により分離された。材料が、45℃で真空下にて濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体1に対応し、2番目に溶出する画分は、鏡像異性体2に対応した。2種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【0184】

鏡像異性体1：収率：44.3%(45mg、白色固体)。LCMS：(方法B)494.0($M^+ - tBu + H$)、Rt.3.03分、98.55%(最大)。キラルSFC：(方法T)：Rt.2.95分、98.59%(最大)。

20

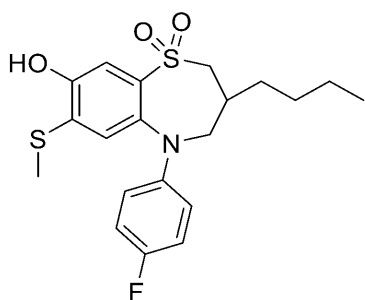
鏡像異性体2：収率：45.6%(47mg、白色固体)。LCMS：(方法A)494.0($M^+ - tBu + H$)、Rt.3.27分、96.96%(最大)。キラルSFC：(方法T)ピーク2：Rt.4.64分、98.72%(最大)。

【0185】

中間体15

3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド

【化 1 7】



30

DMF(12mL)中の3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体12;1g、2.42mmol)の攪拌される溶液に、ナトリウムチオメトキシド(0.85g、12.14mol)が、室温で添加され、得られた混合物が、100℃で一晩攪拌された。反応(TLCによりモニタされる)の完了後に、反応混合物が、水(20mL)でクエンチされ、水層が、EtOAc(2×20mL)で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、ブライン(50mL)で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液：30-35%EtOAc/PE;シリカゲル：230~400メッシュ)により精製されて、表題化合物を与えた。収率：30%(0.300g、オフホワイト色固体)。

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.94–6.94 (m, 2H), 6.62–6.64 (m, 2H), 4.14–4.16 (m, 1H), 3.41–3.42 (m, 1H), 2.96–2.96 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.37–1.37 (m, 4H), 1.29–1.30 (m, 4H), 0.95 (t, $J=7.20\text{ Hz}$, 3H). LCMS: (方法A) 408.2 (M^+-H), Rt. 2.54分, 98.39% (最大)。

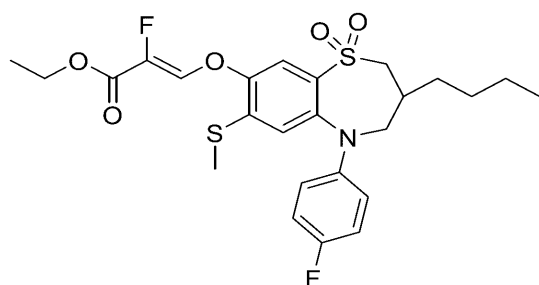
【0186】

中間体16

エチル (Z) - 3 - ((3-ブチル-5- (4-フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1-ジオキシド-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン-8-イル) オキシ) - 2-フルオロアクリラート

10

【化18】



20

0℃でDMA (1 mL) 中の3-ブチル-5- (4-フルオロフェニル) - 8-ヒドロキシ-7- (メチルチオ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド (中間体15; 50 mg、0.122 mmol) の攪拌される溶液に、NaH (60%、15.87 mg、0.397 mmol) が、少量ずつ添加され、反応混合物が、室温で30分間攪拌された。DMF (1 mL) 中のエチル3-ブロモ-2, 2-ジフルオロプロパノアート (66.2 mg、0.305 mmol) の溶液がその後、0℃で滴加され、反応混合物が、90℃で6時間攪拌された。反応 (TLCによりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、室温に冷却され、希塩酸 (1.5 N、pH 約4、10 mL) でクエンチされた。水層が、EtOAc (2×15 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層がその後、水 (10 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄され、無水 Na_2SO_4 で脱水された。有機部分が、濾過され、真空中で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー (溶離液: 10–15% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 73.5% (50 mg、オフホワイト色固体)。

30

LCMS: (方法A) 526.0 (M^++H), Rt. 3.37分, 94.37% (最大)。

【0187】

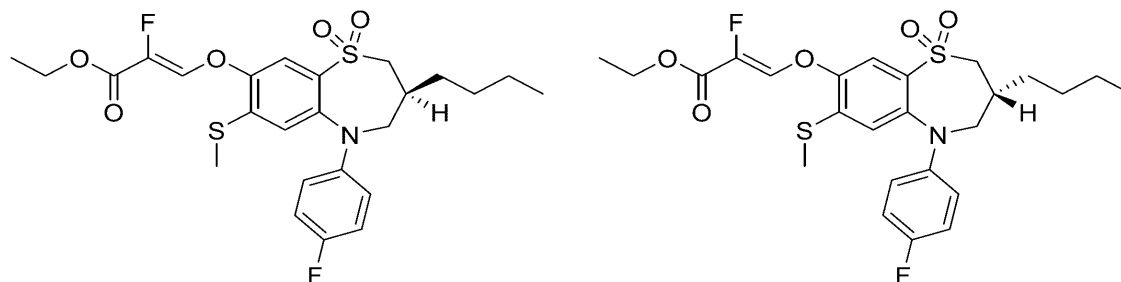
鏡像異性体の分離:

40

エチル (S) - (Z) - 3 - ((3-ブチル-5- (4-フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1-ジオキシド-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン-8-イル) オキシ) - 2-フルオロアクリラートおよびエチル (R) - (Z) - 3 - ((3-ブチル-5- (4-フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1-ジオキシド-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン-8-イル) オキシ) - 2-フルオロアクリラート

50

【化 19】



10

エチル (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリレート (0. 2 g、0. 38 mmol) のラセミ体の 2 種の鏡像異性体が、キラル SFC 機器 (方法 G) により分離された。材料が、40℃で真空下で濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体 1 に対応し、2 番目に溶出する画分は、鏡像異性体 2 に対応した。2 種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【0188】

鏡像異性体 1：収率：26. 7% (60 mg、白色固体)。LCMS：(方法 B) 526. 2 ($M^+ + H$), Rt. 2. 82 分, 87. 82% (最大)。HPLC：(方法 B) Rt. 6. 04 分, 89. 00% (最大)。キラル HPLC (方法 G)：Rt. 2. 78 分, 99. 51% (最大)。

20

鏡像異性体 2：収率：31. 2% (70 mg、白色固体)。LCMS：(方法 B) 526. 0 ($M^+ + H$), Rt. 2. 83 分, 91. 65% (最大)。HPLC：(方法 B) Rt. 6. 28 分, 89. 73% (最大)。キラル HPLC (方法 G)：Rt. 3. 95 分, 99. 27% (最大)。

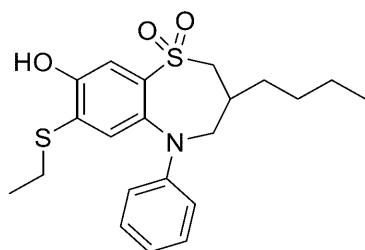
【0189】

中間体 17

3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 8 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン 1, 1 - ジオキシド

30

【化 20】



40

DMF (25 mL) 中の 3 - ブチル - 7 - クロロ - 8 - メトキシ - 5 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン 1, 1 - ジオキシド (1 g、2. 54 mmol) の溶液に、ナトリウムエタンチオラート (1. 07 g、12. 69 mmol) が、添加され、反応混合物が、120℃で 16 時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、氷冷水 (25 mL) でクエンチされ、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、氷冷水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄され、無水 Na_2SO_4 で脱水された。有機部分が、真空下で濃縮され、粗製の材料が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液：30% EtOAc / PE；シリカゲル：230 ~ 400 メッシュ) により精製されて、表

50

題化合物を与えた。収率：52%（0.56 g、オフホワイト色固体）。

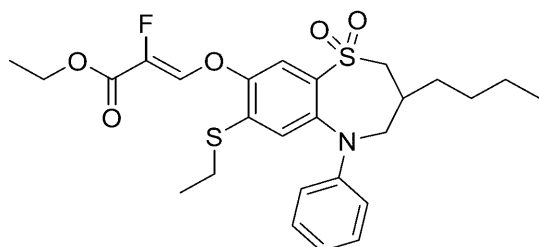
LCMS：（方法A）406.1（ $M^+ + H$ ），Rt. 3.11分，96.20%（最大）。

【0190】

中間体18

エチル（Z）-3-（（3-ブチル-7-（エチルチオ）-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリラート

【化21】



10

0℃でDMF（3 mL）中の3-ブチル-7-（エチルチオ）-8-ヒドロキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド（中間体17；0.1 g、0.247 mmol）の搅拌される溶液に、NaH（60%、0.04 g、0.86 mmol）が、少量ずつ添加され、反応混合物が、0℃で1時間搅拌された。DMF（1 mL）中のエチル3-ブロモ-2,2-ジフルオロプロパノアート（0.16 g、0.74 mmol）の溶液がその後、添加され、反応混合物が、90℃で8時間加熱された。反応（TLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、0℃に冷却され、希塩酸（1.5 N、pH 約4、10 mL）でクエンチされ、H₂O（20 mL）で希釈された。水層が、EtOAc（2×15 mL）で抽出された。ひとまとめにされた有機層がその後、水（10 mL）およびブライン（15 mL）で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空中で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー（溶離液：20% EtOAc／PE；シリカゲル：230～400メッシュ）により精製されて、表題化合物を与えた。収率：46%（0.06 g、白色固体）。

20

LCMS：（方法A）522.0（ $M^+ + H$ ），Rt. 3.41分，99.41%（最大）。

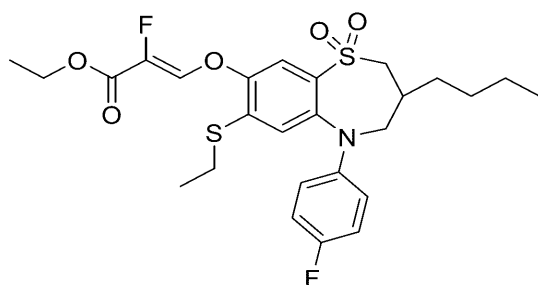
30

【0191】

中間体19

エチル（Z）-3-（（3-ブチル-7-（エチルチオ）-5-（4-フルオロフェニル）-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリラート

【化22】



40

0℃でDMF（3 mL）中の3-ブチル-7-（エチルチオ）-5-（4-フルオロフ

50

エニル) - 8 - ヒドロキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン 1, 1 - ジオキシド (中間体 13; 0.1 g、0.24 mmol) の攪拌される溶液に、NaH (60%, 0.03 g、0.83 mmol) が、少量ずつ添加され、反応混合物が、室温で 1 時間攪拌された。DMF (1 mL) 中のエチル 3 - ブロモ - 2, 2 - ジフルオロプロパノアート (0.15 g、0.71 mmol) の溶液がその後、0 °C で滴加され、反応混合物が、90 °C で 8 時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、室温に冷却され、希塩酸 (1.5 N、pH 約 4、10 mL) でクエンチされた。水層が、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水 (10 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄され、その後、無水 Na₂SO₄ で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮されて、得られた粗製の材料が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 10 - 15 % EtOAc / PE; シリカゲル: 230 ~ 400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 45.2 % (0.06 g、無色固体)。

LCMS: (方法 E) 540.1 (M⁺ + H), Rt. 2.86 分, 95.92 % (最大)。

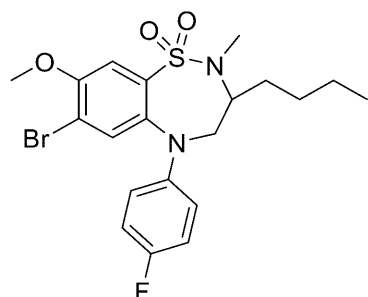
10

【0192】

中間体 20

7 - ブロモ - 3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン 1, 1 - ジオキシド
【化 23】

20



N - メチル - 2 - ピロリドン (24 mL) 中の 7 - ブロモ - 3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン 1, 1 - ジオキシド (中間体 5; 5.8 g、12.68 mmol) の攪拌される溶液に、Cs₂CO₃ (8.26 g、25.4 mmol) が、0 °C で添加され、反応混合物が、15 分間攪拌された。ヨウ化メチル (1.58 mL、25.4 mmol) がその後、0 °C で滴加され、反応混合物が、室温で 16 時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、EtOAc (100 mL) で希釈され、有機層が、水 (50 mL) で洗浄された。有機部分が、無水 Na₂SO₄ で脱水され、真空下で濃縮された。得られた粗製物が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 15 % EtOAc / PE; シリカゲル: 230 ~ 400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 75 % (5.1 g、白色固体)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.72 - 6.69 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 5H), 3.40 - 3.22 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: (方法 A) 471.0 (M⁺ + H), Rt. 2.89 分, 88.26 % (最大)。

40

【0193】

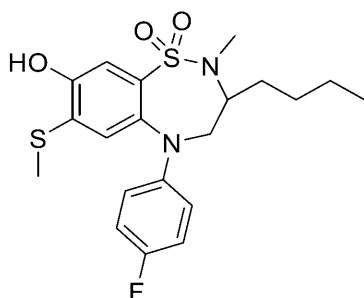
中間体 21

3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 7 - (メチルチオ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン 1, 1 -

50

ジオキシド

【化 2 4】



10

DMF (20 mL) 中の 7-ブロモ-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン 1, 1-ジオキシド (中間体 20; 2.0 g、4.24 mmol) の攪拌される溶液に、ナトリウムチオメトキシド (1.48 g、21.21 mmol) が、室温で添加され、反応混合物が、100℃で16時間攪拌された。反応 (TLCによりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、室温に冷却され、水 (20 mL) でクエンチされた。水層が、EtOAc (2×30 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、ブライン (10 mL) で洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水された。有機部分が、真空下で濃縮され、得られた粗製物が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 15-20% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 81% (1.6 g、薄黄色固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.72 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (t, J=11.2 Hz, 3H), 6.55-6.50 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.30-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.00-0.80 (m, 3H)。LCMS: (方法 A) 425.2 (M⁺+H), Rt. 2.56 分, 90.64% (最大)。

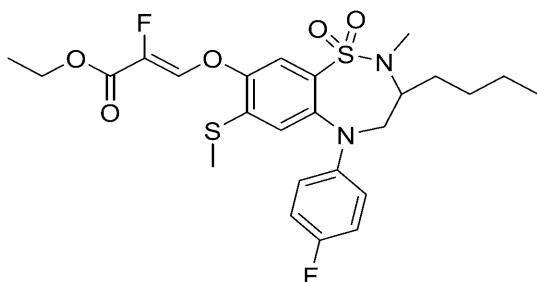
30

【0194】

中間体 22

エチル (Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1, 1-ジオキシド-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル) オキシ)-2-フルオロアクリレート

【化 2 5】



40

0℃で DMF (3 mL) 中の 3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン 1, 1-ジオキシド (中間体 21; 0.1 g、0.24 mmol) の攪拌される溶液に、NaH (60%, 0.03 g、0.82 mmol) が、少量ずつ添加され、反応混合物が、0℃で1時間攪拌された。DMF (1 mL) 中のエチル 3-ブ

50

モ-2, 2-ジフルオロプロパノアート (0.15 g、0.71 mmol) の溶液がその後、0℃で滴加され、反応混合物が、90℃で8時間撹拌された。反応 (TLCによりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、室温に冷却され、希塩酸 (1.5 N、pH 約 4、10 mL) でクエンチされ、H₂O (10 mL) で希釈された。水層が、EtOAc (2×15 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層がその後、水 (10 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー (溶離液: 20% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 45% (0.06 g、白色固体)。
LCMS: (方法A) 541.1 (M⁺+H), Rt. 3.31分, 94.37% (最大)。

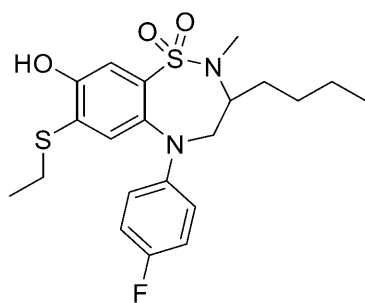
10

【0195】

中間体23

3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン1, 1-ジオキシド

【化26】



20

DMF (5 mL) 中の7-ブロモ-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン1, 1-ジオキシド (中間体20; 1.0 g、2.12 mmol) の撹拌される溶液に、ナトリウムエタンチオラート (0.89 g、10.61 mmol) が、室温で添加され、反応混合物が、100℃で16時間撹拌された。反応 (TLCによりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、室温に冷却され、水 (10 mL) でクエンチされた。水層が、EtOAc (2×20 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、ブライン (10 mL) で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー (溶離液: 15% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 74% (0.8 g、薄黄色固体)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.66 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.62-6.40 (m, 2H), 4.02-3.80 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.00-2.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 4H), 1.20 (t, J=9.60 Hz, 3H), 0.98-0.82 (m, 3H)。LCMS: (方法K) 439.1 (M⁺+H), Rt. 3.07分, 85.59% (最大)。

40

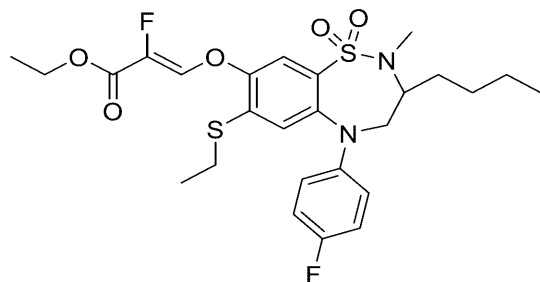
【0196】

中間体24

エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 1-ジオキシド-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリラート

50

【化 2 7】



10

0℃でDMF（3 mL）中の3-ブチル-7-（エチルチオ）-5-（4-フルオロフェニル）-8-ヒドロキシ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド（中間体23；0.2 g、0.45 mmol）の攪拌される溶液に、NaH（60%、0.06 g、1.59 mmol）が、少量ずつ添加され、反応混合物が、室温で1時間攪拌された。DMF（1 mL）中のエチル3-ブロモ-2,2-ジフルオロプロパノアート（0.29 g、1.37 mmol）の溶液がその後、滴下され、反応混合物が、90℃で16時間攪拌された。反応（TLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、室温に冷却され、希塩酸（1.5 N、pH 約4、10 mL）でクエンチされ、その後H₂O（5 mL）で希釈された。水層が、EtOAc（2×10 mL）で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水（10 mL）、ブライン（15 mL）で洗浄され、その後無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製物が、Isoleraカラムクロマトグラフィー（溶離液：10-15% EtOAc / PE；シリカゲル：230~400メッシュ）により精製されて、表題化合物を与えた。収率：65.6%（170 mg、褐色粘性固体）。

20

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 7.84-7.76（m，1H），7.58（s，1H），7.17（s，1H），7.04（m，2H），6.71-6.67（m，2H），4.28（q，J=9.6 Hz，2H），3.82（d，J=7.2 Hz，1H），3.26（s，2H），2.95（q，J=9.6 Hz，3H），2.51（s，3H），2.48-2.47（m，1H），1.60-1.53（m，2H），1.42-1.25（m，3H），1.20-1.16（m，5H），0.93-0.88（m，3H）。

30

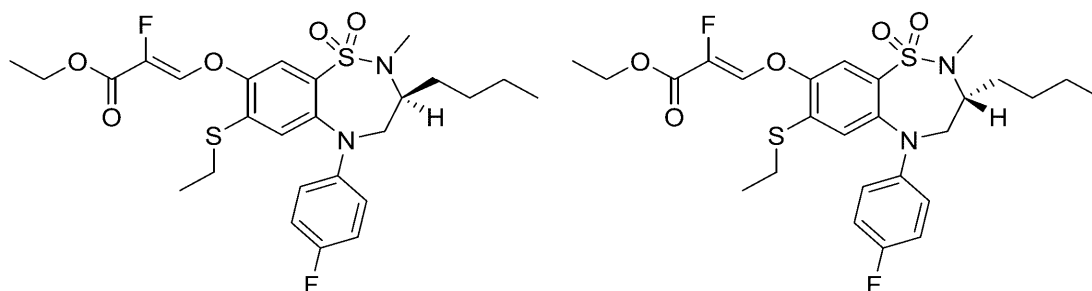
【0197】

鏡像異性体の分離：

エチル（S）-（Z）-3-（（3-ブチル-7-（エチルチオ）-5-（4-フルオロフェニル）-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリラートおよびエチル（R）-（Z）-3-（（3-ブチル-7-（エチルチオ）-5-（4-フルオロフェニル）-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリラート

40

【化 2 8】



50

エチル (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリラート (0 . 17 g 、 0 . 30 mmol) のラセミ体の 2 種の鏡像異性体が、キラル SFC 機器により分離された (方法 H) 。材料が、40℃で真空下にて濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体 1 に対応し、2 番目に溶出する画分は、鏡像異性体 2 に対応した。2 種の鏡像異性体の絶対配置は、分らない。

【 0198 】

鏡像異性体 1 : 収率 : 45.5% (80 mg 、薄黄色ゴム状物) 。LCMS : (方法 A) 555.0 ($M^+ + H$) , Rt . 2.92 分 , 96.79% (最大) 。キラル HPLC : (方法 K) Rt . 3.76 分 , 99.62% (最大) 。

10

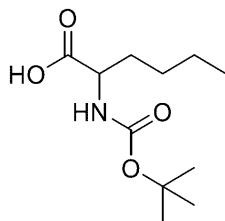
鏡像異性体 2 : 収率 : 39.9% (70 mg 、薄黄色ゴム状固体) 。LCMS : (方法 A) 555.0 ($M^+ + H$) , Rt . 2.92 分 , 97.00% (最大) 。キラル HPLC : (方法 K) Rt . 4.35 分 , 99.47% (最大) 。

【 0199 】

中間体 25

2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサン酸

【 化 29 】



20

水 (250 mL) および THF (250 mL) 中の 2 - アミノヘキサン酸 (25 g 、 0.19 mol) の溶液に、 NaHCO_3 (48 g 、 0.57 mol) および BOC 無水物 (52.2 mL 、 0.23 mol) が、添加され、反応混合物が、室温で 16 時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、冷却され、クエンチされ、1.5 N HCl を用いて酸性化された。反応混合物が、EtOAc (2×150 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、氷冷水 (150 mL) およびブライン (150 mL) で洗浄され、無水 Na_2SO_4 で脱水され濃縮されて、表題化合物を与えた。収率 : 45.5 g (粗製物、白色固体)

30

^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.10 - 4.98 (m , 1 H) , 4.33 - 4.30 (m , 1 H) , 1.95 - 1.81 (m , 1 H) , 1.75 - 1.55 (m , 1 H) , 1.46 (s , 10 H) , 1.45 - 1.31 (m , 4 H) , 0.93 (t , $J = 7.2$ Hz , 3 H) 。 LCMS : (方法 E) 132.2 ($M^+ - \text{Boc} + H$) , Rt . 2.36 分 , 99.98% (最大) 。

【 0200 】

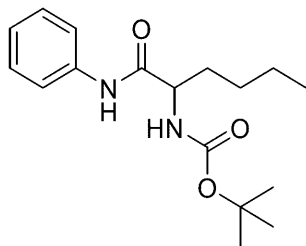
40

中間体 26

tert - ブチル (1 - オキソ - 1 - (フェニルアミノ) ヘキサン - 2 - イル) カルバマート

50

【化 3 0】



DMF (150 mL) 中の 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸(中間体 25; 45.5 g、0.196 mol) の攪拌される溶液に、トリエチルアミン (54.83 mL、0.39 mol) が、添加され、反応混合物が、0℃に冷却された。1-プロパンホスホン酸無水物溶液 (EtOAc 中の 50%; 75.1 g、0.23 mol) およびアニリン (18 g、0.196 mol) が、添加され、反応混合物が、室温で 16 時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、氷冷水 (50 mL) でクエンチされ、EtOAc (200 mL) で希釈された。水層が、氷冷水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄され、その後無水 Na₂SO₄ で脱水され濾別された。有機部分が、真空下で濃縮されて、表題化合物を与えた。収率: 82% (49.7 g、白色固体)。

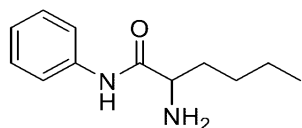
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.93 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06–6.99 (m, 2H), 4.07–4.02 (m, 1H), 1.63–1.56 (m, 2H), 1.46–1.28 (m, 13H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS: (方法 E) 207.0 (M⁺–Boc+H), Rt. 2.69 分, 91.20% (最大)。

【0201】

中間体 27

2-アミノ-N-フェニルヘキサンアミド

【化 3 1】



0℃で 1,4-ジオキサン (500 mL) 中の tert-ブチル (1-オキソ-1-(フェニルアミノ)ヘキサン-2-イル)カルバマート(中間体 26; 49.7 g、0.162 mol) の溶液に、1,4-ジオキサン中の HCl の溶液 (4 M、199 mL) が、添加され、反応混合物が、室温で 16 時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、真空下で濃縮され、得られた残渣が、飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチされた。水層が、EtOAc (2×200 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、ブライン (200 mL) で洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮されて、表題化合物を与えた。収率: 95% (32 g、無色ゴム状物)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.20–9.66 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 4.8, 2.4 Hz, 2H), 7.32–7.27 (m, 2H), 7.06–7.02 (m, 1H), 3.29–3.26 (m, 1H), 1.67–1.61 (m, 1H), 1.46–1.27 (m, 5H), 0.89–0.85 (m, 3H)。LCMS: (方法 B) 207.2 (M⁺+H), Rt. 2.03 分, 84.36% (最

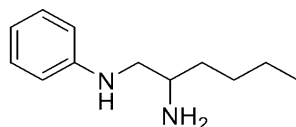
大)。

【0202】

中間体28

N1-フェニルヘキサン-1,2-ジアミン

【化32】



10

0℃でTHF (320 mL) 中の2-アミノ-N-フェニルヘキサンアミド(中間体27; 32 g、0.15 mol)の溶液に、ボランジメチルスルフィド (THF中の2 M溶液、117 mL、0.23 mol)が、添加され、反応混合物が、75℃で16時間加熱された。反応(TLCによりモニタされる)の完了後に、反応混合物が、0℃に冷却され、メタノール(150 mL)でクエンチされ、その後60℃で2時間加熱された。反応混合物が、室温に冷却され、真空下で濃縮された。得られた残渣が、水(50 mL)とEtOAc(50 mL)に分配された。水層が、EtOAc(2×250 mL)で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水(250 mL)およびブライン(250 mL)で洗浄された。有機部分が、無水Na₂SO₄で脱水され、濾過され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液: 10% EtOAc/PE; シリカゲル: 230~400メッシュ)により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 93% (28 g、黄色油状物)。LCMS: (方法B) 193.3 (M⁺+H), Rt. 1.98分, 76.9% (最大)。

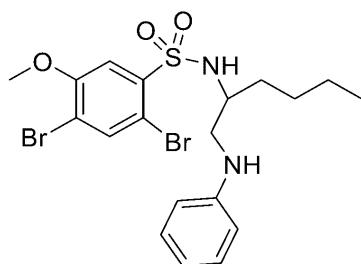
20

【0203】

中間体29

2,4-ジブロモ-5-メトキシ-N-(1-(フェニルアミノ)ヘキサン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化33】



30

0℃でTHF (50 mL) 中の2,4-ジブロモ-5-メトキシベンゼンスルホンクロリド(3.2 g、8.79 mmol)の溶液に、N1-フェニルヘキサン-1,2-ジアミン(中間体28; 1.3 g、6.76 mmol)およびトリエチルアミン(2.8 mL、20.3 mmol)が、添加され、反応混合物が、室温で4時間攪拌された。反応(TLCによりモニタされる)の完了後に、反応混合物が、真空下で濃縮され、得られた残渣が、EtOAc(60 mL)に溶解された。有機層が、水(50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液: 18% EtOAc/PE; シリカゲル: 230~400メッシュ)により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 97% (3.5 g、褐色ゴム状物)。LCMS: (方法E) 521.0 (M⁺+H), Rt. 3.14分, 93.57% (最大)。

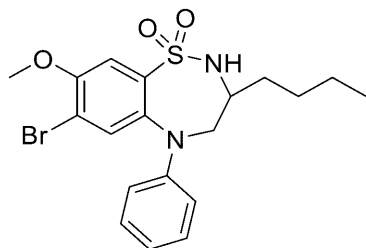
40

【0204】

50

中間体 30

7-ブロモ-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド
【化34】

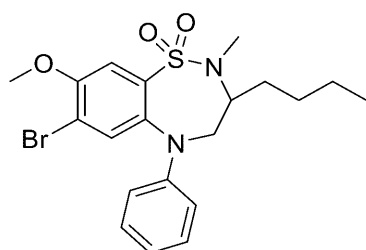


DMF (30 mL) 中の 2,4-ジブロモ-5-メトキシ-N-(1-(フェニルアミノ)ヘキサン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(中間体 29; 3.5 g、6.72 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.73 g、12.5 mmol) および銅粉末 (0.42 g、6.72 mmol) が、添加された。反応混合物が、 N_2 雰囲気下で 5 分間脱気され、反応混合物がその後、115℃で 16 時間加熱された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、氷冷水 (25 mL) でクエンチされ、水層が、EtOAc と PE の 1:1 混合物 (2×50 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、ブライン (30 mL) で洗浄され、無水 Na_2SO_4 で脱水され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 25% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 51% (1.5 g、褐色ゴム状物)。LCMS: (方法 A) 439.0 ($M^+ + H$), Rt. 2.83 分, 82.06% (最大)。

【0205】

中間体 31

7-ブロモ-3-ブチル-8-メトキシ-2-メチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド
【化35】



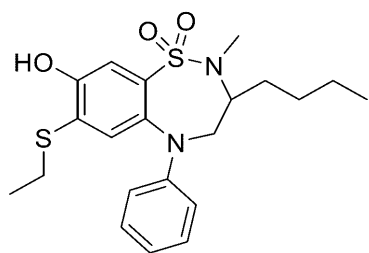
N-メチル-2-ピロリドン (20 mL) 中の 7-ブロモ-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体 30; 4.5 g、10.24 mmol) の攪拌される溶液に、 Cs_2CO_3 (6.7 g、20.5 mmol) と、その後にヨードメタン (3.2 mL、51.2 mmol) が、添加され、反応混合物が、室温で 16 時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、水 (25 mL) でクエンチされ、水層が、EtOAc と PE の混合物 (30%, 2×75 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、ブライン (100 mL) で洗浄され、無水 Na_2SO_4 で脱水され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料は、任意のさらなる精製なしにそのままの状態次ステップに進められた。収率: 4.5 g (粗製物、淡褐色固体)。

LCMS: (方法 E) 452.8 ($M^+ + H$), Rt. 3.19 分, 95.26% (最大)。

【0206】

中間体 3 2

3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-2-メチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド
【化36】



10

N-メチル-2-ピロリドン (5 mL) 中の7-ブロモ-3-ブチル-8-メトキシ-2-メチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体31; 0.3 g、0.66 mmol)の溶液に、ナトリウムエタンチオラート (0.27 g、3.31 mmol) が、添加され、反応混合物が、100℃で12時間攪拌された。反応 (TLCによりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、氷冷水 (25 mL) でクエンチされ、水層が、EtOAc (2×50 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、氷冷水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー (溶離液: 30% EtOAc/PE; シリカゲル: 230~400メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 69% (0.2 g、オフホワイト色固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23–7.21 (m, 2H), 6.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68–6.64 (m, 3H), 4.05–4.01 (m, 2H), 3.23–3.21 (m, 1H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.57–1.31 (m, 6H), 1.27 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.20 Hz, 3H)。LCMS: (方法E) 421.0 (M⁺+H), Rt. 3.04分, 95.23% (最大)。

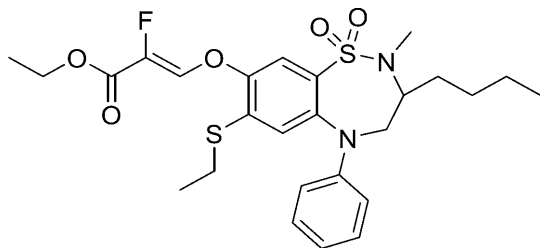
30

【0207】

中間体 3 3

エチル (Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリラート

【化37】



40

0℃でDMF (10 mL) 中の3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-2-メチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体32; 0.2 g、0.47 mmol)の攪拌される溶液に、NaH (60%, 0.06 g、1.54 mmol) が、少量ずつ添加され、反応混

50

合物が、0℃で30分間攪拌された。DMF（1mL）中のエチル 3-ブロモ-2,2-ジフルオロプロパノアート（0.26g、1.19mmol）の溶液がその後、添加され、反応混合物が、100℃で16時間加熱された。反応（TLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、0℃に冷却され、希塩酸（1.5N、pH約4）でクエンチされ、H₂O（5mL）で希釈された。水層が、EtOAc（2×15mL）で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水（10mL）、ブライン（15mL）で洗浄され、その後無水Na₂SO₄で脱水された。有機層が、濾過され、真空中で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー（溶離液：20% EtOAc / PE；シリカゲル：230～400メッシュ）により精製されて、表題化合物を与えた。収率：63%（0.17g、白色固体）。

10

LCMS：（方法A）537.2（M⁺+H），Rt. 2.88分，94.83%（最大）。

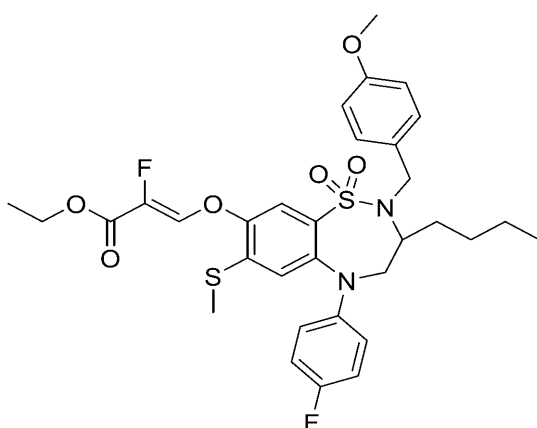
【0208】

中間体34

エチル（Z）-3-（（3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-2-（4-メトキシベンジル）-7-（メチルチオ）-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリレート

【化38】

20



30

DMF（3mL）中の3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-8-ヒドロキシ-2-（4-メトキシベンジル）-7-（メチルチオ）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド（中間体7；0.1g、0.19mmol）の攪拌される溶液に、NaH（60%、0.03g、0.66mmol）が、少量ずつ添加され、反応混合物が、室温で30分間攪拌された。DMF（1mL）中のエチル 3-ブロモ-2,2-ジフルオロプロパノアート（0.123g、0.565mmol）の溶液がその後、0℃で滴加され、反応混合物が、100℃で16時間攪拌された。反応（TLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、室温に冷却され、希塩酸（1.5N、pH約4、10mL）でクエンチされた。水層が、EtOAc（2×10mL）で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水（10mL）、ブライン（10mL）で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空中で濃縮され、得られた部分が、Isoleraカラムクロマトグラフィー（溶離液：10-15% EtOAc / PE；シリカゲル：230～400メッシュ）により精製されて、表題化合物を与えた。収率：39%（60mg、無色固体）。

40

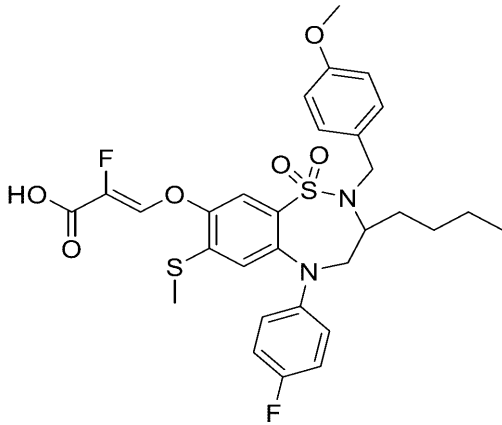
LCMS：（方法B）646.8（M⁺+H），Rt. 2.98分，79.20%（最大）。

【0209】

中間体35

50

(Z) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (メチルチオ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸
【化 3 9】



10

1 , 4 - ジオキサソと水の混合物 (3 : 1 , 4 m L) 中のエチル (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (メチルチオ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリラート (中間体 3 4 ; 6 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l) の攪拌される溶液に、水酸化リチウム (4 . 4 4 m g 、 0 . 1 8 m m o l) が、添加され、反応混合物が、室温で 1 6 時間攪拌された。反応 (T L C によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、希塩酸 (1 . 5 N 、 p H 約 4 、 1 0 m L) でクエンチされ、水層が、E t O A c (2 × 1 5 m L) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水 (1 0 m L) 、ブライン (1 5 m L) で洗浄され、その後無水 N a ₂ S O ₄ で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、I s o l e r a カラムクロマトグラフィー (溶離液 : 5 - 1 0 % メタノール : D C M ; シリカゲル : 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率 : 6 0 % (4 0 m g 、白色固体) 。

20

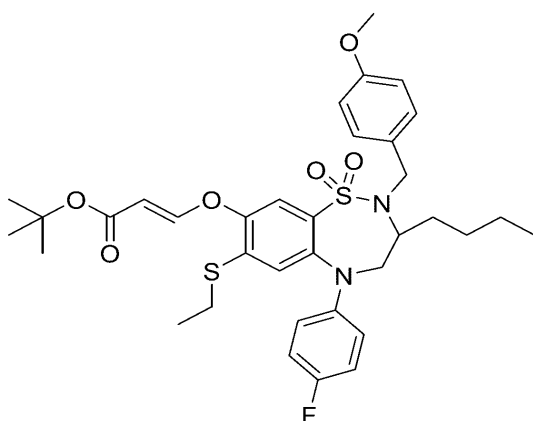
30

L C M S : (方法 A) 6 1 7 . 0 (M ⁺ - H) , R t . 2 . 7 5 分 , 8 6 . 2 2 % (最大) 。

【 0 2 1 0 】

中間体 3 6

t e r t - ブチル (E) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリラート
【化 4 0】



40

50

無水THF（4 mL）中の3-ブチル-7-（エチルチオ）-5-（4-フルオロフェニル）-8-ヒドロキシ-2-（4-メトキシベンジル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド（100 mg、0.18 mmol）の攪拌される溶液に、tert-ブチルプロピオレート（34.7 mg、0.27 mmol）およびDABCO（10.30 mg、0.09 mmol）が、添加され、反応混合物が、室温で2時間攪拌された。反応（TLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、濃縮され、得られた残渣が、水（5 mL）とEtOAc（5 mL）に分配された。水層が、EtOAc（2×5 mL）で抽出された。ひとまとめにされた有機層がその後、水（5 mL）およびブライン（5 mL）で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー（溶離液：10-20% EtOAc / PE；シリカゲル：230~400メッシュ）により精製されて、表題化合物を与えた。収率：45.3%（60 mg、オフホワイト色固体）。

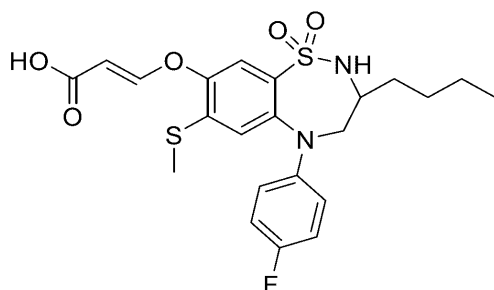
LCMS：（方法A）549.1（M⁺-PMB-H），Rt. 3.92分，93.06%（最大）。

【0211】

実施例1

（E）-3-（（3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-7-（メチルチオ）-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）アクリル酸

【化41】



0℃でトルエン（3 mL）中のtert-ブチル（E）-3-（（3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-2-（4-メトキシベンジル）-7-（メチルチオ）-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）アクリレート（中間体8；60 mg、0.09 mmol）の攪拌される溶液に、トリフェニルアミン（67.2 mg、0.27 mmol）およびTFA（0.11 mL、1.46 mmol）が、添加され、反応混合物が、室温で16時間攪拌された。反応（TLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、冷水（5 mL）でクエンチされ、水層が、酢酸エチル（2×5 mL）で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水（5 mL）およびブライン（5 mL）で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料が、分取HPLC精製により精製され（方法D）で、表題化合物を与えた。収率：50%（22 mg、オフホワイト色固体）。

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.3（s，1H），7.73（d，J=12.0 Hz，1H），7.51（s，1H），7.41（d，J=9.2 Hz，1H），7.15（s，1H），7.03（t，J=8.8 Hz，2H），6.72-6.69（m，2H），5.41（d，J=12.4 Hz，1H），4.31（m，1H），3.27（m，1H），2.50（m，1H），2.33（s，3H），1.57-1.56（m，1H），1.43-1.32（m，3H），1.29-1.24（m，2H），0.91-0.88（m，3H）。LCMS：（方法A）479.0（M⁺-H），

R t . 2 . 8 0 分 , 9 5 . 4 1 % (最大) 。 H P L C : (方法 E) R t . 5 . 3 0 分 , 9 7 . 4 8 % (最大) 。

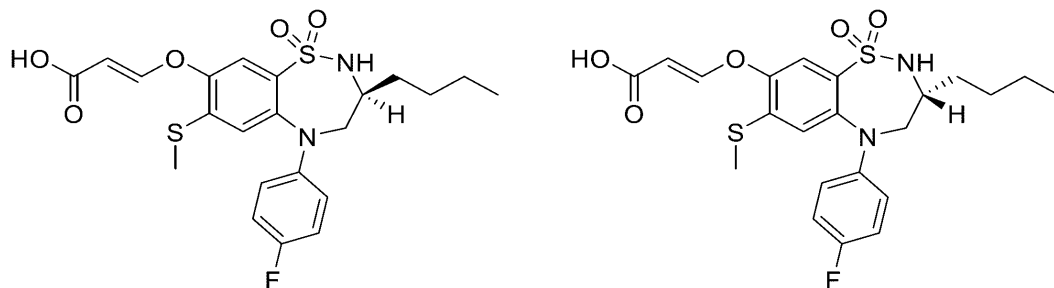
【 0 2 1 2 】

実施例 2 および 3

(S) - (E) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸および (R) - (E) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸

10

【 化 4 2 】



20

(E) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアジアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 (実施例 1 ; 0 . 2 4 g 、 0 . 4 9 m m o l) のラセミ体の 2 種の鏡像異性体が、キラル S F C により分離された (方法 K) 。材料が、40℃で真空下にて濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体 1 に対応し、2 番目に溶出する画分は、鏡像異性体 2 に対応する。2 種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【 0 2 1 3 】

鏡像異性体 1 : 収率 : 3 7 . 1 % (9 0 m g 、 オフホワイト色固体) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 1 2 . 4 3 (b r s , 1 H) , 7 . 7 2 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 4 1 (m , 1 H) , 7 . 1 4 (s , 1 H) , 7 . 0 3 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 7 2 - 6 . 6 8 (m , 2 H) , 5 . 4 5 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 3 4 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 3 . 3 8 - 3 . 3 2 (m , 1 H) , 2 . 9 9 - 2 . 9 4 (m , 1 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 1 . 5 8 - 1 . 5 6 (m , 1 H) , 1 . 4 7 - 1 . 4 0 (m , 3 H) , 1 . 3 8 - 1 . 2 4 (m , 2 H) , 0 . 9 9 - 0 . 9 8 (m , 3 H) 。 L C M S : (方法 B) 4 8 0 . 8 (M ⁺ + H) , R t . 1 . 9 7 分 , 9 7 . 9 1 % (最大) 。 H P L C : (方法 B) R t . 5 . 2 9 分 , 9 8 . 9 8 % (最大) 。キラル H P L C : (方法 H) R t . 2 . 4 8 分 , 9 9 . 7 9 % (最大) 。

30

鏡像異性体 2 : 収率 : 3 7 . 2 % (9 0 m g 、 オフホワイト色固体) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 1 2 . 6 2 (b s , 1 H) , 7 . 7 2 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 3 9 (m , 1 H) , 7 . 1 5 (s , 1 H) , 7 . 0 3 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 7 2 - 6 . 6 9 (m , 2 H) , 5 . 4 5 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 3 4 - 4 . 3 1 (m , 1 H) , 3 . 3 8 - 3 . 3 2 (m , 1 H) , 2 . 9 9 - 2 . 9 4 (m , 1 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 1 . 5 7 - 1 . 5 6 (m , 1 H) , 1 . 4 7 - 1 . 4 0 (m , 3 H) , 1 . 3 8 - 1 . 2 4 (m , 2 H) , 0 . 9 9 - 0 . 9 8 (m , 3 H) 。 L C M S : (方法 B) 4 8 1 . 0 (M ⁺ + H) , R t . 1 . 9 7 7 分 , 9 8 . 4 7 % (最大) 。 H P L C : (方法 B) R t . 5 . 2 9 分 , 9 8 . 9 8 % (最大) 。キラル H P L C : (方法 H) R t . 3 . 1 3 分 , 9 9 . 5 5 % (最大) 。

40

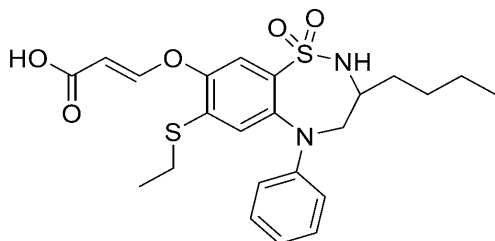
50

【0214】

実施例 4

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【化43】



10

0℃でDCM(5mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体9;40mg、0.07mmol)の攪拌される溶液に、TFA(0.11mL、1.50mmol)が、添加され、反応混合物が、室温で2時間攪拌された。反応(TLCによりモニタされる)の完了後に、反応混合物が、冷水(5mL)でクエンチされ、水層が、DCM(2×5mL)で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水(5mL)およびブライン(5mL)で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料が、分取HPLC精製により精製され(方法A)で、表題化合物を与えた。収率:56%(10mg、オフホワイト色固体)。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.28(s, 1H), 7.74(d, J=12.0Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.41(d, J=9.2Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.19(t, J=8.4Hz, 2H), 6.75(t, J=7.2Hz, 1H), 6.67(d, J=8.4Hz, 2H), 5.44(d, J=12.4Hz, 1H), 4.39-4.35(m, 1H), 3.45-3.35(m, 2H), 2.98-2.92(m, 2H), 1.65-1.55(m, 1H), 1.50-1.25(m, 5H), 1.19(t, J=7.20Hz, 3H), 0.9(t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS:(方法B)474.9(M⁺-H), Rt. 2.03分, 94.04%(最大)。HPLC:(方法E)Rt. 5.36分, 95.06%(最大)。

30

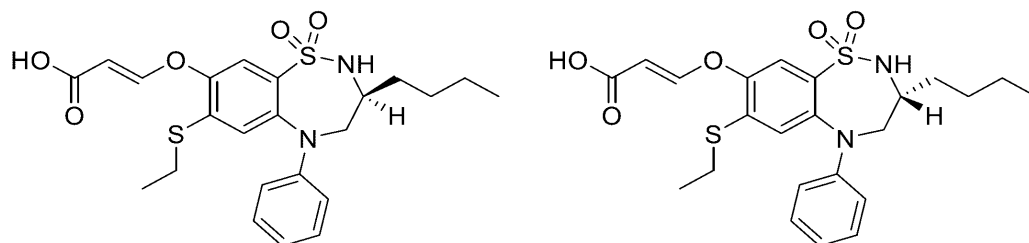
【0215】

実施例 5 および 6

(S)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸および(R)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

40

【化44】



50

(E) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 1 , 1 - ジオキシド - 5 - フェニル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸 (実施例 4 ; 0 . 0 4 m g 、 0 . 0 7 m m o l) のラセミ体の 2 種の鏡像異性体が、SFCにより分離された (方法 H) 。材料が、40℃で真空下にて濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体 1 に対応し、2 番目に溶出する画分は、鏡像異性体 2 に対応した。2 種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【 0 2 1 6 】

鏡像異性体 1 : 収率 : 1 4 % (5 m g 、白色固体) 。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 1 2 . 3 0 (b s , 1 H) , 7 . 7 4 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 4 2 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 1 9 (t , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 6 . 7 5 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 6 . 6 8 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 5 . 4 4 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 3 8 - 4 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 4 2 (s , 2 H) , 2 . 9 8 - 2 . 9 3 (m , 2 H) , 1 . 5 9 - 1 . 4 7 (m , 1 H) , 1 . 4 2 - 1 . 3 5 (m , 5 H) , 1 . 2 8 - 1 . 1 7 (m , 3 H) , 0 . 9 2 - 0 . 8 6 (m , 3 H) 。LCMS : (方法 A) 4 7 5 . 0 (M⁺ - H) , R t . 2 . 9 4 分 , 9 3 . 3 8 % (最大) 。HPLC : (方法 B) R t . 5 . 3 6 分 , 9 3 . 6 5 % (最大) 。キラルHPLC (方法 S) : R t . 2 . 6 0 分 , 9 8 . 5 9 % (最大) 。

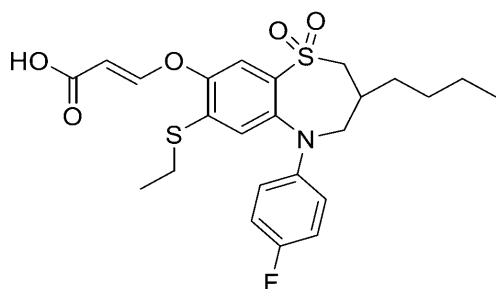
鏡像異性体 2 : 収率 : 1 3 . 1 6 % (5 m g 、白色固体) 。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 1 2 . 2 8 (b s , 1 H) , 7 . 7 4 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (d , J = 1 0 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 1 9 (t , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 6 . 7 5 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 6 . 6 8 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 5 . 4 4 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 3 9 - 4 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 3 5 (s , 2 H) , 2 . 9 8 - 2 . 9 3 (m , 2 H) , 1 . 6 1 - 1 . 4 2 (m , 2 H) , 1 . 6 1 - 1 . 4 2 (m , 4 H) , 1 . 2 4 - 1 . 1 7 (m , 3 H) , 0 . 9 2 - 0 . 9 0 (m , 3 H) 。LCMS : (方法 A) 4 7 5 . 0 (M⁺ - H) , R t . 2 . 9 2 分 , 9 1 . 8 5 % (最大) 。HPLC : (方法 B) R t . 5 . 4 3 分 , 9 2 . 1 3 % (最大) 。キラルHPLC (方法 S) : R t . 3 . 5 分 , 9 7 . 8 3 % (最大) 。

【 0 2 1 7 】

実施例 7

(E) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリル酸

【 化 4 5 】



0℃でDCM (5 m L) 中のtert-ブチル (E) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) アクリレート (中間体 1 4 ; 6 3 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の攪拌される溶液に、TFA (0 . 0 4 m L 、 0 . 5 7 m m o l) が、添加され、反応混合物が、室温で2時間攪拌された。反応 (TLCによりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、冷水 (5 m L) でクエンチされ、水層が、D

CM (2×5 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮された。得られた粗製の材料が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 40–45% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400 メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 70% (40 mg、無色固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.29 (s, 1H), 7.75 (d, J=12.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.85–6.55 (m, 2H), 5.50 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.32–4.15 (m, 1H), 3.60–3.42 (m, 1H), 3.38–3.30 (m, 1H), 3.25–3.05 (m, 1H), 2.96 (q, J=7.20 Hz, 2H), 2.30–2.18 (m, 1H), 1.50–1.25 (m, 6H), 1.19 (t, J=7.20 Hz, 3H), 0.9 (t, J=7.2 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 494.1 (M⁺+H), Rt. 2.58 分, 95.43% (最大)。HPLC: (方法 E) Rt. 5.68 分, 99.06% (最大)。

10

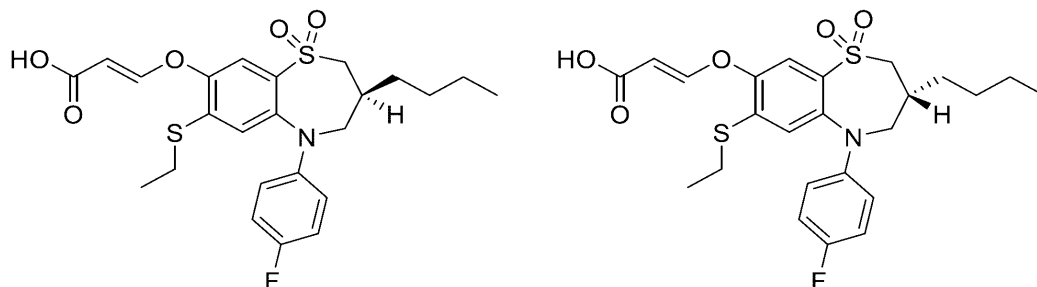
【0218】

実施例 8 および 9

(S) – (E) – 3 – ((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸および (R) – (E) – 3 – ((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

20

【化 46】



30

0℃でDCM (5 mL) 中のtert-ブチル(E)-3-(((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリラートの鏡像異性体1 (中間体14; 40 mg、0.07 mmol) の攪拌される溶液に、TFA (0.2 mL、2.60 mmol) が、滴加され、反応混合物が、室温で2時間攪拌された。反応(TLCによりモニタされる)の完了後に、反応混合物が、冷水(5 mL)でクエンチされ、水層が、DCM (2×5 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水(5 mL) およびブライン(5 mL) で洗浄され、無水Na₂SO₄ で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isolera カラムクロマトグラフィー (溶離液: 30–35% EtOAc / PE; シリカゲル: 230~400 メッシュ) により精製されて、表題化合物の鏡像異性体1を与えた。

40

【0219】

表題化合物の鏡像異性体2は、中間体61の鏡像異性体2 47 mg から出発し、同様の手順に従って得られた。2種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【0220】

鏡像異性体1: 収率: 43.5% (16 mg、白色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.31 (bs, 1H), 7.75 (d, J=12.00 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.80

50

H z, 2 H), 6.70–6.68 (m, 2 H), 4.21 (d, J=14.40 Hz, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 3.16 (s, 1 H), 2.96 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 2.23 (s, 1 H), 1.40–1.24 (m, 8 H), 1.21–1.17 (m, 3 H), 0.91–0.82 (m, 3 H)。LCMS: (方法B) 494.1 ($M^+ + H$), Rt. 3.00分, 97.33% (最大)。HPLC: (方法B) Rt. 5.54分, 97.66% (最大)。キラルSFC: (方法H) Rt. 3.36分, 99.77% (最大)。

鏡像異性体2: 収率: 34.4% (16mg、無色固体)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.29 (bs, 1 H), 7.75 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.04 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 6.70–6.67 (m, 2 H), 4.22–4.21 (m, 1 H), 3.51–3.48 (m, 1 H), 3.19–3.13 (m, 1 H), 2.96 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 2.25–2.23 (m, 1 H), 1.43–1.28 (m, 8 H), 1.26–1.19 (m, 3 H), 0.91–0.88 (m, 3 H)。LCMS: (方法B) 492.1 ($M^+ - H$), Rt. 2.06分, 95.79% (最大)。HPLC: (方法B) Rt. 5.54分, 96.75% (最大)。キラルSFC: (方法H): Rt. 2.65分, 100% (最大)。

10

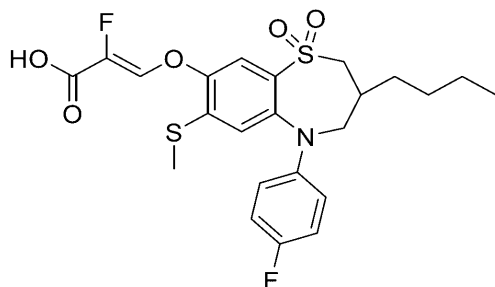
【0221】

実施例10

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

20

【化47】



30

1,4-ジオキサンと H_2O の混合物(3:1、4 mL)中のエチル(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体16; 50 mg、0.09 mmol)の攪拌される溶液に、水酸化リチウム(4.56 mg、0.19 mmol)が、添加され、反応混合物が、室温で1時間攪拌された。反応(TLCによりモニタされる)の完了後に、反応混合物が、希塩酸(1.5 N、pH約4、10 mL)でクエンチされた。水層が、EtOAc(2×15 mL)で抽出された。ひとまとめにされた有機層がその後、水(10 mL)およびブライン(15 mL)で洗浄され、無水 Na_2SO_4 で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、分取HPLC精製により精製され(方法A)で、表題化合物を与えた。収率: 15% (7 mg、白色固体)。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.59–7.53 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.03 (t, J=8.80 Hz, 2 H), 6.66–6.63 (m, 2 H), 4.22–4.18 (m, 1 H), 3.61–3.51 (m, 1 H), 3.24–3.03 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.34–2.24 (m, 1 H), 1.38–1.27 (m, 6 H), 0.91–0.88 (m, 3 H)。LCMS: (方法A) 496 ($M^+ - H$), Rt. 2.98分, 97.26% (最大) HPLC: (方法E) Rt. 5.51分, 96.62% (最大)。

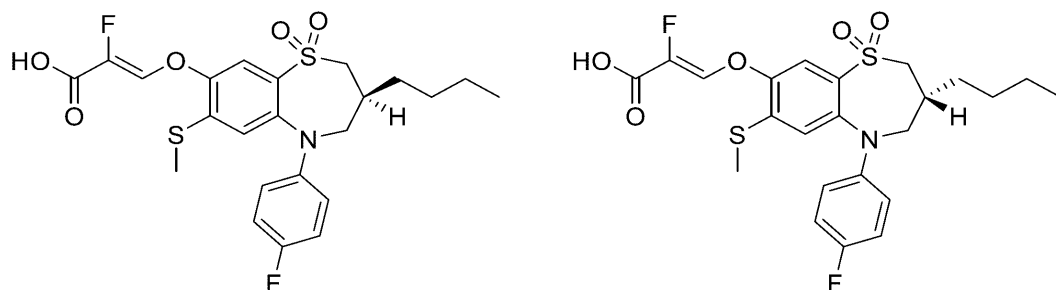
50

【0222】

実施例11および12

(S) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸および (R) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸

【化48】



0℃で1, 4 - ジオキサンと水の混合物 (4 : 1、5 mL) 中のエチル (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (メチルチオ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリレート (中間体16 ; 0.06 g、0.11 mmol) の鏡像異性体1の攪拌される溶液に、水酸化リチウム (5.47 mg、0.23 mmol) が、添加され、反応混合物が、室温で1時間攪拌された。反応 (TLCによりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、希塩酸 (1.5 N、10 mL) でクエンチされた。水層が、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、分取精製により精製されて (方法A) 、表題化合物を与えた。

【0223】

表題化合物の鏡像異性体2は、中間体62の鏡像異性体2 0.07 gから出発して、同様の手順に従って得られた。2種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【0224】

鏡像異性体1 : 収率 : 34.6% (57 mg、白色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 13.66 (bs, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 6.67 - 6.64 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 6H), 0.92 - 0.88 (m, 3H)。LCMS : (方法K) 498.1 (M⁺ + H), Rt. 2.44分, 99.56% (最大)。HPLC : (方法E) Rt. 5.39分, 98.31% (最大)。キラルHPLC (方法H) : Rt. 3.26分, 100% (最大)。

鏡像異性体2 : 収率 : 44% (30 mg、白色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 13.66 (bs, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 6.67 - 6.64 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.51 - 3.48 (m, 1H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 6H), 0.92 - 0.88 (m, 3H)。LCMS : (方法K) 498.2 (M⁺ + H), Rt. 2.44分, 98.08% (最大)。HPLC : (方法E) Rt. 5.49分, 97.07% (最大)。キラルHPLC (方法H) : Rt. 5.23分

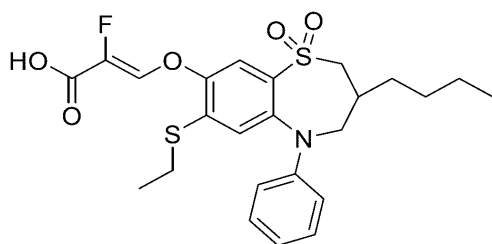
， 98.58%（最大）。

【0225】

実施例 13

(Z)－3－((3－ブチル－7－(エチルチオ)－1,1－ジオキシド－5－フェニル－2,3,4,5－テトラヒドロ－1,5－ベンゾチアゼピン－8－イル)オキシ)－2－フルオロアクリル酸

【化49】



10

1,4－ジオキサンと水の混合物（3：2、5 mL）中のエチル（Z）－3－((3－ブチル－7－(エチルチオ)－1,1－ジオキシド－5－フェニル－2,3,4,5－テトラヒドロ－1,5－ベンゾチアゼピン－8－イル)オキシ)－2－フルオロアクリラート(中間体18；0.06 g、0.11 mmol)の攪拌される溶液に、水酸化リチウム（5.51 mg、0.23 mmol）が、添加され、反応混合物が、室温で1時間攪拌された。反応（TLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、希塩酸（1.5 N、10 mL）でクエンチされ、氷冷水（10 mL）で希釈された。水層が、EtOAc（2×15 mL）で抽出された。ひとまとめにされた有機層がその後、水（10 mL）およびブライン（15 mL）で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー（溶離液：10% EtOAc／PE；シリカゲル：230～400メッシュ）により精製されて、表題化合物を与えた。収率：35%（20 mg、白色固体）。

20

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：13.64（bs，1H），7.69（s，1H），7.64（s，1H），7.24（s，1H），7.18（t，J=7.6 Hz，2H），6.74（t，J=7.2 Hz，1H），6.64（d，J=8.4 Hz，2H），4.26－4.22（m，1H），3.51－3.48（m，1H），3.38－3.25（m，1H），3.10－3.07（m，1H），3.00－2.95（m，2H），2.29－2.27（s，1H），1.40－1.38（m，2H），1.35－1.30（m，4H），1.24－1.20（m，3H），0.91－0.90（t，J=3.2 Hz，3H）。LCMS：（方法A）492.1（M⁺－H），Rt. 3.09分，99.89%（最大）。HPLC：（方法B）Rt. 5.64分，99.15%（最大）。

30

【0226】

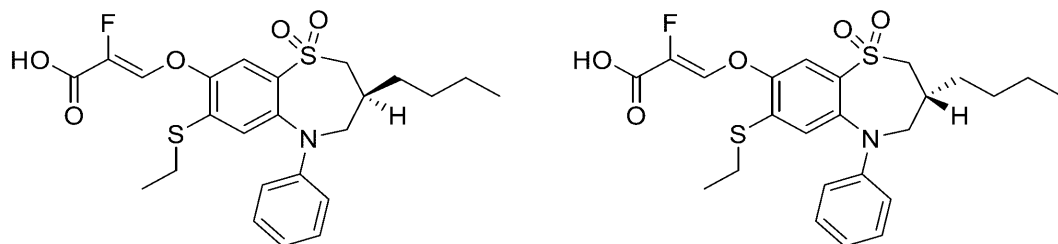
実施例 14 および 15

(S)－(Z)－3－((3－ブチル－7－(エチルチオ)－1,1－ジオキシド－5－フェニル－2,3,4,5－テトラヒドロ－1,5－ベンゾチアゼピン－8－イル)オキシ)－2－フルオロアクリル酸および(R)－(Z)－3－((3－ブチル－7－(エチルチオ)－1,1－ジオキシド－5－フェニル－2,3,4,5－テトラヒドロ－1,5－ベンゾチアゼピン－8－イル)オキシ)－2－フルオロアクリル酸

40

50

【化 50】



(Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 1 , 1 - ジオキシド - 5 - フェニ
ル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) -
2 - フルオロアクリル酸 (実施例 13 ; 90 mg 、 0.18 mmol) のラセミ体の 2 種
の鏡像異性体が、キラル SFC により分離された (方法 O) 。材料が、45℃で真空下にて濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体 1 に対応し、2 番目に溶出する画分は、鏡像異性体 2 に対応した。2 種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

10

【0227】

鏡像異性体 1 : 収率 : 30.6% (28 mg、薄黄色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.53 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.72 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.49-2.28 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 6H), 1.29-1.19 (m, 3H), 0.92-0.86 (m, 3H)。LCMS : (方法 J) 494.1 (M⁺+H), Rt. 2.63 分, 98.75% (最大)。HPLC : (方法 E) Rt. 5.652 分, 98.45% (最大)。キラル HPLC : (方法 S) Rt. 2.94 分, 100% (最大)。

20

鏡像異性体 2 : 収率 : 26.8% (25 mg、淡黄色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.56 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.73 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.49-2.28 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 6H), 1.29-1.19 (m, 3H), 0.92-0.86 (m, 3H)。LCMS : (方法 J) 494.1 (M⁺+H), Rt. 2.63 分, 96.93% (最大)。HPLC : (方法 E) Rt. 5.65 分, 96.54% (最大)。キラル HPLC : (方法 S) Rt. 3.85 分, 99.64% (最大)。

30

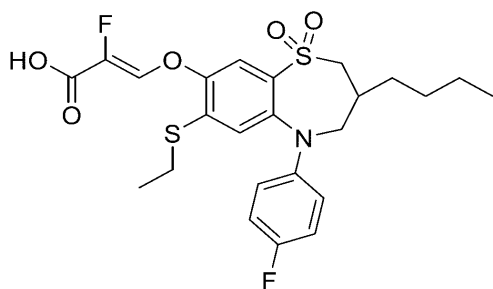
【0228】

実施例 16

(Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸

40

【化 5 1】



10

1, 4-ジオキササンと水の混合物 (3 : 1、4 mL) 中のエチル (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリレート (中間体 19 ; 0.06 g、0.11 mmol) の攪拌される溶液に、水酸化リチウム (5.32 mg、0.22 mmol) が、0 °C で添加され、反応混合物が、室温で 2 時間攪拌された。反応 (TLC によりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、希塩酸 (1.5 N、5 mL) でクエンチされ、水層が、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層がその後、水 (10 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水された。有機部分が、濾過され、真空中で濃縮され、得られた粗製の材料が、分取精製により精製されて (方法 D)、表題化合物を与えた。収率 : 44 % (30 mg、白色固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 13.70 (bs, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.64 (m, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.16 - 3.13 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 1H), 1.37 - 1.18 (m, 9H), 0.91 - 0.86 (m, 3H)。LCMS : (方法 A) 510.0 (M⁺ - H), Rt. 3.06 分, 97.50 % (最大)。HPLC : (方法 B) Rt. 5.64 分, 97.90 % (最大)。

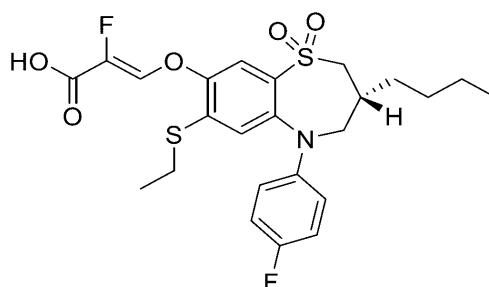
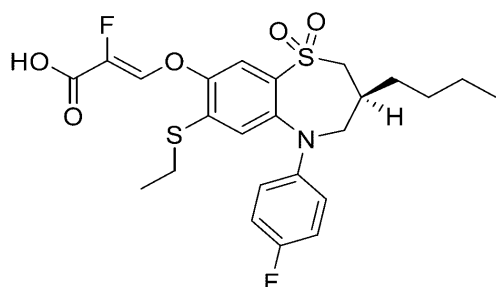
30

【0229】

実施例 17 および 18

(S) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸および (R) - (Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸

【化 5 2】



40

(Z) - 3 - ((3 - ブチル - 7 - (エチルチオ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル) オキシ) - 2 - フルオロアクリル酸 (実施例 16 ; 70 mg、0.14 mmol)

50

のラセミ体の２種の鏡像異性体が、キラルＳＦＣにより分離された（方法Ｈ）。材料が、４０℃で真空下にて濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体１に対応し、２番目に溶出する画分は、鏡像異性体２に対応した。２種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【０２３０】

鏡像異性体１：収率：２８．１％（２０ｍｇ、白色固体）。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）：δ １３．６６（bs，１H），７．６６－７．６２（m，２H），７．１８（s，１H），７．０４（t，J＝９．２０Hz，２H），６．６７（t，J＝４．４０Hz，２H），４．２０（m，１H），３．５０（m，１H），３．３０（s，１H），３．１３（s，１H），２．９９－２．９４（m，２H），２．２４（s，１H），１．３７－１．３１（m，４H），１．３０－０．２４（m，２H），１．２２－１．１９（m，３H），０．９１－０．８８（m，３H）。LCMS：（方法Ａ）５１２．１（M⁺＋H），Rt．３．０９分，９８．５０％（最大）。HPLC：（方法Ｂ）Rt．５．７０分，９９．９３％（最大）。キラルHPLC（方法Ｕ）：Rt．２．５４分，９９．１０％（最大）。

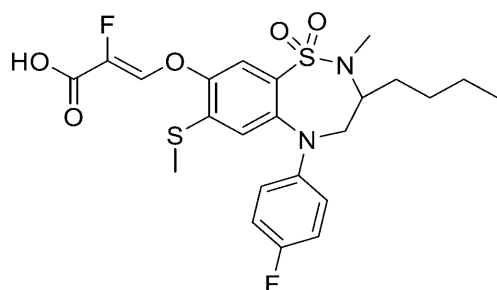
鏡像異性体２：収率：３５．７％（２５ｍｇ、白色固体）。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）：δ １３．７２（bs，１H），７．６１－７．５７（m，２H），７．１８（s，１H），７．０４（t，J＝８．８０Hz，２H），６．６８－６．６４（m，２H），４．２０（m，１H），３．５０（m，１H），３．１８（m，１H），３．１３（m，１H），２．９９－２．９４（m，２H），２．２３（m，１H），１．３７－１．３１（m，４H），１．３０－１．２４（m，２H），１．２２－１．１７（m，３H），０．９１－０．８８（m，３H）。LCMS：（方法Ａ）５１０．０（M⁺－H），Rt．２．６８分，９７．６８％（最大）。HPLC：（方法Ｂ）Rt．５．７０分，９９．９４％（最大）。キラルHPLC（方法Ｕ）：Rt．３．６０分，９９．７７％（最大）。

【０２３１】

実施例１９

（Ｚ）－３－（（３－ブチル－５－（４－フルオロフェニル）－２－メチル－７－（メチルチオ）－１，１－ジオキシド－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン－８－イル）オキシ）－２－フルオロアクリル酸

【化５３】



１，４－ジオキサンの混合物（３：２、５ｍＬ）中のエチル（Ｚ）－３－（（３－ブチル－５－（４－フルオロフェニル）－２－メチル－７－（メチルチオ）－１，１－ジオキシド－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン－８－イル）オキシ）－２－フルオロアクリレート（中間体２２；０．０６ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の攪拌される溶液に、水酸化リチウム（５．３２ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）が、添加され、反応混合物が、室温で１時間攪拌された。反応（ＴＬＣによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、希塩酸（１．５Ｎ、１０ｍＬ）でクエンチされ、水層が、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水（１０ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過

され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー（溶離液：10% EtOAc / PE；シリカゲル：230～400メッシュ）により精製されて、表題化合物を与えた。収率：35%（20mg、白色固体）。

^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）： δ 13.65（bs，1H），7.68–7.63（m，1H），7.52（s，1H），7.13（s，1H），7.02（t， $J=8.8\text{Hz}$ ，2H），6.69–6.65（m，2H），4.04–4.00（m，1H），3.84–3.82（m，1H），3.30（s，1H），2.51（s，3H），2.41（s，3H），1.62–1.59（m，1H），1.51–1.50（m，1H），1.35–1.24（m，4H），0.93–0.90（m，3H）。LCMS：（方法A）511.1（ M^+-H ），Rt. 2.98分，99.79%（最大）。HPLC：（方法B）Rt. 5.53分，99.15%（最大）。

10

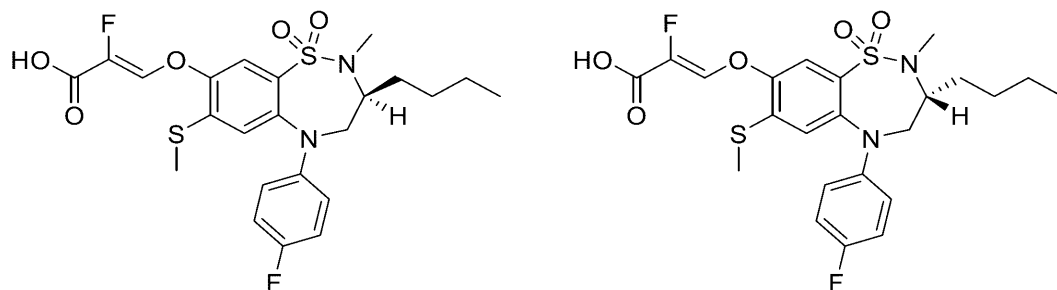
【0232】

実施例20および21

（S）-（Z）-3-（（3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-2-メチル-7-（メチルチオ）-1，1-ジオキシド-2，3，4，5-テトラヒドロ-1，2，5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリル酸および（R）-（Z）-3-（（3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-2-メチル-7-（メチルチオ）-1，1-ジオキシド-2，3，4，5-テトラヒドロ-1，2，5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリル酸

20

【化54】



30

（Z）-3-（（3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-2-メチル-7-（メチルチオ）-1，1-ジオキシド-2，3，4，5-テトラヒドロ-1，2，5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリル酸（実施例19；0.19g、0.37mmol）のラセミ体の2種の鏡像異性体が、SFCにより分離された（方法S）。材料が、40℃で真空下にて濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体1に対応し、2番目に溶出する画分は、鏡像異性体2に対応する。2種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【0233】

鏡像異性体1：収率：31.5%（60mg、白色固体）。 ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）： δ 13.70（bs，1H），7.80（m，1H），7.61（s，1H），7.19（s，1H），7.08（t， $J=8.80\text{Hz}$ ，2H），6.75–6.72（m，2H），4.08（m，1H），3.88（s，1H），3.34（s，1H），2.58（s，3H），2.39（s，3H），1.67–1.64（m，2H），1.40–1.22（m，4H），0.98–0.96（m，3H）。LCMS：（方法A）513.1（ M^++H ），Rt. 2.97分，99.31%（最大）。HPLC：（方法B）。Rt. 5.64分，99.56%（最大）。キラルHPLC（方法S）：Rt. 3.03分，100%（最大）。

40

鏡像異性体2：収率：34.2%（65mg、白色固体）。 ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）： δ 13.64（bs，1H），7.74–7.70（m，1H），7.54（s，1H），7.14（s，1H），7.02（t， $J=8.80\text{Hz}$ ，2H

50

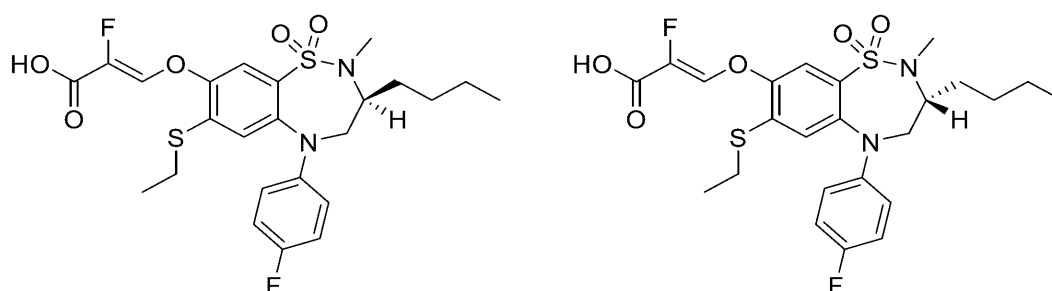
), 6.69–6.66 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.84–3.82 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.62–1.58 (m, 2H), 1.52–1.34 (m, 4H), 0.92–0.91 (m, 3H)。LCMS: (方法A) 513.1 ($M^+ + H$), Rt. 2.55分, 99.87% (最大)。HPLC: (方法B) Rt. 5.46分, 97.79% (最大)。キラルHPLC (方法S): Rt. 3.23分, 99.60% (最大)。

【0234】

実施例22および23

(S) – (Z) – 3 – ((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸および(R) – (Z) – 3 – ((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【化55】



1,4-ジオキサンと水の混合物(3:1、4mL)中のエチル(Z) – 3 – ((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体24; 0.08g、0.14mmol)の鏡像異性体1の攪拌される溶液に、水酸化リチウム(6.91mg、0.29mmol)が、添加され、反応混合物が、室温で3時間攪拌された。反応(TLCによりモニタされる)の完了後に、反応混合物が、希塩酸(1.5N、pH約4)で酸性化され、氷冷水(5mL)で希釈された。水層が、EtOAc(2×10mL)で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水(5mL)と、その後ブライン(5mL)で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液: 5–10% MeOH / DCM; シリカゲル: 230~400メッシュ)により精製されて、表題化合物を与えた。

【0235】

表題化合物の鏡像異性体2は、中間体66の鏡像異性体2 0.07gから出発して、同様の手順に従って得られた。2種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【0236】

鏡像異性体1: 収率: 45.6% (35mg、黄色固体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.45–7.39 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.8Hz, 2H), 6.68–6.65 (m, 2H), 4.02 (d, J = 15.20Hz, 1H), 3.82 (d, J = 4.40Hz, 1H), 2.97–2.92 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.62–1.50 (m, 2H), 1.39–1.24 (m, 8H), 0.92–0.89 (m, 3H)。LCMS: (方法J) 527.1 ($M^+ + H$), Rt. 2.63分, 99.41% (最大)。HPLC: (方法E) Rt. 5.83分, 98.86% (Max)。キラルHPLC: (方法K) Rt. 3.40分, 99.67% (最大)。

鏡像異性体 2：収率：44.5% (30mg、淡黄色固体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ 13.61 (bs, 1H), 7.73 (d, J=18.80Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (t, J=8.40Hz, 2H), 6.70–6.67 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.82 (d, J=4.40Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.98–2.92 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.62–1.59 (m, 2H), 1.38–1.35 (m, 4H), 1.34–1.33 (m, 3H), 0.99–0.97 (m, 3H)。LCMS：(方法J) 527.1 (M⁺+H), Rt. 2.63分, 99.32% (最大)。HPLC：(方法E) Rt. 5.83分, 98.56% (最大)。キラルHPLC：(方法K) Rt. 3.67分, 98.83% (最大)。

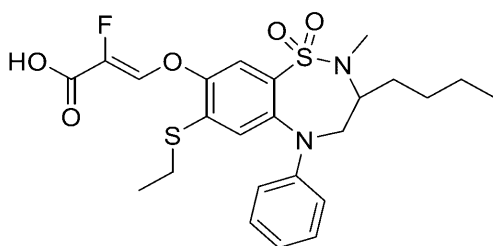
10

【0237】

実施例 24

(Z)–3–((3–ブチル–7–(エチルチオ)–2–メチル–1,1–ジオキシド–5–フェニル–2,3,4,5–テトラヒドロ–1,2,5–ベンゾチアジアゼピン–8–イル)オキシ)–2–フルオロアクリル酸

【化56】



20

1,4–ジオキサンと水の混合物 (3:2、5mL) 中のエチル (Z)–3–((3–ブチル–7–(エチルチオ)–2–メチル–1,1–ジオキシド–5–フェニル–2,3,4,5–テトラヒドロ–1,2,5–ベンゾチアジアゼピン–8–イル)オキシ)–2–フルオロアクリレート (中間体 33; 0.17g、0.32mmol) の攪拌される溶液に、水酸化リチウム (0.02g、0.63mmol) が、添加され、反応混合物が、室温で1時間攪拌された。反応 (TLCによりモニタされる) の完了後に、反応混合物が、希塩酸 (1.5N、pH約4) で酸性化され、氷冷水 (5mL) で希釈された。水層が、EtOAc (2×15mL) で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水 (10mL) およびブライン (10mL) で洗浄され、その後無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー (溶離液：10% EtOAc / PE; シリカゲル：230~400メッシュ) により精製されて、表題化合物を与えた。収率：55% (90mg、白色固体)。

30

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ 13.66 (bs, 1H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21–7.16 (m, 3H), 6.75 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.08–4.04 (m, 1H), 3.89–3.86 (m, 1H), 3.34–3.32 (m, 1H), 3.00–2.94 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.62–1.59 (m, 2H), 1.35–1.34 (m, 4H), 1.24–1.21 (m, 3H), 0.92 (t, J=6.8Hz, 3H)。LCMS：(方法B) 509.1 (M⁺+H), Rt. 2.10分, 97.97% (最大)。HPLC：(方法B) Rt. 5.70分, 97.98% (最大)。

40

【0238】

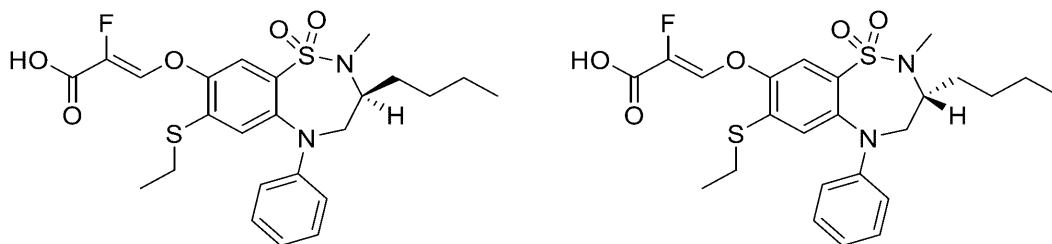
実施例 25 および 26

(S)–(Z)–3–((3–ブチル–7–(エチルチオ)–2–メチル–1,1–ジオ

50

キシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸および(R)-(Z)-3-(3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【化57】



10

(Z)-3-(3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(実施例24;80mg、0.16mmol)のラセミ体の2種の鏡像異性体が、SFCにより分離された(方法H)。材料が、40℃で真空下にて濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体1に対応し、2番目に溶出する画分は、鏡像異性体2に対応する。2種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

20

【0239】

鏡像異性体1：収率：19% (15mg、白色固体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ 13.63 (bs, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.75 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 4H), 1.23-1.19 (m, 3H), 0.93-0.86 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 509.0 (M⁺+H), Rt. 2.63分, 98.91% (最大)。HPLC：(方法B) Rt. 5.70分, 99.69% (最大)。キラルHPLC (方法H)：Rt. 2.13分, 99.56% (最大)。

30

鏡像異性体2：収率：12.3% (10mg、白色固体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ 13.63 (bs, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.76 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.88-3.25 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 4H), 1.24-1.19 (m, 3H), 0.93-0.86 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 509.0 (M⁺+H), Rt. 2.63分, 97.95% (最大)。HPLC：(方法B) Rt. 5.75分, 97.95% (最大)。キラルHPLC (方法A)：Rt. 2.93分, 99.09% (最大)。

40

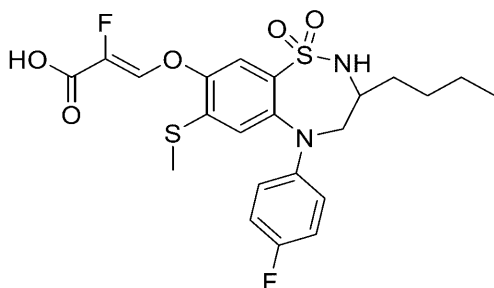
【0240】

実施例27

(Z)-3-(3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

50

【化 5 8】



10

0℃でトルエン（5 mL）中の（Z）-3-（（3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-2-（4-メトキシベンジル）-7-（メチルチオ）-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリル酸（中間体35；40 mg、0.06 mmol）の攪拌される溶液に、トリフェニルアミン（7.59 mg、0.03 mmol）およびTFA（14 μL、0.12 mmol）が、添加され、反応混合物が、室温で2時間攪拌された。反応（TLCによりモニタされる）の完了後に、反応混合物が、冷水（5 mL）でクエンチされ、水層が、EtOAc（2×15 mL）で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水（10 mL）およびブライン（15 mL）で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、分取精製により精製されて（方法A）、表題化合物を与えた。収率：31.8%（10 mg、白色固体）。

20

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 7.55（s, 2H）, 7.40（d, J=8.80 Hz, 1H）, 7.12（s, 1H）, 7.02（t, J=8.80 Hz, 2H）, 6.69-6.66（m, 2H）, 4.34-4.30（m, 1H）, 3.51-3.29（m, 1H）, 2.95-2.83（m, 1H）, 2.40（s, 3H）, 1.57-1.56（m, 1H）, 1.45-1.39（m, 3H）, 1.33-1.24（m, 2H）, 0.92-0.88（m, 3H）。LCMS：（方法A）499.0（M⁺+H）, Rt. 2.40分, 96.93%（最大）。HPLC：（方法E）Rt. 5.29分, 98.18%（最大）。

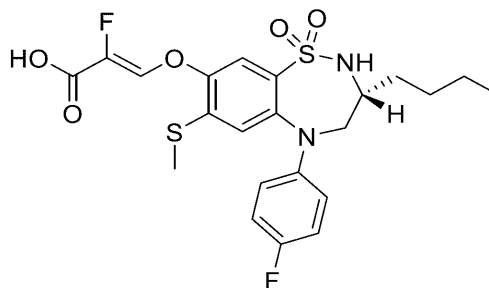
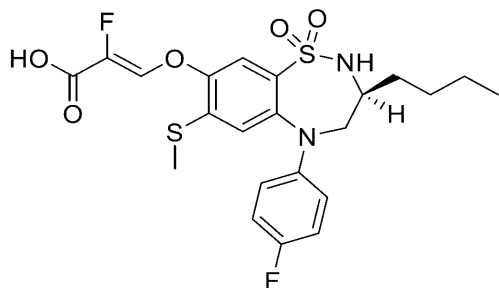
30

【0241】

実施例28および29

（S）-（Z）-3-（（3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-7-（メチルチオ）-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリル酸および（R）-（Z）-3-（（3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-7-（メチルチオ）-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリル酸

【化 5 9】



40

（Z）-3-（（3-ブチル-5-（4-フルオロフェニル）-7-（メチルチオ）-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル）オキシ）-2-フルオロアクリル酸

50

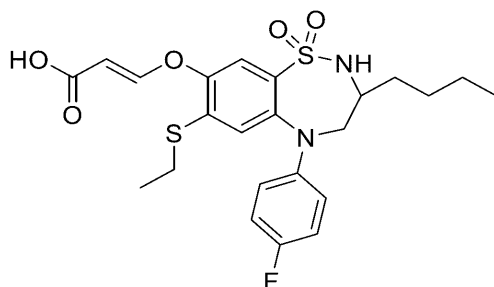
ン-8-イル) オキシ) -2-フルオロアクリル酸(実施例27) のラセミ体の2種の鏡像異性体が、キラルSFCにより分離された。材料が、40℃で真空下にて濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体1に対応し、2番目に溶出する画分は、鏡像異性体2に対応する。2種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【0242】

実施例30

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル) オキシ) アクリル酸

【化60】



0℃でトルエン(2mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル) オキシ) アクリラート(中間体36; 30mg、0.05mmol)の攪拌される溶液に、トリフェニルアミン(32.9mg、0.13mmol)と、その後TFA(55.1μL、0.72mmol)が、添加され、反応混合物が、室温で16時間攪拌された。反応(TLCによりモニタされる)の完了後に、反応混合物が、冷水(5mL)でクエンチされ、水層が、DCM(2×5mL)で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、水(5mL)と、その後ブライン(5mL)で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水された。有機部分が、濾過され、真空下で濃縮され、得られた粗製の材料が、Isoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液: 13-15% EtOAc/PE; シリカゲル: 230~400メッシュ)により精製されて、表題化合物を与えた。収率: 53%(12mg、オフホワイト色固体)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.28(bs, 1H), 7.73(d, J=12.00Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.44(d, J=9.20Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.04(t, J=8.40Hz, 2H), 6.73-6.69(m, 2H), 5.43(d, J=12.4Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 3.34(s, 2H), 2.93(q, J=7.2Hz, 2H), 1.57(m, 1H), 1.50-1.31(m, 5H), 1.26-1.20(m, 3H), 0.91-0.89(m, 3H)。LCMS: (方法A) 493.0(M⁺-H), Rt. 2.89分, 97.67%(最大)。HPLC: (方法B) Rt. 5.37分, 97.40%(最大)。

【0243】

実施例31および32

(S)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル) オキシ) アクリル酸および(R)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル) オキシ) アクリル酸

10

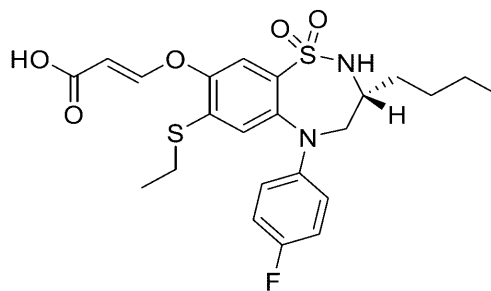
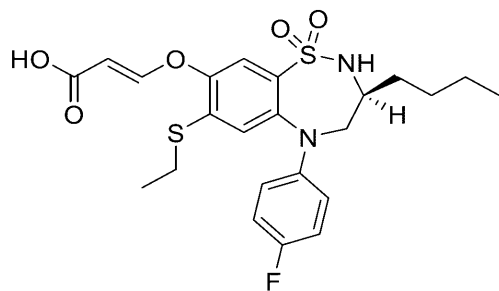
20

30

40

50

【化 6 1】



10

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸(実施例30)のラセミ体の2種の鏡像異性体が、キラルSFCにより分離された(方法K)。材料が、45℃で真空下にて濃縮された。最初に溶出する画分は、鏡像異性体1に対応し、2番目に溶出する画分は、鏡像異性体2に対応する。2種の鏡像異性体の絶対配置は、分からない。

【0244】

鏡像異性体1：収率：31% (28mg、薄黄色固体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ 12.41 (bs, 1H), 7.71 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.73-6.69 (m, 2H), 5.43 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 3H), 1.57-1.56 (m, 1H), 1.46-1.26 (m, 6H), 1.19-1.18 (m, 3H), 0.91-0.88 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 493.2 (M+H), Rt. 2.92分, 98.79% (最大)。HPLC：(方法B) Rt. 5.38分, 98.11% (最大)。キラルHPLC：(方法K) Rt. 2.24分, 99.56% (最大)。

20

鏡像異性体2：収率：27% (25mg、淡黄色固体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ 12.29 (bs, 1H), 7.72 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.73-6.70 (m, 2H), 5.43 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 3H), 1.57-1.56 (m, 1H), 1.44-1.26 (m, 6H), 1.24-1.16 (m, 3H), 0.91-0.88 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 493.1 (M+H), Rt. 2.93分, 97.34% (最大)。HPLC：(方法B) Rt. 5.38分, 96.08% (最大)。キラルHPLC：(方法K) Rt. 2.73分, 99.36% (最大)。

30

【0245】

生物学的アッセイ

40

IBAT (h/m) アッセイプロトコル

10,000個の細胞(ヒトまたはマウスIBAT過剰発現細胞)が、ピューロマシン(Gibco A1113803) (10mg/mL)を含有する10%FBS (Gibco 10438026)を補充された200μLのMEM-アルファ培地(Gibco 12571-063)中で96ウェルプレート(Corning CCLS3809)に播種され、5%CO₂中、37℃で48時間インキュベートされた。インキュベーション後に、培地が、ウェルからデカントされ、細胞が、300μLのMEMアルファ基礎培地(FBS不含)で2回洗浄された。MEMアルファ基礎培地を毎回デカントした後、プレートを、紙タオルの上でたたいて、残留培地の最大の除去を確実にした。DMSO (Sigma D2650)中で調製された試験阻害剤の希釈物(最大試験濃度は10μM、3倍

50

系列希釈、10点)が、0.25 μ Mの3H-タウロコール酸 (ARC ART-1368) および5 μ Mの低温タウロコール酸 (Sigma T4009) を含有するインキュベーションミックス (0.2%の最終DMSO濃度を維持する) に添加された。試験阻害剤を含有する50 μ Lのインキュベーションミックスがその後、ウェルに添加され (二重測定で)、プレートが、37°CのCO₂ インキュベータ中で20分間インキュベートされた。インキュベーションの後、反応が、プレートを氷水ミックス上に2~3分保持することにより停止され、その後、インキュベーションミックスが、ウェルから完全に吸引された。ウェルが、HEPES (Gibco 15630080) 緩衝 (10mM) HBSS (Gibco 14175079) (pH7.4) に溶解された250 μ Lの冷却非標識1mMタウロコール酸で2回洗浄された。プレートを、各洗浄後に紙タオル上でたたいて、ブロッキング緩

10

衝液の最大の除去を確実にした。

【0246】

100 μ LのMicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) が、ウェルに添加され、室温で一晩保持され、その後、3Hテストプロトコルに従い (ウェルあたり120秒の読み取り時間に設定) PerkinElmerのTopCount NXT (商標) Microplate Scintillation and Luminescence Counterでプレートを読み取った。

【0247】

LBAT (h/m) アッセイプロトコル

20

20,000個の細胞 (ヒトまたはマウスIBAT過剰発現細胞) が、ジェネティシン (Gibco 10131-027) (1mg/mL) を含有する10%FBS (Gibco 10438026) を補充された100 μ LのMEM-アルファ培地 (Gibco 12571-063) 中で96ウェルプレート (Corning CLS3809) に播種され、5%CO₂ 中、37°Cで24時間インキュベートされた。インキュベーション後に、培地が、ウェルからデカントされ、細胞が、300 μ LのMEMアルファ基礎培地 (FBS不含) で2回洗浄された。MEMアルファ基礎培地を毎回デカントした後、プレートを、紙タオルの上でたたいて、残留培地の最大の除去を確実にした。

【0248】

ヒトLBATの場合、インキュベーションミックスが、0.3 μ Mの3H-タウロコール酸 (ARC ART-1368) および7.5 μ Mの低温タウロコール酸 (Sigma T4009) (0.2%の最終DMSO濃度を保持) を含有するMEMアルファ (FBS不含) 中に試験阻害剤希釈物 (DMSO (Sigma D2650) で3倍希釈系列、10点) を添加することにより調製された。マウスLBATの場合、インキュベーションミックスが、0.2%の最終DMSO濃度を維持して0.3 μ Mの3H-タウロコール酸および25 μ Mの低温タウロコール酸を含有するMEMアルファ (FBS不含) 中に試験阻害剤希釈物 (DMSOで3倍希釈系列、10点) を添加することにより調製された。

30

【0249】

試験阻害剤を含有する50 μ Lのインキュベーションミックスがその後、ウェルに添加され (二重測定で)、プレートが、37°CのCO₂ インキュベータ中で20分間インキュベートされた。インキュベーションの後、反応が、氷水ミックス上で2~3分の間プレートを保持することにより停止され、その後、インキュベーションミックスが、ウェルから完全に吸引された。ウェルが、HEPES (Gibco 15630080) 緩衝 (10mM) HBSS (Gibco 14175079) (pH7.4) に溶解された250 μ Lの冷却された非標識1mMタウロコール酸で2回洗浄された。プレートを、各洗浄後に紙タオル上でたたいて、ブロッキング緩衝液の最大の除去を確実にした。

40

【0250】

100 μ LのMicroScint-20 (PerkinElmer 6013621) が、ウェルに添加され、室温で一晩保持され、その後、3Hテストプロトコルに従い (通常のプレート配置で、ウェルあたり120秒の読み取り時間に設定) PerkinEl

50

merのTopCount NXT (商標) Microplate Scintillation and Luminescence Counterでプレートを読み取った。

【0251】

双方向透過性アッセイ (Caco-2細胞)

Caco-2細胞 (Evotec) が、Millicell (登録商標) 24ウェル細胞培養インサートプレートに70,000個の細胞／ウェルの密度で播種され、インキュベータ中で21日間維持され (37℃、5%CO₂、95%RH)、培地を1日おきに交換した。

【0252】

試験化合物の原液 (10mM)、アテノロール (低透過性マーカ)、プロプラノロール (高透過性マーカ) およびジゴキシン (P-gp輸送経路の基質) が、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中で調製された。中間の原液 (1mM) が、10μLの10mMのマスター原液を90μLの未希釈のDMSOで希釈することにより調製された。実用の原液 (10μM) が、50μLの1mM液を4950μLのFaSSIF緩衝液で希釈することにより調製された。FaSSIFへの化合物の添加後に、試料が、音波処理に2時間供され、37℃、4000RPMで30分間遠心分離された。4mLの得られた上清が、直接アッセイに用いられた。輸送実験における最終DMSO濃度は、1%であった。

【0253】

アッセイの当日、Caco-2の単層が、輸送緩衝液 (HBSS、pH7.4) で2回洗浄され、インキュベータ中で30分間プレインキュベートされた (37℃、5%CO₂、95%RH)。単層の電気抵抗が、Millicell (登録商標) -ERSシステムで測定された。350オーム・cm²より大きな経上皮電気抵抗 (TEER) 値を有する単層が、アッセイに選択された。

【0254】

アッセイは、吸収方向 (A2B) および分泌 (B2A) 方向で実行された。輸送実験は、二重測定 (n=2) ウェルでドナーコンパートメント (上部チャンバーA-B; 側底部チャンバーB-A) に化合物からなる輸送アッセイ緩衝液 (HBSSで調製されたFaSSIF緩衝液) を添加することにより開始された。1%ウシ血清アルブミン (BSA) を含有する薬物不含HBSS緩衝液 (pH7.4) が、レシーバ (A-B-側底部; B-A-上部) コンパートメントに導入された。上部および側底部コンパートメントの容量は、それぞれ、0.4および0.8mLであった。投与溶液を添加した後、プレートが、インキュベータにおいて37℃で120分間インキュベートされた。120分後に、ドナーおよびレシーバ試料が、収集され、逆緩衝液 (opposite buffer) によりマトリックスマッチされた (1:1、30μLの試験試料+30μLのブランク緩衝液)。投与試料が、逆緩衝液によりマトリックスマッチされた (1:1、30μLの試験試料+30μLのブランク緩衝液)。試料が、内部標準を含有するアセトニトリル (60μLの試験試料+200μLの内部標準 (トルブタミド) 500ng/mLを含有するアセトニトリル) を添加することにより処理された。試料が、ボルテックス処理され、4000rpmで10分間遠心分離された。得られた上清 (100μL) が、100μLの水で希釈され、新しい96ウェルプレートに移された。試料中の化合物の濃度が、適宜、ディスカバリーグレード (discovery grade) 生物分析法を利用する液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により分析された。

【0255】

試験化合物、アテノロール、プロプラノロールおよびジゴキシンの平均見かけ透過率 ($P_{app} \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$) は、以下の通り計算された:

【数1】

$$P_{app} = \frac{dq}{dt} \times \frac{1}{C_o} \times \frac{1}{X_A}$$

10

20

30

40

(式中、 dq/dt は、輸送速度(レシーバコンパートメント中の化合物の輸送速度)、 C_0 =ドナーコンパートメント中の初期濃度、 A =有効フィルター膜の表面積)。

【0256】

HepaRGを基にしたアッセイプロトコル

分化したHepaRGs細胞の凍結保存バイアル(Biopredic International HPR116080)が、Biopredic Internationalにより提供されたプロトコルに従い200mMのGlutamaxを補充されたHepaRG Thawing/Plating/General Purpose Medium(Biopredic International ADD670C)中で解凍された。ウェルあたり70,000個の細胞が、200mMのGlutamaxを補充された100 μ LのHepaRG Thawing/Plating/General Purpose Medium中で96ウェルプレート(Corning CLS3809)に播種され、5%CO₂中、37℃で24時間インキュベートされた。インキュベーション後に、播種培地が、HepaRG Maintenance/Metabolism Medium(Biopredic International ADD620C)により交換され、48時間ごとに新鮮なHepaRG Maintenance/Metabolism Mediumを補充しながら、6日間インキュベートされた。播種後7日間のインキュベーションの後に、インキュベーション培地が、ウェルからデカントされ、細胞が、250 μ Lのウィリアム基礎培地E(Gibco 12551032)で2回洗浄された。毎回ウィリアム基礎培地Eをデカントした後、プレートを、紙タオルの上でたたいて、残留培地の最大の除去を確実にした。インキュベーションミックスが、0.3 μ Mの3H-タウロコール酸(ARC ART-1368)および7.5 μ Mの低温タウロコール酸(Sigma T4009)を含有するウィリアム培地E(基礎)中に試験阻害剤希釈物(DMSO(Sigma D2650)中で3倍系列希釈)を添加することにより調製された(0.2%の最終DMSO濃度を維持)。試験阻害剤を含有する50 μ Lのインキュベーションミックスがその後、ウェルに添加され(二重測定で)、プレートが、37℃にて5%CO₂インキュベータ中で30分間インキュベートされた。インキュベーションの後に、反応が、氷水ミックス上で2~3分プレートを保持することにより停止され、その後インキュベーションミックスが、ウェルから完全に吸引された。ウェルが、HEPES(Gibco 15630080)緩衝(10mM)HBSS(Gibco 14175079)(pH7.4)に溶解された250 μ Lの冷却された非標識の1mMタウロコール酸で2回洗浄された。プレートを、各洗浄後に紙タオル上でたたいて、ブロッキング緩衝液の最大の除去を確実にした。

【0257】

100 μ LのMicroScint-20(PerkinElmer 6013621)が、ウェルに添加され、室温で一晩保持され、その後、3Hテストプロトコルに従い(通常のプレート配置でウェルあたり120秒の読み取り時間に設定)PerkinElmerのTopCount NXT(商標)Microplate Scintillation and Luminescence Counterでプレートを読み取った。

【0258】

試験化合物希釈物の調製

試験化合物は全て、室温にて粉末形態で提供された。試験化合物の10mMのDMSO原液が、調製され、分取され、-20℃で貯蔵された。化合物の10mMのDMSO原液から、DMSO中の3倍系列希釈物が、調製されて、試験化合物の合計10種の希釈物を得た。このDMSO中の希釈物0.5 μ Lが、3Hタウロコール酸および低温タウロコール酸を含有するFBS不含基礎培地250 μ Lに添加されて、インキュベーション混合物を調製した。

【0259】

生物学的利用度試験

8~9週齢の雄マウス(C57BL/6またはCD1)またはウィスターラットが、用

10

20

30

40

50

いられた。各試験化合物について、それぞれ動物 3 匹からなる 2 群が、用いられた。一方の群は、尾静脈を通して $1 \text{ mg} / \text{kg}$ （ビヒクルは $100\% \text{ DMSO}$ ）の単回静脈内用量を投与され、他方の群は、胃管栄養針で $10 \text{ mg} / \text{kg}$ の単回経口用量を投与された。経口用量を投与された群は、一晚絶食された。血液試料が、静脈内投与に続いて 0.083 、 0.25 、 0.5 、 1 、 2 、 4 、 6 、 8 および 24 時間後、および経口投与に続いて 0.25 、 0.5 、 1 、 2 、 4 、 6 、 8 および 24 時間後に収集された。血液試料は、伏在静脈から採取された。 $0.2\% \text{ EDTA}$ が、抗凝固剤として用いられた。試料は、血漿中の試験化合物の推定のために開発されたディスカバリーグレード生物分析法により、 LC-MS/MS システムを利用して分析された。

【0260】

10

結果

実施例の化合物のための生物学的データが、以下の表 8 に示される。

【表 8】

表 8

実施例	hLBAT IC_{50} (nM)	hIBAT IC_{50} (nM)	透過度 (Caco-2)	
			$P_{app} \text{ A2B}$ ($\times 10^{-6} \text{ cm/秒}$)	$P_{app} \text{ B2A}$ ($\times 10^{-6} \text{ cm/秒}$)
1	1.0	1669	7.3	17.2
2	278	>10000		
3	1.6	2021	10.5	17.1
4	3.4	>10000		
5	3.4	8810		
6	129	>10000		
7	2.6	>10000	11.3	8.9
8	>333	>10000		
9	2.0	>10000	15.5	18.6
10	1.6	827	2.9	8.5
11	0.9	519	>10000	
12	15	1420		
13	2.8	4889	1.8	6.9
14	21	>10000	>1111	
15	1.2	>3333	1.3	5.3
16	2.5	1377	1.0	3.6
17	5.5	>3333		
18	2.6	647	1.1	3.1
19	1.9	248	4.3	6.1
20	0.8	135	2.7	10.5
21	10.1	>3333		
22				
23	70	>3333		
24	1.3	1790		
25	0.9	431	1.9	3.9
26	131	1127		
27	13	481		
28				
29				
30	2.6	4104	6.5	8.7
31	0.9	1448	6.3	5.7
32	315	>10000		

20

30

40

【0261】

50

O A T P K O マウスにおける血清胆汁酸レベルに及ぼす L B A T 選択的化合物の効果

8～9週齢の雄 O A T P K O マウス (O a t p 1 a / 1 b クラスターノックアウトマウス、T a c o n i c、米国) が、試験で用いられた。検疫および馴化期間の完了後に、動物が、体重に基づいて実験群に無作為化された (各群 $n = 4$ マウス)。実験当日に、ベースライン血液試料が、収集され、その後、ビヒクル (0.5% C M C、0.1% T w e e n 8 0) または示された用量の実施例 3、6、13 もしくは 15 の化合物が、経口投与された。血液試料がその後、投与後の様々な時点 (各グラフに示される) で収集された。血液を凝固させ、血清が、3000 g、4℃での15分間の遠心分離により収集され、さらなる分析のために -80℃で貯蔵された。各血清試料中の総胆汁酸濃度が、製造業者の使用説明書に従い C E L L B I O L A B S T o t a l B i l e A c i d s キット (S T A 6 3 1) を用いることにより決定された。平均 $\pm$ S E M, $n = 4$ 。

10

【0262】

結果が、図 1～4 に示される。投与前およびビヒクル処置の間の血清胆汁酸レベルは、1～5 $\mu\text{mol/L}$ の範囲であった。実施例 13 の化合物の経口投与は、血清胆汁酸を用量依存的様式で増加させた。投与後 1 時間以内に、血清胆汁酸レベルが、30 mg/kg の実施例 13 の化合物に応答して約 100 $\mu\text{mol/L}$ に上昇した。実施例 3、6 および 15 の化合物もまた、血清胆汁酸レベルを上昇させた。

【0263】

P D モデル：雄 C 5 7 B L 6 マウスにおける総胆汁酸レベルに及ぼす試験化合物の評価

8～9週齢の C 5 7 B L / 6 N T a c マウスが、胆汁酸レベルに及ぼす胆汁酸モジュレータの影響を試験するために用いられる。検疫および馴化期間の完了後に、動物が、x 実験群：1 日 1 回の (i) ビヒクル対照、および (ii) 試験化合物 y mg/kg p o、に体重に基づき無作為化される。動物は、試験化合物で 7 日間処置される。試験 5 日目に、動物は、未使用のケージで個別に飼育される。7 日目に、糞便が、各ケージから収集され、その後、後眼窩経路を通して各動物から採血する。動物は、安楽死されて、さらなる分析のために各動物から肝臓および回腸末端部を採取する。体重および摂餌量が、週 2 回測定される。血清脂質プロファイルが、7 日目の血清試料で分析される。血清中の総胆汁酸が、7 日目の血清試料で測定される。糞便胆汁排泄量が、7 日目の糞便試料で測定される。C Y P 7 A 1 および S H P の肝臓発現が、7 日目の肝臓試料で定量される。肝臓トリグリセリドおよび総コレステロールが、7 日目の肝臓試料で分析される。

20

30

【0264】

尿胆汁酸モデル：雄 C 5 7 B L / 6 N マウスにおける尿胆汁酸レベルに及ぼす試験化合物の評価

8～9週齢の C 5 7 B L / 6 N T a c マウスが、胆汁酸レベルに及ぼす胆汁酸モジュレータの影響を試験するために用いられる。検疫および馴化期間の完了後に、動物が、x 実験群：1 日 1 回の (i) ビヒクル対照、および (ii) 試験化合物 y mg/kg p o、に体重に基づき無作為化される。動物は、試験化合物で 7 日間処置される。試験 6 日目に、動物は、代謝ケージに移される。7 日目に、糞便および尿が各代謝ケージから収集され、その後、後眼窩経路を通して各動物から採血する。動物は、安楽死されて、さらなる分析のために各動物から腎臓を採取する。体重が、週 2 回測定される。血清中の総胆汁酸が、7 日目の血清試料で測定される。糞便胆汁排泄量が、7 日目の糞便試料で測定される。胆汁酸の尿排泄量が、7 日目の試料で測定される。A S B T、O S T a、O S T A b および M R P 2 の腎臓発現が、7 日目の試料で定量される。

40

【配列表】

2024500309000001.app

【手続補正書】

【提出日】令和5年8月7日(2023.8.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2024500309000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/084081

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61P5/00 C07D281/10 A61K31/554**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/137135 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; AQUINO CHRISTOPHER JOSEPH [US] ET AL.) 3 November 2011 (2011-11-03) cited in the application claims 1-24; example 9 -----	1-8
A	WO 99/35135 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; HANDLON ANTHONY LOUIS [US]) 15 July 1999 (1999-07-15) cited in the application claims 1-11; example 1 -----	1-8
A	WO 2019/172834 A1 (ELOBIX AB [SE]) 12 September 2019 (2019-09-12) claims 1-10 ----- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2022

Date of mailing of the international search report

27/01/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sáez Díaz, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/084081

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/367467 A1 (GILLBERG PER-GÖRAN [SE] ET AL) 5 December 2019 (2019-12-05) claims 1-19; examples 1-110 -----	1-8
X	WO 2019/234077 A1 (ALBIRO AB [SE]) 12 December 2019 (2019-12-12) cited in the application claims 1-15; examples 1-110 -----	1-8
L	WO 2021/110883 A1 (ALBIRO AB [SE]) 10 June 2021 (2021-06-10) claims 1-16; examples 1-6, 9-60; table 8 -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/084081

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011137135 A1	03-11-2011	AR 081337 A1	08-08-2012
		AU 2011245393 B2	23-01-2014
		BR 112012026767 A2	29-09-2015
		CA 2795543 A1	03-11-2011
		CL 2012003009 A1	08-03-2013
		CN 102858159 A	02-01-2013
		CO 6612267 A2	01-02-2013
		CR 20120557 A	20-02-2013
		CY 1118187 T1	28-06-2017
		DK 2563122 T3	05-09-2016
		DO P2012000263 A	15-09-2013
		EA 201290909 A1	30-05-2013
		EP 2563122 A1	06-03-2013
		ES 2588743 T3	04-11-2016
		HK 1175650 A1	12-07-2013
		HR P20161103 T1	04-11-2016
		HU E029480 T2	28-02-2017
		IL 222365 A	31-03-2016
		JO 3131 B1	20-09-2017
		JP 5702853 B2	15-04-2015
		JP 2013525444 A	20-06-2013
		KR 20130060201 A	07-06-2013
		LT 2563122 T	10-10-2016
		MA 34235 B1	02-05-2013
		ME 02490 B	20-02-2017
		MY 162933 A	31-07-2017
		NZ 602754 A	30-05-2014
		PE 20130384 A1	04-04-2013
		PL 2563122 T3	30-12-2016
		PT 2563122 T	01-09-2016
		SG 184812 A1	29-11-2012
		SM T201600293 B	10-11-2016
		UA 110338 C2	25-12-2015
		US 2013029938 A1	31-01-2013
		UY 33353 A	01-12-2011
		WO 2011137135 A1	03-11-2011
		ZA 201207858 B	26-03-2014
WO 9935135 A1	15-07-1999	AR 014261 A1	07-02-2001
		AU 2515599 A	26-07-1999
		BR 9906799 A	10-10-2000
		CA 2317651 A1	15-07-1999
		CN 1292785 A	25-04-2001
		CO 4820391 A1	28-07-1999
		EA 200000623 A1	23-04-2001
		EP 1045840 A1	25-10-2000
		HR P20000468 A2	31-10-2000
		HU 0201343 A2	28-06-2003
		ID 25495 A	05-10-2000
		IS 5551 A	27-06-2000
		JP 2002500220 A	08-01-2002
		KR 20010033988 A	25-04-2001
		MA 26595 A1	20-12-2004
		NZ 505453 A	26-11-2002
		PE 20000179 A1	16-03-2000
		PL 341672 A1	23-04-2001
		SK 10242000 A3	12-02-2001
		TR 200001816 T2	21-11-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/084081

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 6465451 B1	15-10-2002
		WO 9935135 A1	15-07-1999
		ZA 9981 B	06-07-2000

WO 2019172834 A1	12-09-2019	AU 2019232477 A1	10-09-2020
		BR 112020017353 A2	15-12-2020
		CA 3091338 A1	12-09-2019
		CN 111836804 A	27-10-2020
		EP 3762370 A1	13-01-2021
		JP 2021515023 A	17-06-2021
		KR 20200130390 A	18-11-2020
		TW 202003480 A	16-01-2020
		WO 2019172834 A1	12-09-2019

US 2019367467 A1	05-12-2019	US 2019367467 A1	05-12-2019
		US 2021017141 A1	21-01-2021

WO 2019234077 A1	12-12-2019	CA 3100113 A1	12-12-2019
		CN 112449637 A	05-03-2021
		EP 3802504 A1	14-04-2021
		JP 2021525780 A	27-09-2021
		TW 202015699 A	01-05-2020
		WO 2019234077 A1	12-12-2019

WO 2021110883 A1	10-06-2021	TW 202134223 A	16-09-2021
		WO 2021110883 A1	10-06-2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/084081

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
C 0 7 K 14/705 (2006.01)	C 0 7 K 14/705	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- (72)発明者 ギルバーク, ベルゴラン
スウェーデン国, 6 9 4 9 6 アスブロ, ヴィスボーダ 2 3 2
- (72)発明者 スターク, インゲマール
スウェーデン国, 4 1 3 0 1 ヨーテボリ, フリガングスガタン 8 シー
- (72)発明者 クルカルニ, サントッシュ エス.
インド国, バンガロール 5 6 0 0 7 8, カナカプラ メイン ロード, ジェイ ピー ナガール 6 番
フェーズ, テンプル ツリーズ アpartment, エー 2 0 6
- F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC92 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33 ZA36
ZA66 ZA75 ZA81 ZC21
4H045 AA10 AA30 DA50