

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7243959号

(P7243959)

(45)発行日 令和5年3月22日(2023.3.22)

(24)登録日 令和5年3月13日(2023.3.13)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

C S P

C 0 7 D 451/06 (2006.01)

C 0 7 D 451/06

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 17 (全69頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-522863(P2020-522863)

(86)(22)出願日 平成30年12月7日(2018.12.7)

(65)公表番号 特表2021-506745(P2021-506745
A)

(43)公表日 令和3年2月22日(2021.2.22)

(86)国際出願番号 PCT/CN2018/119715

(87)国際公開番号 WO2019/120088

(87)国際公開日 令和1年6月27日(2019.6.27)

審査請求日 令和3年11月5日(2021.11.5)

(31)優先権主張番号 201711402082.2

(32)優先日 平成29年12月22日(2017.12.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 201810038649.0

(32)優先日 平成30年1月16日(2018.1.16)

最終頁に続く

(73)特許権者 517273308

シチュアン ケルン - バイオテック バイ
オファーマシューティカル カンパニー
リミテッド中華人民共和国, シチュアン 6 1 1 1
3 8, チェンドウ, ウェンジャン デ
イストリクト, ハイ シャ インダスト
リアル パーク, シンフワ アヴェニュー
(セクション 2), ナンバー 6 6 6

(74)代理人 100107456

弁理士 池田 成人

(74)代理人 100162352

弁理士 酒巻 順一郎

(74)代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

最終頁に続く

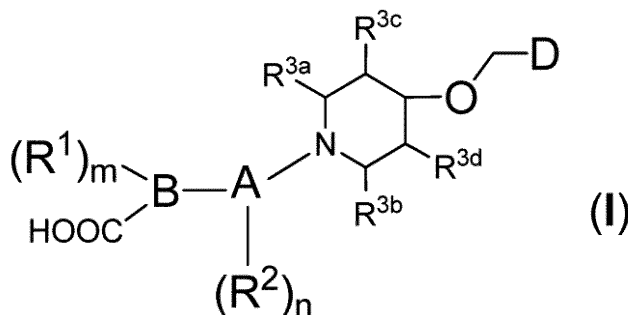
(54)【発明の名称】 イソオキサゾール誘導体、その製造方法、及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)の化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくはN - オキシド。

【化1】



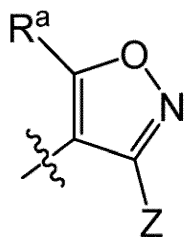
[式中、

Aは、チアゾリレン、フェニレン及びピリジレンからなる群から選択され、

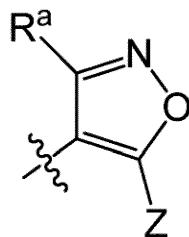
Bは、C₆~10アリール並びにN、O及びSからなる群から独立に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有する5~10員のヘテロアリールからなる群から選択され、

Dは、

【化2】



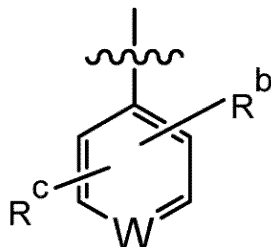
又は



であり、

Zは、

【化3】



であり、

Wは、N及びCR^dからなる群から選択され、

R^aは、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~8シクロアルキル、3~14員のヘテロシクリル、C₁~6アルキル-O-、C₁~6ハロアルキル、C₃~8ハロシクロアルキル及びC₁~6ハロアルキル-O-からなる群から選択され、

R^b、R^c及びR^dは、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-NH₂、ニトロ、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルキル-O-、C₁~6ハロアルキル-O-、C₃~8シクロアルキル、C₃~8ハロシクロアルキル、C₃~8シクロアルキル-O-及びC₃~8ハロシクロアルキル-O-からなる群から各々独立に選択され、

R¹及びR²は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6アルキル-O-、C₁~6ハロアルキル-O-、C₃~8シクロアルキル、C₃~8ハロシクロアルキル、C₁~6アルキル-NH-及び(C₁~6アルキル)₂-N-からなる群から各々独立に選択され、

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及びR^{3d}は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、オキソ、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6アルキル-O-、C₁~6ハロアルキル-O-、C₃~8シクロアルキル及びC₃~8ハロシクロアルキルからなる群から各々独立に選択され、或いは、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及びR^{3d}のいずれか2つが一緒になってC₁~6アルキレンを形成し、

m及びnは、各々独立に0、1、2、3又は4であり、

上記のアルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、-NH₂、ニトロ、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルキル-O-、C₁~6ハロアルキル-O-、C₃~6シクロアルキル、C₃~6ハロシクロアルキル、C₁~6アルキル-NH-、(C₁~6アルキル)₂-N-、C₁~6ヒドロキシアルキル、シアノ-C₁~6アルキル、3~14員のヘテロシクリル、C₆~14アリール及び5~14員のヘテロアリールからなる群から独立に選択される1、2、又は3個の置換基により各々任意選択で置換されている。]

【請求項2】

Aが、一般式(I)中の環の窒素原子に、1又は2と標識された2つの位置のいずれかが結合し、基Bに他の位置で結合している

10

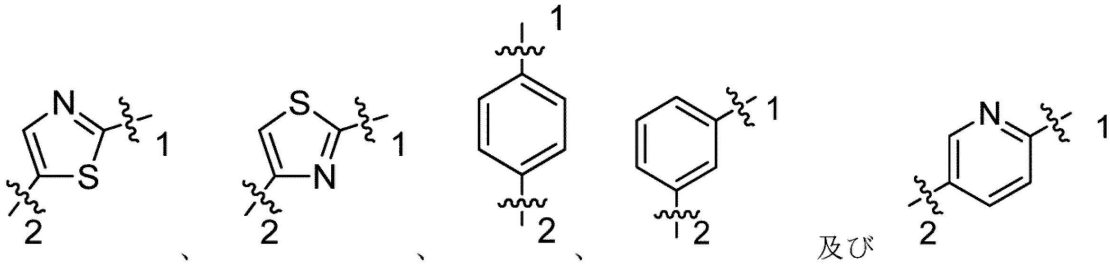
20

30

40

50

【化 4】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくは N - オキシド。

10

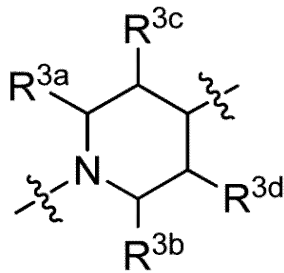
【請求項 3】

B が、フェニル並びに N、O 及び S からなる群から独立に選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員のヘテロアリアルからなる群から選択され、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくは N - オキシド。

【請求項 4】

一般式 (I) 中における基

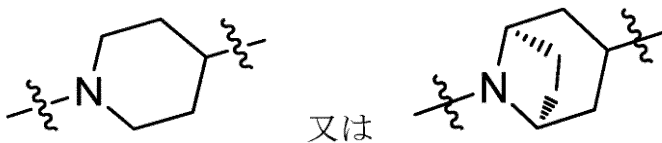
【化 5】



20

が、

【化 6】



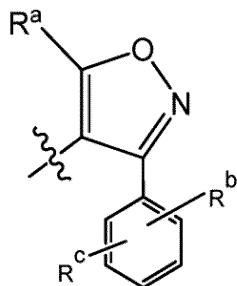
30

である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくは N - オキシド。

【請求項 5】

D が、

【化 7】



40

である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくは N - オキシド。

50

【請求項 6】

C₁~6アルキルが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルからなる群から選択される、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくはN-オキシド。

【請求項 7】

ハロゲンがF、Cl、Br及びIからなる群から選択される、請求項1~6のいずれか一項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくはN-オキシド。

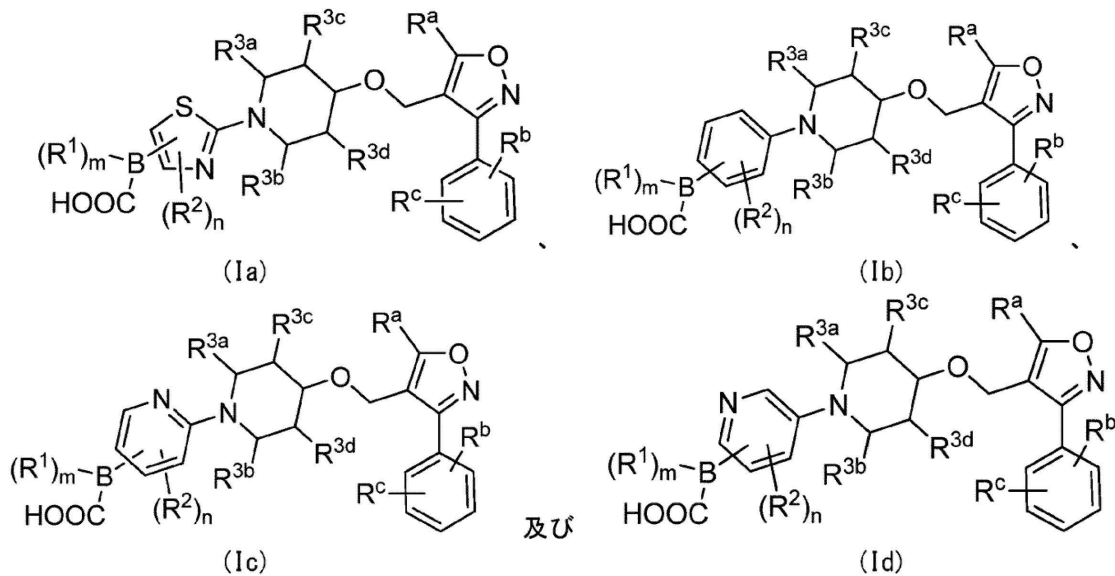
【請求項 8】

C₁~6ハロアルキルが、CF₃、CHF₂、CH₂F、CCl₃及びCH₂CF₃からなる群から選択される、請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくはN-オキシド。

【請求項 9】

一般式(Ia)、(Ib)、(Ic)又は(Id)の化合物である、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくはN-オキシド。

【化 8】



【請求項 10】

10

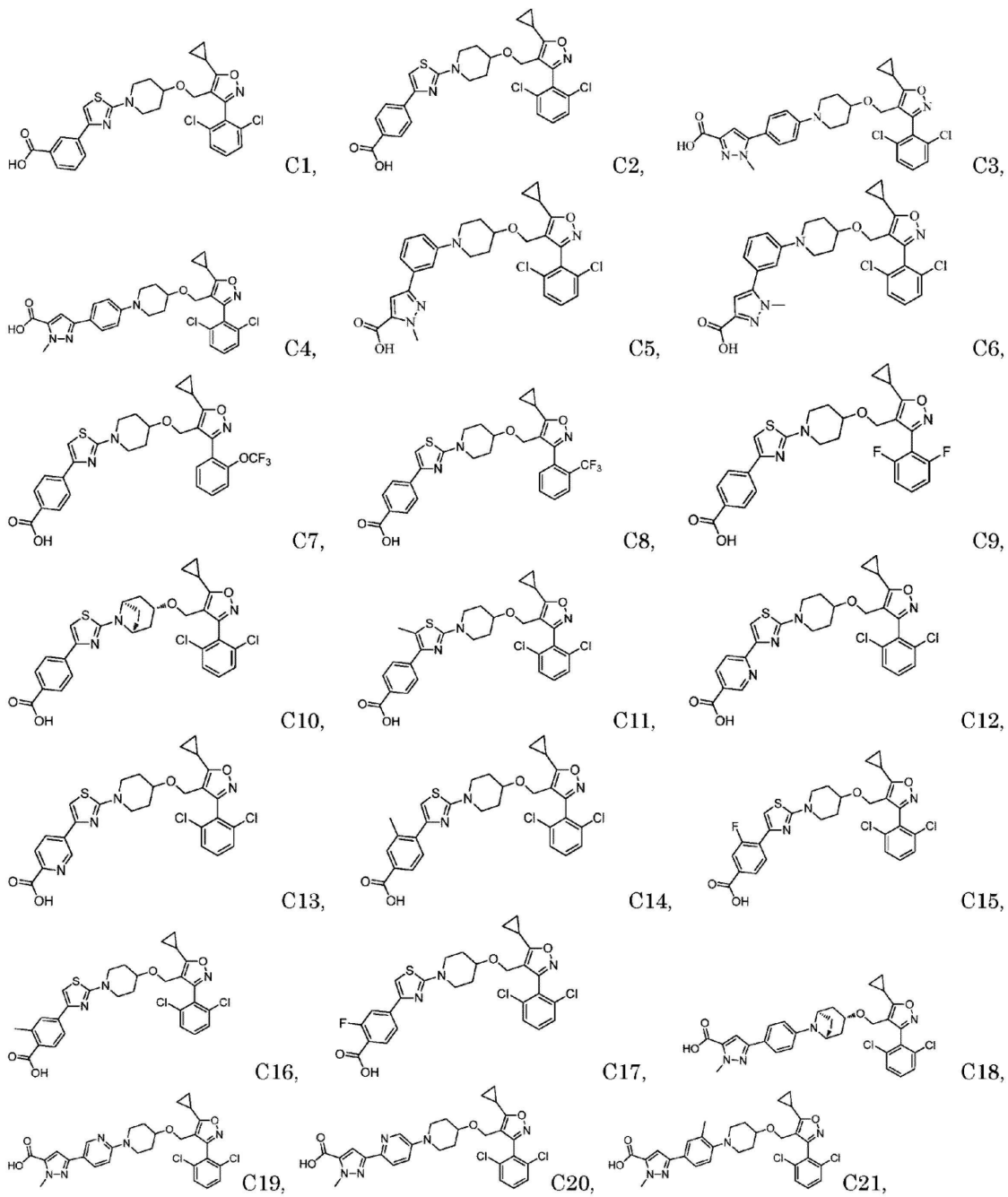
20

30

40

50

【化 9】



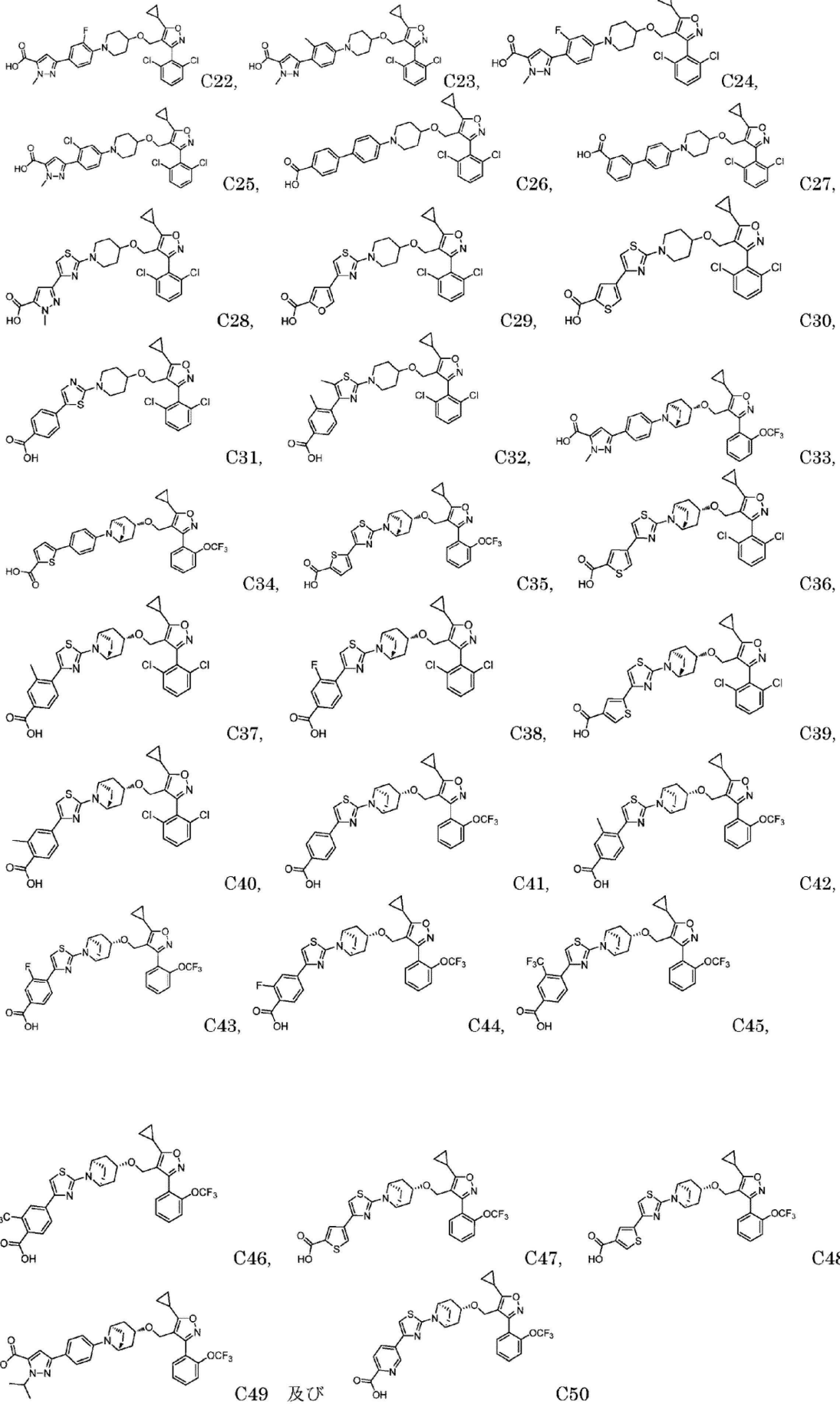
10

20

30

40

50



10

20

30

40

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその立体異

50

性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくはN - オキシド。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくはN - オキシドと、1 つ又は複数の薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、硬質キャンディ剤、散剤、スプレー剤、クリーム剤、膏薬、坐薬、ゲル剤、ペースト剤、ローション剤、軟膏、水性懸濁剤、注射用溶液剤、エリキシル剤、及びシロップ剤からなる群から選択される形態である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

a) 第 1 の治療剤として、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物若しくはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくはN - オキシド、又は第 1 の医薬組成物として、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の医薬組成物を含有する第 1 の容器、

b) 第 2 の治療剤として、少なくとも 1 つの追加の治療剤、又は第 2 の医薬組成物として追加の治療剤を含む医薬組成物を含有する任意選択の第 2 の容器、及び

c) 任意選択の添付文書を含むキット。

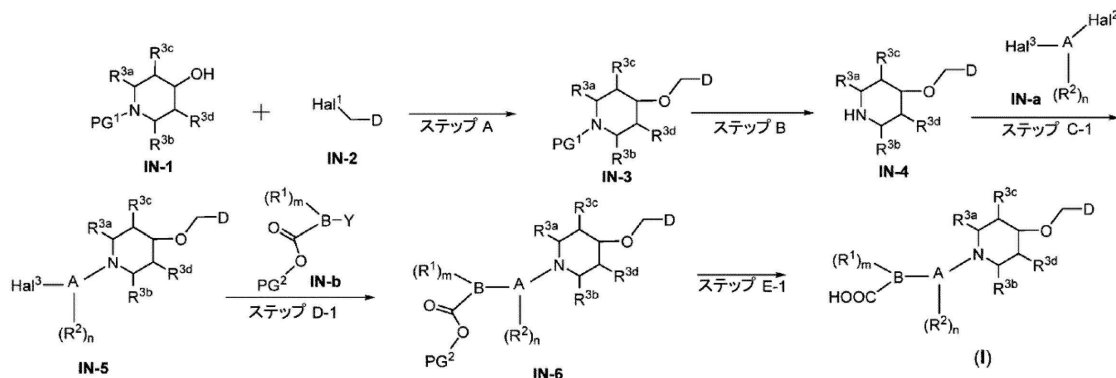
【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩、若しくはN - オキシド、又は請求項 1 1 又は 1 2 に記載の医薬組成物の、ファルネソイド X 受容体により媒介される疾患又は障害を予防又は処置するための医薬の製造における使用。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を製造する方法であって、以下のステップを含む方法。

【化 1 0】



[式中、

Hal¹、Hal² 及び Hal³ は、各々独立に、同じであるか又は異なるハロゲンであり、

PG¹ は、アミノ保護基であり、

PG² は、カルボキシ保護基であり、

Y は、ホウ酸又はホウ酸エステル基であり、

残りの基は、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項で定義された通りであり、

各ステップの反応条件は、以下の通りである：

ステップ A：化合物 IN - 1 を化合物 IN - 2 と反応させて、化合物 IN - 3 を得るステップ、

ステップ B：化合物 IN - 3 中の PG¹ 基を除去して化合物 IN - 4 を得るステップ、

ステップ C-1：化合物 IN - 4 と化合物 IN - a と反応させて、化合物 IN - 5 を得るステップ、

ステップ D-1：化合物 IN - 5 と化合物 IN - b と反応させて、化合物 IN - 6 を得るステップ、

ステップ E-1：化合物 IN - 6 と反応させて、化合物 (I) を得るステップ。

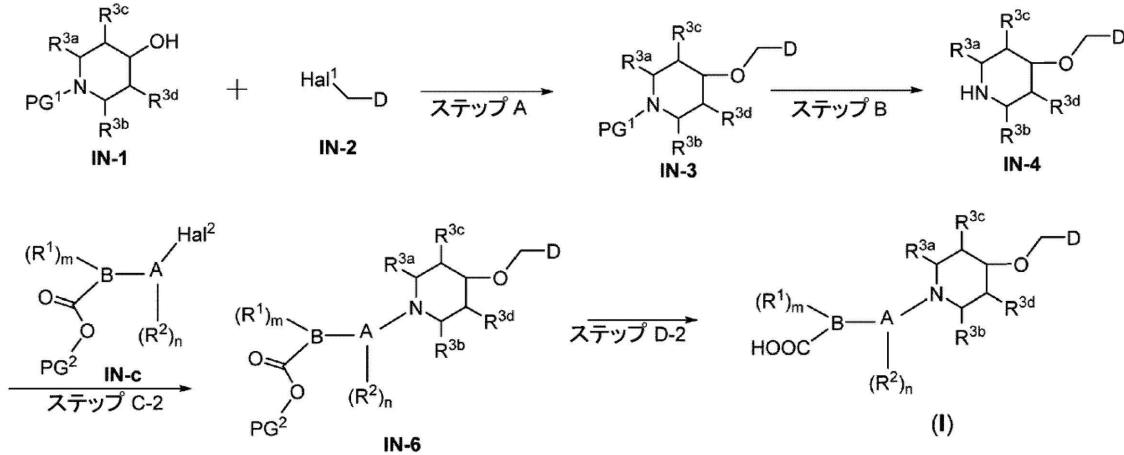
ステップ C - 1 : 化合物 IN - 4 を化合物 IN - a と反応させて化合物 IN - 5 を得る
ステップ

ステップ D - 1 : 化合物 IN - 5 を化合物 IN - b と反応させて化合物 IN - 6 を得る
ステップ

ステップ E - 1 : 化合物 IN - 6 中の PG² 基を除去して一般式 (I) の化合物を得る
ステップ

或いは、以下のステップ :

【化 1 1】



10

20

[式中、基の各々は上で定義された通りであり、

各ステップの反応条件は、以下の通りである :

ステップ A : 化合物 IN - 1 を化合物 IN - 2 と反応させて化合物 IN - 3 を得るステ
ップ

ステップ B : 化合物 IN - 3 中の PG¹ 基を除去して化合物 IN - 4 を得るステップ

ステップ C - 2 : 化合物 IN - 4 を化合物 IN - c と反応させて化合物 IN - 6 を得る
ステップ

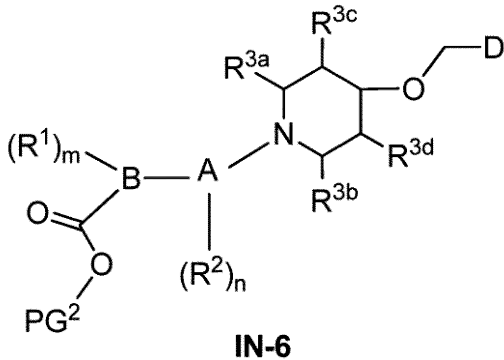
ステップ D - 2 : 化合物 IN - 6 中の PG² 基を除去して一般式 (I) の化合物を得る
ステップ

30

【請求項 1 6】

一般式 (IN - 6) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 1 2】



40

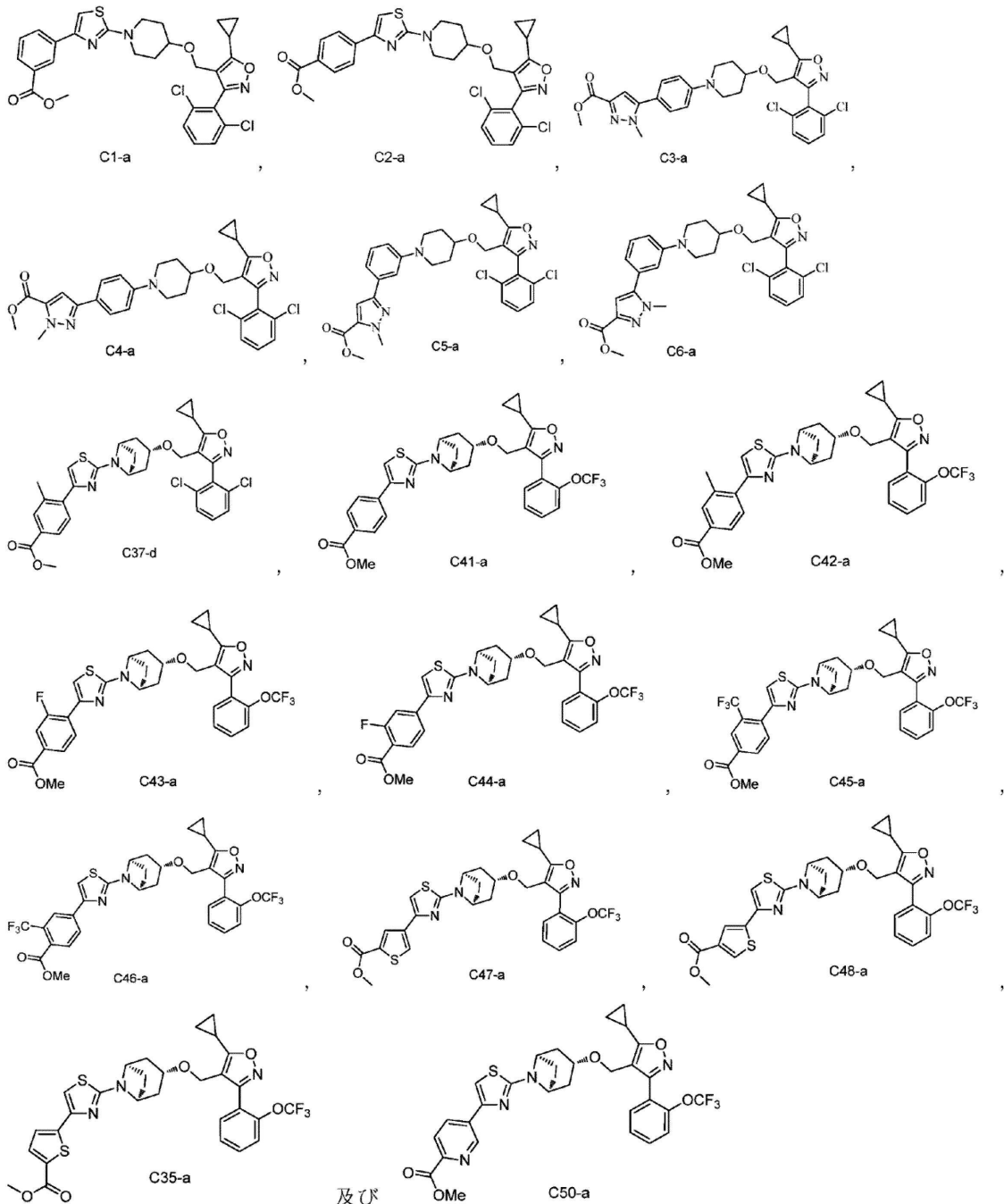
[式中、基の各々は、請求項 1 ~ 1 0 及び 1 5 のいずれか一項で定義された通りである。]

【請求項 1 7】

前記化合物が、

50

【化 1 3】



10

20

30

からなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1】

[発明の分野]

本発明は、一般的には、ファルネソイド X 受容体 (F X R) により媒介される疾患又は障害の処置で使用するための化合物に、より詳細には、 F X R アゴニストとしての化合物、及びその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物 (例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、 N - オキシド、並びにその化学的保護形態又はプロドラッグに関する。本発明は、上記化合物、中間体、医薬組成物を製造する方法及び該化合物を含むキット並びにその治療的使用にさらに関する。

【 0 0 0 2】

[発明の背景]

ファルネソイド X 受容体 (F X R 、 N R 1 H 4) は、肝臓で、食道、胃、十二指腸、小

40

50

腸及び結腸を含む消化管全体、腎臓及び副腎にわたって発現される (Kuipers, F.ら、The Farnesoid X Receptor (FXR) as Modulator of Bile Acid Metabolism, *Rev. Endocrine Metab. Disorders*, 2004年、5巻: 319~326ページ)。FXRは、核受容体として知られているリガンド活性化転写因子のメンバーである。ケノデオキシコール酸 (CDCA) 又はそのタウリン又はグリシンアミドコンジュゲートなどの胆汁酸は、FXRの内因性リガンドである。FXRは、胆汁酸と結合して活性化されて、レチノイドX受容体 (RXR) とのヘテロダイマー複合体を通して、肝臓及び循環系における胆汁酸、コレステロール、トリグリセリド及びリポタンパク質のホメオスタシスに関する遺伝子の発現を含む種々の遺伝子の発現を制御している (Kalaany, N. Y.; Mangelsdorf, D. J.; LXRS and FXR: the yin and yang of cholesterol and fat metabolism, *Annu. Rev. Physiol.*, 2006年、68巻、159~191ページ; Calkin, A. C.; Tontonoz, P.; Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2012年、13巻、213~224ページ)。FXRは、サイトカイン線維芽細胞成長因子15 (齧歯類) 又は19 (サル、ヒト) の発現を上方制御することにより、パラクリン及び内分泌のシグナル伝達にも関与しているように思われる (T. Inagakiら、Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis, *Cell Metab.*, 2005年、2巻 (4号)、217~225ページ)。

10

【0003】

胆汁酸は、ミセルを形成して、食物の脂質を乳化する両親媒性分子である。この性質は、十分な濃度に達すれば、胆汁酸を細胞傷害性にもするので、したがって、胆汁酸濃度が厳格に制御される機構が発達した。FXRは、胆汁酸のホメオスタシスを制御することに非常に重要な役割を演ずる (Makishima, M.; Nuclear Receptors as Targets for Drug Development: Regulation of Cholesterol and Bile Acid Metabolism by Nuclear Receptors, *J. Pharmacol. Sci.*, 2005年、97巻: 177~183ページ)。

20

【0004】

それに加えて、FXRは、肝臓再生又は腸バリアの完全性などの代謝を超える複雑な生物学的プロセスを制御していることが示されている。FXRは、腸及び肝臓の免疫系も調節して、一定の抗炎症性効果を有する (Modica, S.; Gadaleta, R.M.; Moschetta, A.; Deciphering the nuclear bile acid receptor FXR paradigm, *Nucl. Recept. Signal*, 2010年、8巻、e005)。

30

【0005】

オベチコール酸 (6-Et CDCA) は、内因性リガンドCDCAよりも活性なFXR受容体アゴニストであり、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) の第IIa相の臨床的研究で、インスリン感受性及び他の代謝性の利益における有意の改善を達成することが示されている (Mudaliar, S.; Henry, R. R.; Sanyal, A. J.ら、Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease, *Gastroenterology*, 2013年、145巻、574~582ページ)。オベチコール酸の第II相bの研究は、72週間の処置が、非アルコール性脂肪性肝臓炎 (NASH) の組織病理学的改善のためにも有益であることを示した。原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の第III相の研究において、患者における肝臓の機能障害が緩和された (Nevens, F., Andreone, P., Mazzella, G.ら、The first primary biliary cirrhosis (PBC) phase 3 trial in two decades - an international study of the FXR agonist obeticholic acid in PBC patients, *J. Hepatol.*, 2014年、60巻、S525~S526)。

40

【0006】

国際公開第2012087519号には、FXRにより媒介される障害の処置のためのFXRアゴニスト又は部分的アゴニストが開示されている。しかしながら、先行技術で開示されたFXRアゴニストの化合物は、薬力学的又は薬物動態学的性質における欠陥をまだ有している。

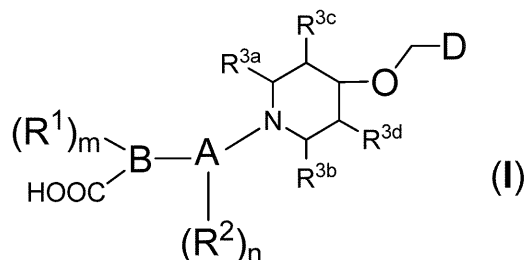
50

【 0 0 0 7 】

[発明の概要]

本発明は、一般的には、一般式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、多形、溶媒和物 (例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N - オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグに関する。

【 化 1 】



10

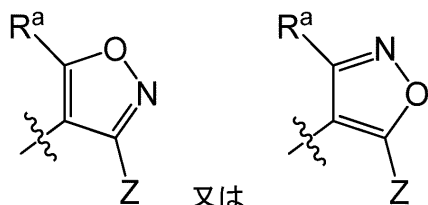
[式中、

A は、チアゾリレン、フェニレン及びピリジレンからなる群から選択され；

B は、C₆ ~ 10 アリール並びに N、O 及び S からなる群から独立に選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 10 員のヘテロアリールからなる群から選択され；

D は、

【 化 2 】

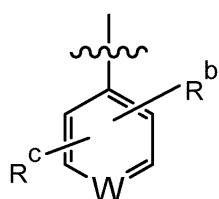


20

であり、

Z は、

【 化 3 】



30

であり；

W は、N 及び C R^d からなる群から選択され、好ましくは C R^d であり；

R^a は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 8 シクロアルキル、3 ~ 14 員のヘテロシクリル、C₁ ~ 6 アルキル - O -、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₃ ~ 8 ハロシクロアルキル及び C₁ ~ 6 ハロアルキル - O - からなる群から選択され；

40

R^b、R^c 及び R^d は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-NH₂、ニトロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル - O -、C₁ ~ 6 ハロアルキル - O -、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 8 ハロシクロアルキル、C₃ ~ 8 シクロアルキル - O - 及び C₃ ~ 8 ハロシクロアルキル - O - からなる群から各々独立に選択され；

R¹ 及び R² は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 アルキル - O -、C₁ ~ 6 ハロアルキル - O -、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 8 ハロシクロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル - NH - 及び (C₁ ~ 6 アルキル)₂ - N - からなる群から各々独立に選択され；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} 及び R^{3d} は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂

50

、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルキル-O-、 C_{1-6} ハロアルキル-O-、 C_{3-8} シクロアルキル及び C_{3-8} ハロシクロアルキルからなる群から各々独立に選択され；或いは、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} のいずれか2つが一緒になって、 C_{1-6} アルキレンを形成し、好ましくは、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} のいずれか2つが一緒になって、 C_{2-6} アルキレンを形成し、より好ましくは、 R^{3a} 及び R^{3b} が一緒になって、 C_{2-6} アルキレンを形成し；

m 及び n は、各々独立に0、1、2、3又は4、好ましくは0、1又は2であり；

上記のアルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、-NH₂、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル-O-、 C_{1-6} ハロアルキル-O-、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル-NH-、(C_{1-6} アルキル)₂-N-、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、3~14員のヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール及び5~14員のヘテロアリールからなる群から独立に選択される1、2、又は3個の置換基により各々任意選択で置換されている。]

10

【0008】

本発明の別の態様は、一般式(I)の化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグ、及び1つ若しくは複数の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。医薬組成物は、FXRにより媒介される疾患又は障害の予防又は処置のために適当な1つ若しくは複数の追加の治療剤をさらに含むことができる。

20

【0009】

本発明は、治療有効量の一般式(I)の化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態若しくはプロドラッグ、又は医薬組成物を、それらが必要な対象に投与することを含む、FXRにより媒介される疾患又は障害を予防又は処置するための方法をさらに包含する。

【0010】

本発明は、FXRにより媒介される疾患又は障害を予防又は処置するための、

a) 第1の治療剤として、少なくとも1つの一般式(I)の化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態若しくはプロドラッグ又は第1の医薬組成物として医薬組成物を含有する第1の容器；

30

b) 第2の治療剤として少なくとも1つの追加の治療剤、又は第2の医薬組成物として追加の治療剤を含む医薬組成物を含有する任意選択の第2の容器；及び

c) 任意選択の添付文書を含むキット

をさらに包含する。

【0011】

本発明は、FXRにより媒介される疾患又は障害の予防又は処置のために使用するための、一般式(I)の化合物若しくはその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態若しくはプロドラッグ、又は医薬組成物をさらに包含する。

40

【0012】

本発明は、一般式(I)の化合物又はその立体異性体、互変異性体、多形、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態若しくはプロドラッグ、又は医薬組成物の、FXRにより媒介される疾患又は障害を予防又は処置するための医薬の製造における使用をさらに包含する。

【0013】

本発明は、本発明の化合物及び対応する中間体を製造する方法をさらに包含する。

【0014】

50

本発明の一般式 (I) の化合物は、優れたインピボ又はインピトロにおける薬力学的又は薬物動態学的性質を有しており、良好な F X R 活性化活性及び活性化効果、並びに優れた血漿薬物曝露及びバイオアベイラビリティを示し、したがって良好な薬学的活性及びインピボ代謝性の利点を有する。

【 0 0 1 5 】

[発明の詳細な説明]

ここで、本発明のある実施形態を詳細に参照して、その例を添付の構造及び式で例示する。本発明は、列挙される実施形態と結びつけて説明されるが、その例が本発明をこれらの実施形態に限定することを意図しないことは理解されるであろう。反対に、本発明は、請求項により規定された本発明の範囲内に含まれ得る全ての代替、改変及び等価物を包含することが意図されている。当業者は、本発明の実践で使用され得る、本願で記載された事項と同様な又は等価の多くの方法及び材料を認識するであろう。本発明は、記載された方法及び材料に決して限定されない。組み込まれた文献、特許及び同様な材料の 1 つ又は複数、規定された用語、用語の用法、記載された技術等を含むが、これらに限定されない本出願と異なるか又は矛盾する事項においては、本出願が支配する。

【 0 0 1 6 】

[定義]

本文で特に断りのない限り、本願で使用された全ての技術的及び科学的用語は、当業者により共通して理解されるものと同じ意味を有することが意図されている。

【 0 0 1 7 】

本願で使用される「を含有する (contain)」、「を含む (include)」、「を含む (comprise)」、「を有する (have)」、又は「に関する (relate to)」という用語、並びに他の変形体は、包括的又は開放型であり、追加の列挙されていない要素又は方法のステップを排除しない。

【 0 0 1 8 】

本明細書において使用される用語「アルキル」は、1 ~ 12 個の炭素原子 (C₁₋₁₂) の飽和の直鎖の又は分岐した炭化水素ラジカルを指し、ここで、該アルキル基は、1 つ又は複数 (例えば、1、2、3 又は 4) の適当な置換基により任意選択で置換されていてもよい。幾つかの実施形態では、アルキル基は 1 ~ 8 個の炭素原子 (C₁₋₈)、特に 1 ~ 6 個の炭素原子 (C₁₋₆) を有する。他の実施形態では、アルキル基は、1 ~ 4 個の炭素原子 (C₁₋₄)、特に 1 ~ 3 個の炭素原子 (C₁₋₃) 又は 1 ~ 2 個の炭素原子 (C₁₋₂) を有する。典型的アルキル基は、メチル (Me)、エチル (Et)、1 - プロピル (n - Pr)、2 - プロピル (i - Pr 又はイソプロピル)、1 - ブチル (n - Bu 又は n - ブチル)、2 - メチル - 1 - プロピル (i - Bu 又はイソブチル)、2 - ブチル (s - Bu 又は s - ブチル)、2 - メチル - 2 - プロピル (t - Bu 又は tert - ブチル)、1 - ペンチル (n - ペンチル)、2 - ペンチル、3 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ブチル、3 - メチル - 2 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 1 - ブチル、1 - ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、2 - メチル - 2 - ペンチル (- C (CH₃)₂ CH₂ CH₂ CH₃)、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 3 - ペンチル、2 - メチル - 3 - ペンチル、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル、3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル、1 - ヘプチル、1 - オクチル等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 1 9 】

本明細書において使用される用語「アルケニル」は、直鎖状の又は分岐した 1 価のヒドロカルビルを指し、それは、1 つの二重結合及び 2 ~ 6 個の炭素原子 (「 C₂₋₆ アルケニル 」) を含有する。前記アルケニル基は、例えば、ビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、2 - メチル - 2 - プロペニル及び 4 - メチル - 3 - ペンテニルである。本発明の化合物がアルケニレン基を含有する場合、該化合物は、純粋な E (entgegen) 形態、純粋な Z (zusammen) 形態、又はそれらの任意の混合物として存在することができる。

【 0 0 2 0 】

本明細書において使用される用語「アルキニル」は、1個又は複数の三重結合を含有して、好ましくは2、3、4、5又は6個の炭素原子を有する1価ヒドロカルビル、例えば、エチニル又はプロピニルを指す。

【 0 0 2 1 】

本明細書において使用される用語「シクロアルキル」は、3～12個の炭素原子(C_{3-12})、特に3～10個の炭素原子(C_{3-10})又は3～8個の炭素原子(C_{3-8})を有する飽和の単環式炭素環を指す。幾つかの実施形態において、シクロアルキル基は、3～6個の炭素原子(C_{3-6})、例えば3、4、5、又は6個の炭素原子を有する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル等が含まれるが、これらに限定されない。シクロアルキルは、1個又は複数(例えば、1、2、3、又は4個)の適当な置換基により任意選択で置換され得る。

10

【 0 0 2 2 】

本明細書において使用される用語「アリール」は、 C_{6-12} アリール基を適当に含む、 C_{6-10} 単環式又は二環式アリール基をより適当に含む C_{6-14} の芳香族単環式又は多環式(特に二環式)基(C_{6-14} アリール)を指し、好ましくは C_6 アリール基(即ち、フェニル)を指す。該アリール基は、少なくとも1つの芳香族環(単環又は二環など)を含有するが、非芳香族の追加の環も含むことができる。1つの芳香族環を含む典型的なアリール基の例は、フェニルである。2つの芳香族環を含む典型的なアリール基の例はナフチルである。 C_{5-8} カルボシクリル基(適当には、 C_{5-6} カルボシクリル基)と融合したフェニル(インダンなど)も、アリール基の例である。アリール基は、1つ又は複数(例えば、1、2、3、又は4個)の適当な置換基により任意選択で置換されている。

20

【 0 0 2 3 】

用語「ヘテロシクロ」及び「ヘテロシクリル」は、本明細書では互換的に使用されて、例えば、3～14個(適当に3～8、より適当には3、4、5、又は6個)の環原子を有する、飽和(即ち、ヘテロシクロアルキル)又は部分的に不飽和の(即ち、環内に1つ又は複数の二重及び/又は三重結合を有する)環状基を指し、ここで、少なくとも1個の環原子は、N、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCである。例えば、「3～14員のヘテロシクリル」は、2～13個(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12又は13個)の環炭素原子及び1個又は複数(例えば、1、2、3、又は4個)のN、O及びSからなる群から独立に選択されるヘテロ原子を有する飽和又は部分的に不飽和のヘテロシクリル基である。飽和ヘテロシクリル(即ち、ヘテロシクロアルキル)の例には、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジル又はトリチアニルが含まれるが、これらに限定されず;部分的に不飽和のヘテロシクリルの例には、ジオキサソリニル及びピロリニルが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクリルは、1つ又は複数(例えば、1、2、3、又は4つ)の適当な置換基により任意選択で置換され得る。

30

40

【 0 0 2 4 】

本明細書において使用される用語「ヘテロアリール」は、5～14個の環原子、例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13又は14個の環原子、特に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12又は13個の炭素原子及び1、2、3、4又は5個の同じか又は異なるN、O及びSからなる群から独立に選択されるヘテロ原子を有する、単環式又は多環式(例えば、二環式又は三環式)芳香族環系を指す。ヘテロアリールは、ベンゾ融合体であることができる。ヘテロアリールの例には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、チエニル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、

50

ベンゾイソチアゾリル、イミダゾピリジル、キノリニル、インドリル、ピロロピリダジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾオキキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、キナゾリニル、ピロロピリジル、ピラゾロピリミジル、イミダゾピリダジニル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンズイミダゾリル、シンノリニル、インドリジニル、フタラジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、フラザリル、ベンゾフラザニル、キノキサリニル、ナフチリジニル及びフロピリジニルが含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、ヘテロアリアル基は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、イオミダゾ[1 , 2 - a]ピリジル、キノリニル、1 H - インドリル、ピロロ[1 , 2 - b]ピリダジニル、ベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、1 H - インダゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾ[d]イソキサゾリル、キナゾリニル、1 H - ピロロ[3 , 2 - c]ピリジル、ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリミジニル、イオミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジニル、ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリジル及び1 H - [1 , 2 , 3]トリアゾロ[4 , 5 - b]ピリジルからなる群から選択される。ヘテロアリアルは、1個又は複数（例えば、1、2、3又は4個）の適当な置換基により任意選択で置換され得る。

10

【 0 0 2 5 】

該ヘテロシクリル（例えば、ヘテロシクロアルキル）又はヘテロアリアル基は、可能な場合に、炭素（炭素と連結されて）又は窒素（窒素と連結されて）と結合していてもよい。例として、炭素と結合した複素環又はヘテロアリアルは、ピリジンの2、3、4、5、又は6位、ピリダジンの3、4、5、又は6位、ピリミジンの2、4、5、又は6位、ピラジンの2、3、5、又は6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、ピロール又はテトラヒドロピロールの2、3、4、又は5位、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの2、4、又は5位、イソキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾールの3、4、又は5位、アジリジンの2又は3位、アゼチジンの2、3、又は4位、キノリンの2、3、4、5、6、7又は8位又はイソキノリンの1、3、4、5、6、7又は8位で結合しているが、これらに限定されない。

20

【 0 0 2 6 】

例として、窒素と結合した複素環又はヘテロアリアルは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2 - ピロリン、3 - ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2 - イミダゾリン、3 - イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2 - ピラゾリン、3 - ピラゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドール、インドリン、1 H - インダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、モルホリンの4位及びカルバゾール又は - カルボリンの9位で結合しているが、これらに限定されない。

30

【 0 0 2 7 】

本明細書において使用される用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、F、Cl、Br又はIを含む。「ハロ」は、モノ - 置換、ジ - 置換又はトリ - 置換を含むがこれらに限定されず、置換のためのハロゲン原子は、同じであるか又は異なることができる。

【 0 0 2 8 】

用語「置換」は、表示された原子についての1個又は複数（例えば、1、2、3又は4個）の水素（複数可）が、示された基からの選択で置き換えられていることを意味するが、但し、存在する状況下で表示された原子の正常原子価を超えていないこと、及び該置換が安定な化合物を生ずることが条件である。置換基及びノ又は変形体の組み合わせは、そのような組み合わせの結果が安定な化合物を生ずる場合にのみ可能である。

40

【 0 0 2 9 】

用語「任意選択で置換されている」は、（1）非置換の、又は（2）特記された基、ラジカル又は部分による置換を意味する。

【 0 0 3 0 】

置換基への結合が環中の2個の原子を接続させている結合と交差していることが示されている場合、その場合には、そのような置換基は、置換され得るその環中の任意の環形成

50

原子と結合され得る。

【0031】

用語「キラル」は、鏡像の相手方との重ね合わせが不可能な性質を有する分子を指し、それに対して、用語「アキラル」は、その鏡像の相手方と重ね合わせが可能な分子を指す。

【0032】

用語「立体異性体」は、同一の化学的構成を有するが、空間中における原子又は基の配列に関して相違がある化合物を指す。

【0033】

「ジアステレオマー」は、2つ以上の対掌性中心を有し、その分子は、互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的性質、例えば融点、沸点、スペクトルの性質、及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動及びクロマトグラフィーなどの高度な分割分析手順で分離することができる。

【0034】

「鏡像異性体」は、互いに鏡像と重ね合わせることができない化合物の2つの立体異性体を指す。

【0035】

本明細書で使用される立体化学的定義及び協定は、S. P. Parker編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984年) McGraw-Hill Book Company, New York; 及びElieI, E. and Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York、1994年に、一般的に従う。本発明の化合物は、不斉又はキラル中心を含有することができて、それ故、異なる立体異性の形態で存在する。ジアステレオマー、鏡像異性体及びアトロプ異性体、並びにそれらの混合物、例えばラセミ混合物などを含むが、これらに限定されない本発明の化合物の全ての立体異性の形態が、本発明の部分を形成することが意図されている。多くの有機化合物が、光学活性の形態で存在する、即ち、それらは、平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を表示するときに、接頭辞D及びL、又はR及びSが、そのキラル中心(複数可)のまわりにおける分子の絶対配置を表すために使用される。接頭辞d及びl又は(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転の符号を表示するために利用され、(-)又はlは、化合物が左旋性であることを意味する。接頭辞(+)又はdがついた化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体は、鏡像異性体と称することもできて、そのような異性体の混合物は、しばしば鏡像異性混合物と呼ばれる。鏡像異性体の50:50の混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体とも称されて、それらは化学反応又はプロセスで立体選択性又は立体特異性がない場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」は、2つの鏡像異性種の光学活性が欠けている等モル混合物を指す。一態様において、本発明の立体異性体は、主要素をなす形態で、例えば50% ee (鏡像異性過剰)を超えて、80% eeを超えて、90% eeを超えて、95% eeを超えて、又は99% eeを超えて存在することができる。

【0036】

本発明による化合物を製造するためのプロセスが、立体異性体の混合物を生ずる場合に、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーなどの従来技術によって分離することができる。該化合物は、ラセミ形態で調製され得るか、又は個々の鏡像異性体が、鏡像特異的合成によるか若しくは分割によるかのいずれかで調製され得る。該化合物は、例えば、標準的技法、例えば、(-)-ジ-p-トルイル-d-酒石酸及び/又は(+)-ジ-p-トルイル-l-酒石酸などの光学活性酸との塩形成によるジアステレオマーの対の形成とそれに続く分別結晶及び遊離塩基の再生などにより、その構成要素の鏡像異性体に分割され得る。該化合物は、ジアステレオマーのエステル又はアミドの形成と、それに続くクロマトグラフィーによる精製及びキラル補助剤の除去によっても分割することができる。或いは、該化合物は、キラルHPLCカラムを使用して分割することもできる。

【0037】

用語「互変異性体」又は「互変異性形態」は、低エネルギー障壁を通して相互交換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトン移動性互変異性体としても知られている）は、プロトンの移動による相互変換、例えばケト - エノール及びイミン - エナミン異性化などを含む。原子価互変異性体は、結合している電子の一部の再編成による相互変換を含む。

【0038】

本発明は、一般式（I）の化合物の全ての可能な結晶形態、又は単一の多形として、若しくは2つ以上の多形の混合物としてのいずれかの、多型を任意の比で包含する。

【0039】

本発明のある化合物は、遊離の形態で、又は必要に応じて薬学的に許容される誘導体の形態で処置するために使用され得ることが、理解されるべきである。本発明において、薬学的に許容される誘導体は、薬学的に許容される塩、エステル、溶媒和物、代謝物、N - オキシド並びに本発明の化合物又はそれらが必要な患者に投与された後のその代謝物若しくは残留物を直接若しくは間接的に提供することができる化学的保護形態及びプロドラッグを含むが、これらに限定されない。

10

【0040】

それ故、本明細書で言及される「一般式（I）の化合物」、「本発明の化合物」又は「本発明の一般式（I）の化合物」は、一般式（I）の化合物の溶媒和物（例えば、水和物）、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N - オキシド、並びに化学的保護形態及びプロドラッグを包含することも意味する。

20

【0041】

本明細書において使用されるフレーズ「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の薬学的に許容される有機又は無機塩を指す。典型的塩は、硫酸塩、酢酸塩、塩化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、ゲンチシン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、及びパモ酸塩（即ち、1, 1' - メチレン - ビス（2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトン酸塩））を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン又は他の対イオンなどの別の分子の介在を含むこともある。対イオンは、親化合物の電荷を安定化する任意の有機又は無機部分であることができる。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造中に2個以上の荷電原子を有することもできる。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の部分である事例は、複数の対イオンを有することができる。それ故、薬学的に許容される塩は、1個又は複数の荷電原子及び/又は1個又は複数の対イオンを有することができる。

30

【0042】

本発明の化合物が塩基であれば、所望の薬学的に許容される塩は、当技術分野で利用できる任意の適当な方法、例えば、遊離塩基を、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸等、又は有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ビルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（グルクロン酸又はガラクトロン酸など）、ヒドロキシ酸（クエン酸又は酒石酸など）、アミノ酸（アスパラギン酸又はグルタミン酸など）、芳香族酸（安息香酸又はケイ皮酸など）、スルホン酸（p - トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸など）等によって処理することにより調製することができる。

40

【0043】

本発明の化合物が酸であれば、所望の薬学的に許容される塩は、任意の適当な方法、例えば、無機又は有機塩基、例えば、アミン（第一級、第二級又は第三級）、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物等による遊離酸の処理により調製することができる。適当な塩の例示の例は、アミノ酸、例えばグリシン及びアルギニンなど、アンモニウム、第一級、第二級、及び第三級アミン、及び環状アミン、例えば、ピペリジン、モルホリン及びピペラジンなどから誘導される有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム

50

、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩を含むが、これらに限定されない。

【0044】

フレーズ「薬学的に許容される」は、物質又は組成物が、剤形を含む他の成分と化学的に及び/若しくは毒物学的に適合性でなければならず、及び/若しくは哺乳動物がそれらで治療されることを示す。

【0045】

本明細書において使用される、用語「エステル」は、本願における一般式(I)の化合物から誘導されるエステルを指し、それらは生理学的に加水分解性のエステル(それらは、生理学的条件下で加水分解されて、本発明の一般式(I)の化合物を遊離酸又はアルコールの形態で放出することができる)を含む。なお、本発明の一般式(I)の化合物は、それ自体がエステルであることもある。

10

【0046】

本発明の化合物は、溶媒和物(例えば、水和物)の形態で存在することもできて、その場合、本発明の化合物は、極性溶媒、特に水、メタノール又はエタノールを、例えば、化合物の結晶格子の構造要素として含有する。極性溶媒、特に水は、化学量論量で存在することも非化学量論量で存在することもある。

【0047】

「代謝物」は、明記された化合物又はその塩の身体中におけるに代謝より産生された生成物である。化合物の代謝物は、当技術分野で知られている日常的技法を使用して同定することができる。その活性は、本明細書に記載された試験などを使用して決定することができる。そのような生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミノ化、エステル化、酵素的切断等から生じ得る。したがって、本発明は、本発明の一般式(I)の化合物を哺乳動物と、その代謝生成物を生ずるために十分な時間、接触させることを含むプロセスにより産生する化合物を含む本発明の化合物の代謝物を含む。

20

【0048】

当業者により認識され得るように、全ての窒素含有複素環がN-オキシドを形成することができるとは限らず、その理由は、窒素は酸化してオキシドにするための利用可能な非共有電子対を必要とするからであり;当業者はN-オキシドを形成することができるこれらの窒素含有複素環を認識しているであろう。当業者は、第三級アミンがN-オキシドを形成することも認識しているであろう。複素環及び第三級アミンのN-オキシドを調製する合成方法は当業者に周知であり、その方法は、ペルオキシ酸、例えば過酢酸及びm-クロロ過安息香酸(m-CPBA)など、過酸化水素、アルキルヒドロペルオキシド、例えばtert-ブチルヒドロペルオキシド、過ホウ酸ナトリウムなど、及びジオキソラン、例えばジメチルジオキソランなどを用いる複素環及び第三級アミンの酸化を含む。N-オキシドを調製するこれらの方法は、文献に詳細に記載され及び概説されているので、例えば、T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, 7巻, 748~750ページ; S. V. Ley編, Pergamon Press; M. Tisler and B. Stanovnik, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 3巻, 18~20ページを参照されたい。

30

40

【0049】

本発明の化合物を調製するための任意のプロセス中は、関係する任意の分子の敏感な又は反応性基を保護して、それにより本発明の化合物の化学的保護形態を生じさせることが、必要な及び/又は望ましいことがある。このことは、従来の保護基により、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、*Protective Groups in Organic Chemistry*, J. F. W. McOmie編, Plenum Press, 1973年; 及びT. W. Greene & P. G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991年に記載された保護基により達成され得る。保護基は、都合の良い後続の段階で、当技術分野で知られている方法を使用して除去することができる。

【0050】

50

本発明は、本発明のその範囲内の化合物のプロドラッグをさらに含む。一般的に、そのようなプロドラッグは、インビボで所望の治療的に活性化化合物に容易に変換され得る該化合物の官能性誘導体であろう。したがって、これらの場合に、本発明の処置の方法における用語「投与する」は、特許を請求されている1つ又は複数の化合物のプロドラッグバージョンで、記載された種々の疾患又は障害を処置することを包含するであろうが、プロドラッグは対象に投与された後、インビボで、上で明記された化合物に変換される。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための従来の手順は、「Design of Prodrugs」、H. Bundgaard編、Elsevier、1985年に記載されている。

【0051】

一般式(I)の化合物を含む、本明細書で示した任意の一般式又は構造は、該化合物の標識されていない形態並びに同位体で標識された形態を表すことも意図されている。同位体で標識された化合物は、1個又は複数の原子が、選択された原子量又は質量数を有する原子により置き換えられていることを除いて、本明細書で示された式により描かれた構造を有する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、 ^2H (重水素、D)、 ^3H (トリチウム)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I などを含むが、これらに限定されない。種々の同位体で標識された本発明の化合物、例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれた化合物。そのような同位体で標識された化合物は、代謝性の研究、反応速度の研究、検出又は撮像技法、例えば、薬物又は基剤の組織分布アッセイを含む、陽電子放出断層撮影(PET)又は単一光子放出コンピュータ断層撮影(SPECT)、又は患者の放射性処置において有用であり得る。重水素で標識された又は置換された治療用の本発明の化合物は、分布、代謝、及び排泄(ADME)に関して、改善されたDMPK(薬物代謝及び薬物動態)性質を有することができる。重水素などのより重い同位体を用いた置換は、より大きい代謝安定性、例えば増大したインビボ半減期又は減少した投薬の必要量から生ずる、ある治療上の利点を提供することができる。 ^{18}F で標識された化合物は、PET又はSPECTによる研究のために有用であり得る。同位体で標識された本発明の化合物及びそのプロドラッグは、容易に入手できる同位体で標識された試薬で、非同位体で標識された試薬を置き換えることにより、下に記載されたスキーム又は実施例及び調製で開示された手順を実施することにより、一般的に調製することができる。さらに、より重い同位体、特に重水素(即ち、 ^2H 又はD)による置換は、より大きい代謝安定性から生ずる、ある治療上の利点、例えば増大したインビボ半減期又は減少した投薬必要量又は治療指数における改善を提供することができる。この関係で重水素は、式(I)の化合物中における置換基と考えられることが理解される。そのようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体の富化係数により規定され得る。本発明の化合物では、特定の同位体として特に明記されていない任意の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことが意味される。特に断らない限り、位置が特に「H」又は「水素」として明記されている場合、その位置は、水素をその天然の存在度の同位体の組成物で有すると理解される。したがって、本発明の化合物においては、重水素(D)と特に明記された任意の原子は、重水素を表すことが意味される。

【0052】

本明細書において使用される用語「医薬組成物」は、治療有効量の本発明の一般式(I)の化合物、並びに本発明の一般式(I)の化合物の組み合わせから直接又は間接的に生産された任意の生成物を含む製品を含む。

【0053】

[化合物]

幾つかの実施形態において、本発明は、一般式(I)の化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグを提供する：

10

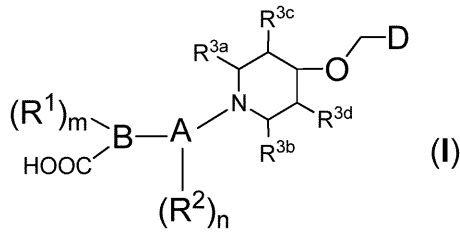
20

30

40

50

【化4】



[式中、

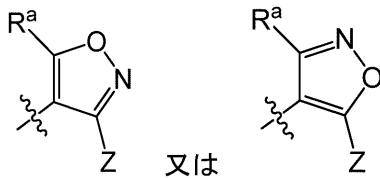
A は、チアゾリレン、フェニレン及びピリジレンからなる群から選択され；

10

B は、C₆ ~ 10 アリール並びに N、O 及び S からなる群から独立に選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 10 員のヘテロアリールからなる群から選択され；

D は、

【化5】

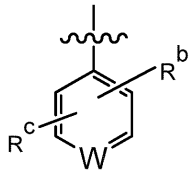


20

であり；

Z は、

【化6】



であり；

30

W は、N 及び C R^d からなる群から選択され、好ましくは C R^d であり；R^a は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 8 シクロアルキル、3 ~ 14 員のヘテロシクリル、C₁ ~ 6 アルキル - O -、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₃ ~ 8 ハロシクロアルキル及び C₁ ~ 6 ハロアルキル - O - からなる群から選択され；R^b、R^c 及び R^d は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-NH₂、ニトロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル - O -、C₁ ~ 6 ハロアルキル - O -、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 8 ハロシクロアルキル、C₃ ~ 8 シクロアルキル - O - 及び C₃ ~ 8 ハロシクロアルキル - O - からなる群から各々独立に選択され；R¹ 及び R² は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 アルキル - O -、C₁ ~ 6 ハロアルキル - O -、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 8 ハロシクロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル - NH - 及び (C₁ ~ 6 アルキル)₂ - N - からなる群から各々独立に選択され；

40

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} 及び R^{3d} は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、オキソ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、C₁ ~ 6 アルキル - O -、C₁ ~ 6 ハロアルキル - O -、C₃ ~ 8 シクロアルキル及び C₃ ~ 8 ハロシクロアルキルからなる群から各々独立に選択され；或いは、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} 及び R^{3d} のいずれか 2 つが一緒になって C₁ ~ 6 アルキレンを形成し、好ましくは、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} 及び R^{3d} のいずれか 2 つが一緒になって C₂ ~ 6 アルキレンを形成し、より好ましくは、R^{3a} 及び R^{3b} が一緒になって C₂ ~ 6 アルキ

50

レンを形成し；

m及びnは、各々独立に0、1、2、3又は4、好ましくは0、1又は2であり；

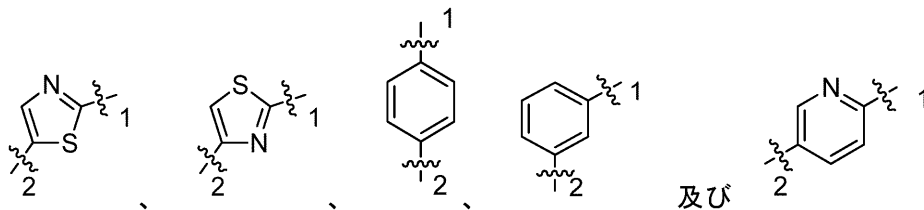
上記のアルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、-NH₂、ニトロ、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルキル-O-、C₁~6ハロアルキル-O-、C₃~6シクロアルキル、C₃~6ハロシクロアルキル、C₁~6アルキル-NH-、(C₁~6アルキル)₂-N-、C₁~6ヒドロキシアルキル、シアノ-C₁~6アルキル、3~14員のヘテロシクリル、C₆~14アリール及び5~14員のヘテロアリールからなる群から独立に選択される1、2、又は3個の置換基により各々任意選択で置換されている)。

10

【0054】

幾つかの実施形態において、本発明は、上記化合物又はその立体異性体、互変異性体、多形、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態若しくはプロドラッグを提供し、ここで、Aは、一般式(I)中の環の窒素原子に、1又は2と標識された2つの位置のいずれかで結合し、基Bに他の位置で結合している

【化7】



20

からなる群から選択される。

【0055】

幾つかの実施形態において、本発明は、上記化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグを提供し、ここで、Bは、フェニル並びにN、O及びSからなる群から独立に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有する5~6員のヘテロアリールからなる群から選択され；特に、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、チエニル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリルからなる群から選択され；及びBは、好ましくはフェニル、ピリジル、フリル、チエニル及びピラゾリルからなる群から選択される。

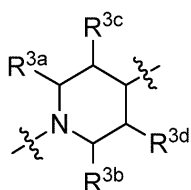
30

【0056】

幾つかの実施形態において、本発明は、上記化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグを提供し、ここで、一般式(I)中の基

40

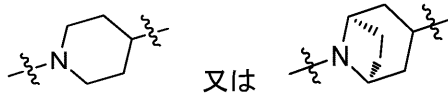
【化8】



は、

50

【化 9】



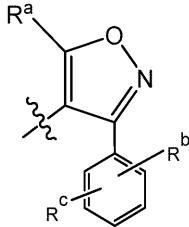
である。

【0057】

幾つかの実施形態において、本発明は、上記化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物（例えば、水和物）、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N - オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグを提供し、ここで、Dは

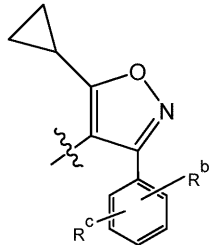
10

【化 10】



であり、好ましくは

【化 11】



である。

【0058】

幾つかの実施形態において、本発明は、上記化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物（例えば、水和物）、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N - オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグを提供し、ここで、C₁~6アルキルは、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル及びtert - ブチルからなる群から選択される。

30

【0059】

幾つかの実施形態において、本発明は、上記化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物（例えば、水和物）、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N - オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグを提供し、ここで、ハロゲンは、F、Cl、Br及びIからなる群から選択され、好ましくはF又はClである。

40

【0060】

幾つかの実施形態において、本発明は、上記化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物（例えば、水和物）、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N - オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグを提供し、ここで、C₁~6ハロアルキルは、CF₃、CHF₂、CH₂F、CCl₃及びCH₂CF₃からなる群から選択される。

【0061】

好ましい実施形態では、R^aはシクロプロピルである。

【0062】

好ましい実施形態では、R^b、R^c及びR^dは、水素、F、Cl、Br、I、CH₃、OCH₃、CF₃及びOCF₃からなる群から各々独立に選択される。

50

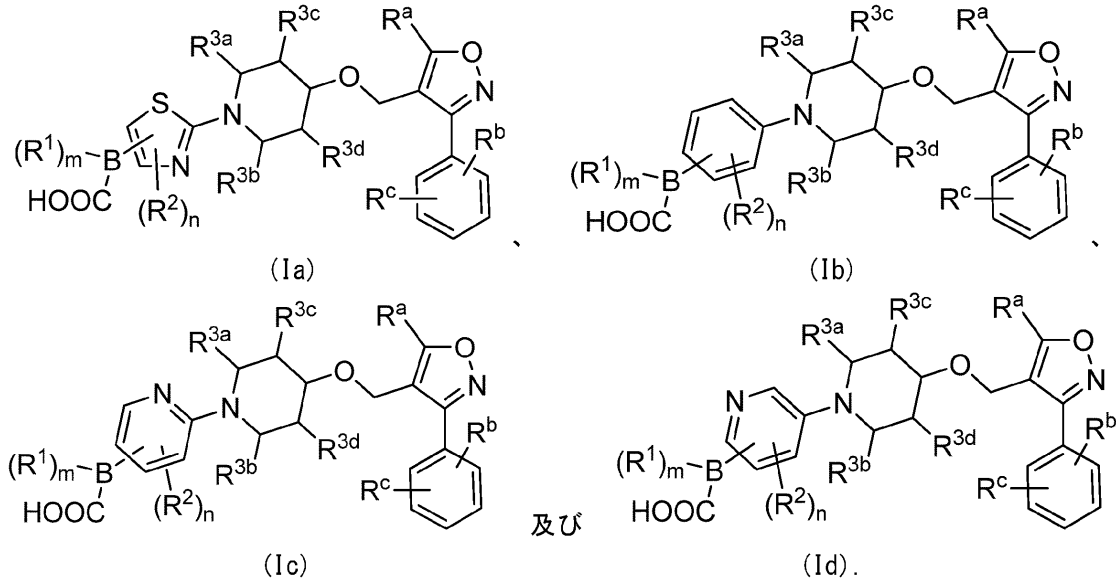
【0063】

好ましい実施形態では、 R^1 及び R^2 は、水素、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 及び $CH(CH_3)_2$ からなる群から各々独立に選択され；好ましくは、 R^1 及び R^2 は、水素、F、Cl、Br、I 及び CH_3 からなる群から各々独立に選択される。

【0064】

幾つかの実施形態において、本発明は、上記化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物（例えば、水和物）、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグを提供し、ここで、上記化合物は、一般式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 又は (Id) の化合物：

【化12】



である。

【0065】

幾つかの実施形態において、本発明は、上記化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物（例えば、水和物）、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグを提供し、ここで、上記化合物は：

10

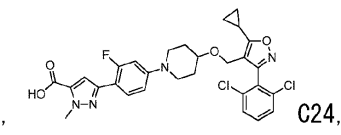
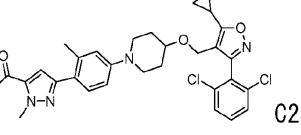
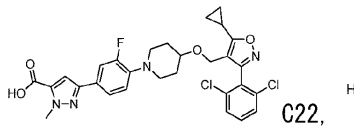
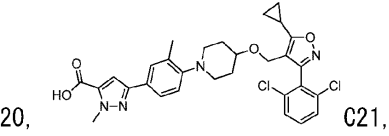
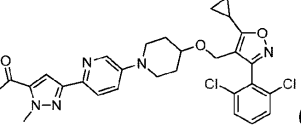
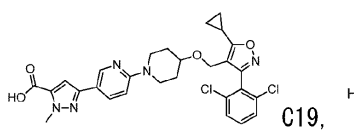
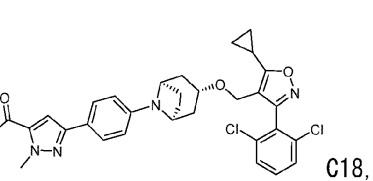
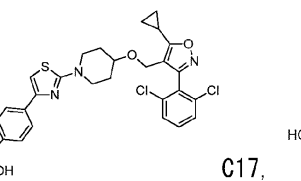
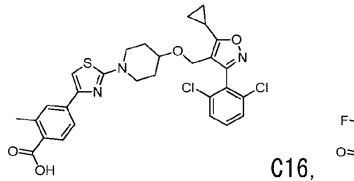
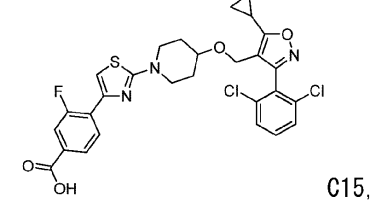
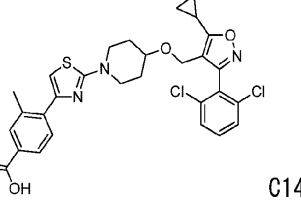
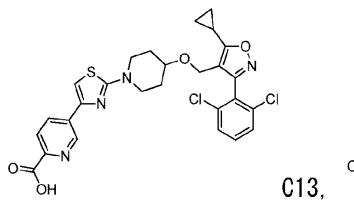
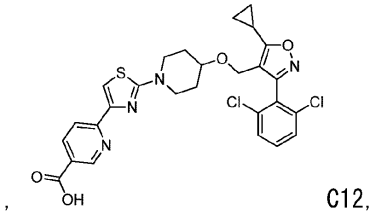
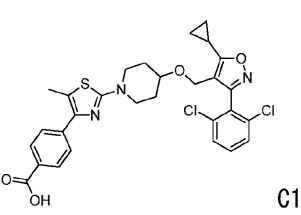
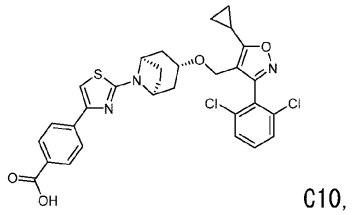
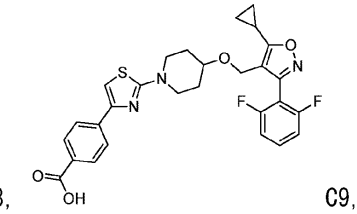
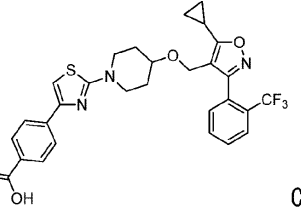
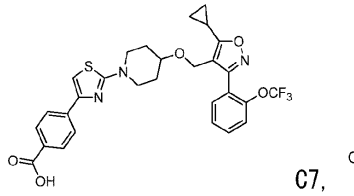
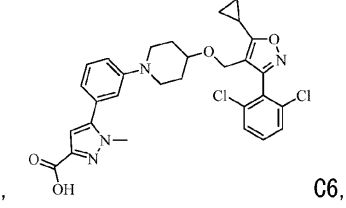
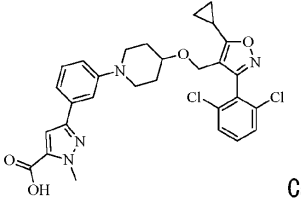
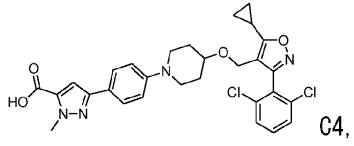
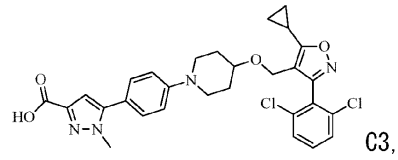
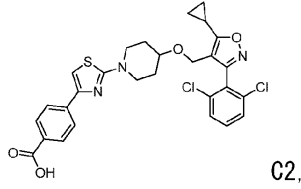
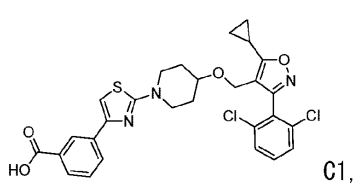
20

30

40

50

【化 1 3】



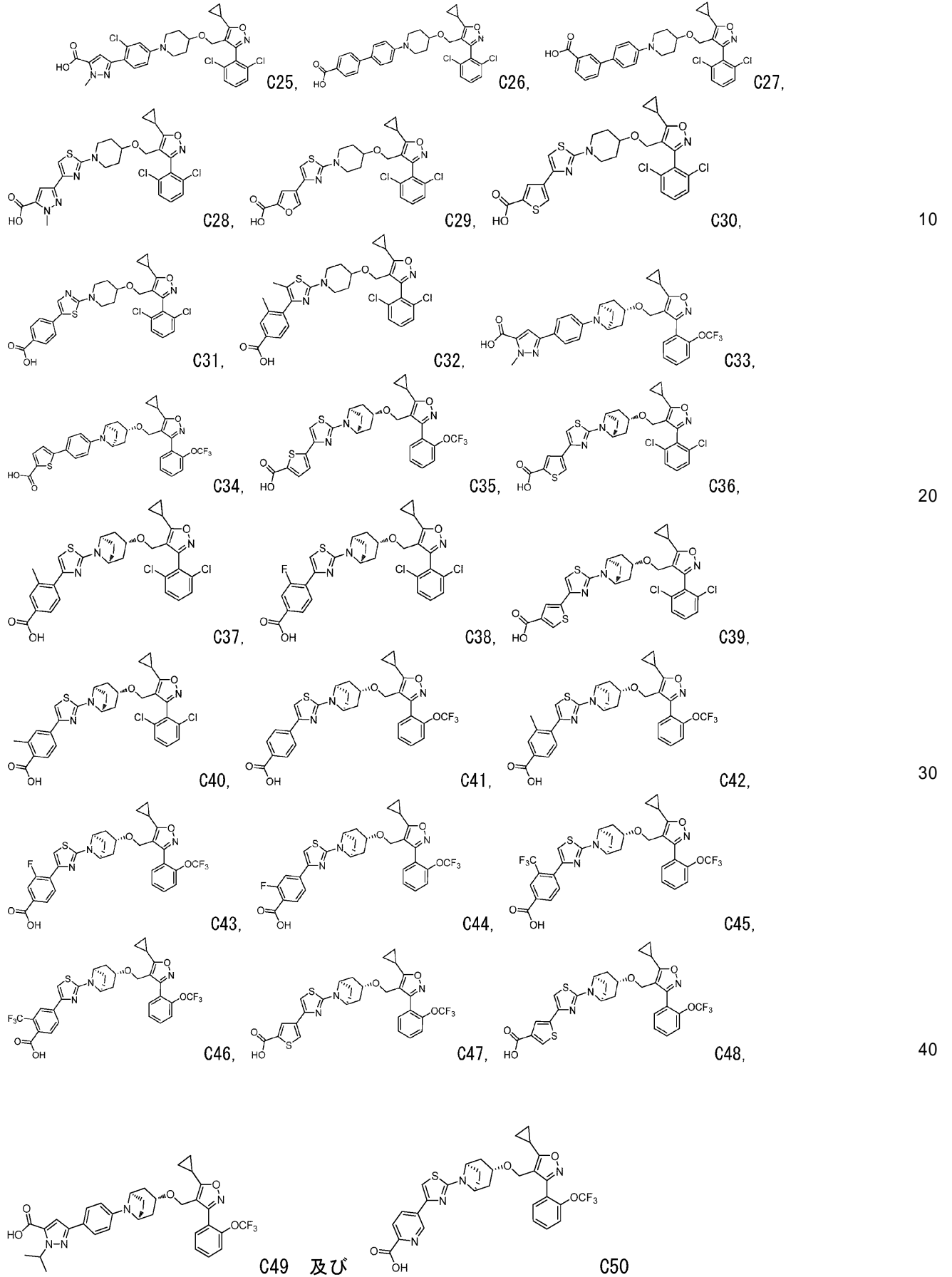
10

20

30

40

50



からなる群から選択される。

【 0 0 6 6 】

10

20

30

40

50

本発明の一般式(Ⅰ)の化合物は、不斉又はキラル中心を含有して、それ故異なる立体異性形態で存在することがある。ジアステレオマー、鏡像異性体及びアトロプ異性体、並びにそれらの混合物、例えば、ラセミ混合物を含むが、これらに限定されない本発明の化合物の全ての立体異性形態は、本発明の一部を形成することが意図される。

【0067】

それに加えて、本発明は、シス-トランス(幾何)異性体及び配座異性体を含む全てのジアステレオマーを包含する。例えば、一般式(Ⅰ)の化合物が、二重結合又は融合環を組み込んでいれば、シス-及びトランス-形態、並びにそれらの混合物は本発明の範囲内に包含される。本明細書で示される構造において、いずれの特定のキラル原子の立体化学も特定されていなければ、その場合には、全ての立体異性体が考えられて、本発明の化合物として含まれる。立体化学が特定の配置を表す実線の楔又は点線により特定されている場合、そのときには、その立体異性体がそのように特定されて規定される。

10

【0068】

本発明の化合物は、非溶媒和並びに水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒で溶媒和された形態で存在することもあり、本発明は、非溶媒和及び溶媒和の両方の形態を包含することが意図されている。

【0069】

本発明の化合物は、異なる互変異性形態で存在することもあり、全てのそのような形態は本発明の範囲内に包含される。

【0070】

実施形態の任意の2つ以上の組み合わせも本発明の範囲内に含まれることも理解されるべきである。

20

【0071】

[医薬組成物]

本発明の別の態様は、上で記載された少なくとも1つの本発明の一般式(Ⅰ)の化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグ、及び1つ又は複数薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。幾つかの実施形態において、該医薬組成物は、1つ又は複数の追加の治療剤、例えば、これらのFXRにより媒介される疾患又は障害の予防又は処置のために適当な治療剤をさらに含むことができる。

30

【0072】

本発明における用語「薬学的に許容される担体」は、活性成分とともに投与される希釈剤、補助材料、賦形剤、又はビヒクルを指し、それは、信頼できる医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題又は合併症なしで、ヒト及び/又は他の動物の組織と接触するために適当であり、妥当な利益/リスク比で釣り合うものである。

【0073】

本発明の医薬組成物で利用することができる薬学的に許容される担体は、滅菌された液体、例えば、水及び油、例えば、石油、動物、野菜又は合成起源の油、例えば、ピーナツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油等を含むが、これらに限定されない。水は、医薬組成物が静脈内に投与される場合に典型的な担体である。生理学的食塩水並びにデキストロ-ス水溶液及びグリセロール溶液も、液体担体として、特に注射用溶液のために利用することができる。適当な薬学的賦形剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、マルトース、チョコレート、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、ドライスキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール等が含まれる。医薬組成物は、所望であれば、少量の加湿剤又は乳化剤、又はpH緩衝剤を含有することもできる。経口製剤は、薬学規格のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの標準担体を含むことができる。適当な薬学的に許容される担体の例は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences(1990年)に記

40

50

載されている。

【 0 0 7 4 】

本発明の医薬組成物は、全身的に及び/又は局所的に作用することができる。この目的のために、医薬組成物は、適当な経路を通して、例えば、注射、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉又は経皮投与、又は経口、頬側、経鼻、経粘膜、局所による投与を通して、眼科剤形として、又は吸入により投与することができる。

【 0 0 7 5 】

これらの投与経路のために、適当な投与形態で、本発明の医薬組成物を投与することができる。

【 0 0 7 6 】

そのような投与形態は、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、硬質キャンディ剤、散剤、スプレー剤、クリーム剤、膏薬、坐薬、ゲル剤、ペースト剤、ローション剤、軟膏、水性懸濁剤、注射用溶液剤、エリキシル剤、及びシロップ剤を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 7 7 】

[治療的使用]

本発明の別の態様は、上記化合物及び医薬組成物の治療的使用を提供する。

【 0 0 7 8 】

したがって、幾つかの実施形態において、本発明は、それが必要な対象に、治療有効量の少なくとも1つの本発明の一般式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物 (例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N - オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグを投与すること、又は本発明の医薬組成物を投与することを含む、F X R により媒介される疾患又は障害を予防又は処置するための方法に関する。

【 0 0 7 9 】

他の実施形態では、本発明は、少なくとも1つの本発明の一般式 (I) の化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物 (例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N - オキシド、その化学的保護形態若しくはプロドラッグ、又は本発明の医薬組成物の、F X R により媒介される疾患又は障害を予防又は処置するための医薬の製造における使用に関する。

【 0 0 8 0 】

F X R により媒介される疾患又は障害は、

慢性の肝臓内の又は肝臓外の胆汁うっ滞性症状；肝線維化；肝臓の閉塞性又は慢性炎症性障害；肝硬変；脂肪肝及び関連症候群；アルコール性肝硬変又はウイルス性肝炎に関連する胆汁うっ滞又は線維化効果；肝主要部切除後の肝不全又は肝虚血；化学療法に関連する脂肪性肝炎 (C A S H) ；急性肝不全；

炎症性腸疾患、脂質異常血症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病及びその関連疾患；脂質及びリポタンパク質障害；I I 型糖尿病並びに糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症及び臨床的に顕性の長期糖尿病の他の観察される効果を含むI型及びI I 型糖尿病の臨床的合併症；強制された脂質及び特にトリグリセリド蓄積に基づく慢性脂肪及び線維形成変性及びそれに続く線維形成促進経路の活性化、例えば、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、又は非アルコール性脂肪肝 (N A S H) などの結果として起こる障害及び疾患；肥満又は代謝性症候群 (脂質異常血症、糖尿病及び体重指数が異常に高い併発症状) ；

慢性閉塞性アテローム性動脈硬化症の終点として起こる急性心筋梗塞、急性脳卒中又は血栓形成；非悪性過剰増殖障害及び悪性過剰増殖障害、特異的に肝細胞癌腫、結腸腺腫及びポリープ症、結腸腺癌、乳癌、膵腺癌、Barrettの食道及び胃腸管及び肝臓の新生物疾患の他の形態

を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 8 1 】

特に断りのない限り、本明細書において使用される用語「処置すること (treating) 」

10

20

30

40

50

又は「処置 (treatment)」は、そのような用語が適用される疾患若しくは障害又はそのような疾患若しくは障害の1つ若しくは複数の症状の進行を逆行、緩和、阻害すること、又はそのような用語が適用される疾患若しくは障害又はそのような疾患若しくは障害の1つ若しくは複数の症状を予防することを意味する。

【0082】

本明細書において使用される用語「対象」は、ヒト又は非ヒト動物を含む。典型的なヒトの対象は、疾患(本明細書で記載された疾患など)を有するヒトの対象(患者とも称される)、又は正常な対象を含む。本明細書において使用される用語「非ヒト動物」は、全ての脊椎動物、例えば、非哺乳動物(例えば鳥類、両生類、爬虫類)及び哺乳動物、例えば、非ヒト霊長類、畜産動物及び/又は家畜化された動物(例えば、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ等)を含む。

10

【0083】

本明細書において使用される用語「治療有効量」は、投与される化合物の、上で記載された治療効果を達成する量を指す。

【0084】

投薬計画は、最適の所望の応答が得られるように調整することができる。例えば、単回のボラスを投与することもでき、数回に分割した用量を、時間をかけて投与することもでき、又は投与量を、治療状況の緊急性により示されるように応じて、減少又は増大させることもできる。投薬値は、緩和されるべき状態のタイプ及び重症度とともに変化させることができ、単回又は複数回の用量を含むことができることは注目されるべきである。任意の特定の対象のために、特定の投薬計画が、個々の必要性及び投与する又は組成物の投与を監督する者の専門的判断に従って、経時的に調整されるべきであることが、さらに理解されるべきである。

20

【0085】

本発明の化合物の投与される量は、治療される対象、障害又は状態の重症度、投与の速度、上記化合物の性質及び処方する医師の裁量に依存するであろう。一般的に、効果的な投薬は、単回の又は分割された用量で、1日に体重1kg当たり約0.0001~約50mg、例えば約0.01~約10mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトのために、これは、約0.007mg~約3500mg/日、例えば約0.7mg~約700mg/日の量になるであろう。幾つかの事例で、上記の範囲の下限未満の投薬レベルは、適切を超え得るが、それに対して、他の場合に、さらに大きい用量が、そのようなより大きい用量が、1日にわたる投与のために、最初に数回の小さい用量に分割されるならば、どのような有害な副作用も引き起こさずに利用され得る。

30

【0086】

医薬組成物中の本発明の化合物の含有量又は投薬量は、約0.01mg~約1000mg、適当には0.1~500mg、好ましくは0.5~300mg、及びより好ましくは1~150mgその他である。

【0087】

[組み合わせ療法]

一般式(I)の化合物は、FXRにより媒介される疾患又は障害の予防又は処置のために、単独で又は適当な1つ若しくは複数の追加の治療剤との組み合わせで利用することができる。ある実施形態では、一般式(I)の化合物は、組み合わせ療法として、医薬組成物又は投薬投与計画中で、例えば、抗過剰増殖性を有する追加の治療剤と組み合わせられる。追加の治療剤は、例えば、化学療法剤であってもよい。医薬組成物又は投薬投与計画における追加の治療剤は、それらが互いに有害に影響しないように、好ましくは一般式(I)の化合物に対して、相補的活性を有する。そのような化合物は意図される目的のために効果的な量で組み合わせられて適当に存在する。

40

【0088】

組み合わせ療法は、同時の又は逐次の投与計画として投与され得る。逐次投与される場合、組み合わせは2回以上の投与で投与され得る。組み合わせられた投与は、一般式(I)

50

の化合物及び追加の治療剤（複数可）を含む別々の医薬組成物又は単独の医薬組成物を使用する共投与、及びどちらかの順序で引き続く投与を含み、その場合、両方の（又は全ての）有効な作用物が同時にその生物学的活性を発揮する期間があることが好ましい。

【0089】

任意の上記の共投与とされる薬剤について適当な投薬量は、現在使用されている投薬量であり、新しく同定された薬剤及び追加の治療剤又は処置の組み合わせられた作用（相乗効果）に基づいて低下させることができる。

【0090】

組み合わせ療法は、「相乗効果」を提供して、「相乗的」、即ち、活性成分と一緒に使用されたときに達成される効果が、上記化合物の別々の使用から生ずる効果より大きいことを証明することができる。相乗効果は、活性成分が：（1）共剤形化されて組み合わせられた単位投薬剤形で同時に投与若しくは送達される；（2）別々の製剤として交互に若しくは平行して送達される；又は（3）幾つかの他の投与計画による場合に達成され得る。交互療法で送達される場合、相乗効果は、上記化合物が、例えば、別々の注射器で異なる注射により、別々のピル若しくはカプセルで、又は別々の点滴で投与されたか又は逐次送達された場合に達成され得る。一般的に、交互療法の間、各活性成分の効果的な投薬が、逐次、即ち、一続きで投与されるが、それに対して、組み合わせ療法では、効果的な投薬量の2種以上の活性成分と一緒に投与される。

10

【0091】

療法の特定の実施形態で、一般式（I）の化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物（例えば、水和物）、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態又はプロドラッグは、本明細書に記載されたものなどの追加の治療剤（複数可）と組み合わせること、並びに外科的療法及び放射線療法と組み合わせることができる。したがって、本発明による組み合わせ療法は、少なくとも1つの一般式（I）の化合物又はその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物（例えば、水和物）、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキシド、その化学的保護形態若しくはプロドラッグの投与、及び少なくとも1つの追加の処置方法の使用を含む。一般式（I）化合物（複数可）及び追加の治療剤（複数可）の量及び投与の相対的タイミングは、所望の組み合わせられた治療的效果を達成するために選択されるであろう。

20

【0092】

[一般式（I）の化合物の代謝物]

本明細書に記載された一般式（I）の化合物のインビボにおける代謝生成物も本発明の範囲内に入る。そのような生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミノ化、エステル化、酵素的切断等から生じ得る。したがって、本発明は、本発明の化合物を、その代謝生成物が生ずる十分な時間、哺乳動物と接触させることを含むプロセスにより産生した化合物を含む一般式（I）の化合物の代謝物を含む。

30

【0093】

代謝物は、典型的には、本発明の化合物の放射性標識（例えば、 ^{14}C 又は ^3H ）同位体を調製して、それを非経口的に検出可能な（例えば、約 0.5 mg/kg を超える）投与量で、ラット、マウス、テンジクネズミ、サルなどの動物に、又はヒトに投与して、代謝が起こるために十分な時間（典型的には約30秒～30時間）において、その変換生成物を、尿、血液又は他の生物学的試料から単離することにより同定される。これらの生成物は、それらが標識されているので、容易に単離される（他のものは、代謝物中に残存するエピトープに結合することができる抗体の使用により単離される）。代謝物の構造は、従来様式で、例えば、MS、LC/MS又はNMR分析により決定される。一般的に、代謝物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝の研究と同じ方法で行われる。代謝物は、インビボで他の方法で見出されない限り、本発明の化合物の治療的投薬のための診断のアクセシブで有用である。

40

【0094】

[キット]

50

本発明の他の実施形態では、上で記載された疾患及び障害の処置のために有用な材料を含有する「キット」が提供される。該キットは、第1の治療剤として、一般式(I)の化合物若しくはその立体異性体、互変異性体、多型、溶媒和物(例えば、水和物)、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物、N-オキンド、その化学的保護形態若しくはプロドラッグ、又は第1の医薬組成物として本発明の医薬組成物を含む容器を含む。ある実施形態では、キットは、該容器上に又は容器に付随してラベル又は添付文書をさらに含むことができる。用語「添付文書」は、治療用製品の市販のパッケージ中に慣例上含まれる使用説明書を指して使用され、使用説明書は、そのような治療用製品の使用に関する指示、用法、投薬、投与、禁忌及び/又は警告についての情報を含有する。適当な容器は、例えば、瓶、バイアル、注射器、プリスターパック、その他を含む。容器は、種々の材料、例えば、ガラス又はプラスチックなどから形成することができる。容器は、一般式(I)の化合物又は障害を処置するために効果的なその剤形を保持することができて、滅菌アクセス出入口(例えば、容器は、静脈内用溶液バッグ又は皮下注射用の注射針により刺し抜かれ得る栓を有するバイアルであってもよい)を有することができる。ラベル又は添付文書は、該組成物が、癌などの選択される障害を処置するために使用されることを指示するものである。それに加えて、ラベル又は添付文書は、治療されるべき患者が、肝硬変、過剰増殖障害、アテローム性動脈硬化症、I型糖尿病などの疾患又は障害を有する患者であることを指示することができる。ラベル又は添付文書は、組成物が他の障害を処置するために使用され得ることを指示することもある。他の実施形態では、キットは、第2の治療剤として、FXRにより媒介される疾患又は障害の予防又は処置のための少なくとも1つの追加の治療剤、又は第2の医薬組成物として、追加の治療剤を含む医薬組成物、を含有する第2の容器をさらに含む。したがって、ある実施形態では、キットは、第1の治療剤又は第1の医薬組成物、及び、存在すれば、第2の治療剤又は第2の医薬組成物の投与のための使用説明書をさらに含むことができる。例えば、キットが、一般式(I)の化合物を含む第1の組成物及び追加の治療剤を含む第2の医薬組成物を含むならば、その場合には、キットは、それらが必要な患者に対する、第1及び第2の医薬組成物の同時、逐次又は別々の投与についての使用説明書をさらに含むことができる。或いは、又はそれに加えて、キットは、薬学的に許容される緩衝液、例えば、注射のための静菌性の水(BWF I)、リン酸塩緩衝食塩水、リンゲル溶液及びデキストロ-ス溶液などを含む第3の容器をさらに含むことができる。キットは、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、注射針、及び注射器を含む、市販の及び使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含むことができる。

10

20

30

【0095】

他の実施形態では、キットは、一般式(I)の化合物の錠剤又はカプセルなどの固体の経口形態の送達のために適当である。そのようなキットは、好ましくは幾つかの単位投薬量を含む。そのようなキットは、その意図される使用の順で配向された投薬量を有する目録表を含むことができる。そのようなキットの例は、「プリスターパック」である。プリスターパックは、包装産業では周知であり、薬学的単位剤形を包装するために広く使用されている。所望であれば、備忘表を、例えば数、文字、若しくは他のマークの形態で、又は投薬量を投与することができる処置スケジュールに日を指定するカレンダー挿入物で提供することができる。

40

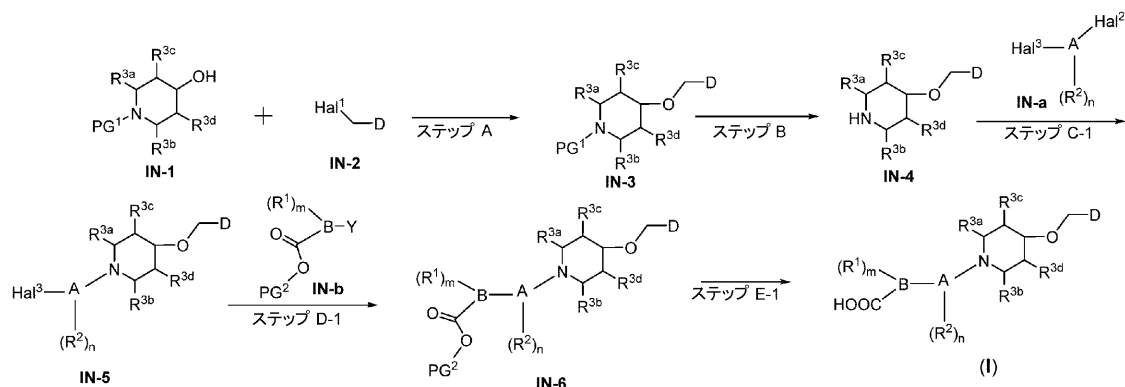
【0096】

[本発明の化合物を製造する方法]

幾つかの実施形態において、本発明は、本発明の一般式(I)の化合物を製造する方法を提供し、該方法は、以下のステップを含む。

50

【化 1 4】



10

[式中：

Hal¹、Hal²及びHal³は、各々独立に、同じであるか又は異なるハロゲン、例えば、F、Cl、Br又はI、好ましくはCl又はBrであり；

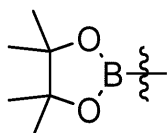
PG¹は、アミノ基保護基、好ましくはtert-ブチルオキシカルボニル(Boc)であり；

PG²は、カルボキシ基保護基、好ましくはC₁~6アルキル、より好ましくはメチルであり；

Yは、ホウ酸又はホウ酸エステル基、好ましくは-B(OH)₂又は

20

【化 1 5】



であり；

残りの基は上で規定された通りである。]

【0097】

各ステップの反応条件は以下の通りである；

30

【0098】

ステップA： 化合物IN-1を化合物IN-2と反応させて化合物IN-3を得るステップ；

反応は、好ましくは、適当な有機溶媒中で実施される。有機溶媒は、直鎖状又は環状エーテル（例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル、その他）、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド及び任意のそれらの組み合わせからなる群から選択され得るが、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドが好ましい。反応は、好ましくは、適当な塩基（例えば、アルカリ金属のアルコキシド又は炭酸塩）及び/又は触媒の存在下で実施される。触媒は、15-クラウン-5及び18-クラウン-6からなる群から選択され得るクラウンエーテルを含む触媒系であり得；アルカリ金属炭酸塩は、例えば、炭酸カリウム又は炭酸セシウムであり；アルカリ金属アルコキシドは、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、及びカリウムエトキシドからなる群から選択され得る。好ましくは、アルカリ金属アルコキシド及び触媒は、ナトリウムtert-ブトキシド及び/又はカリウムtert-ブトキシドと15-クラウン-5及び/又は18-クラウン-6との組み合わせ、好ましくはナトリウムtert-ブトキシドと15-クラウン-5との組み合わせ、又はカリウムtert-ブトキシドと18-クラウン-6との組み合わせである。反応は、好ましくは、適当な温度で実施される。温度は、好ましくは室温(20~30)又は50~100(例えば、50~80)である。反応は、好ましくは、適当な長さの時間、

40

50

例えば 1 ~ 24 時間、例えば 5 ~ 15 時間などで実施される。

【0099】

ステップ B : 化合物 IN - 3 中の PG¹ 基を除去して化合物 IN - 4 を得るステップ ;

反応は、好ましくは、適当な有機溶媒中で実施される。有機溶媒は、ハロゲン化された炭化水素（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド及び任意のそれらの組み合わせからなる群から選択することができるが、ジクロロメタンが好ましい。反応は、酸性状態で、例えば、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液中で ; 又は適当な有機酸（例えば、ギ酸、フルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸及びそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されないカルボン酸又はハロゲン化された酸、好ましくはトリフルオロ酢酸）の存在下で実施され得る。反応は、好ましくは、適当な温度で実施される。好ましい温度は室温（20 ~ 30）である。反応は、好ましくは、適当な長さの時間、例えば、1 ~ 5 時間又は 6 ~ 15 時間、例えば、2 時間、4 時間又は終夜実施される。

10

【0100】

ステップ C - 1 : 化合物 IN - 4 を化合物 IN - a と反応させて化合物 IN - 5 を得るステップ ;

幾つかの実施形態において、化合物 IN - 5 は、化合物 IN - 4 の化合物 IN - 1 による置換反応を通して得ることができる。置換反応は、好ましくは、適当な有機溶媒中で実施される。有機溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、N - メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド及び任意のそれらの組み合わせからなる群から選択することができるが、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドが好ましい。置換反応は、好ましくは、適当な塩基の存在下で実施される。好ましくは、塩基は、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン又はピリジン、好ましくはトリエチルアミン又は N, N - ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン）又は無機塩基（例えば、アルカリ金属塩、好ましくは炭酸カリウム）である。置換反応は、好ましくは、適当な温度で実施される。温度は、20 ~ 150、例えば、30 ~ 140、好ましくは 25、50、100 又は 130、好ましくは 80 であり得る。置換反応は、好ましくは、適当な長さの時間、例えば、2 ~ 24 時間、2 ~ 18 時間又は 2 ~ 12 時間、例えば、5、8 又は 10 時間実施される。

20

30

【0101】

他の実施形態では、化合物 IN - 5 は、化合物 IN - 4 と化合物 IN - a とのカップリング反応を通して得ることができる。カップリング反応は、好ましくは、金属触媒及び塩基の存在下で実施される。好ましくは、金属触媒は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、[1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム、トリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウムなどのパラジウム金属触媒、好ましくはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムである。塩基は、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなどの無機塩基、好ましくは炭酸セシウムである。好ましくは、カップリング反応は、BINAP、RuPhos 及び XPhos からなる群から選択されるがビフェニルから誘導されるが、BINAP が好ましい有機リン化合物の存在下で実施される。好ましくは、該カップリング反応は、ベンゼン、トルエン及びキシレン、例えば、トルエンからなる群から選択され得る適当な有機溶媒中で実施される。好ましくは、カップリング反応は、適当な保護雰囲気（例えば、窒素雰囲気）下で実施される。好ましくは、該カップリング反応は、70 ~ 100、好ましくは 80 であり得る適当な温度で実施される。好ましくは、該カップリング反応は、1 ~ 3 時間、例えば、2 時間などの適当な長さの時間で実施される。

40

【0102】

ステップ D - 1 : 化合物 IN - 5 を化合物 IN - b と反応させて化合物 IN - 6 を得るステップ ;

50

好ましくは、化合物 I N - 6 は、化合物 I N - 5 と化合物 I N - b との金属触媒によるカップリング反応を通して得ることができる。金属触媒によるカップリング反応は、従来の方法によって実施される。例えば：化合物 I N - 5 及び化合物 I N - b を溶媒（例えば、水、有機溶媒、又は有機溶媒と水の混合溶媒）に溶解して、パラジウム触媒及び塩基を添加して、反応を、任意選択の窒素の保護下で、50 ~ 120 の間の温度（好ましくは 80 又は 90 ）で 8 ~ 24 時間（好ましくは 8 時間又は 12 時間）実施する。有機溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン又は DME、その他である。パラジウム触媒は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム、トリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、好ましくは [1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム又はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、その他である。塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム又は重炭酸カリウムなどの無機塩基である。

【0103】

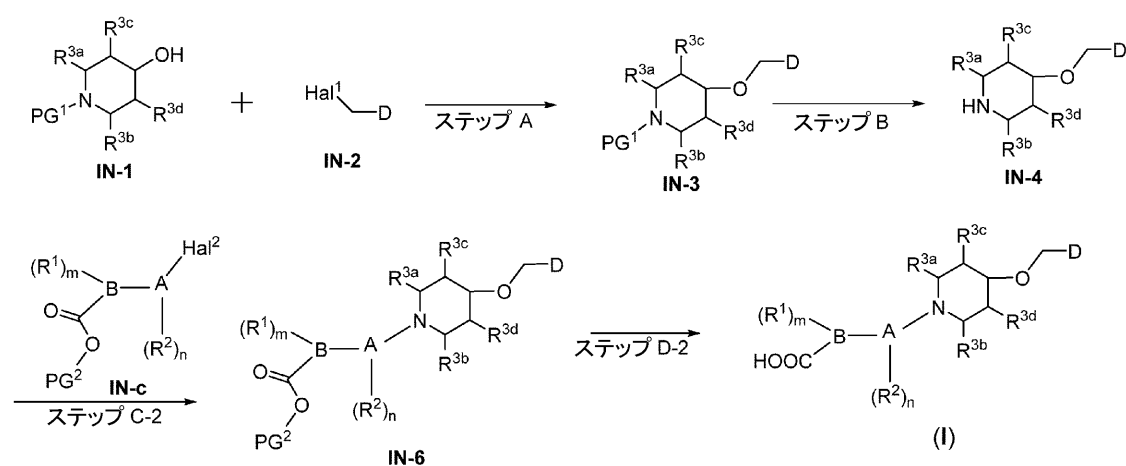
ステップ E - 1： 化合物 I N - 6 中の PG² 基を除去して一般式 (I) の化合物を得るステップ；

反応は、好ましくは、適当な有機溶媒（有機溶媒は、直鎖状又は環状エーテル（例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル、その他）、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキド及び任意のそれらの組み合わせからなる群から選択することができるが、テトラヒドロフランが好ましい）中で実施される。反応は、好ましくは、アルコール又は水及び塩基の存在下で実施される。アルコールは、例えば、メタノール又はエタノールであってもよい。塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群から選択することができるアルカリ金属水酸化物からなる群から選択することができる。反応は、好ましくは、適当な温度で実施される。温度は、室温 ~ 80、例えば、25 又は 40 ~ 60 であり得る。反応は、好ましくは、適当な長さの時間、例えば、2 ~ 5 時間又は 6 ~ 15 時間、例えば、2、3 又は 4 時間又は終夜実施される。

【0104】

他の実施形態では、本発明は、本発明の一般式 (I) の化合物を製造する方法を提供し、該方法は、以下のステップを含む：

【化16】



式中、基の各々は、上で定義された通りであり；

各ステップの反応条件は以下の通りである。

【0105】

ステップ A： 化合物 I N - 1 を化合物 I N - 2 と反応させて化合物 I N - 3 を得るステップ；

反応は、好ましくは、適当な有機溶媒中で実施される。有機溶媒は、直鎖状又は環状工

10

20

30

40

50

ーテル（例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル、その他）、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド及び任意のそれらの組み合わせからなる群から選択することができるが、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドが好ましい。反応は、好ましくは、適当な塩基（例えば、アルカリアルコキシド又は炭酸塩）及び/又は触媒の存在下で実施される。触媒は、15-クラウン-5及び18-クラウン-6からなる群から選択することができるクラウンエーテルを含む触媒系であり得；アルカリ炭酸塩は、例えば、炭酸カリウム又は炭酸セシウムであり；アルカリ金属アルコキシドは、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシドからなる群から選択することができる。好ましくは、アルカリ金属アルコキシド及び触媒は、ナトリウムtert-ブトキシド及び/又はカリウムtert-ブトキシドと15-クラウン-5及び/又は18-クラウン-6との組み合わせ、好ましくはナトリウムtert-ブトキシドと15-クラウン-5との組み合わせ、又はカリウムtert-ブトキシドと18-クラウン-6との組み合わせである。反応は、好ましくは、適当な温度で実施される。温度は、好ましくは、室温（20～30）又は50～100（例えば、50～80）である。反応は、好ましくは、適当な長さの時間、例えば、1～24時間、例えば、5～15時間実施される。

【0106】

ステップB：化合物IN-3中のPG¹基を除去して化合物IN-4を得るステップ；
 反応は、好ましくは、適当な有機溶媒中で実施される。有機溶媒は、ハロゲン化された炭化水素（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド及び任意のそれらの組み合わせからなる群から選択することができるが、ジクロロメタンが好ましい。反応は、酸性状態、例えば、1,4-ジオキサン中の塩化水素の溶液中で；又は適当な有機酸（例えば、ギ酸、フルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸及びそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されないカルボン酸又はハロゲン化された酸、好ましくはトリフルオロ酢酸）の存在下で実施することができる。反応は、好ましくは、適当な温度で実施される。温度は、好ましくは室温（20～30）である。反応は、好ましくは、適当な長さの時間、例えば、1～5時間又は6～15時間、例えば、2時間、4時間又は終夜実施される。

【0107】

ステップC-2：化合物IN-4を化合物IN-cと反応させて化合物IN-6を得るステップ；
 反応は、好ましくは、金属触媒及び塩基の存在下で実施される。金属触媒は、好ましくは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィン）フェロセン]ジクロロパラジウム、トリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウムなどのパラジウム金属触媒、好ましくはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムである。塩基は、無機塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど、好ましくは炭酸セシウムである。好ましくは、カップリング反応は、BINAP、RuPhos及びXPhosからなる群から選択されるビフェニルから誘導される有機リン化合物、好ましくはBINAPの存在下で実施される。好ましくは、カップリング反応は、ベンゼン、トルエン及びキシレンからなる群から選択され得る適当な有機溶媒、例えば、トルエン中で実施される。任意選択で、カップリング反応は、適当な保護雰囲気（例えば、窒素雰囲気）下で実施される。好ましくは、カップリング反応は、例えば、50～100、好ましくは80であり得る適当な温度で実施される。好ましくは、カップリング反応は、1～24時間、例えば、5～15時間などの適当な長さの時間実施される。

【0108】

ステップD-2：化合物IN-6中のPG²基を除去して一般式(I)の化合物を得るステップ；

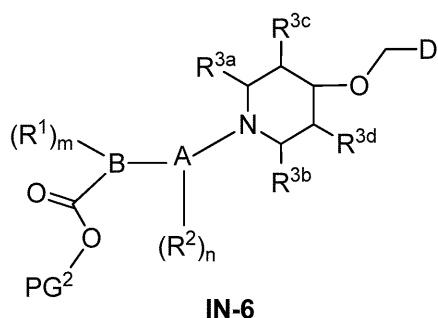
反応は、好ましくは、適当な有機溶媒中で実施される（有機溶媒は、直鎖状又は環状エーテル（例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル、その他）、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド及び任意のそれらの組み合わせからなる群から選択することができて、好ましくはテトラヒドロフランである）。反応は、好ましくは、アルコール及び塩基の存在下で実施される。アルコールは、例えば、メタノール又はエタノールであってもよい。塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群から選択され得るアルカリ金属水酸化物からなる群から選択することができる。反応は、好ましくは、適当な温度で実施される。温度は、室温～80℃、例えば、40～60℃であることができる。反応は、好ましくは、2～5時間、例えば、2、3又は4時間などの適当な長さの時間実施される。

10

【0109】

他の実施形態では、本発明は、一般式（IN-6）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

【化17】



20

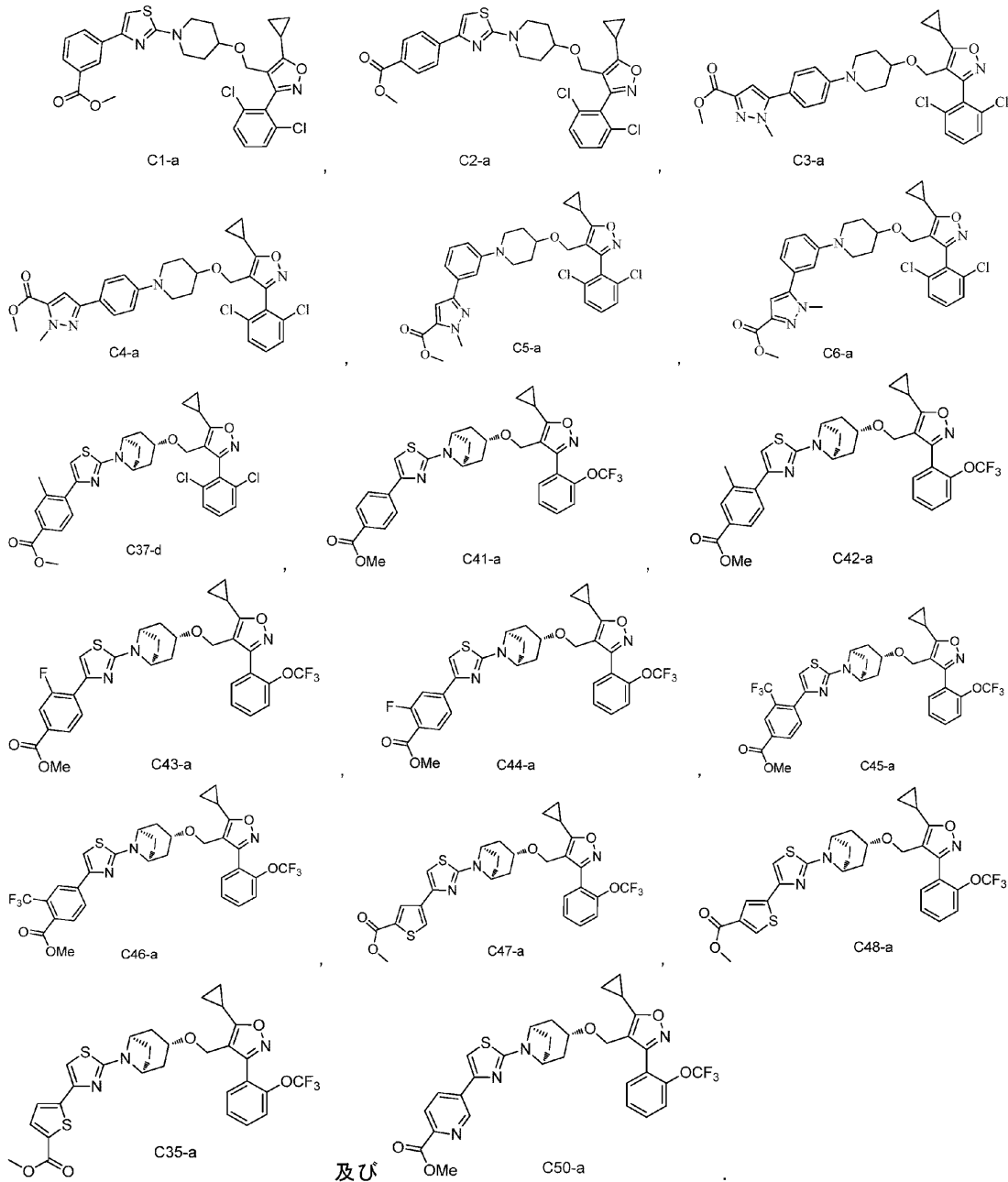
式中、基の各々は上で定義された通りであり；
上記化合物は好ましくは

30

40

50

【化18】



10

20

30

からなる群から選択される。

【0110】

本明細書において使用される用語「適当な」は、特定の化合物又は条件の選択は、実施される特定の合成操作、及び変換されるべき分子（複数可）の同一性に依存するであろうが、選択は、当技術分野で訓練された当業者内で容易であることを意味する。本明細書で記載される全てのプロセス/方法のステップは、示された生成物を提供するために十分な条件下で実施され得る。当業者は、例えば、反応溶媒、反応時間、反応温度、反応が無水又は不活性な雰囲気下で実施されるべきか否か、その他を含む全ての反応条件は、所望の生成物の収率を最適化するために変化させることができ、そうすることは彼らの技術の内であることを理解するであろう。

40

【0111】

実施例は、一般式（I）の化合物を調製するための典型的な方法を提供する。当業者は、他の合成経路も一般式（I）の化合物を合成するために使用され得ることを認識するであろう。実施例には、特定の出発原料及び試薬が描かれて論じられているが、他の出発原料及び試薬も、容易に取り替えられて、種々の誘導体及び/又は反応条件が提供され得る

50

。それに加えて、記載された方法により調製される典型的化合物の多くは、この開示を考慮して、当業者に周知の従来の化学を使用して、さらに改変され得る。

【0112】

一般式(I)の化合物の調製において、中間体の直接作用しない官能基(例えば、カルボキシル又はアミノ)の保護が必要になり得る。そのような保護の必要性は、該直接作用しない官能基の性質及び調製方法の条件に依存して変化するであろう。そのような保護の必要性は、当業者により容易に決定される。保護基及びその使用の一般的説明については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York、1991年を参照されたい。

【実施例】

【0113】

本発明を、以下の実施例を参照してさらに説明するが、それは、本発明の範囲を限定するために提供されるものではない。

【0114】

上記化合物の構造は、核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)又は質量スペクトル(MS)により確認した。 ^1H -NMRの化学シフト()は、百万分の1の単位(ppm)で表示される。化学シフトは、 10^{-6} (ppm)で表示される。

【0115】

MSはAgilent(ESI)の質量分光計を使用して測定した。

【0116】

分取高速液体クロマトグラフィーは、島津分取高速液体クロマトグラフで実施した。

【0117】

薄層クロマトグラフィー(TLC)は、Merck製のアルミニウムプレート(20×20cm)を用いて実施して、薄層クロマトグラフィーによる分離及び精製にはGF254(0.4~0.5mm)を利用した。

【0118】

反応は、薄層クロマトグラフィー(TLC)又はLC-MSによってモニターされ、展開溶媒系はジクロロメタン及びメタノール系、n-ヘキサン及び酢酸エチル系、又は石油エーテル及び酢酸エチル系を含むものであった。生成物の分離及び精製を達成するために、上記化合物の極性に従って、溶媒の体積比を調整すること、又はトリエチルアミン、その他をさらに添加することが必要であった。

【0119】

マイクロ波反応は、Biotage(登録商標) Initiator+(400W、RT~300)マイクロ波反応器を使用して実施した。

【0120】

シリカゲル(200~300メッシュ)をカラムクロマトグラフィーにおける固定相として通常利用した。溶離剤系はジクロロメタン及びメタノール系、及びn-ヘキサン及び酢酸エチル系を含んだ。溶媒の体積比は、上記化合物の極性に従って調整した；調整は少量のトリエチルアミンを添加することにより実施することができる。

【0121】

以下の例において、反応温度は、特に断りのない限り、室温(20 ~ 30)であった。

【0122】

本出願で使用された試薬は、Acros Organics、Aldrich Chemical Company又はShanghaiTopbiochem LTD.その他から購入した。

【0123】

従来の合成方法並びに例及び中間体調製の例において、略記号は、それぞれ以下の意味を有する。

10

20

30

40

50

【表 1】

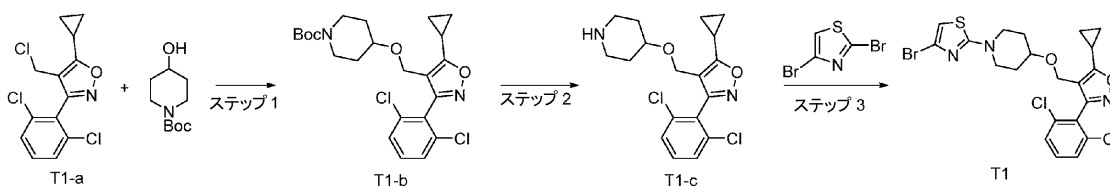
略号	意味	略号	意味
TLC	薄層クロマトグラフィー	LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析計
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	BINAP	(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム	Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	DME	ジメトキシエタン

【0124】

中間体の調製例：

中間体の調製例 1： 4 - (((1 - (4 - プロモチアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール (T 1) の調製

【化 1 9】



10

20

【0125】

ステップ 1： tert - ブチル 4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (T 1 - b) の調製

N - Boc - 4 - ヒドロキシピペリジン (1 . 0 g 、 4 . 9 5 m m o l) を乾燥テトラヒドロフラン (2 0 m L) に溶解して、カリウム tert - ブトキシド (0 . 5 4 g 、 5 . 6 1 m m o l) を加えて、反応液を 3 0 分間攪拌して、18 - クラウン - 6 (1 . 5 g 、 5 . 6 1 m m o l) 及び 4 - (クロロメチル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール (T 1 - a) (1 . 0 g 、 3 . 3 1 m m o l) を添加した。反応液を、出発原料の完全な反応が TLC により示されるまで、室温で終夜攪拌した。混合物に水及び酢酸エチルを加えた。有機相を水で洗浄して、乾燥し、濃縮して、残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して、このステップの表題の化合物を得た (1 . 2 g 、 収率 : 7 8 %) 。

30

【0126】

ステップ 2： 5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 4 - ((ピペリジン - 4 - イルオキシ) メチル) イソオキサゾール (T 1 - c) の調製

化合物 (T 1 - b) (1 . 1 g 、 2 . 3 6 m m o l) をジクロロメタン (2 0 m L) に溶解して、トリフルオロ酢酸 (5 m L) を加えた。反応液を、出発原料の完全な反応が TLC により示されるまで室温で 2 時間攪拌した。該混合物を濃縮して、残留物を氷水に注ぎ、pH を飽和炭酸ナトリウムで塩基性に調整して、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄して乾燥し、濃縮してこのステップの表題の化合物を得、それを次のステップで精製せずにそのまま使用した。

40

【0127】

ステップ 3： 4 - (((1 - (4 - プロモチアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール (T 1) の調製

化合物 (T 1 - c) (5 0 0 m g 、 1 . 3 7 m m o l) を乾燥 DMF (1 0 m L) に溶解して、トリエチルアミン (0 . 4 m L 、 3 m m o l) 及び 2 , 4 - ジプロモチアゾール (3 9 8 m g 、 1 . 6 4 m m o l) を加えた。混合物を、出発原料の完全な反応が TLC

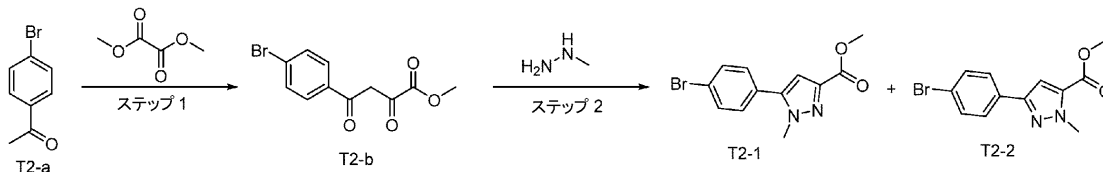
50

により示されるまで 80 で終夜攪拌した。混合物に水及び酢酸エチルを加えて、有機相を水で洗浄し、乾燥し濃縮して、残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して、表題の化合物を得た (300 mg、収率：42%)。

【0128】

中間体の調製例 2：メチル 5-(4-プロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (T2-1) 及びメチル 3-(4-プロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (T2-2) の調製

【化20】



10

【0129】

ステップ 1：メチル 4-(4-プロモフェニル)-2,4-ジオキソブタノエート (T2-b) の調製

1-(4-プロモフェニル)エタノン (T2-a) (1.0 g、5 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) に溶解して、水素化ナトリウム (0.24 g、6 mmol) を加え、反応液を 30 分間攪拌して、シュウ酸ジメチル (0.65 g、5.5 mmol) を加えた。反応を 70 で終夜攪拌して冷却した。混合物に水及び酢酸エチルを加え、有機相を水で洗浄して、乾燥し濃縮して残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して、このステップの表題の化合物を得た (1.2 g、収率：86%)。

20

【0130】

ステップ 2：メチル 5-(4-プロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (T2-1) 及びメチル 3-(4-プロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (T2-2) の調製

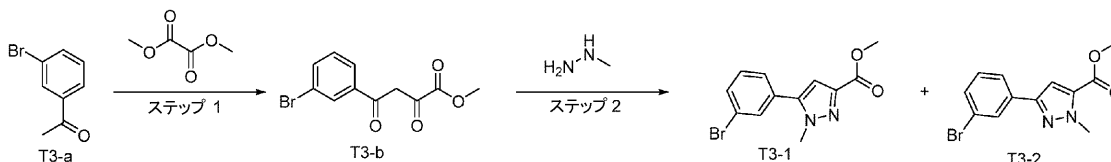
化合物 (T2-b) (1.4 g、4.93 mmol) をエタノール (30 mL) に溶解して、メチルヒドラジン (5 mL) を加えた。反応液を、出発原料の完全な反応が TLC により示されるまで、80 で終夜攪拌した。混合物を冷却して、次に水及び酢酸エチルを加えた。有機相を水で洗浄して、乾燥し濃縮して残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して、化合物 (T2-1) (300 mg、収率：20%) 及び化合物 (T2-2) (250 mg、収率：17%) を得た。

30

【0131】

中間体の調製例 3：メチル 5-(3-プロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (T3-1) 及びメチル 3-(3-プロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (T3-2) の調製

【化21】



40

ステップ 1 で、化合物 (T2-a) を 1-(3-プロモフェニル)エタノン (T3-a) で置き換えたことを除いて、化合物 (T3-1) (200 mg、収率：13%) 及び化合物 (T3-2) (230 mg、収率：15%) を、中間体の調製例 2 に記載された方法に従って合成した。

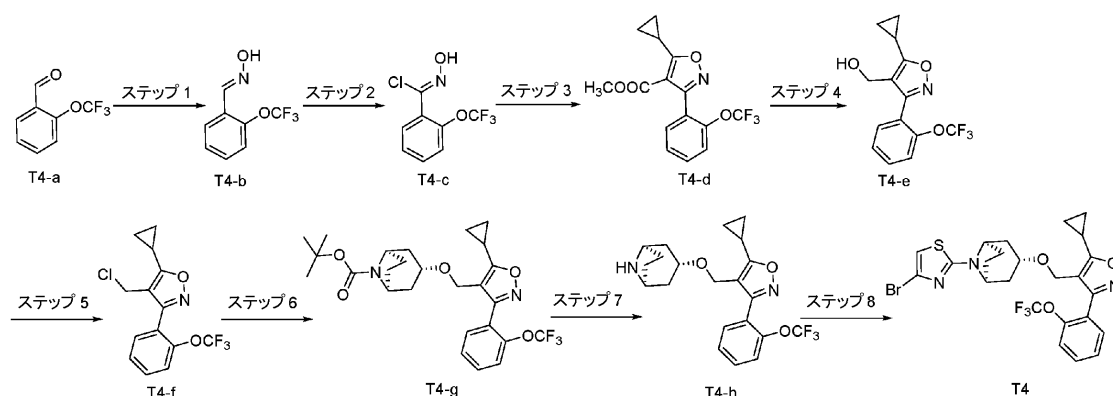
【0132】

中間体の調製例 4：4-(((1R,3r,5S)-8-(4-プロモチアゾール-2-イル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)メチル-

50

5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール
(T 4) の調製

【化 2 2】



10

【 0 1 3 3】

ステップ 1 : (E) - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドオキシム (T 4 - b) の調製

2 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (T 4 - a) (1 5 0 g、7 8 8 . 9 8 m m o l) を、エタノール (1 0 0 0 m L) 及び水 (1 0 0 0 m L) の混合溶媒に溶解して、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (6 5 . 7 9 g、9 4 6 . 7 7 m m o l) をメカニカルスターラーでの撹拌下で加えて白色固体を沈殿させ、1 M の水酸化ナトリウムの水溶液 (7 8 9 m L、7 8 8 . 9 8 m m o l) をさらに加えた。反応は、2 5 °C で 2 時間実施した。混合物に 1 M 塩酸 (2 0 0 0 m L) を添加して、系の pH を約 5 に調整して、直ちに吸引濾過した。固体を 5 0 °C で終夜乾燥して、化合物 (T 4 - b) を得た (1 5 0 g、収率 : 9 2 %)。

20

【 0 1 3 4】

ステップ 2 : (Z) - N - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾイミドイルクロリド (T 4 - c) の調製

化合物 (T 4 - b) (1 5 0 g、7 3 1 . 2 3 m m o l) を DMF (1 0 0 0 m L) に溶解して、N - クロロスクシンイミド (1 1 7 . 1 7 g、8 7 7 . 4 8 m m o l) を 0 °C、メカニカルスターラーでの撹拌下で加えて、0 °C で 1 時間反応させた。反応物に水 (2 0 0 0 m L) を加えて、酢酸エチルで抽出した (1 0 0 0 m L x 3)。有機層を無水硫酸ナトリウム (5 0 0 g) で乾燥して、濾過し濃縮して化合物 (T 4 - c) を得た (1 6 0 g、収率 : 9 1 %)。

30

【 0 1 3 5】

ステップ 3 : メチル 5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (T 4 - d) の調製

メチル 3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパノエート (1 8 9 . 8 7 g、1 . 3 4 m o l) を、化合物 (T 4 - c) (1 6 0 g、6 6 7 . 8 4 m m o l) に加えて、反応液を - 5 °C で撹拌し、トリエチルアミン (5 0 0 m L) を滴下して、- 5 °C で終夜反応させた。反応溶液を水 (2 0 L) 中に注いで、メカニカルスターラーで 3 0 分間撹拌すると、固体が生じた。吸引濾過により黄色の固体を得て、5 0 °C で終夜乾燥し、化合物 (T 4 - d) を得た (1 2 0 g、収率 : 5 5 %)。

40

【 0 1 3 6】

ステップ 4 : (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メタノール (T 4 - e) の調製

化合物 (T 4 - d) (1 2 0 g、3 6 6 . 6 9 m m o l) をトルエンに溶解して、反応液を - 1 0 °C で撹拌し、2 M の水素化ジイソブチルアルミニウム (5 5 0 m L、1 . 1 0 m o l) を滴下して、室温で終夜反応させた。反応溶液を、氷を加えたメタノール (1 0 0 0 m L) 中に注いで、水 (3 0 0 0 m L) をメカニカルスターラーでの撹拌下に加え、

50

吸引濾過を行って黄色の固体を得た。濾液を酢酸エチルで抽出して(2000 mL × 3)、無水硫酸ナトリウム(500 g)で乾燥し、濾過して、有機相をロータリーエバポレーターで蒸発させて乾燥し、化合物(T4-e)を得た(100 g、収率: 91%)。

【0137】

ステップ5: 4-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール(T4-f)の調製

ベンゾトリアゾール(59.65 g、500.74 mmol)をジクロロメタンに溶解し、反応液を5で攪拌して、塩化チオニル(59.65 g、501.39 mmol)を滴下した。反応液を室温で30分間攪拌した後、化合物(T4-e)(100 g、334.17 mmol)のジクロロメタン溶液(500 mL)を加えて、室温で6時間反応させた。反応溶液を吸引濾過して、濾液をロータリーエバポレーターで蒸発させて乾燥し、化合物(T4-f)を得た(106 g、収率: 94%)。

10

【0138】

ステップ6: tert-ブチル(1R, 3r, 5S)-3-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(T4-g)の調製

化合物(T4-f)(74.77 g、328.94 mmol)をテトラヒドロフラン(500 mL)に溶解し、続いて18-クラウン-6(118.56 g、448.55 mmol)を添加した。反応液を0で攪拌し、カリウムtert-ブトキシド(50.33 g、448.55 mmol)を加えて、次に反応液を室温で攪拌した。tert-ブチル(1R, 3r, 5S)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(95 g、299.03 mmol)を加えて、室温で終夜反応させた。反応溶液をロータリーエバポレーターで蒸発させて乾燥し、残留物に酢酸エチル(1500 mL)及び水(1500 mL)を加えて、有機相を2回飽和塩水(1500 mL)で洗浄して濃縮し、カラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで(溶離剤: 石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1)精製して、化合物(T4-g)を得た(85 g、収率: 56%)。

20

【0139】

ステップ7: 4-(((1R, 3r, 5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルオキシ)メチル)-5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール(T4-h)の調製

化合物(T4-g)(85 g、167.15 mmol)をジクロロメタンの溶液(500 mL)に溶解し、続いて塩酸のジオキサン溶液(4 M、500 mL)を添加した。反応を室温で終夜実施した。反応溶液をロータリーエバポレーターで蒸発させて乾燥し、化合物(T4-h)を得た(60 g、収率: 81%)。

30

【0140】

ステップ8: 4-(((1R, 3r, 5S)-8-(4-プロモチアゾール-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)メチル)-5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール(T4)の調製

化合物(T4-h)(7 g、15.73 mmol)をDMF(50 mL)に溶解し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.17 g、78.67 mmol)及び2,4-ジプロモチアゾール(4.59 g、18.88 mmol)を添加して、100で12時間反応させた。反応溶液に水(300 mL)を加えて、酢酸エチル(1000 mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウム(20 g)で乾燥して濾過した。有機相を濃縮した後、カラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して(溶離剤: 石油エーテル/酢酸エチル=10/1~6/1)、化合物(T4)を得た(2.8 g、収率: 31%)。

40

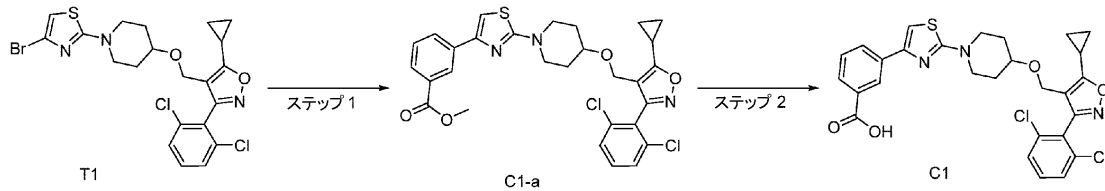
【0141】

実施例1: 3-(2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-

50

イル) 安息香酸 (C 1) の調製

【化 2 3】



【 0 1 4 2】

ステップ 1 : メチル 3 - (2 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 4 - イル) ベンゾエート (C 1 - a) の調製

化合物 (T 1) (1 0 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 及び (3 - (メトキシカルボニル) フェニル) ホウ酸 (5 1 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を D M E (2 m L) に溶解して、 2 N の炭酸ナトリウムの水溶液 (0 . 1 4 m L) 及び P d (d p p f) C l ₂ (1 3 . 9 m g 、 0 . 0 1 9 m m o l) を加え、 8 0 ° で 1 2 時間反応させた。次に反応物に水を加えて、 3 時間酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮して、残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して、このステップの表題の化合物を得た (5 0 m g 、 収率 : 4 5 %) 。

MS m/z (ESI): 584.1 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 7.97-7.92 (m, 4H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 4H).

【 0 1 4 3】

ステップ 2 : 3 - (2 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 4 - イル) 安息香酸 (C 1) の調製

化合物 (C 1 - a) (2 0 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l) をメタノール (2 m L) 及びピトラヒドロフラン (1 m L) に溶解して、水酸化ナトリウム (2 . 7 4 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l) の水溶液を加えて、室温で 2 時間反応させた。次に有機溶媒を除去して、残りの水性相を 2 N 塩酸で酸性の pH に調整し、次に酢酸エチルで抽出した。有機相を濃縮して、分取薄層クロマトグラフィーにより精製して表題の化合物を得た (1 5 m g 、 収率 : 7 8 . 9 %) 。

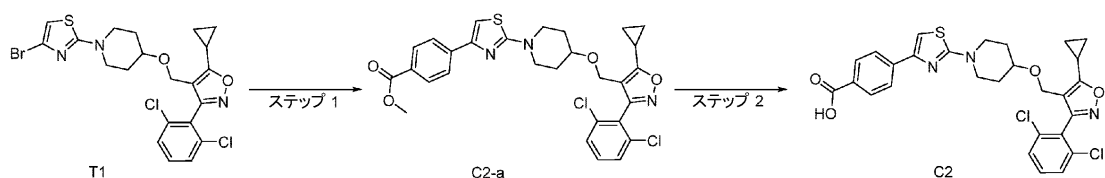
MS m/z (ESI): 570.2 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 12.91 (s, 1H), 7.97-7.92(m, 4H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 4H).

【 0 1 4 4】

実施例 2 : 4 - (2 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 4 - イル) 安息香酸 (C 2) の調製

【化 2 4】



10

20

30

40

50

【0145】

ステップ1：メチル 4 - (2 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) チアゾール) - 4 - イル) ベンゾエート (C 2 - a) の調製

化合物 (3 - (メトキシカルボニル) フェニル) ホウ酸を、(4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ホウ酸で置き換えたことを除いて、化合物 (C 2 - a) (45 mg、収率：40.5%) を、実施例1のステップ1に記載された方法に従って合成した。

MS m/z (ESI): 584.2 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 8.39 (s, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 3H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 4H).

10

【0146】

ステップ2：4 - (2 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 4 - イル) 安息香酸 (C 2) の調製

化合物 (C 1 - a) を化合物 (C 2 - a) で置き換えたことを除いて、実施例1のステップ2に記載された方法に従って、表題の化合物 (30 mg、収率：68.5%) を合成した。

MS m/z (ESI): 570.1 [M+H]⁺.

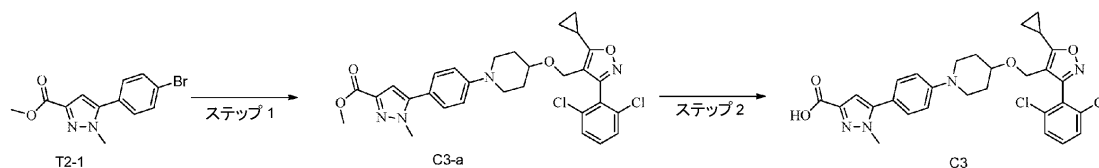
20

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 13.02 (s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.49-3.39 (m, 3H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 4H).

【0147】

実施例3：5 - (4 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C 3) の調製

【化25】



30

【0148】

ステップ1：メチル 5 - (4 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (C 3 - a) の調製

化合物 (T 2 - 1) (98.8 mg、0.34 mmol) 及び化合物 (T 1 - c) (103 mg、0.28 mmol) をトルエン (2 mL) に溶解して、炭酸セシウム (136.9 mg、0.42 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.61 mg、0.0028 mmol) 及びBINAP (1.74 mg、0.0028 mmol) を加えて、反応を80で終夜実施した。次に反応物に水を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を合わせて、飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して、このステップの表題の化合物を得た (15 mg、収率：9.3%)。

40

MS m/z (ESI): 581.2 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 7.61-7.58 (m, 4H), 7.53-7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 2

50

H), 1.16-1.09 (m, 4H).

【0149】

ステップ2： 5 - (4 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C 3) の調製

化合物 (C 3 - a) (15 mg、0.026 mmol) をメタノール (1 mL) 及びテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解して、水酸化ナトリウム (2.07 mg、0.52 mmol) の水溶液を加えて、室温で2時間反応させた。次に有機溶媒を除去して、残りの水性相のpHを2N塩酸で酸性に調整して、次に酢酸エチルで抽出した。有機相を濃縮して、分取薄層クロマトグラフィープレートで精製して表題の化合物を得た (2 mg、収率：13.6%)。

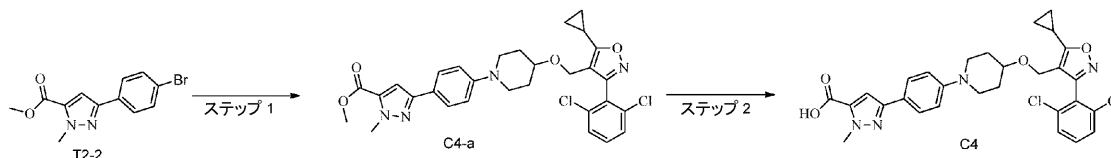
MS m/z (ESI): 567.1 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 12.92 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 4H), 7.53-7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 4H).

【0150】

実施例4： 3 - (4 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (C 4) の調製

【化26】



【0151】

ステップ1： メチル 3 - (4 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (C 4 - a) の調製

化合物 (T 2 - 1) を化合物 (T 2 - 2) で置き換えたことを除いて、実施例3のステップ1に記載された方法に従って、このステップの表題の化合物 (30 mg、収率：15.2%) を合成した。

MS m/z (ESI): 581.2 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 7.62-7.59 (m, 4H), 7.54-7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 4H).

【0152】

ステップ2： 3 - (4 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (C 4) の調製

化合物 (C 3 - a) を化合物 (C 4 - a) で置き換えたことを除いて、実施例3のステップ2に記載された方法に従って、表題の化合物 (15 mg、収率：51%) を合成した。

MS m/z (ESI): 567.1 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 12.90 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 4H), 7.54-7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 4H).

【0153】

10

20

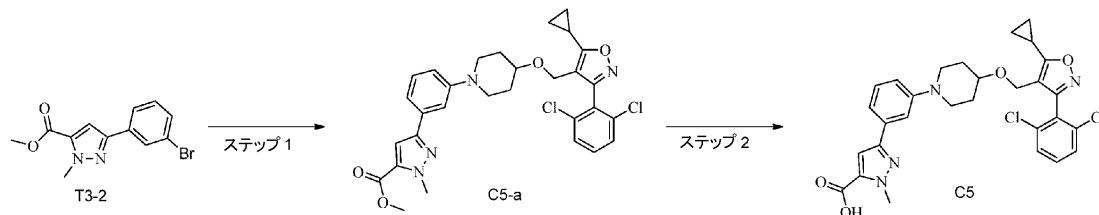
30

40

50

実施例 5 : 3 - (3 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (C 5) の調製

【化 2 7】



10

【 0 1 5 4】

ステップ 1 : メチル 3 - (3 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (C 5 - a) の調製

化合物 (T 2 - 1) を化合物 (T 3 - 2) で置き換えたことを除いて、実施例 3 のステップ 1 で記載された方法に従って、表題の化合物 (5 0 m g 、 収率 : 2 5 . 4 %) を合成した。

MS m/z (ESI): 581.2 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 7.62-7.59 (m, 2H), 7.53-7.51 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.16-1.09 (m, 5H).

20

【 0 1 5 5】

ステップ 2 : 3 - (3 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (C 5) の調製

化合物 (C 3 - a) を化合物 (C 5 - a) で置き換えたことを除いて、実施例 3 のステップ 2 に記載された方法に従って、表題の化合物 (4 0 m g 、 収率 : 8 2 . 1 %) を合成した。

MS m/z (ESI): 567.1 [M+H]⁺.

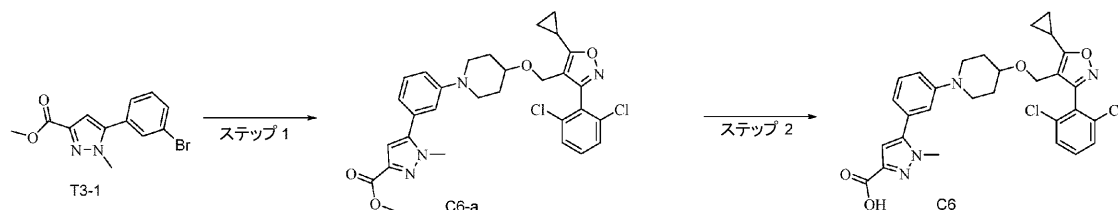
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 12.90 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.53-7.51 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.16-1.09 (m, 5H).

30

【 0 1 5 6】

実施例 6 : 5 - (3 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C 6) の調製

【化 2 8】



40

【 0 1 5 7】

ステップ 1 : メチル 5 - (3 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル

50

) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (C 6 - a) の調製

化合物 (T 2 - 1) を化合物 (T 3 - 1) で置き換えたことを除いて、実施例 3 のステップ 1 に記載された方法に従って、このステップの表題の化合物 (1 0 m g 、 収率 : 5 . 1 %) を合成した。

MS m/z (ESI): 581.2 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 7.63-7.59 (m, 2H), 7.52-7.51 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.16-1.09 (m, 5H).

【 0 1 5 8 】

ステップ 2 : 5 - (3 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C 6) の調製

化合物 (C 3 - a) を化合物 (C 6 - a) で置き換えたことを除いて、実施例 3 のステップ 2 に記載された方法に従って、表題の化合物 (5 m g 、 収率 : 5 2 . 1 %) を合成した。

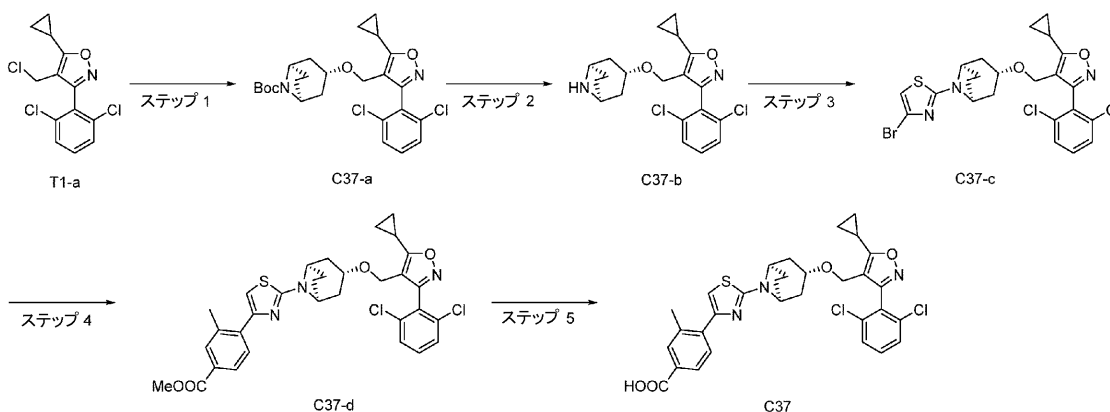
MS m/z (ESI): 567.1 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 12.89 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.52-7.51 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.16-1.09 (m, 5H).

【 0 1 5 9 】

実施例 7 : 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (C 3 7) の調製

【 化 2 9 】



【 0 1 6 0 】

ステップ 1 : tert - ブチル (1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (C 3 7 - a) の調製

室温で、化合物 (T 1 - a) (1 . 0 g 、 3 . 3 3 m m o l) を DMF (2 0 m L) に溶解して、完全に溶解した後、炭酸カリウム (0 . 9 1 9 g 、 6 . 6 6 m m o l) 及び tert - ブチル (1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (0 . 7 5 6 g 、 3 . 3 3 m m o l) を攪拌下で加えた。添加の後、反応液を 6 5 で終夜攪拌した。多数の白色固体が反応溶液中に沈殿して、濾過した。濾液を水 (5 0 m L) 及び飽和塩水溶液 (5 0 m L) で順に洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で溶媒を蒸発させて除去し、残留物をカラム

10

20

30

40

50

クロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して、このステップの表題の化合物を得た (1.4 g)。

MS m/z (ESI): 494.4 [M+H]⁺.

【0161】

ステップ2: 4 - (((1R, 3r, 5S) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イルオキシ) メチル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール (C37 - b) の調製

化合物 (C37 - a) (1.4 g, 2.84 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解して、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え、30 °C で4時間反応させた。反応を、LC-MSにより出発原料が完全に反応するまでモニターして停止させた。反応溶液を、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (20 mL) の添加により急冷して、ジクロロメタンで抽出した (30 mL × 3)。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、粗生成物を得るために減圧下で溶媒を蒸発させて除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤: 石油エーテル / 酢酸エチル = 4 / 1)、このステップの表題の化合物を得た (1.01 g)。

MS m/z (ESI): 394.3 [M+H]⁺.

【0162】

ステップ3: 4 - ((((1R, 3r, 5S) - 8 - (4 - ブロモチアゾール - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) オキシ) メチル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール (C37 - c) の調製

室温で、化合物 (C37 - b) (1.01 g, 2.57 mmol) にDMF (20 mL)、次に炭酸カリウム (710 mg, 5.14 mmol) 及び2, 4 - ジブromoチアゾール (625 mg, 2.57 mmol) を加えて、出発原料が完全に反応するまで25 °C で終夜反応させた。反応溶液に水 (20 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した (20 mL × 3)。合わされた有機相を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤: 石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1)、このステップの表題の化合物を得た (830 mg)。

MS m/z (ESI): 556.3 [M+H]⁺.

【0163】

ステップ4: メチル 4 - (2 - ((1R, 3r, 5S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 3 - メチルベンゾエート (C37 - d) の調製

化合物 (C37 - c) (830 mg, 1.50 mmol) をDMF (20 mL) に加えて、次にメチル 3 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート (414 mg, 1.50 mmol)、炭酸カリウム (414 mg, 5.14 mmol) 及びPd (dppf) Cl₂ (163 mg, 0.2 mmol) を加え、90 °C で12時間反応させた。TLCは反応が完結したことを示した。反応液を酢酸エチルで抽出し (30 mL × 3)、合わされた有機相を水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧下で溶媒を蒸発させて除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤: 石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1)、このステップの表題の化合物を得た (120 mg)。

MS m/z (ESI): 625.6 [M+H]⁺.

【0164】

ステップ5: 4 - (2 - ((1R, 3r, 5S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (C37) の調製

室温で、化合物 (C37 - d) (120 mg, 0.19 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に加えて、次に水 (2.0 mL) 及び水酸化リチウム (14 mg, 0.5

10

20

30

40

50

1 mmol) を加え、室温で6時間反応させた。反応を出発原料が完全に反応するまで終夜継続した。1 N塩酸で反応溶液をpH 5 ~ 6に調整して、水(100 mL)を加え、次に酢酸エチルで抽出した(30 mL x 3)。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧下で溶媒を蒸発させて除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して(溶離剤:石油エーテル/酢酸エチル = 2 / 1)、表題の化合物を得た(20 mg)。

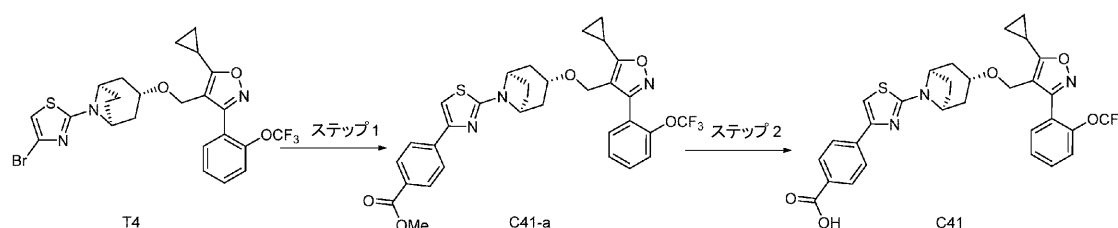
MS m/z (ESI): 610.1 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) : 7.90-7.95 (m, 2H), 7.70(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 4H), 1.91-1.68 (m, 6H), 1.25-1.11 (m, 2H).

【0165】

実施例8: 4-(2-((1R, 3r, 5S)-3-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)安息香酸(C41)の調製

【化30】



【0166】

ステップ1: メチル 4-(2-((1R, 3r, 5S)-3-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)ベンゾエート(C41-a)の調製

化合物(T4)(1 g, 1.75 mmol)を1, 4-ジオキサン(20 mL)に溶解して、続いてメチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(532.50 mg, 1.93 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(143.16 mg, 195.66 μmol)及び炭酸カリウム(483.85 mg, 3.50 mmol)を室温で添加した。窒素による置換を2~3回実施した。80 °Cで8時間反応させた。反応溶液を、セライトを通して吸引濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄して(100 mL x 3)、このようにして得られた有機相を無水硫酸ナトリウム(20 g)で乾燥し、続いて濾過して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して(溶離剤:石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 6 / 1)、このステップの表題の化合物を得た(1.12 g)。

MS m/z (ESI): 626.1 [M+H]⁺.

【0167】

ステップ2: 4-(2-((1R, 3r, 5S)-3-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)安息香酸(C41)の調製

化合物(C41-a)(390 mg, 625.31 μmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(25.01 mg, 625.31 μmol)の水溶液(2 mL)を加えて、25 °Cで4時間反応させた。反応溶液を、1 Mの希塩酸でpH 4に調整して、酢酸エチルで抽出した(100 mL x 3)。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで

精製して（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～６／１）、表題の化合物を得た（１５０ｍｇ）。

MS m/z (ESI): 612.1 [M+H]⁺.

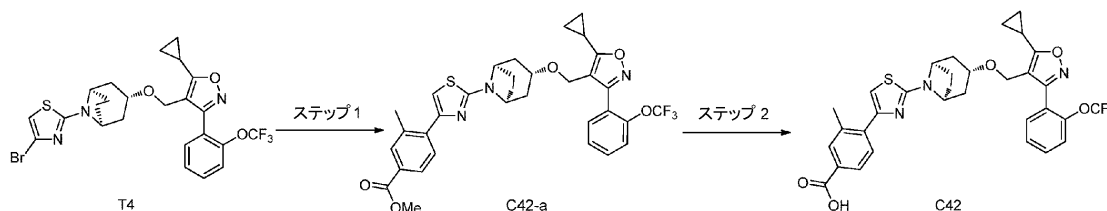
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 7.96 (s, 1H), 7.68(dd, J = 18.6, 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.36(s, 1H), 4.15 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.04 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.70 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.39-1.26 (m, 1H), 1.13 (d, J = 22.2 Hz, 1H).

【 0 1 6 8 】

実施例 9 : 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (C 4 2) の調製

10

【 化 3 1 】



20

【 0 1 6 9 】

ステップ 1 : メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 3 - メチルベンゾエート (C 4 2 - a) の調製

化合物 (T 4) (5 0 0 m g 、 8 7 6 . 5 5 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサソラン (2 0 m L) に溶解して、続いてメチル 3 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート (2 6 6 . 2 5 m g 、 9 6 4 . 2 0 μ m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (7 1 . 5 8 m g 、 9 7 . 8 3 μ m o l) 及び炭酸カリウム (2 4 1 . 9 3 m g 、 1 . 7 5 m m o l) を室温で添加し、窒素による置換を 2 ~ 3 回実施した。80 で 8 時間反応させた。反応溶液を、セライトを通して吸引濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄して (1 0 0 m L × 3) 、このようにして得られた有機相を無水硫酸ナトリウム (2 0 g) で乾燥し、続いて濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 、このステップの表題の化合物を得た (4 0 0 m g) 。

30

MS m/z (ESI): 640.2 [M+H]⁺.

【 0 1 7 0 】

ステップ 2 : 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (C 4 2) の調製

40

化合物 (C 4 2 - a) (3 0 0 m g 、 4 6 8 . 9 8 μ m o l) を、テトラヒドロフラン (5 m L) に溶解して、水酸化ナトリウム (1 8 . 7 6 m g 、 4 6 8 . 9 8 μ m o l) の水溶液 (2 m L) を加えて、25 で 4 時間反応させた。反応液を 1 M 希塩酸で pH 4 に調整して酢酸エチルで抽出した (1 0 0 m L × 3) 。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1 ~ 6 : 1) 、表題の化合物を得た (2 8 0 m g) 。

MS m/z (ESI): 612.1 [M+H]⁺.

50

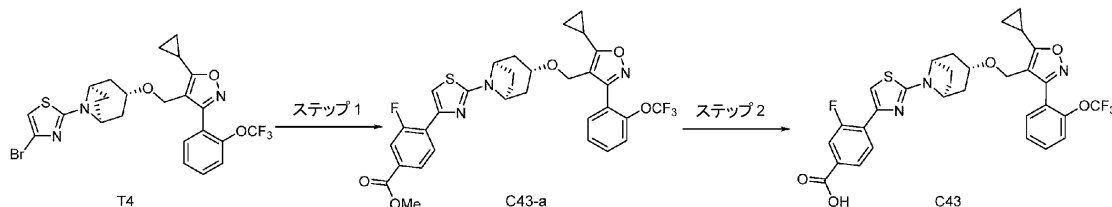
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 13.7, 6.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 2.51 (d, J = 15.3 Hz, 4H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.04 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.69 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

【0171】

実施例10: 4-(2-((1R, 3r, 5S)-3-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)-3-フルオロ安息香酸(C43)の調製

10

【化32】



【0172】

ステップ1: メチル 4-(2-((1R, 3r, 5S)-3-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)-3-フルオロベンゾエート(C43-a)の調製

20

化合物(T4)(650mg、1.14mmol)を1,4-ジオキサン(20mL)に溶解し、続いてメチル 3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(248.13mg、1.25mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(93.06mg、127.18μmol)及び炭酸カリウム(314.50mg、2.28mmol)を室温で添加し、窒素による置換を2~3回実施した。80℃で8時間反応させた。反応溶液を、セライトを通して吸引濾過して、濾液を酢酸エチルで洗浄し(100mL×3)、このようにして得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し(20g)、続いて濾過して濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して(溶離剤:石油エーテル/酢酸エチル=10/1)、このステップの表題の化合物を得た(350mg)。

30

MS m/z (ESI): 644.1 [M+H]⁺.

【0173】

ステップ2: 4-(2-((1R, 3r, 5S)-3-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)-3-フルオロ安息香酸(C43)の調製

40

化合物(C43-a)(390mg、625.31μmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(25.01mg、625.31μmol)の水溶液(2mL)を加えて、25℃で4時間反応させた。反応液を1M希塩酸でpH4に調整して、酢酸エチルで抽出した(100mL×3)。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して(溶離剤:石油エーテル/酢酸エチル=10/1~6/1)、表題の化合物を得た(1.01g)。

MS m/z (ESI): 620.1 [M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.50 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.

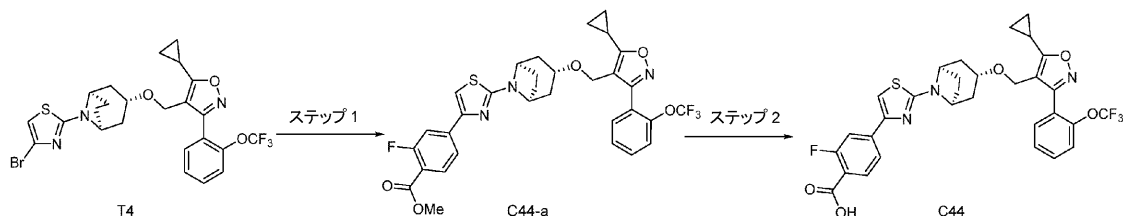
50

12 (s, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.03 (d, J = 14.5Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.69 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.10 (m, 1H).

【0174】

実施例11： 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (C 4 4) の調製

【化33】



10

【0175】

ステップ1： メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート (C 4 4 - a) の調製

20

化合物 (T 4) (4 0 0 m g 、 7 0 1 . 2 4 μ m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) に溶解して、続いてメチル 2 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート (1 5 2 . 7 0 m g 、 7 7 1 . 3 6 μ m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (5 7 . 2 7 m g 、 7 8 . 2 6 μ m o l) 及び炭酸カリウム (1 9 3 . 5 4 m g 、 1 . 4 0 m m o l) を室温で添加して、窒素による置換を2~3回実施した。反応を80で8時間実施した。反応溶液を、セライトを通して吸引濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄し (1 0 0 m L × 3) 、このようにして得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し (2 0 g) 、続いて濾過して濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1) 、このステップの表題の化合物を得た (2 0 0 m g) 。

30

MS m/z (ESI): 630.1 [M+H]⁺.

【0176】

ステップ2： 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (C 4 4) の調製

化合物 (C 4 4 - a) (2 0 0 . 0 0 m g 、 3 1 0 . 7 3 μ m o l) をテトラヒドロフラン (5 m L) に溶解して、水酸化ナトリウム (1 2 . 4 3 m g 、 3 1 0 . 7 3 μ m o l) の水溶液 (2 m L) を加えて、反応を25で4時間実施した。反応液を1M希塩酸でpH4に調整し、酢酸エチルで抽出した (1 0 0 m L × 3) 。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 表題の化合物を得た (1 7 0 m g) 。

40

MS m/z (ESI): 620.1 [M+H]⁺.

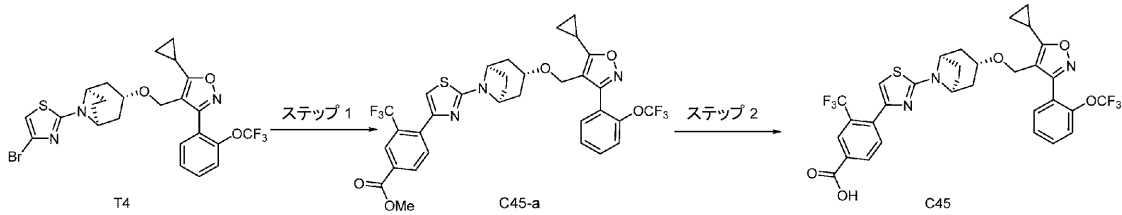
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 17.5, 10.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 2.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.70 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.15 (dd, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

50

【0177】

実施例12： 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (C 4 5) の調製

【化34】



10

【0178】

ステップ1： メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (C 4 5 - a) の調製

化合物 (T 4) (8 0 0 m g 、 1 . 4 0 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサソラン (2 0 m L) に溶解して、続いてメチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (5 0 9 . 2 6 m g 、 1 . 5 4 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (1 1 4 . 5 3 m g 、 1 5 6 . 5 3 μ m o l) 及び炭酸カリウム (3 8 7 . 0 8 m g 、 2 . 8 0 m m o l) を室温で添加して、窒素による置換を2~3回実施した。反応を80℃で8時間実施した。反応溶液を、セライトを通して吸引濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄し (1 0 0 m L × 3) 、このようにして得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し (2 0 g) 、続いて濾過して濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1) 、このステップの表題の化合物を得た (3 5 0 m g) 。

20

MS m/z (ESI): 693.1 [M+H]⁺.

30

【0179】

ステップ2： 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (C 4 5) の調製

化合物 (C 4 5 - a) (3 5 0 . 0 0 m g 、 5 0 4 . 5 7 μ m o l) をテトラヒドロフラン (5 m L) に溶解して、水酸化ナトリウム (2 0 . 1 8 m g 、 5 0 4 . 5 7 μ m o l) の水溶液 (2 m L) を加えて、反応を25℃で4時間実施した。反応液を1 M 希塩酸でpH 4に調整し、酢酸エチルで抽出した (1 0 0 m L × 3) 。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 表題の化合物を得た (3 2 0 m g) 。

40

MS m/z (ESI): 680.1 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.33 (m), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.08 (m, 1H).

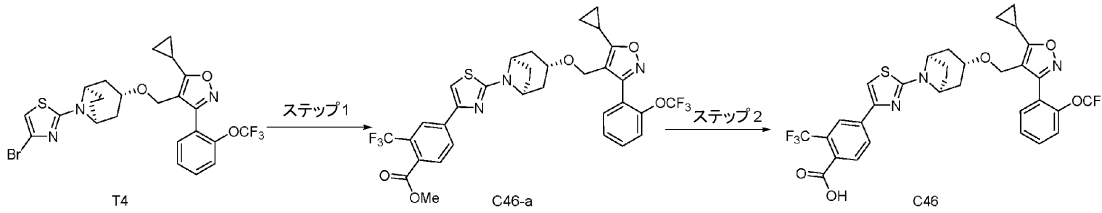
【0180】

実施例13： 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) -

50

8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (C 4 6) の調製

【化 3 5】



【 0 1 8 1】

ステップ 1 : メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (C 4 6 - a) の調製

化合物 (T 4) (0 . 4 g 、 7 0 1 . 2 4 μ m o l) を 1 , 4 - ジオキサソラン (2 0 m L) に溶解して、続いてメチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (2 7 7 . 7 8 m g 、 8 4 1 . 4 8 μ m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (5 7 . 2 7 m g 、 7 0 . 1 2 μ m o l) 及び炭酸カリウム (1 9 3 . 8 3 m g 、 1 . 4 0 m m o l) を室温で添加して、窒素による置換を 2 ~ 3 回実施した。反応を 8 0 で 8 時間実施した。反応溶液を、セライトを通して吸引濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄し (1 0 0 m L × 3) 、このようにして得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し (2 0 g) 、続いて濾過して濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 5 / 1 ~ 8 / 1) 、このステップの表題の化合物を得た (0 . 3 6 g) 。

MS m/z (ESI): 694.1 [M+H]⁺.

【 0 1 8 2】

ステップ 2 : 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (C 4 6) の調製

化合物 (C 4 6 - a) (3 6 0 . 0 0 m g 、 5 1 8 . 9 9 μ m o l) をテトラヒドロフラン (5 m L) に溶解して、水酸化ナトリウム (2 0 . 7 1 m g 、 5 1 8 . 9 9 μ m o l) の水溶液 (2 m L) を加えて、反応を 2 5 で 4 時間実施した。反応液を 1 M 希塩酸で pH 4 に調整して、酢酸エチルで抽出した (1 0 0 m L × 3) 。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 、表題の化合物を得た (4 5 m g) 。

MS m/z (ESI): 680.1 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 18.9, 11.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.01 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.19-1.01 (m, 1H).

【 0 1 8 3】

実施例 1 4 : 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (C 4 7) の調製

10

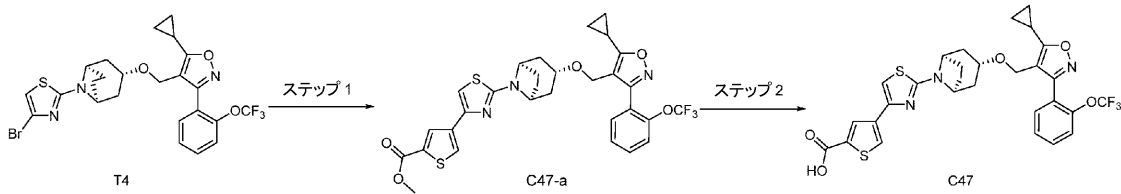
20

30

40

50

【化36】



【0184】

ステップ1：メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (C 4 7 - a) の調製

10

化合物 (T 4) (0 . 5 g 、 8 7 6 . 5 5 μ m o l) を 1 , 4 - ジオキサソラン (2 0 m L) に溶解して、続いてメチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (2 8 2 . 0 4 m g 、 1 . 0 5 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (6 4 . 4 3 m g 、 7 8 . 8 9 μ m o l) 及び炭酸カリウム (2 4 1 . 9 3 m g 、 1 . 7 5 m m o l) を室温で添加して、窒素による置換を 2 ~ 3 回実施して、反応を 8 0 で 8 時間実施した。反応溶液を、セライトを通して吸引濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄し (1 0 0 m L × 3) 、このようにして得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し (2 0 g) 、続いて濾過して濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 、このステップの表題の化合物を得た (0 . 1 4 g) 。

20

MS m/z (ESI): 632.1 [M+H]⁺.

【0185】

ステップ2：4 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (C 4 7) の調製

30

化合物 (C 4 7 - a) (2 0 0 . 0 0 m g 、 3 1 6 . 6 1 μ m o l) をテトラヒドロフラン (5 m L) に溶解して、水酸化ナトリウム (1 2 . 6 6 m g 、 3 1 6 . 6 1 μ m o l) の水溶液 (2 m L) を加えて、反応を 2 5 で 4 時間実施した。反応液を 1 M 希塩酸で pH 4 に調整して、酢酸エチルで抽出した (1 0 0 m L × 3) 。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮して、生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 、このステップの表題の化合物を得た (0 . 1 g) 。

MS m/z (ESI): 618.1 [M+H]⁺.

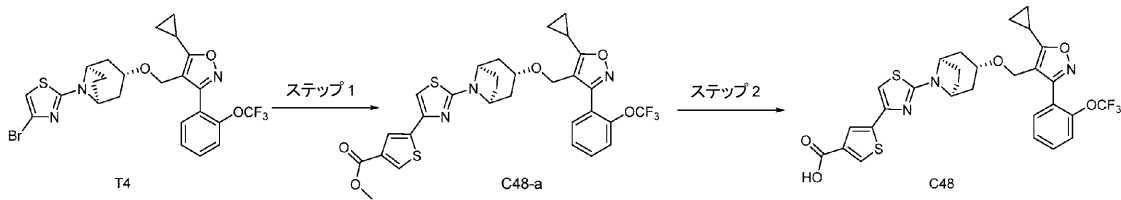
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 18.9, 11.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.01 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.19-1.01 (m, 1H).

40

【0186】

実施例 15：5 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 3 - カルボン酸 (C 4 8) の調製

【化37】



【0187】

ステップ1：メチル 5 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 3 - カルボキシレート (C 4 8 - a) の調製

10

化合物 (T 4) (0 . 5 g 、 8 7 6 . 5 5 μ m o l) を 1 , 4 - ジオキサソラン (2 0 m L) に溶解して、続いてメチル 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキシレート (2 8 2 . 0 4 m g 、 1 . 0 5 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (6 4 . 4 3 m g 、 7 8 . 8 9 μ m o l) 及び炭酸カリウム (2 4 1 . 9 3 m g 、 1 . 7 5 m m o l) を室温で添加して、窒素による置換を 2 ~ 3 回実施した。反応を 8 0 で 8 時間実施した。反応溶液を、セライトを通して吸引濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄し (1 0 0 m L × 3) 、このようにして得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し (2 0 g) 、続いて濾過して濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 、このステップの表題の化合物を得た (0 . 2 g) 。

20

MS m/z (ESI): 632.1 [M+H]⁺.

【0188】

ステップ2：5 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 3 - カルボン酸 (C 4 8) の調製

30

化合物 (C 4 8 - a) (1 4 0 . 0 0 m g 、 2 2 1 . 6 3 μ m o l) をテトラヒドロフラン (5 m L) に溶解して、水酸化ナトリウム (8 . 8 6 m g 、 2 2 1 . 6 3 μ m o l) の水溶液 (2 m L) を加えて、反応を 2 5 で 4 時間実施した。反応液を 1 M 希塩酸で pH 4 に調整し、酢酸エチルで抽出した (1 0 0 m l × 3) 。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮して、生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 、表題の化合物を得た (7 0 m g) 。

MS m/z (ESI): 618.1 [M+H]⁺.

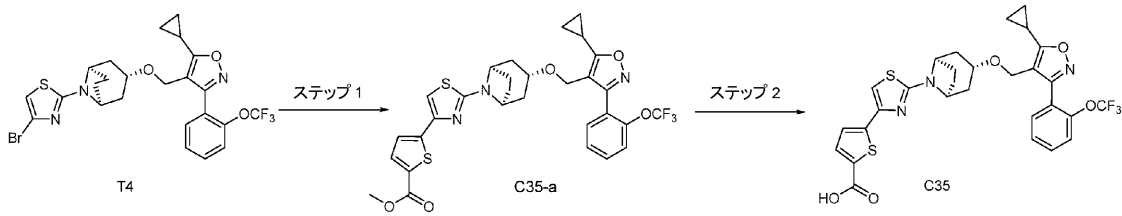
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.14 (s, 1H), 7.74-7.68(m, 1H), 7.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.01 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.80(s, 2H), 1.69 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

40

【0189】

実施例 16：5 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (C 3 5) の調製

【化38】



【0190】

ステップ1：メチル 5 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (C 3 5 - a) の調製

10

化合物 (T 4) (7 0 9 . 1 2 m g 、 1 . 2 4 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) に溶解して、続いてメチル 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (0 . 4 g 、 1 . 4 9 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (9 0 . 8 7 m g 、 1 1 1 . 2 8 μ m o l) 及び炭酸カリウム (3 4 3 . 1 1 m g 、 2 . 4 8 m m o l) を室温で添加して、窒素による置換を 2 ~ 3 回実施した。反応を 8 0 °C で 8 時間実施した。反応溶液を、セライトを通して吸引濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄し (1 0 0 m L × 3) 、このようにして得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し (2 0 g) 、続いて濾過して濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 、このステップの表題の化合物を得た (0 . 2 5 g) 。

20

MS m/z (ESI): 632.1 [M+H]⁺.

【0191】

ステップ2：5 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (C 3 5) の調製

30

化合物 (C 3 5 - a) (2 0 0 . 0 0 m g 、 3 1 6 . 6 1 μ m o l) をテトラヒドロフラン (5 m L) に溶解して、水酸化ナトリウム (1 2 . 6 6 m g 、 3 1 6 . 6 1 μ m o l) の水溶液 (2 m L) を加えて、反応を 2 5 °C で 4 時間実施した。反応液を 1 M 希塩酸で pH 4 に調整し、酢酸エチルで抽出した (1 0 0 m L × 3) 。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 、このステップの表題の化合物を得た (2 5 m g) 。

MS m/z (ESI): 618.1 [M+H]⁺.

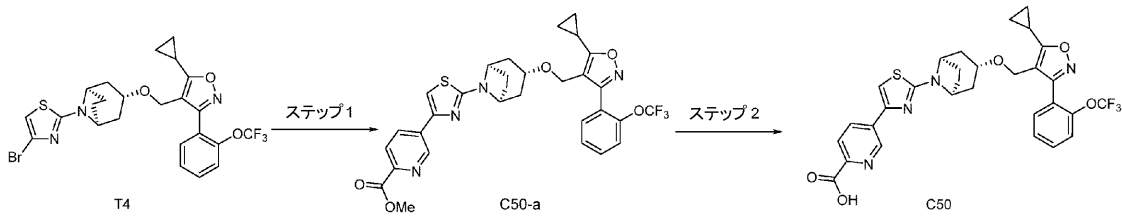
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.65 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.99 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.66 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.08 (s, 1H).

40

【0192】

実施例17：5 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) ピコリン酸 (C 5 0) の調製

【化39】



【0193】

ステップ1：メチル 5 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) ピコリネート (C 5 0 - a) の調製

10

化合物 (T 4) (5 0 m g 、 8 7 . 6 5 μ m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) に溶解して、続いてメチル 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピコリネート (2 7 . 6 7 m g 、 1 0 5 . 1 9 μ m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (7 . 1 6 m g 、 8 . 7 7 μ m o l) 及び炭酸カリウム (1 2 . 1 1 m g 、 8 7 . 6 5 μ m o l) を室温で添加して、窒素による置換を 2 ~ 3 回実施した。反応を 8 0 ° で 8 時間実施した。反応溶液を、セライトを通して吸引濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄し (1 0 0 m L × 3) 、このようにして得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し (2 0 g) 、続いて濾過して濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 、このステップの表題の化合物を得た (2 0 m g) 。

20

MS m/z (ESI): 626.1 [M+H]⁺.

【0194】

ステップ2：5 - (2 - ((1 R , 3 r , 5 S) - 3 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) チアゾール - 4 - イル) ピコリン酸 (C 5 0) の調製

30

化合物 (C 5 0 - a) (2 0 0 m g 、 3 1 6 . 6 1 μ m o l) をテトラヒドロフラン (5 m L) に溶解して、水酸化ナトリウム (1 2 . 6 6 m g 、 3 1 6 . 6 1 μ m o l) の水溶液 (2 m L) を加えて、反応を 2 5 ° で 4 時間実施した。反応液を 1 M 希塩酸で pH 4 に調整し、酢酸エチルで抽出して (1 0 0 m L × 3) 、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、続いて濾過して濃縮した。生じた残留物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製して (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 6 / 1) 、表題の化合物を得た (2 5 m g) 。

MS m/z (ESI): 618.1 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.88 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.33 (dd, J = 10.8, 5.9 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.67 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 1H).

40

【0195】

以下の表 1 中の化合物を、上の実施例 1 ~ 17 で記載された方法と同様な合成方法によって調製した：

【表 2】

表1

化合物番号	構造	名称	MS
C7		4-(2-(4-((5-シクロプロピル)-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)安息香酸	MS m/z (ESI): 586 [M+H] ⁺
C8		4-(2-(4-((5-シクロプロピル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)安息香酸	MS m/z (ESI): 570 [M+H] ⁺
C9		4-(2-(4-((5-シクロプロピル)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)安息香酸	MS m/z (ESI): 538 [M+H] ⁺
C10		4-(2-(((1R,3r,5S)-3-((5-シクロプロピル)-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)安息香酸	MS m/z (ESI): 596 [M+H] ⁺
C11		4-(2-(4-((5-シクロプロピル)-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)安息香酸	MS m/z (ESI): 584 [M+H] ⁺
C12		6-(2-(4-((5-シクロプロピル)-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)ニコチン酸	MS m/z (ESI): 571 [M+H] ⁺

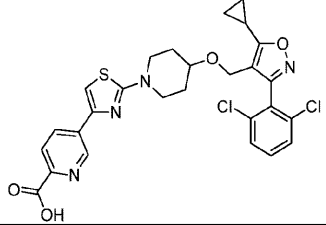
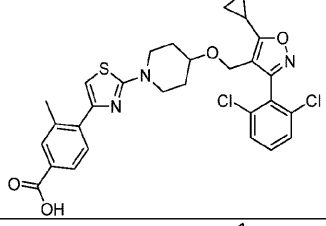
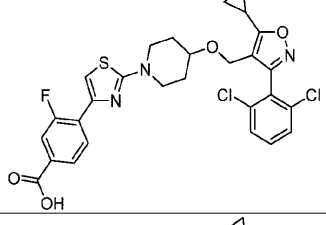
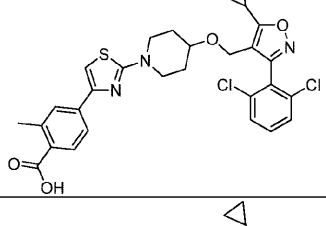
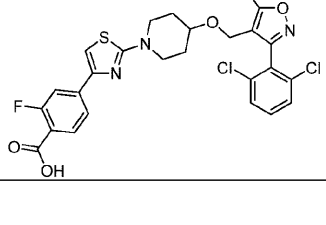
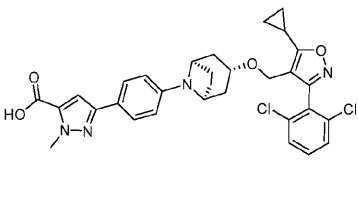
10

20

30

40

50

C13		5-(2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-2-ピコリン酸	MS m/z (ESI): 571 [M+H] ⁺
C14		4-(2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-3-メチル安息香酸	MS m/z (ESI): 584 [M+H] ⁺
C15		4-(2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-3-フルオロ安息香酸	MS m/z (ESI): 588 [M+H] ⁺
C16		4-(2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-2-メチル安息香酸	MS m/z (ESI): 584 [M+H] ⁺
C17		4-(2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-2-フルオロ安息香酸	MS m/z (ESI): 588 [M+H] ⁺
C18		3-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 593 [M+H] ⁺

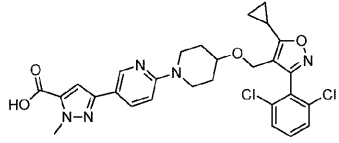
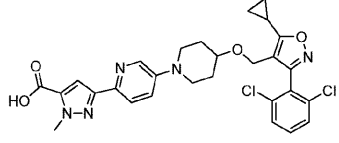
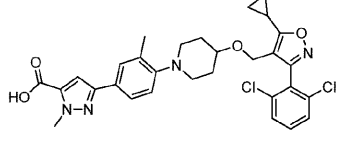
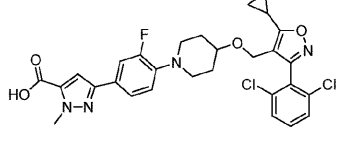
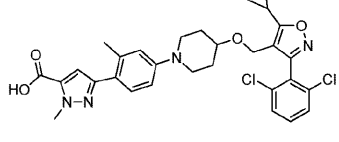
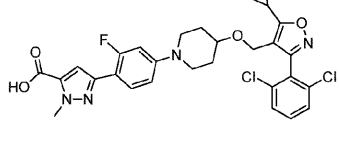
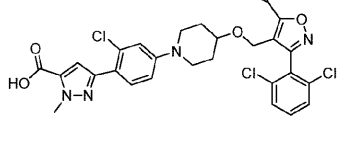
10

20

30

40

50

C19		3-(6-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 568 [M+H] ⁺
C20		3-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 568 [M+H] ⁺
C21		3-(4-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)-3-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 581 [M+H] ⁺
C22		3-(4-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 585 [M+H] ⁺
C23		3-(4-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 581 [M+H] ⁺
C24		3-(4-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 585 [M+H] ⁺
C25		3-(2-クロロ-4-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 601 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

C26		4'-((5-(5-シクロプロピル -3-(2,6-ジクロロフェニル)イ ソキサゾール-4-イル)メト キシ)ピペリジン-1-イル ル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カル ボン酸	MS m/z (ESI): 563 [M+H] ⁺	
C27		4'-((5-(5-シクロプロピル -3-(2,6-ジクロロフェニル)イ ソキサゾール-4-イル)メト キシ)ピペリジン-1-イル ル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カル ボン酸	MS m/z (ESI): 563 [M+H] ⁺	10
C28		3-(2-(4'-((5-シクロプロピル -3-(2,6-ジクロロフェニル)イ ソキサゾール-4-イル)メト キシ)ピペリジン-1-イル)チア ゾール-4-イル)-1-メチル-1H- ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 574 [M+H] ⁺	
C29		4-(2-(4'-((5-シクロプロピル -3-(2,6-ジクロロフェニル)イ ソキサゾール-4-イル)メト キシ)ピペリジン-1-イル)チア ゾール-4-イル)フラン-2-カル ボン酸	MS m/z (ESI): 560 [M+H] ⁺	20
C30		4-(2-(4'-((5-シクロプロピル -3-(2,6-ジクロロフェニル)イ ソキサゾール-4-イル)メト キシ)ピペリジン-1-イル)チア ゾール-4-イル)チオフェン-2- カルボン酸	MS m/z (ESI): 576 [M+H] ⁺	
C31		4-(2-(4'-((5-シクロプロピル -3-(2,6-ジクロロフェニル)イ ソキサゾール-4-イル)メト キシ)ピペリジン-1-イル)チア ゾール-5-イル)安息香酸	MS m/z (ESI): 570 [M+H] ⁺	30
C32		4-(2-(4'-((5-シクロプロピル -3-(2,6-ジクロロフェニル)イ ソキサゾール-4-イル)メト キシ)ピペリジン-1-イル)-5-メ チルチアゾール-4-イル)-3-メ チル安息香酸	MS m/z (ESI): 598 [M+H] ⁺	40

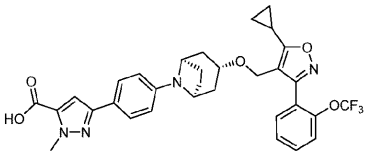
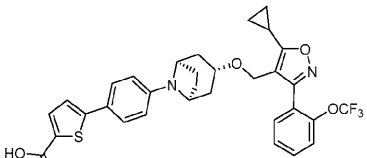
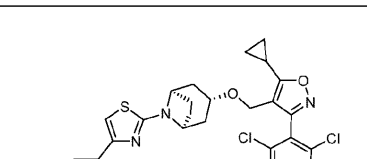
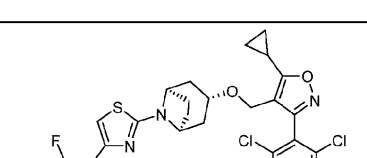
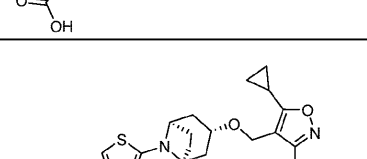
10

20

30

40

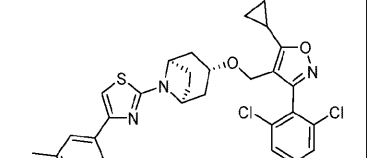
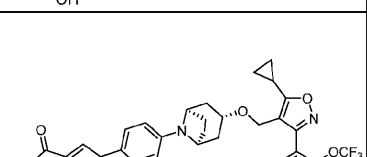
50

C33		3-(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-3-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 609 [M+H] ⁺
C34		5-(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-3-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)チオフェン-2-カルボン酸	MS m/z (ESI): 611 [M+H] ⁺
C36		4-(2-((1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-3-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸	MS m/z (ESI): 602 [M+H] ⁺
C38		4-(2-((1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-3-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)-3-フルオロ安息香酸	MS m/z (ESI): 614 [M+H] ⁺
C39		5-(2-((1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-3-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)チオフェン-3-カルボン酸	MS m/z (ESI): 602 [M+H] ⁺

10

20

30

C40		4-(2-((1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-3-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)チアゾール-4-イル)-2-メチル安息香酸	MS m/z (ESI): 610 [M+H] ⁺
C49		3-(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-3-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)-1-イソプロピル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-カルボン酸	MS m/z (ESI): 637 [M+H] ⁺

40

50

【 0 1 9 6 】

生物学的アッセイ

実験例 1 : 胆汁酸受容体 FXR のコアクティベーター結合アッセイ

1 . 試験方法

Invitrogen のランサスクリーン (LanthaScreen) (商標) TR - FRET フアルネソイド X 受容体コアクティベーターアッセイキットを利用して、FXR に対する該化合物の活性化効果を決定した。

【 0 1 9 7 】

受容体を試験化合物と、室温で種々の濃度でインキュベートした後、蛍光標識されたコアクティベーターの短いペプチド及びテルピウムで標識された抗体を加えて、反応が室温で完結した後、FRET シグナルを検出した。受容体タンパク質を含まない群をブランクとして利用して、FXR に対する試験化合物の活性化効果 (EC₅₀) 及び最大活性化効果シグナル値 (E_{max}) を、4 パラメーター適合方程式に従って計算した：

$$y = E_{min} + (E_{max} - E_{min}) / (1 + (x / EC_{50})^{(-Hillslope)})$$

式中、y は FRET 結合シグナルであり、E_{max} 及び E_{min} は、それぞれ適合された曲線の上及び下方漸近推定値であり、x は、該化合物の対数濃度であり、Hillslope は曲線の勾配である。

【 0 1 9 8 】

それに加えて、ケノデオキシコール酸 (即ち、CDCA) を陽性対照として、本出願で試験された化合物の相対活性化効果を、以下の方程式に従って計算した：

$$\text{相対活性化効果 (\%)} = (E_{max} / E_{max}') \times 100 \%$$

式中、E_{max} は本出願で試験された化合物の最大活性化効果値を表し、E_{max}' は CDCA の最大活性化効果値を表し、それらの両方を、上で記載された方程式に従って計算した。

【 0 1 9 9 】

2 . 試験結果

【表 3】

表 2. FXR に対する本発明の適用で試験された化合物の EC₅₀

化合物番号	EC ₅₀ (μM)
CDCA	4.43±0.84
C1	0.178±0.021
C2	0.012±0.004
C3	0.042±0.007
C4	0.010±0.001
C6	0.206±0.018
C35	0.013±0.003
C37	0.015±0.001
C44	0.022±0.005
C45	0.110±0.021
C46	0.002±0.001
C50	0.031±0.008

表 2 中のデータによれば、試験された化合物は、ケノデオキシコール酸 (CDCA) (EC₅₀ 値：4.43 μM) と比較して、より低い EC₅₀ 値 (0.002 ~ 0.206 μM) を有し、本発明の化合物は、FXR に対して、より優れた活性化効果を有することを示す。

10

20

30

40

50

【表 4】

表 3. FXR に対する本発明の適用で試験された化合物の相対的活性化効果

化合物番号	相対的活性化効果
CDCA	100%
C2	101%
C4	102%
C35	152%
C37	139%
C44	137%
C45	113%
C46	196%
C50	177%

10

表 3 中のデータによれば、本出願における試験された化合物の最大活性化効果値は、ケノデオキシコール酸 (CDCA) とほぼ同等又はそれを超えて、本発明の化合物は、FXR に対して良好な最大活性化効果を有することを示す。

【0200】

まとめると、表 2 及び 3 における EC₅₀ 値及び相対活性化効果のデータは、本発明の化合物が FXR に対して良好な活性化効果を有することを示す。

【0201】

20

残りの他の本発明の化合物も、良好な EC₅₀ 値及び相対活性化効果を有し、即ち、それらは、FXR に対して良好な活性化活性及び最大活性化効果を有する。

【0202】

実験例 2： ルシフェラーゼ遺伝子レポーターアッセイ

1. 試験方法

ヒト胚腎臓細胞 HEK293 を、10% FBS を含有する DMEM 培地で培養した。プラスミドを共導入して該細胞に FXR 及びヒト BSEP ルシフェラーゼ遺伝子レポーターを過発現させた。導入された細胞を消化して、再懸濁させて計数し、マルチウェルプレートで培養した。10 µL の試験化合物を種々の濃度でマルチウェルプレートに添加して、最終の濃度を 64 µM、16 µM、4 µM、1 µM、0.25 µM、0.0625 µM、0.0156 µM、0.0039 µM、0.000975 µM、0.000244 µM、0 µM にして、DMSO の最終の濃度は 0.5% であった。試験化合物を細胞と 18 時間インキュベートした後、Brigh-GloTM 検出試薬を加えて、化学光単位値 (RLU) を多官能性自動マイクロプレートリーダーにより検出した。ブランクウェル (試験化合物無添加) のシグナル値を 100% として、試験化合物の各濃度における相対シグナルのパーセンテージ (%) を計算した。SigmaPlot 10 ソフトウェアを利用する 4 パラメーターモデルを使用して試験化合物の EC₅₀ 及び最大活性化効果 Emax (相対シグナルのパーセンテージ) を適合させた。

30

【0203】

2. 試験結果

40

試験結果を下の表 4 に示す。

50

【表 5】

表 4

化合物番号	EC ₅₀ (μM)	E _{max}
C2	0.02±0.01	248%
C4	0.04±0.01	255%
C35	0.091±0.038	378%
C37	0.006±0.002	411%
C41	0.058±0.023	252%
C42	0.033±0.018	320%
C43	0.037±0.019	343%
C44	0.021±0.006	322%
C46	0.014±0.005	301%
C47	0.019±0.007	370%
C48	0.039±0.017	382%

表 4 中のデータによれば、インビトロにおける細胞アッセイで、本出願における試験された化合物は、0.006 μM と 0.091 μM の間の EC₅₀ 値及び 200% を超える E_{max} 値を有する。本発明の化合物はインビトロにおける細胞アッセイにおいて良好な FXR 活性化活性を有することが示される。

【0204】

残りの他の本発明の化合物も良好な EC₅₀ 及び E_{max} 値を有し、即ち、それらは、インビトロ細胞アッセイにおいて良好な FXR 活性化活性を有する。

【0205】

実験例 3： ラットにおける薬物動態 (PK) 及び肝臓組織分布に関する研究

試験化合物を雄 SD ラットに静脈内 (IV) により及び胃管栄養 (PO) により投与して、試験化合物の薬物動態及び肝臓組織分布特性を評価した。IV 及び PO 投与の用量はそれぞれ 1 mg/kg 及び 5 mg/kg であった。IV のためのビヒクルは、5% DMSO : 5% Solurol : 90% 生理学的食塩水であり、PO のためのビヒクルは 0.5% MC であった。血液及び肝臓を IV 及び PO 投与後に種々の時点で捕集した。血液は凝血防止のため EDTA・K₂ で処理して遠心分離し、血漿試料を得て；肝臓はホモジナイズして、-80 °C で保存した。血漿及び肝臓の試料を、タンパク質を沈殿させた後、LC-MS/MS により分析した。

【0206】

WinNonlin 6.3 ソフトウェアを利用することにより、薬物動態学的パラメーターを、非区画モデルに従って計算した。結果を表 5 及び 6 に示す。

【表 6】

表 5. ラットで IV により投与された試験化合物の薬物動態学的パラメーター

化合物番号	投与経路	投薬量	AUC _{last}	C _{max}
		mg/kg	h*ng/mL	ng/mL
C2	IV	1	2409±108	4343±172

表 5 におけるデータによれば、本発明の化合物 C2 を 1 mg/kg の投与量で IV 投与した後、ラットにおける AUC_{last} は 2409 ± 108 h*ng/mL であり、C_{max} は 4343 ± 172 ng/mL であって、ラットで IV により投与された本発明の化合物 C2 は良好な薬物曝露を有することを示す。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 6. ラットで PO により投与された試験化合物の薬物動態学的パラメーター

化合物番号	投与経路	投薬量	AUC _{last}	C _{max}
C2	PO	5 mg/kg	1177±304 h*ng/mL (血液)	252±30 ng/mL (血液)
C2	PO	5 mg/kg	14941±4276 h*ng/g (肝臓)	3367±830 ng/g (肝臓)

表 6 におけるデータによれば、本発明の化合物 C 2 を 5 m g / k g の投与量で P O 投与した後、ラットの血液及び肝臓における A U C_{l a s t} は、それぞれ 1 1 7 7 ± 3 0 4 h * n g / m L 及び 1 4 9 4 1 ± 4 2 7 6 h * n g / g であり、ラットの血液及び肝臓における C_{m a x} は、それぞれ、2 5 2 ± 3 0 n g / m L 及び 3 3 6 7 ± 8 3 0 n g / g であり、ラットで本発明の化合物 C 2 の P O による投与は、ある薬物曝露及び有意の肝臓における富化効果を有することを示す。

10

【 0 2 0 7 】

まとめると、表 5 及び 6 におけるデータは、ラットで I V により投与された本発明の実施例 2 の化合物は、良好な血漿薬物曝露を有し、ラットで P O により投与された該化合物は、ある薬物曝露及び有意の肝臓における富化効果を有することを示す。

【 0 2 0 8 】

残りの本発明の化合物も、良好な A U C_{l a s t} 及び C_{m a x} 値を有し、したがってラットにおいては良好な薬物動態学的性質を有する。

20

【 0 2 0 9 】

F X R により媒介される疾患のための薬物として適用された場合、本発明の化合物は、薬物安全性に関して良好な効果を示し、且つ動物又はインビトロにおける薬力学又は薬物動態に関して、良好な薬物活性及びインビボにおける代謝性利点を示す。

【 0 2 1 0 】

実験例 4 : 肝臓ミクロソームの安定性試験

試験方法 :

試験化合物 (5 0 μ L) を各種の肝臓ミクロソーム (1 0 0 μ L) と混合して、3 7 ° C で 5 分間の予備的インキュベーションの後、N A D P H (5 0 μ L) を加えて、インキュベーションを 0、3 0、及び 6 0 分間実施した。試験化合物、N A D P H、及び肝臓ミクロソームの酵素のインキュベーション濃度は、それぞれ、1 μ M、1 m M、及び 0 . 5 m g / m L であった。氷冷アセトニトリル (2 0 0 μ L) を加えて反応を停止させて、次に適当な体積の内部標準を添加した。ボルテックス及び遠心分離処理の後、上清を得て検出を行った。

30

【 0 2 1 1 】

検出方法 :

L C - M S / M S、ここで、質量分光計は A P I 5 5 0 0 であり、液体クロマトグラフは Shimadzu LC-30AD システムであった。クロマトグラフィーのカラムは、Hypersil GO LD C18、1 . 9 μ m の粒子サイズ、5 0 × 2 . 1 m m であり ; 移動相 A は水 + 0 . 1 % ギ酸であり、相 B はアセトニトリルであり ; 流速は 0 . 5 5 m L / 分であり、及びカラム温度は 4 0 ° C であった。イオン源は E S I 源の陽イオン様式であったが、走査様式は複数の反応モニタリング (M R M) である。

40

【 0 2 1 2 】

異なるインキュベーション時間で試料濃度を決定することにより、速度定数を、「L n (残存した薬物の量 %) 」対「インキュベーション時間」をプロットすることにより得た。次に薬物の半減期及び肝臓クレアランス速度を計算して、肝臓ミクロソームにおける薬物の代謝安定性を評価するために使用した。

【 0 2 1 3 】

試験結果 :

50

【表 8】

表 7. 肝臓マイクロソーム安定性試験

化合物 C46 の肝臓マイクロソーム安定性		
種	T _{1/2} (分)	CL _{int} (肝臓) ml/分/kg
ラット	963	0.96
マウス	150	15.3
イヌ	259	8.03

10

【0214】

結論：表 7 における実験データによれば、本発明の化合物 C 4 6 は、肝臓マイクロソームにおいて良好なクリアランス速度を有し、ヒト肝臓マイクロソームにおけるクリアランス速度は 14.9 ml / 分 / kg であり、良好なクリアランスを示す。

【0215】

本明細書に記載されたこれらの実施形態に加えて、前述の説明によって、本発明に対する種々の改変が当業者には明らかであろう。そのような改変は、添付の請求項の範囲内に入ることが意図されている。本明細書で挙げられた各引用文献（全ての特許、特許出願、雑誌の論文、書物及び任意の他の開示を含む）は参照によりその全体で本明細書に組み込まれる。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/70 (2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 K	9/02 (2006.01)	A 6 1 K	9/02	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 K	31/46 (2006.01)	A 6 1 K	31/46	

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(72)発明者 リュー, ジンミン

中華人民共和国, シチュアン 6 1 1 1 3 8, チェンドウ, ウェンジャン ディストリクト,
ハイ シャ インダストリアル パーク, シンフワ アヴェニュー (セクション 2), ナンバー
6 6 6

(72)発明者 カイ, ジアチアン

中華人民共和国, シチュアン 6 1 1 1 3 8, チェンドウ, ウェンジャン ディストリクト,
ハイ シャ インダストリアル パーク, シンフワ アヴェニュー (セクション 2), ナンバー
6 6 6

(72)発明者 ウー, ヨンヨン

中華人民共和国, シチュアン 6 1 1 1 3 8, チェンドウ, ウェンジャン ディストリクト,
ハイ シャ インダストリアル パーク, シンフワ アヴェニュー (セクション 2), ナンバー
6 6 6

(72)発明者 イン, ウエイ

中華人民共和国, シチュアン 6 1 1 1 3 8, チェンドウ, ウェンジャン ディストリクト,
ハイ シャ インダストリアル パーク, シンフワ アヴェニュー (セクション 2), ナンバー
6 6 6

(72)発明者 ワン, リチュン

中華人民共和国, シチュアン 6 1 1 1 3 8, チェンドウ, ウェンジャン ディストリクト,
ハイ シャ インダストリアル パーク, シンフワ アヴェニュー (セクション 2), ナンバー
6 6 6

(72)発明者 ワン, ジンイー

中華人民共和国, シチュアン 6 1 1 1 3 8, チェンドウ, ウェンジャン ディストリクト,
ハイ シャ インダストリアル パーク, シンフワ アヴェニュー (セクション 2), ナンバー
6 6 6

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特表 2 0 1 4 - 5 0 0 3 1 9 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 3 3 7 2 2 (J P , A)

特表 2 0 1 8 - 5 0 0 3 0 5 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 9 7 9 5 (W O , A 1)

中国特許出願公開第 1 0 4 0 4 5 6 3 5 (C N , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4

C 0 7 D 4 1 7 / 1 4

C 0 7 D 4 5 1 / 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5

A 6 1 K 9 / 2 0

A 6 1 K 9 / 4 8

A 6 1 K 9 / 1 4

A 6 1 K 9 / 1 2

A 6 1 K 9 / 0 6

A 6 1 K 9 / 7 0

A 6 1 K 9 / 0 2

A 6 1 K 9 / 0 8

A 6 1 K 9 / 1 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 3 / 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 6

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)