

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6924765号
(P6924765)

(45) 発行日 令和3年8月25日 (2021.8.25)

(24) 登録日 令和3年8月4日 (2021.8.4)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 J 9/00 (2006.01)	C O 7 J 9/00
C O 7 J 43/00 (2006.01)	C O 7 J 43/00 C S P
C O 7 J 33/00 (2006.01)	C O 7 J 33/00
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14
請求項の数 17 (全 86 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2018-539427 (P2018-539427)	(73) 特許権者	516089784
(86) (22) 出願日	平成29年1月25日 (2017.1.25)		チア タイ ティエンチン ファーマシュー
(65) 公表番号	特表2019-503392 (P2019-503392A)		ーティカル グループ カンパニー リミ
(43) 公表日	平成31年2月7日 (2019.2.7)		テッド
(86) 国際出願番号	PCT/CN2017/072567		Chia Tai Tianqing P
(87) 国際公開番号	W02017/129125		harmaceutical Group
(87) 国際公開日	平成29年8月3日 (2017.8.3)		Co., Ltd.
審査請求日	令和1年12月17日 (2019.12.17)		中華人民共和国222062江蘇省連雲港
(31) 優先権主張番号	201610061293.3		市郁州南路369号
(32) 優先日	平成28年1月28日 (2016.1.28)		No. 369 Yuzhou South
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		Rd., Lianyungang, Ji
(31) 優先権主張番号	201610331759.7		angsu 222062 China
(32) 優先日	平成28年5月18日 (2016.5.18)	(74) 代理人	110001508
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		特許業務法人 津国
		最終頁に続く	

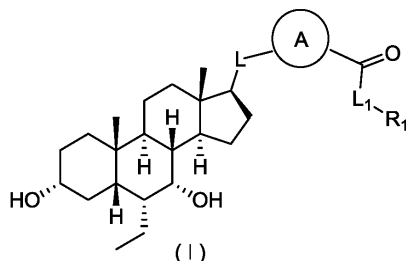
(54) 【発明の名称】 ステロイド誘導体 F X R 作動薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(式中、

環 A は、5～12 員のアリール、1～2 個のヘテロ原子を有する 5～12 員のヘテロアリール、1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の非芳香族複素環、又は 5～6 員のシクロアルキルから選択され、ここで、前記環 A は、任意に 1、2 又は 3 個の R_a で置換されており、又は、任意に 1、2 又は 3 個のオキソ基で置換されており、前記ヘテロ原子は、N、O 又は S から選択され；

L は、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アル

キルアミノ、 C_{1-4} アルキル- $C(=O)NH-$ 、 C_{2-4} アルケニル、又は C_{1-3} アルキル- $O-C_{1-3}$ アルキルから選択され、ここで、前記 L は、任意に 1、2 又は 3 個の R_b で置換されており；

L_1 は、O、 $N(R_d)$ 、 $N(R_d)S(=O)_2$ 、又は $N(R_d)S(=O)$ から選択され；

R_1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、5～6 員のアリール、4～6 員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル、又は 3～6 員のヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、5～6 員のアリール、4～6 員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル、又は 3～6 員のヘテロシクロアルキルは、任意に 1、2 又は 3 個の R_c で置換されており、又は、任意に 1、2 又は 3 個のオキソ基で置換されており；

R_a 、 R_b 、 R_c 及び R_d は、それぞれ独立に、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $COOH$ 、 $S(=O)_2OH$ 、 C_{1-3} アルキルアミノ、N、 $N-\underline{ジ}$ (C_{1-3} アルキル) アミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ、又は C_{1-3} アルキルチオから選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキルアミノ、N、 $N-\underline{ジ}$ (C_{1-3} アルキル) アミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ又は C_{1-3} アルキルチオは、任意に 1、2 又は 3 個の R' で置換されており；

R' は、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、CN、 $COOH$ 、Me、Et、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3O 、 CH_3S 、 $NH(CH_3)$ 、又は $N(CH_3)_2$ から選択される）

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

R_a 、 R_b 、 R_c 及び R_d が、それぞれ独立に、H、F、Cl、Br、I、 $COOH$ 、 $S(=O)_2OH$ 、Me、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、Et、OMe、 $NH(CH_3)$ 、又は $N(CH_3)_2$ から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

環 A が、フェニル、ピリジル、2 (1H) - ケトピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ビシクロ [1. 1. 1] ペンチル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [d] イソオキサゾリル、インダゾリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、1H-ピロロ [2, 3-B] ピリジル、インドリジニル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾチエニルから選択され、

ここで、前記環 A は、任意に 1、2 又は 3 個の R_a で置換される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

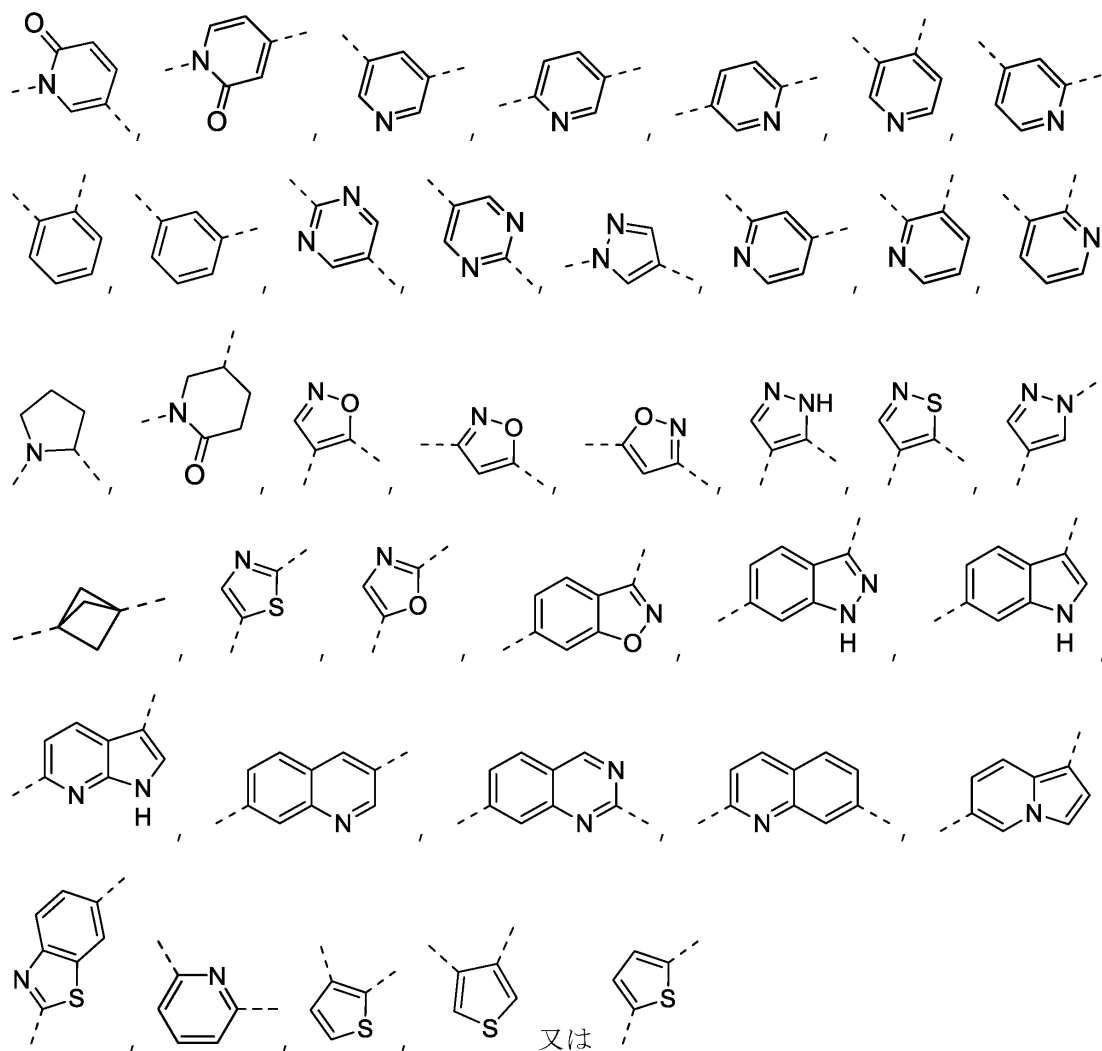
環 A が、

10

20

30

【化 2】



10

20

30

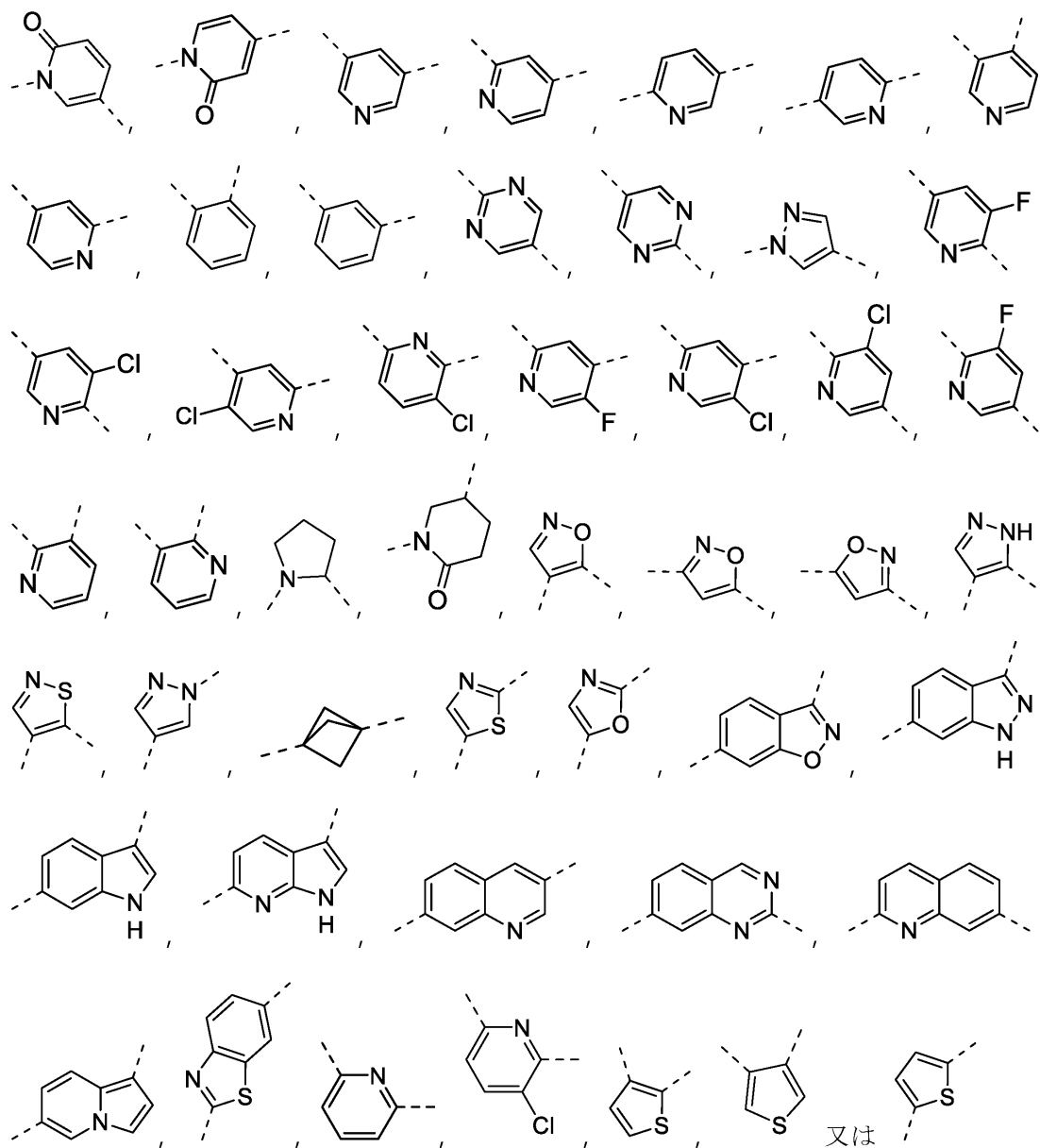
から選択され、

ここで、前記環 A は、任意に 1、2 又は 3 個の R_a で置換される、請求項 3 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

環 A が、

【化 3】

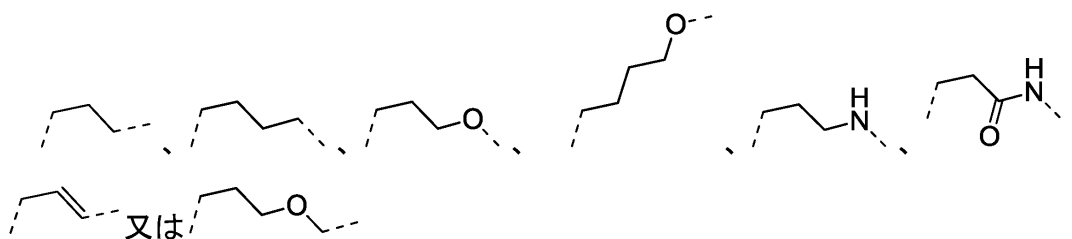


から選択される、請求項 4 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

Lが、

【化 4】



から選択され、ここで、前記 L は、任意に 1、2 又は 3 個の R_b で置換される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

10

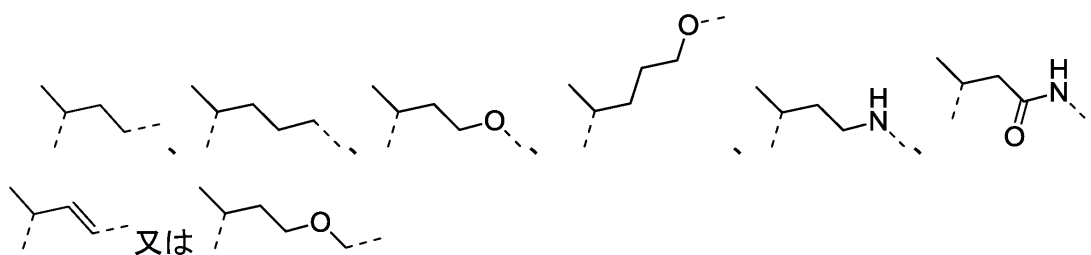
20

30

40

50

L が、
【化 5】

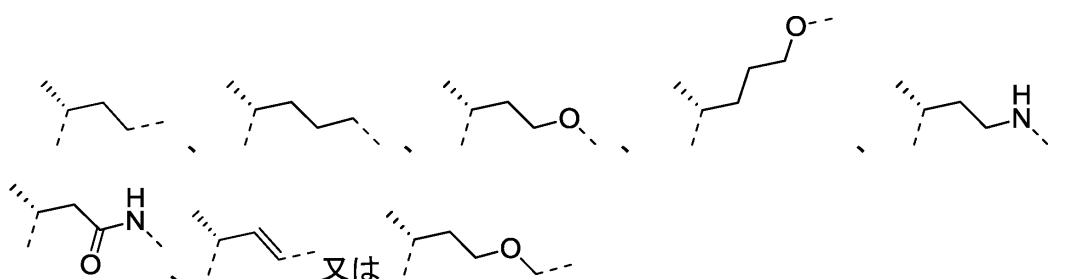


10

から選択される、請求項 6 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

L が、
【化 6】



20

から選択される、請求項 7 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

L_1 が、O、NH、 $NHS(=O)_2$ 又は $NHS(=O)$ から選択される、請求項 1 又は 8 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

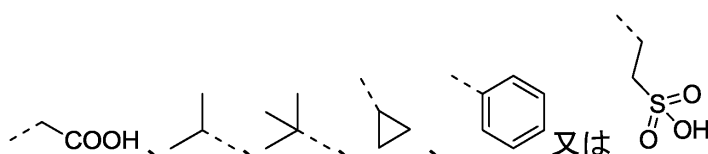
R_1 が、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、又はチエニルから選択され、

30

ここで、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、又はチエニルは、任意に 1、2 又は 3 個の R_c で置換されており、前記 R_c が上記で定義された通りである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

R_1 が、H、Me、
【化 7】

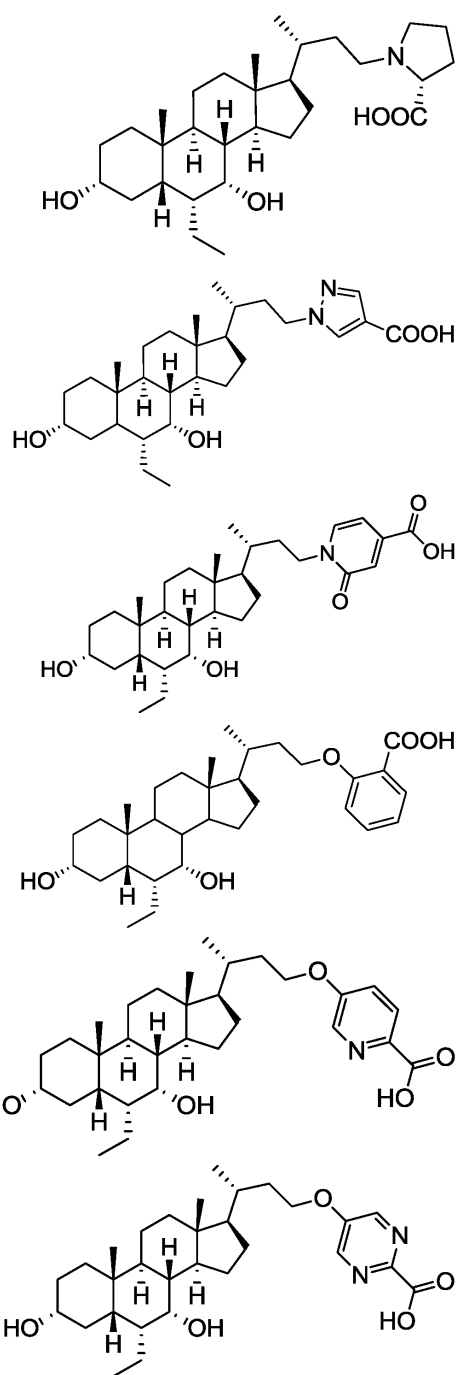
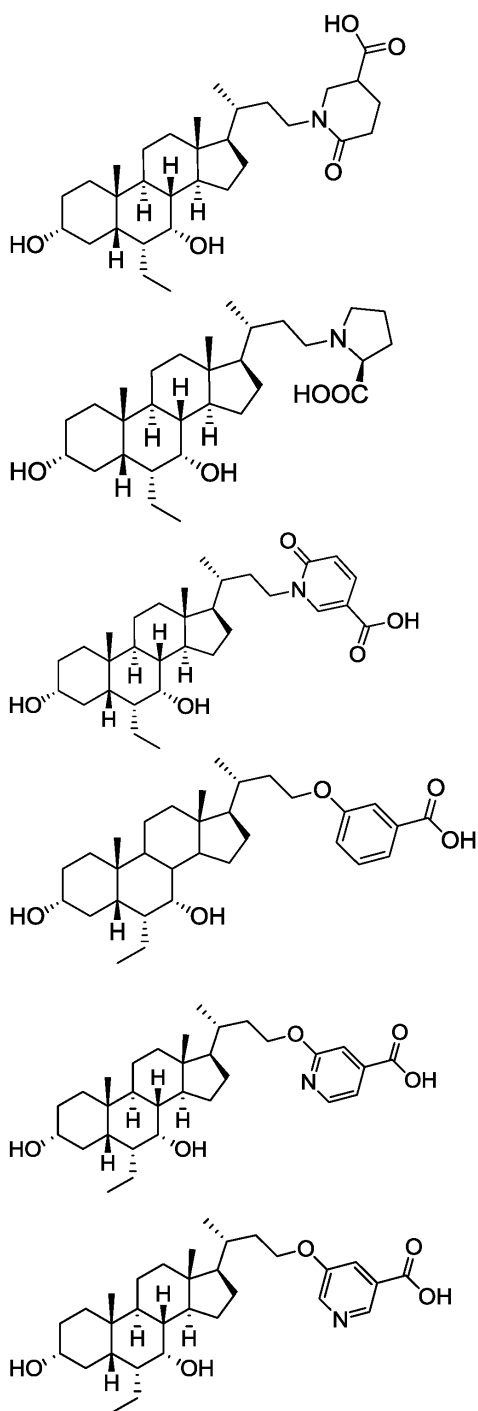


40

から選択される、請求項 10 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

【化 8】

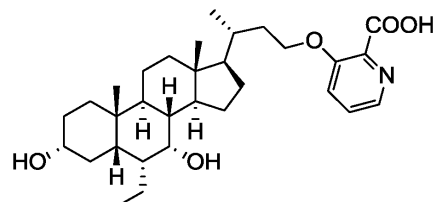
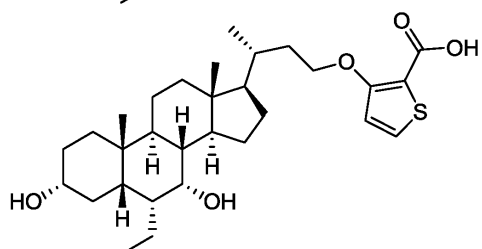
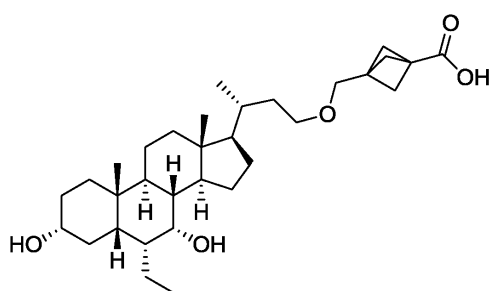
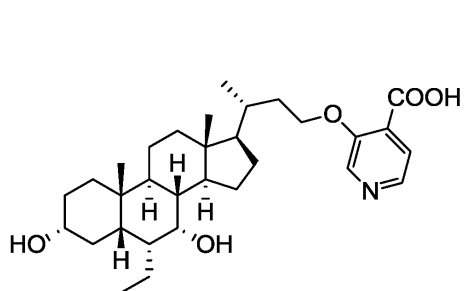


10

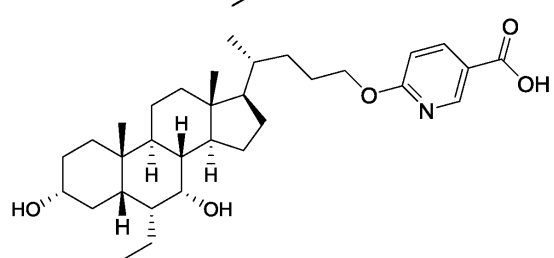
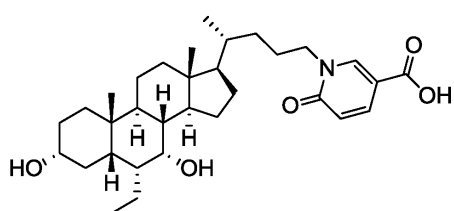
20

30

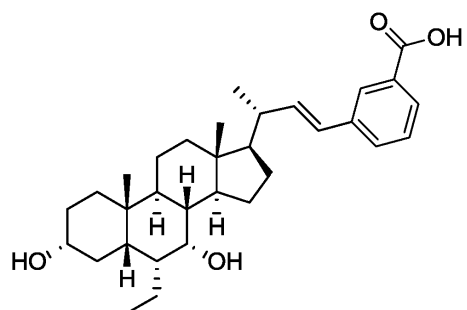
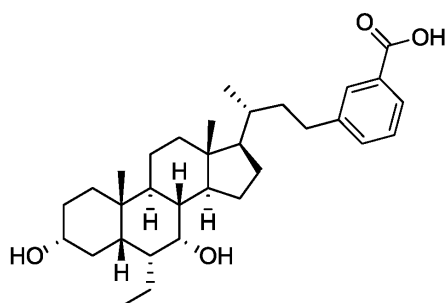
40



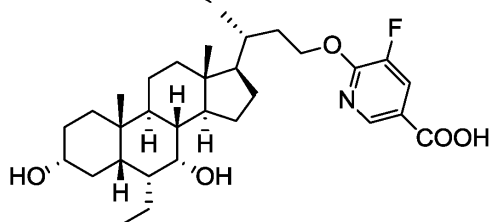
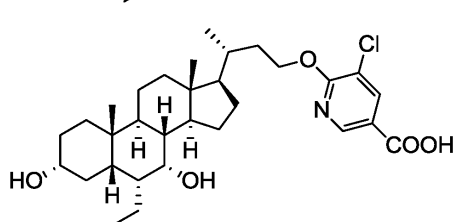
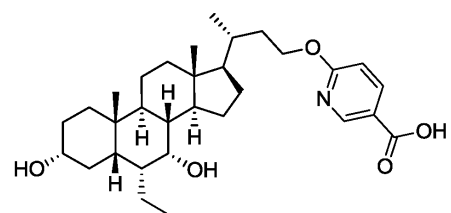
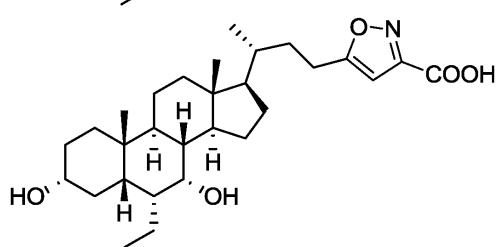
10



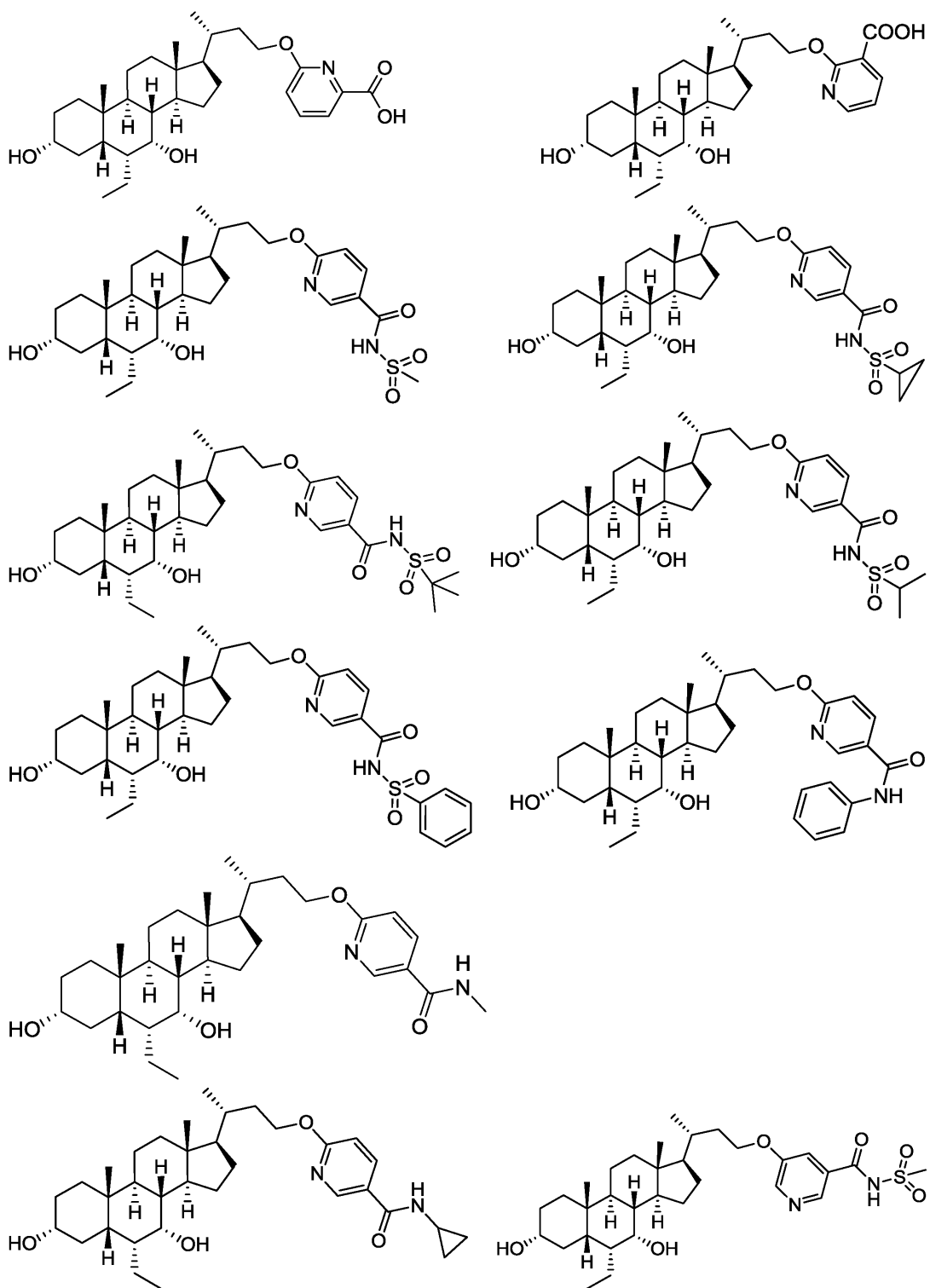
20



30



40

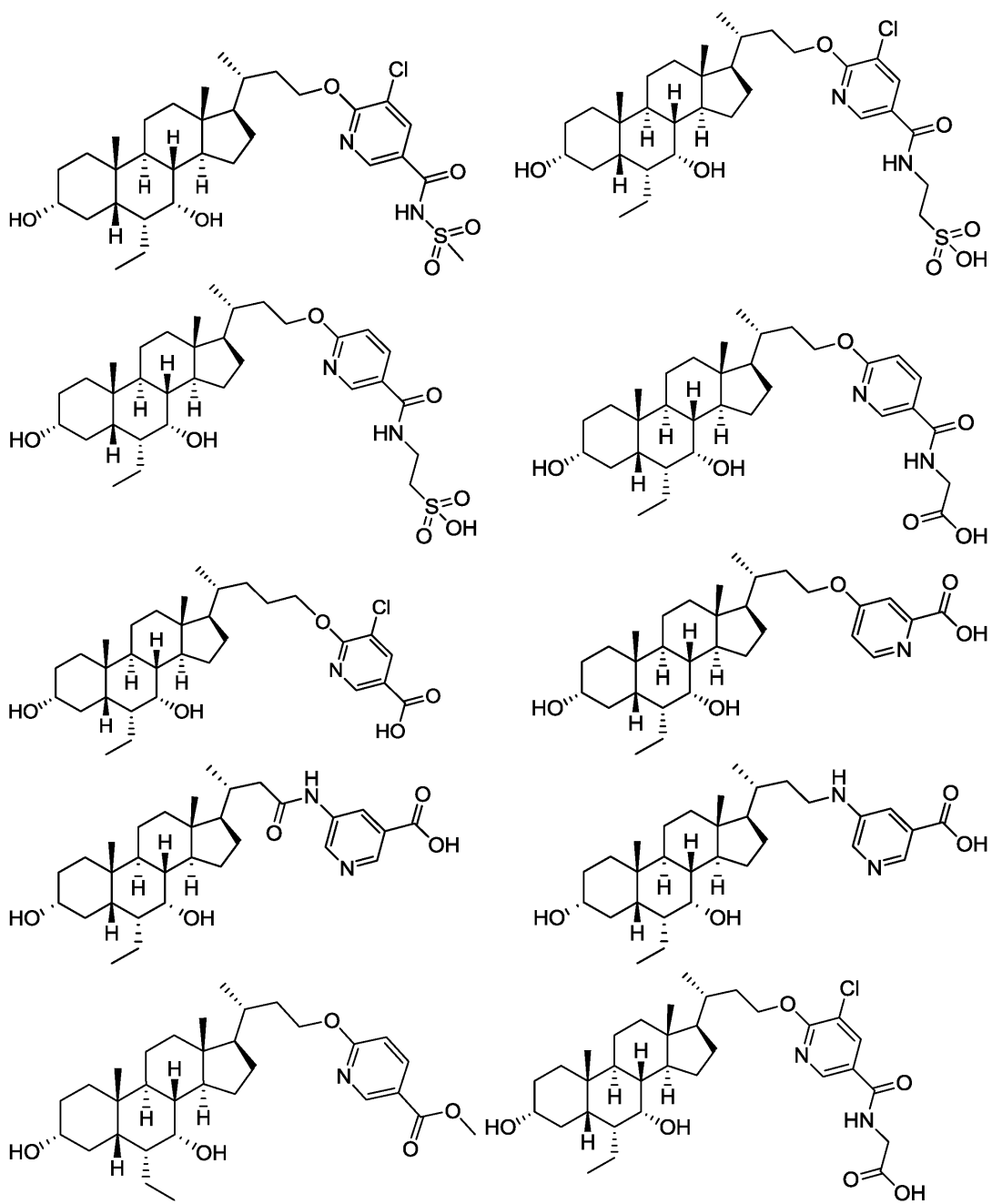


10

20

30

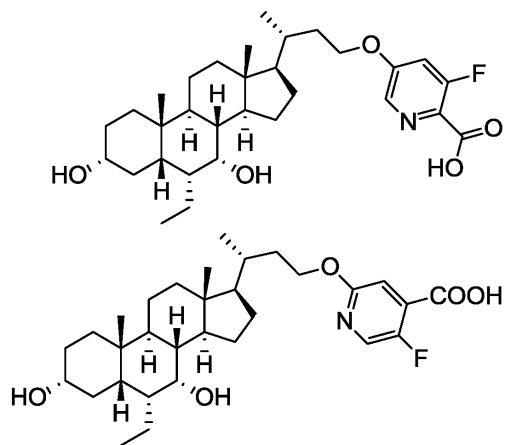
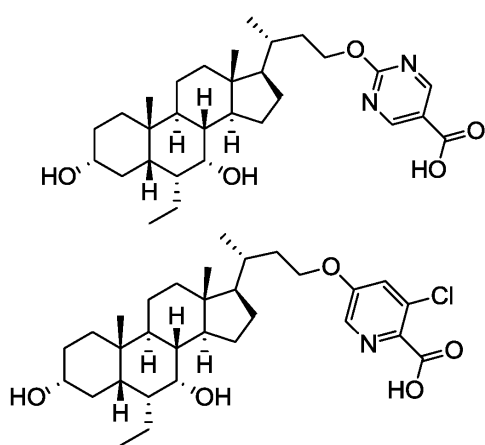
40



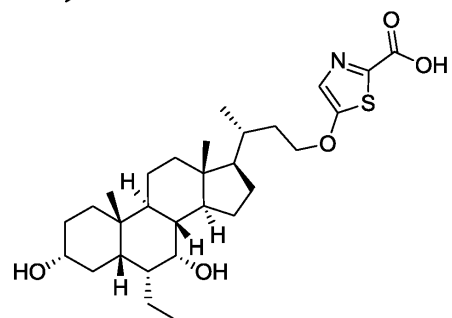
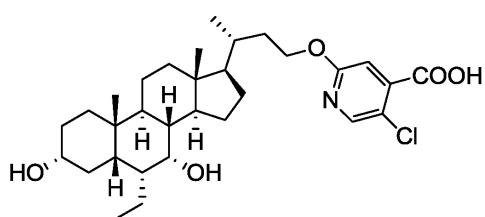
10

20

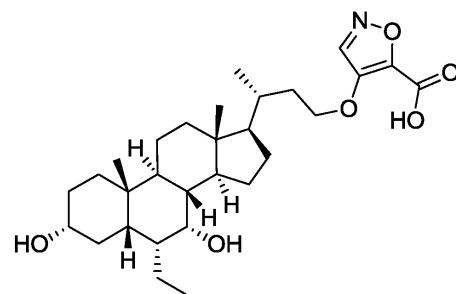
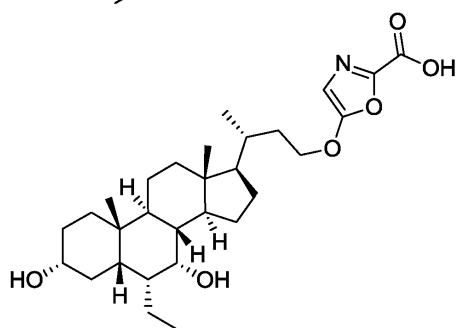
30



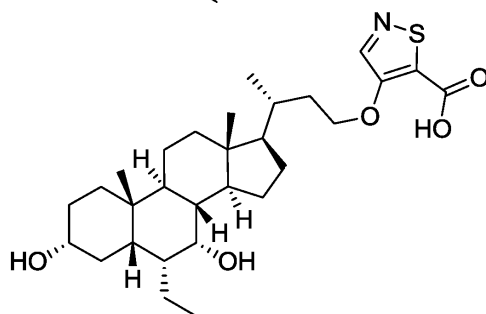
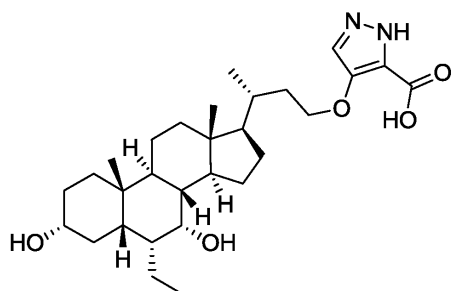
10

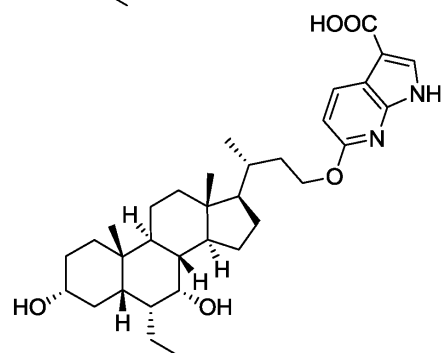
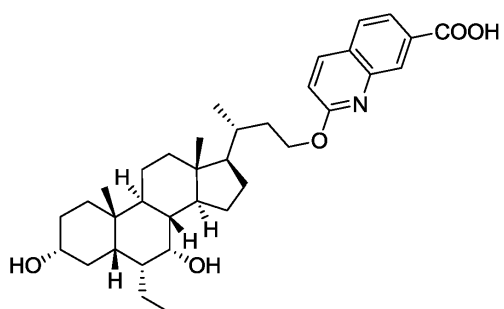
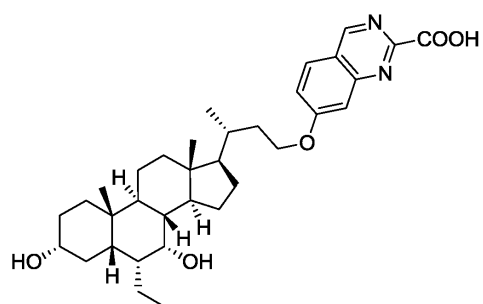
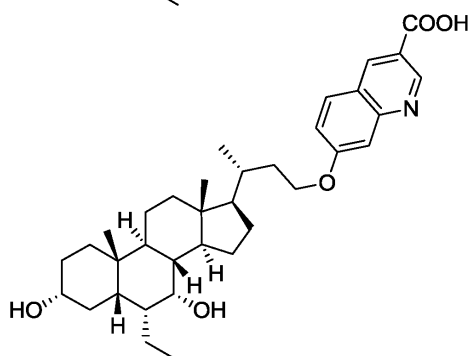
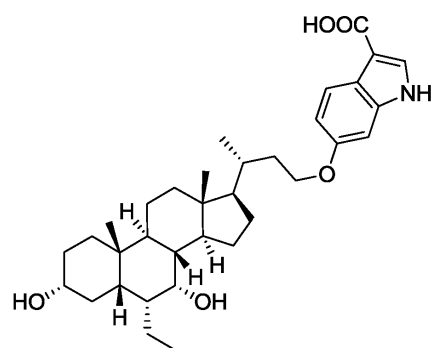
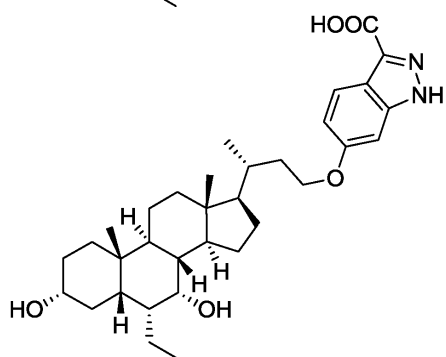
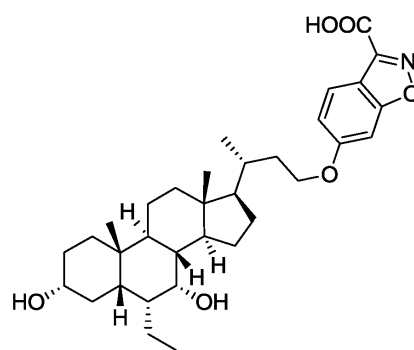
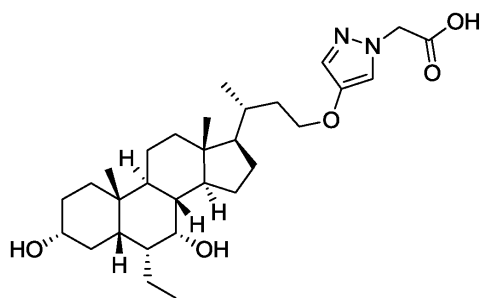


20



30

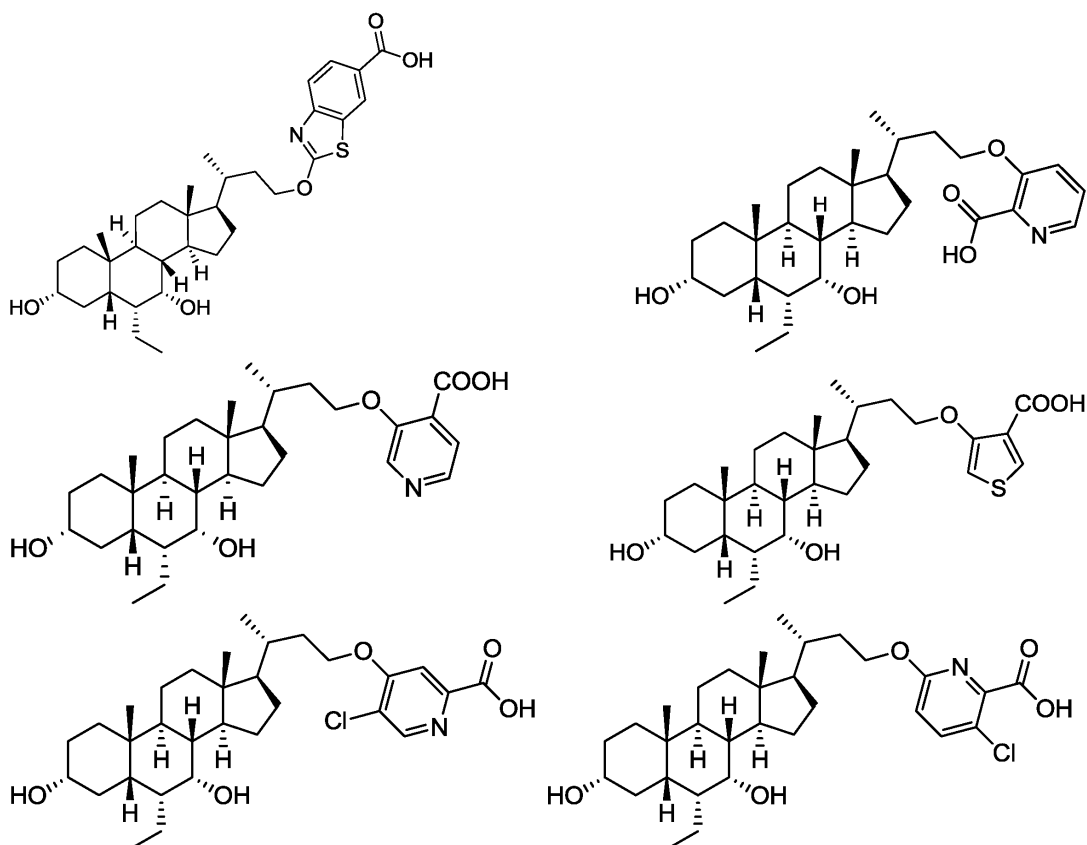




10

20

30



10

20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 3】

治療上有効量の請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

ファルネソイド X 受容体に関連する疾患を治療するための医薬の調製における、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩又は請求項 1 3 に記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項 1 5】

前記疾患が、慢性肝疾患、線維症、高コレステロール疾患、高トリグリセリド疾患又は心血管疾患から選択される、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、慢性肝疾患、C 型肝炎の感染、アルコール性肝疾患、肝線維症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、胆石、胆道閉鎖症、下部尿路症状と良性前立腺肥大症（BPH）、尿管結石、肥満、II 型糖尿病、アテローム性動脈硬化、動脈硬化症、又は高コレステロール血症若しくは高脂血症による肝機能障害を治療するための医薬の調製における、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩又は請求項 1 3 に記載の医薬組成物の使用。

40

【請求項 1 7】

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）又はアテローム性動脈硬化を治療するための医薬の調製における、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩又は請求項 1 3 に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式（I）で表される化合物、その互変異性体又は薬学的に許容されるその塩

50

、並びに、FXR関連疾患を治療するための薬物の調製におけるその応用に関する。

【背景技術】

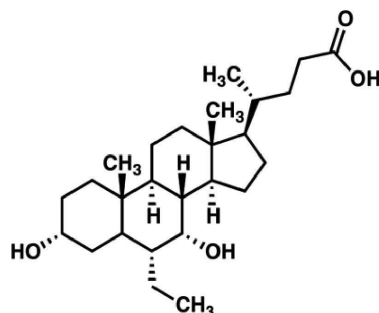
【0002】

ファルネソイドX受容体(FXR)は、最初にラット肝臓cDNAライブラリーから認定された核内孤児受容体(BM. Formanら、Cell 81:687-693(1995))の一つの種類であり、昆虫の脱皮ホルモン受容体と密接に関係している。FXRは、ステロイド、レチノイド及び甲状腺ホルモンの受容体を含むリガンド活性化転写因子の核内受容体クラスのメンバーである(DJ. Mangelsdorfら、Cell 83:841-850(1995))。ノーザン解析及びインサイチュア分析では、FXRは、肝臓、腸、腎臓、副腎において大量に発現している(BM. Formanら、Cell 81:687-693(1995)、及びW. Seolら、Mol. Endocrinol. 9:72-85(1995))ことを示している。FXRは、9-シス型レチノイン酸受容体(RXR)とヘテロダイマーを形成してDNAと結合する。FXR/RXRヘテロダイマーは、AG(G/T)TCAの核内受容体二量体のハーフサイトを共有するものからなる成分と優先に結合し、リバーズリピートを形成し、単一のヌクレオシドより分離される(IR-1モチーフ)(BM. Formanら、Cell 81:687-693(1995))。しかし、これらの化合物は、マウスFXR及びヒトFXRを活性化できず、内在性FXRリガンドの自然な性はまだ確定されていない。いくつかの自然発生の胆汁酸は、生理濃度の下で結合し、FXRを活性化させる(PCTWO 00/37077、2000年6月29日出版))。このように、FXRリガンドとしての胆汁酸は、ケノデオキシコール酸(CDCA)、デオキシコール酸(DCA)、リトコール酸(LCA)と、これらの胆汁酸のタウリン及びアミノ酢酸との共役物を含む。

【0003】

WO-2005082925は、FXR関連疾患を治療するための薬物の調製におけるINT747の応用を開示した。

【化1】

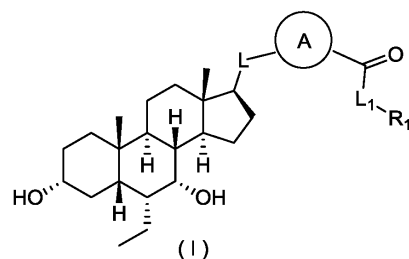


【発明の概要】

【0004】

本発明の目的は、式(I)

【化2】



(式中、

環Aは、5～12員のアリール、1～2個のヘテロ原子を有する5～12員のヘテロアリール、1～2個のヘテロ原子を有する5～6員の非芳香族複素環、又は5～6員のシクロアルキルから選択され、ここで、前記環Aは、任意に1、2又は3個のR_aで置換されており、又は、任意に1、2又は3個のオキシ基で置換されており、前記ヘテロ原子はN、O又はSから選択され；

Lは、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ヘテロアルキル又は C_{2-8} アルケニルから選択され、ここで、前記Lは、任意に1、2又は3個の R_b で置換されており、又は、任意に1、2又は3個のオキシ基で置換されており；

L_1 は、O、 $N(R_d)$ 、 $N(R_d)S(=O)_2$ 又は $N(R_d)S(=O)$ から選択され；

R_1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、5～6員のアリール、4～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル又は3～6員のヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、5～6員のアリール、4～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル又は3～6員のヘテロシクロアルキルは、任意に1、2又は3個の R_c で置換されており、又は、任意に1、2又は3個のオキシ基で置換されており；

R_a 、 R_b 、 R_c 及び R_d は、それぞれ独立に、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $COOH$ 、 $S(=O)_2OH$ 、 C_{1-3} アルキルアミノ、N,N-ビス(C_{1-3} アルキル)アミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ又は C_{1-3} アルキルチオから選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキルアミノ、N,N-ビス(C_{1-3} アルキル)アミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ又は C_{1-3} アルキルチオは、任意に1、2又は3個の R' で置換されており；

R' は、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、CN、 $COOH$ 、Me、Et、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3O 、 CH_3S 、 $NH(CH_3)$ 、又は $N(CH_3)_2$ より選択される)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供することである。

【0005】

本発明の一部実施形態では、式(I)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記 R_a 、 R_b 、 R_c 及び R_d は、それぞれ独立に、H、F、Cl、Br、I、 $COOH$ 、 $S(=O)_2OH$ 、Me、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、Et、OMe、 $NH(CH_3)$ 、又は $N(CH_3)_2$ から選択される。

【0006】

本発明の一部実施形態では、式(I)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記環Aは、フェニル、ピリジル、2(1H)-ケトピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、インダゾリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、1H-ピロロ[2,3-B]ピリジル、インドリジニル、ベンゾチアゾリル又はベンゾチエニルから選択され、ここで、前記環Aは、任意に1、2又は3個の R_a で置換される。

【0007】

本発明の一部実施形態では、式(I)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記環Aは、

10

20

30

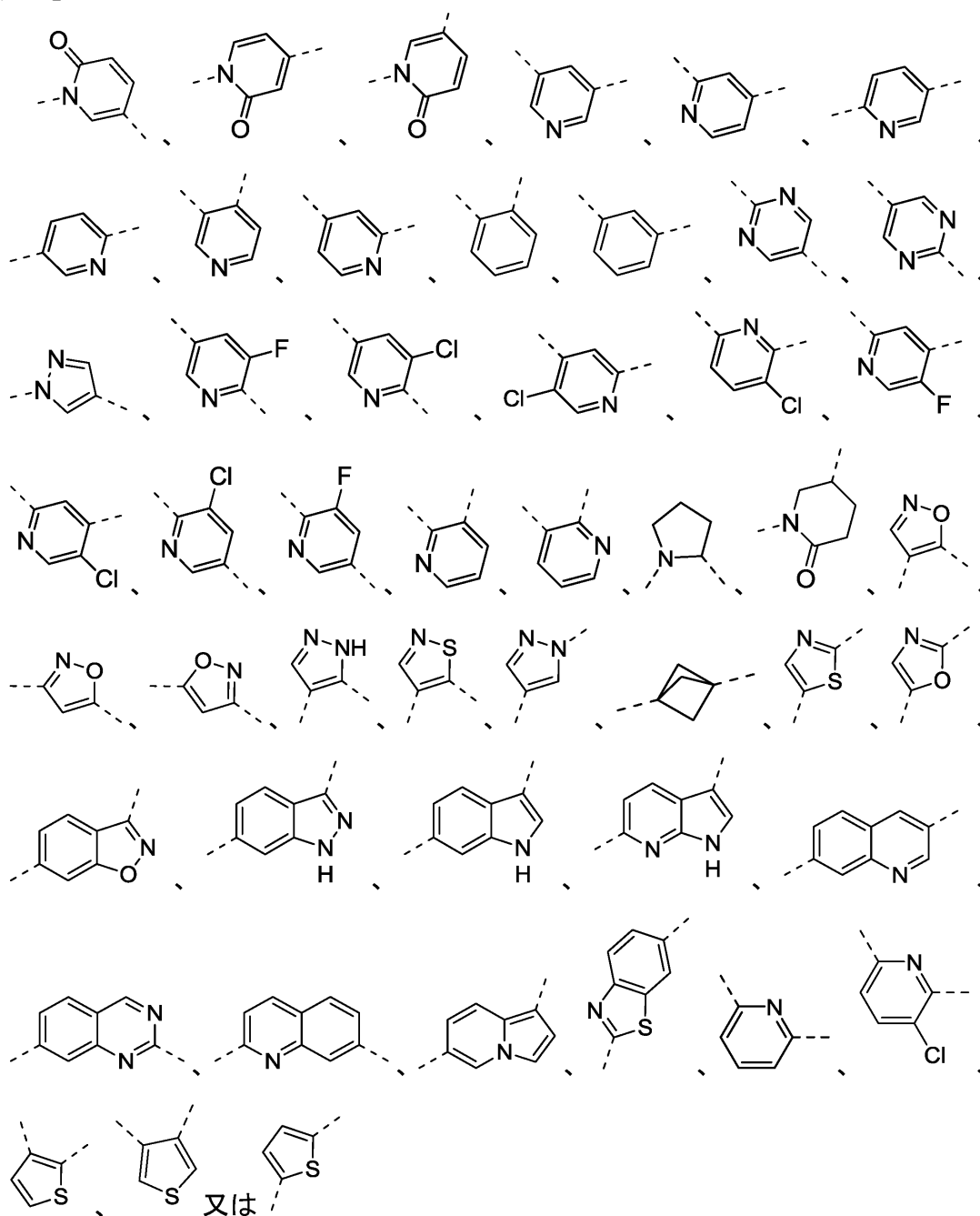
The figure displays 20 chemical structures of heterocyclic compounds, arranged in four rows of five. Each structure is shown with dashed lines indicating its connectivity to other molecules in a polymer network. The structures include:

- Row 1: 2-pyridone, 4-pyridone, 3-pyridone, 2-pyridine, 4-pyridine, 3-pyridine, and 2-pyridine.
- Row 2: 2-pyridine, 3-pyridine, 4-pyridine, 2-pyridine, 3-pyridine, 4-pyridine, and 2-pyridine.
- Row 3: 2-pyridine, 3-pyridine, 4-pyridine, 2-pyridine, 3-pyridine, 4-pyridine, and 2-pyridine.
- Row 4: 2-pyridine, 3-pyridine, 4-pyridine, 2-pyridine, 3-pyridine, 4-pyridine, and 2-pyridine.

【 0 0 0 8 】

本発明の一部実施形態では、式（I）で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記環Aは、

【化 4】



10

20

30

から選択される。

【0009】

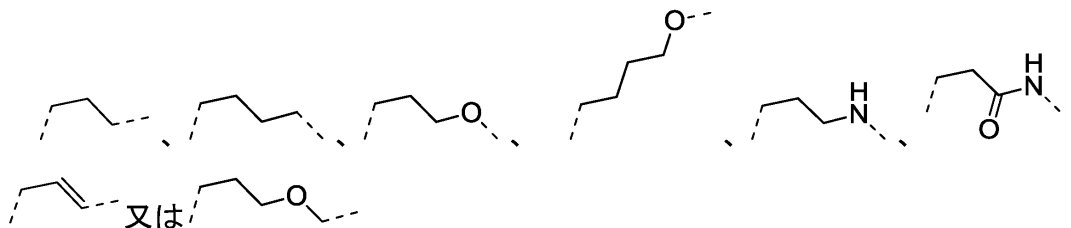
本発明の一部実施形態では、式（I）で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩
 において、前記Lは、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキル
 アミノ、C₁₋₄アルキル-C(=O)NH-、C₂₋₄アルキルアルケニル又はC₁₋₃アルキル-O-C₁₋₃ア
 ルキルから選択され、ここで、前記Lは、任意に1、2又は3個のR_bで置換される。

40

【0010】

本発明の一部実施形態では、式（I）で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩
 において、前記Lは、

【化 5】



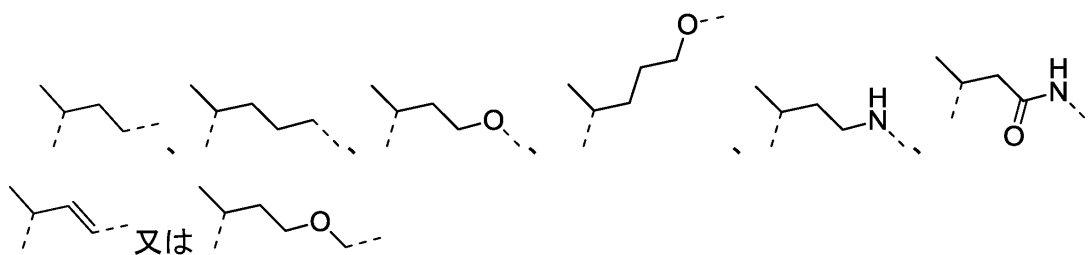
から選択され、ここで、前記Lは、任意に1、2又は3個のR_bで置換される。

10

【0011】

本発明の一部実施形態では、式（I）で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記Lは、

【化 6】



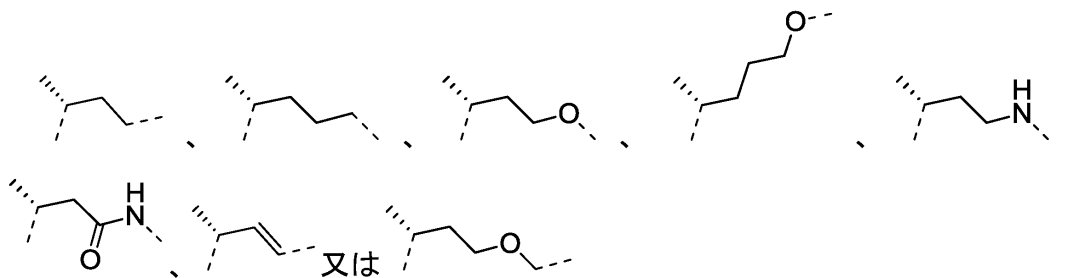
20

から選択される。

【0012】

本発明の一部実施形態では、式（I）で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記Lは、

【化 7】



30

から選択される。

【0013】

本発明の一部実施形態では、前記L₁は、O、NH、NHS(=O)₂とNHS(=O)から選択される。

40

【0014】

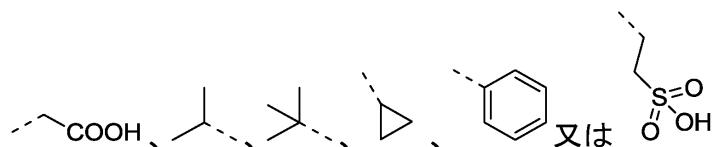
本発明の一部実施形態では、式（I）で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記R₁は、H、C₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル又はチエニルから選択され、ここで、前記C₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル又はチエニルは、任意に1、2又は3個のR_cで置換されており、前記R_cが上記で定義された通りである。

【0015】

50

本発明の一部実施形態では、式（I）で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記 R_1 は、H、Me、

【化8】

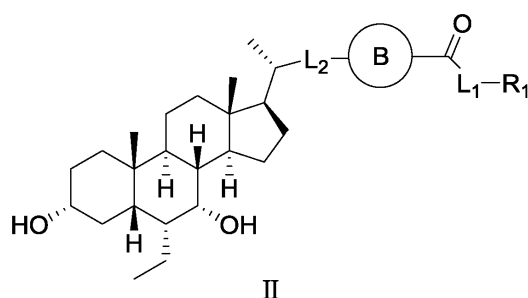


から選択される。

【0016】

好ましい実施形態として、式（I）で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩は、下記の式(II)

【化9】



II

（式中、

L_2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル又は C_{2-6} アルケニルから選択され；

環Bは、ベンゼン環、又は1～2個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環から選択され、ここで、前記ヘテロ原子は、N、O又はSから選択され；

前記環Bは、任意に1、2又は3個の R_2 で置換され、又は、任意に1個のオキシ基で置換されており；前記 R_2 は、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、 $S(=O)_2OH$ 、 C_{1-3} アルキルアミノ、N,N-ビス(C_{1-3} アルキル)アミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ又は C_{1-3} アルキルチオから選択され；

L_1 は、O、NH、 $NHS(=O)_2$ 又は $NHS(=O)$ から選択され；

R_1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、5～6員のアリール、4～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル又は3～6員のヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、5～6員のアリール、4～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル又は3～6員のヘテロシクロアルキルは、任意に1、2又は3個の R_c で置換され、又は、任意に1、2又は3個のオキシ基で置換されており、前記 R_c は、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH又は $S(=O)_2OH$ から選択される）の化合物、又は薬学的に許容されるその塩から選択される。

【0017】

本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、 L_2 は、 $-(CH_2)_{1-6}-$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-X-(CH_2)_{0-4}-$ 又は $-(CH_2)_{0-4}-Y-(CH_2)_{0-4}-$ から選択され、ここで、前記Xは、NH、O又はSから選択され、前記Yは $-CH=CH-$ であり、また、 L_2 鎖の長さは1～6であり、好ましくは2～4であることを要する。

【0018】

本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、 L_2 は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2S-$ から選択され；好ましくは、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 又は $-CH_2CH_2NH-$ から選択される。

【0019】

本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、環Bは、ベンゼン環、N、O又はS原子を1~2個を含む5員のヘテロアリール環、又はN原子を1~2個を含む6員のヘテロアリール環から選択され、ここで、前記環Bは、任意に1、2又は3個の R_2 で置換され、又は、任意に1つオキシ基で置換されており、前記 R_2 が上記で定義された通りである。

【0020】

本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、環Bは、ベンゼン環、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルから選択され、ここで、前記環Bは、任意に1、2又は3個の R_2 で置換され、又は、任意に1つオキシ基で置換されており、前記 R_2 が上記で定義された通りである。

10

【0021】

本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記環Bは、任意に1つの R_2 で置換され、又は、任意に1つオキシ基で置換されており、前記 R_2 は、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $COOH$ 又は $S(=O)_2OH$ から選択され、好ましくはF、Cl又はBrである。

【0022】

本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記 R_2 が置換される又はオキシ基で置換される位置は、環B上の L_2 に対するオルト位(α 位)である。

20

【0023】

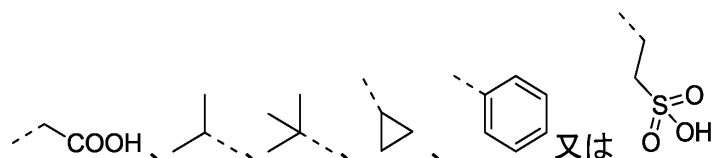
本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記 R_1 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル又はチエニルから選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル又はチエニルは、任意に1、2又は3個の R_c で置換されており、前記 R_c が上記で定義された通りである。

【0024】

本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記 R_1 は、H、Me、

30

【化10】



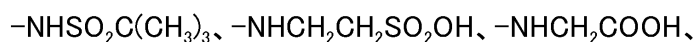
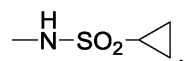
から選択される。

40

【0025】

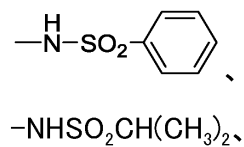
本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、構造の断片 L_1-R_1 は、 $-OH$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、

【化11】

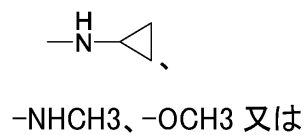


50

【化 1 2】

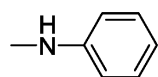


【化 1 3】



10

【化 1 4】



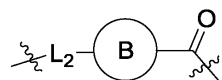
から選択される。

【0 0 2 6】

20

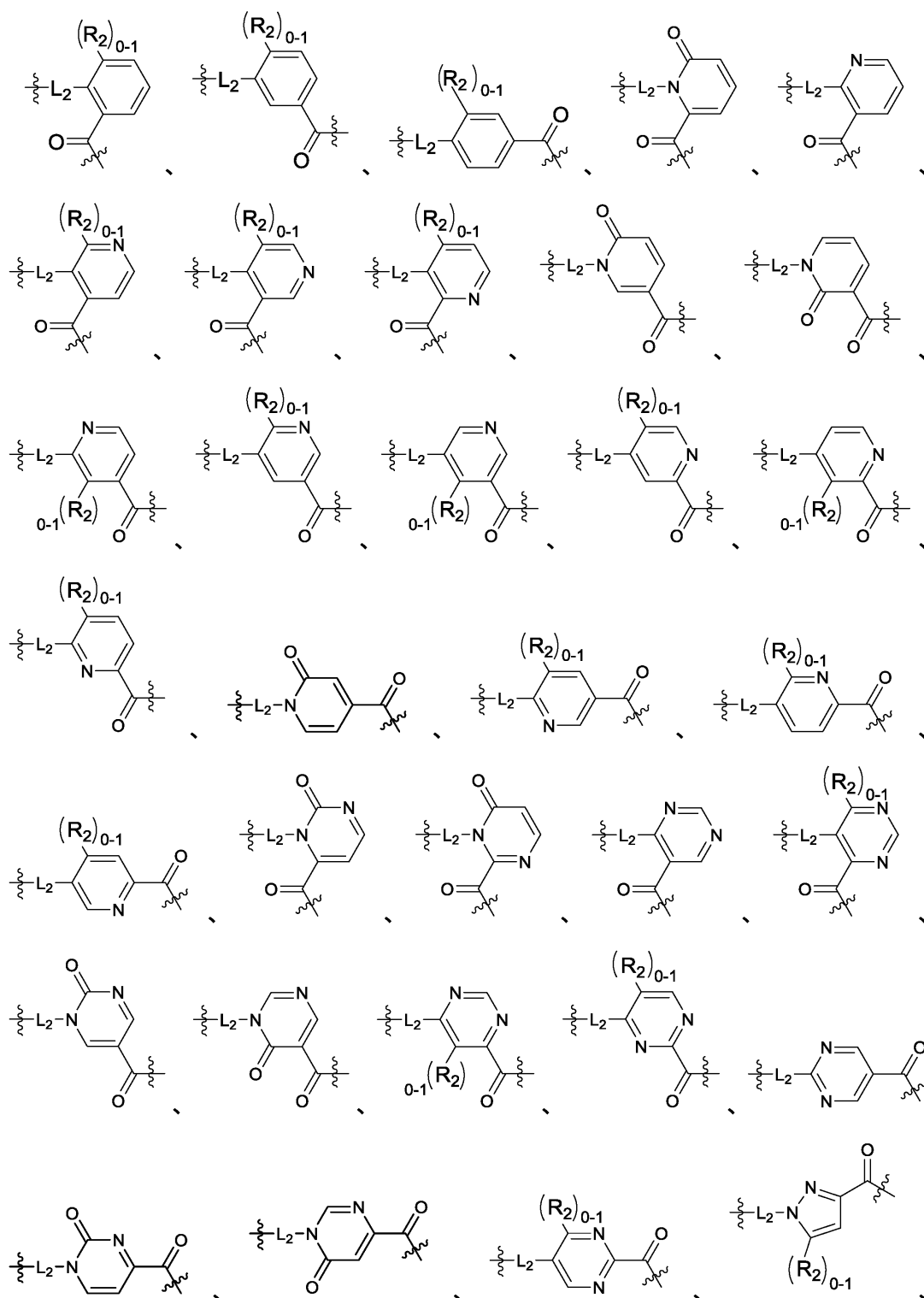
本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、構造の断片

【化 1 5】



は、

【化 1 6】

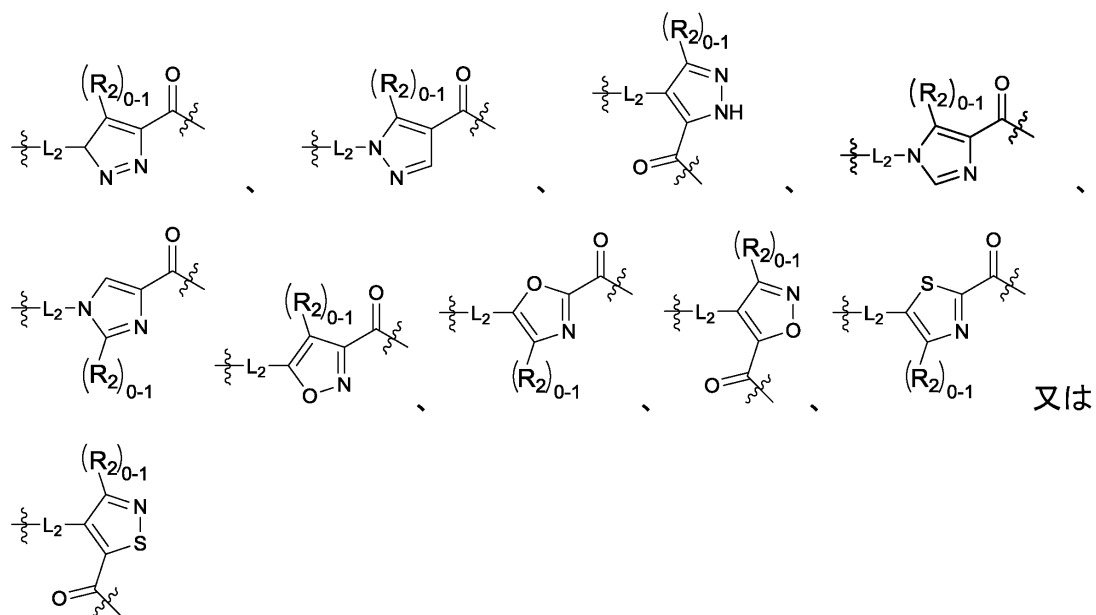


10

20

30

40



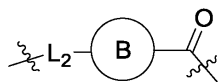
から選択され、ここで、前記 L_2 と R_2 は上記で定義された通りである。

【0027】

20

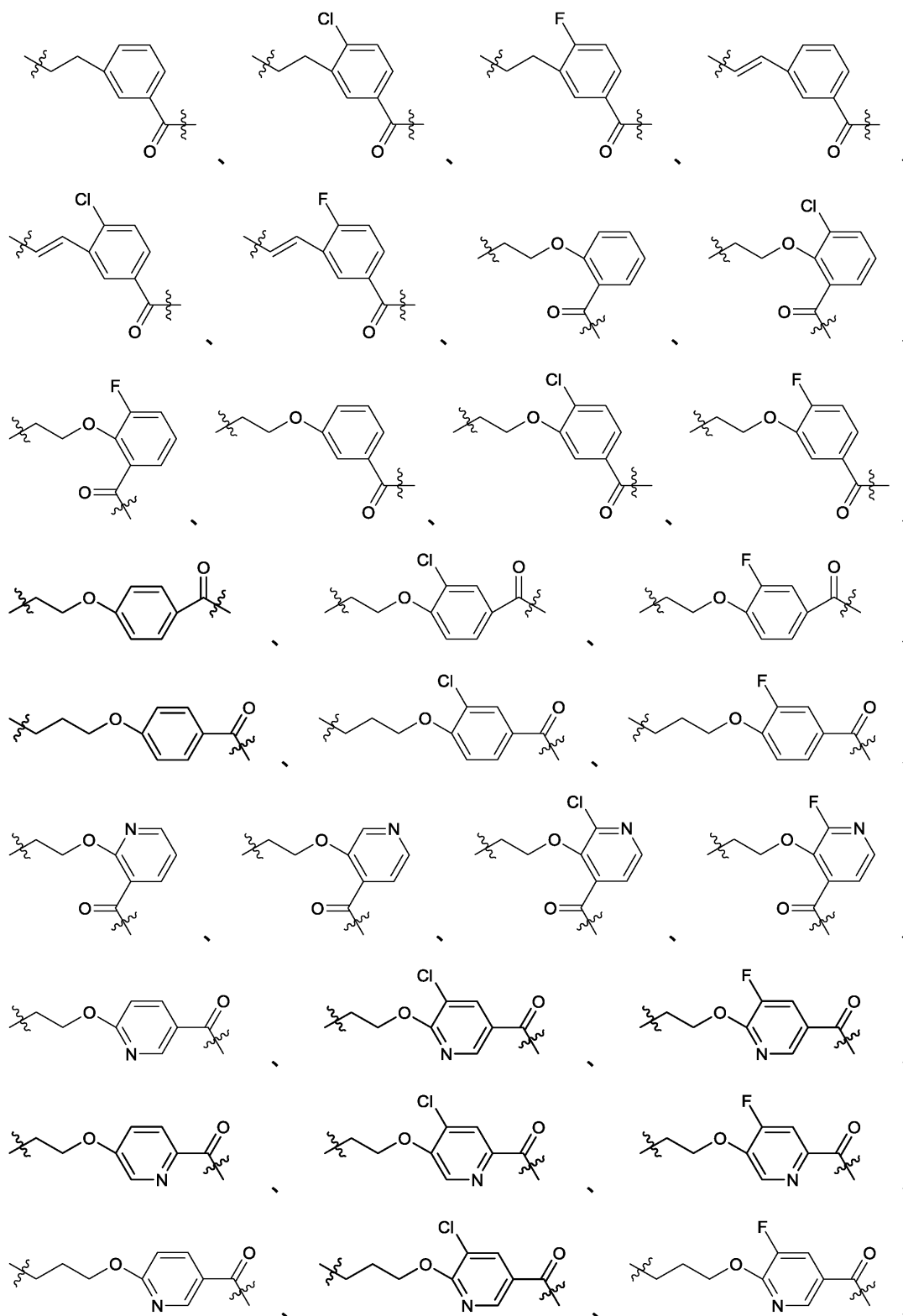
本発明の一部実施形態では、式(II)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、構造の断片

【化17】



は、

【化 1 8】

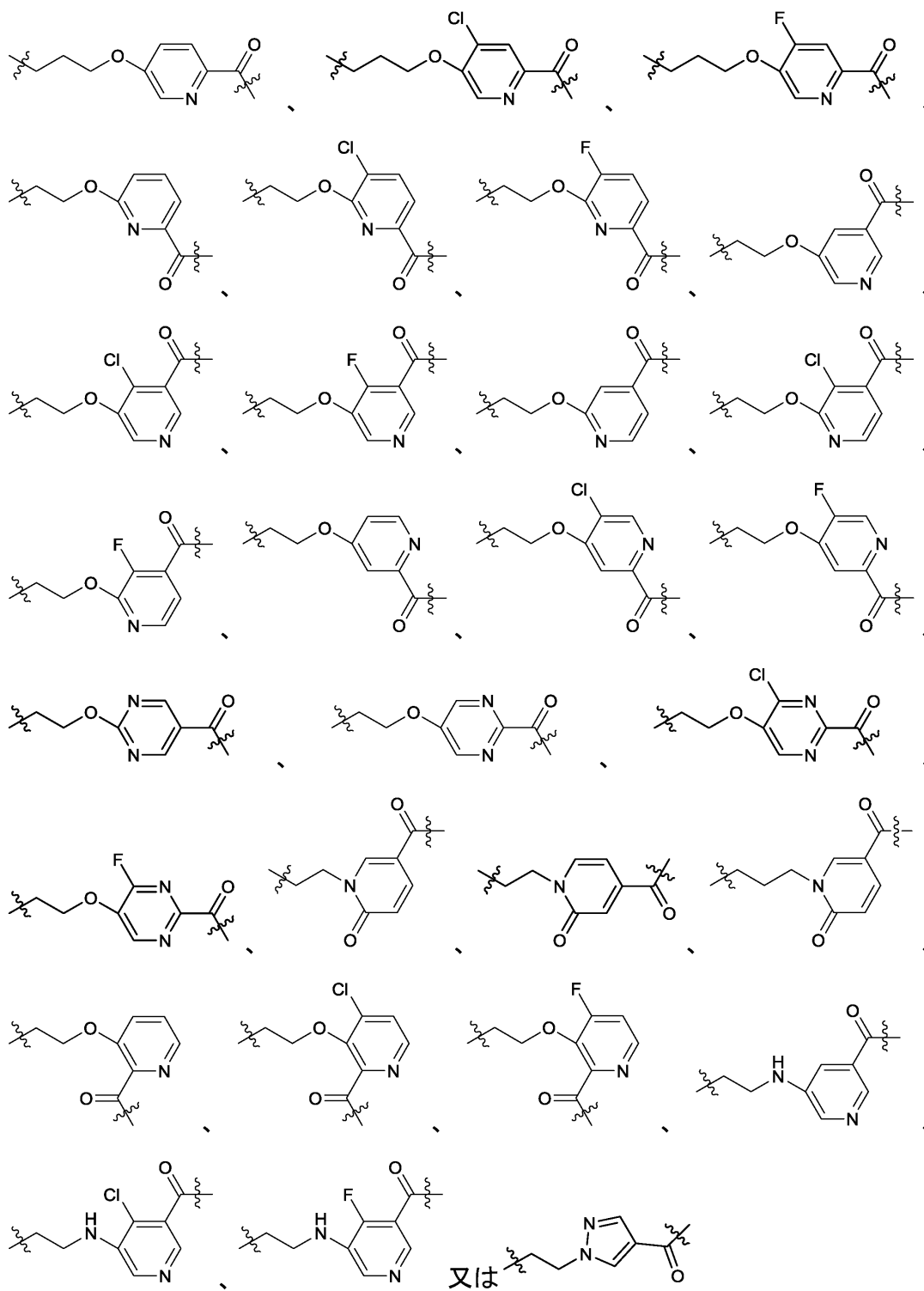


10

20

30

40



10

20

30

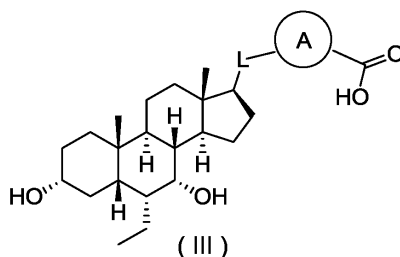
40

から選択される。

【0028】

本発明は、また、式(III)

【化 19】



10

(式中、

環Aは、任意に1、2又は3個のRで置換される5～12員のアリール、5～12員のヘテロアリール、又は5～6員の非芳香族複素環、5～6員のシクロアルキルから選択され；

Lは、任意に1、2又は3個のRで置換される C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{2-6} アルケニルから選択され；

RはF、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 であり、又は、Rは、任意に1、2又は3個のR'で置換される C_{1-3} アルキルアミノ、N,N-ビス(C_{1-3} アルキル)アミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ、 C_{1-3} アルキルチオから選択され；

R'は、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、CN、COOH、Me、Et、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3O 、 CH_3S 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ から選択され；

20

前記「ヘテロ」は、ヘテロ原子又はヘテロ原子団を示し、 $-C(=O)NH-$ 、N、 $-NH-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-S(=O)NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、N、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、と $-NHC(=O)NH-$ から選択され；

前記の任意の場合において、ヘテロ原子又はヘテロ原子団の数は1、2又は3から、それぞれ独立に選択される)
の化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0029】

本発明の一部実施形態では、式(III)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記Rは、F、Cl、Br、I、Me、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、Et、OMe、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ から選択される。

30

【0030】

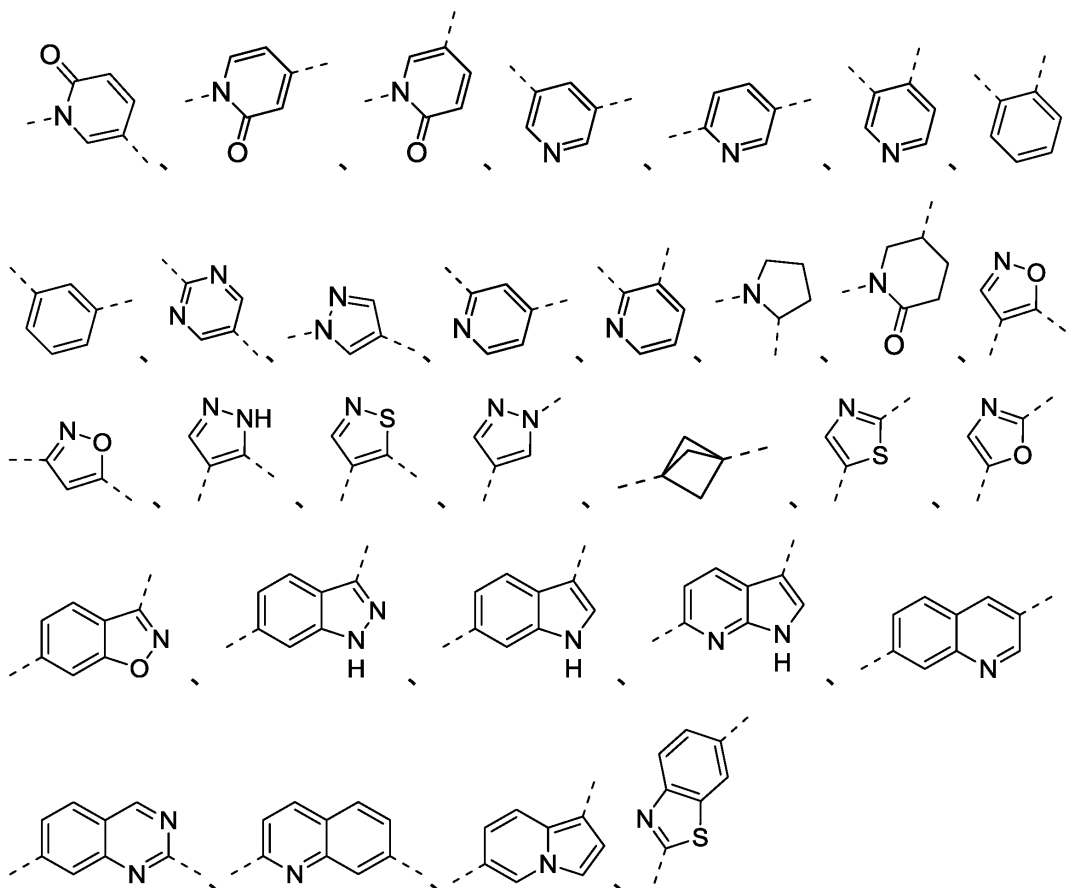
本発明の一部実施形態では、式(III)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記環Aは、任意に1、2又は3個のRで置換される以下の任意の基：フェニル、ピリジル、2(1H)-ケトピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、インダゾリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、1H-ピロロ[2,3-B]ピリジル、インドリジニル、ベンゾチアゾリル及びベンゾチエニルである。

【0031】

40

本発明の一部実施形態では、式(III)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記環Aは、任意に1、2又は3個のRで置換される以下の任意の基：

【化 2 0】



10

20

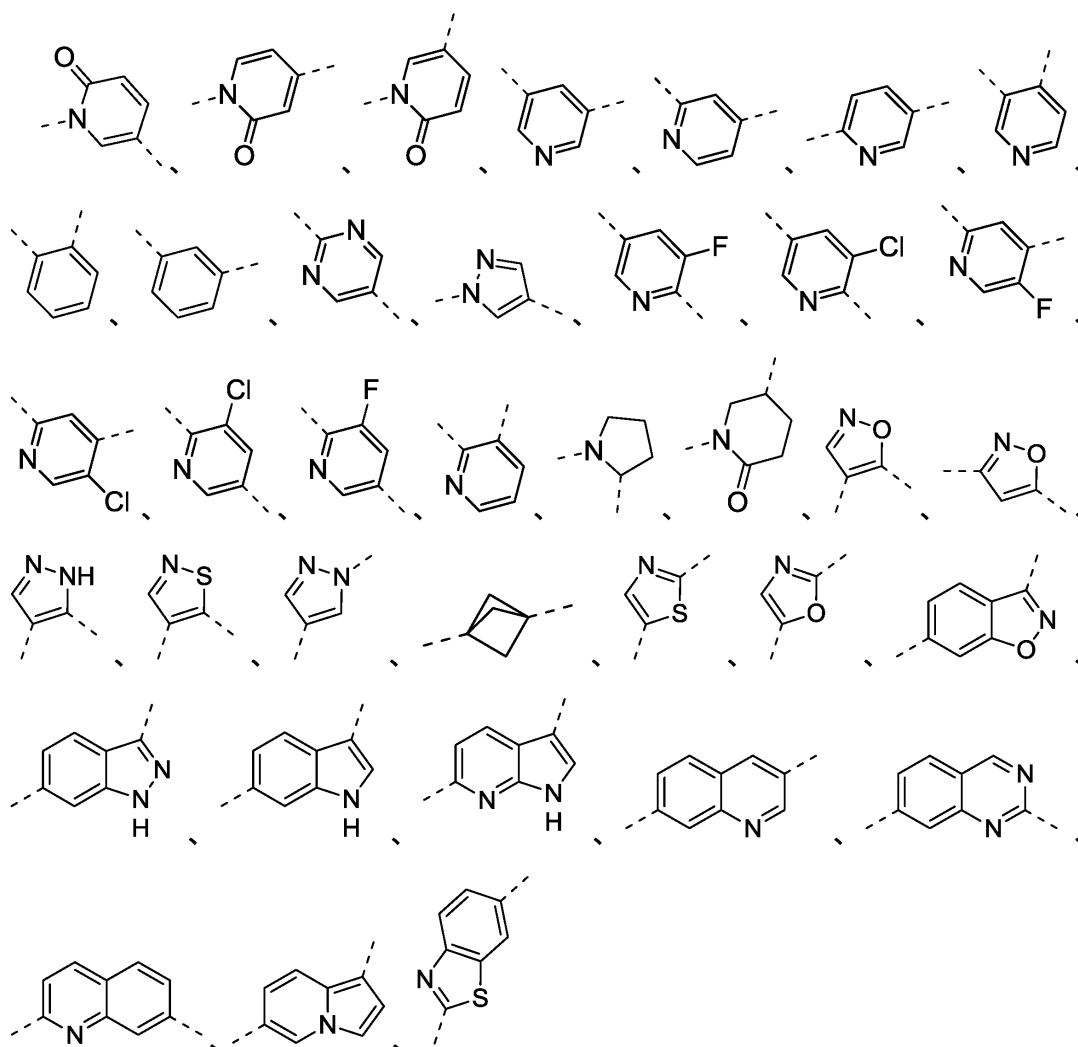
から選択される。

【 0 0 3 2 】

本発明の一部実施形態では、式(III)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記環Aは、

30

【化 2 1】



から選択される。

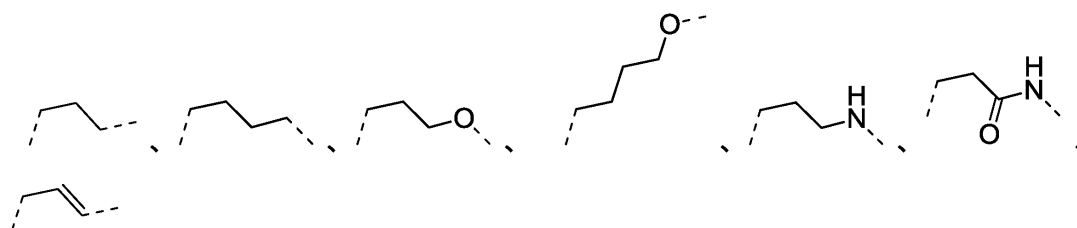
【 0 0 3 3 】

本発明の一部実施形態では、式(III)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記Lは、任意に1、2又は3個のRで置換される以下の任意の基： C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキル-C(=O)N H-、 C_{2-4} アルキルアルケニルから選択される。

【 0 0 3 4 】

本発明の一部実施形態では、式(III)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記Lは、任意に1、2又は3個のRで置換される以下の任意の基：

【化 2 2】

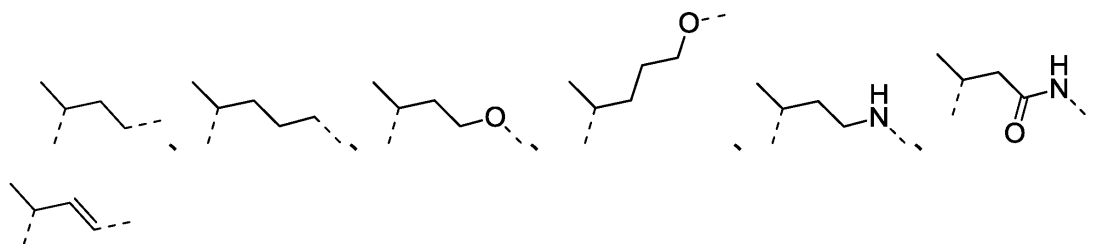


から選択される。

【 0 0 3 5 】

本発明の一部実施形態では、式(III)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記Lは、

【化 2 3】



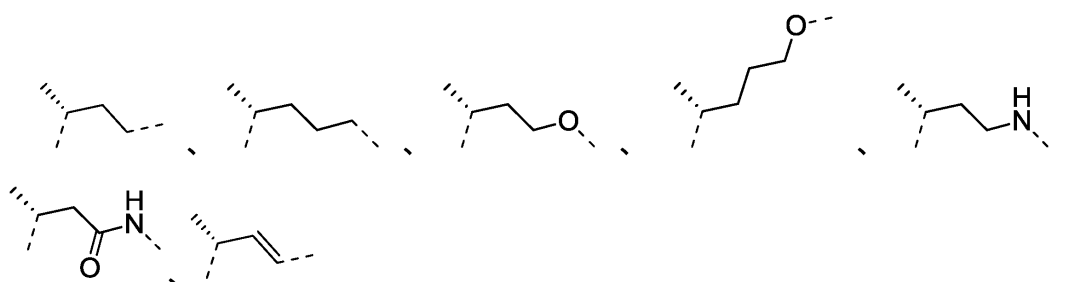
10

から選択される。

【0036】

本発明の一部実施形態では、式(III)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩において、前記Lは、

【化 2 4】



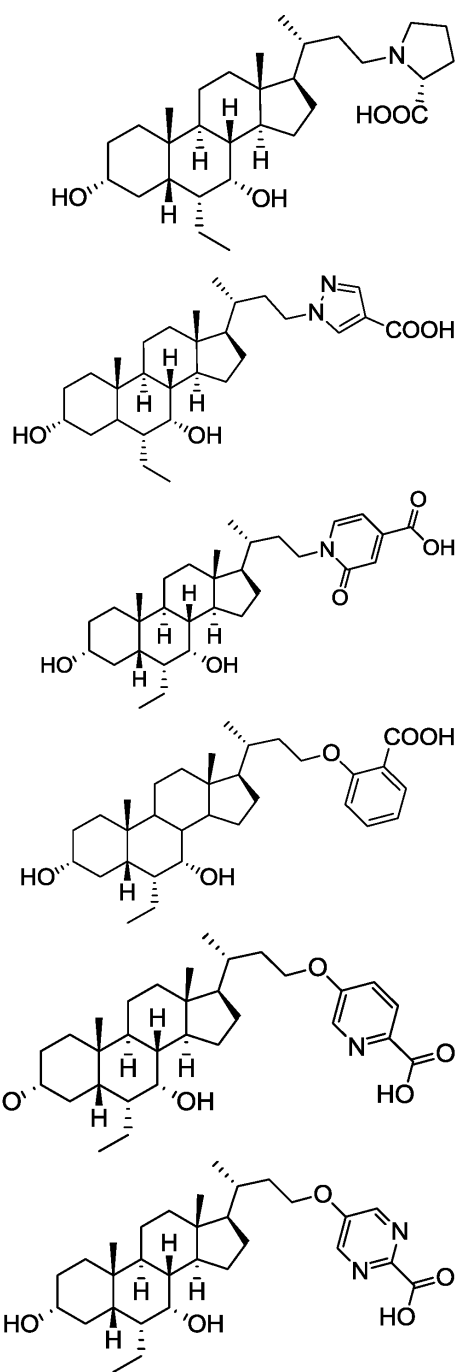
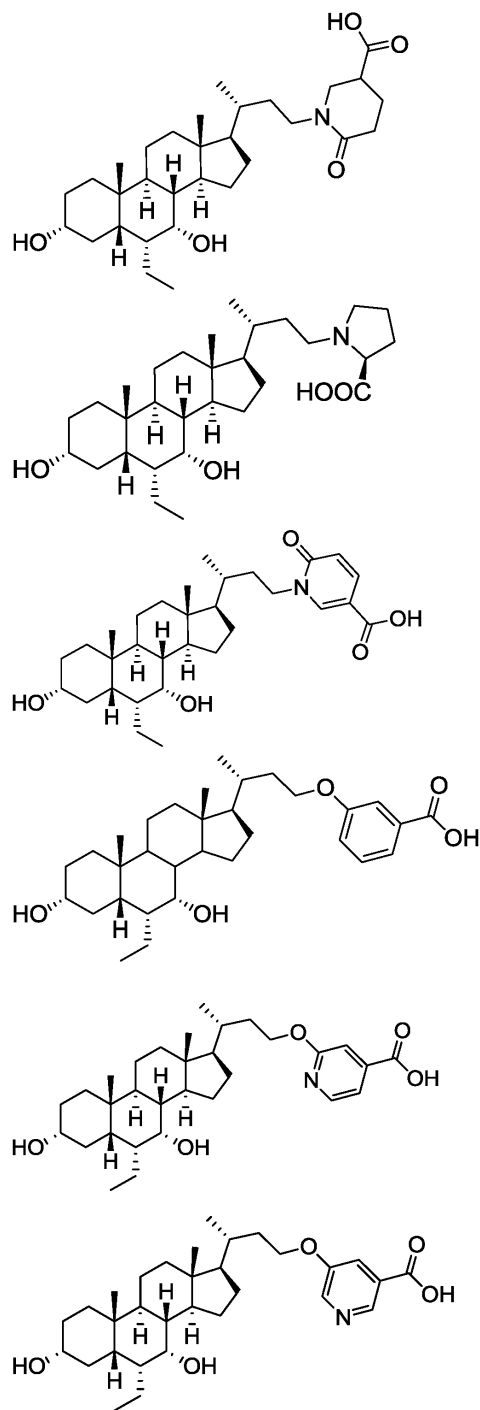
20

から選択される。

【0037】

本発明の化合物は、

【化 2 5】

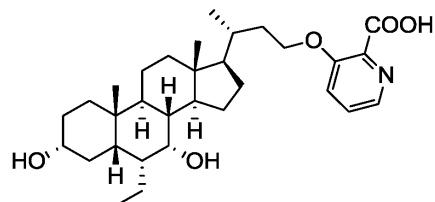
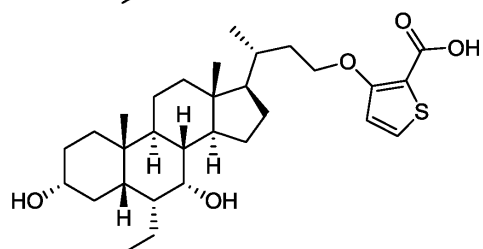
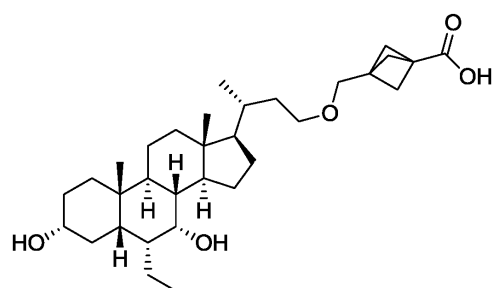
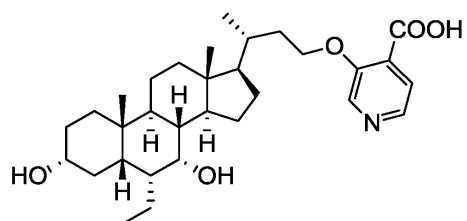


10

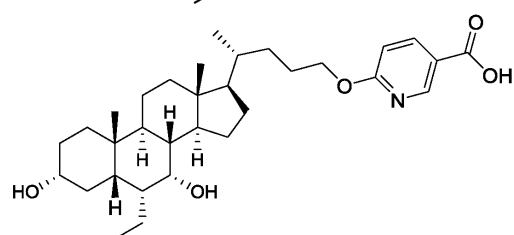
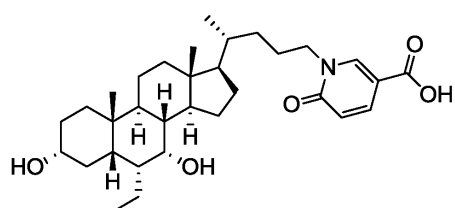
20

30

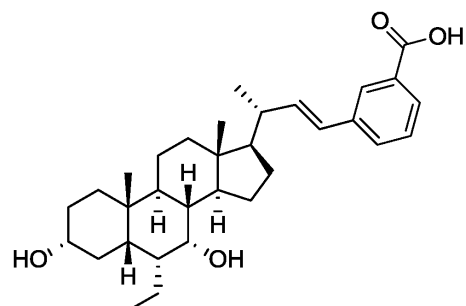
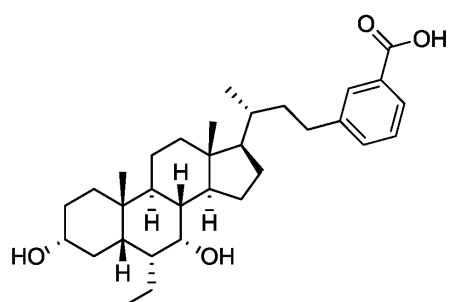
40



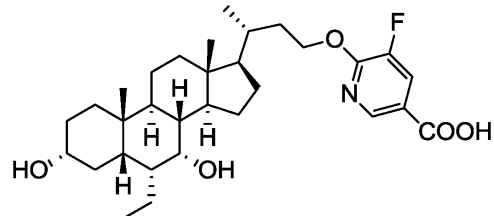
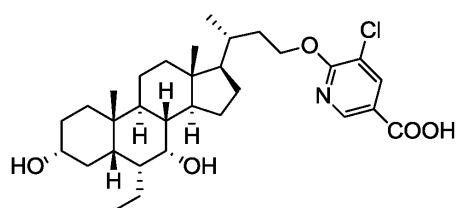
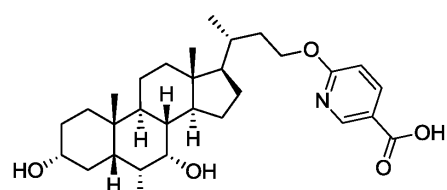
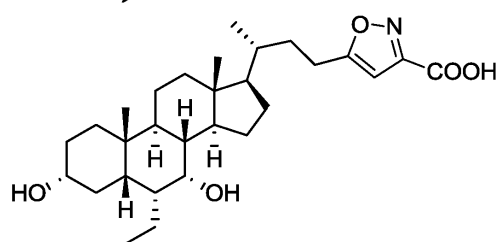
10



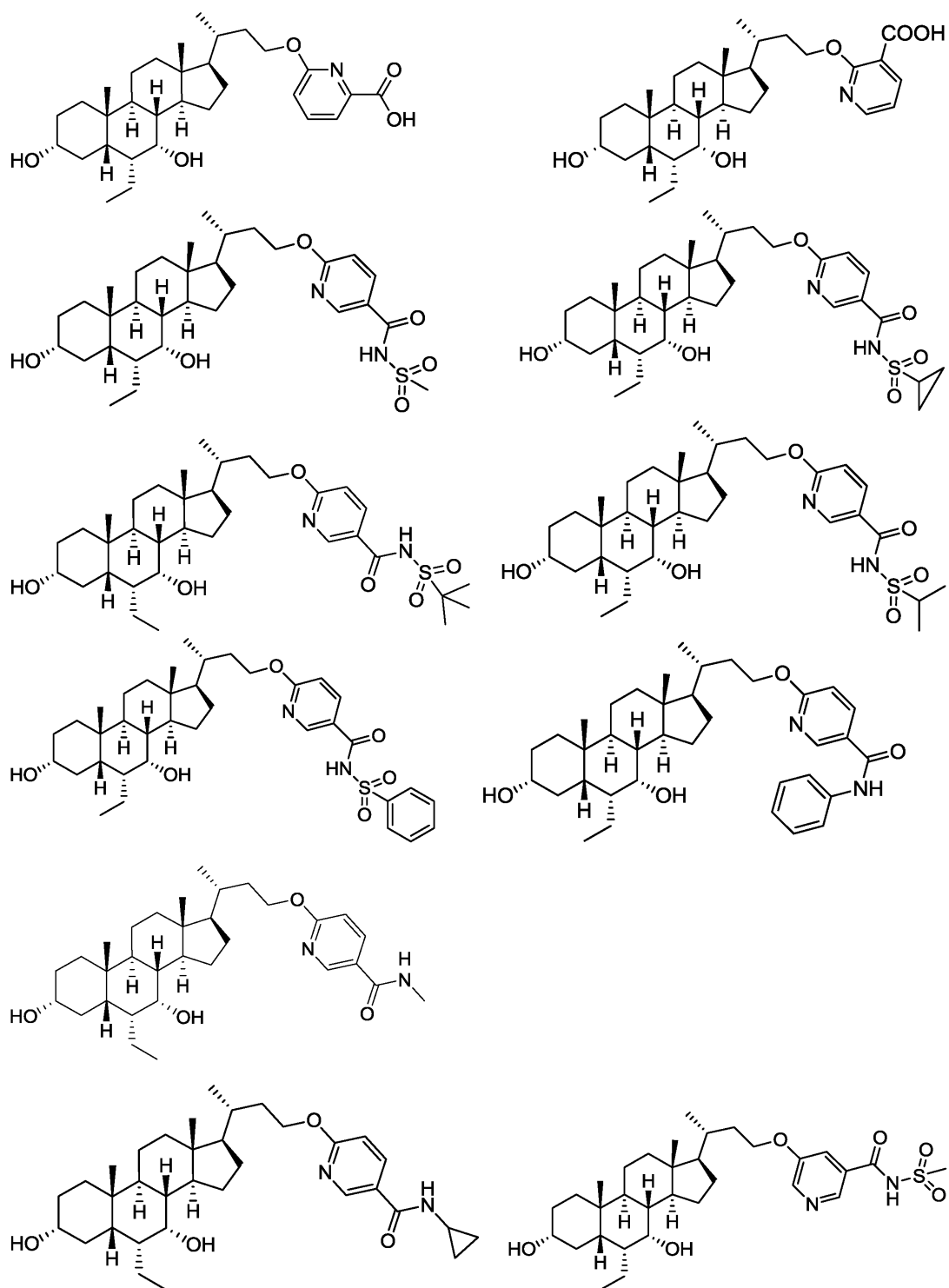
20



30



40

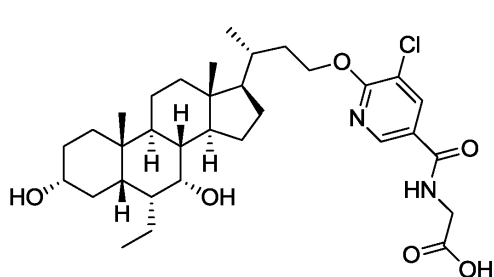
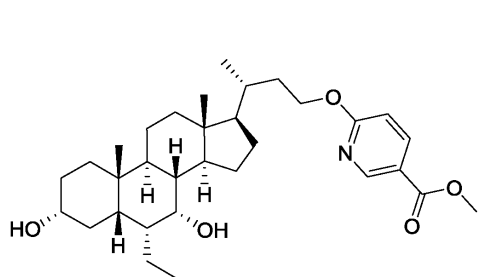
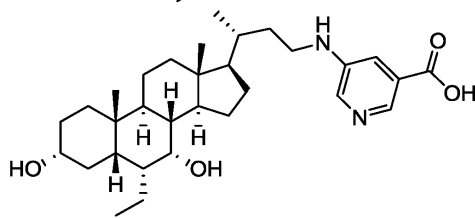
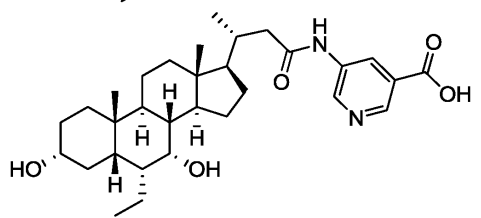
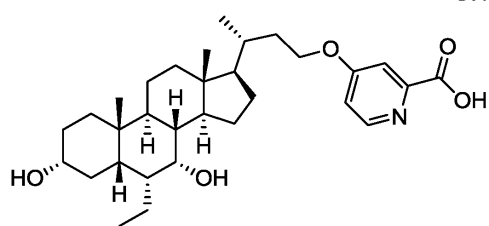
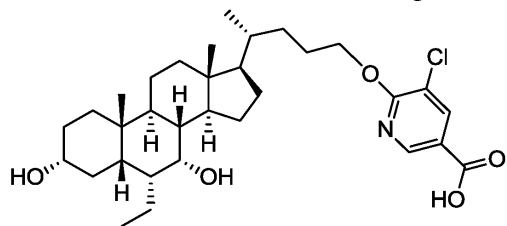
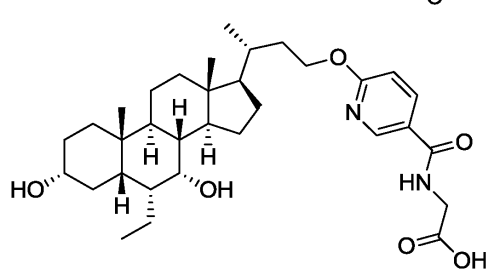
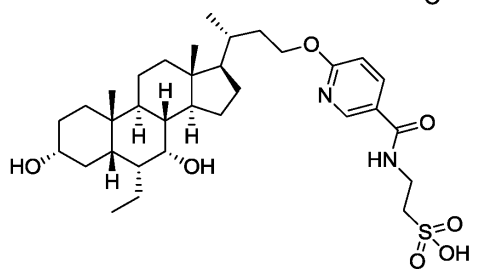
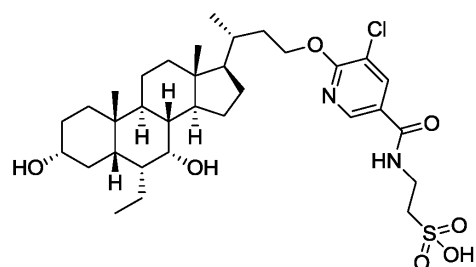
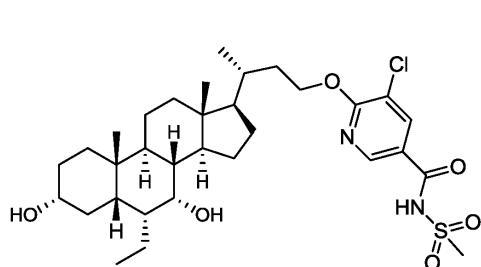


10

20

30

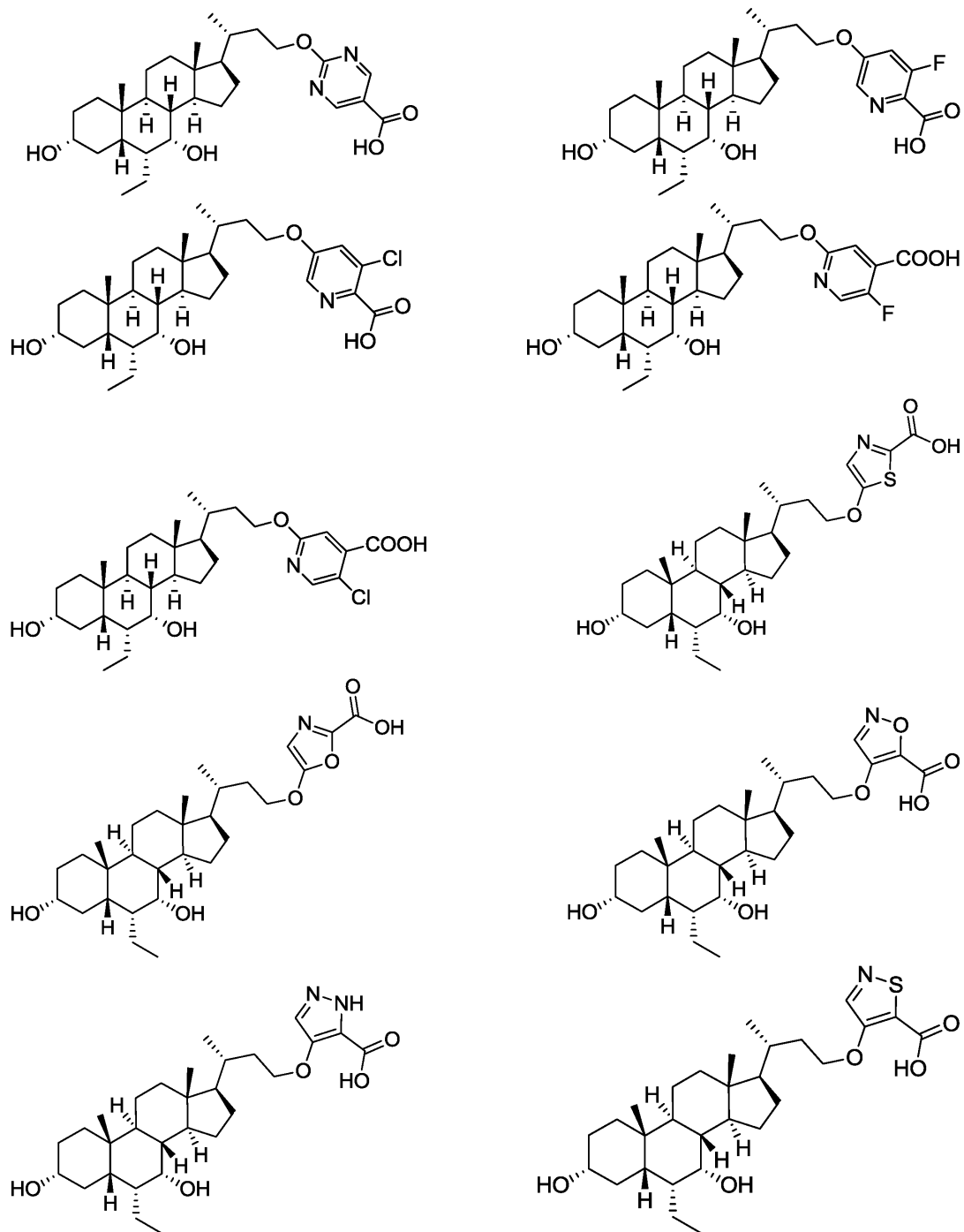
40

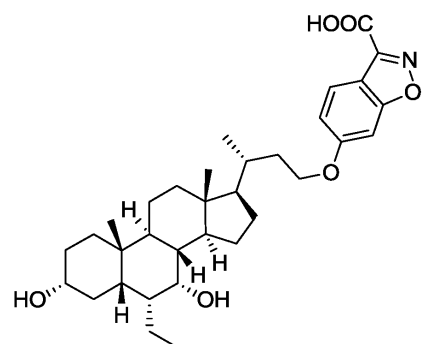
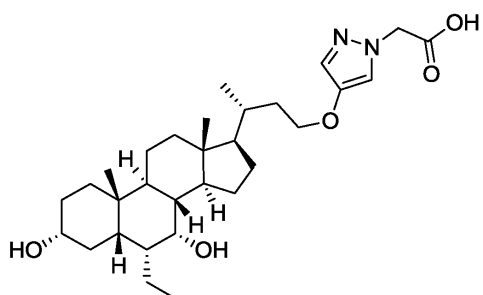


10

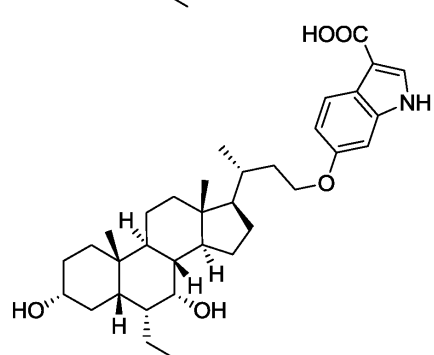
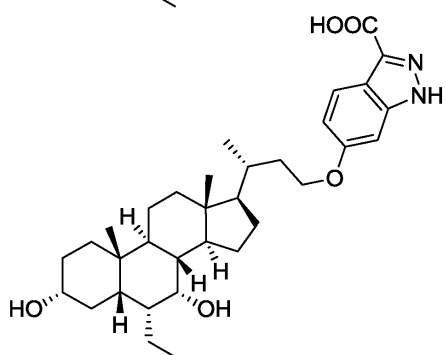
20

30

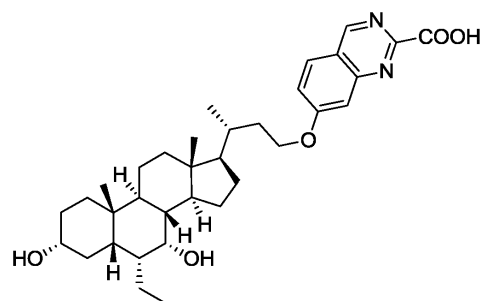
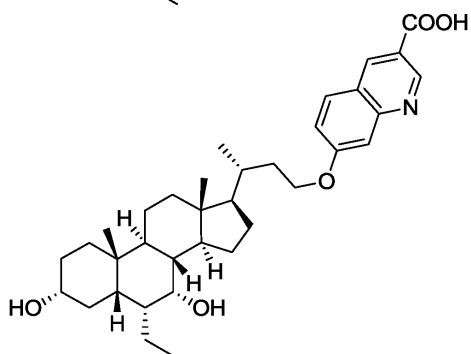




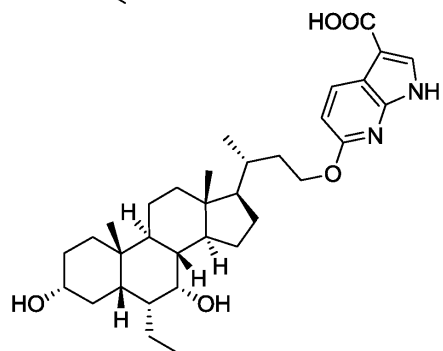
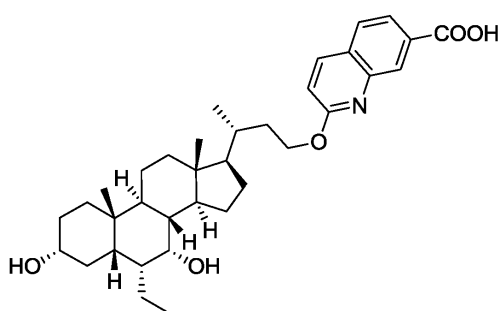
10

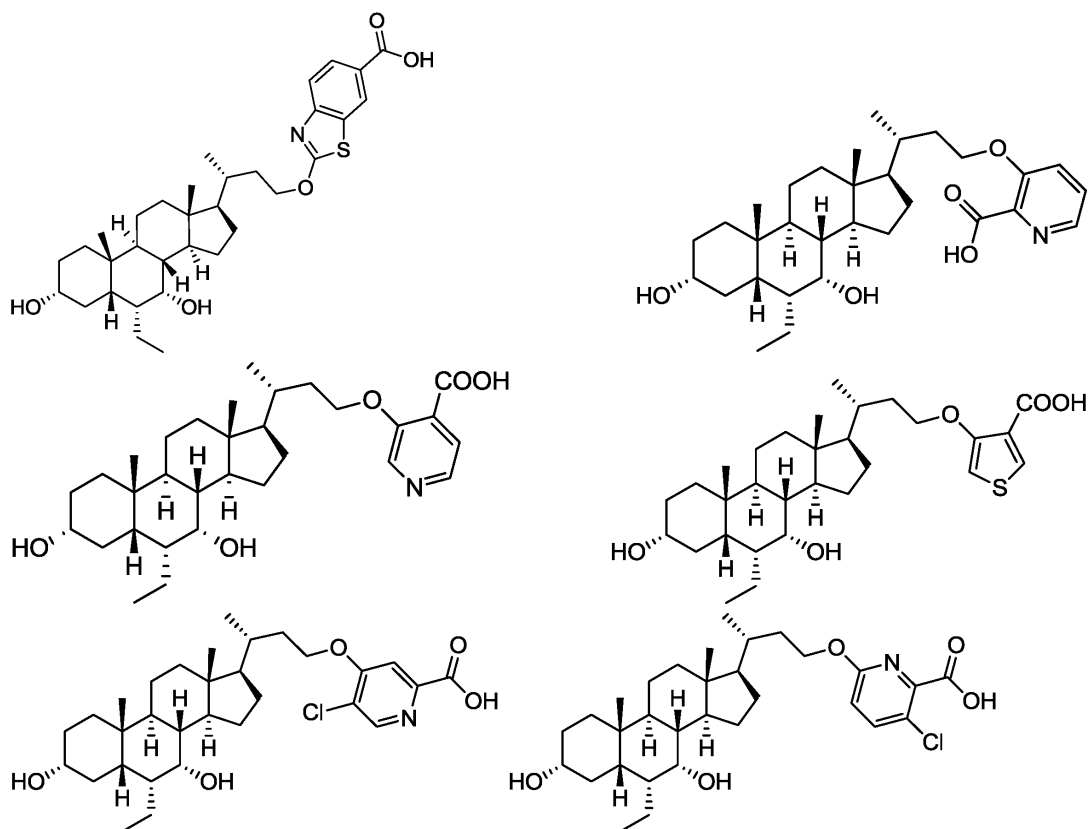


20



30





10

20

から選択される。

【0038】

本発明は、また、治療上有効量の前記化合物又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0039】

本発明は、また、ファルネソイドX受容体に関連する各種疾患、胆汁鬱滞性肝疾患、線維症、高コレステロール疾患、高トリグリセリド血症及び心血管疾患を治療するための薬物の調製における、前記化合物又は薬学的に許容されるその塩又は前記医薬組成物の使用を提供する。

30

【0040】

本発明は、また、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NA SH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、胆汁鬱滞性肝疾患、慢性肝疾患、C型肝炎の感染、アルコール性肝疾患、肝線維症、原発性硬化性胆管炎(PSC)、胆石、胆道閉鎖症、下部尿路症状と前立腺肥大症(BPH)、尿管結石、肥満、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化、動脈硬化症、高コレステロール血症及び高脂血症による肝機能障害を治療するための薬物の調製における、前記化合物又は薬学的に許容されるその塩又は前記医薬組成物の使用を提供する。

40

【0041】

本発明の化合物はFXR作動薬である。本発明の化合物は、脂質代謝異常又は脂質代謝異常関連疾患を予防又は治療する方法に用いられ、当該方法は、治療を必要とする患者に治療上有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む。

【0042】

本発明の化合物は、総コレステロール値を下げる、LDLコレステロール値を下げる、VLDLコレステロール値を下げる、HDLコレステロール値を上げる、及び/又はトリグリセリド値を下げることに用いられる。本明細書で用いられる場合、トリグリセリド値を下げることは、治療を必要とする対象の中のトリグリセリドを、予防又は治療の

50

当該対象の本出願の化合物を投与する前の最初のトリグリセリド値より低い値まで下げることを行う。例えば、本発明の化合物は脂肪の吸収を減らすことによって、肝臓のトリグリセリド生産を減らす、又は、肝臓のトリグリセリド分泌を減らすことができる。本発明の化合物は、また、血清のトリグリセリド和肝臓のトリグリセリドを減らすことができる。

【0043】

本発明の化合物は、被験体(例えば、哺乳動物、特に、ヒト)の中の高トリグリセリド血及び/又は高コレステロール血に関連する心血管疾患の予防又は治療に用いられ、例えば、アテローム性動脈硬化、動脈硬化症、高コレステロール血症、高脂血症、血栓形成、冠動脈疾患、脳卒中又は高血圧症が挙げられるが、これらに限られない。

10

【0044】

本発明の化合物は、被験体(例えば、哺乳動物、特に、ヒト)の肝・胆疾患の予防又は治療に用いられ、例えば、胆汁鬱滞性肝疾患、高コレステロール疾患、高トリグリセリド血症又は線維症が挙げられ、これらに限られず、具体的に、例えば、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、胆石、非アルコール性肝硬変、胆道閉鎖症、胆汁鬱滞性肝疾患、慢性肝疾患、肝炎の感染(B型又はC型)、アルコール性肝疾患又は肝線維症が挙げられるが、これらに限られない。

【0045】

本発明の化合物は、被験体(例えば、哺乳動物、特に、ヒト)の肥満症の予防又は治療に用いられる。

20

【0046】

本発明の化合物は、被験体(例えば、哺乳動物、特に、ヒト)の糖尿病、又は、インスリン抵抗性や耐糖能異常関連疾患の予防又は治療に用いられる。

【0047】

本発明の化合物は、被験体(例えば、哺乳動物、特に、ヒト)の下部尿路症状(近い場所)と前立腺肥大症(BPH)、又は尿管結石の予防又は治療に用いられる。

【0048】

他の局面において、本発明は、FXR作動によって良くなる疾患を予防又は治療するための薬物の調製における、式I、式II又は式IIIの化合物、薬学的に許容されるその塩、又は前記医薬組成物の用途を提供し、前記FXR作動によって良くなる疾患は、心血管疾患、肝・胆疾患、肥満症、糖尿病、下部尿路症状(近い場所)と前立腺肥大症(BPH)、又は尿管結石を含む。

30

【0049】

他の局面において、本発明は、FXR作動によって良くなる疾患を予防又は治療するための方法を提供し、患者に治療上有効量の、式I、式II又は式IIIの化合物、薬学的に許容されるその塩、又は前記医薬組成物を投与する工程を含み、前記FXR作動によって良くなる疾患は、心血管疾患、肝・胆疾患、肥満症、糖尿病、下部尿路症状(近い場所)と前立腺肥大症(BPH)、又は尿管結石を含む。

【0050】

前記心血管疾患は、高トリグリセリド血及び/又は高コレステロール血に関連する心血管疾患を含む。さらに、前記心血管疾患は、アテローム性動脈硬化、動脈硬化症、高コレステロール血症、高脂血症、血栓形成、冠動脈疾患、脳卒中又は高血圧を含む。前記肝・胆疾患は、胆汁鬱滞性肝疾患、高コレステロール疾患、高トリグリセリド血症又は線維症を含む。さらに、前記肝・胆疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、胆石、非アルコール性肝硬変、胆道閉鎖症、胆汁鬱滞性肝疾患、慢性肝疾患、肝炎の感染(B型又はC型)、アルコール性肝疾患又は肝線維症を含む。

40

【0051】

定義と説明

なお、別途説明がない限り、本願の目的のために、本明細書で使用される以下の用語や

50

短語は、次のような意味となる。特定の用語や短語は、特に定義されていない場合、不確定である又は明瞭ではないと理解されないべきであり、一般的な意味で理解されるべきである。本明細書において、商品名が記載される場合、その対応した商品またはその活性成分を意味することをいう。

【0052】

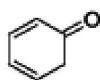
用語「置換される」とは、特定の原子位置に、任意の1つまたは複数の水素原子が置換基で置換されることをいい、ここで、特定の原子の原子価状態が正常であり且つ置換後の化合物が安定であることに限る。

【0053】

用語「オキシ基置換」は、特定の原子上の2個の水素原子が=Oで置換されることをいう。芳香性を持つ環がオキシ基で置換される場合、オキシ基置換後の環が、芳香性を維持してもよく、芳香性を失ってもよい。オキシ基で置換された後の官能基が安定していることを理解すべきであろう。例えば、ベンゼン環がオキシ基で置換されるときには、

10

【化26】



より選択されるものであってよく、ピリジンがオキシ基で置換されるときには、

【化27】

20



より選択されるものであってよい。

【0054】

用語「任意に」又は「任意により」とは、その後に記載された事象や状況が発生してもしなくてもよいことを意味し、当該記載は、発生する前記事象や状況及び前記発生しない事象や状況の両面を含む。例えば、エチルが「任意に」ハロゲンで置換されることとは、置換されていないエチル(CH_2CH_3)、単一置換されたエチル(例えば、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多置換されたエチル(例えば、 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等)、又は完全に置換されたエチル(CF_2CF_3)であることをいい；また、例えば、「任意に、前記環Bが1、2又は3個の R_2 で置換され、又は、1個のオキシ基で置換されている」こととは、環Bが1、2又は3個の R_2 で置換され、又は、1個のオキシ基で置換され、或いは、環Bが R_2 で置換されない、又は、オキシ基で置換されないことをいう。1つまたは複数の置換基を含む任意の官能基に対して、空間的に存在できない及び/又は合成できない置換又は置換モードを導入できないことを、当業者が理解すべきであろう。

30

【0055】

本明細書で用いられる場合、 C_{m-n} とは、当該部分が特定の範囲内の整数の炭素原子があることをいう。例えば、「 C_{1-6} 」とは、当該官能基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、又は6個の炭素原子があることをいう。

40

【0056】

本明細書で用いられる場合、数字範囲とは、特定の範囲内の各の整数をいう。例えば、「 C_{1-3} アルキル」とは、当該官能基は C_1 、 C_2 と C_3 のアルキルから選択されることをいい；「 C_{3-10} シクロアルキル」とは、当該官能基は C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 と C_{10} のシクロアルキルから選択されるとよいことをいい；「5～6員のシクロアルキル」とは、当該官能基は、5員及び6員のヘテロシクロアルキルから選択されることをいう。

【0057】

任意の変量(例えば、R)が化合物の組成や構造の中に一度以上記載される場合、それぞれの場合の定義は独立している。従って、例えば、一つの官能基が0～2個のRで置換され

50

る場合、前記官能基は任意に二個までのRで置換されており、且つ、それぞれの場合のRが独立した選択肢がある。その以外に、置換基及び/又はその変体の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物になる場合のみ許容される。

【0058】

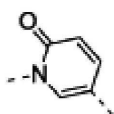
本明細書において、一部の官能基が置換される又はオキシ基で置換されることが可能である場合、置換又はオキシ基置換はそれぞれ独立しており、置換のみオキシ基置換がない、オキシ基置換のみ置換がない、又は置換とオキシ基置換が同時に発生する状況を含む。例えば、環Aは任意に1、2又は3個のR_aで置換される又は1、2又は3個のオキシ基で置換される場合、1)環Aには置換基なし且つオキシ基なし、2)環Aには1、2又は3個のR_aで置換されることのみ、3)環Aには1、2又は3個のオキシ基で置換されることのみ、4)環Aには同時にR_a置換とオキシ基置換がある状況を含む。

10

【0059】

本出願の一部の好ましい実施形態において、一部の断片構造は、左端で他の構造と繋がれ、且つ、右端で同時に他の構造と繋がることができる。破線や実線で繋がる結合を表す場合、当該破線又は実線が方向で断片構造と他の構造が繋がる状態を表明することは、当業者が本明細書を読むことによって理解すべきである。例えば、環Aが

【化28】



20

である場合、左向きの破線はN原子と式(I)で表される化合物のL基と繋がることを表し、右向きの破線はC原子と式(I)で表される化合物のカルボニル部分と繋がることを表し；また、例えば、環Aが

【化29】



30

である場合、左向きの破線はC原子と式(I)で表される化合物のL基と繋がり、右向きの破線はN原子と式(I)で表される化合物のカルボニル部分と繋がることを表明する。前記左向きの破線又は実線とは、断片の構造自身から、左上へ、左へ又は左下方向へ伸びることをいい；前記右向きの破線又は実線とは、断片の構造自身から、右上へ、右へ又は右下方向へ伸びることをいう。

【0060】

本出願の一部の好ましい実施形態において、前記鎖の長さとは、前記開鎖官能基を構成する原子の数をいい、前記原子は、異なる原子価状態のC原子、N原子、O原子又はS原子を含み、例えば、L₂が-CH₂CH₂CH₂-である場合、鎖の長さは3であり；L₂が-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-である場合、鎖の長さは5であり；L₂が-(CH₂)₂-CH=CH-(CH₂)₂-である場合、鎖の長さは6である。

40

【0061】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素やヨ素をいう。

【0062】

用語「ヒドロキシ」とは、-OH基をいう。

【0063】

用語「シアノ」とは、-CN基をいう。

【0064】

用語「メルカプト」とは、-SH基をいう。

【0065】

50

用語「アミノ」とは、 -NH_2 基をいう。

【0066】

用語「ニトロ」とは、 -NO_2 基をいう。

【0067】

用語「アルキルオキシ」とは、 -O- アルキル基をいう。

【0068】

用語「アルキルアミノ」とは、 -NH- アルキル基をいう。

【0069】

用語「ジアルキルアミノ」とは、 -N(アルキル)_2 基をいう。

【0070】

用語「アルキルスルホニル」とは、 $\text{-SO}_2\text{-}$ アルキル基をいう。

【0071】

用語「アルキルチオ」とは、 -S- アルキル基をいう。

【0072】

用語「アルキル」とは、一般式が $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ である炭化水素基をいう。当該アルキルは、直鎖や分岐鎖であるとよい。例えば、用語「 C_{1-6} アルキル」とは、1～6個の炭素原子のアルキル(例えば、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、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-メチルペンチル等)をいう。この様に、アルキルオキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル及びアルキルチオのアルキル部分(即ち、アルキル基)は、上記のように定義されている。

用語「ヘテロアルキル」とは、ヘテロ原子を有するアルキル構造をいう。他に指示がない限り、当該ヘテロアルキルは、一般に、イオウ、酸素及び/又は窒素から独立に選択される1～3個のヘテロ原子(好ましくは、1又は2個のヘテロ原子)を含むアルキル基をいう。

【0073】

用語「アルケニル」とは、炭素原子と水素原子からなる直鎖や分岐鎖の少なくとも一つの二重結合を持つ不飽和脂肪族の炭化水素基をいう。アルケニルは、例として、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、イソブテニル、1,3-ブタジエニル等を含むが、これらに限られない。用語「鎖式アルケニル」とは、直鎖アルケニルをいう。

【0074】

用語「アリール」とは、共役 π 電子系を持つ全炭素単環又は縮合多環の芳香族環基をいう。例えば、アリールは、6～20個の炭素原子、6～14個の炭素原子、又は6～12個の炭素原子を持つことがよい。アリールは、例として、フェニル、ナフチル、アントリル及び1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン等が挙げられるが、これらに限らない。

【0075】

用語「ヘテロアリール」とは、単環又は縮合多環系であり、ここで、少なくとも1個のN、O、Sから選択される環原子を有し、他の環原子はCであり、且つ、少なくとも1個の芳香族環を持つことを意味する。好ましいヘテロアリールは、単一の4～8員環、特に5～8員環を持ち、又は、6～14つ、特に6～10個の環原子を有する複数の縮合環である。ヘテロアリールは、例として、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル等が挙げられるが、これらに限られない。

【0076】

用語「シクロアルキル」とは、完全に飽和した、且つ、単環、架橋環又はスピロ環として存在できる炭素環をいう。他に指示がない限り、当該炭素環は、一般に、3～10員環である。シクロアルキルは、例として、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、ノルボルニル(ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル)、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、アダマンチル等を含むが、これらに限られない。

【0077】

10

20

30

40

50

用語「非芳香族ヘテロ環基」とは、完全に飽和の又は部分的な飽和の(ただし、完全に不飽和のヘテロ芳香族ではない)、且つ、単環、ビシクロ又はスピロ環として存在できる非芳香族環をいう。他に指示がない限り、当該ヘテロ環は、一般に、イオウ、酸素及び/又は窒素から独立に選択される1~3個のヘテロ原子(好ましくは、1又は2個のヘテロ原子)を含む3~6員環である。ヘテロ環基は、例として、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピロリジニル、N-メチルピロリジニル、ジヒドロピロリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、4H-ピラニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、テトラヒドロチエニル等が挙げられるが、これらに限られない。

【0078】

本明細書で用いられる場合、用語「薬学的に許容される」はそれらの化合物、材料、組成物及び/又は剤形に対する用語であり、それらは、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題及び合併症を伴わずにヒトおよび他の動物の組織と接触して用するのに好適であり、かつ、合理的な利益/リスク比に釣り合う成分をいう。

【0079】

用語「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の塩をいう、本発明で発見した特定の置換基を持つ化合物及び相対的に毒性がない酸又はアルカリより調製される。本発明の化合物に相対的に酸性の官能基を持つ場合、純溶液又は適切な不活性溶媒の中に、十分の量のアルカリとこのような化合物との中性のものと接触する方法より、アルカリ付加塩を得られる。本発明の化合物に相対的にアルカリ性の官能基を持つ場合、純溶液又は適切な不活性溶媒の中に、十分の量の酸とこのような化合物との中性のものと接触する方法より、酸付加塩を得られる。薬学的に許容される塩は、金属塩、アンモニウム塩、有機アルカリと形成する塩、無機酸と形成する塩、有機酸と形成する塩、アルカリ性又は酸性のアミノ酸と形成する塩等が挙げられる。

【0080】

好ましくは、一般の方式で塩とアルカリや酸と接触させた後、母体の化合物を分離することにより、化合物の中性のものを再生する。化合物の母体の形態とその各種の塩の形態との異なる点は、いくつかの物理的性質にあり、例えば、極性溶媒の中での溶解度が異なっている。

【0081】

本発明のいくつかの化合物は、非対称炭素原子(光学センター)又は二重結合を持つことができる。ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体及び単一の異性体は、いずれも本発明の範囲内に含まれている。

【0082】

本明細書において、ラセミ体、アンビスカルミック(ambiscalemic)及びスカルミック(scalemic)又は対掌体の純化合物の描画方法は、Maehr, J. Chem. Ed. 1985年、62:114-120に従う。別途説明がない限り、楔形表記と破線表記は、一つのステレオ中心の絶対的な立体配置を表す。本明細書に記載された化合物がエチレン性二重結合又は他の幾何学的な非対称の中心を持つ場合、他に規定がない限り、それらは、E、Z幾何異性体を含む。同様に、すべての互変異性体は、いずれも本発明の範囲内に含まれている。

【0083】

本発明の化合物は、特定の幾何異性体形態又は立体異性体形態として存在し得る。本発明において、このような化合物、シス型異性体とトランス型異性体、(-)-と(+)-対掌体、(R)-と(S)-対掌体、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、並びに、それらのラセミ混合物及び他の混合物いずれもを含み、例えば、エナンチオマー又はジアステレオマー富化の混合物、これらの混合物は、いずれも本発明の範囲内に属する。アルキル等置換基には、他の不斉炭素原子が存在することができる。これらの異性体及びそれらの混合物は、いずれも本発明の範囲内に含まれている。

【0084】

キラル合成又はキラル試薬、或は、他の一般的な技術より、光学活性な(R)-と(S)-異性体

10

20

30

40

50

及びDとL異性体を調製することができる。本発明のある化合物の一つの対掌体を得られるために、不斉合成又は不斉補助剤の誘導作用より調製でき、ここで、得られるジアステレオマー混合物を分離し、且つ、補助基が分裂し、所望の純エナンチオマーを提供できる。又は、分子内にアルカリ性官能基(例えば、アミノ)又は酸性官能基(例えば、カルボキシル)を含む場合、適切な光学活性の酸又はアルカリと、ジアステレオマーの塩を形成した後、本分野に周知される一般的な方法より、ジアステレオマーを分割させた後回収し、純対掌体を得られる。その以外に、エナンチオマーとジアステレオマーの分離は、一般的に、クロマトグラフィーを用いて完成させ、前記クロマトグラフィーは、キラル固定相を用い、又、任意に化学誘導法(例えば、アミンよりカルバミン酸塩を生産する)と組み合わせる。

10

【0085】

本発明の化合物は、一つの又は複数の当該化合物を構成する原子に、天然存在比でない原子同位体を含められる。例えば、放射性同位体より化合物を標記することができ、例えば、トリ重水素(^3H)、沃素-125(^{125}I)、又はC-14(^{14}C)を用いられる。本発明の化合物の全ての同位体組成の変換は、放射性があるかどうかを係らず、いずれも本発明の範囲内に含まれている。

【0086】

用語「薬学的に許容される担体」とは、本発明の有効量の活性物質を運送でき、活性物質の生物活性に妨害せず、且つ、ホスト又は患者に対して毒作用又は副作用がない任意の製剤又は担体媒介をいい、代表的な担体は、水、油、野菜と鉱物、クリームベース、洗剤基剤、軟膏基剤等を含む。これらの基剤は、懸濁剤、粘着付与剤、皮膚透過促進剤等を含む。それらの製剤は、化粧品分野又は局部薬物分野の技術者にとって周知されている。担体についての追加情報は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins(2005)を参照することができ、その文献の全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

20

【0087】

用語「賦形剤」は、一般に、有効な薬学的組成物を製剤化するために必要とされる担体、希釈剤及び/又は媒体をいう。

【0088】

薬物又は薬理学的活性剤に対して、用語「有効量」又は「治療有効量」とは、薬物又は薬剤の所望の効果を達成するのに非毒性である十分な量をいう。本発明の経口剤形について、組成物における一つの活性物質の「有効量」は、当該組成物の別の活性物質と協同使用する際に、所望の効果を達成するための必要な量をいう。有効量は、個体により異なり、被験体の年齢及び全般的な状態に依存して変化するや、特定の活性物質の使用にも依存するため、個体に適する有効量は、当業者が一般的な実験から決定され得る。

30

【0089】

用語「活性成分」、「治療剤」、「活性物質」又は「活性剤」とは、一つ化学実体をいい、それは、目的の異常、疾患又は症状を有効的に治療することができる。

【0090】

一つのリンカー基の数は0の場合、例えば、 $-(\text{CRR})_0-$ は、当該リンカー基は単結合であることを示す。

40

【0091】

一つの置換基が空である場合、当該置換基が存在しないことを示し、例えば、A-Xの中、Xが空である場合、当該構造は実際はAである。一つの置換基の結合は一つの環の2個の原子と交互に繋がれる際に、このような置換基は、この環の任意原子と結合することができる。挙げられた置換基において、化学構造の一般式の中に含むが具体的に記載されない構造と繋がる際に、どの原子を介して繋がることが表明されない場合、このような置換基は、その任意の原子と結合することができる。置換基及び/又はその変体の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生産する場合のみ許容される。例えば、構造単位

50

【化 3 0】



又は

【化 3 1】



10

は、シクロヘキシル又はシクロヘキサジエンの任意の一つの位置で置換されることができることを示す。

【0092】

他に規定がない限り、用語「ハロゲノ基」又は「ハロゲン」自身、又は他の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素又は沃素原子を示す。その以外に、用語「ハロゲノアルキル」は、モノハロゲノアルキルやポリハロゲノアルキルを含むことを意味する。例えば、用語「ハロゲノ(C₁-C₄)アルキル」は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-塩化ブチル和3-プロモプロピル等を含むが、これらに限られないことを意味する。

【0093】

20

ハロゲノアルキルの例として、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、及びペンタクロロエチルが挙げられるが、これらに限られない。「アルキルオキシ」は、酸素架橋より連結する特定の数の炭素原子を持つ前記アルキルのことを表す。C₁₋₆アルキルオキシは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及びC₆のアルキルオキシを含む。アルキルオキシは、例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ及びS-ペンチルオキシが挙げられるが、これらに限られない。「シクロアルキル」は、飽和環基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルを含む。3-7シクロアルキルは、C₃、C₄、C₅、C₆及びC₇シクロアルキルを含む。「アルケニル」は、直鎖又は分岐鎖立体配置の鎖状炭化水素を含み、ここで、当該鎖の任意の安定なサイトには、一つの又は複数の炭素-炭素二重結合、例

30

【0094】

用語「保護基」は、「アミノ保護基」、「ヒドロキシ保護基」又は「メルカプト保護基」を含むが、これらに限られない。用語「アミノ保護基」とは、アミノ窒素の箇所の副反応を阻害する保護基をいう。代表的なアミノ保護基は、以下の官能基を含むが、これらに限られない：ホルミル；アシル、例えば、鎖式アルキルアシル(例えば、アセチル、トリクロロアセチル又はトリフルオロアセチル)；アルキルオキシカルボニル、例えば、tert-ブトキシカルボニル(Boc)；アリアルカルボメトキシ、例えば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)及び(フルオレン-9-イル メトキシ)カルボニル(Fmoc)；アリアルメチル、例えば、ベンジル(Bn)、トリチル(Tr)、1,1-ジ-(4'-メトキシフェニル)メチル；シリル、例えば、トリメチルシリル(TMS)及びtert-ブチルジメチルシリル(TBS)等。用語「ヒドロキシ保護基」とは、ヒドロキシ副反応を阻害する保護基をいう。代表的なヒドロキシ保護基は、以下の官能基を含むが、これらに限られない：アルキル、例えば、メチル、エチル及びtert-ブチル；アシル、例えば、鎖式アルキルアシル(例えば、アセチル)；アリアルメチル、例えば、ベンジル(Bn)、パラメトキシベンジル(PMB)、9-フルオレニルメチル(Fm)及びジフェニルメチル(DPM)；シリル、例えば、トリメチルシリル(TMS)及びtert-ブチルジメチルシリル(TBS)等。本分野の任意の合成スキーム計画の中の一つの重要な考量因子は、反応性官能基(例えば、本出願の中のアミノ)に適切な保護基を選択することである。訓練された業者に対して、GreeneとWutsの(Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991)は、この分野の権威である。本出願に引用された全ての参考文献の全内

40

50

容は参照により本明細書に組み入れられる。

【0095】

本発明の化合物は、当業者によく知られた複数の合成方法より調製することができ、ここで、以下に挙げられた具体的実施様態や、それと他の化学合成方法との組み合わせより形成された実施様態及び当業者によく知られた同等の取り替えた様態を含み、好ましい実施様態は、本発明の実施例を含むが、これらに限られない。

【0096】

本発明に用いられた溶媒は、市販より得られる。本発明は、下記の略写を採用している：
 aqは水を示し；HATUはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを示し；EDCは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を示し；m-CPBAはメタクロロ過安息香酸を示し；eqは当量、等量を示し；CDIはカルボニルジイミダゾールを示し；DCMはジクロロメタンを示し；PEは石油エーテルを示し；DIADはアゾジカルボン酸ジイソプロピルを示し；DMFはN,N-ジメチルホルムアミドを示し；DMSOはジメチルスルホキシドを示し；EtOAcは酢酸エチルを示し；EtOHはエタノールを示し；MeOHはメタノールを示し；CBzはベンジルオキシカルボニルを示し、ラミン保護基の一種であり；BOCはtert-ブチルカルボニルを示し、ラミン保護基の一種であり；HOAcは酢酸を示し；NaCNBH₃はシアノ水素化ほう素ナトリウムを示し；r.t.は室温を示し；O/Nは一晩置くことを示し；THFはテトラヒドロフランを示し；Boc₂Oは二炭酸ジ-tert-ブチルを示し；TFAはトリフルオロ酢酸を示し；DIPEAはジイソプロピルエチルラミンを示し；SOCl₂は塩化チオニルを示し；CS₂は二硫化炭素を示し；TsOHはパラトルエンスルホン酸を示し；NFSIはN-フルオロベンゼンスルホンイミドを示し；NCSは1-クロロピロリジン-2,5-ジオンを示し；n-Bu₄NFはテトラブチルアンモニウムフルオリドを示し；iPrOHは2-プロピルアルコールを示し；mpは融点を示し；LDAはリチウムジイソプロピルアミドを示す。

【発明を実施するための形態】

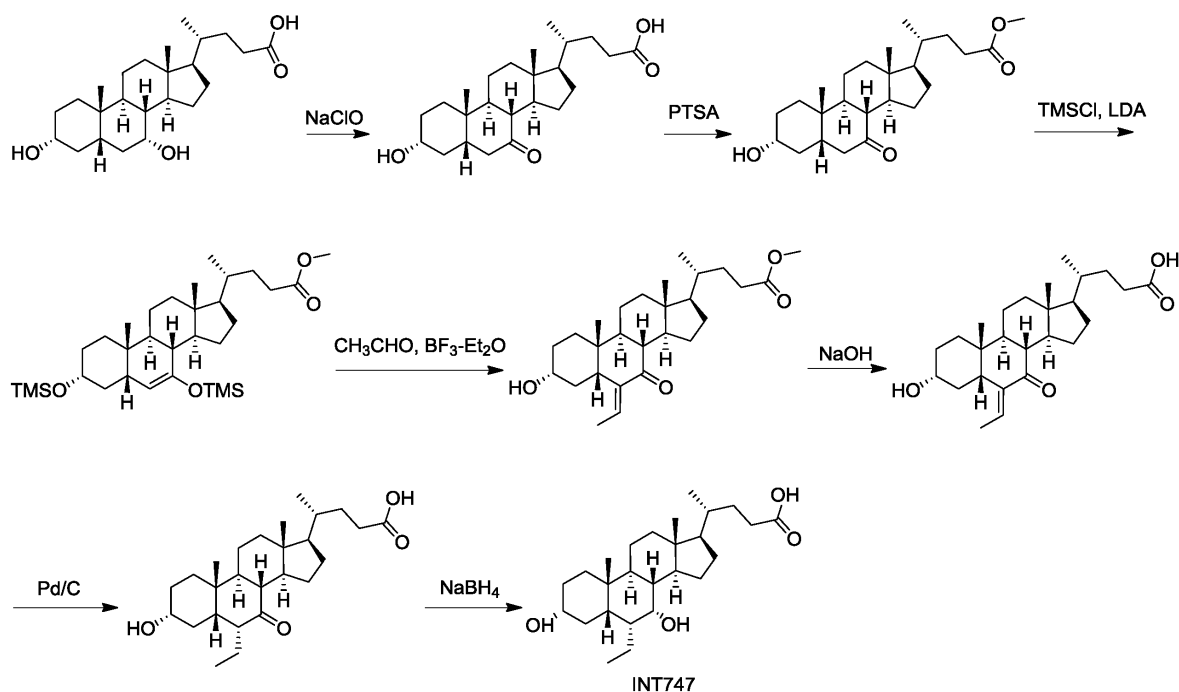
【0097】

下記の実施例は、説明のみを意図するものであり、本発明の範囲を何ら限定することを意図しておらず、本発明は請求項によって定義される。

【0098】

参考例1 INT-747の調製

【化32】



10

20

30

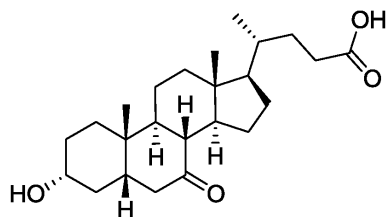
40

50

【0099】

参考例1A

【化33】



10

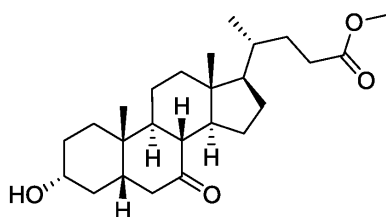
ケノデオキシコール酸(60.0グラム、152.8ミリモル)のメタノール/酢酸/水/酢酸エチル(360/120/30/780ミリリットル)溶液に、テトラブチルアンモニウムブロミド(81.0グラム、251.3ミリモル)と臭化ナトリウム(9.0グラム、87.5ミリモル)を数回分けて加えた後、摂氏0度下で30分以内に次亜塩素酸ナトリウム(210ミリリットル、3.4モル)を滴下添加し、摂氏28度下で16時間攪拌した後、飽和の重亜硫酸ソーダ溶液(500ミリリットル)を加えて反応を停止させ、水層を酢酸エチル(1000ミリリットル×2)で抽出し、有機層を合わせて水(1000ミリリットル×5)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、残留物を再結晶(ジクロロメタン、200ミリリットル)で参考例1A(黄色固体、41グラム、回収率69%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 3.44-3.60(m, 1H), 2.99(dd, J=5.77, 12.30Hz, 1H), 2.54(t, J=11.29Hz, 1H), 2.08-2.41(m, 3H), 2.00-2.08(m, 1H), 1.75-1.96(m, 6H), 1.28-1.69(m, 9H), 1.09-1.27(m, 8H), 0.97(d, J=6.53Hz, 3H), 0.71(s, 3H).

20

【0100】

参考例1B

【化34】



30

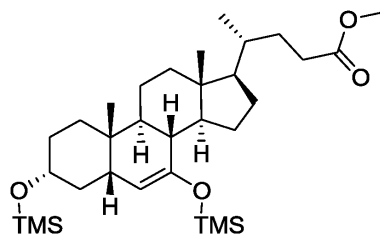
参考例1A(246.0グラム、629.9ミリモル)のメタノール(2リットル)溶液に、一度にパラトルエンスルホン酸(10.9グラム、63.0ミリモル)を加え、摂氏80度で4時間反応した。室温まで冷却した後、蒸発乾燥し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(1500ミリリットル)で反応を停止させた後、水層を酢酸エチル(1500ミリリットル×3)で抽出し、有機層を合わせて塩水(1000ミリリットル×3)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、残留物を再結晶(酢酸エチル、500ミリリットル)で参考例1B(白色固体、202グラム、回収率79%)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.66(s, 3H), 3.55-3.62(m, 1H), 2.85(dd, J=6.02, 12.55Hz, 1H), 2.28-2.43(m, 2H), 2.13-2.26(m, 2H), 1.64-2.04(m, 10H), 1.19-1.51(m, 11H), 1.00-1.17(m, 3H), 0.86-0.97(m, 3H), 0.65(s, 3H).

40

【0101】

参考例1C

【化 3 5】

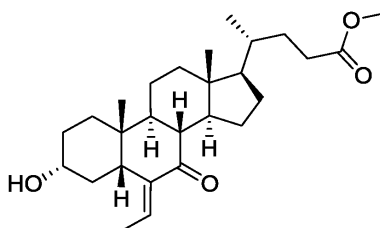


摂氏零下78度で、窒素保護下で、クロロトリメチルシラン(107.5グラム、989.5ミリモル)のテトラヒドロフラン(500ミリリットル)溶液に、ジイソプロピルアミノリチウム(87.4グラム、815.6ミリモル)を滴下添加し、40分間攪拌した後、参考例1B(50グラム、123.6ミリモル)のテトラヒドロフラン(300ミリリットル)溶液を滴下添加した。滴下添加完了後、摂氏零下78度下で引き続き40分間攪拌した後、トリエチルアミン(182.5グラム、1.8モル)を加え、1時間後、飽和重炭酸ナトリウム(1000ミリリットル)で反応を停止させ、水層を酢酸エチル(1000ミリリットル×3)で抽出した。有機層を合わせて、水(100ミリリットル×6)と飽和食塩水(1000ミリリットル×2)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、参考例1C(黄褐色油状物、68グラム、回収率100%)を得、直ちに次のステップに用いられ、さらに精製する必要がない。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.75(dd, J=1.38, 5.90Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 3.48-3.59(m, 1H), 2.13-2.42(m, 2H), 1.52-2.04(m, 10H), 1.29-1.48(m, 7H), 0.99-1.23(m, 5H), 0.95(d, J=6.53Hz, 3H), 0.85(s, 3H), 0.70(s, 3H), 0.17-0.20(m, 9H), 0.13(s, 9H).

【0102】

参考例1D

【化 3 6】

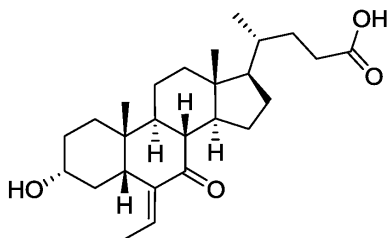


参考例1C(68.0グラム、123.9ミリモル)のジクロロメタン(500ミリリットル)溶液に、無水アセトアルデヒド(10.1グラム、229.2ミリモル)を加えた。摂氏零下78度で窒素保護下で三フッ化ホウ素-エチルエーテル(64.4グラム、453.4ミリモル)のジクロロメタン(300ミリリットル)溶液を滴下添加した。内温を摂氏零下78度であるように、滴下添加速度を維持し、1時間攪拌した後、摂氏30度まで昇温し、引き続き2時間攪拌し、前記溶液を飽和重炭酸ナトリウム(1000ミリリットル)で反応を停止させ、水層をジクロロメタン(1000ミリリットル×3)で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水(1000ミリリットル×2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、参考例1D(黄色固体、43グラム、回収率81%)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.12(q, J=7.03Hz, 1H), 3.52-3.66(m, 4H), 2.54(dd, J=4.02, 13.05Hz, 1H), 2.13-2.40(m, 5H), 1.68-1.98(m, 7H), 1.65(d, J=7.03Hz, 3H), 1.00-1.52(m, 11H), 0.97(s, 3H), 0.89(d, J=6.53Hz, 3H), 0.61(s, 3H).

【0103】

参考例1E

【化 3 7】



10

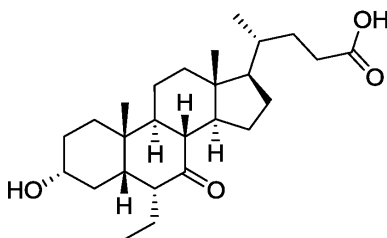
参考例1D(212.0グラム、492.3ミリモル)のメタノール(500ミリリットル)溶液に、NaOH(39.4グラム、984.6ミリモル)の水(50ミリリットル)溶液を加え、摂氏50度下で2時間攪拌した。溶媒を回転乾燥した後、水(500ミリリットル)を加え、酢酸エチル(500ミリリットル×2)で抽出し、水相を希塩酸でpHを3に調整した後、ジクロロメタン(600ミリリットル×2)で抽出し、有機層を合わせて濃縮し、残留物を再結晶(エタノール、200ミリリットル)で精製し、参考例1E(黄色固体、147グラム、回収率72%)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.19(q, J=7.36Hz, 1H), 3.60-3.74(m, 1H), 2.58(dd, J=4.02, 13.05Hz, 1H), 2.40(tt, J=5.02, 10.29Hz, 3H), 2.19-2.32(m, 2H), 1.61-2.06(m, 10H), 1.04-1.54(m, 14H), 1.01(s, 3H), 0.95(d, J=6.53Hz, 3H), 0.65(s, 3H).

【0104】

20

参考例1F

【化 3 8】



30

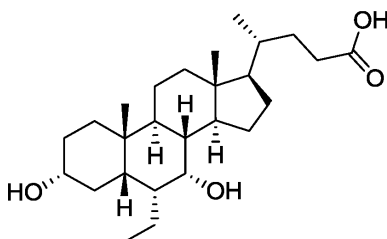
参考例1E(140.0グラム、336.1ミリモル)のNaOH(0.5モル)水溶液(600ミリリットル)に一度に10%Pd-C(19.9グラム、134.4ミリモル)を加え、15psiの水素を曝気し、摂氏100度下で16時間反応した。吸引ろ過し、ろ液を希塩酸でpHを3に調整し、水層をジクロロメタン(1500ミリリットル×3)で抽出し、有機層を合わせて塩水(1000ミリリットル×3)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、参考例1F(白色固体、101グラム、回収率72%)を得、直ちに次のステップに用いられ、さらに精製する必要がない。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.49-3.60(m, 1H), 2.70(q, J=6.02Hz, 1H), 2.12-2.45(m, 4H), 1.65-2.02(m, 9H), 1.29-1.52(m, 6H), 1.05-1.24(m, 8H), 0.93(d, J=6.53Hz, 5H), 0.81(t, J=7.53Hz, 3H), 0.66(s, 3H).

【0105】

40

参照化合物INT-747

【化 3 9】



50

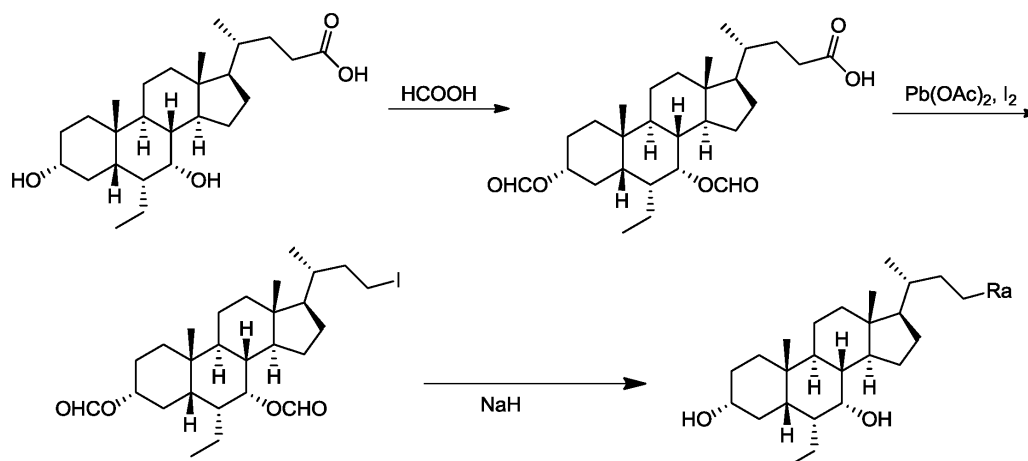
参考例1F(16.0グラム、38.2ミリモル)の水酸化ナトリウム(2モル、100ミリリットル)溶液に、水素化ほう素ナトリウム(8.7グラム、229.3ミリモル)を数回分けて加え、摂氏100度で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、飽和アンモニウムクロリドの水溶液(150ミリリットル)を加え、希塩酸でpHを3に調整し、水層をジクロロメタン(300ミリリットル×3)で抽出し、有機層を合わせて塩水(200ミリリットル×3)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、参照化合物IN T-747(白色固体、14.5グラム、回収率90%)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.71(br.s, 1H), 3.36-3.48(m, 1H), 2.18-2.47(m, 2H), 1.56-2.01(m, 10H), 1.06-1.54(m, 15H), 0.86-0.97(m, 9H), 0.66(s, 3H).

【0106】

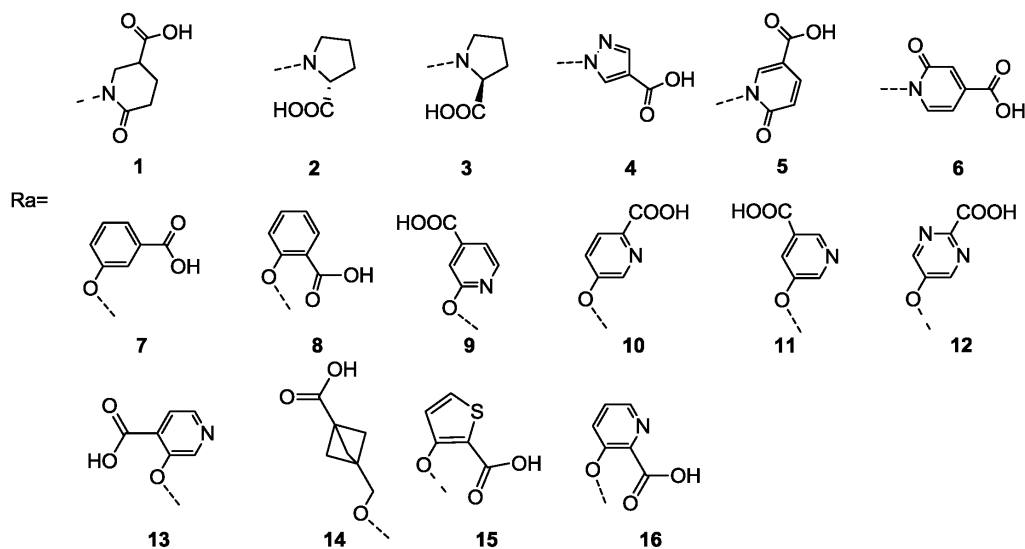
【化40】

10

スキーム 1



20



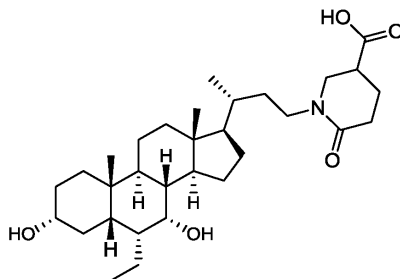
30

【0107】

実施例1

40

【化 4 1】

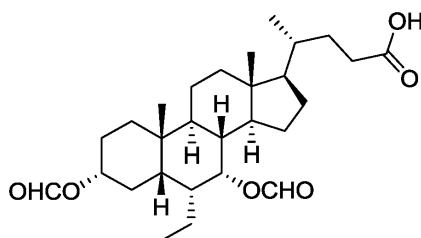


【0108】

10

実施例1A

【化 4 2】



20

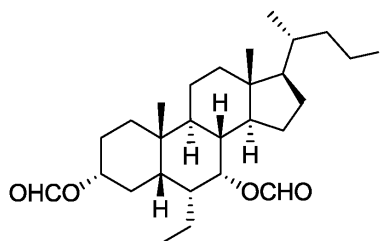
窒素保護下で、参照化合物INT-747(2.7グラム、6.4ミリモル)とギ酸(0.3グラム、6.4ミリモル)のテトラヒドロフラン(40ミリリットル)溶液に、過塩素酸(6.0グラム、60.0ミリモル)を加えた。摂氏55度下で6時間攪拌し、前記溶液を減圧して濃縮した後、水(100ミリリットル)で希釈し、水層を酢酸エチル(100ミリリットル×2)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例1Aを得、白色固体(2.8グラム、回収率92%)である。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.16(s, 1H), 8.05(s, 1H), 5.20(br.s., 1H), 4.77-4.65(m, 1H), 2.45-2.34(m, 1H), 2.31-2.21(m, 1H), 2.01-1.58(m, 11H), 1.55-1.30(m, 8H), 1.22-1.05(m, 6H), 0.97-0.88(m, 9H), 0.66(s, 3H).

【0109】

30

実施例1B

【化 4 3】



40

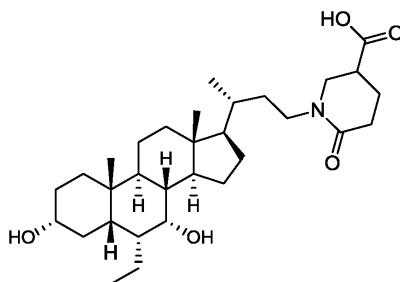
実施例1A(100.0ミリグラム、0.2ミリモル)と酢酸鉛(186.0ミリグラム、0.4ミリモル)の四塩化炭素(2ミリリットル)溶液に、単体沃素(106.0ミリグラム、0.4ミリモル)を加え、反応系を照射下で12時間反応した。前記溶液にチオ硫酸ナトリウム溶液(1ミリリットル)を加えて反応を停止させ、水層をジクロロメタン(10ミリリットル×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、残留物を精製用薄層プレート(石油エーテル：酢酸エチル=5：1)で精製し、実施例1B(無色固体、50.0ミリグラム、回収率38%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.14(s, 1H), 8.03(s, 1H), 5.19(br.s., 1H), 4.62-4.77(m, 1H), 3.23-3.32(m, 1H), 3.00-3.12(m, 1H), 1.96-2.02(m, 2H), 1.85-1.92(m, 2H), 1.70-1.82(m, 7H), 1.66-1.72(m, 2H), 1.39-1.45(m, 2H), 1.23-1.32(m, 5H), 1.09-1.19(m, 6H), 0.96(s, 3H), 0.90-0.93(m, 6H), 0.67(s, 3H).

50

【0110】

実施例1

【化44】



10

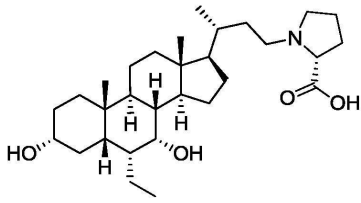
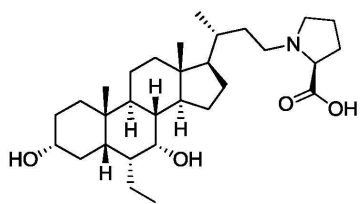
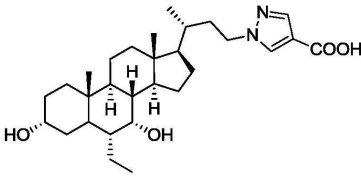
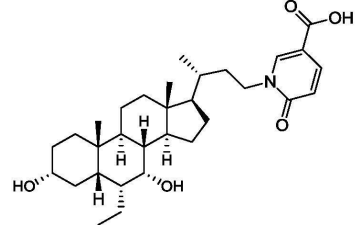
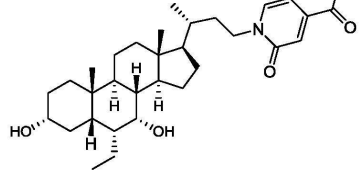
0度下で6-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸メチル(21.0ミリグラム、134マイクロモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ミリリットル)溶液に、水素化ナトリウム(7.0ミリグラム、179マイクロモル、60%)を加えた。0.5時間後、0度下で実施例1B(50.0ミリグラム、89.5マイクロモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ミリリットル)溶液をゆっくり滴下添加した。滴下添加完了後、反応系をゆっくりと室温まで昇温し、12時間反応した。水(3ミリリットル)と水酸化リチウム一水和物(4ミリグラム、89.5ミリモル)を反応系に加え、引き続き3時間攪拌した。水(10ミリリットル)を加え、塩酸(1M)で反応系をpH=6に調整し、ジクロロメタン：メタノール=10:1(10ミリリットル×3)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥した。残留物を精製用薄層プレート(ジクロロメタン：メタノール=10:1)で精製し、実施例1(15ミリグラム、回収率32.4%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 3.67(br.s., 1H), 3.58-3.48(m, 2H), 3.45-3.34(m, 2H), 3.31-3.27(m, 1H), 2.87(d, J=13.1Hz, 1H), 2.49-2.29(m, 2H), 2.11(br.s., 2H), 2.00-1.35(m, 19H), 1.30-1.10(m, 6H), 1.04(d, J=6.5Hz, 3H), 0.95-0.90(m, 6H), 0.72(s, 3H).

20

【0111】

実施例1のように操作し、下記の実施例化合物2～16を合成した。

【表 1】

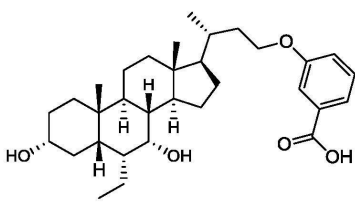
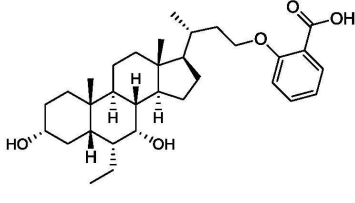
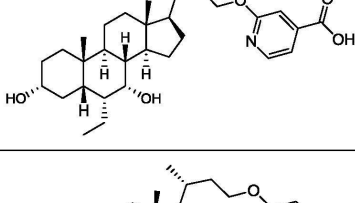
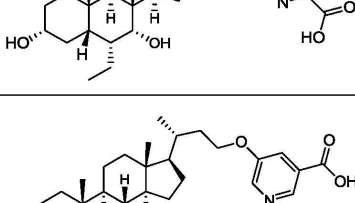
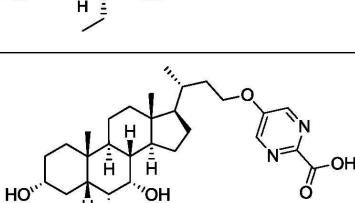
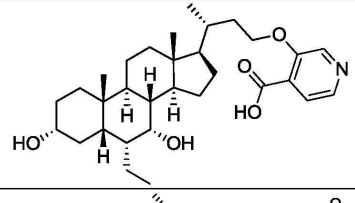
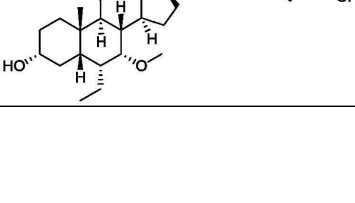
化合物 コード	回収 率%	化合物構造	¹ H NMR
実施例 2	6%		¹ H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.83 (q, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.08 (d, <i>J</i> =12.8 Hz, 7H), 1.93 - 1.79 (m, 4H), 1.69 - 1.45 (m, 7H), 1.23 - 1.11 (m, 4H), 1.00 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 0.92 - 0.90 (m, 8H), 0.88 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 4H), 0.68 (s, 3H)
実施例 3	6%		¹ H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.73 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.41 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.05 (br. s., 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 6H), 1.77 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 4H), 1.50 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 4H), 1.06 - 1.00 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 0.91 - 0.89 (m, 1H), 0.90 (br. s., 3H), 0.88 (br. s., 2H), 0.86 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 4H), 0.84 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 2H), 0.68 - 0.62 (m, 3H)
実施例 4	52.7%		¹ H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.70 (br. s., 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 5H), 1.34 - 1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 - 1.17 (m, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 4H), 0.92 (s, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.88 - 0.85 (m, 2H), 0.64 (s, 3H)
実施例 5	57%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> =2.0, 9.5 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 4.20 - 3.98 (m, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 2.05 - 1.73 (m, 8H), 1.63 - 1.21 (m, 16H), 1.12 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.71 (s, 3H).
実施例 6	10.9%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ 7.66 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.97 (m, 1H), 6.82 (br. s., 1H), 4.17 - 3.92 (m, 2H), 3.66 (br. s., 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 2.04 - 1.25 (m, 25H), 1.26 - 1.25 (m, 1H), 1.11 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 6H), 0.70 (s, 3H).

10

20

30

40

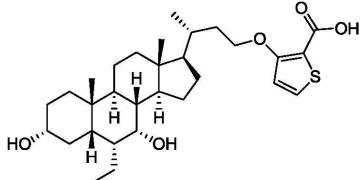
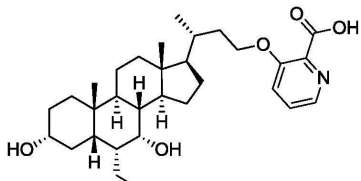
实施例 7	53%		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 0.75 (s, 3 H) 0.87 - 0.97 (m, 6 H) 1.07 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 3 H) 1.12 - 2.11 (m, 25 H) 3.27 - 3.32 (m, 1 H) 3.69 (br. s., 1 H) 4.01 - 4.17 (m, 2 H) 7.16 (dd, <i>J</i> =8.16, 2.13 Hz, 1 H) 7.38 (t, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.61 (d, <i>J</i> =7.53 Hz, 1 H).
实施例 8	16%		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 0.74 (s, 3 H) 0.90 - 0.96 (m, 6 H) 1.06 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 3 H) 1.21 - 2.13 (m, 25 H) 3.31 (br. s., 1 H) 3.68 (br. s., 1 H) 4.07 - 4.27 (m, 2 H) 7.03 (t, <i>J</i> =7.53 Hz, 1 H) 7.15 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 7.46 - 7.66 (m, 1 H) 7.82 (dd, <i>J</i> =7.78, 1.25 Hz, 1 H).
实施例 9	10.9%		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 4.16 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.37 (s, 1H), 2.01 - 1.20 (m, 25H), 1.06 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 6H), 0.73 (s, 3H).
实施例 10	16%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.57 (br. s., 1H), 8.47 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 2H), 3.68 (br. s., 1H), 3.37 (s, 1H), 2.03 - 1.28 (m, 25H), 1.10 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 3H), 0.95 - 0.91 (m, 6H), 0.75 (s, 3H).
实施例 11	72%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.71 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 4.16 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.37 (s, 1H), 2.01 - 1.20 (m, 25H), 1.06 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 6H), 0.73 (s, 3H).
实施例 12	61%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.62 (s, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 3.68 (br. s., 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.13 - 1.67 (m, 9H), 1.65 - 1.14 (m, 15H), 1.12 - 0.98 (m, 4H), 0.96 - 0.89 (m, 6H), 0.75 (s, 3H).
实施例 13	31%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 8.40 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.52 (br. s., 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> =7.5, 15.8 Hz, 2H), 3.68 (br. s., 1H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 2.01 - 1.37 (m, 25H), 1.06 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 6H), 0.74 (s, 3H).
实施例 14	16%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.39 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.88 - 1.04 (m, 25H), 0.99 - 0.87 (m, 9H), 0.70 (s, 3H)

10

20

30

40

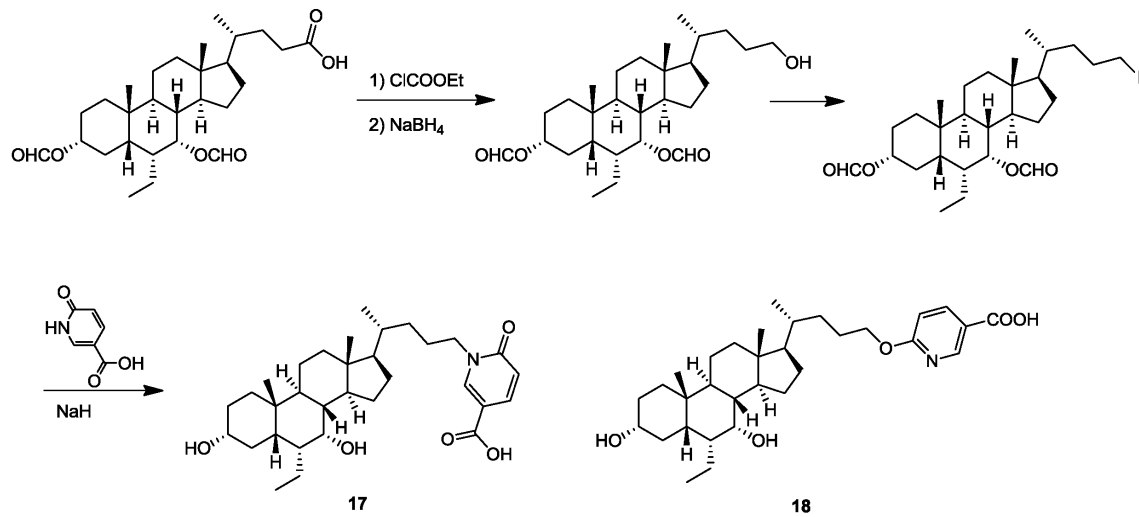
実施例 15	75%		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL- d_4) δ 7.67 - 7.48 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 2H), 3.66 (br s, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.06 - 1.14 (m, 25H), 1.04 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.94 - 0.86 (m, 6H), 0.72 (s, 3H)
実施例 16	34%		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 4.22 (br dd, $J=7.5, 15.8$ Hz, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 2.01 - 1.37 (m, 25H), 1.06 (br d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 6H), 0.74 (s, 3H)

10

【0112】

【化45】

スキーム2



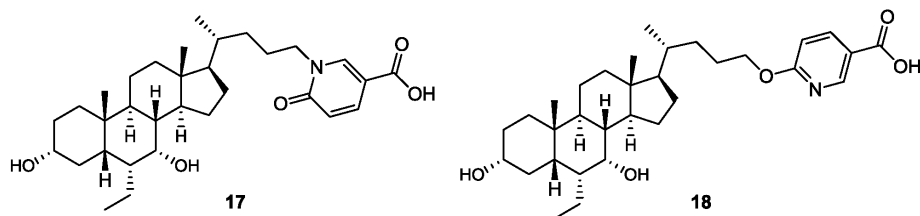
20

【0113】

実施例17及び実施例18

【化46】

30

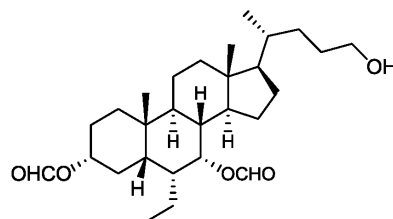


【0114】

実施例2A

【化47】

40



50

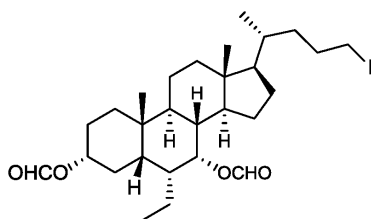
実施例1A(500.0ミリグラム、1ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ミリリットル)溶液に、トリエチルアミン(153.0ミリグラム、1.5ミリモル)とクロロギ酸エチル(167.0ミリグラム、1.5ミリモル)を加え、反応系を摂氏25度下で2時間反応した。反応系を摂氏0度まで冷却し、水素化ほう素ナトリウム(210.0ミリグラム、5.6ミリモル)のメタノール(5ミリリットル)溶液を反応系にゆっくり加え、摂氏0度下で15分間反応し、摂氏25度下で15分間反応した。0.2Mの希塩酸(1ミリリットル)で反応を停止させ、水層を酢酸エチル(10ミリリットル×3)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=4：1)で精製し、実施例2A(250.0ミリグラム、70%)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.15(s, 1H), 8.04(s, 1H), 5.19(br.s., 1H), 4.77-4.66(m, 1H), 3.66-3.57(m, 2H), 2.06-1.77(m, 7H), 1.45-1.06(m, 21H), 0.97-0.88(m, 9H), 0.66(s, 3H).

10

【0115】

実施例2B

【化48】



20

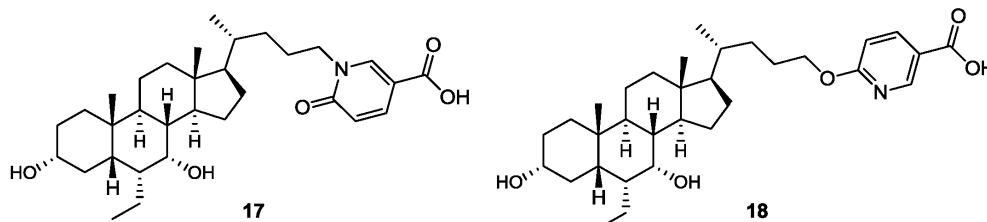
0度下で実施例2A(280.0ミリグラム、605マイクロモル)、トリフェニルホスフィン(476.0ミリグラム、1.8ミリモル)とイミダゾリル(124.0ミリグラム、1.8ミリモル)のトルエン(4ミリリットル)とアセトニトリル(1ミリリットル)の混合溶液に、沃素(461.0ミリグラム、1.8ミリモル)を加え、反応系を摂氏25度下で3時間反応した。飽和亜硫酸ナトリウム溶液(10ミリリットル)を反応系に加え、水層を酢酸エチル(10ミリリットル×3)で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=20：1)で精製し、実施例2B(250.0ミリグラム、70%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.16(s, 1H), 8.07-8.02(m, 1H), 5.20(br.s., 1H), 4.76-4.66(m, 1H), 3.24-3.08(m, 2H), 2.01-1.72(m, 10H), 1.46-1.06(m, 17H), 0.97-0.89(m, 9H), 0.66(s, 3H).

30

【0116】

実施例17及び実施例18

【化49】



40

0度下で6-ヒドロキシニコチン酸メチル(80.0ミリグラム、523マイクロモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ミリリットル)溶液に、水素化ナトリウム(21.0ミリグラム、523ミリモル、60%)を加えた。0.5時間後、0度下で実施例2B(150.0ミリグラム、262マイクロモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ミリリットル)溶液を滴下添加した。滴下添加完了後、反応系をゆっくりと室温まで昇温し、12時間反応した。水(3ミリリットル)と水酸化リチウム一水和物(55ミリグラム、1.31ミリモル)を反応系に加え、引き続き3時間攪拌した。水(10ミリリットル)を加え、塩酸(1M)で反応系をpH=6に調整し、ジクロロメタン：メタノー

50

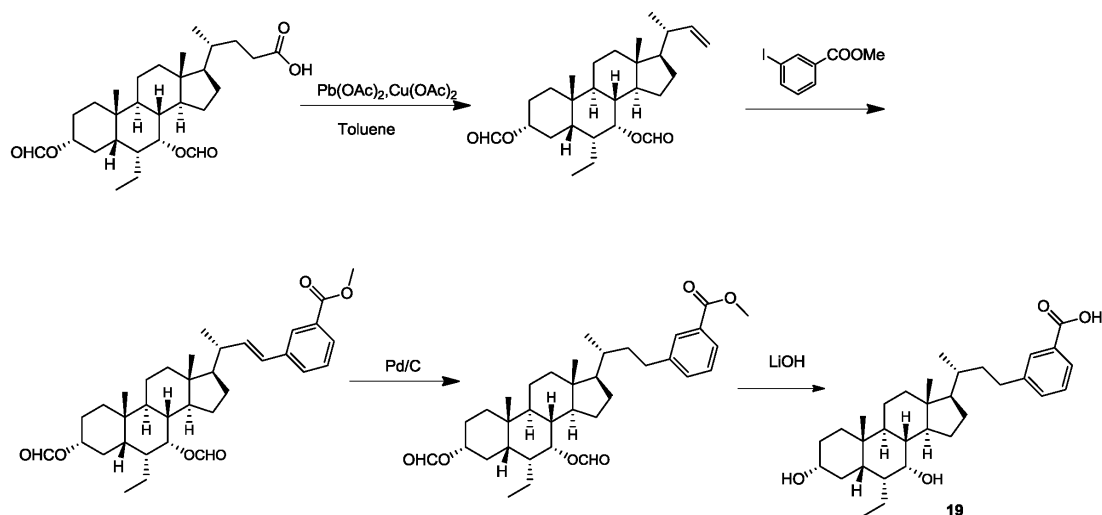
ル=10:1(10ミリリットル×3)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥した。残留物を精製用薄層プレート(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で分離精製し、実施例17(40ミリグラム、29%)、 ^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ 8.44(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.97(dd, $J=2.5, 9.5\text{Hz}$, 1H), 6.55(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.10-3.96(m, 2H), 3.70-3.63(m, 1H), 3.37-3.34(m, 1H), 2.02-1.11(m, 27H), 0.98(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 0.95-0.88(m, 6H), 0.71(s, 3H).及び実施例18(20ミリグラム、14%)、 ^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ 8.77(s, 1H), 8.21(dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.84(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.34(d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.58(m, 1H), 3.38-3.33(m, 1H), 2.02-1.22(m, 27H), 1.01(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.95-0.90(m, 6H), 0.72(s, 3H).を得た。

【0117】

【化50】

10

スキーム3

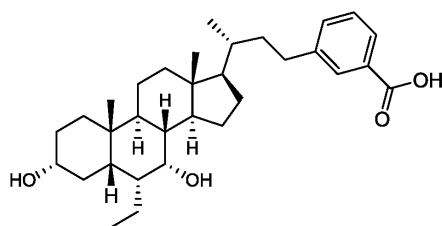


20

【0118】

実施例19

【化51】

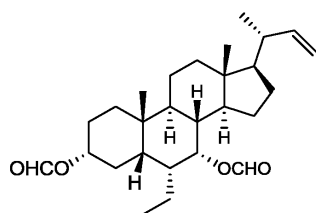


30

【0119】

実施例3A

【化52】



40

実施例2A(500.0ミリグラム、1.1ミリモル)、酢酸銅(99.0ミリグラム、0.6ミリモル)と酢酸鉛(2.4グラム、11.0ミリモル)のトルエン(5ミリリットル)溶液に、ピリジル(980.0ミリグラム、12.4ミリモル)を加え、反応系を摂氏110度下で12時間反応した。反応系をろ過し、ろ液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20

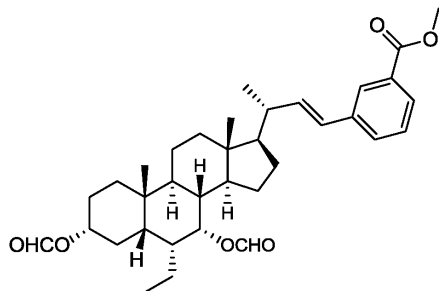
50

: 1)で精製し、標題の化合物(120.0ミリグラム、27.0%)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.15(s, 1H), 8.05(s, 1H), 5.71-5.59(m, 1H), 5.19(br.s., 1H), 4.93-4.80(m, 2H), 4.76-4.67(m, 1H), 2.12-1.61(m, 11H), 1.52-1.09(m, 13H), 1.04(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.97(s, 3H), 0.91(t, J=7.4Hz, 3H), 0.68(s, 3H).

【0120】

実施例3B

【化53】



10

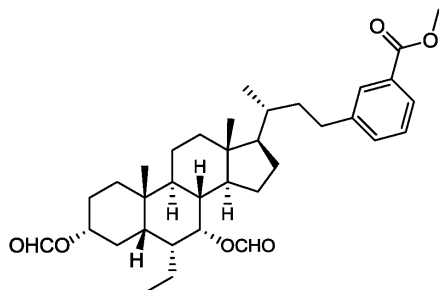
窒素下、実施例3A(100.0ミリグラム、0.2ミリモル)、炭酸ナトリウム(74.0ミリグラム、0.7ミリモル)とテトラブチルアンモニウムブロミド(66.0ミリグラム、0.2ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ミリリットル)溶液に、酢酸パラジウム(5.0ミリグラム、23.0マイクロモル)と2-ヨード安息香酸メチル(60.8ミリグラム、0.2ミリモル)を加え、反応系を摂氏85度下で12時間反応した。溶媒を回転乾燥し、水(10ミリリットル)を反応系に加え、水層をジクロロメタン(20ミリリットル×3)で抽出し、有機層を合わせて、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、残留物を精製用薄層クロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1)で精製し、標題の化合物(80.0ミリグラム、61.0%)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.16(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.90-7.84(m, 1H), 7.51(d, J=7.8Hz, 1H), 7.41-7.33(m, 1H), 6.40-6.31(m, 1H), 6.16(dd, J=8.8, 15.8Hz, 1H), 5.21(br.s., 1H), 4.79-4.63(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.29(d, J=6.8Hz, 1H), 2.08-1.62(m, 11H), 1.52-1.20(m, 11H), 1.15(d, J=6.5Hz, 3H), 1.00(s, 3H), 0.95-0.90(m, 3H), 0.74(s, 3H).

20

【0121】

実施例3C

【化54】



30

40

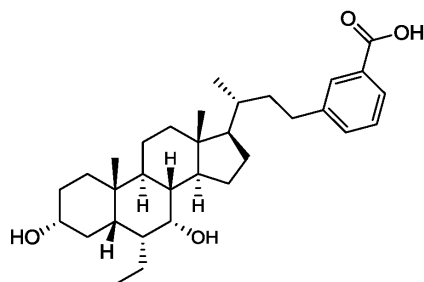
窒素下、実施例3B(100.0ミリグラム、0.2ミリモル)のメタノール(3ミリリットル)溶液に、パラジウム炭素ウェット品(50ミリグラム10%)を加え、反応系を摂氏25度で水素条件(15psi)下で12時間反応した。反応系をろ過して回転乾燥し、実施例3C(90.0ミリグラム、90.0%)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.18-8.11(m, 1H), 8.06-8.00(m, 1H), 7.85-7.81(m, 2H), 7.35-7.31(m, 2H), 5.18(br.s., 1H), 4.76-4.51(m, 1H), 2.77-2.64(m, 1H), 2.54-2.44(m, 1H), 1.95-1.20(m, 25H), 1.01(d, J=6.5Hz, 3H), 0.95-0.87(m, 6H), 0.64(s, 3H).

【0122】

実施例19

50

【化 5 5】



10

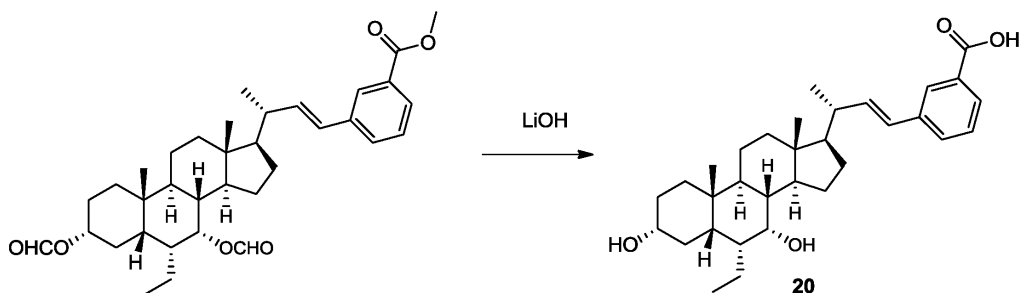
実施例3C(160.0ミリグラム、282.0マイクロモル)のテトラヒドロフラン(1ミリリットル)、メタノール(1ミリリットル)と水(1ミリリットル)の溶液に、水酸化リチウム(59.0ミリグラム、1.4ミリモル)を加えた。反応系を摂氏20度下で12時間反応した。水(5ミリリットル)を反応系に加え、塩酸(1M)で反応系をpH=1~2に調整し、水相を酢酸エチル(10ミリリットル×3)で反応系から抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥した。残留物を調製的分離(HCl)で分離精製し、実施例19(80ミリグラム、57%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 7.93-7.76(m, 2H), 7.45-7.35(m, 2H), 3.67(br.s., 1H), 3.37-3.35(m, 1H), 2.84-2.73(m, 1H), 2.60(d, J=10.5Hz, 1H), 2.06-2.27(m, 25H), 1.09(d, J=6.3Hz, 3H), 0.94-0.91(m, 6H), 0.70(s, 3H).

【 0 1 2 3 】

20

【化 5 6】

スキーム 4

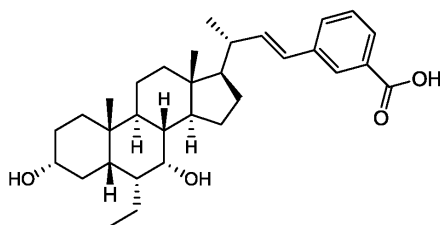


30

【 0 1 2 4 】

実施例20

【化 5 7】



40

実施例3B(40.0ミリグラム、70.8マイクロモル)のテトラヒドロフラン(0.5ミリリットル)、メタノール(0.5ミリリットル)と水(0.5ミリリットル)の溶液に、水酸化リチウム(15ミリグラム、0.35ミリモル)を加えた。反応系を摂氏20度下で12時間反応した。水(5ミリリットル)を反応系に加え、塩酸(1M)で反応系をpH=1~2に調整し、水相を酢酸エチル(10ミリリットル×3)で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥した。残留物を精製用薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=10：1)で精製し、実施例20(25.0ミリグラム、71.0%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.00(br.s., 1H), 7.84(d, J=7.0Hz, 1H), 7.55(d, J=7.5Hz, 1H), 7.42-7.34(m,

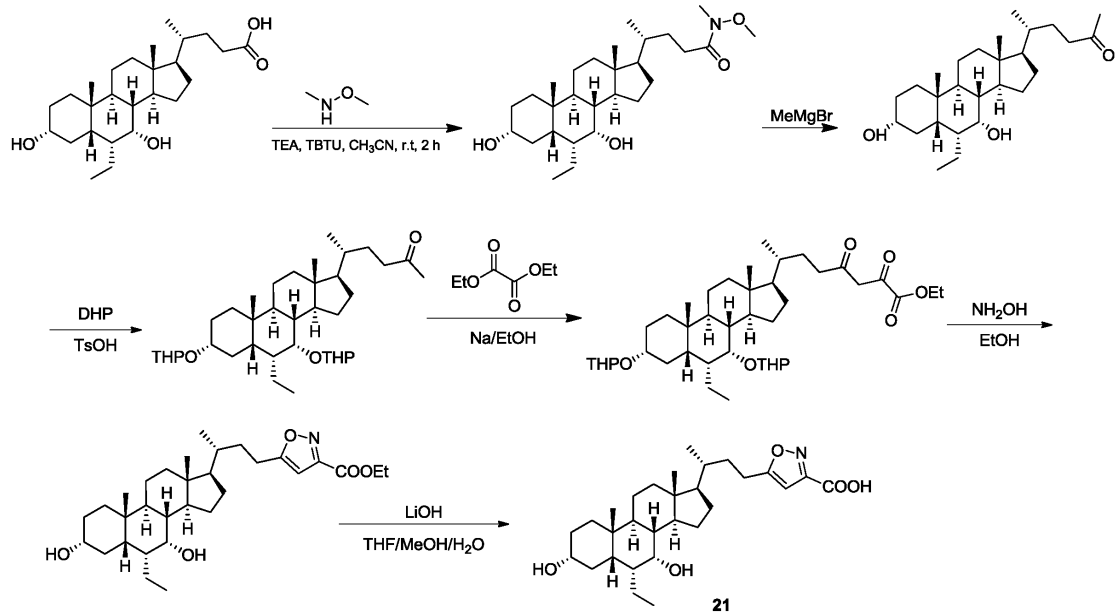
50

1H), 6.46-6.32(m, 1H), 6.19(dd, $J=8.8, 15.6$ Hz, 1H), 3.72-3.62(m, 1H), 3.39-3.37(m, 1H), 2.32(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.07-1.29(m, 22H), 1.17(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.95-0.89(m, 6H), 0.78(s, 3H).

【0125】

【化58】

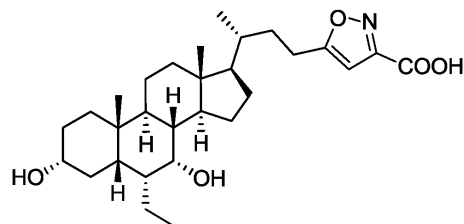
スキーム5



【0126】

実施例21

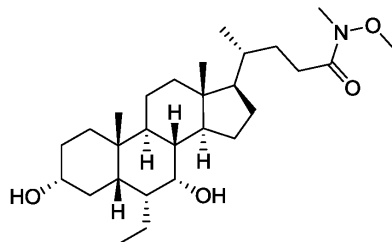
【化59】



【0127】

実施例5A

【化60】



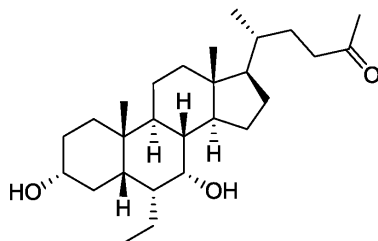
参考例1(100.0ミリグラム、0.2ミリモル)、トリエチルアミン(48.0ミリグラム、0.5ミリモル)とO,N-ジメチルヒドロキシラミン塩酸塩(23.0ミリグラム、0.2ミリモル)のアセトニトリル(2ミリリットル)混合物を摂氏25度で0.5時間攪拌した後、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボラート(95.0ミリグ

ラム、0.3ミリモル)を加えた。得られる混合物を摂氏25度で12時間攪拌した。真空回転蒸発で溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例5Aを得、白色固体(90ミリグラム、回収率82%)である。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.73-3.67(m, 4H), 3.45-3.36(m, 1H), 3.18(s, 3H), 2.51-2.40(m, 1H), 2.38-2.27(m, 1H), 2.00-1.89(m, 2H), 1.87-1.74(m, 5H), 1.71-1.56(m, 5H), 1.53-1.31(m, 11H), 1.23-1.14(m, 3H), 1.06-0.99(m, 1H), 0.96(d, J=6.3Hz, 3H), 0.93-0.88(m, 6H), 0.67(s, 3H).

【0128】

実施例5B

【化61】

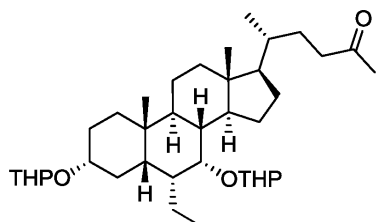


実施例5A(100.0ミリグラム、0.2ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ミリリットル)溶液を摂氏0度下でメチルマグネシウムブロミド(0.4ミリリットル、1.1ミリモル、3N)のエチルエーテル溶液を加え、また、摂氏0度下で引き続き30分間攪拌した後、室温まで昇温し、12時間攪拌し、氷水を加えて反応を停止させた後、酢酸エチル(60ミリリットル×2)で抽出し、水で洗浄した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で溶媒を除去した後、残留物を精製用TLCで精製し、実施例5Bを得た、白色固体(6ミリグラム、回収率66%)である。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.71(br.s., 1H), 3.48-3.35(m, 1H), 2.51-2.41(m, 1H), 2.39-2.29(m, 1H), 2.14(s, 3H), 1.99-1.79(m, 5H), 1.76-1.56(m, 5H), 1.51-1.30(m, 10H), 1.22-1.11(m, 3H), 1.00(dt, J=3.3,14.2Hz, 1H), 0.94-0.87(m, 9H), 0.66(s, 3H).

【0129】

実施例5C

【化62】



実施例5B(1.0グラム、2.4ミリモル)を1,4-ジオキサン(20.0ミリリットル)溶液に溶かし、1,4-ジヒドロピラン(2.0グラム、23.9ミリモル、2.2ミリリットル)とパラトルエンスルホン酸(90.9ミリグラム、478.0マイクロモル)を加え、反応液を摂氏30度で36時間攪拌した。濃縮して溶媒を除去し、反応液に水(5ミリリットル)を加え、酢酸エチル(10ミリリットル×3)で抽出した。有機層を水(10ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮し、粗産物を得た。粗産物をカラムクロマトグラフィーで分離し、実施例5C(450.0ミリグラム、回収率32.1%、無色油状物)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.73(d, J=3.3Hz, 1H), 4.56(d, J=4.3Hz, 1H), 3.95-3.81(m, 2H), 3.76-3.72(m, 1H), 3.55-3.31(m, 4H), 2.52-2.41(m, 1H), 2.34(ddd, J=5.8,9.9,16.0Hz, 1H), 1.97-1.80(m, 7H), 1.74-1.67(m, 4H), 1.55(br.s., 4H), 1.41(d, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.27(m, 3H), 1.17-1.08(m, 3H), 0.90(s, 3H), 0.88(s, 3H), 0.69-0.59(m, 3H).

【0130】

10

20

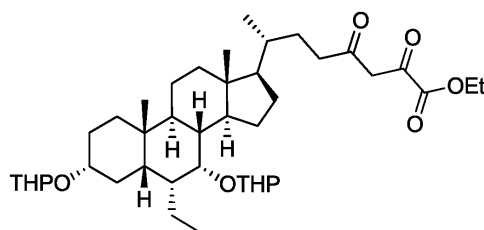
30

40

50

実施例5D

【化 6 3】



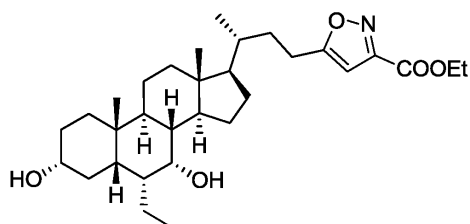
金属ナトリウム(68.2ミリグラム、3.0ミリモル)を無水エタノール(5ミリリットル)に溶かし、摂氏0度まで冷却した時、実施例5C(170.0ミリグラム、296.8マイクロモル、無水エタノール2ミリリットルに溶かした)をゆっくり加え、摂氏0度で引き続き0.5時間攪拌した。その後、しゅう酸ジエチル(65.0ミリグラム、445.1マイクロモル、60.8マイクロリットル、無水エタノール1ミリリットルに溶かした)を滴下添加し、反応液を摂氏0度で0.5時間攪拌した後、摂氏25度まで昇温し、引き続き35時間攪拌した。反応液にエタノール(6ミリリットル)を加え、濃縮して溶媒を除去し、酢酸エチル(40ミリリットル)を加え、氷浴攪拌下で2モルのクエン酸の水溶液(pH=5-6まで)を加え、水相を酢酸エチル(10ミリリットル×2)で抽出した。有機層を水(10ミリリットル)で洗浄し、食塩水(10ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮し、粗産物を得た。粗産物をカラム

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.73(d, J=3.3Hz, 1H), 4.57(d, J=4.0Hz, 1H), 4.36(q, J=7.0Hz, 2H), 3.97-3.80(m, 2H), 3.70(br.s., 1H), 3.52-3.34(m, 3H), 2.54(ddd, J=5.1,10.3,15.4Hz, 1H), 2.44-2.29(m, 1H), 1.98-1.90(m, 2H), 1.82(br.s., 3H), 1.74-1.67(m, 4H), 1.53(br.s., 7H), 1.38(s, 3H), 1.26(t, J=7.0Hz, 2H), 1.16(d, J=9.8Hz, 2H), 0.95(d, J=6.5Hz, 2H), 0.89(s, 3H), 0.71-0.59(m, 3H)。

【 0 1 3 1】

実施例5E

【化 6 4】

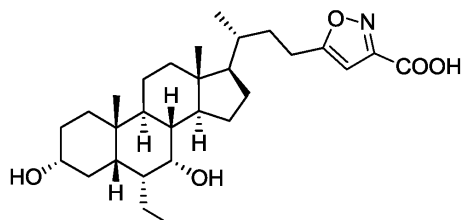


実施例5D(90.0ミリグラム、131.0マイクロモル)をエタノール(3.0ミリリットル)に溶かし、塩酸ヒドロキシルアミン(27.3ミリグラム、393.0マイクロモル)を加え、反応液を摂氏80度で5時間攪拌した。濃縮して溶媒を除去し、反応液に水(5ミリリットル)を加え、水相を酢酸エチル(10ミリリットル×3)で抽出した。有機層を水(10ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧して回転乾燥した。粗産物を精製する必要がなく、実施例5E(86.0ミリグラム、粗産物、黄色油状物)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.39(s, 1H), 4.43(q, J=7.3Hz, 2H), 3.72(br.s., 1H), 3.43-3.40(m, 1H), 2.90-2.64(m, 2H), 2.42(t, J=6.9Hz, 2H), 2.00-1.95(m, 2H), 1.75(d, J=6.8Hz, 3H), 1.69(br.s., 4H), 1.60(d, J=3.3Hz, 3H), 1.48(d, J=7.5Hz, 4H), 1.41(s, 3H), 1.28(br.s., 4H), 1.20(d, J=8.5Hz, 3H), 0.90(s, 3H), 0.89-0.88(m, 1H), 0.65(s, 3H)。

【 0 1 3 2】

実施例21

【化 6 5】

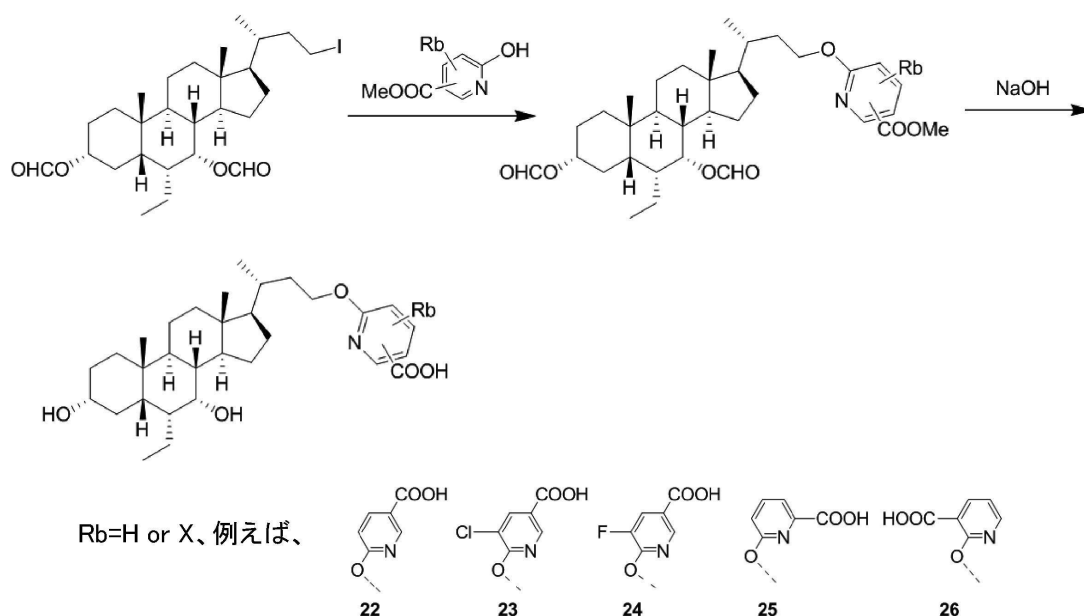


実施例5E(115.0ミリグラム、222.9マイクロモル)をテトラヒドロフラン(1.0ミリリットル)、水(1.0ミリリットル)とメタノール(1.0ミリリットル)に溶かし、水酸化リチウム一水和物(93.6ミリグラム、2.2ミリモル)を加え、反応液を摂氏25度で12時間攪拌した。反応液を1モル塩酸で酸化し(pH=5-6まで)、酢酸エチル(10ミリリットル×3)で抽出した。有機層を水(10ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させてろ過し、ろ液を減圧して回転乾燥し、粗産物を薄層クロマトグラフィーで分離し、実施例21(28.0ミリグラム、回収率25.8%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 6.41(s, 1H), 3.67(br.s., 1H), 3.31(br.s., 1H), 2.94-2.83(m, 1H), 2.80-2.70(m, 1H), 2.03(d, J=12.0Hz, 1H), 1.96-1.83(m, 5H), 1.80-1.73(m, 2H), 1.64(br.s., 1H), 1.58-1.50(m, 5H), 1.48-1.42(m, 2H), 1.42-1.34(m, 3H), 1.32-1.27(m, 3H), 1.24(d, J=9.5Hz, 2H), 1.05(d, J=6.0Hz, 3H), 0.93(s, 3H), 0.92-0.89(m, 3H), 0.71(s, 3H).

【 0 1 3 3】

【化 6 6】

スキーム 6



【 0 1 3 4】

実施例22

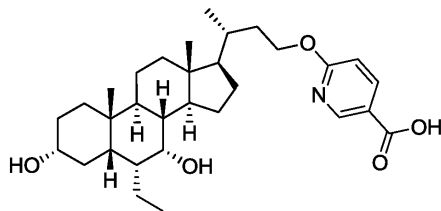
10

20

30

40

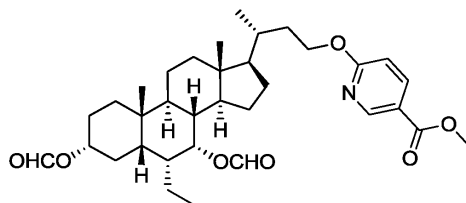
【化 6 7】



【 0 1 3 5】

実施例6A

【化 6 8】

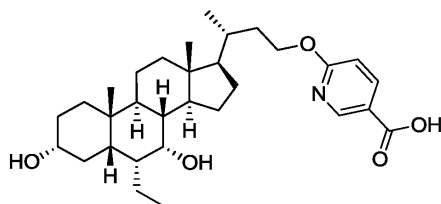


6-ヒドロキシニコチン酸メチル(438.7ミリグラム、2.9ミリモル)、実施例1B(800ミリグラム、1.4ミリモル)のクロロホルム(20ミリリットル)溶液に炭酸銀(790ミリグラム、2.9ミリモル)を加えた。反応系を60℃下で72時間反応した。ろ過し、濃縮し、残留物をカラムで(石油エーテル：酢酸エチル=10：1)分離し、標題の化合物6A(400ミリグラム、47.9%)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.82(d, J=2.3Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.16-8.12(m, 1H), 8.05(s, 1H), 6.74(d, J=8.5Hz, 1H), 5.21(br.s., 1H), 4.80-4.61(m, 1H), 4.48-4.27(m, 2H), 3.91(s, 3H), 2.02-1.63(m, 11H), 1.46-1.09(m, 14H), 1.02(d, J=6.5Hz, 3H), 0.97(s, 3H), 0.94-0.89(m, 3H), 0.68(s, 3H)。

【 0 1 3 6】

実施例22

【化 6 9】

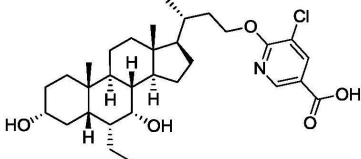
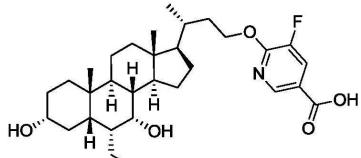
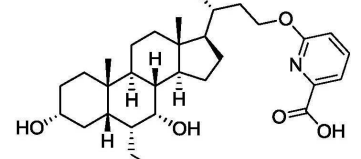
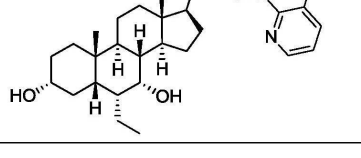


実施例6A(800ミリグラム、1.4ミリモル)のメタノール(10ミリリットル)溶液に、10%の水酸化ナトリウム溶液(メタノールと水の体積比が1:1である)(600ミリグラム、15ミリモル、6ミリリットル)を加え、反応系を70℃下で2時間反応した。溶媒を回転乾燥し、希塩酸(1M)で反応系をpH=1~2に調整し、ジクロロメタン：メタノール=10:1(20ミリリットル×3)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を精製用クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物22(460ミリグラム、回収率64%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.78(d, J=1.8Hz, 1H), 8.21(dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 6.84(d, J=8.8Hz, 1H), 4.56-4.23(m, 2H), 3.68(br.s., 1H), 3.35-3.34(m, 1H), 2.04-1.17(m, 25H), 1.07(d, J=6.5Hz, 3H), 0.96-0.89(m, 6H), 0.74(s, 3H)。

【 0 1 3 7】

実施例23~26の調製は標題の化合物22の操作を参照する。

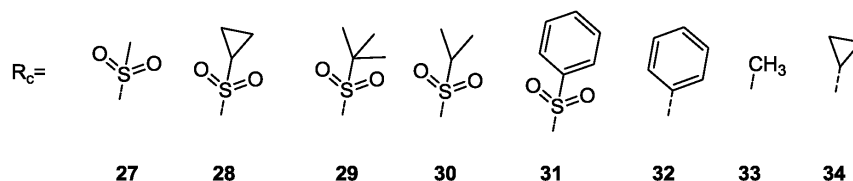
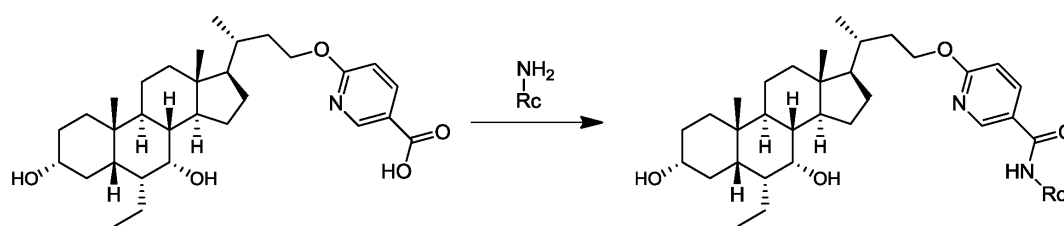
【表 2】

化合物コード	回収率%	化合物構造	¹ H NMR
実施例 23	47.2%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.68 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.37 (s, 1H), 2.04 - 1.18 (m, 25H), 1.08 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)
実施例 24	56.6%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.37 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 2.08 - 1.20 (m, 25H), 1.08 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)
実施例 25	56.7%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 3.68 (br s, 1H), 2.02 - 1.10 (m, 25H), 1.08 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 6H), 0.74 (s, 3H)
実施例 26	75.6%		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8.30 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.3, 5.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.57 - 4.29 (m, 2H), 3.66 (br s, 1H), 2.08 - 1.10 (m, 25H), 1.06 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)

【0138】

【化70】

スキーム 7



【0139】

実施例 27

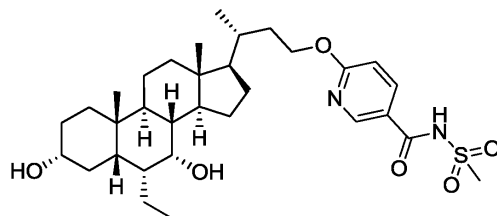
10

20

30

40

【化 7 1】

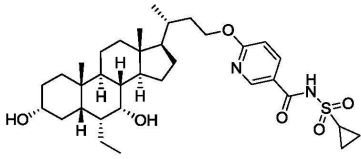
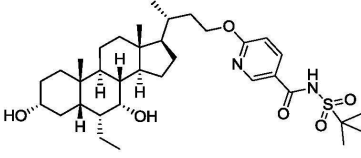
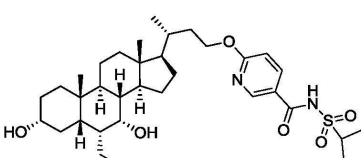
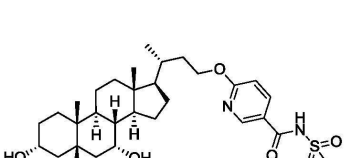
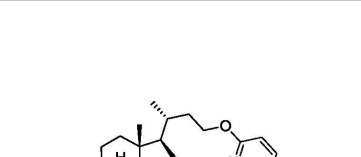


実施例22(100.0ミリグラム、194.7マイクロモル)、DCC(60.3ミリグラム、292マイクロモル)とDMAP(23.8ミリグラム、194.7マイクロモル)のジクロロメタン(5ミリリットル)溶液に、メタンスルホンアミド(37ミリグラム、389.3マイクロモル)を加えた。反応系を25℃下で12時間反応した。水(5ミリリットル)を反応系に加え、希塩酸(1M)で反応系をpH=2に調整し、ジクロロメタン(10ミリリットル×3)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を精製用クロマトグラフィーで精製し、実施例27(25ミリグラム、回収率21.7%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.74(d, J=2.3Hz, 1H), 8.23(dd, J=2.3,8.8Hz, 1H), 7.06-6.87(m, 1H), 4.57-4.40(m, 2H), 3.67(br s, 1H), 3.39(s, 3H), 2.03-1.27(m, 25H), 1.07(br d, J=6.5Hz, 3H), 0.96-0.90(m, 6H), 0.73(s, 3H)。

【0 1 4 0】

実施例28～34の調製は標題の化合物27の操作を参照する。

【表 3】

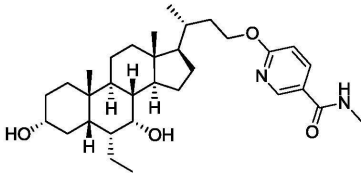
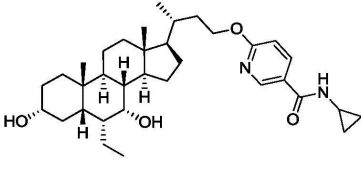
化合物 コード	回収 率%	化合物構造	¹ H NMR
実施例 28	50.0		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.72 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> =2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 2H), 3.65 (br s, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.02 - 1.15 (m, 29H), 1.05 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)
実施例 29	26.0		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.69 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> =2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 2H), 3.66 (br s, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.05 - 1.57 (m, 15H), 1.50 (s, 9H), 1.33 - 1.09 (m, 10H), 1.05 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)
実施例 30	39.8		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8.70 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 2H), 3.91 (quin, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 1H), 2.05 - 1.49 (m, 16H), 1.42 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6H), 1.39 - 1.08 (m, 9H), 1.05 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 6H), 0.72 (s, 3H)
実施例 31	68.5		¹ H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.62 (br s, 1H), 8.09 (br d, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 7.96 (br d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 6.78 - 6.63 (m, 1H), 6.70 (br d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.37 (br s, 1H), 1.98 - 1.66 (m, 12H), 1.63 - 1.48 (m, 5H), 1.45 - 1.02 (m, 15H), 0.97 - 0.89 (m, 4H), 0.85 - 0.78 (m, 6H), 0.59 (s, 3H).
実施例 32	76.8		¹ H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.74 (br s, 1H), 8.19 - 8.01 (m, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.60 (br d, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.30 (br t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.34 (br s, 1H), 1.97 - 1.68 (m, 15H), 1.63 - 1.49 (m, 5H), 1.46 - 1.03 (m, 15H), 1.00 - 0.88 (m, 4H), 0.86 - 0.79 (m, 7H), 0.62 (s, 3H).

10

20

30

40

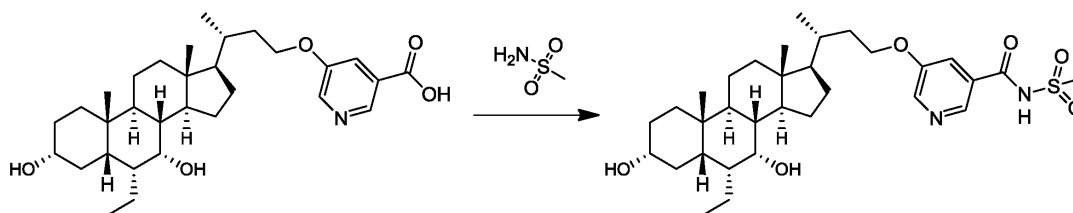
実施例 33	69.6		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.62 (s, 1H), 8.21 - 8.01 (m, 1H), 6.89 (br s, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.04 - 1.25 (m, 25H), 1.07 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.95 - 0.94 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.74 (s, 3H)
実施例 34			^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 9.12 (br s, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 1H), 4.69 - 4.38 (m, 2H), 3.65 - 3.28 (m, 5H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.09 - 1.57 (m, 13H), 1.52 - 1.13 (m, 13H), 1.08 - 0.96 (m, 4H), 0.93 - 0.76 (m, 11H), 0.69 (s, 3H).

10

【0141】

【化72】

スキーム 8



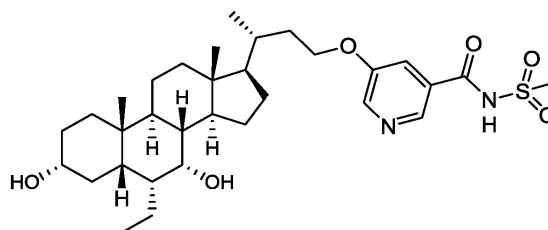
20

35

【0142】

実施例35

【化73】



30

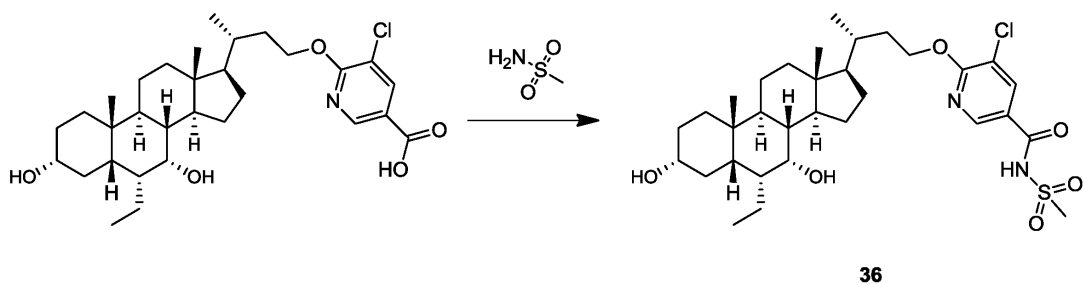
実施例35の合成は実施例11を原料とし、操作が実施例27の合成を参照し、回収率17.4%、 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.95-8.70(m, 2H), 8.48(s, 1H), 4.41-4.27(m, 2H), 3.67(br s, 1H), 3.41(s, 3H), 3.33-3.32(m, 1H), 2.02-1.16(m, 25H), 1.08(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.94-0.88(m, 6H), 0.74(s, 3H)。

40

【0143】

【化 7 4】

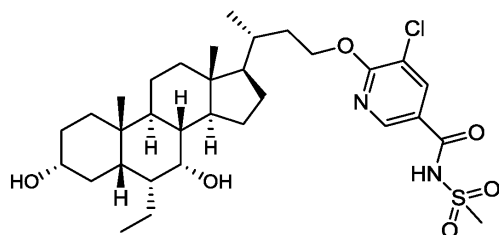
スキーム 9



【 0 1 4 4】

実施例36

【化 7 5】

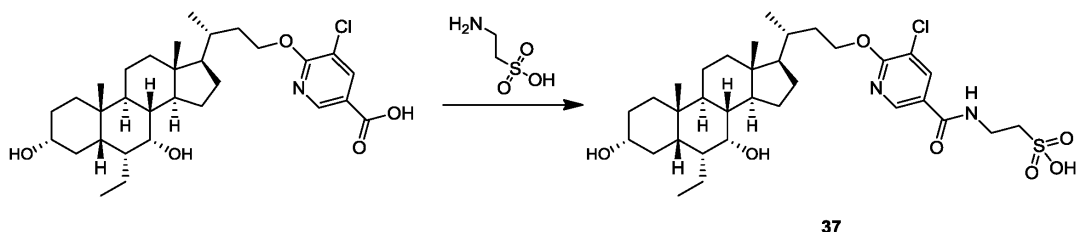


実施例36の合成は実施例23を原料として、操作が実施例27の合成を参照し、回収率17.5%、 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.60(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.18(d, J = 2.3Hz, 1H), 4.56-4.33(m, 2H), 3.69(br s, 1H), 3.45(s, 3H), 1.96-1.15(m, 25H), 1.01(d, J = 6.5Hz, 3H), 0.89-0.81(m, 6H), 0.66(s, 3H)。

【 0 1 4 5】

【化 7 6】

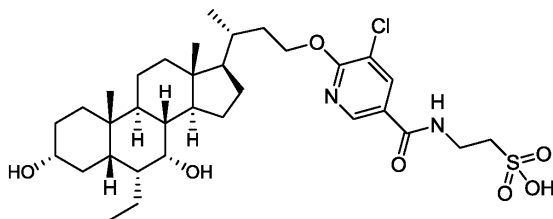
スキーム 10



【 0 1 4 6】

実施例37

【化 7 7】



実施例37の合成は実施例23を原料として、操作が実施例27の合成を参照し、回収率60.8%、 ^1H NMR (400MHz, METHANOL-d_4) δ 8.55(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.17(d, J = 1.8Hz, 1H), 4.57-4.38(m, 2H), 3.87-3.75(m, 2H), 3.66(br s, 1H), 3.32-3.20(m, 1H), 3.11(t, J

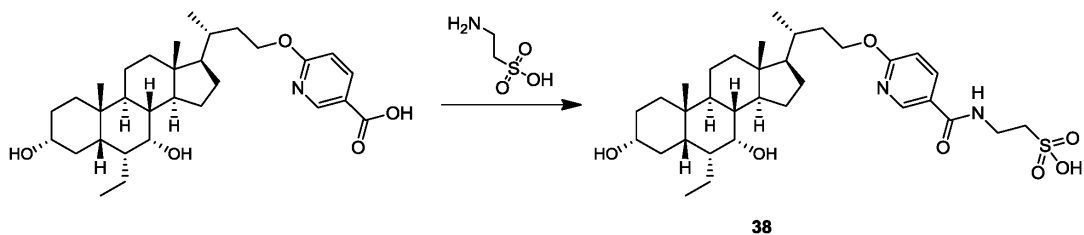
50

=6.9Hz, 2H), 2.06-1.23(m, 25H), 1.06(br d, J=6.5Hz, 3H), 0.96-0.86(m, 6H), 0.71(s, 3H)。

【0147】

【化78】

スキーム 11

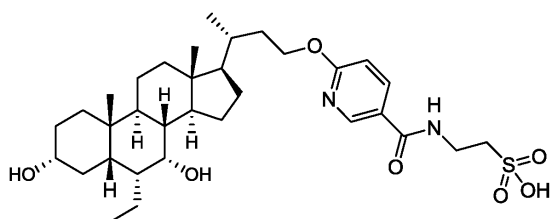


10

【0148】

実施例38

【化79】



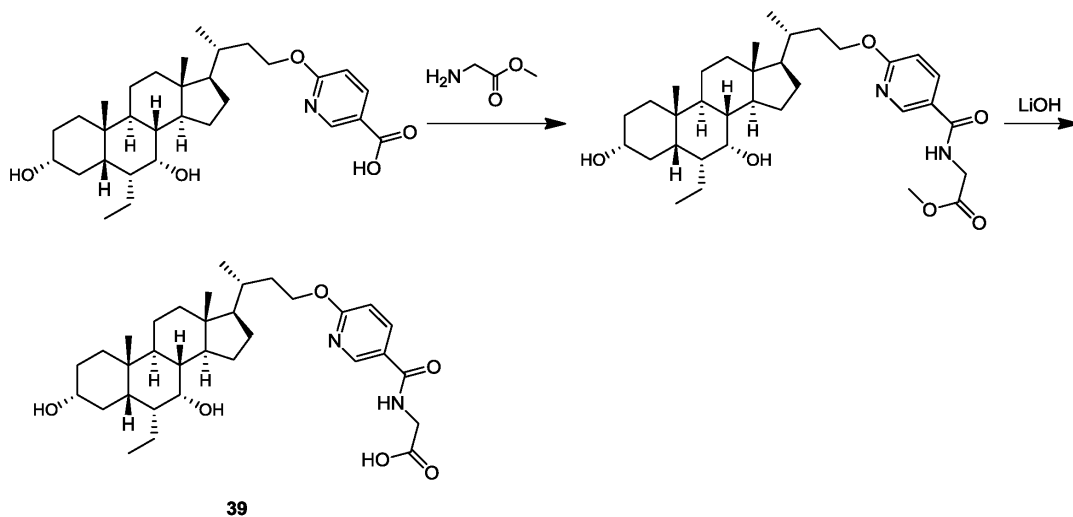
20

実施例38の合成は実施例22を原料として、操作が実施例27の合成を参照し、回収率53%、¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 8.63-8.62(m, 1H), 8.09-8.06(m, 1H), 6.84-6.82(m, 1H), 4.39-4.28(m, 2H), 3.82-3.74(m, 3H), 3.40-3.30(m, 1H), 3.12-3.08(m, 2H), 1.99-1.20(m, 25H), 1.06(d, J=6.5Hz, 3H), 0.94-0.90(m, 6H), 0.73(s, 3H)。

【0149】

【化80】

スキーム 12



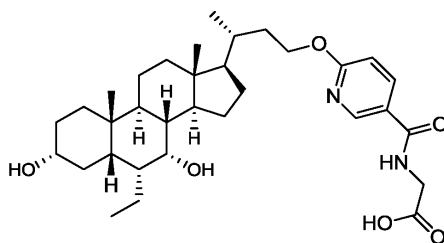
30

40

【0150】

実施例39

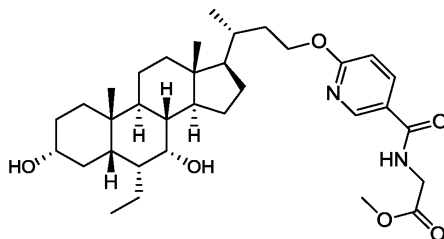
【化 8 1】



【 0 1 5 1】

実施例12A

【化 8 2】

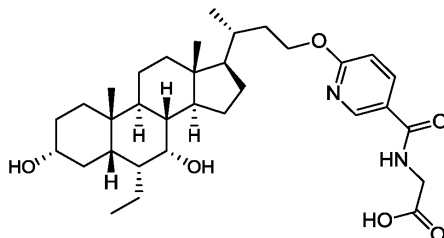


グリシン塩酸塩(14ミリグラム、112マイクロモル)とトリエチルアミン(20.0マイクロリットル、146マイクロモル)の酢酸エチル(5ミリリットル)溶液を摂氏20度下で0.5時間反応した。実施例22(50ミリグラム、97マイクロモル)と1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(36ミリグラム、146マイクロモル)を反応系に加えた。反応系を摂氏65度下で10時間反応した。水(5ミリリットル)を反応系に加え、水相を酢酸エチル(15ミリリットル×2)で抽出した。有機層を合わせて、有機相を順番で0.5N水酸化ナトリウムの水溶液(15ミリリットル)、水(15ミリリットル)、0.5N塩酸(15ミリリットル)、及び水(15ミリリットル)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥した。粗産物は精製用分離(TFA)を用いて分離精製し、実施例12A(25ミリグラム、43.9%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.66-8.65(m, 1H), 8.08-8.05(m, 1H), 6.81-6.67(m, 1H), 6.68(s, 1H), 4.42-4.24(m, 2H), 4.35-4.24(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.72-3.71(m, 1H), 3.46-3.44(m, 1H), 1.99-1.20(m, 25H), 1.03(d, J=6.5Hz, 3H), 0.92-0.88(m, 6H), 0.68(s, 3H).

【 0 1 5 2】

実施例39

【化 8 3】



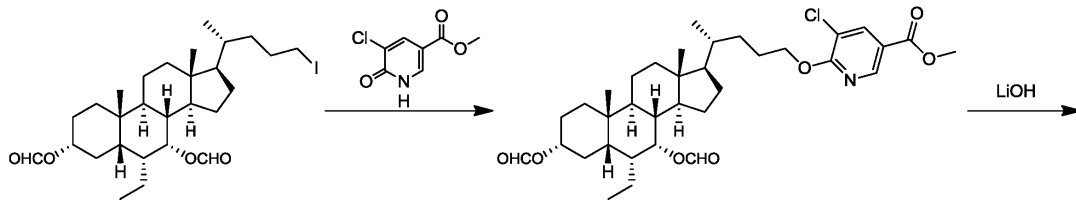
実施例12A(25.0ミリグラム、42.7マイクロモル)のテトラヒドロフラン(3ミリリットル)、メタノール(1ミリリットル)と水(2ミリリットル)の溶液に、水酸化リチウム(8.9ミリグラム、213.7マイクロモル)を加えた。反応系を摂氏30度下で4時間反応した。塩酸(1M)で反応系をpH=5に調整し、水相を酢酸エチル(20ミリリットル×2)で反応系から抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥した。残留物を精製用TLCで分離し、実施例39(24ミリグラム、98%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 8.66-8.65(m, 1H), 8.11-8.02(m, 1H), 6.84-6.82(m, 1H), 4.48-4.29(m, 2H), 4.09-4.08(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.72-3.71(m, 1H), 3.46-3.44(m, 1H), 1.99-1.20(m, 25H), 1.03(d, J=6.5Hz, 3H), 0.92-0.88(m, 6H), 0.68(s, 3H).

m, 3H), 3.66-3.65(m, 1H), 1.99-1.20(m, 25H), 1.06(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.92-0.88(m, 6H), 0.72(s, 3H).

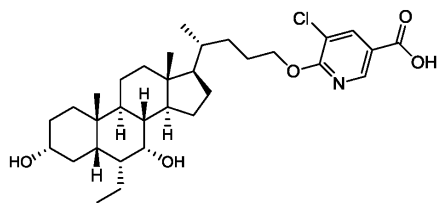
【0153】

【化84】

スキーム 13



10



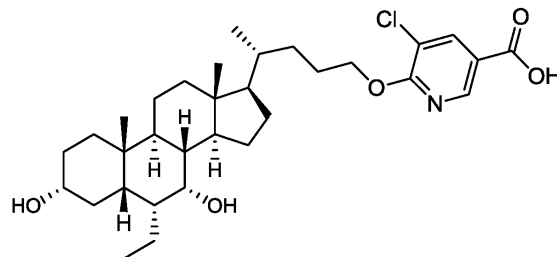
40

【0154】

実施例40

【化85】

20

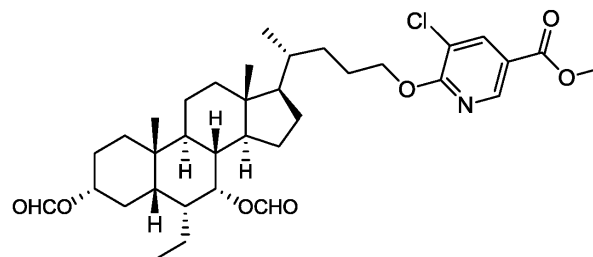


30

【0155】

実施例13A

【化86】



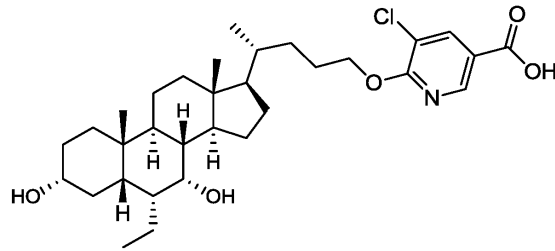
40

実施例2Bを原料として、実施例13Aの操作は実施例6Aの合成を参照し、回収率16.3%、 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.69(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.21(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.16(s, 1H), 8.05(s, 1H), 5.20(br s, 1H), 4.72(br s, 1H), 4.46-4.36(m, 2H), 3.92(s, 3H), 2.06-1.66(m, 15H), 1.31-1.04(m, 10H), 0.97-0.81(m, 9H), 0.67(s, 3H)。

【0156】

実施例40

【化 8 7】



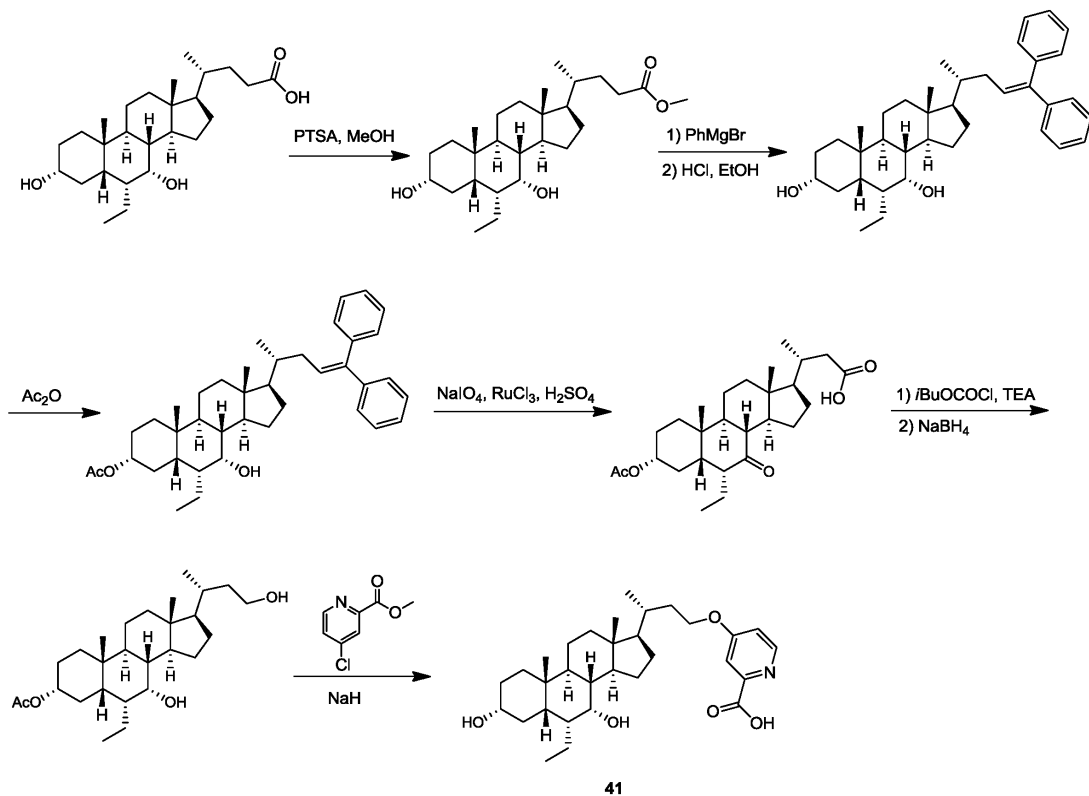
10

実施例40の操作は実施例22の合成を参照し、回収率96.4%。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.74(d, J=2.0Hz, 1H), 8.29(d, J=1.8Hz, 1H), 4.51(t, J=6.4Hz, 2H), 3.72(br s, 1H), 3.43-3.39(m, 1H), 2.11-1.23(m, 27H), 1.07(d, J=6.5Hz, 3H), 1.00-0.93(m, 6H), 0.77(s, 3H)。

【 0 1 5 7】

【化 8 8】

スキーム 14



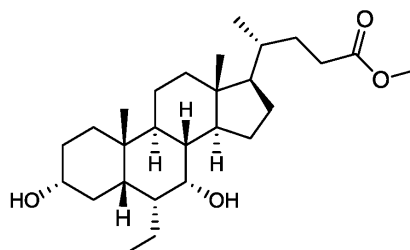
20

30

【 0 1 5 8】

実施例14A

【化 8 9】



40

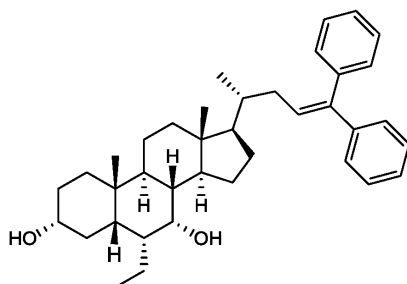
50

参考例1(40.0グラム、95.1ミリモル)のメタノール(500ミリリットル)溶液に、パラトルエンスルホン酸(4.0グラム、21.0ミリモル)を加えた。反応系を70℃下で3時間反応した。溶媒を回転乾燥し、反応系をジクロロメタン(500ミリリットル)で希釈し、有機相を順番で、飽和炭酸ナトリウム水溶液(3x100ミリリットル)、水溶液(100ミリリットル)と飽和食塩水(100ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。精製する必要がなく、実施例14A(41グラム、回収率100%)を得、次の反応に用いられる。

【0159】

実施例14B

【化90】



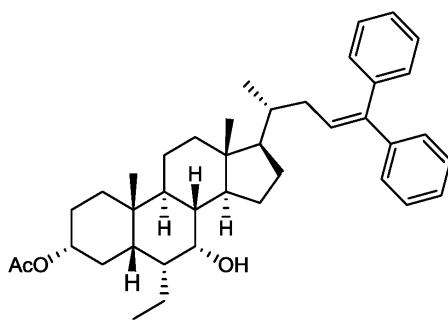
10

実施例14A(41グラム、95.1ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(300ミリリットル)溶液に溶かし、窒素保護下で50度まで昇温し、メチルマグネシウムブロミド(800ミリリットル、1M)のテトラヒドロフラン溶液をゆっくり滴下添加し、滴下添加完了後、反応液を室温まで冷却し、攪拌しながら一晩置き、反応完了後、シクロヘキサン(25ミリリットル)を加え、ろ過し、ろ過残渣を、3Nの塩酸(800ミリリットル)水溶液とジクロロメタン(200ミリリットル)の混合溶液に溶かし、引き続き30分間攪拌し、反応完了後、有機相と水相を分離し、引き続き水相をジクロロメタン(2x200ミリリットル)で抽出し、有機層を合わせて、順番で水溶液(100ミリリットル)と飽和食塩水(100ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。精製する必要がなく、実施例14B(51グラム、回収率100%)を得、次の反応に用いられる。

【0160】

実施例14C

【化91】



30

40

無水酢酸(9.9ミリリットル、105.1ミリモル)、ピリジル(1.6ミリリットル、19.8ミリモル)及び4-ジメチルアミノピリジル(0.8グラム、6.6ミリモル)を実施例14B(51グラム、95.1ミリモル)の無水テトラヒドロフラン(300ミリリットル)溶液に加え、反応液を室温下で攪拌しながら一晩置き、反応完了後、水溶液(100ミリリットル)で希釈し、水相をジクロロメタン(3x150ミリリットル)で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水(100ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。精製する必要がなく、実施例14C(55グラム、回収率100%)を得、次の反応に用いられる。¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.66(3H, s, CH₃-18); 0.77(3H, s, CH₃-26); 1.00(3H, d, CH₃-21); 1.20(3H, s, CH₃-19); 1.96(3H, s, AcO), 2.18-2.31(1H, m, CH-22); 3.70(1H, m, CH-7); 4.55(1H,

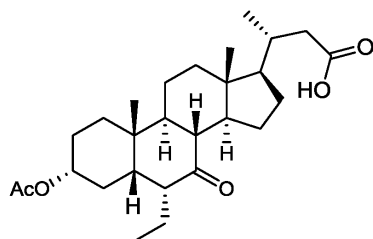
50

m, CH-3) ; 6.11(1H, dd, J=6.2Hz, J 2=8.3Hz ; CH-23) ; 7.14-7.36(10H, m, Ph).

【0161】

実施例14D

【化92】



10

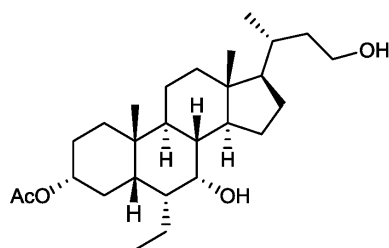
過よう素酸ナトリウム(13.2グラム、61.9ミリモル)を水(13ミリリットル)と2Nの硫酸水溶液(1.7ミリリットル)に溶け、15分間攪拌した後、反応液を0度まで冷却して塩化ルテニウム(71.3ミリグラム、0.4ミリモル)を加え、色が明るい黄色になるまで、反応液を引き続き攪拌した。反応液に酢酸エチル(27ミリリットル)とアセトニトリル(20ミリリットル)を加えて引き続き5分間攪拌した。0度下で前記の反応液に、実施例14C(4グラム、6.9ミリモル)を加え、反応完了後、ろ過し、ろ液を水にぶっかけて、酢酸エチル(3x100ミリリットル)で抽出し、有機層を合わせて飽和チオ硫酸ナトリウム(200ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を回転乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、実施例14D(2.7グラム、回収率89%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.71(3H, s, CH₃-18) ; 0.86-1.07(9H, m, CH₃-19, CH₃-21, C-24) ; 2.03(3H, s, AcO) ; 4.48-4.61(1H, m, CH-3).

20

【0162】

実施例14E

【化93】



30

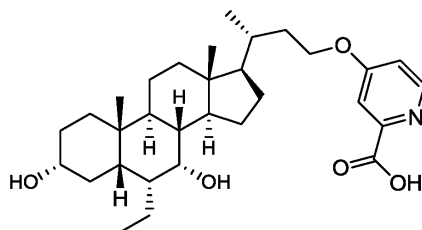
トリエチルアミン(6.7ミリリットル、3.4ミリモル)を、実施例14D(1グラム、2.2ミリモル)とクロロギ酸イソブチル(3.5ミリリットル、2.7ミリモル)のテトラヒドロフラン(20ミリリットル)溶液に加え、1時間後反応完了し、反応液をろ過し、0度下でろ液の中に水素化ほう素ナトリウム(847ミリグラム、22.4ミリモル)を数回分けて加え、反応完了後、水(3ミリリットル)を加えて反応を停止させ、室温下で引き続き2時間攪拌した後、3Nの希塩酸水溶液で酸化し、酢酸エチル(3x15ミリリットル)で抽出し、有機相を飽和食塩水(15ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を回転乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、実施例14E(800ミリグラム、回収率85%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.67(3H, s, CH₃-18) ; 0.86-0.97(9H, m, CH₃-19, CH₃-21, CH₃-24) ; 2.03(3H, s, AcO) ; 3.72(3H, m, (2H, m, CH-7, CH-23) ; 4.48-4.61(1H, m, CH-3).

40

【0163】

実施例41

【化 9 4】

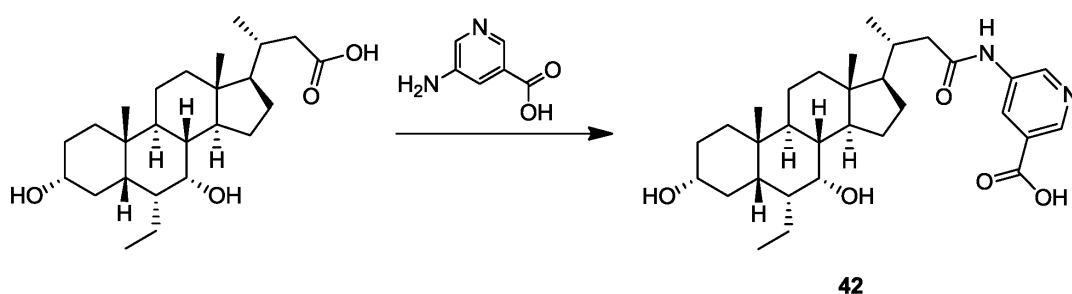


0度下で実施例14E(100ミリグラム、230.1マイクロモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ミリリットル)溶液に、水素化ナトリウム(18.4ミリグラム、460.1マイクロモル、60%)を加えた。0.5時間後、0度下で4-クロロピコリン酸メチル(78.9ミリグラム、460.1マイクロモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ミリリットル)溶液をゆっくり滴下添加した。滴下添加完了後、反応系をゆっくりと室温まで昇温し、12時間反応した。水(10ミリリットル)を加え、塩酸(1M)で反応系をpH=6に調整し、ジクロロメタン(10ミリリットル×3)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥した。残留物のメタノール溶液(1ミリリットル)に10%の水酸化ナトリウム溶液(メタノールと水の体積比が1:1である)(50ミリグラム、1.3ミリモル、0.5ミリリットル)を加え、反応系を70℃下で2時間反応した。溶媒を回転乾燥し、希塩酸(1M)で反応系をpH=1~2に調整し、ジクロロメタン:メタノール=10:1(10ミリリットル×3)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を精製用クロマトグラフィーで精製し、実施例41(5ミリグラム、回収率4%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.67(br d, J=6.5Hz, 1H), 7.99(d, J=2.5Hz, 1H), 7.69(br d, J=6.5Hz, 1H), 4.50(br d, J=6.5Hz, 2H), 3.78-3.59(m, 1H), 3.32-3.30(m, 1H), 2.18-1.17(m, 25H), 1.10(d, J=6.5Hz, 3H), 0.95-0.89(m, 6H), 0.76(s, 3H)。

【0164】

【化 9 5】

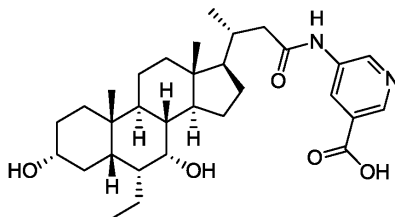
スキーム 15



【0165】

実施例42

【化 9 6】



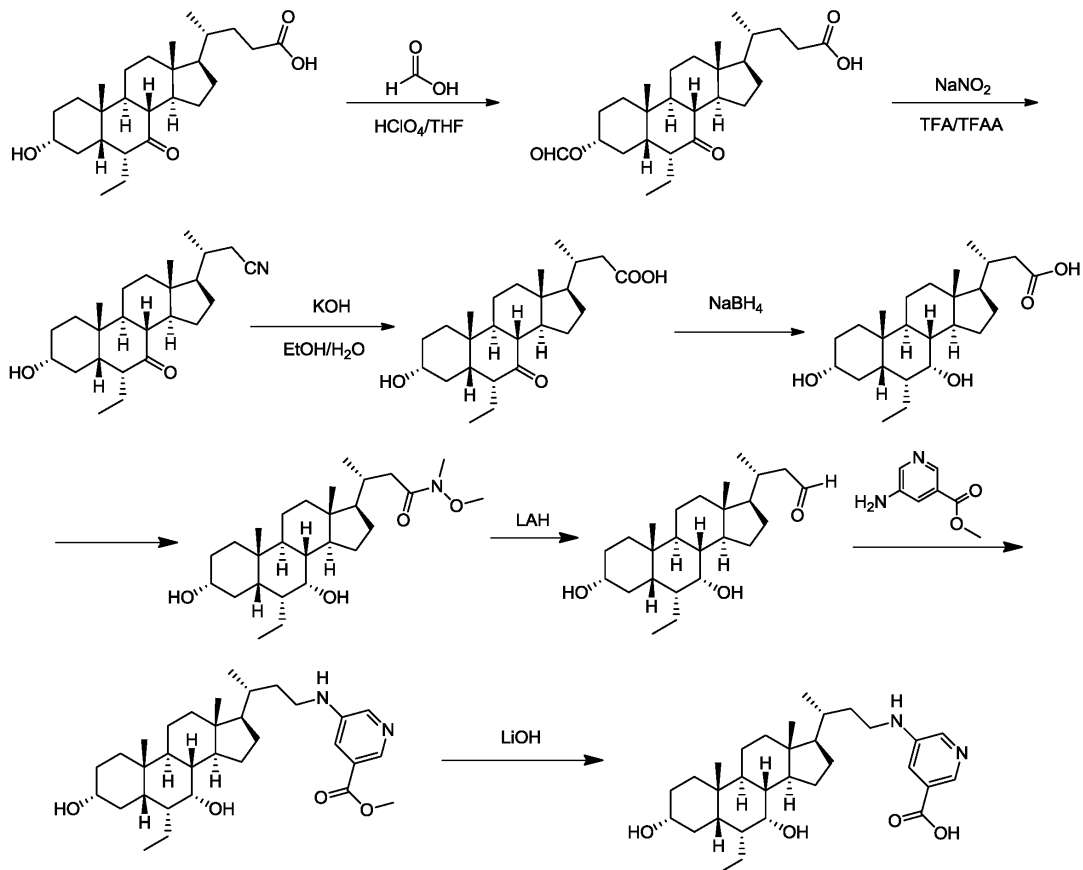
実施例16D(100.0ミリグラム、245.9マイクロモル)と5-アミノピリジル-3-ギ酸(50.0ミリグラム、295マイクロモル)のDMF(5ミリリットル)溶液に、N,N'-ジシクロヘキシルカル

ボジイミド(101.5ミリグラム、492マイクロモル)と4-ジメチルアミノピリジル(1.5ミリグラム、12.3マイクロモル)を加えた。反応系を摂氏30度下で16時間反応した。水酸化リチウム(10.3ミリグラム、246マイクロモル)の水(2.0ミリリットル)溶液を反応系に加えた。反応系を摂氏30度下で2時間反応した。塩酸(1M)で反応系をpH=4に調整し、水相をジクロロメタン/メタノール(10:1)(20ミリリットル×3)で反応系から抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥した。残留物を調製的分離(HCl)で分離精製し、実施例42(20ミリグラム、15.4%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 9.14-9.13(m, 1H), 8.90-8.89(m, 1H), 8.71-8.70(m, 1H), 3.68(s, 1H), 3.40-3.30(m, 1H), 2.64-2.61(m, 1H), 2.15-2.06(m, 2H), 1.99-1.20(m, 25H), 1.07(d, J=6.5Hz, 3H), 0.95-0.91(m, 6H), 0.78(s, 3H).

【0166】

【化97】

スキーム 16

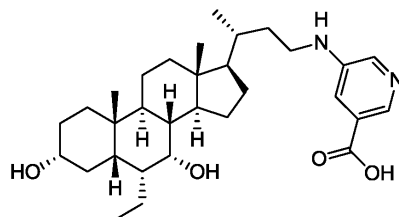


43

【0167】

実施例43

【化98】



【0168】

10

20

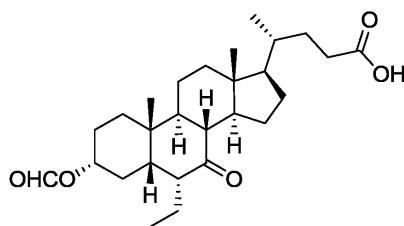
30

40

50

実施例16A

【化 9 9】



10

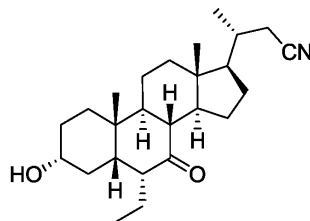
参考例1F(10.0グラム、23.9ミリモル)をテトラヒドロフラン(60.0ミリリットル)に溶かし、過塩素酸(240.0ミリグラム、2.4ミリモル、144.6マイクロリットル)(約10滴)を加え、摂氏30度下で、0.5時間内にぎ酸(40.3グラム、874.7ミリモル、33.0ミリリットル)を滴下添加し、反応液を摂氏50度で11.5時間攪拌した。濃縮して溶媒を除去し、反応液に水(35.0ミリリットル)を加え、酢酸エチル(30.0ミリリットル×3)で抽出した。有機層を水(10.0ミリリットル×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮し、粗産物を得た。粗産物をカラムクロマトグラフィーで分離し、実施例16A(7.0グラム、15.7ミリモル、回収率65.6%、白色固体)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.01(s, 1H), 4.86-4.73(m, 1H), 2.82-2.67(m, 1H), 2.47-2.35(m, 2H), 2.33-2.16(m, 2H), 2.05-1.93(m, 2H), 1.89(d, J=13.1Hz, 2H), 1.82(dd, J=5.5, 16.8Hz, 2H), 1.75(dd, J=6.5, 14.1Hz, 3H), 1.71(br.s., 1H), 1.58-1.30(m, 7H), 1.26(s, 3H), 1.23-1.02(m, 4H), 0.95(d, J=6.5Hz, 3H), 0.83(t, J=7.4Hz, 3H), 0.68(s, 3H).

20

【 0 1 6 9】

実施例16B

【化 1 0 0】



30

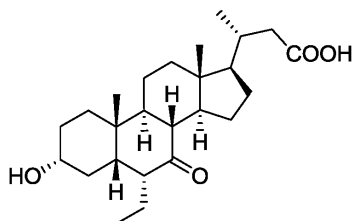
摂氏0度下で実施例16A(5.8グラム、13.0ミリモル)をトルフルオロ酢酸(40.0ミリリットル)と無水トルフルオロ酢酸(20.5グラム、97.4ミリモル)に溶かし、固体を溶解した後、亜硝酸ナトリウム(2.7グラム、39.0ミリモル)を数回分けて加え、摂氏0度で引き続き1時間攪拌し、摂氏40度まで昇温し、引き続き1時間攪拌した。反応液を摂氏30度まで冷却し、摂氏0度下で、0.5モル水酸化ナトリウム水溶液中で中和した(pH=7-8)。反応液を酢酸エチル(40ミリリットル×3)で抽出し、有機層を水(10ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮した。粗産物をクロマトグラフィーカラム(シリカゲル)で分離し、実施例16B(3.5グラム、8.5ミリモル、回収率93.0%、淡黄色油状物)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.59-3.47(m, 1H), 2.69(q, J=6.2Hz, 1H), 2.42-2.31(m, 2H), 2.29-2.15(m, 2H), 2.01-1.88(m, 2H), 1.86-1.68(m, 7H), 1.61-1.45(m, 6H), 1.26(t, J=7.2Hz, 5H), 1.19-1.12(m, 5H), 1.02-0.91(m, 1H), 0.80(t, J=7.4Hz, 3H), 0.71-0.64(m, 3H).

40

【 0 1 7 0】

実施例16C

【化 1 0 1】

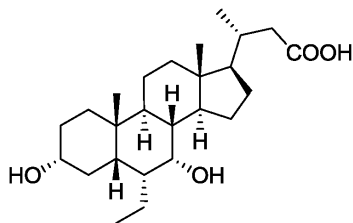


実施例16B(3.5グラム、8.5ミリモル)をメタノール(100.0ミリリットル)に溶かし、水酸化カリウム水溶液(70.0グラム、1.3mol、水100.0ミリリットルに溶かした)を加え、反応液を摂氏100度で12時間攪拌した。濃縮して部分の溶媒を除去し、ジクロロメタン(30ミリリットル×3)で抽出した。水相を1モル塩酸で酸化し(pH=3-4)、酢酸エチル(30ミリリットル×3)で抽出し、有機層を水(20ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮し、粗産物を得た。精製する必要がなく、実施例16C(3.2グラム、7.9ミリモル、回収率93.5%、黄色油状物)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.65-3.50(m, 1H), 2.71(d, J=5.8Hz, 1H), 2.48(dd, J=2.6, 14.9Hz, 1H), 2.43-2.31(m, 2H), 2.22-2.15(m, 1H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.95-1.86(m, 3H), 1.82-1.70(m, 6H), 1.53-1.46(m, 3H), 1.19-1.10(m, 6H), 1.02(d, J=6.3Hz, 3H), 0.86(d, J=10.3Hz, 5H), 0.69(s, 3H)。

【 0 1 7 1】

実施例16D

【化 1 0 2】

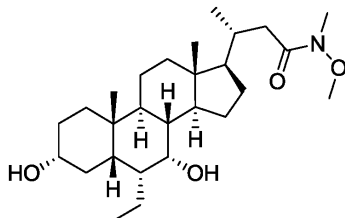


水酸化ナトリウム水溶液(949.2ミリグラム、23.7ミリモル、水10.00ミリリットルに溶かした)に実施例16C(3.2グラム、7.9ミリモル)を加え、反応液を摂氏80度まで加熱し、水素化ほう素ナトリウム(1.8グラム、47.5ミリモル)を数回分けて加え、反応液を摂氏100度で12時間攪拌した。メタノール(6ミリリットル)を一滴ずつ滴下添加し、濃縮して部分の溶媒を除去し、反応液を1モル塩酸で酸化し(pH=5-6)、酢酸エチル(40ミリリットル×3)で抽出し、有機層を水(20ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮し、粗産物を分離する必要がなく、実施例16D(3.1グラム、7.6ミリモル、回収率96.4%、白色固体)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.70(br.s., 1H), 3.46-3.36(m, 1H), 2.52-2.39(m, 1H), 2.02-1.88(m, 3H), 1.85-1.77(m, 4H), 1.71-1.59(m, 3H), 1.53-1.44(m, 4H), 1.41-1.37(m, 1H), 1.36-1.27(m, 4H), 1.24-1.13(m, 4H), 1.04(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.92-0.88(m, 6H), 0.73-0.69(m, 3H)。

【 0 1 7 2】

実施例16E

【化 1 0 3】

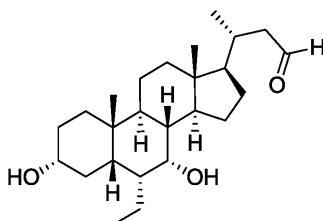


窒素保護下で、実施例16D(100ミリグラム、245.8マイクロモル)のアセトニトリル(2ミリリットル)溶液に、トリエチルアミン(49.8ミリグラム、491.9ミリモル、68.2マイクロリットル)及びN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(24.0ミリグラム、245.9マイクロモル)を加えた。摂氏25度で30分間攪拌した後、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボラート(98.7ミリグラム、307.4マイクロモル)を加えて引き続き11.5時間攪拌した。反応液を冷水(30ミリリットル)にぶっかけて、酢酸エチル(40ミリリットル×3)で抽出し、有機層を水(20ミリリットル)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮し、粗産物を分離する必要がなく、実施例16E(90ミリグラム、回収率91.4%、白色固体)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.76(s, 3H), 3.70(br.s., 1H), 3.46-3.36(m, 1H), 2.79(s, 3H), 2.43-2.39(m, 1H), 2.24-2.18(m, 1H), 2.00-1.97(m, 41H), 1.03-0.88(m, 10H), 0.73(s, 3H)。

【 0 1 7 3】

実施例16F

【化 1 0 4】

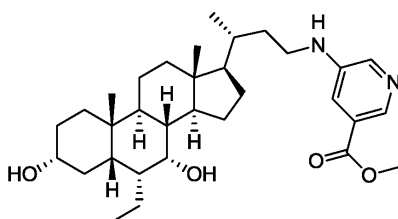


摂氏零下78度下で、水素化リチウムアルミニウム(6.3ミリグラム、168.9マイクロモル)のテトラヒドロフラン(2ミリリットル)溶液に、実施例16E(50ミリグラム、111.2マイクロモル)を加え、また、摂氏零下78度下で2時間攪拌し、反応完了後、水(0.006ミリリットル)を加え、反応液をろ過し、ろ過ケーキを乾かし、実施例16F(50ミリグラム、100%、白色固体)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.76(s., 1H), 3.70(br.s., 1H), 3.46-3.36(m, 1H), 2.43-2.39(m, 1H), 2.24-2.18(m, 1H), 2.00-1.97(m, 41H), 1.03-0.88(m, 10H), 0.73(s, 3H)。

【 0 1 7 4】

実施例16G

【化 1 0 5】



実施例16F(150.0ミリグラム、0.3ミリモル)と5-アミノニコチン酸メチル(64.0ミリグラ

10

20

30

40

50

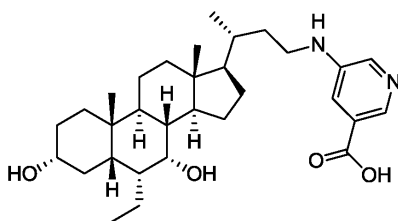
ム、0.4ミリモル)の酢酸エチル(5ミリリットル)溶液に、トルフルオロ酢酸(57マイクロリットル、0.8ミリモル)とトリアセチル水素化ほう素ナトリウム(146.0ミリグラム、0.7ミリモル)を加え、反応系を摂氏20度下で16時間反応した。酢酸エチル(30ミリリットル)を反応系に加え、反応系を飽和重炭酸ナトリウム(20ミリリットル×2)及び飽和食塩水(20ミリリットル×1)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥し、粗産物を得た。粗産物を調製的分離(TFA)で実施例16G(60.0ミリグラム、29.7%)を得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 8.44-8.43(m, 1H), 8.43-8.42(m, 1H), 7.92-7.91(m, 1H), 4.01(s, 3H), 3.72-3.71(m, 1H), 3.49-3.48(m, 1H), 3.28-3.13(m, 2H), 1.99-1.20(m, 25H), 1.01(d, J=6.5Hz, 3H), 0.95-0.87(m, 6H), 0.67(s, 3H).

【0175】

10

実施例43

【化106】



20

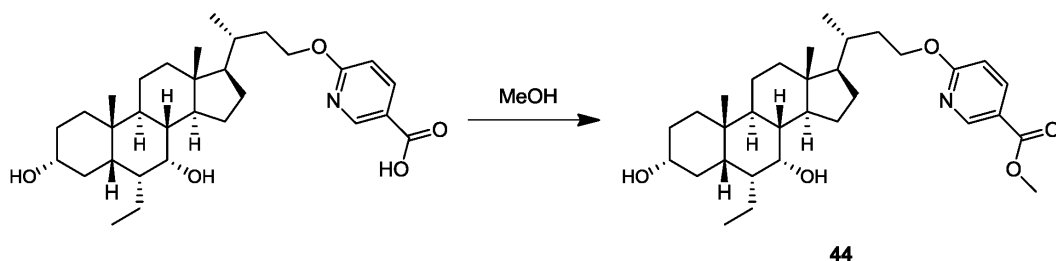
実施例16G(60.0ミリグラム、113.9マイクロモル)のテトラヒドロフラン(2ミリリットル)、メタノール(1ミリリットル)と水(2ミリリットル)の溶液に、水酸化リチウム(60.0ミリグラム、1.43ミリモル)を加えた。反応系を摂氏40度下で1時間反応した。塩酸(1M)で反応系をpH=4に調整し、水相をジクロロメタン/メタノール(10:1)(20ミリリットル×3)で反応系から抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して回転乾燥した。残留物を調製的分離(HCl)で分離精製し、実施例43(40ミリグラム、68%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 8.30-8.29(m, 1H), 8.03-8.02(m, 1H), 7.59-7.58(m, 1H), 3.70-3.65(m, 1H), 3.40-3.30(m, 1H), 3.12-3.07(m, 2H), 1.99-1.20(m, 25H), 1.05(d, J=6.5Hz, 3H), 0.95-0.87(m, 6H), 0.72(s, 3H).

【0176】

30

【化107】

スキーム 17



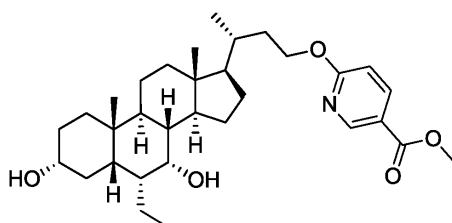
44

40

【0177】

実施例44

【化108】



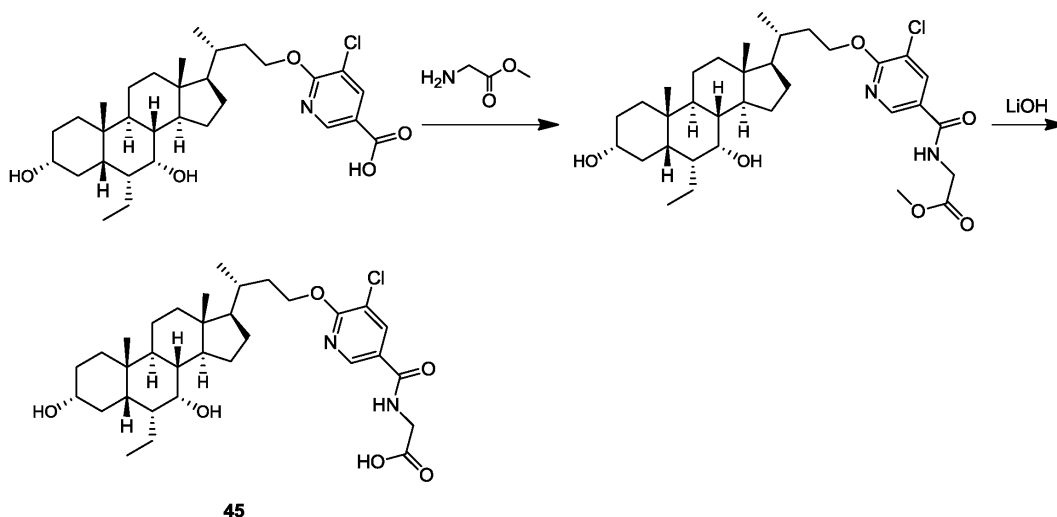
50

実施例22(50.0ミリグラム、97.3マイクロモル)のメタノール(5ミリリットル)溶液に、濃硫酸(368.0ミリグラム、3.8ミリモル)を加えた。反応系を70℃下で12時間反応した。水(5ミリリットル)を反応系に加え、反応系を水酸化ナトリウム(1M)でpH=7に調整し、ジクロロメタン(10ミリリットル×3)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を精製用クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物44(15ミリグラム、回収率29.2%)を得た。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.76(d, J=2.0Hz, 1H), 8.18(dd, J=2.5,8.8Hz, 1H), 6.82(d, J=8.8Hz, 1H), 4.49-4.28(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.65(br s, 1H), 3.28(br s, 1H), 2.03-1.15(m, 25H), 1.04(d, J=6.5Hz, 3H), 0.93-0.86(m, 6H), 0.71(s, 3H)

【0178】

【化109】

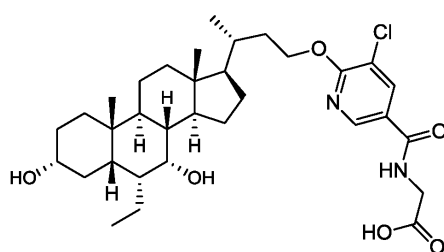
スキーム 18



【0179】

実施例45

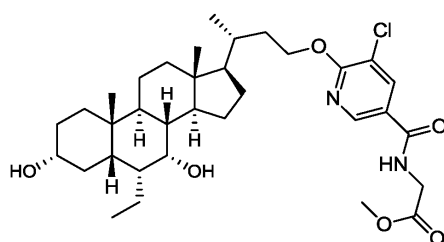
【化110】



【0180】

実施例18A

【化111】



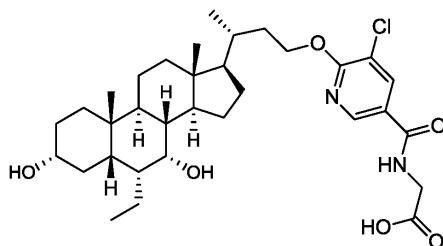
実施例18Aの合成は実施例23を原料とし、操作が実施例12Aの合成を参照し、回収率79.7

%。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.48(d, J=2.3Hz, 1H), 8.08(d, J=2.3Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 6.55(t, J=4.8Hz, 1H), 4.57-4.38(m, 2H), 4.24(d, J=5.0Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 3.71(s, 1H), 3.46-3.36(m, 1H), 2.05-1.12(m, 33H), 1.06-0.84(m, 14H), 0.68(s, 3H)。

【0181】

実施例45

【化112】



10

実施例45の操作は参照実施例39の合成を参照し、回収率56.8%。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ 8.80-8.72(m, 1H), 8.48(d, J=2.0Hz, 1H), 8.10(d, J=2.0Hz, 1H), 4.50-4.33(m, 2H), 3.99(d, J=4.5Hz, 2H), 3.56(s, 1H), 1.98-1.03(m, 31H), 1.01-0.87(m, 5H), 0.84-0.74(m, 10H), 0.62(s, 3H)。

【0182】

20

実施例1：インビトロでの評価

FXR生化学実験

実験の目的：

化学増幅型ルミネッセンスプロキシミティホモジニアスアッセイ(alphascreen)を用いて、FXR結合反応における化合物の活性化作用を測定する。

実験材料：

1. タンパク質：グルタチオン S-トランスフェラーゼ標識ヒト由来FXRタンパク質(Invitrogen)
2. コアクチベーター：ビオチン標識ステロイド受容体コアクチベーター(Anaspec)
3. 測定試薬：化学増幅型ルミネッセンスプロキシミティホモジニアスアッセイ(alphascreen)測定キット(PerkinElmer)

30

【0183】

実験方法：

1. 化合物の希釈：40 μMの測定する化合物のDMSO溶液を調製し、その後、化合物を3倍ずつ希釈し、10つの濃度を得た。400 μMの対照化合物のDMSO溶液を調製し、その後、1.5倍ずつ希釈し、10つの濃度を得た。希釈したDMSO溶液を、各ウェル150nLの体積で、384ウェルプレートのマイクロウェルに添加した。

2. グルタチオン S-トランスフェラーゼ標識ヒト由来FXRタンパク質及びビオチン標識ステロイド受容体コアクチベーターの濃度がそれぞれ0.4nM及び30nMである混合溶液を調製した。各ウェル15 μLの体積で、384ウェルプレートのマイクロウェルに添加した。室温で1時間インキュベートした。

40

4. 化学増幅型ルミネッセンスプロキシミティホモジニアスアッセイ(alphascreen)測定キットの中のアクセプタービーズ混合液を125倍に希釈し、各ウェル7.5 μLの体積で、384ウェルプレートのマイクロウェルに添加した。実験中に光を避けた。室温で1時間インキュベートした。

5. 化学増幅型ルミネッセンスプロキシミティホモジニアスアッセイ(alphascreen)測定キットの中のドナービーズ混合液を125倍に希釈し、各ウェル7.5 μLの体積で、384ウェルプレートのマイクロウェルに添加した。実験中に光を避けた。室温で1時間インキュベートした。

6. EC50測定：Envisionを用いて、680nm波長で励起し、520～620nmの吸収シグナルを読

50

み取った。

7. データー分析:Prism 5.0を用いてデーターを分析し、化合物の活性化作用のEC50値を求めた。続いて、化合物の最大シグナル値と対照化合物の最大シグナル値との比を求めて、化合物活性化の有効性(Efficacy)百分率とした。

【0184】

FXR細胞実験

実験の目的：

β-ラクタマーゼレポーター遺伝子アッセイで、細胞の機能活性に化合物が与える影響を測定した。

実験材料：

1. 細胞系：FXR HEK 293T DA
2. 細胞培地：10%血清とPenicillin/Streptomycin(1×)を添加したDMEM培地
3. 測定試薬：GeneBLAzer(R)レポーター遺伝子測定キット(Invitrogen)

【0185】

実験方法：

1. 化合物の希釈：100 μMの測定する化合物のDMSO溶液を調製した、その後、化合物を3倍ずつ希釈し、10つの濃度を得た。100 μMの対照化合物のDMSO溶液を調製し、その後、1.3倍ずつ希釈し10つの濃度を得た。希釈したDMSO溶液を、各ウェル200nLの体積で、384ウェルプレートのマイクロウェルに添加した。

2. 細胞の接種：FXR HEK 293T DA細胞を回復し、培地で再び懸濁し、密度 5×10^5 個/mLまで希釈し、各ウェル40 μLの体積で、384ウェルプレートのマイクロウェルに添加した。

3. 384マイクロウェルプレートを、37℃、5%CO₂条件下で16時間培養した。

4. 6 μLの1mM LiveBLAzerTM-FRET B/G(CCF4-AM)基質を、60 μLのB溶液及び934 μLのC溶液と混合し、各ウェル8 μLの体積で、384ウェルプレートのマイクロウェルに添加した。

5. 384マイクロウェルプレートを、室温で光を避け、2時間インキュベートした。

6. EC50測定：Envisionを用いて、409nm波長で励起し、460と530nmの吸収シグナルを読み取った。

7. データー分析:Prism 5.0を用いてデーターを分析し、化合物の活性化作用のEC50値を求めた。続いて、測定化合物の最大シグナル値と対照化合物(ケノデオキシコール酸、C DCA)との比を求め、化合物活性化の有効性(Efficacy)百分率とした。

【0186】

10

20

30

【表 4】

表 1 生化学実験測定の結果及び細胞実験の結果 EC₅₀:

測定に供する試料 (標題の化合物)	FXR 酵素活性		FXR 細胞活性	
	EC ₅₀ (μ M)	有効性	EC ₅₀ (μ M)	有効性
ケノデオキシコール酸、 CDCA	12.14	100%	10.22	100%
実施例 1	0.9	320%	17.9	134%
実施例 2	1.46	114%		
実施例 3	2.62	106%		
実施例 4	0.72	334%	1.87	131%
実施例 5	0.09	134%	0.57	190%
実施例 6	0.36	375%	5.16	132%
実施例 7	0.03	360%	0.06	140%
実施例 8	0.11	264%		
実施例 9	0.16	407%	0.14	130%
実施例 10	0.06	188%	0.2	138%
実施例 11	0.03	241%	0.1	132%
実施例 12	0.07	240%		
実施例 13	0.39	270%		
実施例 14	0.73	195%		
実施例 16	0.31	247%		
実施例 17	0.60	313%	2.50	131%
実施例 18	0.07	187%		
実施例 19	0.15	251%	0.37	143%
実施例 20	0.06	287%		
実施例 22	0.006	249%		
実施例 23	0.0025	248%	0.003	150%
実施例 24	0.0025	138%		
実施例 25	0.011	233%		
実施例 26	0.13	280%		
実施例 27	0.006	212%		
実施例 28	0.007	219%		
実施例 29	0.012	190%		
実施例 30	0.056	150%		
実施例 31	0.027	204%		
実施例 32	0.650	140%		
実施例 33	0.141	194%		
実施例 34	0.093	191%		
実施例 38	0.02	210%		
実施例 39	0.02	205%		
実施例 40	0.045	197%		
実施例 41	0.08	127%		
実施例 42	1.43	121%		
実施例 43	0.37	193%		
実施例 44	0.330	140%		

【0187】

結論： FXR受容体に与える本発明の化合物の活性化作用は著しく高く、細胞レベルでは

10

20

30

40

50

、FXR受容体に与える本発明の化合物の活性化作用も著しく高い。

【0188】

実験例2：インビボでの検討

単独に投与するマウスの薬物動態：

12匹のC57BL/6J雄マウスを任意に、6匹ずつ、2組に分けた。第1組は静脈組であり、尾静脈注射投与2mg/kg、2mL/kg(溶媒が10%HPβCD水溶液であり、薬物溶解度が望ましくない場合、共溶媒を加える)である；第2組は経口組であり、胃内投与10mg/kg、10mL/kg(溶媒が0.5%HPMC水溶液である)である。静脈組投与後、0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8と24時間で血漿(K₂-EDTAは抗凝固剤である)試料を採取し；経口組投与後、0.25、0.5、1、2、4、6、8と24時間で血漿試料を採取した。一組6匹の動物ずつ、一つの時間で三つの動物の血の試料を採取し、第1群の3匹の動物と第2群の3匹の動物と、交互に試料を採取する。LC-MS/MSを用いて、血漿試料の分析を行った。得られた血漿濃度を時間に対してプロットし、PhoenixWinNonlin 6.3を用いて、PKパラメータを求めた。

【表5】

表 2

化合物		INT-747	実施例 11	実施例 22	実施例 23
用量(mg/kg)		10	10	10	10
血漿中の PK パラメータ	Cmax(nM)	1013	1433	936	1777
	Tmax(h)	0.3	2	0.5	0.5
	AUC(nM.h)	993	5173	2337	1109
	F%	13%	—	34%	20%

【0189】

結論：表2に示すように、同等用量の経口投与後、化合物11のピーク濃度及び薬物暴露量は、対照化合物INT-747より高い。同等用量の経口投与後、化合物22のピーク濃度は対照化合物INT-747と近いが、薬物暴露量は、対照化合物INT-747より高い。同等用量の経口投与後、化合物23のピーク濃度が対照化合物INT-747より高いが、薬物暴露量も対照化合物INT-747より高い。

【0190】

カセット投与マウスの肝血比率実験：

6匹のC57BL/6J雄マウスは1組で、経口組とし、製剤中には5種類の研究開発薬を含み、胃内投与2mg/kg/化合物(溶媒は0.5%HPMC水溶液である)である。5つの化合物は、まずそれぞれ溶媒に溶かし、超音やボルテックスによって、それぞれ1mg/mL溶液(澄液または混合液)を形成し、その後、5種類の化合物溶液を一つのガラス瓶に同等体積(1:1:1:1:1, v:v:v:v:v)で混合した。経口胃内投与後、3匹の動物は、投与後0.5時間に血漿と肝組織試料を採取し；他の3匹の動物は、投与後3時間に、対応の試料を採取した。肝組織を採取した後、氷冷の均質緩衝液(メタノール:15mM PBS緩衝液(pH 7.4)=1:2, v:v)を、肝重量:均質緩衝液の体積=1:3で均質した。早期に開発された5イン1のLC-MS/MS分析方法を用いて、血漿と肝組織の試料分析を行った。血漿濃度及び肝組織の均質液濃度を得られ、Excelで肝組織と血漿濃度の比率を求めた。

【表6】

表 3

化合物		INT-747	実施例 22	実施例 26
用量(mg/kg)		2	2	2
PK パラメータ	肝臓中の濃度(nM)0.5h/3h	711/625	1959/701	3904/358
	血漿中の濃度(nM)0.5h/3h	151/63	83/45	387/18
	肝/血濃度の比率 0.5h/3h	5/10	24/16	10/20

注:ND は測定されていないことを示す。

【0191】

結論：表3に示すように、同等用量の本発明の化合物を経口投与後、実施例22では、0.5時間と3時間の薬物の肝臓中の濃度は、いずれも対照化合物より高く、0.5時間と3時間の肝/血濃度の比率も、対照化合物より高い。実施例26では、0.5時間の薬物の肝臓中の濃度は、いずれも対照化合物より高く、0.5時間と3時間の肝/血濃度の比率は、対照化合物より高い。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 K	31/58	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 K	31/575	(2006.01)	A 6 1 K 31/58
			A 6 1 K 31/575

- (72)発明者 ファー, ハイイン
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード
2 8 8
- (72)発明者 シャオ, ファリン
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード
2 8 8
- (72)発明者 リー, ペン
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード
2 8 8
- (72)発明者 ドウ, チュンヤン
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード
2 8 8
- (72)発明者 ルオ, ジー
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード
2 8 8
- (72)発明者 チェン, シュホイ
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード
2 8 8

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2 0 1 7 / 1 7 3 3 9 7 (WO, A1)
国際公開第2 0 1 6 / 1 6 1 0 0 3 (WO, A1)
国際公開第2 0 1 6 / 0 8 6 2 1 8 (WO, A1)
国際公開第2 0 1 3 / 1 6 6 1 7 6 (WO, A1)
国際公開第2 0 1 6 / 0 8 6 1 3 4 (WO, A1)
国際公開第2 0 1 6 / 1 7 3 4 9 3 (WO, A1)
国際公開第2 0 1 7 / 1 4 7 1 3 7 (WO, A1)
中国特許出願公開第1 0 6 0 8 3 9 7 8 (CN, A)
Biol. Pharm. Bull., 2 0 1 1 年, 3 4, 1-7
J. Med. Chem., 2 0 0 6 年, 4 9, 4 2 0 8-4 2 1 5

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|---------|-------------------|
| C 0 7 J | 9 / 0 0 |
| C 0 7 J | 3 3 / 0 0 |
| C 0 7 J | 4 3 / 0 0 |
| A 6 1 K | 3 1 / 5 7 5 ~ 5 8 |

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 3 / 0 4 ~ 1 0

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 1 3 / 0 2 ~ 0 8

A 6 1 P 3 1 / 1 4

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