

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7228595号

(P7228595)

(45)発行日 令和5年2月24日(2023.2.24)

(24)登録日 令和5年2月15日(2023.2.15)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

C S P

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 0

請求項の数 15 (全245頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-544335(P2020-544335)

(86)(22)出願日 平成30年10月31日(2018.10.31)

(65)公表番号 特表2021-501806(P2021-501806
A)

(43)公表日 令和3年1月21日(2021.1.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/058326

(87)国際公開番号 WO2019/089672

(87)国際公開日 令和1年5月9日(2019.5.9)

審査請求日 令和3年9月15日(2021.9.15)

(31)優先権主張番号 62/580,068

(32)優先日 平成29年11月1日(2017.11.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン
パニーB R I S T O L - M Y E R S S Q U I
B B C O M P A N Yアメリカ合衆国08543ニュージャ
ージー州 プリンストン、ルート206ア
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100162695

最終頁に続く

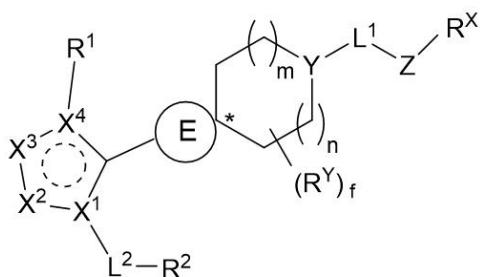
(54)【発明の名称】 ファルネソイドX受容体モジュレーターとしてのスピロ環化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



(I)

[式中:]

X¹およびX⁴は、各々独立して、CまたはNであり;X²およびX³は、各々独立して、C⁵、N、NR⁶、O、またはSであり;E環は4 - ないし6 - 員のカルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、各々独立して、0 ~ 3個のR³で置換され;

*はスピロ炭素原子を示し;

Y は CR^7 または N であり ;

m および n は、各々独立して、0、1、または2の整数であり ;

f は0、1、2、または3の整数であり ;

Z は、6 - ないし 10 - 員のアリール、5 - ないし 10 - 員のヘテロアリール (N、O および S より独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含有する)、3 - ないし 10 - 員のカルボシクリル、または4 - ないし 10 - 員のヘテロシクリル (N、O および S より独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含有する) であり、ここで該アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、0~5個の R^8 で独立して置換され ;

L^1 は、共有結合、O、S、 $-NR^{16}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-3} アルキレン、 C_{1-3} ヘテロアルキレン、 C_{2-4} アルケニレン、 C_{2-4} アルキニレン、アリール、または5 - または6 - 員のヘテロアリール (N、O および S より独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、N、O および S より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する) であり ; ここで該アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアルキレン、およびヘテロアリールは、0~3個の R^{11} で各々独立して置換され ;

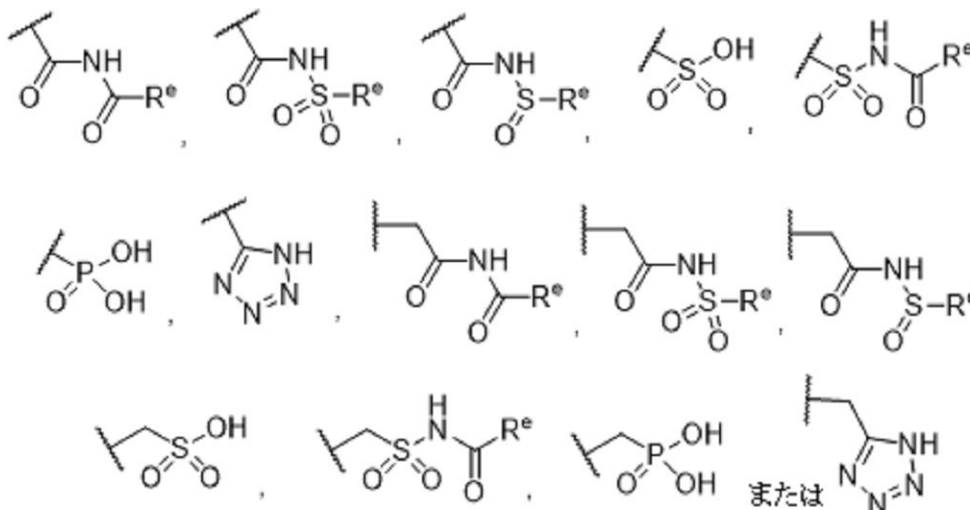
L^2 は、共有結合、O、S、 $-NR^{17}-$ 、 C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ヘテロアルキレンであり、ここで該アルキレンおよびヘテロアルキレンは、0~3個の R^{15} で独立して置換され ;

R^X は $-L^3-R^Z$ であり ;

L^3 は、共有結合、 C_{1-3} アルキレン、 $-C(O)NR^{12}-CH_2-$ 、または $-OCH_2-$ であり、ここで該 C_{1-3} アルキレンは0~3個の R^4 で置換され ;

R^Z は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$ 、

【化2】



であり ;

R^e は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、またはアリールであり ;

R^Y は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであるか ; あるいは別に、2個の R^Y が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、架橋部分を形成する ; ただし、Y が N であり、 R^Y が Y と隣接する炭素原子に結合する場合、その場合には R^Y はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、またはハロアルコキシ以外の基とし ;

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、または C_{4-6} ヘテロシクリルで

あり、ここで該アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、各々、0～3個のR⁹で置換され；

R²は、6 - ないし 10 - 員のアリール、5 - ないし 10 - 員のヘテロアリール（N、OおよびSより独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する）、3 - ないし 10 - 員のカルボシクリル、または4 - ないし 10 - 員のヘテロシクリル（N、OおよびSより独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する）であり、ここで該アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは0～5個のR¹⁰で独立して置換され；

R³、R⁵およびR⁷は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、C₁ - 6アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R⁴は、各々独立して、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、またはアルキルアミノであるか；あるいはまた、2個のR⁴が、それらが結合する原子と一緒に、カルボシクリルまたはヘテロシクリル部分を形成し；

R⁶、R¹⁶およびR¹⁷は、各々独立して、水素、C₁ - 6アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシアルキルであり；

R⁸およびR¹⁰は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、-OR^a、-SR^a、=S、-NR^cR^c、=NH、=N-OH、=NR^a、=N-OR^a、-NO₂、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NHR^b、-S(O)₂NR^cR^c、-S(O)₂OR^b、-OS(O)₂R^b、-OS(O)₂OR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-C(O)R^b、-C(NR^b)R^b、-C(O)OR^b、-C(O)NR^cR^c、-C(NR^b)NR^cR^c、-OC(O)R^b、-NR^bC(O)R^b、-OC(O)OR^b、-NR^bC(O)OR^b、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bC(NR^b)R^b、-NR^bC(NR^b)NR^cR^c、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり；ここで該アルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、それ自体がまたはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～5個のR^dで置換され；

R^aは、各々独立して、C₁ - 6アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり；

R^bは、各々独立して、水素またはR^aであり；

R^cは、各々独立して、R^bであるか、あるいはまた、2個のR^cはそれらが結合する窒素原子と一緒に、N、OおよびSより独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、4、5、6または7員のヘテロシクリルを形成し；

R^dは、各々独立して、R^a、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、アリールアミノ、アラールキルアミノ、アリールオキシ、アラールキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、-OR^a、-SR^a、=S、-NR^cR^c、=NH、=N-OH、=NR^a、=N-OR^a、-NO₂、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NHR^b、-S(O)₂NR^cR^c、-S(O)₂OR^b、-OS(O)₂R^b、-OS(O)₂OR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-C(O)R^b、-C(NR^b)R^b、-C(O)OR^b、-C(O)NR^cR^c、-C(NR^b)NR^cR^c、-OC(O)R^b、-NR^bC(O)R^b、-OC(O)OR^b、-NR^bC(O)OR^b、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bC(NR^b)R^b、または-NR^bC(NR^b)NR^cR^cであり；

10

20

30

40

50

R^9 は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、または C_{1-6} アルキルであり；

R^{11} および R^{15} は、各々独立して、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^{12} は、水素、または C_{1-4} アルキルであり；

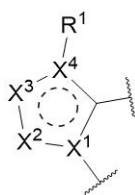
R^{13} は、水素、 C_{1-10} アルキル、グリコシル、またはカルボキシ（トリヒドロキシ）テトラヒドロピラニルであり；および

R^{14a} および R^{14b} は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

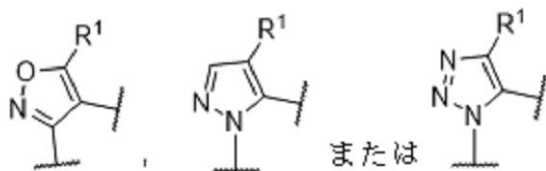
【請求項 2】

【化 3】



で示される部分が

【化 4】



である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

L^1 が、共有結合、O、S、NH、 C_{1-3} アルキレン、 $-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_a-O-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_b-$ 、 $-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_a-S-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_b-$ 、または $-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_a-NH-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_b-$ であり、ここで該 C_{1-3} アルキレンが 0 ~ 3 個の R^{11} で置換されており；

a が 0 または 1 の整数であり；

b が 0 または 1 の整数である；ただし、a および b が共に 1 であることはなく；および

L^2 が共有結合である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

10

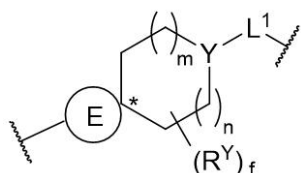
20

30

40

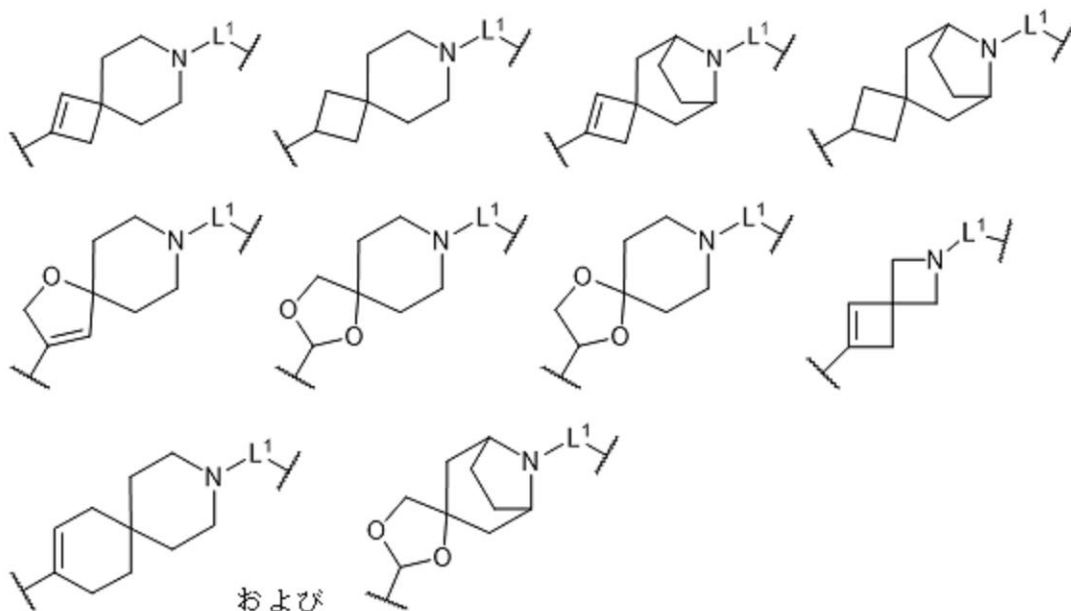
50

【化 5】



で示される部分が

【化 6】



より選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

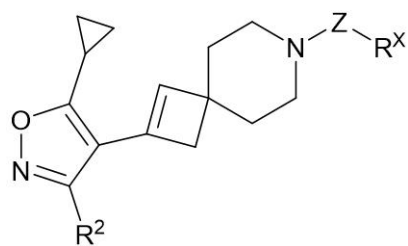
【請求項 5】

Z がフェニル、または 5 - ないし 10 - 員のヘテロアリール（N、O および S より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する）であり、ここで該フェニルおよびヘテロアリールは、0 ~ 5 個の R⁸ で独立して置換される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

式 (I I I) :

【化 7】



(I I I)

[式中 :

Z は、6 員の単環式ヘテロアリール（1 または 2 個の窒素原子を含有する）であるか、あるいは 9 - ないし 10 員の二環式ヘテロアリール（N、O、および S より独立して選択

される 1 または 3 個のヘテロ原子を含有する) であり、ここで該単環式または二環式ヘテロアリールは、独立して、0 ~ 3 個の R^8 で置換され；

R^2 は、フェニルまたはピリジニルであり、ここで該フェニルおよびピリジニルは、各々独立して、0 ~ 2 個の R^{10} で置換され；

R^8 は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} ハロアルコキシであり；

R^{10} は、各々独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} ハロアルコキシであり；

R^X は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NH-S(O)_2R^e$ であり；および

R^e は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルである]

10

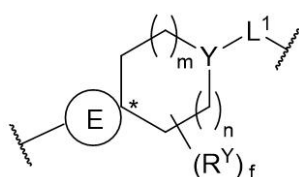
で示される請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

X^1 が C であり、 X^2 が N であり、 X^3 が O であって、 X^4 が C であるか；または X^1 が N であり、 X^2 が N であり、 X^3 が C であって、 X^4 が C であり；

Y が CH または N であり；

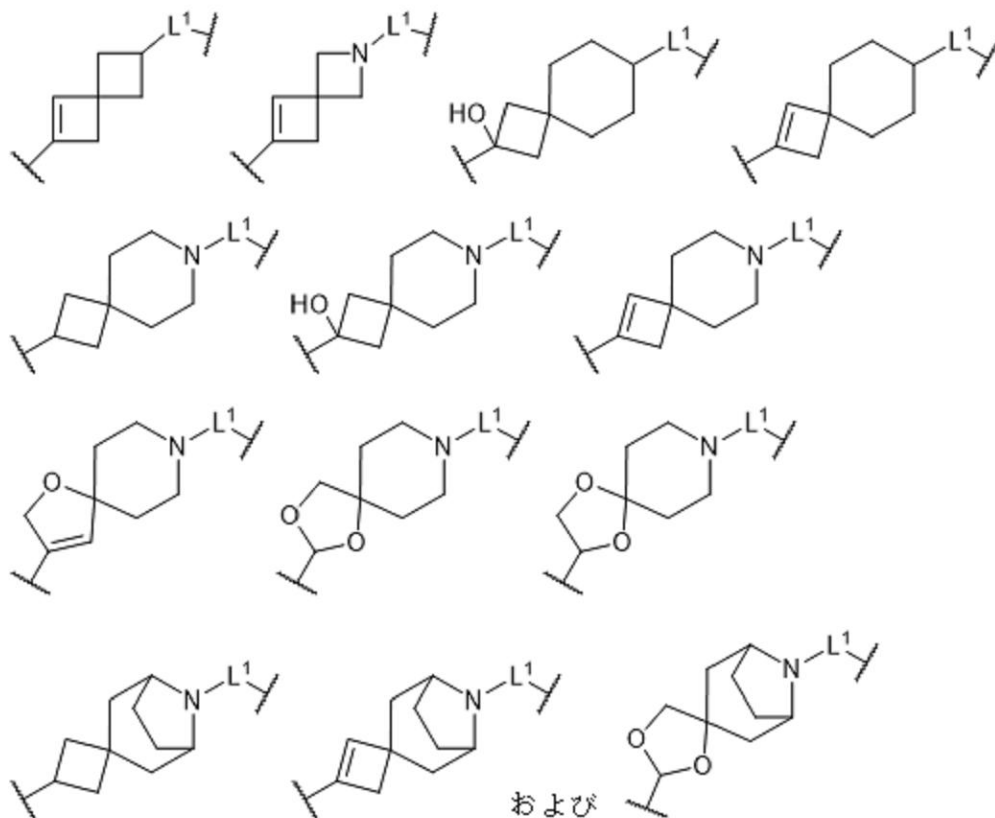
【化 8】



20

で示される部分が：

【化 9】



30

40

より選択され；

L^1 が、共有結合、O、または $-OCH_2-$ である、ただし、Y が N である場合、 L^1 は

50

共有結合であり；

Z が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ [d] イミダゾリル、ベンゾ [d] イソキサゾリル、ベンゾ [d] オキサジアゾリル、ベンゾ [d] チアゾリル、イミダゾロ [1,5 - a] ピリジニル、インダゾリル、インドリル、ピラゾロ [4,3 - b] ピリジニル、ピロロ [2,1 - f] [1,2,4] トリアジニル、ピロロ [2,3 - b] ピリジニル、ピロロ [2,3 - c] ピリジニル、ピロロ [2,3 - d] ピリミジニル、ピロロ [3,2 - c] ピリジニル、チアゾロ [4,5 - b] ピリジニル、チアゾロ [5,4 - b] ピリジニル、シンノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはキノキサリニルであり、各々、0 ~ 1 個の R⁸ で置換され；

R⁸ が、F、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂OH、または -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃ であり；

10

R^x が、-CN、-C(O)OH、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NHCH₂CH₃、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)NH(シクロプロピル)、-C(O)NHCH₂C(O)OH、-C(O)NHS(O)₂CH₃、-C(O)NHS(O)₂(シクロプロピル)、-OCH₂C(O)OH、または -C(O)O(カルボキシ(トリヒドロキシ)テトラヒドロピラニル)であり；

L² が共有結合であり；

R¹ が、-CHF₂、-CH(CH₃)₂、シクロプロピル、またはメチルシクロプロピルであり；

20

R² が、シクロヘキシル、フェニル、またはピリジニルであり、ここで該フェニルおよびピリジニルは、独立して、1 ~ 3 個の R¹⁰ で置換され；および

R¹⁰ が、各々独立して、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、または -OCF₃ である、

請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

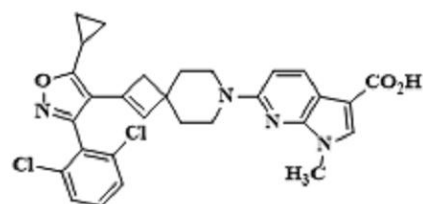
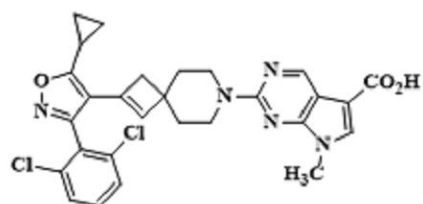
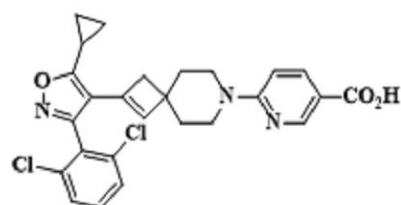
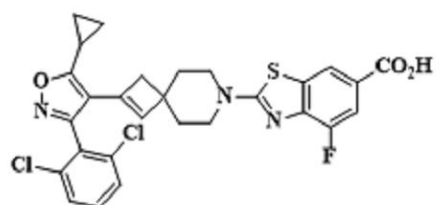
【請求項 8】

30

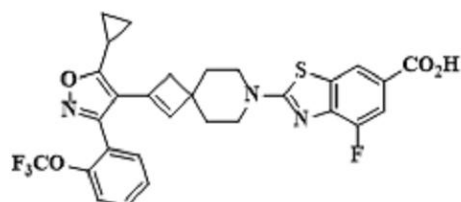
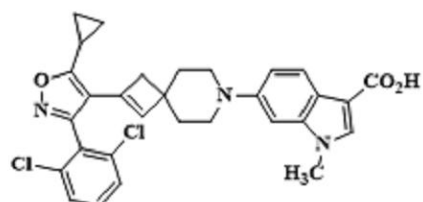
40

50

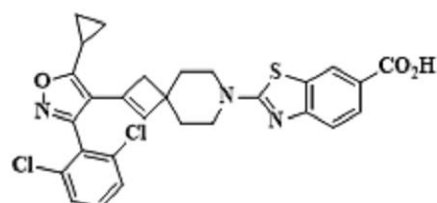
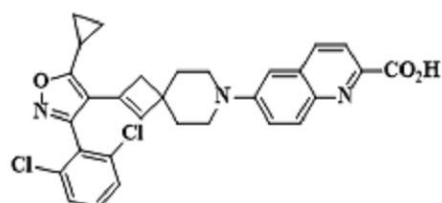
【化 10】



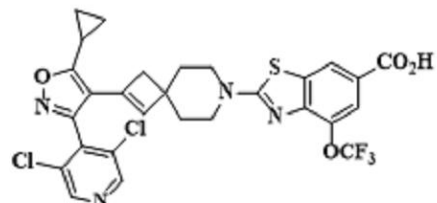
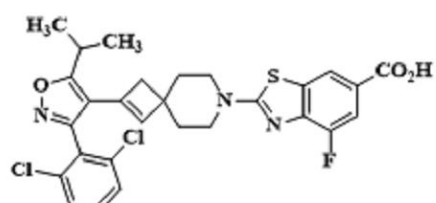
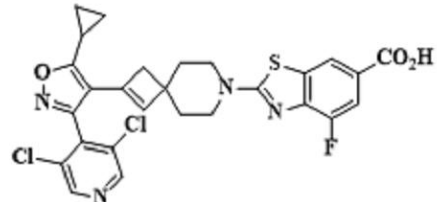
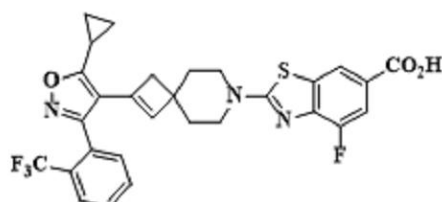
10



20



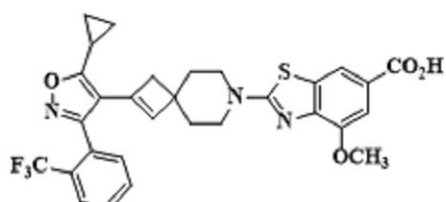
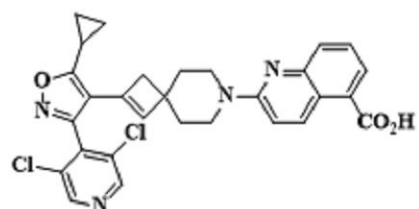
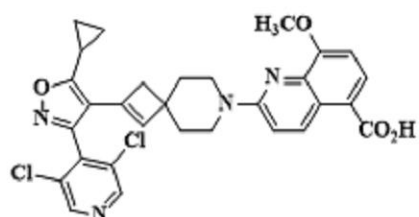
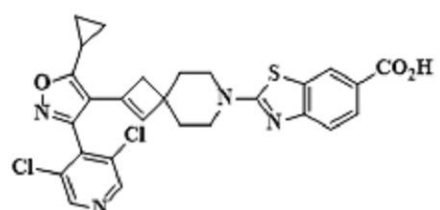
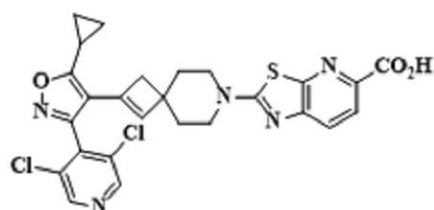
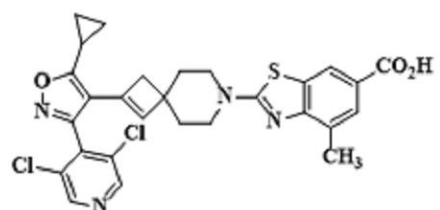
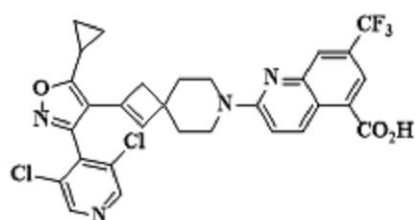
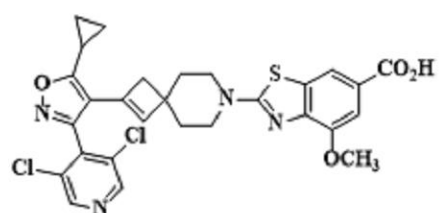
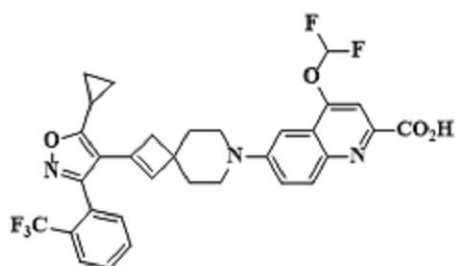
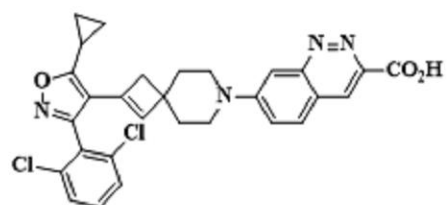
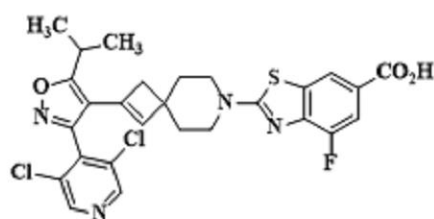
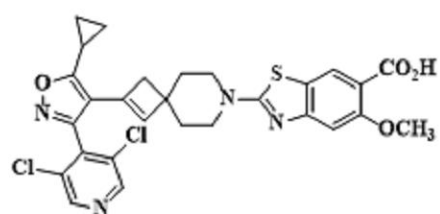
30



40

50

【化 1 1】



10

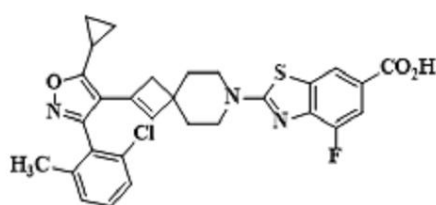
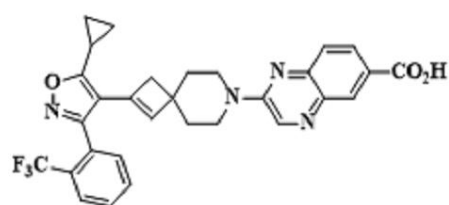
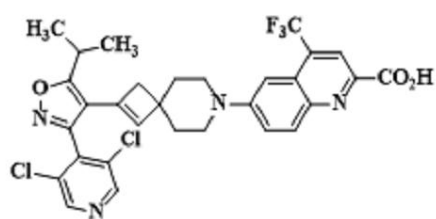
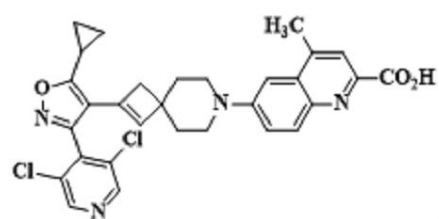
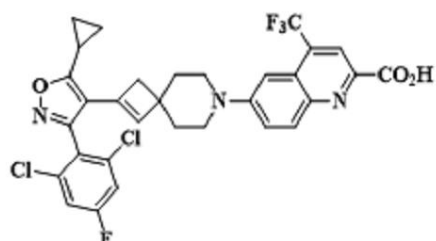
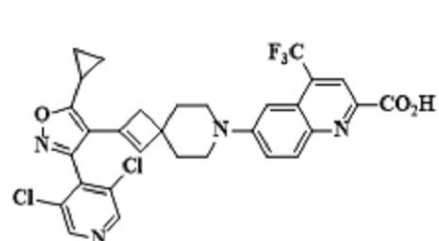
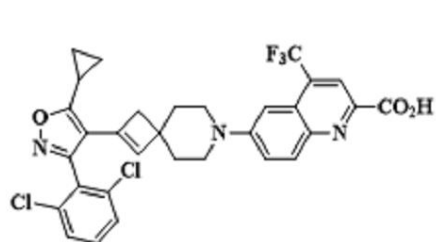
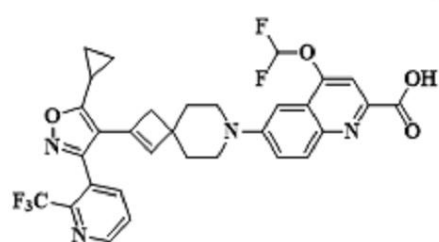
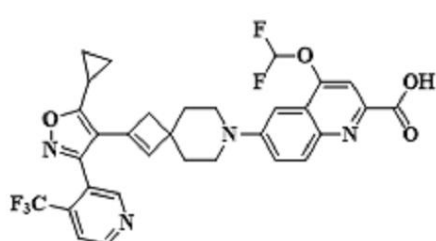
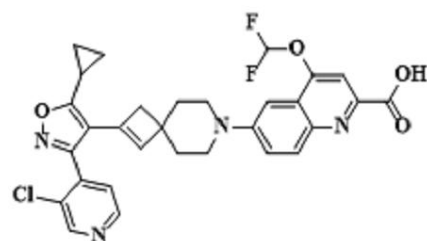
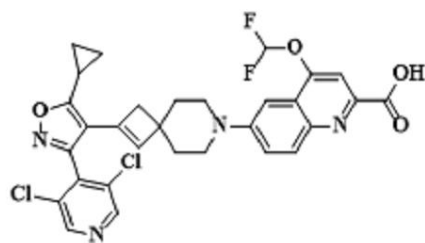
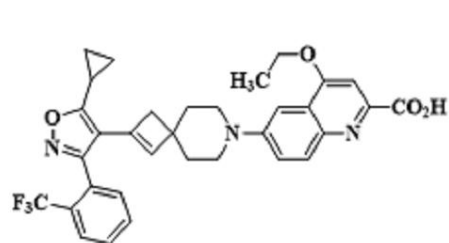
20

30

40

50

【化 1 2】



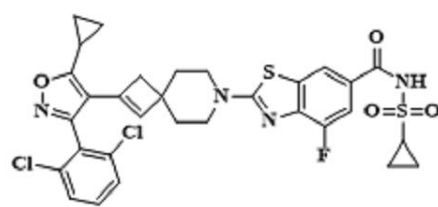
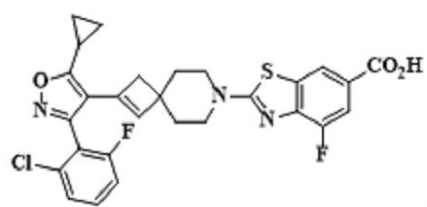
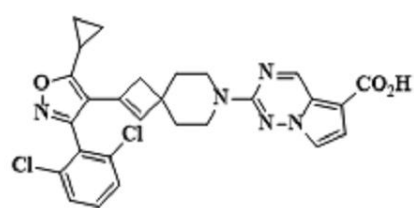
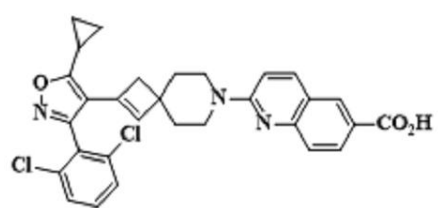
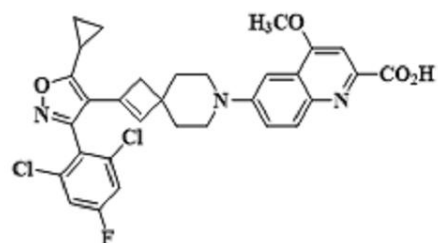
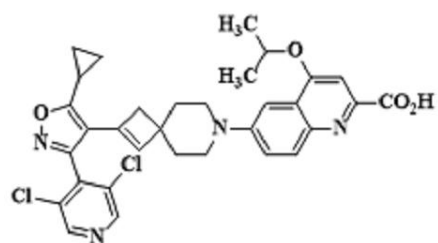
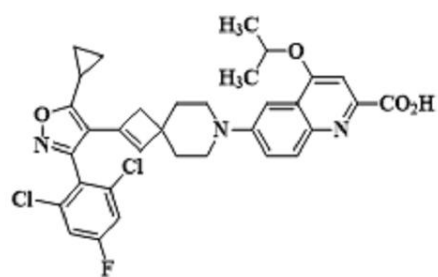
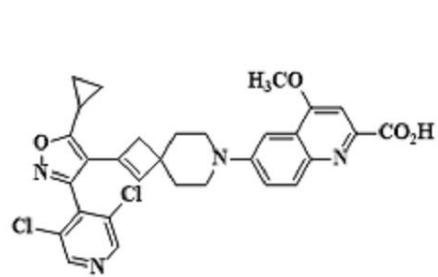
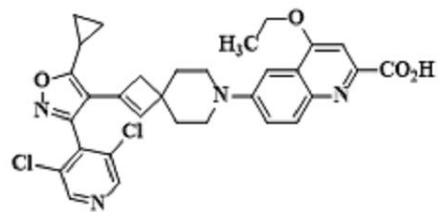
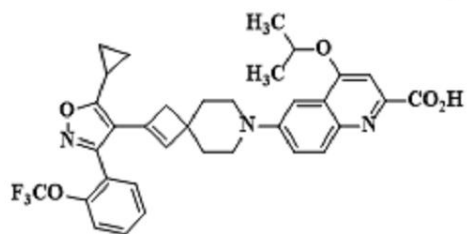
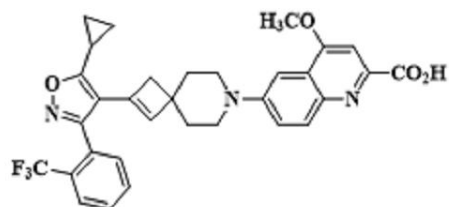
10

20

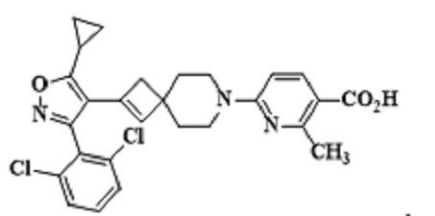
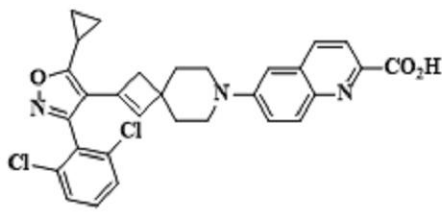
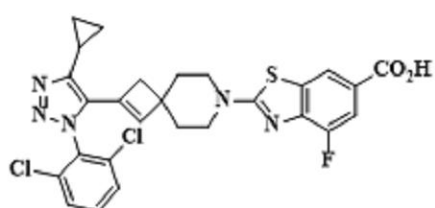
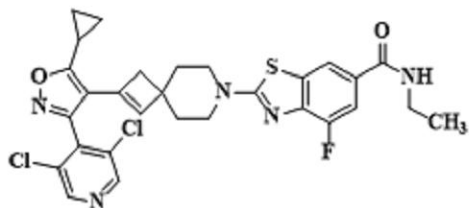
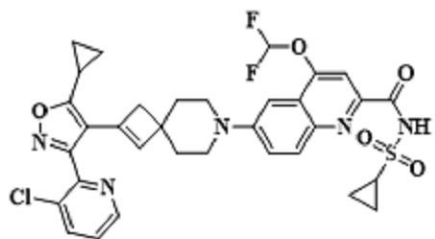
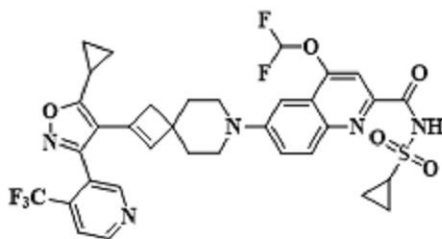
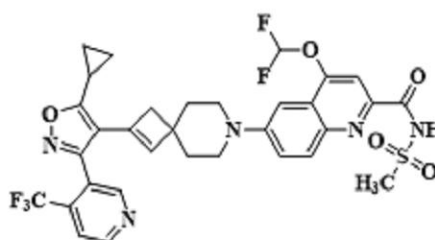
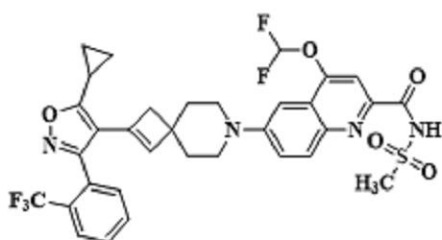
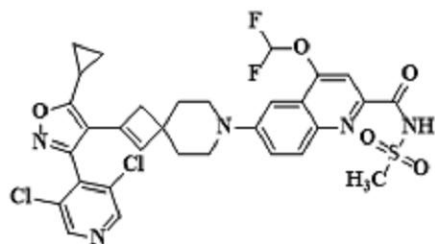
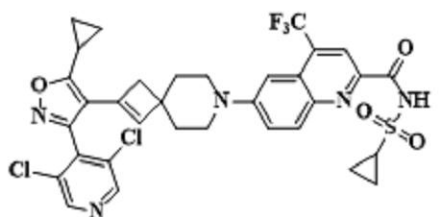
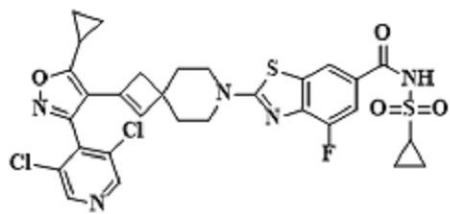
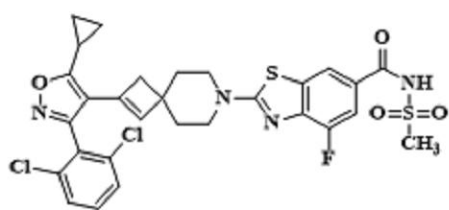
30

40

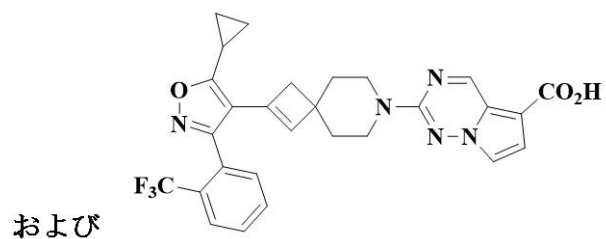
50



【化 1 4】



【化 1 5】



より選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、また

10

20

30

40

50

は医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

- 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (1) ;
- 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (2) ;
- 2 - (3 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (3) ; 10
- 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピコリン酸 (4) ;
- 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピリダジン - 3 - カルボン酸 (5) ;
- 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸 (6) ;
- 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸 (7) ; 20
- 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (8) ;
- 3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) 安息香酸 (9) ;
- 4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) 安息香酸 (10) ;
- 2 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 2' - エン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (11) ; 30
- 6 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 2' - エン - 8 - イル) ニコチン酸 (12) ;
- 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (13) ;
- 4 - (2 - (3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) 安息香酸 (14) ; 40
- 2 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (15) ;
- 6 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 8 - イル) ニコチン酸 (16) ;
- 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (17) ; 50

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピリダジン - 3 - カルボン酸 (18) ;

5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸 (19) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (20) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸 (21) ;

5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピリミジン - 2 - カルボン酸 (22) ;

5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピコリン酸 (23) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (24) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (25) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - カルボン酸 (26) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 5 - フルオロニコチン酸 (27) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 5 - フルオロニコチン酸 (28) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (29) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸 (30) ;

(6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチノイル) グリシン (31) ;

(2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボニル) グリシン (32) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (33) ;

2 - (6 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタ - 5 - エン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (34) ;

10

20

30

40

50

6 - (6 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタ - 5 - エン - 2 - イル) ニコチン酸 (35) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (36) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (37) ;

(±) - 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (38) ;

(±) - 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (39) ;

エチル 2 - ((1R,3S,5S) - 2' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,4' - [1,3] ジオキソラン] - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (40) ;

2 - ((1R,5S) - 2' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,4' - [1,3] ジオキソラン] - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (41) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (42) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) ニコチン酸 (43) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) ピコリン酸 (44) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (45) ;

2 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (46) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (47) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (48) ;

2 - (2 - (3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (49) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (50) ;

10

20

30

40

50

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 5 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (5 1) ;

2 - (2 - (3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (5 2) ;

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (5 3) ;

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (5 4) ;

10

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (5 5) ;

7 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (5 6) ;

7 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (5 7) ;

20

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (5 8) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (5 9) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - カルボン酸 (6 0) ;

30

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (6 1) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [5,4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (6 2) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (6 3) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボン酸 (6 4) ;

40

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 5 - カルボン酸 (6 5) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸 (6 6) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチ

50

ン酸 (6 7) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (6 8) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (6 9) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボン酸 (7 0) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (7 1) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - エトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (7 2) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (7 3) ;

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (7 4) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (7 5) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシニコチン酸 (7 6) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (7 7) ;

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (7 8) ;

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (7 9) ;

7 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (8 0) ;

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (8 1) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (8 2) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (8 3) ;

6 - (2 - (3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピルイソキサゾール - 4

10

20

30

40

50

- イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (8 4);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (8 5);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (8 6);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メチルキノリン - 2 - カルボン酸 (8 7);

10

6 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (8 8);

6 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (8 9);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (9 0);

20

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (9 1);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (9 2);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジフルオロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (9 3);

6 - (2 - (3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 5 - (1 - メチルシクロプロピル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (9 4);

30

6 - (2 - (3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (9 5);

6 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (9 6);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (9 7);

40

6 - (2 - (3 - シクロヘキシル - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (9 8);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 (9 9);

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル)キノキサリン - 6 - カルボン酸 (1 0 0);

50

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノキサリン - 6 - カルボン酸 (1 0 1) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [5,4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (1 0 2) ;

2 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (1 0 3) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 0 4) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 0 5) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 0 6) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - エトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 0 7) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 0 8) ;

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 0 9) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 1 0) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 1 1) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 1 2) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - エトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 1 3) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 6 - カルボン酸 (1 1 4) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メチルニコチン酸 (1 1 5) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (1 1 6) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H -

10

20

30

40

50

ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸 (1 1 7) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 1 8) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 1 9) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸 (1 2 0) ;

10

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 5 - メチルニコチン酸 (1 2 1) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 6 - カルボン酸 (1 2 2) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 5 - カルボン酸 (1 2 3) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 2 - メチルニコチン酸 (1 2 4) ;

20

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (1 2 5) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - カルボン酸 (1 2 6) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - カルボン酸 (1 2 7) ;

30

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 2 - カルボン酸 (1 2 8) ;

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 (1 2 9) ;

2 - ((7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノキサリン - 2 - イル) オキシ) 酢酸 (1 3 0) ;

40

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (1 3 1) ;

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 8 - メチルキノリン - 3 - カルボン酸 (1 3 2) ;

3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (1 3 3) ;

3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソ

50

キサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (1 3 4);

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピロロ [2,1 - f] [1,2,4] トリアジン - 5 - カルボン酸 (1 3 5);

2 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (1 3 6);

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (1 3 7);

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (1 3 8);

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (1 3 9);

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 6 - カルボン酸 (1 4 0);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダール - 3 - カルボン酸 (1 4 1);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 4 2);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 4 3);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 4 4);

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 4 5);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 4 6);

6 - (2 - (3 - シクロヘキシル - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (1 4 7);

7 - (2 - (3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (1 4 8);

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 4 9);

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 5 0);

10

20

30

40

50

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 5 1) ;

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 5 2) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 5 3) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 5 4) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 5 5) ;

6 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 5 6) ;

6 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (1 5 7) ;

7 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 (1 5 8) ;

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 (1 5 9) ;

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 (1 6 0) ;

7 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 (1 6 1) ;

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 (1 6 2) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (1 6 3) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (1 6 4) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (1 6 5) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボン酸 (1 6 6) ;

6 - (2 - (3 - シクロヘキシル - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - エトキシキノリン - 2 - カル

10

20

30

40

50

ボン酸 (1 6 7) ;

6 - (2 - (3 - シクロヘキシル - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (1 6 8) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸 (1 6 9) ;

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 8 - メチルキノリン - 3 - カルボン酸 (1 7 0) ;

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸 (1 7 1) ;

5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (1 7 2) ;

3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4,3 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸 (1 7 3) ;

5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (1 7 4) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボニトリル (1 7 5) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (1 7 6) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [4,5 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸 (1 7 7) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノキサリン - 2 - カルボン酸 (1 7 8) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - N - (シクロプロピルスルホニル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (1 7 9) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (1 8 0) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - N - (シクロプロピルスルホニル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (1 8 1) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (1 8 2) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキ

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - N - スルファモイルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (197) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - N - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (198) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソプロピルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (199) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - N - エチル - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (200) ;

N - シクロプロピル - 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (201) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (202) ;

エチル 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート (203) ;

2 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (204) ;

2 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ [3,5] ノナン - 7 - イル) オキシ) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (205) ;

3 - (((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) オキシ) メチル) 安息香酸 (206) ;

3 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) オキシ) 安息香酸 (207) ;

4 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) オキシ) 安息香酸 (208) ;

2 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) オキシ) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (209) ;

6 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) オキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (210) ;

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (211) ;

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (ジシクロプロピルメチル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 (212) ;

2 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル

10

20

30

40

50

) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (2 1 3) ;
 6 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 (2 1 4) ;
 2 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (2 1 5) ;
 2 - (2 - (1 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (2 1 6) ;
 2 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (2 1 7) ;
 6 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸 (2 1 8) ;
 6 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (2 1 9) ;
 2 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (2 2 0) ;
 2 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (2 2 1) ;
 6 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (2 2 2) ;
 6 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸 (2 2 3) ; および
 (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - ((6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボニル) オキシ) - 3,4,5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (2 2 4)

のいずれかより選択される、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

医薬的に許容される担体、および請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

療法のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

病的線維症、がん、炎症性障害、代謝性障害または胆汁鬱滞性障害を治療するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

病的線維症が、肝線維症、腎線維症、胆管線維症、または膵臓線維症である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、または原発性胆汁性肝硬変 (PBC) を治療するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

特発性肺線維症 (IPF) を治療するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(相互参照)

本願は、2017年11月1日付け出願の米国仮特許出願番号 62 / 580,068 の利益を主張するものであり、その全ての内容を本明細書に組み入れる。

【0002】

(発明の分野)

20

本発明は、一般に、ファルネソイド X 受容体 (farnesoid X receptor、FXR) モジュレーターとして有用な化合物に、かかる化合物を含む医薬組成物に、ならびにそれらの療法における使用、特に疾患、障害および症状の治療または予防においてそのために FXR モジュレーターが示唆される使用に関する。

【背景技術】

【0003】

FXR または NR1H4 (核内受容体サブファミリー 1、グループ H、メンバー 4) は、特定の標的遺伝子の発現を、リガンド依存的に活性化しうる核内受容体である。FXR は、ヒトにおいて、肝臓、胃腸管の至るところ、結腸、卵巣、副腎、腎臓にて、ならびに胆嚢および胆道系にて発現される。FXR はレチノイド X 受容体 (Retinoid X Receptor) (RXR) とのヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子中の特定の応答因子と結合し、遺伝子転写を調節する (B. M. Forman ら、Cell 1995 ; 81 : 687 ; W. Seol ら、Mol. Endocrinol. 1995 ; 9 : 72)。FXR / RXR ヘテロ二量体は、典型的には、単一ヌクレオチドによって分離されるコンセンサスヘキサヌクレオチド配列 (AGGTCA) の逆方向反復配列、すなわち、IR - 1 配列と結合する。FXR の関連する生理的リガンドは、ケノデオキシコール酸およびそのタウリン - コンjugate を含む、胆汁酸である (D. J. Parks ら、Science 1999 ; 284 : 1365 ; M. Makishima ら、Science 1999 ; 284 : 1362)。FXR の活性化は、肝臓および腸から由来の胆汁の合成、流入および流出に關与する酵素および輸送体をコードする複数の遺伝子の発現を調整し、負のフィードバック・ループにて内因性胆汁酸全体の純減をもたらす。FXR は、サイトカイン線維芽細胞成長因子 15 (齧歯類) または 19 (霊長類) の発現をアップレギュレートすることにより、傍分泌および内分泌信号と関連付けられ、また、胆汁酸濃度の調節にも寄与し得る (Holt ら、Genes Dev. 2003 ; 17 : 1581 ; Inagaki ら、Cell Metab 2005 ; 2 : 217)。従って、FXR は胆汁酸恒常性のマスター調節物質であると考えられる。

30

40

【0004】

FXR アゴニストの使用の一つが、線維症、肝硬変、胆管がん、肝細胞がん、肝不全および死亡に至り得る、胆汁鬱滞性疾患 (例えば、原発性胆汁性肝硬変および原発性硬化性胆管炎) を含む、胆汁酸が調節不全となる疾患を治療することである。肝臓での高い胆汁酸濃度は有害な作用がある一方で、胆汁酸はまた、小腸にいるミクロフローラおよびその一体性に影響を及ぼす。ヒトまたは齧歯類での胆汁流出障害は腸内細菌の増殖および粘膜

50

の傷害を引き起こし、それは粘膜関門を通過するバクテリアルトランスロケーションおよび全身感染に至り得る (Berg, Trends Microbiol. 1995 ; 3 : 149-154)。F X R を欠くマウスは、回腸での細菌レベル、および上皮バリアの易感染性を増大させ、その一方で、腸 F X R の活性化は細菌の過剰増殖を防止し、腸上皮の一体性を維持するのに重要な役割を果たす (Inagakiら、Proc Natl Acad Sci 2006 ; 103 : 3920-3925)。時間の経過と共に、F X R ヌルマウスは肝細胞がんを自発的に発症させ、これは腸にて F X R を選択的に再活性化することによってアプロゲートされ得る (Degirolamoら、Hepatology 61 : 161-170)。F X R の小分子アゴニストでの薬理的活性化または腸での F X R のトランスジェニック発現は、胆汁鬱滞の齧歯動物実験にて、胆汁酸濃度を標準化させ、肝胆管における細胞増殖を減少させ、そして炎症性細胞浸潤、壊死部分、および肝線維症を減らし得る (Liuら、J. Clin. Invest. 2003 ; 112 : 1678-1687 ; Modicaら、Gastroenterology. 2012 ; 142 : 355-365)。胆汁鬱滞の前臨床実験にて観察されるこれらの有益な作用のいくつかはヒト患者に変換可能であり、F X R アゴニスト、オベチコール酸 (OCA または O C A L I V A (登録商標)) が原発性胆汁性肝硬変の治療用に承認された (<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>)。

【 0 0 0 5 】

F X R アゴニストは、胆汁酸恒常性の制御に加えて、他にも経路があるが、コレステロールおよび脂質の代謝および輸送、グルコース恒常性、炎症、走化性およびアポトーシスと関連付けられるタンパク質をコードする数百の遺伝子の肝発現を調節する (Zhanら、P LoS One 2014 ; 9 : e105930 ; Ijssennaggerら、J Hepatol 2016 ; 64 : 1158-1166)。F X R アゴニストを、これらの遺伝子発現に対する広範な作用と同様にして、線維症、がん、炎症性疾患、および代謝性障害 (脂質異常症、肥満、2 型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) および代謝症候群を含む) の前臨床試験でも調べた (Crawley, Expert Opin. Ther. Patents 2010 ; 20 : 1047-1057)。

【 0 0 0 6 】

F X R アゴニストはまた、N A F L D、脂肪肝疾患のさらに進行した形態、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) および関連合併症の治療のためのヒト臨床試験でも調べられている。N A F L D は、現在の世界において、慢性肝疾患の最も一般的な原因の一つである (Vernonら、Aliment Pharmacol Ther 2011 ; 34 : 274-285)。N A F L D を発症するリスク要因として、肥満、2 型真性糖尿病 (T 2 D M)、インスリン抵抗、高血圧、および脂質異常症が挙げられる。N A F L D のある T 2 D M 患者での 6 週間の臨床試験において、F X R アゴニストの O C A は、統計学的に有意に、インスリン感受性を改善し、体重を減少させ、これらのいくつかのリスク要因に対して有益な効果を示した (Mudaliarら、Gastroenterology 2013 ; 145 : 574-582)。N A S H は、N A F L D の最も重度で進行した形態であり、脂肪肝、炎症、および膨化変性の組織学的知見を可変量の細胞周囲線維化と一緒に含む (Sanyalら、Hepatology 2015 ; 61 : 1392-1405)。N A S H の患者での 7 2 週間の臨床試験において、O C A は、統計学的に有意に、肝生検の組織学的解析により評価されるように、脂肪肝、小葉炎症、肝細胞膨化、および線維化を改善した (Neuschwander-Tetriら、Lancet 2015 ; 385 : 956-965)。これらのデータはまた、N A S H が合衆国における肝細胞がん (H C C) および肝移植の第 2 の主な原因であるとする臨床結果で、F X R アゴニストが利益を示す可能性のあることを示唆する (Wongら、Hepatology 2014 ; 59 : 2188-2195)。

【 0 0 0 7 】

本発明は、ファルネソイド X 受容体 (F X R) 活性に付随する疾患、障害または症状の治療であって、その必要とする患者において用いるための新規な化合物を提供する。

【発明の概要】

【 0 0 0 8 】

1 の態様において、本発明は、F X R モジュレーターとして有用である、式 (I)、式 (I I) および式 (I I I) の、ならびにその下位群および種の化合物、あるいはその立

10

20

30

40

50

体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩および溶媒和物を提供する。

もう一つ別の態様において、本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

【0009】

もう一つ別の態様において、本発明はまた、医薬的に許容される担体、および少なくとも1つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

もう一つ別の態様において、本発明の化合物は、単独で、あるいは1または複数のさらなる治療剤と組み合わせるかのいずれかで、療法において使用されてもよい。

10

【0011】

本発明の化合物は、ファルネソイドX受容体（FXR）の活性に付随する疾患、障害、または症状の治療において、かかる治療を必要とする患者にて、治療的に効果的な量の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を該患者に投与することによって使用されてもよい。該疾患、障害または症状は、病理学的線維症と関連付けられてもよい。本発明の化合物は、単独で、本発明の1または複数の化合物と組み合わせ、あるいは1または複数の、例えば、1ないし2個の他の治療剤と組み合わせ使用され得る。

【0012】

本発明の化合物は、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、原発性硬化性胆管炎（PSC）および原発性胆汁性肝硬変（PBC）より選択される疾患、障害または症状の治療において、単一薬として、または他の薬剤と組み合わせるかのいずれかにて使用されてもよい。本発明の化合物は、突発性肺線維症（IPF）の治療において、単一薬として、または他の薬剤と組み合わせるかのいずれかにて使用されてもよい。

20

【0013】

本発明の化合物は、疾患、障害または症状の治療を必要とする患者にて、該疾患、障害または症状の治療用の医薬を製造するのに使用され得る。

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な記載および特許請求の範囲から明らかであろう。

30

【発明を実施するための形態】

【0014】

本願は、式（I）に係る化合物、あるいはその全ての立体異性体、溶媒和物、プロドラッグ、ならびに医薬的に許容される塩および溶媒和物の形態を提供する。本願はまた、式（I）に係る少なくとも1つの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、および所望により少なくとも1つのさらなる治療薬を含有する医薬組成物を提供する。加えて、本願は、例えば、胆管線維症、肝線維症、腎線維症、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）および膵臓線維症などのFXRモジュレーターの疾患または障害を患っている患者を治療する方法であって、かかる治療を必要とする患者に、治療的に効果的な量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を、所望により少なくとも1つのさらなる治療薬を組み合わせ投与することによる、方法を提供する。

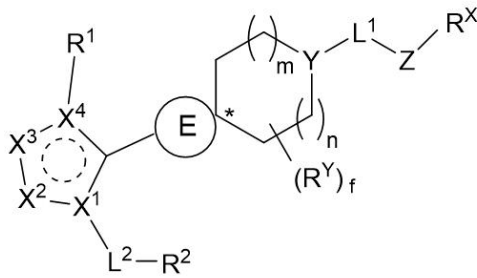
40

【0015】

I. 本発明の化合物

1の実施態様において、本発明は、式（I）：

【化 1】



(I)

10

[式中：

X^1 および X^4 は、各々独立して、C または N であり；

X^2 および X^3 は、各々独立して、 CR^5 、N、 NR^6 、O、または S であり；

E 環は 4 - ないし 6 - 員のカルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、各々独立して、0 ~ 3 個の R^3 で置換され；

* はスピロ炭素原子を示し；

Y は CR^7 または N であり；

m および n は、各々独立して、0、1、または 2 の整数であり；

f は 0、1、2、または 3 の整数であり；

20

Z は、6 - ないし 10 - 員のアリール、5 - ないし 10 - 員のヘテロアリール (N、O および S より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する)、3 - ないし 10 - 員のカルボシクリル、または 4 - ないし 10 - 員のヘテロシクリル (N、O および S より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する) であり、ここで該アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、0 ~ 5 個の R^8 で独立して置換され；

L^1 は、共有結合、O、S、 $-NR^{16}$ 、 $-S(O)_2$ 、 C_{1-3} アルキレン、 C_{1-3} ヘテロアルキレン、 C_{2-4} アルケニレン、 C_{2-4} アルキニレン、アリール、または 5 - または 6 - 員のヘテロアリール (N、O および S より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有し、N、O および S より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する) であり；ここで該アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアルキレン、およびヘテロアリールは、0 ~ 3 個の R^{11} で各々独立して置換され；

30

L^2 は、共有結合、O、S、 $-NR^{17}$ 、 C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ヘテロアルキレンであり、ここで該アルキレンおよびヘテロアルキレンは、0 ~ 3 個の R^{15} で独立して置換され；

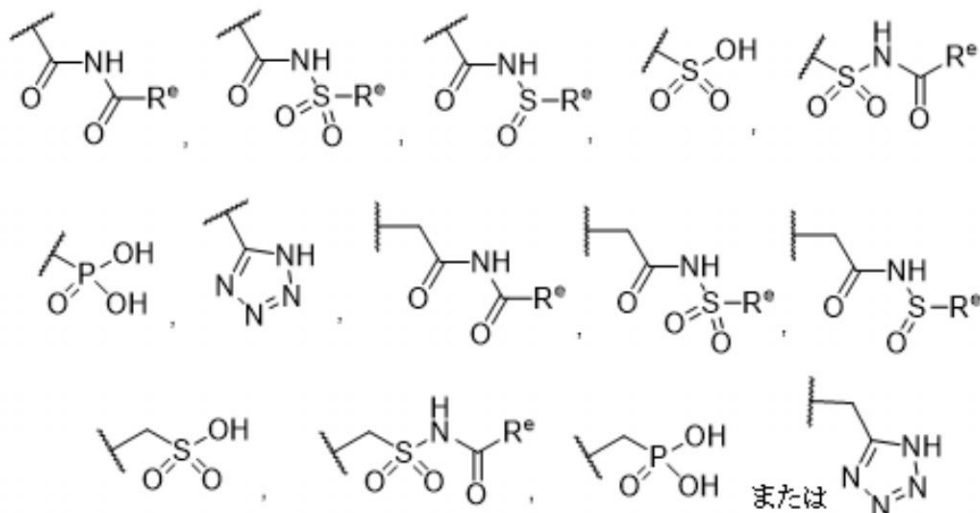
R^X は $-L^3-R^Z$ であり；

L^3 は、共有結合、 C_{1-3} アルキレン、 $-C(O)NR^{12}-CH_2-$ 、または $-OCH_2-$ であり、ここで該 C_{1-3} アルキレンは 0 ~ 3 個の R^4 で置換され；

R^Z は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$ 、

40

【化 2】



10

であり；

R^e は、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシアルキルであり；

R^Y は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 - 6$ アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであるか；あるいは別に、2 個の R^Y が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、架橋部分を形成する；ただし、 Y が N であり、 R^Y が Y と隣接する炭素原子に結合する場合、その場合には R^Y はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、またはハロアルコキシ以外の基とし；

20

R^1 は、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 5$ シクロアルキル、または $C_4 - 6$ ヘテロシクリルであり、ここで該アルキルまたはシクロアルキルは 0 ~ 3 個の R^9 で置換され；

R^2 は、6 - ないし 10 - 員のアリール、5 - ないし 10 - 員のヘテロアリール（N、O および S より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する）、3 - ないし 10 - 員のカルボシクリル、または 4 - ないし 10 - 員のヘテロシクリル（N、O および S より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する）であり、ここで該アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは 0 ~ 5 個の R^{10} で独立して置換され；

30

R^3 、 R^5 および R^7 は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 - 6$ アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^4 は、各々独立して、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、またはアルキルアミノであるか；あるいはまた、2 個の R^4 が、それらが結合する原子と一緒にあって、カルボシクリルまたはヘテロシクリル部分を形成し；

40

R^6 、 R^{16} および R^{17} は、各々独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシアルキルであり；

R^8 および R^{10} は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NHR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$

50

、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 、 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり；ここで該アルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、それ自体がまたはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～5個の R^d で置換され；

R^a は、各々独立して、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり；

R^b は、各々独立して、水素または R^a であり；

R^c は、各々独立して、 R^b であるか、あるいはまた、2個の R^c はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、4、5、6または7員のヘテロシクリル（N、OおよびSより独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する）を形成し；

R^d は、各々独立して、 R^a 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NHR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 、および $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ より選択され；

R^9 は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、または C_{1-6} アルキルであり；

R^{11} および R^{15} は、各々独立して、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^{12} は、水素、または C_{1-4} アルキルであり；

R^{13} は、水素、 C_{1-10} アルキル、グリコシル、またはカルボキシ（トリヒドロキシ）テトラヒドロピラニルであり；および

R^{14a} および R^{14b} は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである；

で示される化合物を提供する。

【0016】

当業者であれば、円形の破線が X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および炭素原子によって形成される芳香族環を意味し；直線状の破線は任意の共有結合であると理解するはずである。

式(I)の1の実施態様において、 X^2 はNまたは NR^6 である。

【0017】

式(I)の1の実施態様において、2個の R^Y は一緒にあって C_{1-3} アルキレン架橋部分を形成する。 $(R^Y)_f$ は適切ないずれかの環構成原子上の1または複数の任意の置換基を意味し、 R^Y は、各々、独立しており、同一または異なるとすることができる。

【0018】

10

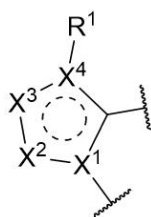
20

30

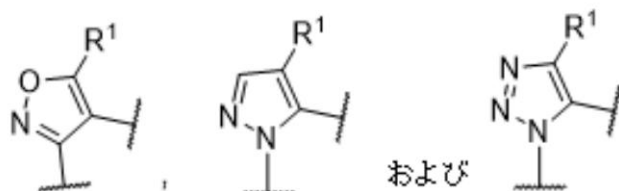
40

50

式 (I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、
【化 3】



で示される部分は
【化 4】



である。

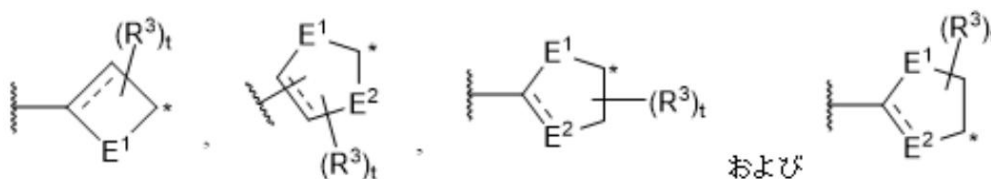
【 0 0 1 9 】

式 (I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、 L^1 は共有結合、O、S、NH、 C_{1-3} アルキレン、 $-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_a-O-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_b-$ 、 $-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_a-S-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_b-$ 、または $-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_a-NH-(C_{1-3} \text{ アルキレン})_b-$ であり、ここで該 C_{1-3} アルキレンは 0 ~ 3 個の R^1 で置換されており；a は 0 または 1 の整数であり；b は 0 または 1 の整数である；ただし、a および b が共に 1 であることはなく；および、 L^2 は共有結合である。

【 0 0 2 0 】

式 (I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、E 環は：

【化 5】



より選択される部分であり；

E^1 および E^2 は、独立して、 CR^3 、 CHR^3 、N、 NR^3 、O または S であり；

破線は、任意の共有結合であり；すなわち、共有結合が有るか、無いかのいずれかを意味し；

t は 0、1 または 2 であり；および

各 R^3 は、独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである。

【 0 0 2 1 】

式 (I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、

10

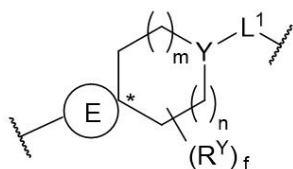
20

30

40

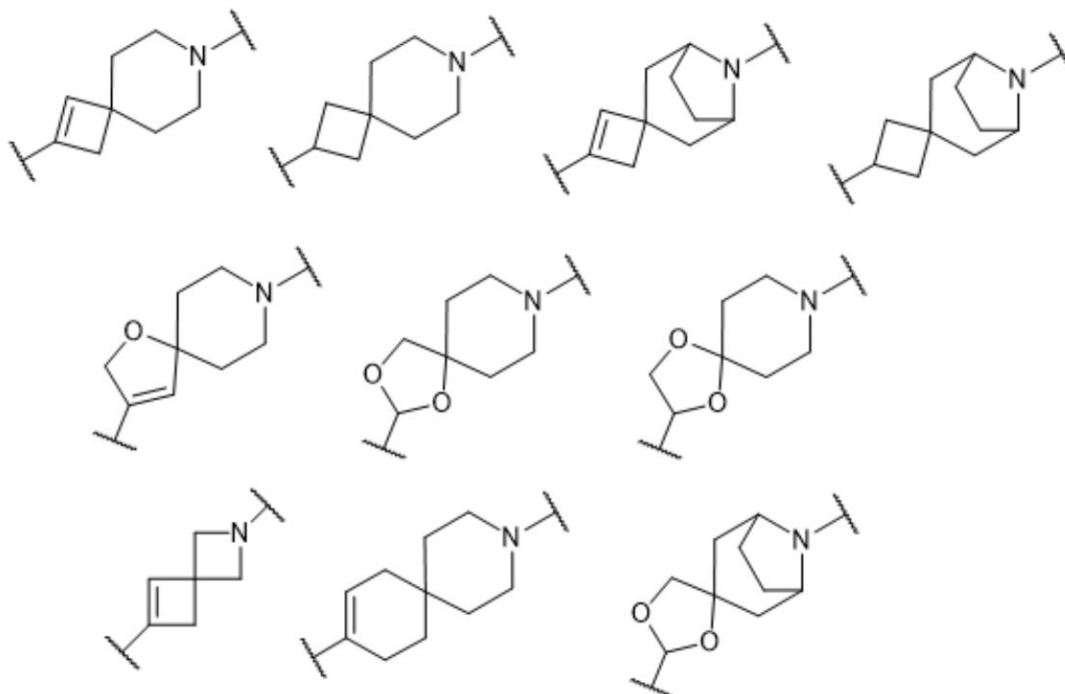
50

【化 6】



の部分、

【化 7】



より選択され、ここでは窒素原子が L^1 と結合する。

【0022】

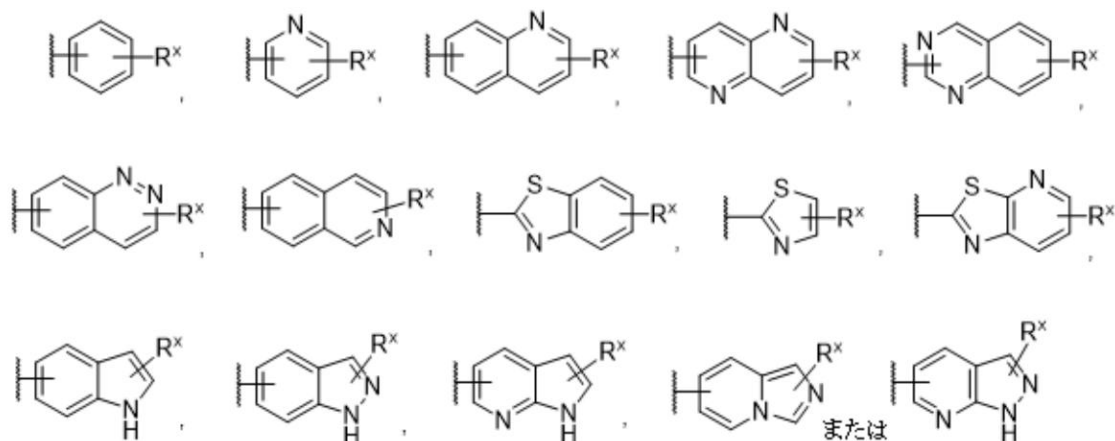
式 (I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、Z はフェニルまたは 5 - ないし 10 - 員のヘテロアリール (N、O および S より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む) であり、ここで該フェニルおよびヘテロアリールは、0 ~ 5 個の R^8 で独立して置換され、ここで R^8 は上記にて定義されるとおりである。

式 (I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、 L^1 は共有結合である。

【0023】

式 (I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、- Z - R^x は

【化 8】



または

10

20

30

40

50

であり、ここでZ部分は0～3個の R^8 でさらに置換され、 R^8 は上記にて定義されたとおりである。

【0024】

式(I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、YはNである。

式(I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、YはCHであり； L^1 は共有結合、O、S、NH、 $-O-(C_{1-3}\text{アルキレン})-$ 、 $-S-(C_{1-3}\text{アルキレン})-$ 、または $-NH-(C_{1-3}\text{アルキレン})-$ である。

【0025】

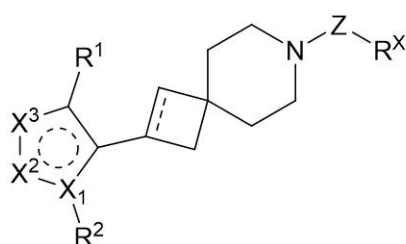
式(I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、 R^2 はフェニルまたは6員のヘテロアリール(N、OおよびSより独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する)であり、ここで該フェニルまたはヘテロアリールは0～3個の R^{10} で置換される。

式(I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、 L^2 は共有結合である。

【0026】

式(I)の1の実施態様において、該化合物は式(II)：

【化9】



(II)

[式中

X^1 はCまたはNであり；

X^2 および X^3 は、各々独立して、CH、N、O、またはSであり；

Zはフェニルまたは5～10員のヘテロアリール(N、OおよびSより独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する)であり、ここで該フェニルおよびヘテロアリールは、独立して、0～3個の R^8 で置換され；

R^X は $-C(O)OR^{13}$ または $-C(O)NH-S(O)_2R^e$ であり；

R^e は C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^1 は C_{1-6} アルキルまたは C_{3-5} シクロアルキルであり、ここで該アルキルまたはシクロアルキルは0～3個の R^9 で置換され；

R^2 はフェニルまたは6員のヘテロアリール(N、OおよびSより独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する)であり、ここで該フェニルまたはヘテロアリールは0～3個の R^{10} で置換され；および

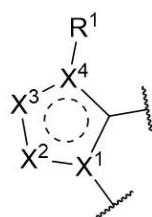
R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{13} は上記にて定義されたとおりである]

で示される。

【0027】

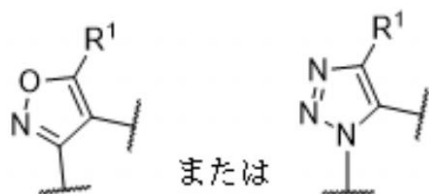
式(II)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、

【化10】



で示される部分は

【化 1 1】



である。

【0028】

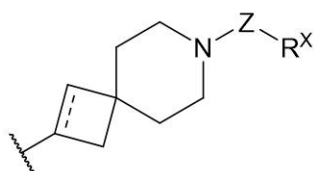
式 (I I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、 R^2 はフェニルまたはピリジニルであり、それらは、各々、独立して 0 ~ 3 個の R^{10} で置換される。

10

【0029】

式 (I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、

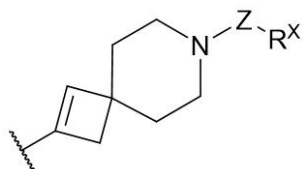
【化 1 2】



20

で示される部分は

【化 1 3】



である。

【0030】

式 (I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、Z は 8 ないし 10 員の二環式ヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールは独立して 0 ~ 3 個の R^8 で置換される。

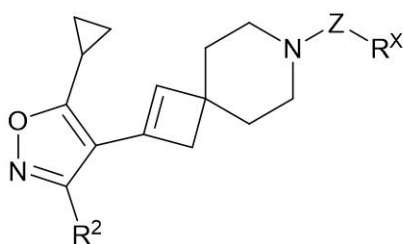
30

式 (I) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、 R^X は $-C(O)OH$ である。

【0031】

1 の実施態様において、本化合物は、式 (I I I) :

【化 1 4】



40

(I I I)

[式中 :

Z は、6 員の単環式ヘテロアリール (1 または 2 個の窒素原子を含有する) であるか、あるいは 9 ないし 10 員の二環式ヘテロアリール (N、O、および S より独立して選択される 1 または 3 個のヘテロ原子を含有する) であり、ここで該単環式または二環式ヘテロアリールは独立して 0 ~ 3 個の R^8 で置換され ;

50

R^2 はフェニルまたはピリジニルであり、ここで該フェニルおよびピリジニル、各々独立して、0 ~ 2 個の R^{10} で置換され；

R^8 は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} ハロアルコキシであり；

R^{10} は、各々独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} ハロアルコキシであり；

R^X は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)NH-S(O)_2R^e$ であり；および

R^e は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルである]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

10

【0032】

式(III)のいくつかの実施態様において、Z は、ピリジニル、ベンズチアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、インドリル、キノリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリミジニル、およびピロロトリアジニルより選択されるヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルは独立して0 ~ 3 個の R^8 で置換される。いくつかの実施態様において、ヘテロアリアルは、独立して、0、1、または2 個の R^8 で置換される。

【0033】

式(III)のいくつかの実施態様において、 R^2 はフェニルまたはピリジニルであり、ここで該フェニルおよびピリジニルは、各々独立して、1 または2 個の R^{10} で置換される。

20

式(III)のいくつかの実施態様において、 R^8 は、各々独立して、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCHF_2$ である。

【0034】

式(III)のいくつかの実施態様において、 R^{10} は、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。

式(III)のいくつかの実施態様において、 R^X は $-C(O)OH$ または $-C(O)NH-S(O)_2R^e$ であり； R^e はメチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【0035】

式(I)または式(II)の1の実施態様において、 X^1 はCである。

式(I)または式(II)の1の実施態様において、 X^2 はNである。

式(I)または式(II)の1の実施態様において、 X^3 はOである。

30

【0036】

式(I)の1の実施態様において、 X^4 はCである。

式(I)の1の実施態様において、 X^1 はCであり、 X^4 はCである。

式(I)または式(II)の1の実施態様において、 X^2 および X^3 の一方はNであり、 X^2 および X^3 の他方はOである。

【0037】

式(I)または式(II)の1の実施態様において、 X^2 はNであり、 X^3 はOである。

式(I)または式(II)の1の実施態様において、 X^2 はOであり、 X^3 はNである。

式(I)または式(II)の1の実施態様において、 X^1 はCであり； X^2 はNであって、 X^3 はOである。

40

【0038】

式(I)の1の実施態様において、 X^1 はCであり； X^2 および X^3 の一方はNであり、 X^2 および X^3 の他方はOであって； X^4 はCである。

式(I)の1の実施態様において、 X^1 はCであり； X^2 はNであり； X^3 はOであって； X^4 はCである。

式(I)の1の実施態様において、 X^1 はCであり； X^2 はOであり； X^3 はNであって； X^4 はCである。

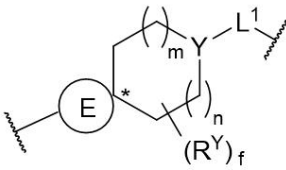
50

式(Ⅰ)または式(ⅠⅠ)の1の実施態様において、 X^1 はNであり； X^2 はNであって； X^3 はNである。

【0039】

式(Ⅰ)の1の実施態様において、

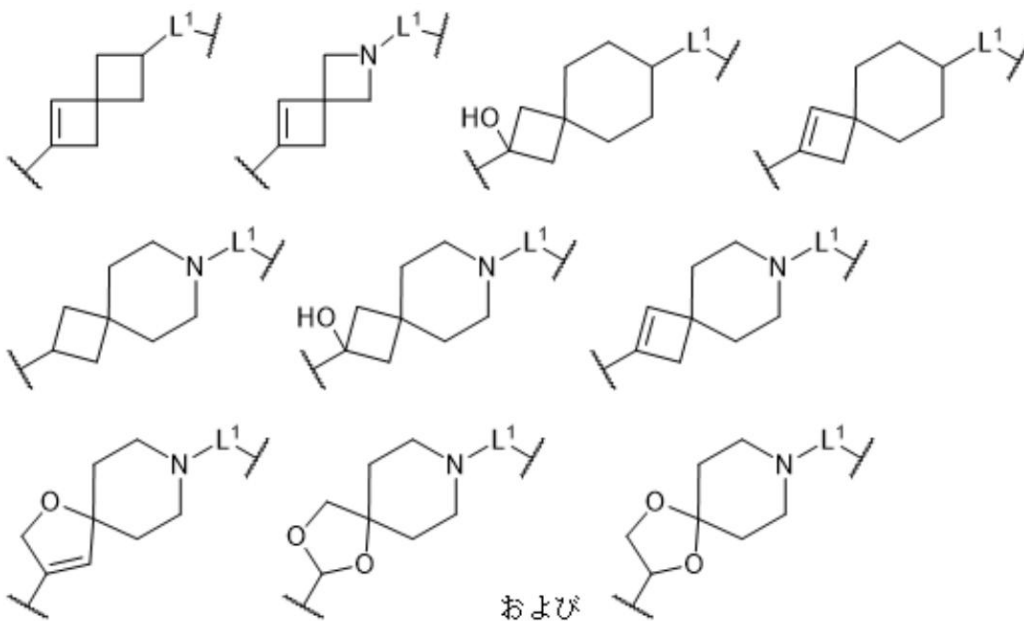
【化15】



10

で示される部分が：

【化16】



20

30

より選択される。

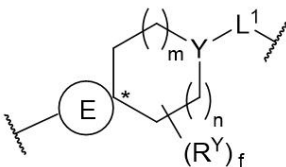
【0040】

式(Ⅰ)の1の実施態様において、 L^1 は共有結合、O、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、または $-NR^{16}-$ である。 L^1 が共有結合、O、または $-OCH_2-$ である化合物は、この実施態様に含まれる。 L^1 が共有結合である化合物もこの実施態様に含まれる。

【0041】

式(Ⅰ)の1の実施態様において、

【化17】

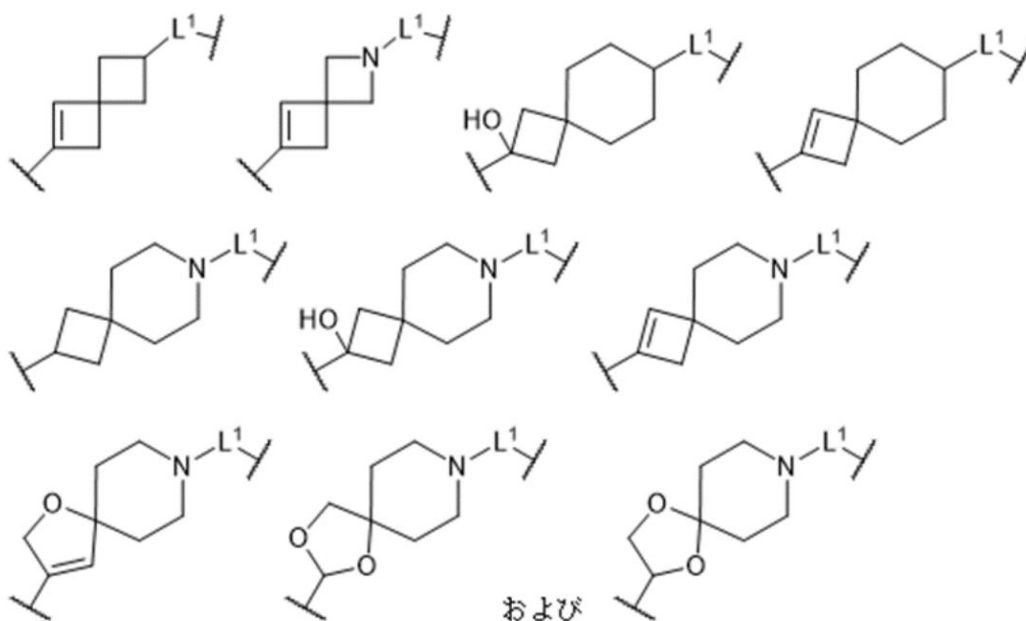


40

で示される部分は：

50

【化 1 8】



10

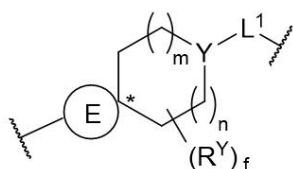
より選択され；および L^1 は共有結合、 O 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、または $-NR^{16}-$ である。 L^1 が共有結合、 O 、または $-OCH_2-$ である化合物はこの実施態様に含まれる。 L^1 が共有結合である化合物もこの実施態様に含まれる。

20

【0042】

式 (I) の 1 の実施態様において、

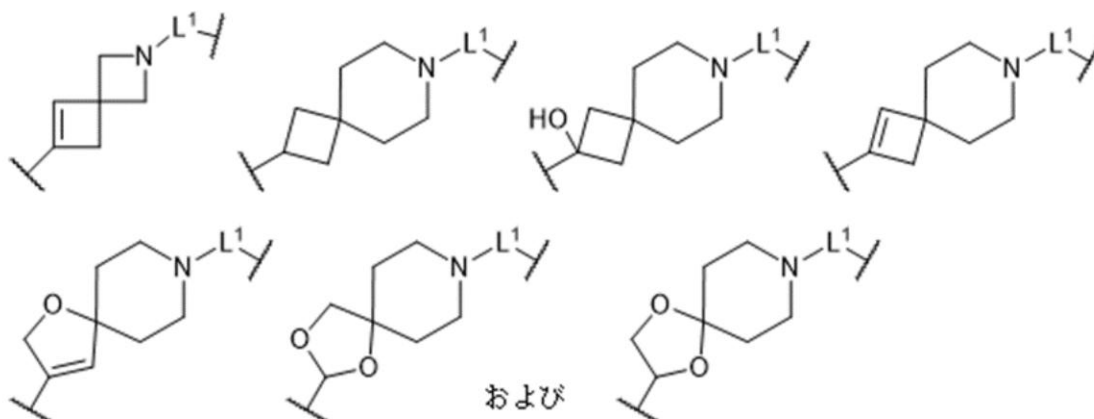
【化 1 9】



30

で示される部分は：

【化 2 0】



40

より選択され；

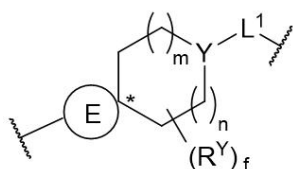
L^1 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2OCH_2-$ である化合物はこの実施態様に含まれる。 L^1 が共有結合である化合物もこの実施態様に含まれる。

50

【 0 0 4 3 】

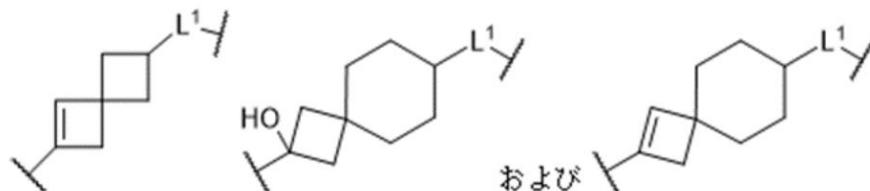
式 (I) の 1 の実施態様において、

【 化 2 1 】



で示される部分は：

【 化 2 2 】



より選択され；および L^1 は共有結合、O、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{NR}^{16}-$ である。 L^1 が共有結合、O、または $-\text{OCH}_2-$ である化合物はこの実施態様に含まれる。 L^1 が共有結合である化合物もこの実施態様に含まれる。

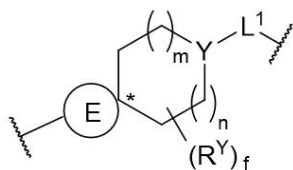
【 0 0 4 4 】

式 (I)、式 (I I) または式 (I I I) の 1 の実施態様において、Z はアリールまたは 5 - ないし 10 - 員のヘテロアリール (N、O および S より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する) であり、ここで該フェニルおよびヘテロアリールは、0 ~ 5 個の R^8 で独立して置換される。Z がフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ [d] イミダゾリル、ベンゾ [d] イソキサゾリル、ベンゾ [d] オキサジアゾリル、ベンゾ [d] チアゾリル、イミダゾロ [1,5 - a] ピリジニル、インダゾリル、インドリル、ピラゾロ [4,3 - b] ピリジニル、ピロロ [2,1 - f] [1,2,4] トリアジニル、ピロロ [2,3 - b] ピリジニル、ピロロ [2,3 - c] ピリジニル、ピロロ [2,3 - d] ピリミジニル、ピロロ [3,2 - c] ピリジニル、チアゾロ [4,5 - b] ピリジニル、チアゾロ [5,4 - b] ピリジニル、シンノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはキノキサリニルであり、各々が 0 ないし 1 個の R^8 で置換される化合物はこの実施態様に含まれる。

【 0 0 4 5 】

式 (I) の 1 の実施態様において、

【 化 2 3 】



で示される部分は：

10

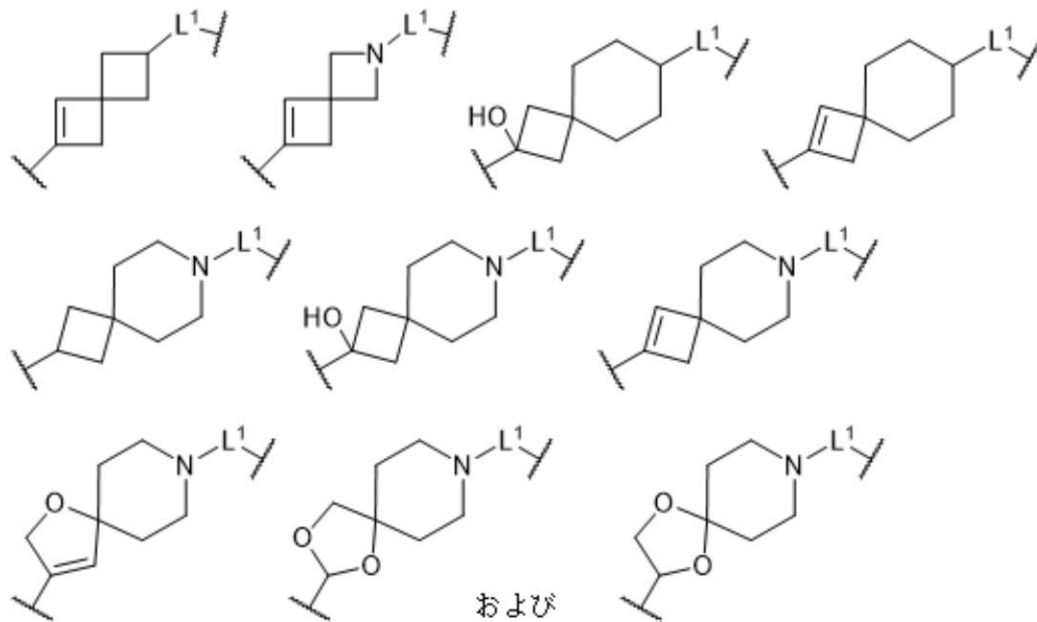
20

30

40

50

【化 2 4】



より選択され；

L^1 は共有結合、O、または $-OCH_2-$ であり；および

Z はフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ベンゾ[d]イソキサゾリル、ベンゾ[d]オキサジアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、イミダゾロ[1,5-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-c]ピリジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピロロ[3,2-c]ピリジニル、チアゾロ[4,5-b]ピリジニル、チアゾロ[5,4-b]ピリジニル、シンノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはキノキサリニルであり、各々、0 ないし 1 個の R^8 で置換される。

【0046】

式(I)、式(II)または式(III)の1の実施態様において、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、または $-OCH_2-$ である。

式(I)、式(II)または式(III)の1の実施態様において、 L^3 は共有結合である。

【0047】

式(I)、式(II)または式(III)の1の実施態様において、 L^3 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、または $-OCH_2-$ である。

式(I)、式(II)または式(III)の1の実施態様において、 L^3 は共有結合または $-C(O)NHCH_2-$ である。

【0048】

式(I)、式(II)または式(III)の1の実施態様において、 R^Z は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$ 、

10

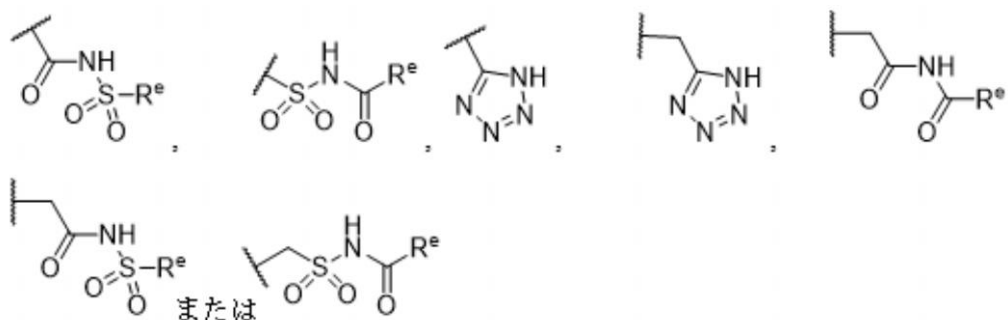
20

30

40

50

【化 25】



10

である。

L^3 が共有結合である化合物はこの実施態様に含まれる。

【0049】

式 (I)、式 (II) または式 (III) の 1 の実施態様において、 R^x は、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH(C_{3-6}\text{シクロプロピル})$ 、 $-C(O)NHCH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)NHS(O)_2(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NHS(O)_2(C_{3-6}\text{シクロプロピル})$ 、 $-OCH_2C(O)OH$ 、または $-C(O)O$ (カルボキシ(トリヒドロキシ)テトラヒドロピラニル) である。 R^x が $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH$ (シクロプロピル)、 $-C(O)NHCH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)NHS(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)NHS(O)_2$ (シクロプロピル)、 $-OCH_2C(O)OH$ 、または $-C(O)O$ (カルボキシ(トリヒドロキシ)テトラヒドロピラニル) である化合物はこの実施態様に含まれる。

20

【0050】

式 (I)、式 (II) または式 (III) の 1 の実施態様において、 L^2 は共有結合または $-CH$ (シクロプロピル) - である。

式 (I)、式 (II) または式 (III) の 1 の実施態様において、 L^2 は共有結合である。

30

【0051】

式 (I)、式 (II) または式 (III) の 1 の実施態様において、 L^2 は $-CH$ (シクロプロピル) - であり、 R^2 はシクロプロピルである。

式 (I)、式 (II) または式 (III) の 1 の実施態様において、 R^2 は C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、またはピリジニルであり、ここで該フェニルおよび該ピリジニルは、独立して、1 ~ 3 個の R^{10} で置換される。

【0052】

式 (I)、式 (II) または式 (III) の 1 の実施態様において、 R^2 は、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、またはピリジニルであり、ここで該フェニルおよび該ピリジニルは、独立して、1 ~ 3 個の R^{10} で置換される。

40

式 (I)、式 (II) または式 (III) の 1 の実施態様において、 R^2 は、シクロヘキシル、フェニル、またはピリジニルであり、ここで該フェニルおよび該ピリジニルは、独立して、1 ~ 3 個の R^{10} で置換され； L^2 は共有結合である。

【0053】

式 (I)、式 (II) または式 (III) の 1 の実施態様において、 R^1 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、または C_{4-5} ヘテロシクリルであり、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、各々、0 ~ 3 個の R^9 で置換される。

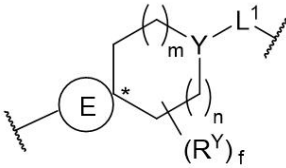
式 (I)、式 (II) または式 (III) の 1 の実施態様において、 R^1 は、 $-CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、またはメチルシクロプロピルである。

【0054】

50

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、
 X^1 がCであり、 X^2 がNであり、 X^3 がOであって、 X^4 がCであるか；または X^1 がNであり、 X^2 がNであり、 X^3 がCであって、 X^4 がCであり；
 Y がCHまたはNであり；

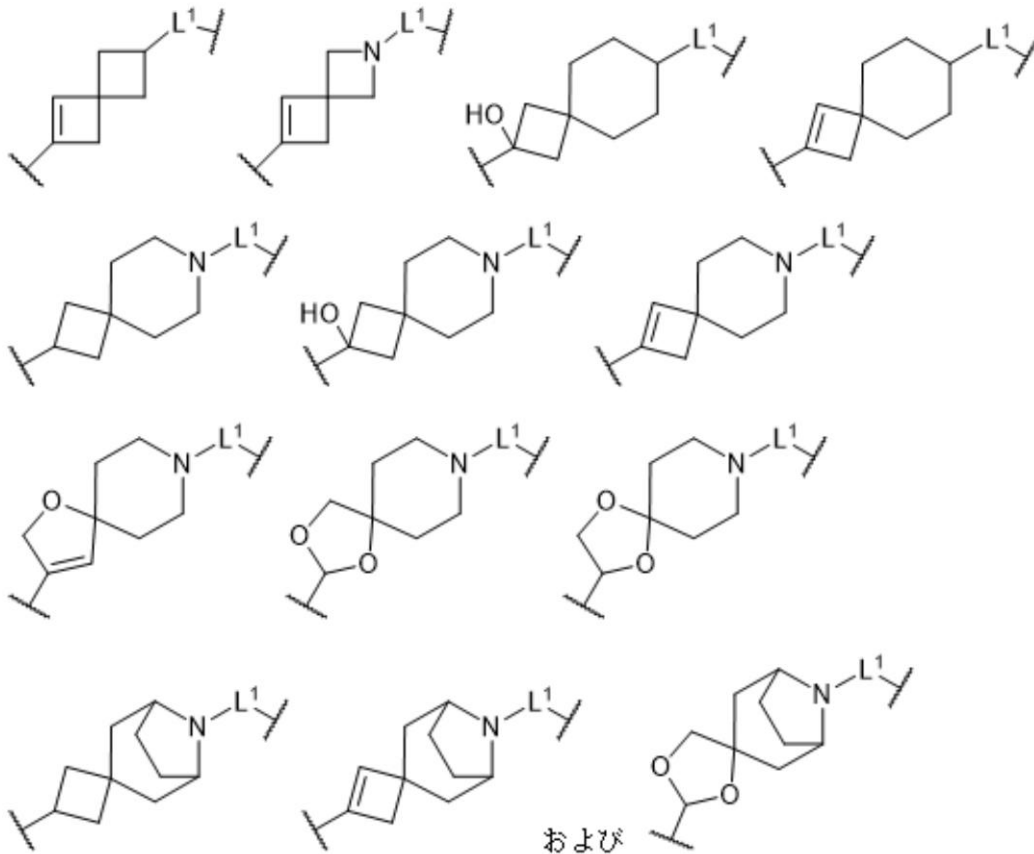
【化26】



10

で示される部分が：

【化27】



20

30

より選択され；

L^1 が、共有結合、O、または $-\text{OCH}_2-$ である；ただし、 Y がNである場合に、 L^1 は共有結合であり；

40

Z が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ベンゾ[d]イソキサゾリル、ベンゾ[d]オキサジアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、イミダゾロ[1,5-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-c]ピリジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピロロ[3,2-c]ピリジニル、チアゾロ[4,5-b]ピリジニル、チアゾロ[5,4-b]ピリジニル、シンノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはキノキサリニルであり、各々、0～1個の R^8 で置換され；

R^8 が、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、または $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$

50

i (CH₃)₃であり；

R^xが、-CN、-C(O)OH、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NHCH₂CH₃、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)NH(シクロプロピル)、-C(O)NHCH₂C(O)OH、-C(O)NHS(O)₂CH₃、-C(O)NHS(O)₂(シクロプロピル)、-OCH₂C(O)OH、または-C(O)O(カルボキシ(トリヒドロキシ)テトラヒドロピラニル)であり；

L²が共有結合であり；

R¹が、-CHF₂、-CH(CH₃)₂、シクロプロピル、またはメチルシクロプロピルであり；

R²が、シクロヘキシル、フェニル、またはピリジニルであり、ここで該フェニルおよび該ピリジニルが、独立して、1～3個のR¹⁰で置換され；および

R¹⁰が、各々独立して、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、または-OCF₃である。

【0055】

1の実施態様において、本化合物は、式(III)：

式中：

Zは、9～10員の二環式ヘテロアリール(N、OおよびSより独立して選択される1または3個のヘテロ原子を含有する)であり、ここで該二環式ヘテロアリールは、独立して、0～3個のR⁸で置換され；

R²は、フェニルまたはピリジニルであり、ここで該フェニルおよびピリジニルは、各々独立して、0～2個のR¹⁰で置換され；

R⁸は、各々独立して、F、Cl、シアノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、またはC₁₋₂ハロアルコキシであり；

R¹⁰は、各々独立して、F、Cl、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、またはC₁₋₂フルオロアルコキシであり；

R^xは-C(O)OHで示される、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0056】

1の実施態様において、本化合物は、式(III)：

式中：

Zは、9員の二環式ヘテロアリール(N、O、およびSより独立して選択される1または3個のヘテロ原子を含有する)であり、ここで該二環式ヘテロアリールは、独立して、0～3個のR⁸で置換され；

R²は、フェニルまたはピリジニルであり、ここで該フェニルおよびピリジニルは、各々独立して、0～2個のR¹⁰で置換され；

R⁸は、各々独立して、F、Cl、シアノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、またはC₁₋₂ハロアルコキシであり；

R¹⁰は、各々独立して、F、Cl、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、またはC₁₋₂フルオロアルコキシであり；および

R^xは-C(O)OHで示される、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0057】

1の実施態様において、本発明は：

10

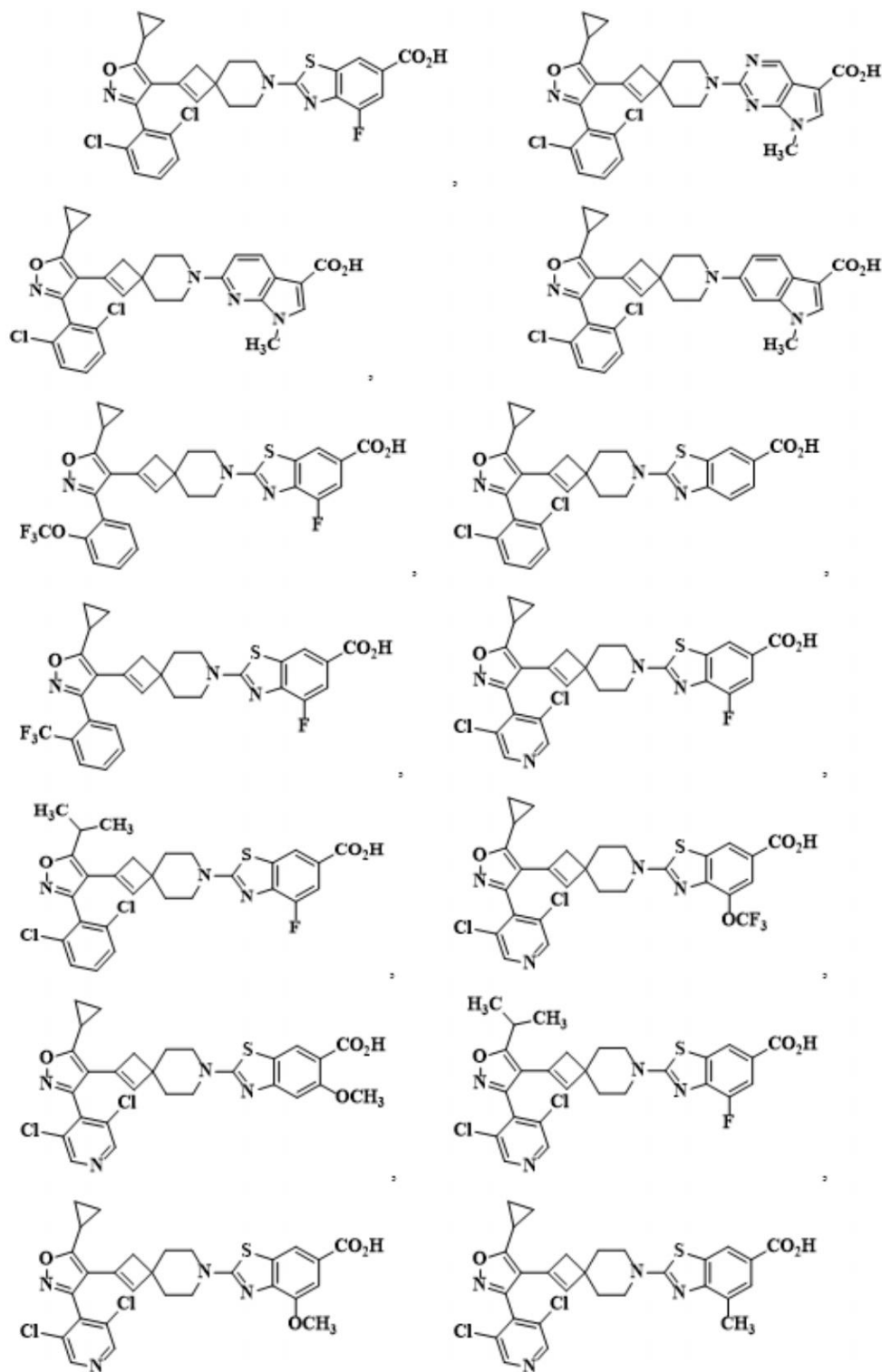
20

30

40

50

【化 28】



10

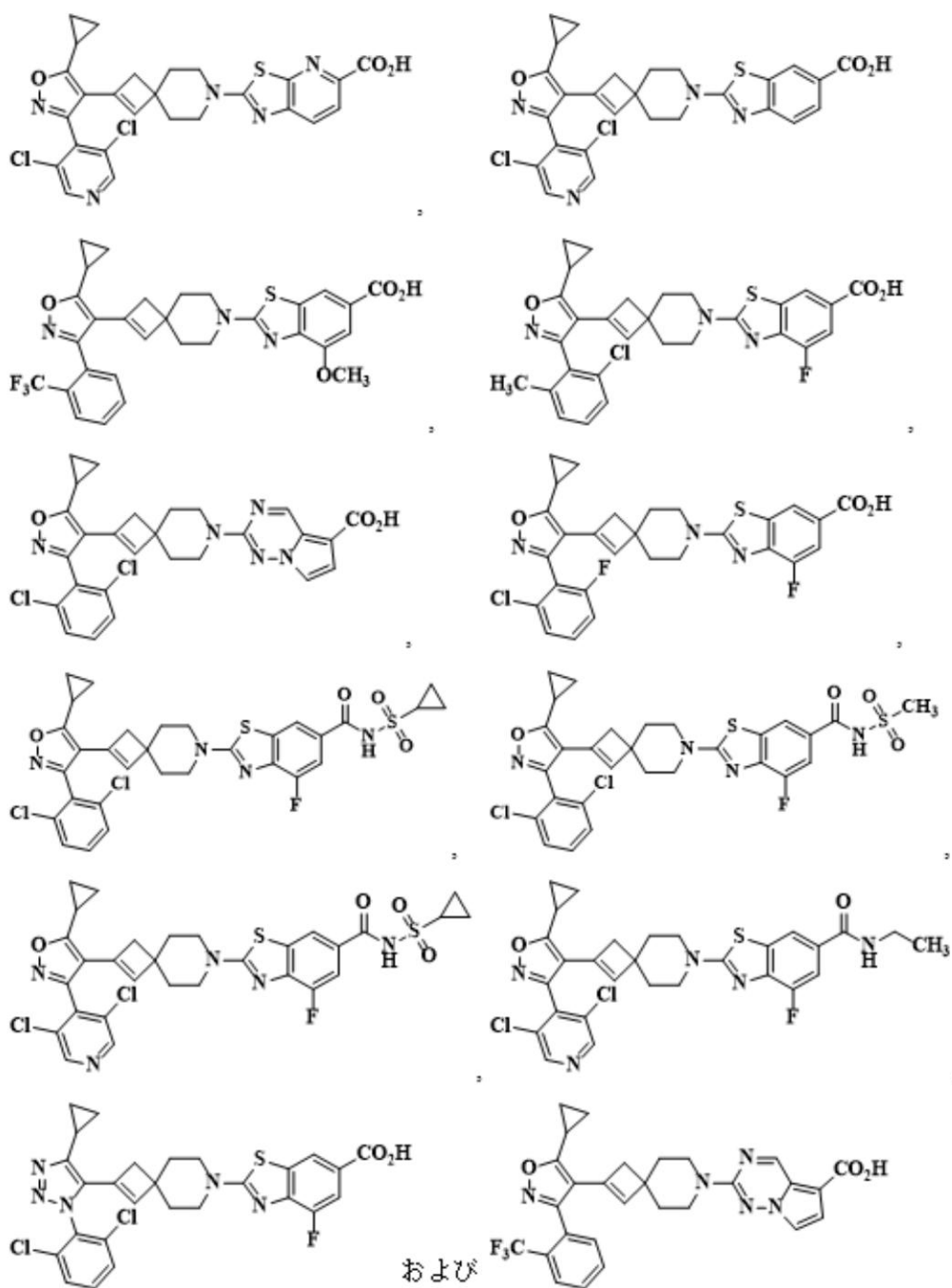
20

30

40

50

【化 2 9】



より選択される化合物を提供する。

【 0 0 5 8】

1の実施態様において、本発明は：

10

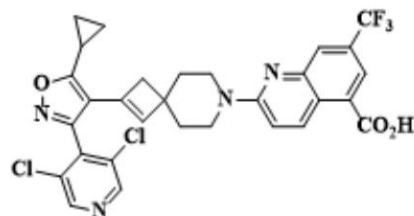
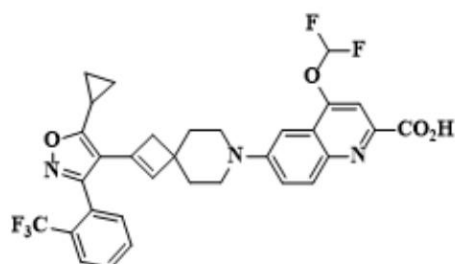
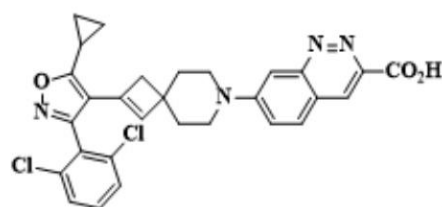
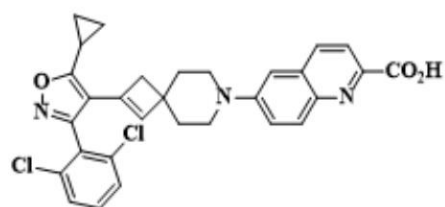
20

30

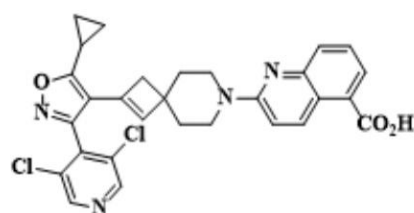
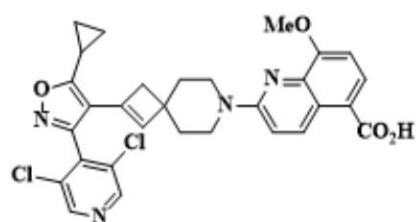
40

50

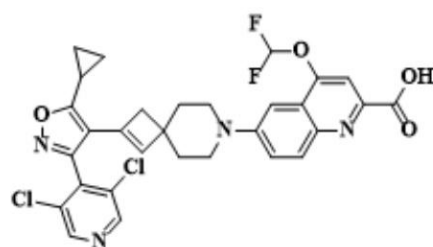
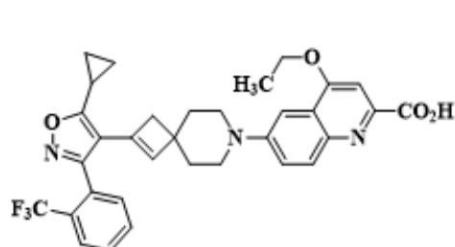
【化 3 0】



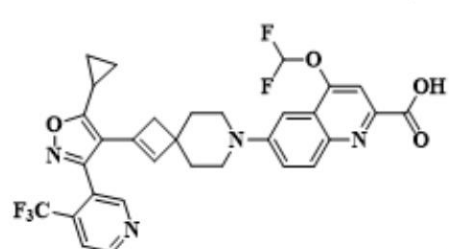
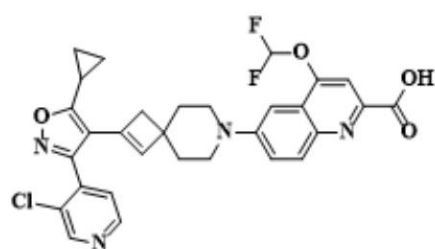
10



20



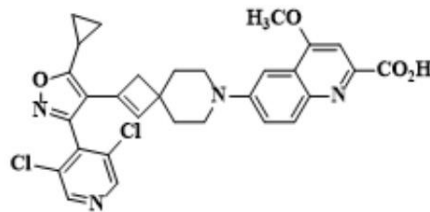
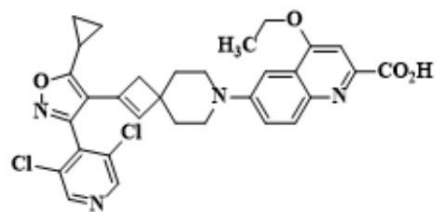
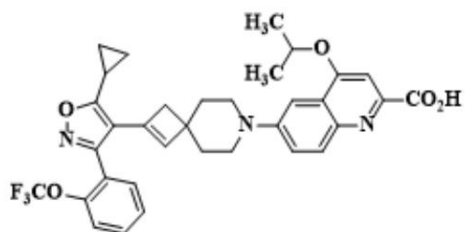
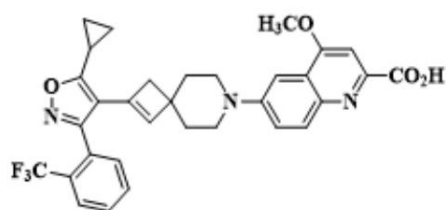
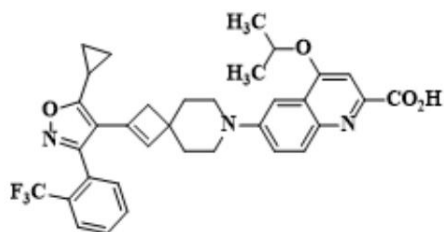
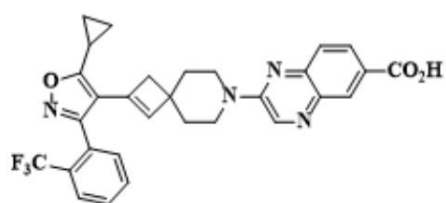
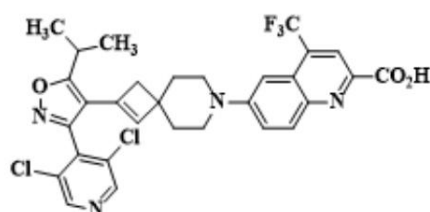
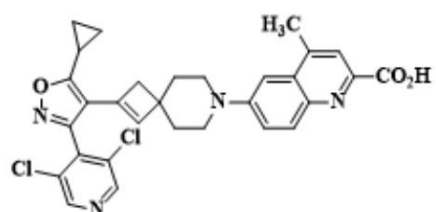
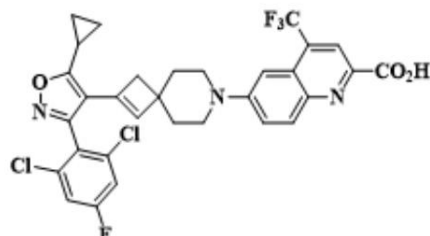
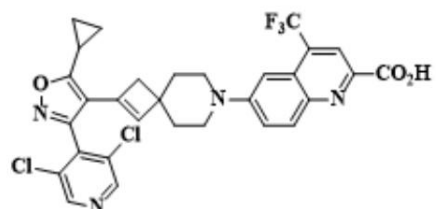
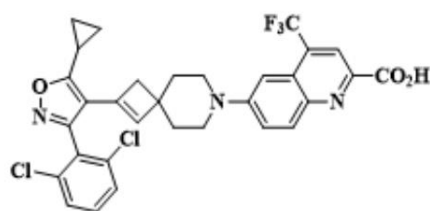
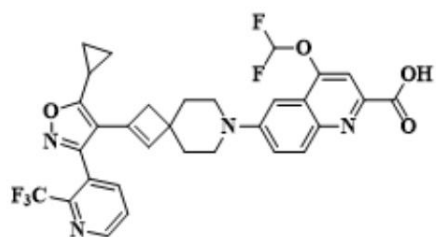
30



40

50

【化 3 1】



10

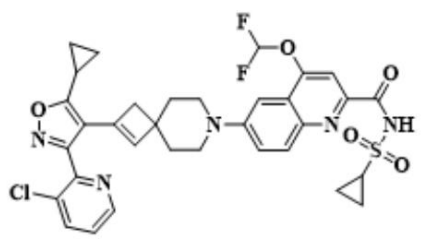
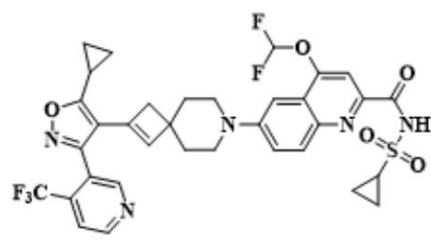
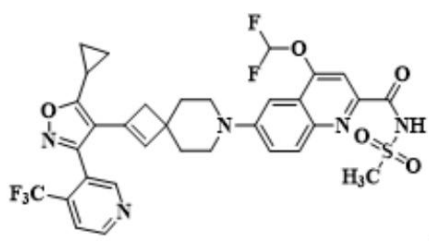
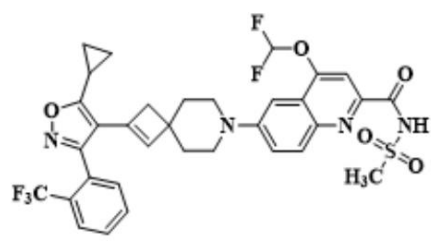
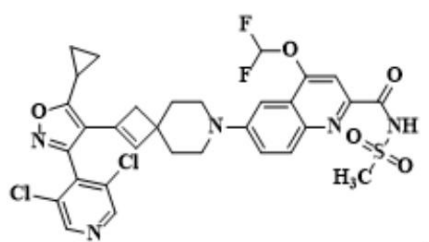
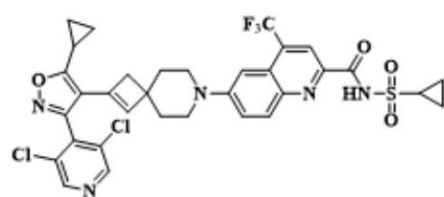
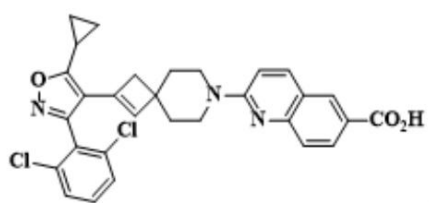
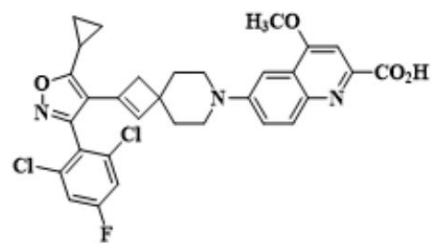
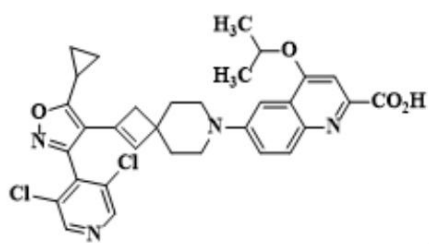
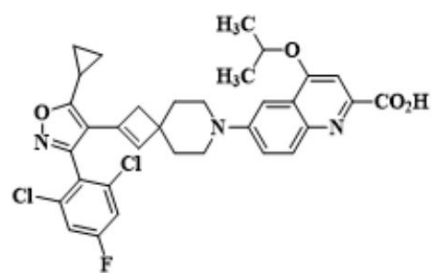
20

30

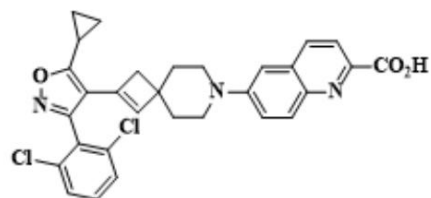
40

50

【化 3 2】



および



より選択される化合物を提供する。

【 0 0 5 9】

1の実施態様において、本発明は：

10

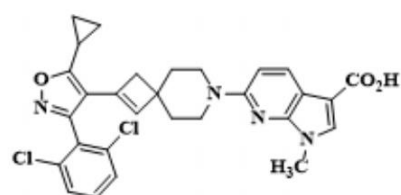
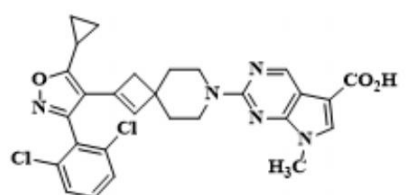
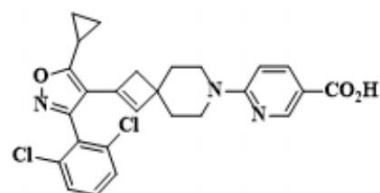
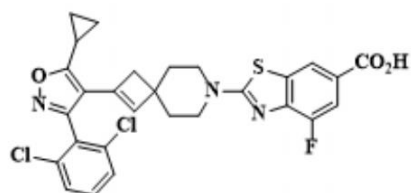
20

30

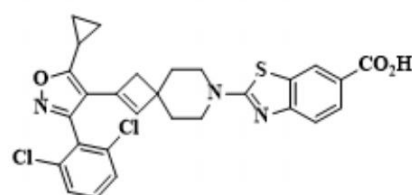
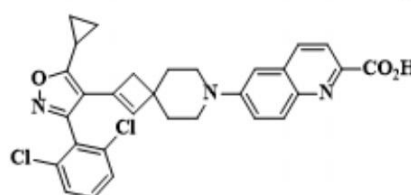
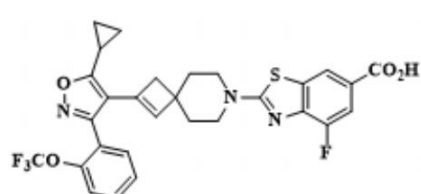
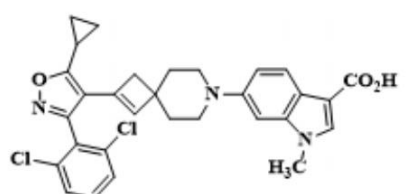
40

50

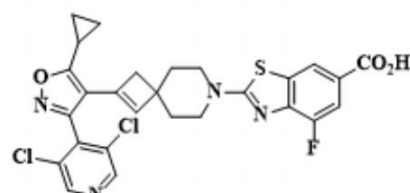
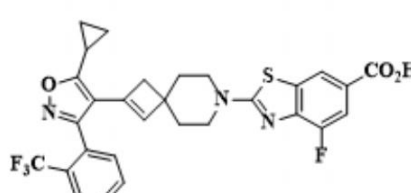
【化 3 3】



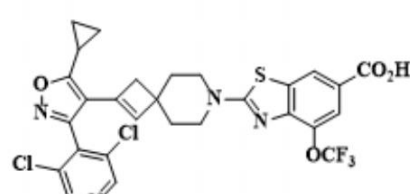
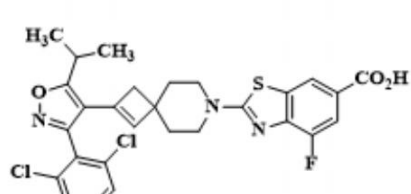
10



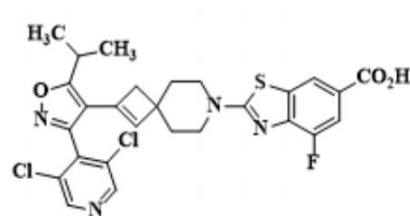
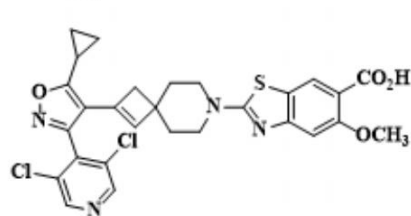
20



30

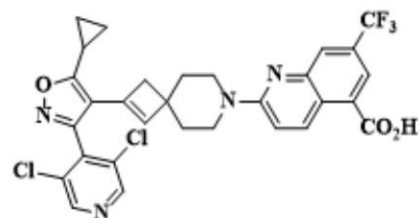
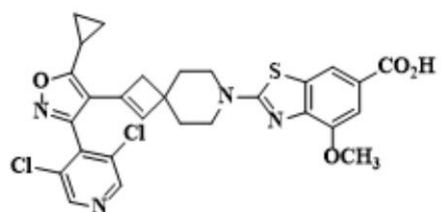
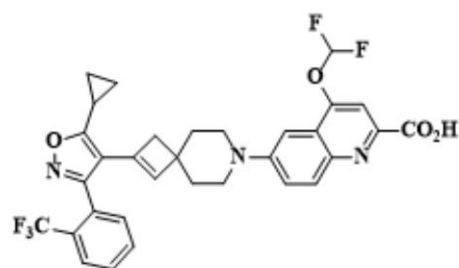
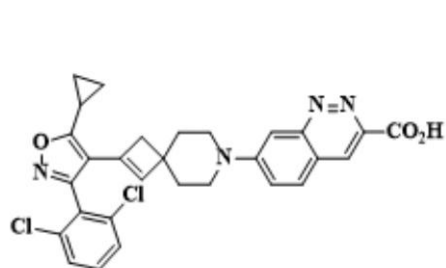


40

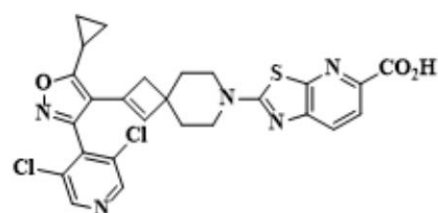
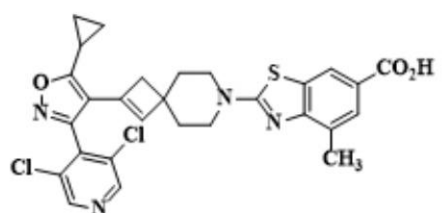


50

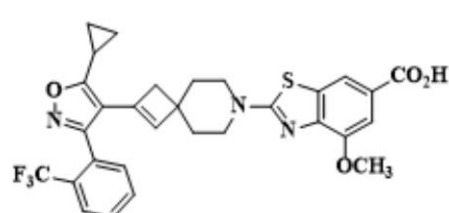
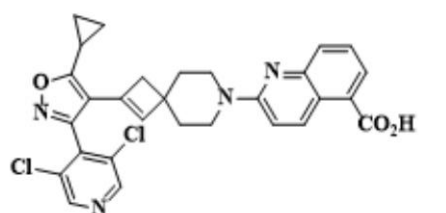
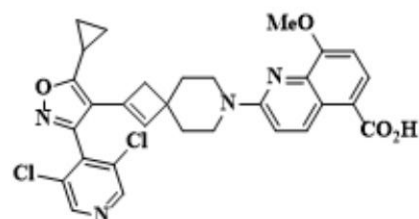
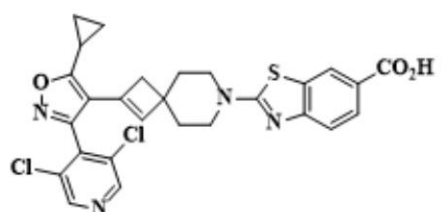
【化 3 4】



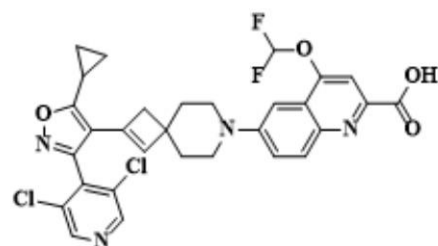
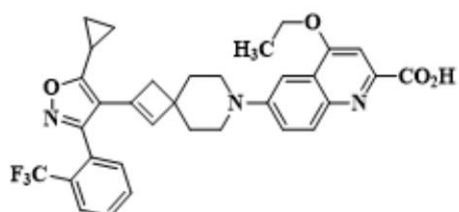
10



20



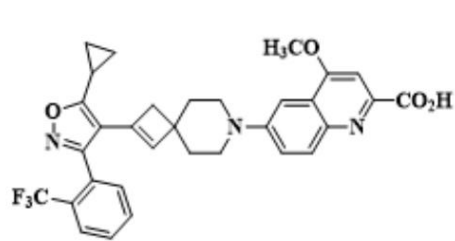
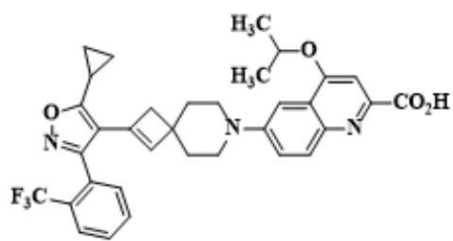
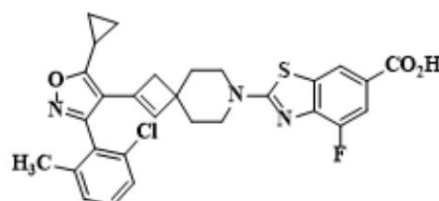
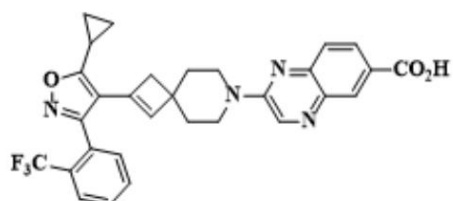
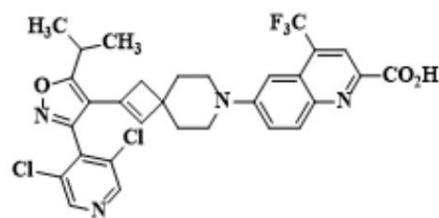
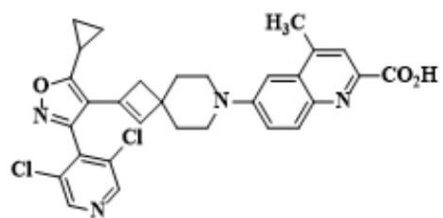
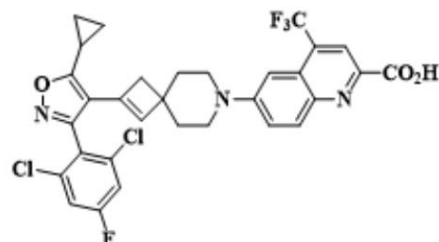
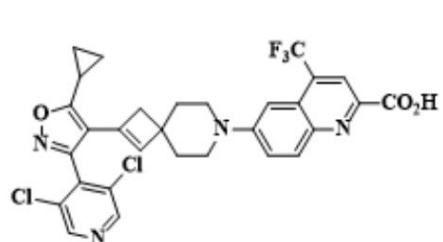
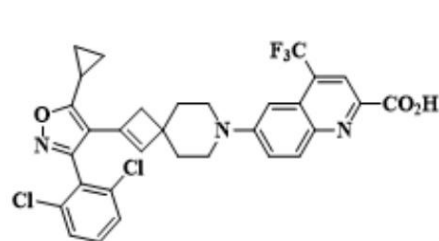
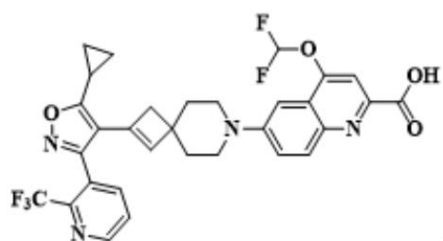
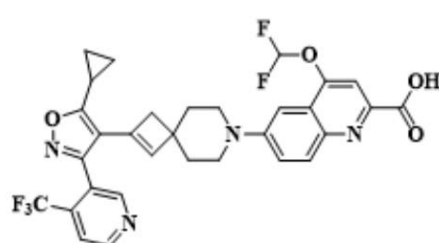
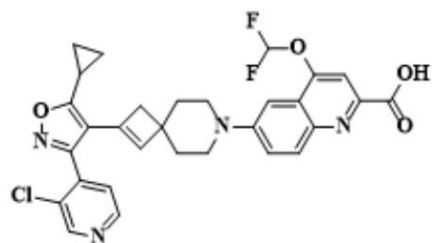
30



40

50

【化 3 5】



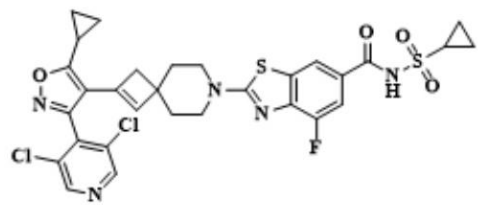
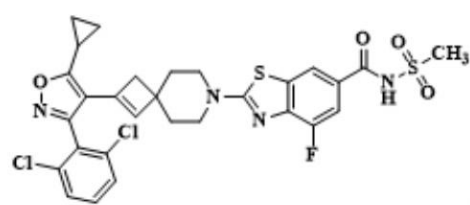
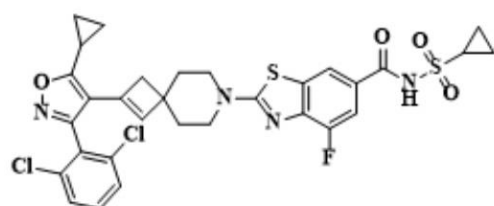
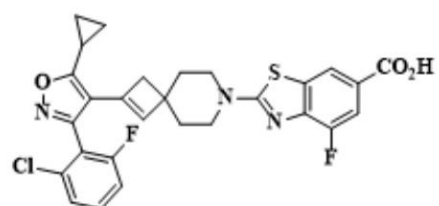
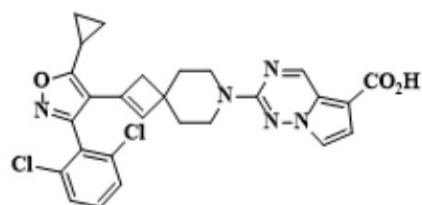
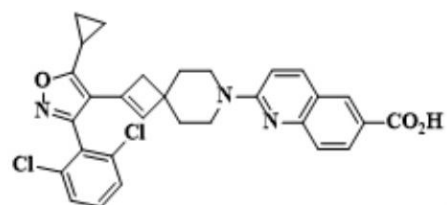
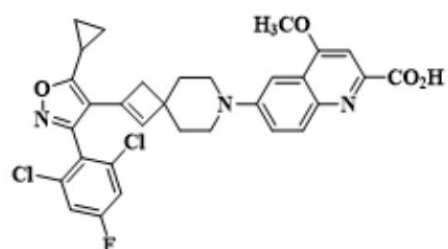
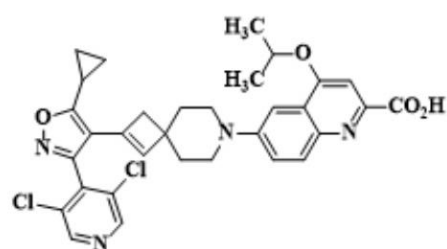
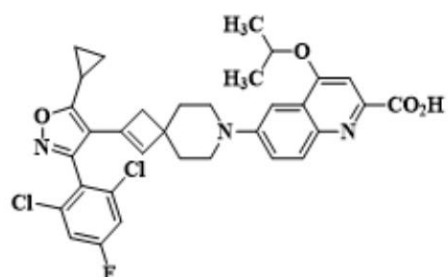
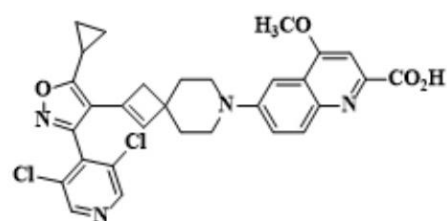
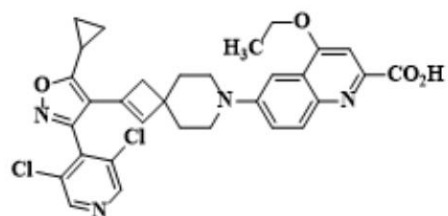
10

20

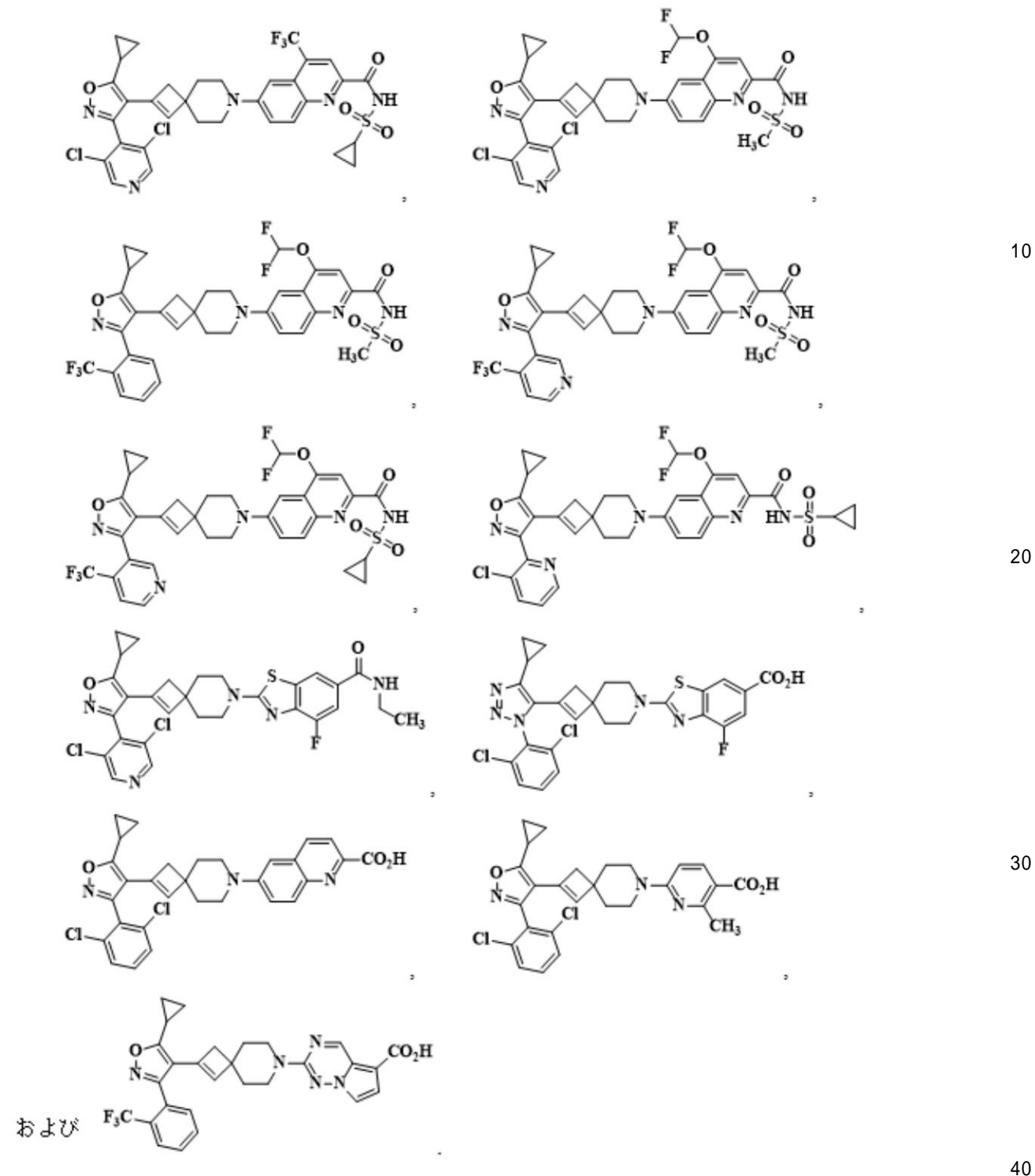
30

40

50

CC(C)OC1=CC=C(C(=O)O)N=C1N2C=CC=C(N2C3CCN(CC3)C4=C(C5C(=O)N5C6C(=C(C=C6)C(F)(F)F)C=C5)C4)C7C=CC=C7

【化 3 7】

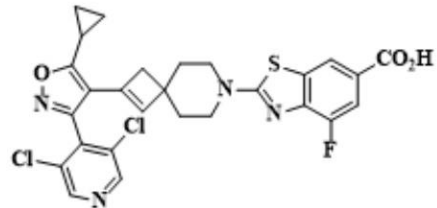
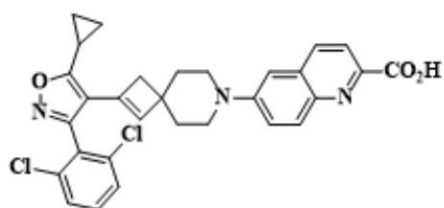
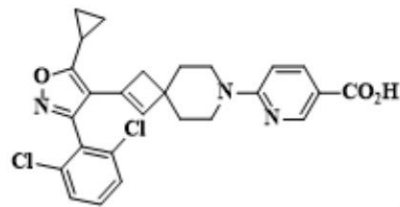
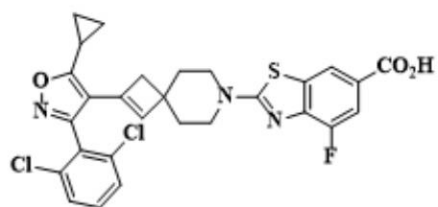


より選択される化合物を提供する。

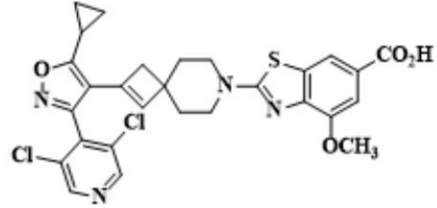
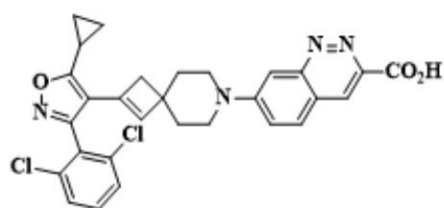
【 0 0 6 0 】

1 の実施態様において、本発明は：

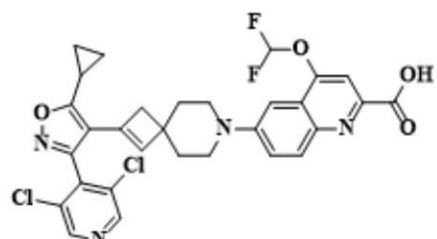
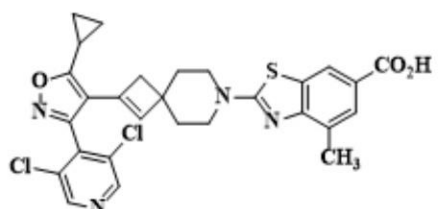
【化 3 8】



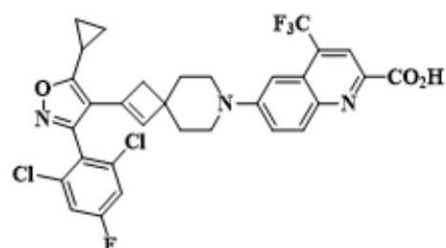
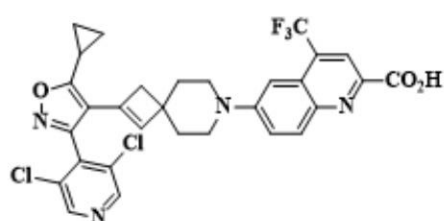
10



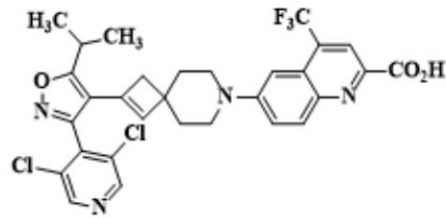
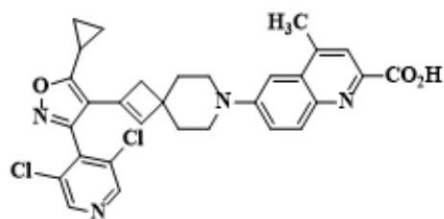
20



30

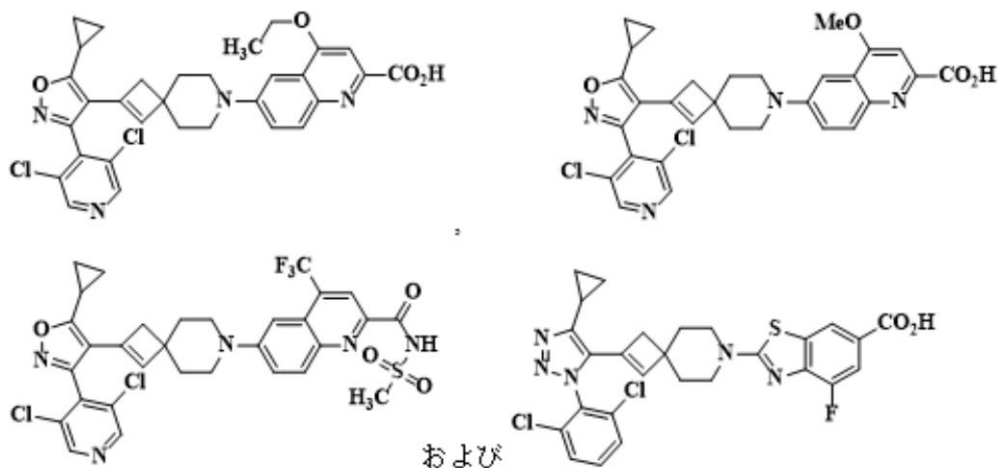


40



50

【化 3 9】



10

より選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0061】

1の実施態様において、本発明は、とりわけ、明細書に記載のいずれか1つの実施例より選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

20

【0062】

1の実施態様において、本発明の化合物は、非定常ヒトFXR/Ga14-ルシフェラーゼ受容体アッセイを用いて、FXR EC₅₀値が ≤ 5000 nMであり；もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物はFXR EC₅₀値が ≤ 1000 nMであり；もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物はFXR EC₅₀値が ≤ 500 nMであり；もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物はFXR EC₅₀値が ≤ 200 nMであり；もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物はFXR EC₅₀値が ≤ 100 nMであり；もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物はFXR EC₅₀値が ≤ 50 nMである。

30

【0063】

II. 医薬組成物、治療的有用性、および組み合わせ

もう一つ別の実施態様において、本発明は、本発明の少なくとも1つの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、組成物を提供する。

【0064】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、本発明の少なくとも1つの化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む、医薬組成物を提供する。

【0065】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、治療的に効果的な量の本発明の少なくとも1つの化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む、医薬組成物を提供する。

40

【0066】

もう一つ別の実施態様において、本発明は本発明の化合物の製造方法を提供する。

もう一つ別の実施態様において、本発明は本発明の化合物を製造するための中間体を提供する。

【0067】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、1または複数のさらなる治療薬をさらに含む、上記されるような医薬組成物を提供する。

50

【 0 0 6 8 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、胆汁酸の調節不全に付随する疾患、障害または症状の治療を必要とする患者において、かかる疾患、障害または症状を治療する方法を提供し、該方法は治療的に効果的な量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を該患者に投与することを含む。

【 0 0 6 9 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、ファルネソイド X 受容体 (F X R) の活性に付随する疾患、障害または症状の治療を必要とする患者において、かかる疾患、障害または症状を治療する方法であって、治療的に効果的な量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

10

【 0 0 7 0 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、疾患、障害または症状を治療する方法であって、かかる治療を必要とする患者に、治療的に効果的な量の本発明の少なくとも 1 つの化合物を、単独で、または所望により、もう一つ別の本発明の化合物および / または少なくとも 1 つの他の型の治療薬と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 1 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、ファルネソイド X 受容体 (F X R) をアゴナイズする作用を患者において惹起する方法であって、治療的に効果的な量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施態様において、 F X R の機能不全に付随する疾患、障害または症状として、病理学的線維症、がん、炎症性障害、代謝性または胆汁鬱滞性障害が挙げられる。

いくつかの実施態様において、該疾患、障害または症状は、肝臓、胆管、腎臓、心臓、皮膚、眼および膵臓線維症を含む線維症に付随する。

【 0 0 7 3 】

他の実施態様において、該疾患、障害または症状は、がんなどの細胞増殖性障害と関連付けられる。いくつかの実施態様において、がんは、充実性腫瘍増殖または新生組織形成を包含する。他の実施態様において、がんは腫瘍転移を包含する。いくつかの実施態様において、がんは、肝臓、胆嚢、小腸、大腸、膵臓、前立腺、膀胱、血液、骨、脳、胸部、中枢神経系、頸部、結腸、子宮内膜、食道、生殖器、尿生殖路、頭部、咽頭、肺、筋肉組織、首部、口腔または鼻腔粘膜、卵巣、膵臓、皮膚、脾臓、胃、精巣、または甲状腺のがんである。他の実施態様において、がんは、上皮性悪性腫瘍、非上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である。

30

【 0 0 7 4 】

本発明に従って予防、制御または治療され得る、 F X R の活性に付随する疾患、障害または症状の例として、限定されないが、移植片拒絶反応、線維性障害 (例えば、肝線維症)、炎症性障害 (例えば、急性肝炎、慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、過敏性腸症候群 (I B S)、炎症性腸疾患 (I B D))、ならびに細胞増殖性障害 (例えば、がん、骨髄腫、線維腫、肝細胞がん、結腸直腸がん、前立腺がん、白血病、カポジ肉腫、充実性腫瘍) が挙げられる。

40

【 0 0 7 5 】

本発明の化合物によって予防または治療されるのに適する線維性障害、炎症性障害、ならびに細胞増殖性障害として、限定されないが、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、アルコール性または非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、薬物誘発性肝炎、胆汁性肝硬変、門脈圧亢進症、再発不全、肝機能低下、肝血流障害、腎症、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患 (I B D)、異常膵液分泌、良性前立腺肥大、神経因性膀胱疾患、糖尿病性腎症、巣状分節状系球体硬化症、 I g A 腎症、薬物または移植誘発性腎症、自己免疫腎症、ループス腎

50

炎、肝線維症、腎線維症、慢性腎疾患（CKD）、糖尿病性腎疾患（DKD）、皮膚線維症、ケロイド、全身性硬化症、強皮症、ウイルス誘発性線維症、特発性肺線維症（IPF）、間質性肺疾患、非特異的間質性肺炎（NSIP）、通常型間質性肺炎（UIP）、放射線照射誘発性線維症、家族性肺線維症、気道線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、心不全、心臓線維症、血管線維症、血管周囲線維症、口蹄疫、がん、骨髄腫、線維腫、肝細胞がん、結腸直腸がん、前立腺がん、白血病、慢性リンパ球性白血病、カポジ肉腫、充実性腫瘍、脳梗塞、脳出血、神経因性疼痛、末梢神経障害、加齢黄斑変性（AMD）、緑内障、眼線維症、角膜瘢痕、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、瘢痕性類天疱瘡の緑内障濾過手術による瘢痕化（cicatricial pemphigoid glaucoma filtration surgery scarring）、クローン病または全身性紅斑性狼瘡；異常創傷治癒よりもたらされるケロイド形成；臓器移植後に生じる線維症、骨髄線維症、および筋腫が挙げられる。1の実施態様において、本発明は、線維性障害、炎症性障害、または細胞増殖性障害を治療するための方法であって、かかる治療を必要とする患者に、治療的に効果的な量の本発明の少なくとも1つの化合物を、単独で、または、所望により、もう一つ別の本発明の化合物、および/または少なくとも1つの他の型の治療薬と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

10

【0076】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、療法において用いるための本発明の化合物を提供する。

もう一つ別の実施態様において、本発明は、その線維性障害、炎症性障害、または細胞増殖性障害の治療用の療法において用いるための本発明の化合物を提供する。

20

【0077】

もう一つ別の実施態様において、本発明はまた、その線維性障害、炎症性障害、または細胞増殖性障害の治療用の医薬の製造において用いるための本発明の化合物の使用を提供する。

【0078】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、線維性障害、炎症性障害、または細胞増殖性障害を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、治療的に効果的な量の第1および第2の治療薬を投与し、ここで該第1の治療薬が本発明の化合物である、ことを含む、方法を提供する。

30

【0079】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、療法において同時に、別々にまたは連続して用いるために、本発明の化合物および付加的な治療薬を組み合わせた調製物を提供する。

【0080】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、線維性障害、炎症性障害、または細胞増殖性障害の治療において同時に、別々にまたは連続して用いるために、本発明の化合物および付加的な治療薬を組み合わせた調製物を提供する。

本発明の化合物は、1または複数の抗線維性および/または抗炎症性治療薬などの付加的な治療薬と組み合わせて利用されてもよい。

【0081】

1の実施態様において、組み合わせた医薬組成物、組み合わせ方法または組み合わせ使用において使用される付加的な治療剤は、以下の治療剤：TGF 受容体阻害剤（例えば、ガルニセルチブ）、TGF 合成の阻害剤（例えば、ピルフェニドン）、血管内皮増殖因子（VEGF）の阻害剤、血小板誘発性成長因子（PDGF）および線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体キナーゼ（例えば、ニンテダニブ）、ヒト化抗 V_β6 インテグリンモノクローナル抗体（例えば、3G9）、ヒト組換えペントラキシン-2、組換えヒト血清アミロイドP、TGF β -1、-2、および-3に対する組換えヒト抗体、エンドセリン受容体アンタゴニスト（例えば、マシテンタン）、インターフェロンガンマ、c-Jun アミノ-末端キナーゼ（JNK）阻害剤（例えば、4-[[9-[(3S)-テトラヒドロ-3-フラニル]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]-9H-プ

40

50

リン - 2 - イル] アミノ] - トランス - シクロヘキサノール、3 - ペンチルベンゼン酢酸 (P B I - 4 0 5 0)、マンガン (I I I) 含有のテトラ置換のポルフィリン、エオタキシン - 2 を標的とするモノクローナル抗体、インターロイキン - 1 3 (I L - 1 3) 抗体 (例えば、レプリキズマブ、トラロキヌマブ)、インターロイキン 4 (I L - 4) とインターロイキン 1 3 (I L - 1 3) を標的とする二重特異性抗体、NK 1 タキキニン受容体アゴニスト (例えば、S a r ⁹、M e t (O ₂) ^{1 1} - サブスタンス P)、シントレデキンベストトクス (Cintredekin Besudotox)、結合増殖因子に拮抗するヒト組換え DNA 誘発の I g G 1 カッパモノクローナル抗体および C C - ケモカインリガンド 2 に対して選択的な完全なヒト I g G 1 カッパ抗体 (例えば、カルルマブ、C C X 1 4 0)、抗酸化剤 (例えば、N - アセチルシステイン)、ホスホジエステラーゼ 5 (P D E 5) 阻害剤 (10 例えば、シルデナフィル)、ムスカリン性アンタゴニストなどの閉塞性気道疾患を治療するための薬剤 (例えば、チオトロピウム、臭化イパトロピウム)、アドレナリン作動性 2 アゴニスト (例えば、サルブタモール、サルメテロール)、コルチコステロイド (例えば、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルチカゾン)、免疫抑制剤 (例えば、タクロリムス、ラパマイシン、ピメクロリムス)、および肝臓、胆管および腎臓の線維症、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、心臓線維症、特発性肺線維症 (I P F)、および全身性硬化症などの線維化状態の治療に有用な治療薬のうち、1 または複数の、好ましくは 1 ~ 3 個の治療剤より選択される。かかる線維性症状を治療するのに有用な治療薬は、限定されないが、F X R アゴニスト (20 例えば O C A、G S - 9 6 7 4、および L J N 4 5 2)、L O X L 2 阻害剤 (例えば シムツズマブ)、L P A 1 アンタゴニスト (例えば、B M S - 9 8 6 0 2 0 および S A R - 1 0 0 8 4 2)、P P A R モジュレーター (例えば、エラフィブラノル (elafibrinor)、ピオグリタゾン、およびサログリタザル、I V A 3 3 7)、S S A O / V A P - 1 阻害剤 (例えば、P X S - 4 7 2 8 A および S Z E 5 3 0 2)、A S K - 1 阻害剤 (例えば、G S - 4 9 9 7 またはセロンセルチブ)、A C C 阻害剤 (例えば、C P - 6 4 0 1 8 6 および N D I - 0 1 0 9 7 6 または G S - 0 9 7 6)、F G F 2 1 模倣体 (例えば、L Y 2 4 0 5 3 1 9 および B M S - 9 8 6 0 3 6)、カスパーゼ阻害剤 (例えば、エムリカザン)、N O X 4 阻害剤 (例えば、G K T 1 3 7 8 3 1)、M G A T 2 阻害剤 (例えば、B M S - 9 6 3 2 7 2)、V インテグリン阻害剤 (例えば、アピツズマブ) および胆汁酸 / 脂肪酸のコン 30 ジュゲート (例えば、アラムコール) を包含する。本発明の種々の実施態様の F X R アゴニストはまた、C C R 2 / 5 阻害剤 (例えば、セニクリピロック)、ガレクチン - 3 阻害剤 (例えば、T D - 1 3 9、G R - M D - 0 2)、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト (例えば、タイペルカスト、モンテルカスト)、S G L T 2 阻害剤 (例えば、ダパグリフロジン、レモグリフロジン)、G L P - 1 受容体アゴニスト (例えば、リラグルチドおよびセマグルチド)、F A K 阻害剤 (例えば、G S K - 2 2 5 6 0 9 8)、C B 1 インバースアゴニスト (例えば、J D - 5 0 3 7)、C B 2 アゴニスト (例えば、A P D - 3 7 1 および J B T - 1 0 1)、オートタキシン阻害剤 (例えば、G L P G 1 6 9 0)、プロリル t - R N A シンセターゼ阻害剤 (例えば、ハロフジノン (halofugenone))、F P R 2 アゴニスト (例えば、Z K - 9 9 4)、および T H R アゴニスト (例えば、M G L : 3 1 9 6) などの 1 または複数の治療薬と組み合わせて使用されてもよい。もう一つ別の実 40 施態様において、組み合わせた医薬組成物、組み合わせ方法または組み合わせ使用において使用される付加的な治療剤は、アレムツズマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、オファツムマブ、ペムブロリズマブ、およびリツキシマブなどの、1 または複数の、好ましくは 1 ないし 3 個のがん免疫治療剤より選択される。

【 0 0 8 2 】

本発明の化合物は、例えば、錠剤、カプセル (それぞれ、徐放性製剤または持続放出性製剤を含む)、丸剤、散剤、顆粒、エリキシル、チンキ、懸濁液、シロップおよび乳剤などで経口的に ; 舌下の ; パッカルの ; 皮下、静脈内、筋肉内または胸骨下注射、あるいは注入技法 (例えば、滅菌注射可能な水性または非水性溶液または懸濁液) によるなどで非経口的に ; 鼻粘膜への投与を含む、吸入スプレーによるなどで経鼻的に ; クリームま 50

たは軟膏の形態などで局所的に；あるいは坐剤の形態などで経直腸的に、いずれか適切な手段により本明細書に記載のいずれかの使用のために投与され得る。それらは単独で投与され得るが、通常、選択される投与経路および標準的な製剤学的基準に基づき選択される医薬的担体と共に投与されるであろう。

【0083】

「医薬組成物」なる語は、本発明の化合物を少なくとも1つのさらなる医薬的に許容される担体と組み合わせて含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、投与経路および投与剤形の性質に依存する、動物、特に哺乳類への生理活性薬剤の送達分野で一般的に許容される媒体、すなわち、希釈剤、保存料、増量剤、流動性制御剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤などのアジュバント、賦形剤またはベヒクルをいう。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の数多くの因子に従い製剤化される。これらは、限定されないが、製剤化される活性薬剤の型および性質；薬剤を含む組成物が投与される対象；該組成物の意図される投与経路；目標の治療指標を包含する。医薬的に許容される担体は水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は活性成分に加えて数多くの異なる成分および添加剤を含み得、かかるさらなる成分は、当業者に周知の様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤などの理由で該製剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体およびそれらの選択に關与する因子に關する記載は、容易に入手できる様々な情報源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)に見られる。

10

20

【0084】

本明細書で使用される場合の「治療する」または「治療」なる語は、本発明の化合物または組成物を用いることで、有益な結果または望ましい結果（臨床結果を含む）を得るための解決方法をいう。本発明の目的のために、有益または望ましい臨床結果は、限定されないが、1または複数の次の結果：疾患、障害または症状よりもたらされる1または複数の徴候の重度および/または頻度を減らすこと；疾患、障害または症状の程度を下げるか、またはその退行を惹起すること；疾患、障害または症状を安定させること（例えば、疾患、障害または症状の悪化を防止するか、遅らせること）；疾患、障害または症状の進行を遅延または遅くすること；疾患、障害または症状の状態を改善すること；疾患、障害または症状を治療するのに必要とされる1または複数の他の医薬の用量を減少させること；および/または生活の質を上げることが包含する。

30

【0085】

本発明の化合物のための投与計画は、当然のことながら、特定の薬剤の薬物動態学的性質ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学的状态、および体重；症状の性質および度合い；現在行われている治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに所望の効果といった既知の因子に応じて変化するであろう。

【0086】

一般的な指標として、各活性成分の1日あたりの経口投与量は、指示された効果について用いる場合、約0.01から約5000mg/日、好ましくは約0.01から約1000mg/日、最も好ましくは約0.01から約250mg/日の範囲にある。静脈内投与の場合、最も好ましい用量は持続静注の間で約0.001から約10mg/kg/分の範囲にある。本発明の化合物は1日に付き単回投与でもよく、あるいは、1日当たりの総用量を1日2、3、または4回に分割した用量で投与してもよい。

40

【0087】

該化合物は、典型的には、意図される投与剤形、例えば、経口錠剤、カプセル、エリキシル、およびシロップに関連して、一般的な製剤学的基準に一致する適切に選択される適切な医薬的希釈剤、賦形剤または担体（本明細書中では医薬的担体と総称する）との混合物で投与される。

【0088】

50

投与に適する剤形（医薬組成物）は、用量単位当たり約 0.1 mg ~ 約 2000 mg の活性成分を含有してもよい。これらの医薬組成物中には、活性成分が、通常、組成物の総重量に基づいて、約 0.1 - 95 重量%の量で配合されるであろう。

【0089】

典型的な経口投与用カプセルは、本発明の少なくとも1つの化合物（250 mg）、ラクトース（75 mg）、およびステアリン酸マグネシウム（15 mg）を含有する。該混合物を60メッシュのシープに通し、No.1のセラチンカプセルに詰める。

【0090】

典型的な注射製剤は、本発明の少なくとも1つの化合物（250 mg）をバイアルに無菌状態で入れ、無菌で凍結乾燥させて密封することで製造される。使用の際に、バイアルの中身を2 mLの生理食塩水と混合し、注射可能な製剤を生成する。

10

【0091】

本発明は、その範囲内に、活性成分として治療的に効果的な量の本発明の少なくとも1つの化合物を、単独でまたは医薬担体と組み合わせて含む、医薬組成物を包含する。所望により、本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせるか、あるいは1または複数の、好ましくは1~3個の他の治療薬、例えば、ASK-1阻害剤、CCR2/5アンタゴニスト、オートタキシン阻害剤、LPA1受容体アンタゴニストまたは他の医薬的に活性な材料と組み合わせることができる。

【0092】

上記した他の治療薬が本発明の化合物と組み合わせて利用される場合、該治療薬は、上記した特許にあるように、例えば、Physicians' Desk Referenceにおいて示されるそれらの量にて使用されてもよく、さもなければ当業者によって決定されてもよい。

20

【0093】

特に、単一の投与単位として提供される場合、組み合わせた活性成分の間で化学反応が発生する可能性がある。このために、本発明の化合物と、第2の治療薬とを単一の投与単位にて組み合わせる場合、活性成分は単一の投与単位において組み合わせられるが、該活性成分の間の物理的接触が最少（すなわち、減少）するように、それらは処方される。例えば、1の活性成分を腸溶性コーティングしてもよい。活性成分の1つに腸溶性コーティングを施すことにより、組み合わせた活性成分の接触を最少とすることが可能であるだけでなく、これらの成分の1つが胃で放出されるのではなく、むしろ腸で放出されるように、これらの成分の1つの消化管での放出を調節することも可能である。活性成分の1つが、消化管全体を通してその持続放出に影響を及ぼす材料で被覆されてもよく、組み合わされた活性成分の間の物理的接触を最少にすることを供することもできる。さらには、持続放出成分は、この成分の放出が腸でだけ生じるように付加的に腸溶性コーティングされ得る。さらにもう一つ別の解決方法は、活性成分をさらに分離するために、1の成分を持続性および/または腸溶性放出ポリマーで被覆し、他の成分も低密度等級のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）または当該分野にて既知の他の適切な材料で被覆する、併用生成物を処方することを含むであろう。ポリマーコーティング剤は他の成分との相互作用に対してさらなるバリアーを形成するのに供する。

30

【0094】

単一剤形にて投与するか、あるいは同時に同じ方式によるものがあるが、別々の形態にて投与されるかのいずれかである、本発明の併用生成物の成分間の接触を最小限に抑えるこれらの方法および他の方法は、本開示を一度でも読めば、当業者であれば容易に理解するであろう。

40

【0095】

本発明の化合物は、単独で、あるいは1または複数の、好ましくは1~3個のさらなる治療薬と組み合わせて投与され得る。「組み合わせて投与」または「併用療法」とは、本発明の化合物と、1または複数の、好ましくは1~3個のさらなる治療薬が、治療される哺乳動物と一緒に投与されることを意味する。組み合わせて投与される場合、各成分は、同時に、あるいは異なる時点でいずれかの順序で連続的に投与されてもよい。かくして、

50

各成分は、別々であるが、所望とする治療効果を得るために、時間的に十分に近接して投与されてもよい。

【0096】

本発明の化合物は、F X R アゴニストに関連する試験またはアッセイにて、標体または参照となる化合物として、例えば品質基準または管理物質として有用でもある。かかる化合物は、例えば、F X R アゴニスト活性に関する医薬研究に使用するための市販のキットにて提供されてもよい。例えば、本発明の化合物は、一のアッセイにて対照として用い、その既知の活性を、活性が不明な化合物と比較することができる。このことは、実験者に、該アッセイが適切に行われていることを保証し、特に試験化合物が対照となる化合物の誘導体である場合に、比較となる根拠を提供する。新たなアッセイまたはプロトコルが開発されると、本発明に係る化合物はその有効性を試験するのに使用され得る。

10

【0097】

本発明の化合物はまた、製造品も包含する。本明細書中で用いられるように、製造品は、限定されないが、キットおよびパッケージを含むものとする。本発明の製造品は、(a) 第1の容器；(b) 第1の容器内にある医薬組成物（ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の形態を含む第1の治療薬を含む）；および(c) 該医薬組成物が脂質異常症およびその後遺症の治療に用いることができる旨を記載したパッケージ挿入物を含む。もう一つ別の実施態様において、該パッケージ挿入物には、該医薬組成物が線維症およびその後遺症の治療のための第2の治療薬と組み合わせて（上記と同意義）使用され得る旨が記載される。該製造品はさらに、(d) 第2の容器（ここで、構成要素(a)および(b)を第2の容器に入れ、構成要素(c)を第2の容器の内または外に配置する）を含んでいてもよい。第1および第2の容器内に入れるとは、各容器が該構成要素をその領域内に保持することを意味する。

20

【0098】

第1の容器は、医薬組成物の保持に用いられる容器である。この容器は、製造、貯蔵、運搬、および/または個別/大量販売のためのものである。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ（例えば、クリーム製剤用のもの）、または医薬製剤の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられる任意の別の容器を包含するものとする。

【0099】

第2の容器は、第1の容器を保持し、所望によりパッケージ挿入物を保持するために用いられるものである。第2の容器の例として、限定されないが、箱（例えば、ダンボールまたはプラスチック）、木箱、カートン、袋（例えば、紙またはプラスチックの袋）、ポーチ、およびサックが挙げられる。パッケージ挿入物は、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により第1の容器の外側に物理的に付着させることができ、あるいは、第1の容器に付着させる物理的手段を何ら用いることなく第2の容器内に置かれてもよい。あるいはまた、パッケージ挿入物は第2の容器の外に置かれてもよい。第2の容器の外に置く場合、パッケージ挿入物はテープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により物理的に付着していることが好ましい。あるいはまた、物理的に付着することなく第2の容器の外側に近接または接触した状態とすることができる。

30

40

【0100】

パッケージ挿入物は、第1の容器内に入れられた医薬組成物に関する情報を記載するラベル、タグ、マーカーなどである。該情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局（例えば、アメリカ食品医薬品局）により決定されるであろう。好ましくは、パッケージ挿入物は該医薬組成物が認可された旨を具体的に記載する。パッケージ挿入物は、ある人がそこにまたはその上に含まれる情報を読み取ることができるいずれの材料で作られてもよい。好ましくは、パッケージ挿入物は、それ上に所望の情報を形成する（例えば、印刷または貼り付ける）印刷可能な材料（例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイール、あるいは紙またはプラスチック製のシール等）である。

【0101】

50

III. 定義

本明細書および添付される特許請求の範囲を通し、所定の化学式または名称は、異性体が存在する場合には、すべての立体および光学異性体ならびにそのラセミ体を包含する。特に断りがなければ、すべてのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマーの形態）およびラセミ体は本発明の範囲内にある。C = C二重結合、C = N二重結合、環系等の多数の幾何異性体も化合物においても存在することができ、かかるすべての安定した異性体は本発明に含まれる。本発明の化合物のシス - およびトランス - （あるいはE - およびZ - ）幾何異性体が記載され、異性体の混合物としてあるいは分離した異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ形態にて単離され得る。光学活性体は、ラセミ体を分割することにより、あるいは光学活性な出発物質より合成することにより、製造されてもよい。本発明の化合物を製造するのに使用されるすべての方法およびその方法の中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が製造される場合、それらは従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離されてもよい。その方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離（中性）または塩の形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離形態および塩の両方が本発明の範囲内にある。所望により、化合物の一の形態は別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく；塩は遊離化合物またはもう一つ別の塩に変換されてもよく；本発明の異性体の化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が該分子の他の部分に転位し、該分子の原子間の化学結合がそれに伴って再編成された複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。存在する限り、すべての互変異性体の形態が本発明に含まれることを理解すべきである。本明細書にて使用される場合、「本発明の化合物」は、式（I）、（IIa）、および（IIb）のいずれか1つの式によって包含される1または複数の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を意味する。

【0102】

本明細書で使用される場合、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。「アルキル」は一価の飽和脂肪族基（エチルなど）を示す一方で、「アルキレン」は二価の飽和脂肪族基（エチレンなど）を意味する。例えば、「C₁ ~ C₁₀ アルキル」または「C₁ - C₁₀ アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉およびC₁₀ アルキル基を含むものとする。また、例えば、「C₁ ~ C₆ アルキル」または「C₁ - C₆ アルキル」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを意味し；「C₁ ~ C₆ アルキレン」または「C₁ - C₆ アルキレン」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキレンを意味する。アルキル基は置換されていなくても、少なくとも1つの水素が別の化学基で置き換えられるように置換されていてもよい。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、n - プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル）、およびペンチル（例えば、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）が挙げられる。「C₀ アルキル」または「C₀ アルキレン」が用いられる場合、それは直接結合を意味するものとする。

【0103】

特記されない限り、本明細書で単独で使用される、またはもう一つ別の基の部分としての「低級アルキル」なる語は、1 ~ 8個の炭素を含有する直鎖および分岐鎖の両方の炭化水素を包含し、本明細書で単独で使用される、またはもう一つ別の基の部分としての「アルキル」および「alk」なる語は、直鎖において、1 ~ 20個の炭素、好ましくは1 ~ 10個の炭素、より好ましくは1 ~ 8個の炭素を含有する、直鎖および分岐鎖の両方の炭化水素、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4 - ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4 - トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、その種々の分岐鎖異性体等を包含する。

【 0 1 0 4 】

「ヘテロアルキル」は、1または複数の炭素原子が、O、NまたはSなどのヘテロ原子と置き換えられているアルキル基をいう。例えば、親分子に結合しているアルキル基の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）と置き換えられるとすれば、得られるヘテロアルキル基は、各々、アルコキシ基（例えば、 $-OCH_3$ 等）、アルキルアミノ（例えば、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 等）、またはチオアルキル基（例えば、 $-SCH_3$ ）である。親分子と結合していないアルキル基の末端以外の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）と置き換えられるとすれば、得られるヘテロアルキル基は、各々、アルキルエーテル（例えば、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 等）、アルキルアミノアルキル（例えば、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 等）、またはチオアルキルエーテル（例えば、 $-CH_2-S-CH_3$ ）である。アルキル基の末端の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）と置き換えられるとすれば、得られるヘテロアルキル基は、各々、ヒドロキシアルキル基（例えば、 $-CH_2CH_2-OH$ ）、アミノアルキル基（例えば、 $-CH_2NH_2$ ）、またはアルキルチオール基（例えば、 $-CH_2CH_2-SH$ ）である。ヘテロアルキル基は、例えば、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を有し得る。C₁-C₆ヘテロアルキル基は1～6個の炭素原子を有するヘテロアルキル基を意味する。

10

【 0 1 0 5 】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、特定数の炭素原子と、鎖内の任意の安定した位置にて存在し得る、1または複数の、好ましくは1ないし2個の炭素-炭素の二重結合とを有する直鎖または分岐したいずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとする。「アルケニル」は一価の基を示す一方で、「アルケニレン」は二価の基を意味する。例えば、「C₂～C₆アルケニル」または「C₂-₆アルケニル」（またはアルケニレン）は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルケニル基を包含するものとする。アルケニルの例として、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、および4-メチル-3-ペンテニルが挙げられる。

20

【 0 1 0 6 】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖内の任意の安定した位置にて存在し得る、1または複数の、好ましくは1ないし3個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖のいずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとする。「アルキニル」は一価の基を示す一方で、「アルキニレン」は二価の基を意味する。例えば、「C₂～C₆アルキニル」または「C₂-₆アルキニル」（またはアルキニレン）は、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆アルキニル基；エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル等を包含するものとする。

30

【 0 1 0 7 】

本明細書で使用される場合、「アリールアルキル」（a.k.a. アラルキル）、「ヘテロアリールアルキル」、「カルボシクリルアルキル」または「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子、典型的には末端またはsp³炭素原子に結合した水素原子の1つが、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルと個々に置き換えられている、非環式アルキル基をいう。典型的なアリールアルキル基は、限定されないが、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イル等を包含する。アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルキル基は、4～20個の炭素原子と、0～5個のヘテロ原子を含むことができ、例えば、アルキル部分は1～6個の炭素原子を含有してもよい。

40

【 0 1 0 8 】

本明細書で使用される場合、「ベンジル」なる語は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられているメチル基をいい、該フェニル基は、所望により、1ないし5個の基、好

50

ましくは1ないし3個の基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、および $-CO_2CH_3$ で置換されていてもよい。「ベンジル」はまた、記号「Bn」で表すこともできる。

【0109】

「低級アルコキシ」、「アルコキシ」または「アルキルオキシ」、「アリールオキシ」または「アラルコキシ」なる語は、酸素原子と結合した上記のアルキル、アラルキルまたはアリール基のいずれかをいう。「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」または「 $C_1 \sim 6$ アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルコキシ基を含むものとする。アルコキシ基の例として、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシおよびイソプロポキシ）、および t -ブトキシが挙げられる。同様にして、「低級アルキルチオ」、「アルキルチオ」、「チオアルコキシ」、「アリールチオ」、または「アラルキルチオ」は、表示された数の炭素原子が硫黄架橋を介して結合した上記されるようなアルキル、アリール、またはアラルキル基、例えば、メチル-S-およびエチル-S-をいう。

10

【0110】

本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「アルカノイル」または「アルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基と結合したアルキルをいう。例えば、アルキルカルボニルは、アルキル- $C(O)-$ で表すことができる。「 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル」（またはアルキルカルボニル）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルキル- $C(O)-$ 基を含むものとする。

20

【0111】

本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「アルキルスルホニル」または「スルホンアミド」なる語は、スルホニル基と結合したアルキルまたはアミノをいう。例えば、アルキルスルホニルは、 $-S(O)_2R'$ で表されてもよく、その一方でスルホンアミドは、 $-S(O)_2NR^cR^d$ で表されてもよい。 R' は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^c および R^d は「アミノ」について下記されるとおりである。

【0112】

本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「カルバメート」なる語は、アミド基と結合した酸素をいう。例えば、カルバメートは $-N(R^cR^d)-C(O)-O-$ で表されてよく、 R^c および R^d は「アミノ」について下記されるとおりである。

30

【0113】

本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「アミド」なる語は、カルボニル基と結合したアミノをいう。例えば、アミドは $-N(R^cR^d)-C(O)-$ で表されてもよく、 R^c および R^d は「アミノ」について下記されるとおりである。

【0114】

「アミノ」なる語は、 $-NR^{c1}R^{c2}$ として定義され、ここで R^{c1} および R^{c2} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいはまた、 R^{c1} および R^{c2} は、それらが結合する原子と一緒にあって、3-ないし8員のヘテロ環式環を形成し、それは所望により八口、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アルコキシ、およびアミノアルキルより選択される1または複数の基で置換されてもよい。 R^{c1} または R^{c2} （あるいはその両方）が $C_1 \sim 6$ アルキルである場合、該アミノ基はアルキルアミノと称することもできる。アルキルアミノ基の例として、限定されないが、 $-NH_2$ 、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ等が挙げられる。

40

【0115】

「アミノアルキル」なる語は、水素原子の1つがアミノ基と置換されているアルキル基をいう。例えば、アミノアルキルは $-N(R^{c1}R^{c2})-$ アルキレン-で表されてもよい

50

。「C₁～C₆」または「C₁₋₆」アミノアルキル」(またはアミノアルキル)は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アミノアルキル基を含むものとする。

【0116】

本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「ハロゲン」または「ハロ」なる語は、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素をいい、塩素またはフッ素が好ましい。

【0117】

「ハロアルキル」は、特定数の炭素原子を有し、1または複数のハロゲンで置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。「C₁～C₆ハロアルキル」または「C₁₋₆ハロアルキル」(またはハロアルキル)は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆ハロアルキル基を包含するものとする。ハロアルキルの例として、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、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、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例はまた、「フルオロアルキル」を包含し、特定数の炭素原子を有し、1または複数のフッ素原子で置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。本明細書で使用される、「ポリハロアルキル」なる語は、2～9個の、好ましくは2～5個の、FまたはC₁、好ましくはFなどのハロ置換基を含む上記のような「アルキル」基を、例えば、CF₃CH₂、CF₃またはCF₃CF₂CH₂をいう。

【0118】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、表示される数の炭素原子が酸素架橋を介して結合している、上記されるようなハロアルキル基を表す。例えば、「C₁～C₆ハロアルコキシ」または「C₁₋₆ハロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆ハロアルコキシ基を包含するものとする。ハロアルコキシの例として、限定されないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロエトキシが挙げられる。ハロアルコキシの他の例はまた、表示される数の炭素原子が酸素架橋を介して結合している、上記されるようなフルオロアルキル基を表す、「フルオロアルコキシ」を包含する。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、表示される数の炭素原子が硫黄架橋を介して結合している、上記されるようなハロアルキル基、例えば、トリフルオロメチル-S-、およびペンタフルオロエチル-S-を表す。本明細書にて使用されるような「ポリハロアルキルオキシ」なる語は、2ないし9個、好ましくは2ないし5個のFまたはC₁などの、好ましくはFのハロ置換基を含む、ポリフルオロアルコキシ、例えば、-OCH₂CF₃、-OCF₃、または-OCH₂CF₂CF₃などの、上記した「アルコキシ」または「アルキルオキシ」基をいう。

【0119】

「ヒドロキシアルキル」は、特定数の炭素原子を有し、1または複数のヒドロキシル(OH)で置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。「C₁～C₆ヒドロキシアルキル」(またはヒドロキシアルキル)は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆ヒドロキシアルキル基を包含するものとする。

【0120】

「シクロアルキル」なる語は、モノ-、ビ-またはポリ-環式環系を含む、環状アルキル基をいう。「C₃～C₇シクロアルキル」または「C₃₋₇シクロアルキル」はC₃、C₄、C₅、C₆およびC₇シクロアルキル基を含むものとする。シクロアルキル基の例として、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびノルボルニルが挙げられる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルなどの分岐したシクロアルキル基は「シクロアルキル」の定義に含まれる。

【0121】

「シクロヘテロアルキル」なる語は、モノ-、ビ-またはポリ-環式環系を含む、環状ヘテロアルキル基をいう。「C₃～C₇シクロヘテロアルキル」または「C₃₋₇シクロヘテロアルキル」はC₃、C₄、C₅、C₆およびC₇シクロヘテロアルキル基を含むものと

10

20

30

40

50

する。シクロヘテロアルキル基の例として、限定されないが、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルが挙げられる。ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、およびピラジニルメチルなどの分岐したシクロヘテロアルキル基は「シクロヘテロアルキル」の定義に含まれる。

【0122】

本明細書で使用される場合、「アザシクリル」なる語は、環中に1または複数の窒素原子を含有するシクロヘテロアルキルをいう。アザシクリル基の例として、限定されないが、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルが挙げられる。

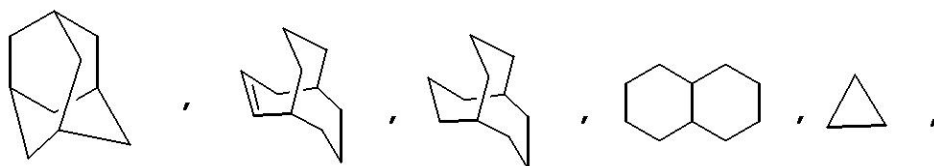
【0123】

本明細書で用いられる場合、「炭素環」、「カルボシクリル」または「炭素環式」は、いずれか安定した3、4、5、6、7または8員の単環式、あるいは5、6、7、8、9、10、11、12または13員の多環式（二環式または三環式を含む）炭化水素環を意味するものとし、そのいずれも飽和であっても、部分的に不飽和であってもよい。すなわち、「炭素環」、「カルボシクリル」または「炭素環式」なる語は、限定されないが、シクロアルキルおよびシクロアルケニルを包含する。かかる炭素環の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン（デカリン）、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、インダニル、アダマンチル、およびテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられる。上記されるように、架橋環も、炭素環（例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン）の定義に含まれる。好ましい炭素環は、特に断りがなければ、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、インダニル、およびテトラヒドロナフチルである。架橋環は1または複数の、好ましくは1ないし3個の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結する場合に生じる。好ましい架橋は1または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋されると、その環にある置換基はまた架橋上に存在してもよい。

【0124】

さらには、本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「シクロアルキル」および「シクロアルケニル」を含む、「カルボシクリル」なる語は、飽和または部分的に不飽和の（1または2個の二重結合を含有する）、1～3個の環を含有する、合計で3～20個の環を形成する炭素、好ましくは3～10個の、または3～6個の環を形成する炭素を含有する、単環式アルキル、二環式アルキルおよび三環式アルキルを含む、環状炭化水素基を包含し、それらはアリアルについて上記されるように1または2個の芳香族環と縮合してもよく、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニル、

【化40】



を包含し、それらの基はいずれも、所望により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリアル、アリアルオキシ、アリアルアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリアルカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび/またはアルキルチオなどの1～4個の置換基で、および/またはアル

キル置換基のいずれかで置換されてもよい。

【0125】

本明細書で使用される場合、「二環式炭素環」または「二環式炭素環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子からなる安定した9または10員の炭素環式環系を意味するものとする。2個の縮合環のうち1つの環は第二の環に縮合したベンゾ環であり；第二の環は、飽和または部分不飽和の5または6員の炭素環である。二環式炭素環基は任意の炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定な構造となってもよい。本明細書に記載の二環式炭素環基は、得られる化合物が安定しているならば、いずれの炭素上で置換されてもよい。二環式炭素環基の例は、限定されないが、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルおよびインダニルである。

10

【0126】

本明細書で使用される場合、本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「アリール」なる語は、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびフェナントラニルを含む、単環式または多環式（二環式および三環式を含む）芳香族炭化水素をいう。アリール部分は、周知であり、例えば、Lewis, R.J.編、Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)において記載される。1の実施態様において、「アリール」なる語は、環部分にて6～10個の炭素を含有する単環式および二環式芳香族基（フェニルまたは1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチルを含む）を意味する。例えば、「C₆またはC₁₀アリール」または「C₆₋₁₀アリール」はフェニルおよびナフチルをいう。特記されない限り、「アリール」、「C₆またはC₁₀アリール」、「C₆₋₁₀アリール」、または「芳香族残基」は、置換されていなくても、-OH、-OCH₃、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-N(CH₃)H、-N(CH₃)₂、-CF₃、-OCF₃、-C(O)CH₃、-SCH₃、-S(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CO₂H、および-CO₂CH₃より選択される、1～5個の基、好ましくは1～3個の基で置換されてもよい。

20

【0127】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、または「ヘテロ環基」なる語は、飽和または部分的に不飽和であり、炭素原子ならびにN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、安定した3、4、5、6または7員の単環式または5、6、7、8、9、10、11、12、13または14員の多環式（二環式および三環式を含む）ヘテロ環式環を意味するものとし、上記したいずれかのヘテロ環式環が炭素環式環またはアリール環（例えば、ベンゼン環）と縮合している、いずれの多環式基も包含する。すなわち、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、または「ヘテロ環式基」なる語は、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルなどの非芳香族環系を包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されてもよい（すなわち、N-OおよびS(O)_pであり、ここでpは0、1または2である）。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、Hまたは他の置換基である）。ヘテロ環式環は、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定した構造がもたらされてもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、炭素原子上でまたは窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロ環の窒素は所望により四級化されてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1以下であることが好ましい。ヘテロシクリルの例として、限定されないが、アゼチジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、ピペロニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、モルホリニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフランが挙げられる。

30

40

【0128】

本明細書で使用される場合、「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環基」なる語は

50

、2個の縮合環を含有し、炭素原子と、N、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とから構成される、安定した9または10員のヘテロ環式環系を意味するものとする。2個の縮合環のうち、一の環は、5員のヘテロアリアル環、6員のヘテロアリアル環またはベンゾ環を含む5または6員の単環式芳香族環であり、それぞれが第二の環に縮合する。第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、5員のヘテロ環、6員のヘテロ環または炭素環を含む（ただし、第二の環が炭素環の場合、第一の環はベンゾ以外の環である）、5または6員の単環式環である。

【0129】

二環式ヘテロ環基は、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定した構造がもたらされてもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子にて置換されてもよい。

10

ヘテロ環でのSおよびO原子の総数が1を越える場合、その時はこれらヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環でのSおよびO原子の総数は1を越えないことが好ましい。二環式ヘテロ環基の例は、限定されないが、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニル、および1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニルである。

【0130】

架橋環もヘテロ環の定義に含まれる。架橋環は、1または複数の、好ましくは1ないし3個の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に生じる。架橋環の例は、限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基を含む。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋している場合、該環に示される置換基はまた架橋上に存在してもよい。

20

【0131】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」なる語は、硫黄、酸素または窒素などの少なくとも1個のヘテロ原子の環構成員を含む、安定した単環式および多環式（二環式および三環式を含む）芳香族炭化水素を意味するものとする。ヘテロアリアル基として、限定されないが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロイル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサソラニル、およびベンゾジオキササンが挙げられる。ヘテロアリアル基は置換されているか、置換されていないかである。窒素原子は置換されているか、置換されていないかである（すなわち、定義するとすれば、NまたはNRであり、ここでRはHであるか、または他の置換基である）。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されてもよい（すなわち、N、OおよびS（O）_pであり、ここでpは0、1または2である）。

30

【0132】

ヘテロアリアル例として、限定されないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オ

40

50

クタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3 - オキサジアゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシンドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチアニル、フェノキサジニル、フタラジニル、フテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 - ピロリドニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1,2,5 - チアジアジニル、1,2,3 - チアジアゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、1,2,5 - チアジアゾリル、1,3,4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1,2,3 - トリアゾリル、1,2,4 - トリアゾリル、1,2,5 - トリアゾリル、1,3,4 - トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。

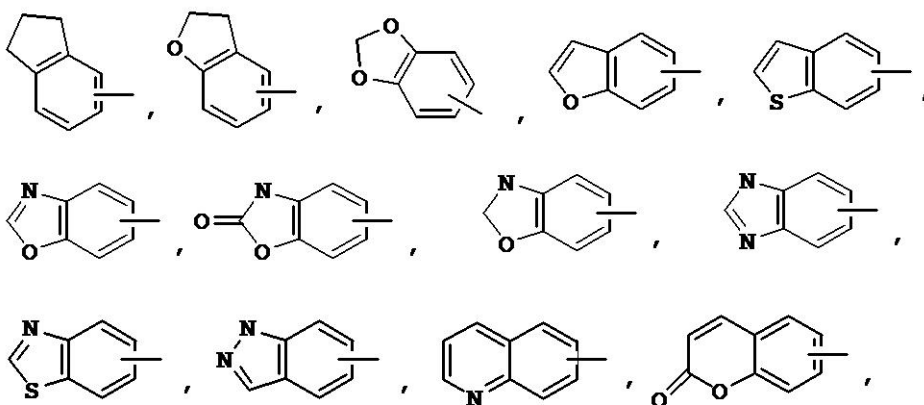
【0133】

5 ないし 10 員のヘテロアリールの例として、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1 H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルが挙げられる。5 ないし 6 員のヘテロ環の例として、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられる。

【0134】

特記されない限り、「カルボシクリル」または「ヘテロシクリル」は、炭素環式環またはヘテロ環式環（アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環など）に縮合した 1 または 3 個のさらなる環、例えば、

【化 4 1】



を包含し、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロ

アルキル - アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルケニル、アミノカルボニルアリール、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノおよびアリールスルホンアミノカルボニルより選択される 1、2 または 3 個の基で、および / または本明細書中に示されるいずれかのアルキル置換基で、利用可能な炭素原子を介して所望により置換されてもよい。

【 0 1 3 5 】

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールのいずれかの用語が、もう一つ別の基の一部として使用される場合、炭素原子の数および環構成員は、それ自体がその用語において定義されるとおりである。例えば、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、アルキルチオ等は、各々独立して、1 ~ 4 個の炭素原子、1 ~ 6 個の炭素原子、1 ~ 10 個の炭素原子等などの、「アルキル」なる語について定義されるのと同じ数の炭素原子を含有する。同様に、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ等は、各々独立して、3 ~ 6 員、4 ~ 7 員、6 ~ 10 員、5 ~ 10 員、5 または 6 員等などの、「シクロアルキル」、「ヘテロシクリル」、「アリール」、および「ヘテロアリール」なる語について定義されるとの同じ環構成員を含有する。

【 0 1 3 6 】

当該分野において使用される慣習によれば、本明細書中の構造式にて使用される

【 化 4 2 】

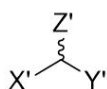


などの太線との結合は、部分または置換基が、コアまたはバックボーン構造と付着する点での結合を意味する。

【 0 1 3 7 】

当該分野において使用される慣習によれば、

【 化 4 3 】



などの構造式中の波形または曲がりくねった結合は、X'、Y' および Z' が結合する炭素の立体中心を示すのに使用され、一つの図表で両方のエナンチオマーを表すものとする。すなわち、波形の結合などを用いる構造式は、

【 化 4 4 】



10

20

30

40

50

などの各エナンチオマーを個々に、ならびにそのラセミ混合物を表すものとする。波形または曲がりくねった結合が二重結合 ($C = C$ または $C = N$) の部分と結合する場合、それはシス - またはトランス - (または E - および Z -) 幾何異性体またはその混合物を包含する。

【0138】

炭素環またはヘテロ環の部分が、特定の結合点を示すことなく、異なる環原子を介して指定された基質と結合するか、さもなければ該基質に付着する場合、その時には炭素原子を介してであっても、または例えば3価の窒素原子を介するものであっても可能性のあるすべての点を意図することが本明細書にて理解される。例えば、「ピリジニル」または「ピリジル」なる語は2 - 、3 - または4 - ピリジニルを意味し、「チエニル」なる語は2 - または3 - チエニル等を意味する。

10

【0139】

置換基との結合が環にある2個の原子を結ぶ結合と交差して示される場合、その場合、かかる置換基は環のいずれの原子と結合してもよい。置換基が、かかる置換基が所定の式の化合物の残基と結合する際の原子を示すことなく、記載されている時には、その場合、かかる置換基はそのような置換基にあるいずれの原子を介して結合してもよい。置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0140】

当業者であれば、本発明の化合物の置換基および他の部分が、許容できる程度に安定した医薬組成物に処方され得る医薬的に有用な化合物を提供するのに十分に安定している化合物を供給するために、選択されるべきであることを認識するであろう。かかる安定性を有する本発明の化合物は本発明の範囲内にあるものと考えられる。

20

【0141】

「対イオン」なる語は、クロリド、ブロミド、ヒドロキシド、アセテート、およびサルフェートなどの負に帯電した種を表すのに使用される。「金属イオン」なる語は、ナトリウム、カリウムまたはリチウムなどのアルカリ金属イオンを、マグネシウムおよびカルシウムなどのアルカリ土類金属イオンを、ならびに亜鉛およびアルミニウムをいう。

【0142】

本明細書中で言及されるような「置換される」なる語は、少なくとも1個の水素原子(炭素原子またはヘテロ原子と結合している)が水素以外の基と置き換えられている;ただし、正常な原子価が維持され、置換が安定した化合物をもたらす、ことを意味する。置換基がオキソ(すなわち、 $=O$)である場合、その場合には該原子にある2個の水素が置き換えられている。オキソ置換基は芳香族の部分には存在しない。環系(例えば、炭素環またはヘテロ環)がカルボニル基または二重結合で置換されているように見える場合、それはカルボニル基または二重結合が該環の一部である(すなわち、範囲内にある)ものとする。本明細書にて使用される場合の、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合(例えば、 $C = C$ 、 $C = N$ 、または $N = N$)である。アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルに関して「置換される」なる語は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルが、各々、その中の、炭素またはヘテロ原子のいずれかに結合している1または複数の水素原子が、各々独立して、1または複数の水素以外の置換基と置き換えられている、ことを意味する。

30

40

【0143】

本発明の化合物で窒素原子がある場合(例えば、アミンである場合)には、これらの原子は、酸化剤(例えば、 $mCPBA$ および/または過酸化水素)で処理することによりN - オキシドに変換され、本発明の他の化合物とすることができ。かくして、特定される窒素原子はその特定される窒素およびそのN - オキシド($N - O$)誘導体の両方に及ぶも

50

のと考えられる。

【 0 1 4 4 】

任意の変換基が化合物の構成においてまたは式中で 2 回以上示される場合、その定義は、各々、他のすべての場合でその定義からは独立している。かくして、例えば、一の基が 0 ~ 3 個の R 基で置換されるものとした場合、その場合、該基が 0 個の R 基で置換されている時は、それは置換されておらず、あるいは 3 個までの R 基で置換されており、R は、各々、R の定義から独立して選択される。

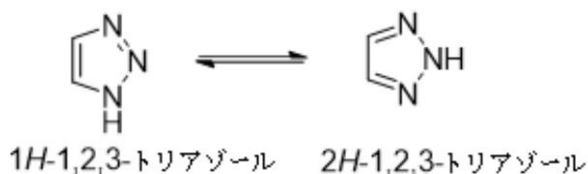
【 0 1 4 5 】

また、置換基および / または変換基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【 0 1 4 6 】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」なる語は、一緒に平衡状態で存在する、2 またはそれ以上の異性体の各化合物をいい、分子内で原子または基を移動させることによって容易に交換される。例えば、当業者であれば、1, 2, 3 - トリアゾールが下記のように 2 つの互変異性形態にて存在することが分かるであろう：

【 化 4 5 】



【 0 1 4 7 】

かくして、構造が可能性のあるあらゆる異性体の 1 つだけを示すものであっても、本開示はそのあらゆる可能性のある互変異性体にまで及ぶものとする。

【 0 1 4 8 】

「医薬的に許容される」なる語は、正常な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応および / または他の問題または合併症がなく、合理的な利点 / 危険性の割合を考慮して、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適する、それらの化合物、材料、組成物および / または剤形をいうのに本明細書中で利用される。

【 0 1 4 9 】

本発明の化合物は、本発明の範囲内にある、塩として存在し得る。医薬的に許容される塩が好ましい。本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」は開示の化合物の誘導体をいい、ここで親化合物は、その酸または塩基塩を製造することによって修飾される。本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含有する親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、これらの化合物の遊離形態の酸または塩基を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒中、あるいはその両者の混合液中で反応させることにより製造することができ；一般に、エーテルなどの非水性媒体、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルが好ましい。適切な塩の一覧は、その開示内容が出典明示によって本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990) にて見られる。

【 0 1 5 0 】

本発明の化合物が、例えば、少なくとも 1 個の塩基性中心を有するならば、該化合物は酸付加塩を形成し得る。これらは、例えば、鉱酸、例えば、硫酸、リン酸またはハロゲン化水素酸などの無機強酸で、炭素数 1 ~ 4 のアルカンカルボン酸、例えば、置換されていないか、または例えば、クロロ酢酸としてハロゲンで置換されている酢酸など、飽和または不飽和のジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸またはテレフタル酸など、ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸など、アミノ酸（例えば、アス

10

20

30

40

50

パラギン酸またはグルタミン酸あるいはリシンまたはアルギニン)、または安息香酸などの有機カルボン酸で、あるいは置換されていないか、または例えば、ハロゲンで置換されている、例えば、メチル - または p - トルエン - スルホン酸である、(C₁ - C₄)アルキルまたはアリールスルホン酸などの有機スルホン酸で形成される。必要とあれば、さらなる塩基性中心が存在する、対応する酸付加塩も形成され得る。少なくとも1個の酸基(例えば、COOH)を有する本発明の化合物はまた、塩基との塩を形成し得る。塩基との適切な塩は、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウムまたはマグネシウム塩などの金属塩、あるいはアンモニア、またはモルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ - 、ジ - またはトリ - 低級アルキルアミン、例えば、エチル、tert - ブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチルまたはジメチル - プロピルアミン、またはモノ - 、ジ - またはトリ - ヒドロキシ低級アルキルアミン、例えばモノ - 、ジ - またはトリ - エタノールアミンとの塩である。さらには、対応する分子内塩が形成されてもよい。製薬学的使用には適さないが、例えば、式(I)の遊離化合物またはその医薬的に許容される塩の単離または精製のために利用することのできる塩も包含される。

【0151】

塩基性基を含有する、式(I)の化合物の好ましい塩は、モノ塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩、硝酸塩または酢酸塩を包含する。

酸基を含有する、式(I)の化合物の好ましい塩は、ナトリウム、カリウムおよびマグネシウム塩、および医薬的に許容される有機アミンを包含する。

【0152】

加えて、本発明の化合物はプロドラッグの形態を有してもよい。インビボにて生体活性な薬物を提供するように変換されるであろういずれの化合物も、本発明の範囲および精神の範囲内にあるプロドラッグである。「プロドラッグ」なる語は、本明細書にて使用される場合、カルボン酸残基を基礎とするプロドラッグ、すなわち、「プロドラッグエステル」と、アルギニン模倣部分を基礎とするプロドラッグ、すなわち、「アルギニン模倣体のプロドラッグ」の両方を包含する。かかるプロドラッグは、多くの場合で、加水分解が主に消化酵素の影響下で生じるため、経口投与されるのが好ましい。エステル自体が活性である場合には、または加水分解が血中にて生じるような場合には非経口投与を利用してもよい。

【0153】

本発明の化合物は、体内で加水分解されることで本発明の化合物それ自体を提供する、プロドラッグ、すなわち、「プロドラッグエステル」として供する、生理学的に加水分解可能なエステルを形成し得る、カルボキシ基を含有する。本発明の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例として、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁ - 6アルカノイルオキシC₁ - 6アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、C₁ ~ C₆アルコキシカルボニルオキシC₁ ~ C₆アルキル(例えば、メトキシカルボニルオキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル)、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野にて使用される他の周知な生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。かかるエステルは当該分野にて公知の慣用的技法により製造されてもよい。「プロドラッグエステル」は、本発明の化合物のカルボン酸部分を、アルキルまたはアリールアルコール、ハライド、またはスルホネートのいずれかと、当該分野にて公知の操作を利用して反応させることにより形成され得る。さらには、種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例については：

Bundgaard, H.編、Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、およびWidder, K.ら編、Methods in Enzymology, 112 : 309-396, Academic Press (1985) ;

Bundgaard, H., Chapter 5, 「プロドラッグの設計および用途 (Design and Applic

10

20

30

40

50

ation of Prodrugs)」、Krosgaard-Larsen, P.ら編、A Textbook of Drug Design and Development、pp.113-191, Harwood Academic Publishers (1991) ;

Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8 : 1-38 (1992) ;

Bundgaard, H.ら、J. Pharm. Sci., 77 : 285 (1988) ; および

Kakeya, N.ら、Chem. Pharm. Bull., 32 : 692 (1984)

を参照のこと。

【0154】

プロドラッグの製造は、当該分野において周知であり、例えば、King, F.D.編、Medicinal Chemistry : Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994) ; Testa, B.ら、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003) ; Wermuth, C.G.編、The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999) ; Rautio, J.ら、Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587 (2018) において記載される。

【0155】

本発明は本発明の化合物中に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なるそれらの原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素（記号Dまたは ^2H ）および三重水素（記号Tまたは ^3H ）を含む。炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を包含する。本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的な技法により、あるいは、そうでなければ使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により製造され得る。かかる化合物は、種々の潜在的用途、例えば、可能性のある医薬用化合物と標的とするタンパク質または受容体との結合能の測定における標体および試剤としての用途、あるいはインピボまたはインピトロにて生物学的受容体に結合した本発明の化合物を画像化するための用途がある。

【0156】

「安定した化合物」および「安定した構造」は、反応混合物から有用な純度に単離し、効果的な治療剤に処方して活性を示すのに十分に口バストである、化合物を示唆するものとする。本発明の化合物は、N - ハロ、S(O)₂H、またはS(O)H基を含有しないことが好ましい。

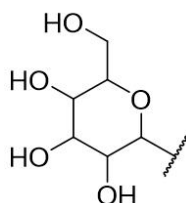
【0157】

「溶媒和物」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機のいずれかの、1または複数の溶媒分子との物理的会合物を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。溶媒和物中にある溶媒分子は規則的配置および/または非規則的配置にて存在し得る。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量のいずれかで溶媒分子を含みうる。「溶媒和物」は液相と分離可能な溶媒和物との両方を包含する。溶媒和物の例は、以下に限定されないが、水和物、エタノール和物、メタノール和物、およびイソプロパノール和物を包含する。溶媒和の方法は一般に当該分野で公知である。

【0158】

「グリコシル」なる語は、ヘミアセタールヒドロキシル基を単糖類の環形から除去し、低級オリゴ糖を拡張することによって得られる一価の遊離基または置換基部分を意味する。1の実施態様において、グリコシル基は次の構造式：

【化46】



で示される。

【 0 1 5 9 】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「1 x」は1回と、「2 x」は2回と、「3 x」は3回と、「」は摂氏温度と、「eq」は当量と、「g」はグラムと、「mg」はミリグラムと、「L」はリットルと、「mL」はミリリットルと、「μL」はマイクロリットルと、「N」は規定度と、「M」はモルと、「mmol」はミリモルと、「min」は分と、「h」は時間と、「rt」は室温と、「RBF」は丸底フラスコと、「atm」は大気圧と、「psi」はポンド毎平方インチと、「conc.」は濃縮と、「RCM」は閉環メタセシスと、「sat」または「sat'd」は飽和と、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィーと、「MW」は分子量と、「mp」は融点と、「ee」はエナンチオマー過剰率と、「MS」または「Mass Spec」は質量分析と、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析と、「HR」は高分解能と、「HRMS」は高分解能質量分析と、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「HPLC」は高圧液体クロマトグラフィーと、「RP HPLC」は逆相HPLCと、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィーと、「NMR」は核磁気共鳴分光法と、「nOe」は核オーバーハウザー効果分光法と、「¹H」はプロトンと、「」はデルタと、「s」は一重項と、「d」は二重項と、「t」は三重項と、「q」は四重項と、「m」は多重項と、「br」はブロードなと、「Hz」はヘルツと定義され、「」、「」、「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者に周知の立体化学表示である。

10

【 0 1 6 0 】

略語

20

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「1 x」は1回と、「2 x」は2回と、「3 x」は3回と、「」は摂氏温度と、「eq」は当量と、「g」はグラムと、「mg」はミリグラムと、「L」はリットルと、「mL」はミリリットルと、「μL」はマイクロリットルと、「N」は規定度と、「M」はモルと、「mmol」はミリモルと、「min」は分と、「h」は時間と、「rt」は室温と、「RBF」は丸底フラスコと、「atm」は大気圧と、「psi」はポンド毎平方インチと、「conc.」は濃縮と、「RCM」は閉環メタセシスと、「sat」または「sat'd」は飽和と、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィーと、「MW」は分子量と、「mp」は融点と、「ee」はエナンチオマー過剰率と、「MS」または「Mass Spec」は質量分析と、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析と、「HR」は高分解能と、「HRMS」は高分解能質量分析と、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「HPLC」は高圧液体クロマトグラフィーと、「RP HPLC」は逆相HPLCと、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィーと、「NMR」は核磁気共鳴分光法と、「nOe」は核オーバーハウザー効果分光法と、「¹H」はプロトンと、「」はデルタと、「s」は一重項と、「d」は二重項と、「t」は三重項と、「q」は四重項と、「m」は多重項と、「br」はブロードなと、「Hz」はヘルツと定義され、「」、「」、「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者に周知の立体化学表示である。

30

【 0 1 6 1 】

さらには、以下の略語がスキーム、実施例および本明細書の至る所で利用されている。

40

【表 1】

Me	メチル	
Et	エチル	
Pr	プロピル	
i-Pr	イソプロピル	
Bu	ブチル	
i-Bu	イソブチル	
t-Bu	tert-ブチル	
Ph	フェニル	10
Bn	ベンジル	
Boc または BOC	tert-ブチルオキシカルボニル	
Boc ₂ O	ジ-tert-ブチルジカルボネート	
ACN	アセトニトリル	
AcOH または HOAc	酢酸	
AlCl ₃	塩化アルミニウム	
AI BN	アゾビスイソブチロニトリル	
BBR ₃	三臭化ボロン	
BCl ₃	三塩化ボロン	20
BEMP	2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1, 3-ジメチル ペルヒドロ-1, 3, 2-ジアザホスホリン	
BOP 試薬	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミ ノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート	
バージェス試薬	1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル- メタンイミデート	
CBz	カルボベンジルオキシ	
DCM または CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	
CH ₃ CN または ACN	アセトニトリル	30
CDCl ₃	ジューテロクロロホルム	
CHCl ₃	クロロホルム	
mCPBA または m-CPBA	メタ-クロロペル安息香酸	
CS ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
Cu(OAc) ₂	酢酸銅 (II)	
Cy ₂ NMe	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン	
DCE	1, 2-ジクロロエタン	40

【表 2】

DEA	ジエチルアミン	
DMPまたは デスーマーチン・ ペルヨージンアン	1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ) -1, 1-ジヒドロ-1, 2 -ベンソヨードキソール-3- (1H) -オン	
DICまたは DIPCDI	ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA、DIPEA またはヒューニツヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン	10
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	1, 2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
cDNA	相補性DNA	
Dppp	(R)-(+) -1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン	
DuPhos	(+) -1, 2-ビス ((2S, 5S) -2, 5-ジエチル ホスホラノ) ベンゼン	
EDC	N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N' -エチル カルボジイミド	20
EDCI	N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N' -エチルカルボ ジイミド・塩酸塩	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
(S, S) -Et	(+) -1, 2-ビス ((2S, 5S) -2, 5-ジエチル ホスホラノ) ベンゼン (1, 5-シクロオクタジエン)	
DuPhosRh (I)	ロジウム (I) トリフルオロメタンスルホネート	
Et ₃ NまたはTEA	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	30
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
GMF	ガラスマイクロファイバーフィルター	
グラブスII	(1, 3-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) -2- イミダゾリジニリデン) ジクロロフェニルメチレン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム	
HCl	塩酸	
HATU	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ェート	40

【表 3】

HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラキシン-1-エタン スルホン酸	
Hex	ヘキサン	
HOBt または HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H ₂ O ₂	過酸化水素	
IBX	2-ヨードキシ安息香酸	
H ₂ SO ₄	硫酸	
ジョーンズ試薬	水性H ₂ SO ₄ 中のCrO ₃ 、2M	10
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
K ₂ HPO ₄	リン酸水素二カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LG	脱離基	
LiOH	水酸化リチウム	
MeOH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	20
MsCl	塩化メタンスルホニル	
MsOH または MSA	メタンスルホン酸	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	30
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NH ₃	アンモニア	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
NH ₄ COOH	ギ酸アンモニウム	
NMM	N-メチルモルホリン	
OTf	トリフレートまたはトリフルオロメタンスルホネート	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	40

【表 4】

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	酢酸パラジウム (I I)
Pd/C	パラジウム炭素
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I)
Ph_3PCl_2	トリフェニルホスフィンジクロリド
PG	保護基
POCl_3	オキシ塩化リン
PPTS	p-トルエンスルホン酸ピリジニウム
i-PrOH	イソプロパノール
またはIPA	
PS	ポリスチレン
PtO_2	酸化白金
rt	室温
RuPhos-Pd-G2	クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6' - ジイソプロポキシ-1, 1' -ビフェニル) [2- (2' - アミノ-1, 1' -ビフェニル)] パラジウム (I I)
SEM-Cl	2- (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド
SiO_2	酸化シリカ
SnCl_2	塩化スズ (I I)
TBAI	ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMSCHN_2	トリメチルシリルジアゾメタン
T3P	無水プロパンホスホン酸
TRIS	トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン
pTsOH	p-トルエンスルホン酸
TsCl	p-トルエンスルホニルクロリド

【0162】

IV. 製造方法

本発明の化合物は、下記の方法を、合成有機化学の分野において公知の合成方法と一緒に、あるいは当業者によって認識されるようにそれに変形を加えて用い、有機合成の分野における当業者に周知の多くの方法にて製造され得る。本明細書中に引用される文献はすべて出典明示により本明細書の一部とされる。反応は、利用される試薬および材料に適し、変換を行うのに適する溶媒または混合溶媒中で行われる。有機合成の分野における当業者であれば、分子上に存する官能基が提案されている変形と調和しなければならないことを理解するであろう。このことは、時に、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序を修飾するか、あるいは一の特定のプロセススキームを別のプロセススキームに優先して選択するとの、一の判断を求めることとなるであろう。反応条件と適合する置換基に対する制限は当業者であれば簡単に理解することであり、それならば別法を用いなければならない。この分野にていくつかの合成経路を計画するにおいてもう一つ別に主として考慮することは、本発明に記載の化合物に存在する反応性官能基を保護するのに使用される保護基を賢く選別することであることも理解されよう。Larock, R.C., Comprehensiv

10

20

30

40

50

e Organic Transformations, VCH, New York (1989) において、本発明の化合物の製造に適用できる合成方法の特に有用な概要を見出すことができる。

【0163】

本発明の化合物は、このセクションにて記載される反応および技法を用いて製造され得る。該反応は、利用される試薬および材料に適し、変換を行うのに適する溶媒中で行われる。また、下記の合成方法の記載において、溶媒、反応環境、反応温度、実験期間および後処理操作を含め、提案されるすべての反応条件はその反応に標準的な条件であるように選択され、当業者であれば容易に認識するはずと理解すべきである。有機合成の分野における当業者は、指示される分子の種々の部分に存在する官能性は提案されている試薬および反応と適合するものでなければならないことを理解する。所定のクラスに分類される式(I)の化合物のすべてがすべて、記載されるいくつかの方法に必要とされるいくつかの反応条件と適合するものではない。反応条件と適合する置換基に対する制限は当業者であれば簡単に理解することであり、別法を用いなければならない。Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York (1989) において、本発明の化合物の製造に適用できる合成方法の特に有用な概要を見出すことができる。

【0164】

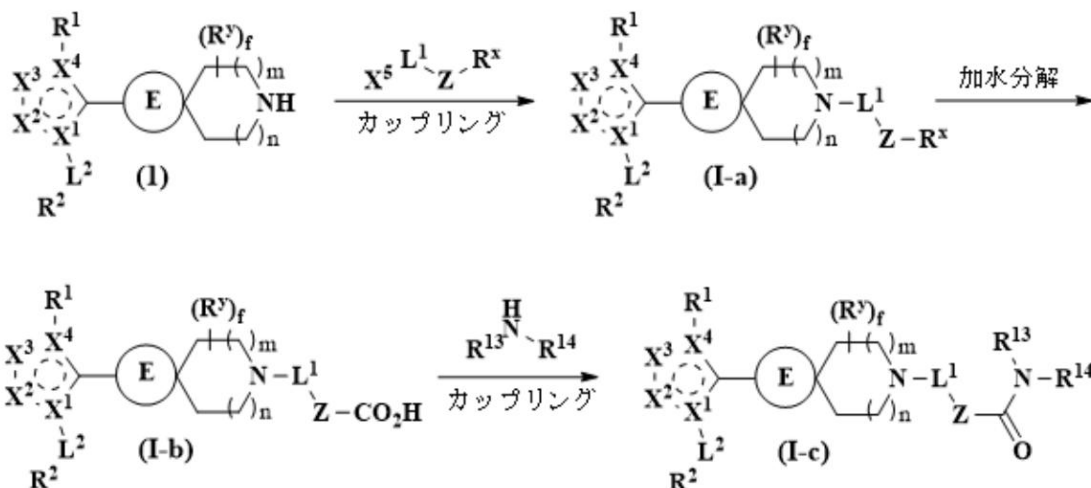
一般的スキーム

式(I)、式(II)、式(III)で示される本発明の化合物、あるいはそのいずれかの下位群または種の化合物は、以下のスキーム1~13にて示される一般的経路に従って製造され得る。

【0165】

スキーム1

【化47】



【0166】

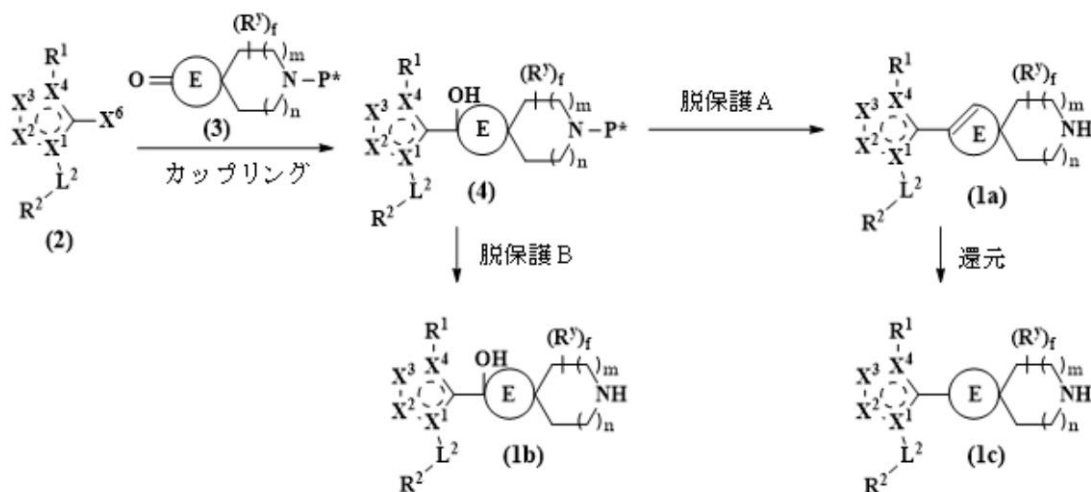
スキーム1は、式Iの下位群の式I-a、I-bおよびI-cの化合物の製造方法を記載する。中間体1は、当業者に周知である条件下で、 $X^5-L^1-Z-R^x$ (X^5 はハロゲン、トリフレートまたは他の適切な脱離基であり、商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される)とのカップリングを介して生成物I-aに変換され得る。 L^1 が共有結合である場合には、生成物I-aは、中間体1と適切なアリアルハライド、トリフレートまたは均等物との間の種々のC-N結合形成反応を介して得ることができる。いくつかの例は、限定されないが、Pd触媒のBuchwald-Hartwig反応、Cu媒介のUllmannカップリング、Ni媒介のアミノ化、または求核芳香族置換(S_NAr)を包含する。別法として、Cu触媒のChan-Evans-Lamカップリングが、ボロン酸またはエステルのカップリングパートナーを用いて利用され得る。各ケースにおいて、触媒、リガンド、溶媒、塩基、添加剤および温度などの可変要素を最適化する必要があるかもしれない。他の実施例において、 L^1 は、限定されないが、COまたは SO_2 などのリンカーを

意味する。かかる実施例において、生成物 I - a は、適切な塩基、例えばトリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基またはピリジンの存在下、ジクロロメタン、酢酸エチル、DMF または THF などの適切な溶媒中、HOBt または DMAP などの添加剤と共にまたは無しで、限定されないが、T3P、EDC、DCC または CDI などのカップリング剤を利用し、中間体 1 と適切なカルボン酸とのカップリングを介して得ることができる。いくつかの実施例において、I - a を得るために、カルボン酸クロリドまたはスルホニルクロリドを中間体 1 と、トリエチルアミンまたはヒューニツヒ塩基などの塩基の存在下、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中で撹拌することにより反応させてもよい。各ケースにて、温度を含めて、利用される特定の条件は、当業者に明らかであろう、最適化を必要とするかもしれない。I - a がエステルまたはニトリルを含有するならば、それは、限定されないが、MeOH、THF および水からなる溶媒中、加水分解を行いのに適する温度で、I - a を NaOH または LiOH を用いて処理するなど、の条件下で対応するカルボン酸 I - b に加水分解され得る。いくつかのケースでは、I - b を得るのに、tert - ブチルエステルなどの特定のエステルを酸媒介の加水分解に付すことが要求されるかもしれない。実施例 I - c は、I - b を $R^{13} - NH - R^{14}$ と、ジクロロメタン、酢酸エチル、DMF または THF などの適切な溶媒中、HOBt または DMAP などの添加剤と共にまたは無しで、適切な塩基、例えば、トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、またはピリジンの存在下、限定されないが、T3P、EDC、DCC または CDI などのカップリング試薬を利用してカップリングさせることで得ることができる。各ケースにて、温度および濃度を含む、I - c を得るのに利用される特定の条件は、最適化を必要とするかもしれない。

【0167】

スキーム 2

【化 48】



【0168】

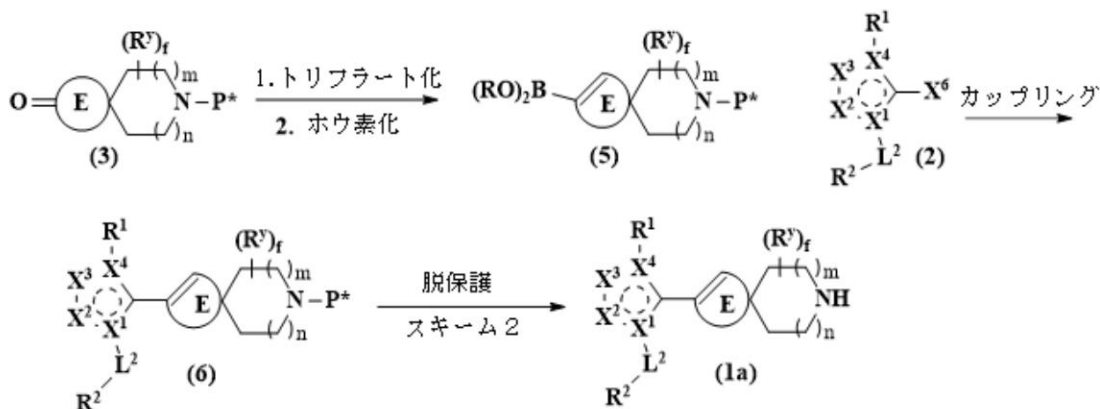
スキーム 2 は、中間体 1 の下位群の中間体 1 a、1 b および 1 c の製造方法を記載する。中間体 2 (X^6 は Cl、Br または I である) と、ケトン 3 とのカップリングは、2 のアリールグリニャール、アリールリチウム、アリール亜鉛または他のアリール金属種を形成し、その後でケトン 3 に添加するなどの種々の条件を介して、第 3 アルコールの生成物 4 を得ることで達成され得る。ケトン 3 は商業的に入手可能であるか、または当業者に周知の方法により製造され得る。アミノ保護基、例えば、 $P^* = Boc$ を除去する間に、適切な酸性条件 (すなわち、HCl、TFA) が利用されるならば、アルケン 1 a を第 1 単離体として得ることができる (脱保護 A)。 $P^* = Boc$ の他のケースにて、DCM 中 TFA などの希または弱酸性条件が利用されるならば、ヒドロキシルは保持されて中間体 1 b を得ることができる (脱保護 B)。加えて、 $P^* = Cbz$ である場合、パラジウム炭素を介在する水素化を利用し、ヒドロキシルを脱離することなく、保護基を除去して 1 b を

得ることができる（脱保護 B）。アルケン中間体 1 a は、限定されないが、溶媒としての T F A 中で過剰なトリエチルシランと一緒に加熱するなどの条件下で還元し、中間体 1 c を得ることができる。官能基の適合性のために別の保護基が必要とされるならば、その場合、該基は当業者に既知の方法により除去され得る。保護基を除去するためのさらなる方法が、Greene, T.およびWuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 2006およびその中の引用文献にて見つかるかもしれない。

【 0 1 6 9 】

スキーム 3

【 化 4 9 】



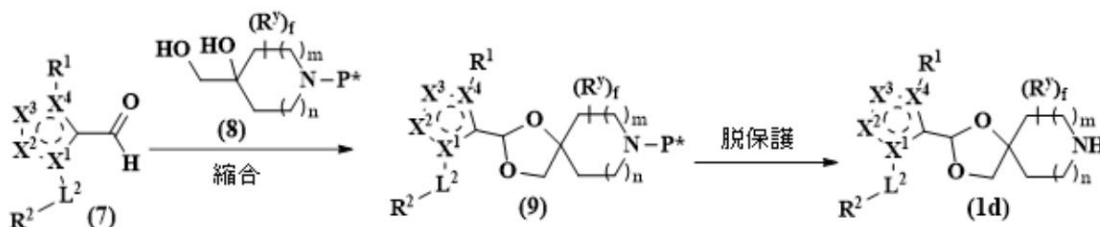
【 0 1 7 0 】

スキーム 3 は中間体 1 a を合成するための別法を記載する。ケトン 3 は、エノール - トリフレート形成と、その後のミヤウラ・ホウ素化とからなる 2 工程において、対応するボロン酸またはエステルに変換され得る。トリフレート形成は、3 を L i H M D S などの塩基を用いて T H F 中にて低温で処理し、つづいてコミン (Comin) 試薬または他の適切なトリフレートドナー供給源を添加することにより達成され得る。ミヤウラ・ホウ素のための典型的な条件として、限定されないが、中間体のトリフレートを、ビス (ピナコラト) ジボロン (B₂Pin₂)、酢酸カリウムおよび P d C l₂ (d p p f)₂ などのパラジウム触媒と一緒に、T H F またはジオキサンなどの適切な溶媒中で加熱することが挙げられる。ヘテロアリアルハライド中間体 2 は、ボロン酸またはボロン酸エステル 5 とのスズキカップリングを受け、アルケン 6 を生成し得る。スズキカップリングの典型的な条件は、限定されないが、中間体 2 と 5 を、脱酸素化溶媒または混合溶媒中にてパラジウム触媒、リガンドおよび塩基と一緒に適切な温度で加熱することを包含する。特定の条件として、限定されないが、ジオキサン / 水中、90 °C での P d (O A c)₂、D P E P h o s、K₃P O₄ が挙げられる。各ケースにて、化学量論、パラジウム源、リガンド、塩基、溶媒、温度および濃度を含め、6 を得るのに利用される特定の条件は、独立した最適化を必要とし得る。保護基 P * の除去はスキーム 2 に記載されるように達成され、中間体 1 a を得ることができる。

【 0 1 7 1 】

スキーム 4

【 化 5 0 】



10

20

30

40

50

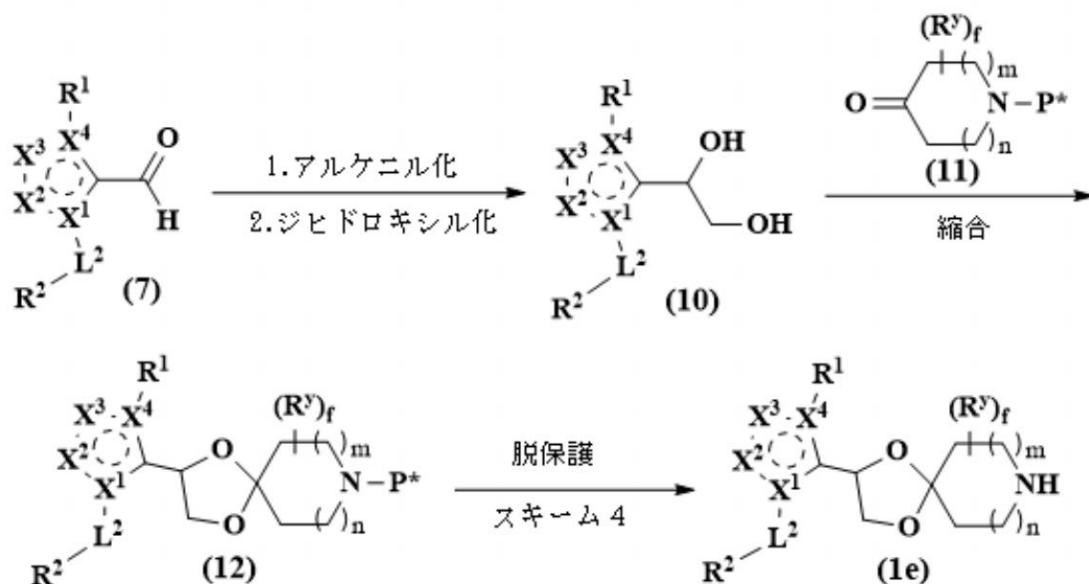
【 0 1 7 2 】

スキーム 4 は、中間体 1 の下位群の中間体 1 d を製造する方法を記載する。中間体 7 は、弱酸性の脱水条件下、ジオール 8 (商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される) と縮合させ、アセタール 9 を得ることができる。7 を 9 に変換するための条件として、限定されないが、7 および 8 を、4 モレキュラーシーブおよび触媒としての p - T S A の存在下、トルエンなどの溶媒中で還流することが挙げられる。P * = B o c のケースにおいて保護基 P * を除去するには、D C M 中 T F A などの希または弱酸性条件を利用して、アセタールを保持することができる。官能基の適合性のために別の保護基が必要とされるならば、その場合、該基は当業者に既知の方法により除去され得る。保護基を除去するためのさらなる方法が、Greene, T. および Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 2006 およびその中の引用文献にて見つかるかもしれない。

【 0 1 7 3 】

スキーム 5

【 化 5 1 】



【 0 1 7 4 】

スキーム 5 は、中間体 1 の下位群の中間体 1 e を製造する方法を記載する。中間体のアルデヒド 7 は、アルケニル化およびジヒドロキシル化を含む 2 工程にてジオール 1 0 に変換され得る。アルケニル化工程は、T H F などの溶媒中、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドなどの試薬、および限定されないが、K O t B u または N a H M D S などの適切な塩基を用いて達成され得る。得られたアルケンを用いて、限定されないが、適切な溶媒中の O s O ₄ および N M O などの条件に付し、ジオール 1 0 を得る。1 0 をケトン 1 1 (商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される) と、4 モレキュラーシーブなどの乾燥剤と一緒に、触媒としての p - T S A の存在下、トルエン中で還流するなどの条件下で縮合してケタール 1 2 を得る。保護基 P * を除去し、中間体 1 e を得るのは、スキーム 4 に記載されるように実施され得る。

【 0 1 7 5 】

スキーム 6

10

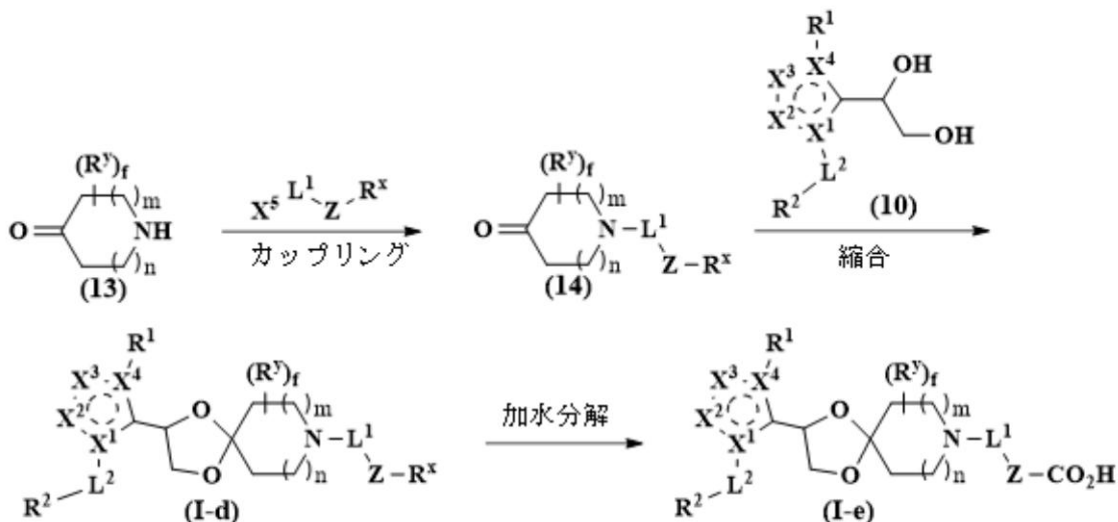
20

30

40

50

【化 5 2】



10

【 0 1 7 6】

別法として、スキーム 6 は、式 I の下位群の化合物 I - d および I - e を製造する方法を記載する。中間体 14 は、アミノケトン 13 (商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される) と、適切なアリアルハライド、トリフレートまたはその等価物 $X^5-L^1-Z-R^x$ (ここで X^5 はハライドまたはトリフレートを示す) との間の種々のカップリング反応を介して得ることができる。中間体 14 を得るための、かかるカップリング反応のいくつかの例として、限定されないが、Pd 触媒の Buchwald-Hartwig 反応、Cu 媒介の Ullmann カップリング、Ni 媒介のアミノ化、または求核芳香族置換 (S_NAr) が挙げられる。その後で、ケトン 14 と、ジオール 10 (スキーム 5) との間で、DCE などの溶媒中、p-TSA のような酸触媒の存在下にて反応物を混合することを含む、条件下で縮合させて生成物 I - d を得ることができる。生成物 I - d がエステルまたはニトリルを含有するならば、それらは、限定されないが、MeOH、THF および水からなる溶媒中にて加水分解を行うのに適する温度で I - d を NaOH または LiOH で処理するなど、の条件下で対応するカルボン酸 I - e に加水分解され得る。いくつかのケースにおいては、I - e を得るのに、tert-ブチルエステルなどの特定のエステルの酸介在性加水分解を必要とするかもしれない。

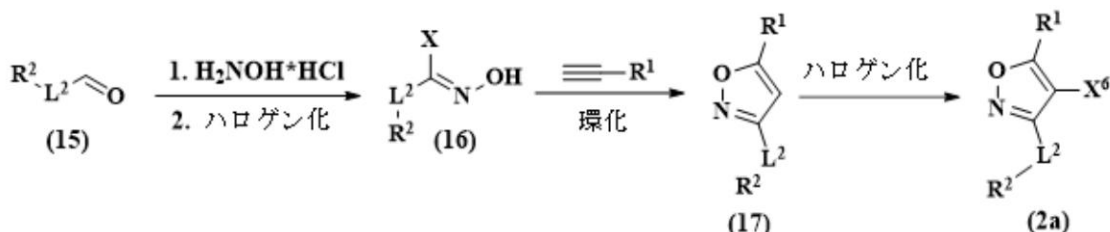
20

30

【 0 1 7 7】

スキーム 7

【化 5 3】



40

【 0 1 7 8】

スキーム 7 は、中間体 2 の下位群の中間体 2 a の製造方法を記載する。アルデヒド 15 (商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される) は、限定されないが、両方の反応物をピリジン中にて室温で撹拌するか、または反応物を、エタノールなどの適切な溶媒中、水酸化ナトリウムまたは酢酸ナトリウムのような塩基の存在下で緩やかに加熱することを含む、種々の条件下でヒドロキシシルアミン塩酸塩と縮合され得る。得られたオキシムは、DMF などの適切な溶媒中、限定されないが、NCS または NBS などの試薬によるハロゲン化を介して対応するヒドロキシモイルハライド 16 に変換さ

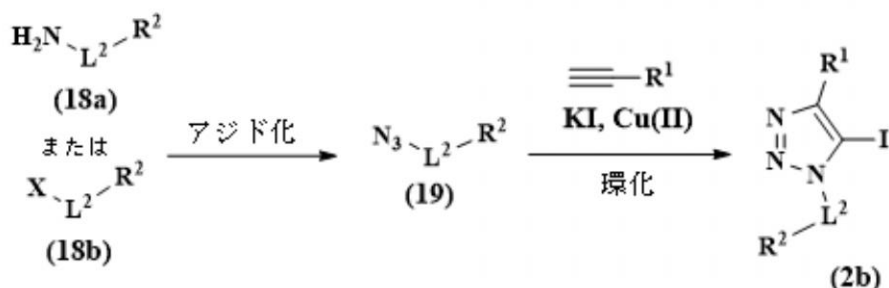
50

れ得る。ヒドロキシモイルハライド 16 は、限定されないが、室温でのジクロロメタン中のトリエチルアミンなどの条件下で末端アルキン（商業的に入手可能であるか、または当業者により容易に製造される）を用いて環化させ、3,5-置換イソキサゾール 17 を得る。該イソキサゾールの 4-位は、DMF などの適切な溶媒中、限定されないが、NBS または NCS などの試薬を用いてハロゲン化され、3,4,5-置換のイソキサゾール中間体 2a を得ることができる。

【0179】

スキーム 8

【化 54】



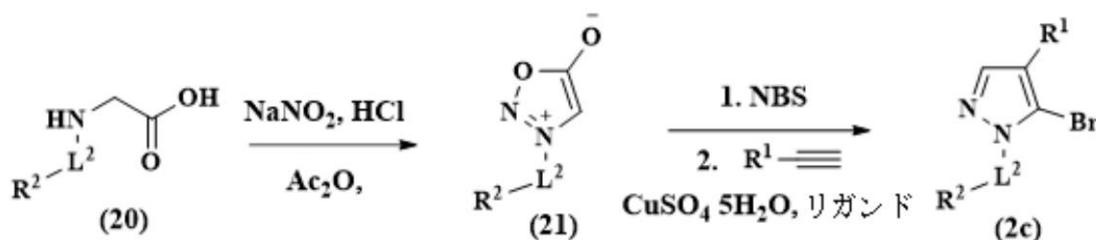
【0180】

スキーム 8 は、中間体 2 の下位群の中間体 2b の製造方法を記載する。合成は、アミン 18a（商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される）を、限定されないが、酸性媒体（H₂O / TFA）中にて亜硝酸ナトリウムで処理し、つづいて適切な溶媒中のアジ化ナトリウムを適温で添加するなどの条件下で、アジド化して開始され、アジド 19 を得る。別法として、アジド 19 は、ハライド 18b（商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される）をアジ化ナトリウムなどのアジド塩と、DMSO / 水の混合液中、適温で反応させることにより得ることができる。得られたアジド 19 は商業的に入手可能である末端アルキンで環化され、限定されないが、THF 中、室温での過塩素酸銅（II）、ヨウ化カリウム、および DBU などの条件下でヨードトリアゾール中間体 2b を得ることができる。

【0181】

スキーム 9

【化 55】



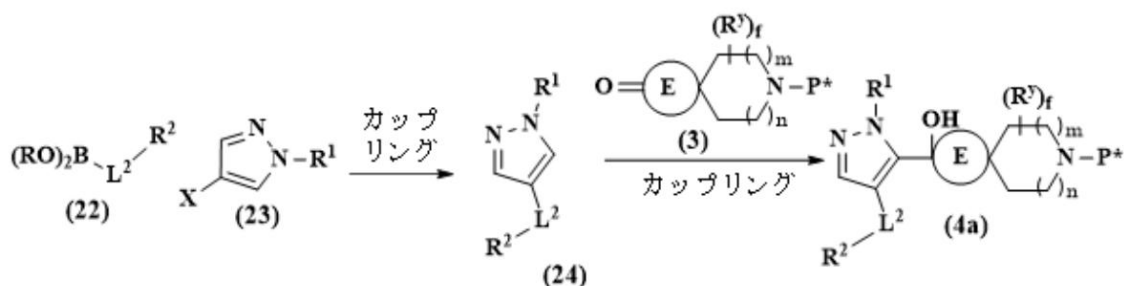
【0182】

スキーム 9 は、中間体 2 の下位群の中間体 2c の製造方法を記載する。商業的に入手可能であるか、製造が容易な N-置換のグリシン 20 は、Fang, Y.; Wu, C.; Larock, R. C.; Shi, F., J. Org. Chem. 2011, 76, 8840 にて見出すことのできる、条件下で亜硝酸ナトリウム、HCl および無水酢酸で処理した場合に、シドノン 21 を付与する。該シドノン 21 は、Decuyper, E.; Specklin, S.; Gabillet, S.; Audisio, D.; Liu, H.; Plougastel, L.; Kolodych, S.; Taran, F., Org. Lett. 2015, 17, 362 に記載されるように、NBS で臭素化し、つづいてアルキンを用いる銅触媒の付加環化に付すことを含む 2 工程のプロセスにおいてピラゾール中間体 2c に変換され得る。

【0183】

スキーム 10

【化 56】



10

【0184】

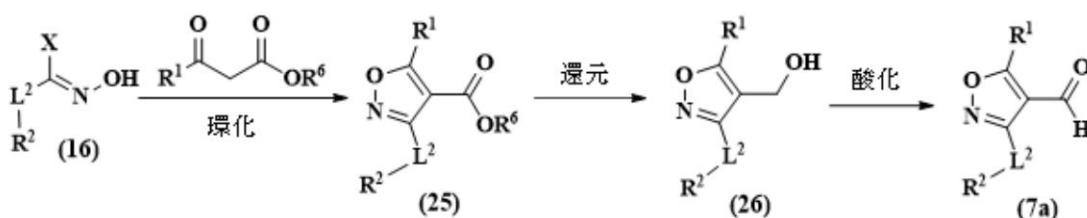
スキーム 10 は、中間体 4 の下位群の中間体 4 a の製造方法を記載する。適宜置換されたボロン酸またはエステル 2 2（商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される）および適宜反応性に富むハロゲンまたは均等物 X を有するピラゾール 2 3（商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される）は、Pd 触媒のスズキ反応を介してカップリングされ、中間体 2 4 を得ることができる。スズキカップリングを行うための典型的な条件は、限定されないが、反応体 2 2 および 2 3 を、適切な温度で脱酸素化溶媒または混合溶媒中にてパラジウム触媒、リガンドおよび塩基と一緒に加熱することを包含する。具体的な条件として、限定されないが、THF / 水中、120 °C での PdCl₂(dppf)₂、Na₂CO₃ が挙げられる。各ケースにおいて、化学量論量、パラジウム源、リガンド、塩基、溶媒、温度および濃度を含め、2 4 を得るのに利用される特定の条件は、独立した最適化を必要とするかもしれない。2 2 と 2 3 とのカップリングパートナーは、商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造され得るかのいずれかである。中間体 2 4 は、THF または Et₂O などの適切な溶媒中、限定されないが、n-BuLi または LDA などの十分に強い塩基によって、ピラゾールの 5 位で脱プロトン化され得る。2 4 の脱プロトン化によって得られるアニオンは、系内にてケトン 3 でトラップされ、中間体 2 a を得ることができる。

20

【0185】

スキーム 11

【化 57】



30

【0186】

スキーム 11 は、中間体 7 の下位群の中間体 7 a の製造方法を記載する。ヒドロキシモイルハライド 1 6（スキーム 6 において記載される調製物）は、 α -ケトエステル（商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される）と、トリエチルアミンまたは他の適切な塩基の存在下、限定されないが、DCM などの溶媒中で反応して 3,4,5-置換のイソキサゾールエステル 2 5 を得ることができる。該エステルの還元は、適切な溶媒中、限定されないが、LiAlH₄、DIBAL-H、または LiBH₄ を含む、多数の試薬により達成され得る。得られたイソキサゾール 2 6 のヒドロキシルは、限定されないが、DCM または DCE などの適切な溶媒中、限定されないが、PCC 酸化、デスマーチン酸化、スワーン酸化、レイ（Ley）酸化を含む酸化条件下でアルデヒド中間体 7 a に変換され得る。

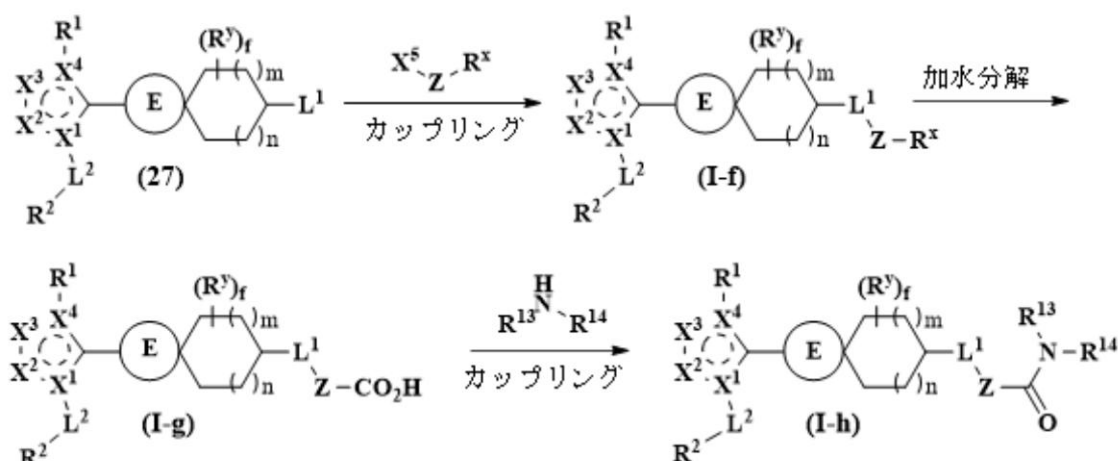
40

【0187】

50

スキーム 12

【化 58】



10

【0188】

スキーム 12 は、式 I の下位群の化合物 I - f、I - g、I - h の製造方法を記載する。いくつかの実施例において、 L^1 は、限定されないが、O、または N などのリンカー原子を示し、生成物 I - f は、限定されないが、求核芳香族置換 ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)、遷移金属媒介性アリール化 (すなわち、Pd、Cu、Ni)、光延カップリング、還元型アミノ化またはアルキル化を含む条件下で、中間体 27 の $\text{X}^5 \text{---} \text{Z} \text{---} \text{R}^x$ (X^5 はハライドまたはトリフレートを示す) とのカップリングを介して得ることができる。I - f がエステルまたはニトリルを含有するならば、それは、限定されないが、MeOH、THF、および水からなる溶媒中、加水分解を実施するのに適する温度で、NaOH または LiOH で処理するなど、の条件下にて対応するカルボン酸 I - g に加水分解され得る。いくつかのケースにて、tert - ブチルエステルなどの特定のエステルの酸介在性加水分解が I - g を得るのに要求されるかもしれない。実施例 I - h は、I - g を $\text{R}^{13} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{R}^{14}$ と、適切な塩基、例えば、トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、またはピリジンの存在下、HOBt または DMAPI などの添加剤と共にまたは無しで、ジクロロメタン、酢酸エチル、DMF または THF などの適切な溶媒中、限定されないが、T3P、EDC、DCC または CDI などのカップリング試薬を利用してカップリングさせることで得ることができる。各ケースにおいて、I - f、I - g および I - h を得るのに利用される、温度および濃度を含む、特定の条件は最適化を必要とするかもしれない。

20

30

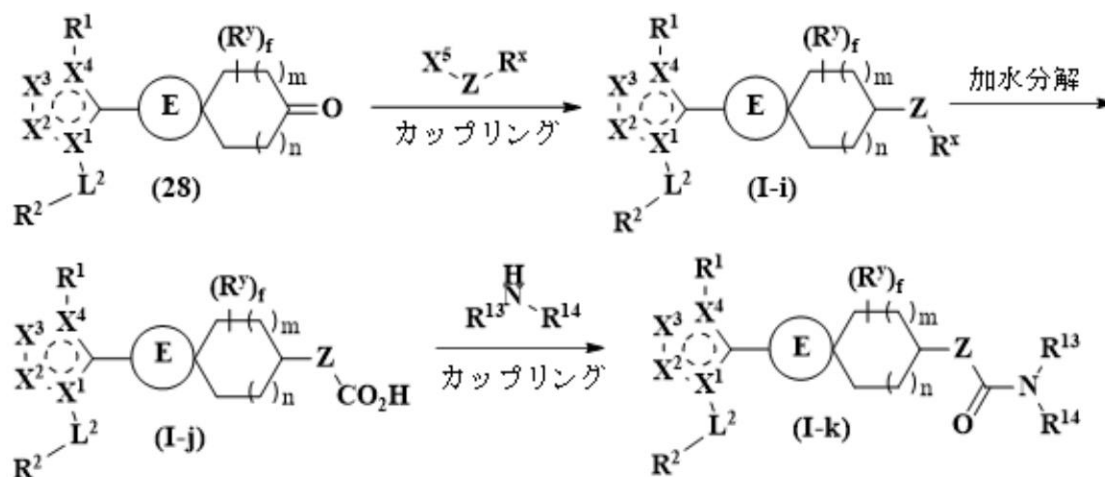
【0189】

スキーム 13

40

50

【化 5 9】



10

【0190】

スキーム 13 は、式 I の下位群の化合物 I - i、I - j、I - k を製造する方法を記載する。生成物 I - i は、 X^5-Z-R^x のアリールグリニャール、アリールリチウム、アリール亜鉛または他のアリール金属種を形成し、その後で 28 に添加することを含む条件下で、中間体 28 と、 X^5-Z-R^x (X^5 はハライドまたはトリフェートを示す) とのカップリングを介して得ることができる。I - i がエステルまたはニトリルを有するならば、それは、限定されないが、MeOH、THF、および水からなる溶媒中、加水分解を実施するのに適する温度で、NaOH または LiOH で処理するなど、の条件下にて対応するカルボン酸 I - j に加水分解され得る。いくつかのケースにて、tert - ブチルエステルなどの特定のエステルの酸介在性加水分解が I - j を得るのに要求されるかもしれない。実施例 I - k は、I - j を $R^{13}-NH-R^{14}$ と、適切な塩基、例えば、トリエチルアミン、ヒューニッヒ塩基、またはピリジンの存在下、HOBt または DMAP などの添加剤と共にまたは無しで、ジクロロメタン、酢酸エチル、DMF または THF などの適切な溶媒中、限定されないが、T3P、EDC、DCC または CDI などのカップリング試薬を利用してカップリングさせることで得ることができる。各ケースにおいて、I - i、I - j および I - k を得るのに利用される、温度および濃度を含む、特定の条件は最適化を必要とするかもしれない。

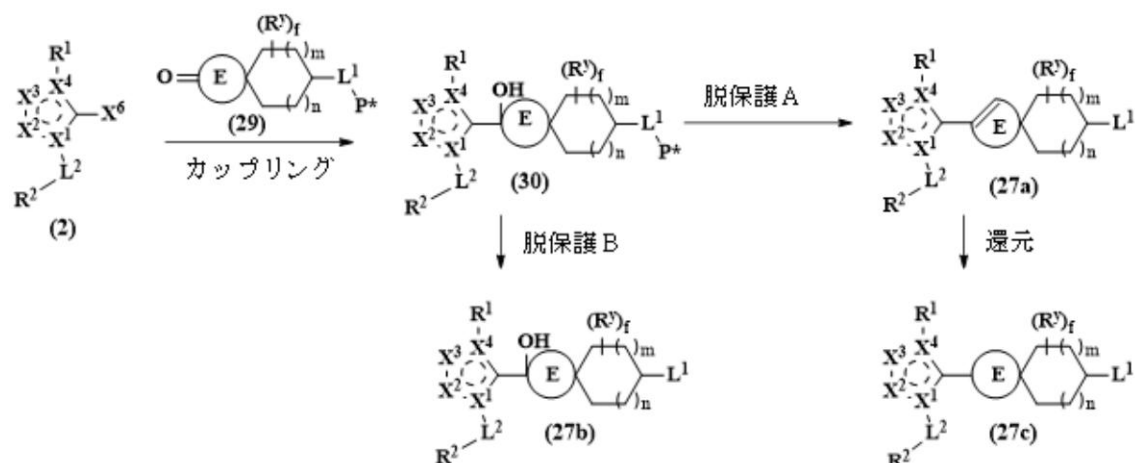
20

30

【0191】

スキーム 14

【化 6 0】



40

【0192】

50

スキーム 14 は、中間体 27 の下位群の中間体 27a, 27b および 27c の製造方法を記載する。ヘテロアリアルハライド中間体 2 と、ケトン 29 (商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される) とのカップリングは、2 のアリアルグリニャール、アリアルリチウム、アリアル亜鉛または他のアリアル金属種を形成し、その後でケトン 29 に添加するなどの種々の条件を介して、第 3 アルコール生成物 30 を得ることで達成され得る。アミノ保護基、例えば、 $P^* = Boc$ を除去する間に、適切な酸性条件 (すなわち、 HCl 、 TFA) が利用されるならば、アルケン 27a を第 1 単離体として得ることができる (脱保護 A)。 $P^* = Boc$ の他のケースにて、 DCM 中 TFA などの希または弱酸性条件が利用されるならば、ヒドロキシルは保持されて中間体 27b を得ることができる。さらには、 $P^* = Cbz$ である場合、パラジウム炭素を介在する水素化を利用し、ヒドロキシルを脱離することなく、保護基を除去して 27b を得ることができる。アルケン中間体 27a は、限定されないが、溶媒としての TFA 中で過剰なトリエチルシランと一緒に加熱するなどの条件下で還元し、中間体 27c を得ることができる。官能基の適合性のために別の保護基が必要とされるならば、その場合、該基は当業者に既知の方法により除去され得る。保護基を除去するためのさらなる方法が、Greene, T. および Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 2006 およびその中の引用文献にて見つかるかもしれない。

【実施例】

【0193】

以下の実施例は、例示として、本発明の部分的範囲および個々の実施態様として提供されるものであり、発明の範囲を制限することを意図としない。略語および化学記号は、特記されない限り、その一般的かつ慣習的意義を有する。特記されない限り、本明細書に記載の化合物は、本明細書に開示のスキームおよび他の方法を用いて製造され、単離され、かつ特徴付けられるか、またはその同じスキームまたは方法を用いて製造されてもよい。

【0194】

必要に応じて、反応は乾燥窒素 (またはアルゴン) の環境下で行われた。無水反応の場合、EM からの DRISOLV (登録商標) 溶媒を利用した。他の反応では、試薬等級または HPLC 等級の溶媒を利用した。特記されない限り、商業的に入手可能な試薬はすべて入手したそのままで使用された。

【0195】

実施例の特徴付けまたは精製に利用される HPLC / MS および分取 / 分析性 HPLC 方法

NMR (核磁気共鳴) スペクトルは、典型的には、Bruker または JEOL 製 400 MHz および 500 MHz 装置にて、指示される溶媒を用いて得られた。すべての化学シフトは、内部標体として溶媒共鳴したテトラメチルシランからの ppm の単位で報告される。¹H NMR スペクトルデータは、典型的には、次のように：化学シフト、多重度 (s = 一重項、 brs = ブロードな一重項、 d = 二重項、 dd = 二重項の二重項、 t = 三重項、 q = 四重項、 $sept$ = 七重項、 m = 多重項、 app = 明らかな)、カップリング定数 (Hz)、および積分比を用いて報告される。

HPLC なる語は、以下の 1 つの方法を用いる、島津製高性能液体クロマトグラフィー装置をいう。

【0196】

一般的方法 A

実施例 1

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

10

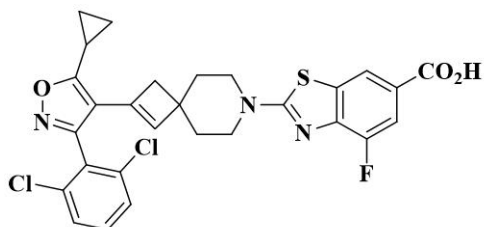
20

30

40

50

【化 6 1】



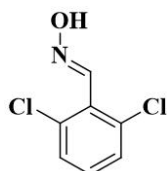
(1)

【 0 1 9 7】

工程 1 . 2,6 - ジクロロベンズアルデヒドオキシム

10

【化 6 2】



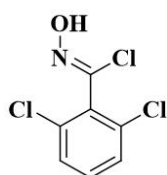
ヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.6 g、95 ミリモル) を、2,6 - ジクロロベンズアルデヒド (11.1 g、63.4 ミリモル) の室温でのピリジン (31.7 mL) 中溶液に加え、穏やかな発熱を受けた。10 分後、過剰量のピリジンを真空下で除去し、残渣を E t₂O と水との間に分配した。有機層を飽和 N H₄ C l 水溶液、ブラインで連続して洗浄し、水層を合わせ、少量部の E t₂O で水回逆抽出した。有機抽出液を合わせ、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して 2,6 - ジクロロベンズアルデヒドオキシム (12.4 g、65.3 ミリモル、収率 100 %) を白色の固体として得た。該生成物をさらに精製することなく次の工程に持ち越した。¹ H N M R (400 M H z、C D C l₃) 8.39 (s、1 H)、7.92 (s、1 H)、7.40 - 7.36 (m、2 H)、7.27 - 7.22 (m、1 H)

20

【 0 1 9 8】

工程 2 . 2,6 - ジクロロ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド

【化 6 3】



30

2,6 - ジクロロベンズアルデヒドオキシム (12.0 g、63.1 ミリモル) を D M F (45.9 mL) に溶かし、40 で加熱した。N C S (10.1 g、76.0 ミリモル) を D M F (38.3 mL) に溶かし、次に約 3 分間にわたってその加温に付した溶液に添加した。40 で一夜攪拌した後、該反応混合物を室温に冷却し、氷中に注ぎ、E t₂O で抽出した。有機層を集め、ブラインで洗浄した。水層を合わせ、E t₂O で逆抽出した。有機層を合わせ、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣を S i O₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 50 % E t O A c / ヘキサン、I S C O 120 g カラム) に付して精製し、2,6 - ジクロロ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド (13.3 g、59.3 ミリモル、収率 94 %) をワックス状の白色の固体として得た。¹ H N M R (500 M H z、C D C l₃) 8.02 (s、1 H)、7.43 - 7.37 (m、2 H)、7.37 - 7.30 (m、1 H)

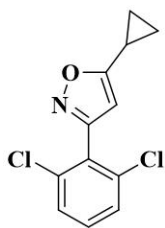
40

【 0 1 9 9】

工程 3 . 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール

50

【化 6 4】



シクロプロピルアセチレン (2.8 mL、33.4ミリモル) つづいて Et_3N (3.7 mL、26.7ミリモル) を 2,6 - ジクロロ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド (5.0 g、22.3ミリモル) の室温での DCM (111 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、精製するのに SiO_2 上で濃縮した。得られた混合物を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 45% EtOAc / ヘキサン、ISCO 120 g カラム) に付して精製し、5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール (4.8 g、18.9ミリモル、収率 85%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 7.43 - 7.39 (m, 2H)、7.34 - 7.28 (m, 1H)、6.01 (s, 1H)、2.13 (tt, $J = 8.2$ 、5.3 Hz, 1H)、1.16 - 1.07 (m, 4H)

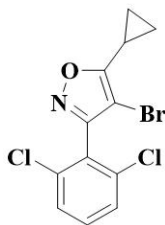
10

【0200】

工程 4 . 4 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール

20

【化 6 5】



N - プロモスクシンイミド (0.81 g、4.6ミリモル) を 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール (0.93 g、3.7ミリモル) の室温での DMF (14.6 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を 50 に加熱した。一夜加熱した後、さらなる N - プロモスクシンイミド (0.81 g、4.6ミリモル) を加え、加熱を続けた。さらに 24 時間加熱した後、反応物を室温に冷却し、約 100 mL の氷水中に注いだ。固体を吸引濾過で集め、高真空下で乾燥させて 4 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール (1.14 g、3.42ミリモル、収率 94%) を白色の粉末として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 7.49 - 7.36 (m, 3H)、2.19 (tt, $J = 8.4$ 、5.1 Hz, 1H)、1.36 - 1.29 (m, 2H)、1.24 - 1.16 (m, 2H)

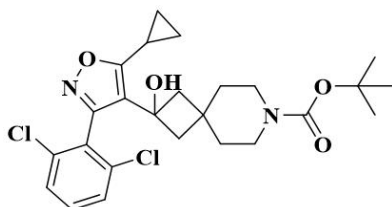
30

【0201】

40

工程 5 . tert - ブチル 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート

【化 6 6】



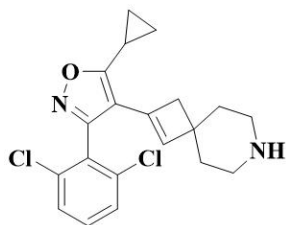
50

n - ブチルリチウム (8.1 mL、20.3 ミリモル) を、4 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール (5.4 g、16.2 ミリモル) の - 78 での THF (64.9 mL) 中溶液にゆっくりと添加し、明褐色の溶液を得た。10 分後、tert - ブチル 2 - オキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート (3.9 g、16.2 ミリモル) を THF の 3 mL の溶液として添加した。温度を - 78 で 3 時間維持した。その冷反応混合物を 5 mL のメタノールをゆっくりと添加することでクエンチさせ、次に SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 80 % EtOAc / ヘキサン、ISCO 120 g カラム) に付すことで精製するのに SiO₂ 上で濃縮し、tert - ブチル 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート (5.4 g、10.9 ミリモル、収率 67 %) を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 7.47 - 7.35 (m, 3 H)、3.32 - 3.25 (m, 2 H)、3.23 - 3.16 (m, 2 H)、2.30 (s, 1 H)、2.07 - 2.00 (m, 2 H)、1.70 (brd, J = 1.4 Hz, 2 H)、1.46 (brt, J = 3.0 Hz, 2 H)、1.43 (s, 8 H)、1.41 - 1.35 (m, 2 H)、1.32 - 1.24 (m, 3 H)、1.18 - 1.12 (m, 2 H)

【 0202 】

工程 6 . 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 4 - (7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) イソキサゾール

【 化 67 】



トリフルオロ酢酸 (8.6 mL、111.0 ミリモル) を、tert - ブチル 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート (5.5 g、11.2 ミリモル) を含有するフラスコに加えた。該混合物を室温で 1 時間攪拌し、過剰量の TFA を真空下で除去した。残渣を EtOAc で希釈し、飽和水性 K₂CO₃ およびで、ついでブラインで洗浄した。水層を合わせ、EtOAc で逆抽出し、有機抽出液を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させて 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 4 - (7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) イソキサゾール (4.2 g、11.2 ミリモル、収率 100 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.43 - 8.24 (m, 1 H)、7.71 - 7.57 (m, 3 H)、5.89 (s, 1 H)、3.33 (brs, 2 H)、3.06 (brs, 2 H)、3.00 - 2.88 (m, 2 H)、2.35 (s, 1 H)、2.34 - 2.25 (m, 1 H)、1.72 - 1.63 (m, 3 H)、1.27 - 1.11 (m, 4 H)

【 0203 】

実施例 1 . 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

炭酸セシウム (0.1 g、0.33 ミリモル) およびエチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (60.8 mg、0.20 ミリモル) を、5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 4 - (7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) イソキサゾール (50 mg、0.13 ミリモル) の室温での DMA (0.38 mL) 中溶液に添加し、反応混合物を 90 に加熱した。2 時間加熱した後、反応混合物を THF (1.0 mL)、水 (0.2 mL) および MeOH (0.1 mL) で希

釈した。水酸化リチウム・一水和物 (0.02 g、0.40 ミリモル) を該混合物に加え、反応容器を密封し、90 で一夜加熱した。次に該反応物を 0.5 mL の 1.0 N HCl を添加することでクエンチさせた。得られた混合物を C-18 逆相フラッシュクロマトグラフィ (A 中 10 - 100 % B、A = 10 : 90 : 0.1 MeCN : H₂O : TFA、B = 90 : 10 : 0.1 MeCN : H₂O : TFA、18 分間の線形勾配、Isco 50 g C-18 ゴールドカラム) に付して精製するために、Isco ドライロードカートリッジ中のセライトパッド上にローディングした。所望のフラクションを合わせ、濃縮して 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (69 mg、0.1 ミリモル、収率 88 %) を黄褐色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 570.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.74 (dd, J = 11.1、1.4 Hz, 1H)、7.47 - 7.40 (m, 2H)、7.39 - 7.33 (m, 1H)、5.78 (s, 1H)、3.78 (dt, J = 13.1、5.1 Hz, 2H)、3.63 - 3.51 (m, 2H)、2.43 (s, 2H)、2.18 (tt, J = 8.4、5.0 Hz, 1H)、1.80 - 1.74 (m, 4H)、1.38 - 1.28 (m, 2H)、1.21 - 1.11 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 7 nM; マウス・インビボ (3 mg/kg、6 時間後): Cyp7a1 = -99%、Fgf15 = +18x; (30 mg/kg、6 時間後): Cyp7a1 = -99%、Fgf15 = +31x

10

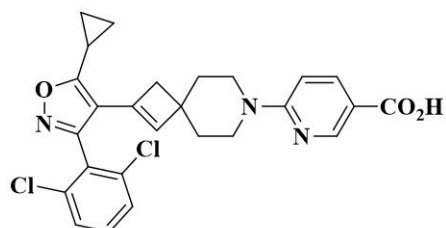
【0204】

20

実施例 2

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 68】



(2)

30

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロニコチネートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 496.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.87 (dd, J = 9.0、2.3 Hz, 1H)、7.68 - 7.61 (m, 2H)、7.61 - 7.54 (m, 1H)、6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、5.85 (s, 1H)、3.86 - 3.75 (m, 2H)、3.42 - 3.30 (m, 1H)、2.38 - 2.25 (m, 3H)、1.58 - 1.46 (m, 4H)、1.27 - 1.16 (m, 2H)、1.15 - 1.07 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 31 nM

40

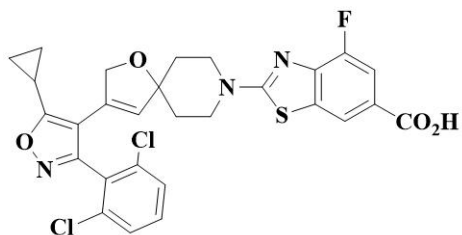
【0205】

実施例 3

2 - (3 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

50

【化 6 9】



10

表記化合物は、tert - ブチル 2 - オキソ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレートにtert - ブチル 3 - オキソ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 586.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.14 (s, 1H)、7.70 - 7.51 (m, 4H)、5.67 (s, 1H)、4.57 (s, 2H)、3.74 (brs, 1H)、3.50 (brt, J = 10.8 Hz, 2H)、2.34 - 2.23 (m, 1H)、1.78 - 1.66 (m, 2H)、1.59 (brd, J = 13.4 Hz, 2H)、1.25 - 1.16 (m, 2H)、1.13 - 1.06 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 240 nM

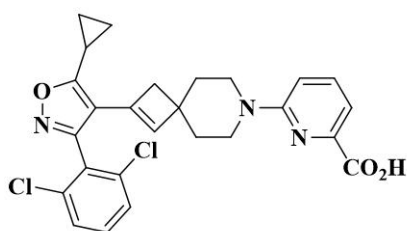
20

【0206】

実施例 4

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピコリン酸

【化 7 0】



30

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートにメチル 6 - フルオロピコリネートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 495.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.70 - 7.57 (m, 4H)、7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、5.85 (s, 1H)、3.85 - 3.69 (m, 2H)、3.41 - 3.23 (m, 1H)、2.38 - 2.27 (m, 3H)、1.54 (brs, 4H)、1.28 - 1.17 (m, 3H)、1.17 - 1.09 (m, 3H); FXR EC₅₀ = 712 nM

【0207】

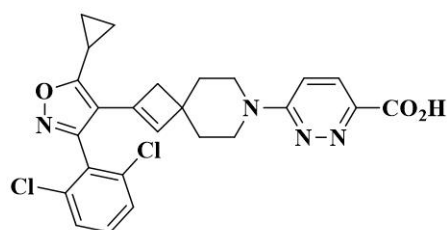
40

実施例 5

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピリダジン - 3 - カルボン酸

50

【化 7 1】



(5)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - クロロピリダジン - 3 - カルボキシレートを用い、
実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 497.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)

10

7.76 (brd, J = 9.5 Hz, 1H)、7.70 - 7.61 (m, 2H)、7.61 - 7.53 (m, 1H)、7.21 (brd, J = 9.8 Hz, 1H)、5.86 (s, 1H)、3.88 (brd, J = 13.1 Hz, 1H)、3.44 (brd, J = 4.6 Hz, 1H)、2.34 (s, 3H)、1.91 (s, 1H)、1.57 (brs, 4H)、1.29 - 1.16 (m, 2H)、1.13 (brd, J = 2.1 Hz, 2H) FXR EC₅₀ = 313 nM

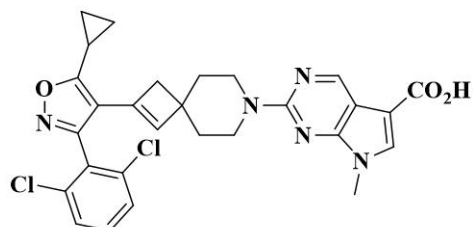
【0208】

実施例 6

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 7 - メチル - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸

20

【化 7 2】



(6)

30

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - クロロ - 7 - メチル - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 5 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 550.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.78 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.67 - 7.60 (m, 2H)、7.61 - 7.53 (m, 1H)、5.85 (s, 1H)、3.99 (brd, J = 13.4 Hz, 1H)、3.81 - 3.67 (m, 2H)、3.53 - 3.39 (m, 1H)、2.40 - 2.22 (m, 3H)、1.89 (s, 1H)、1.52 (brs, 4H)、1.29 - 1.16 (m, 2H)、1.11 (brd, J = 2.4 Hz, 2H)、さらなるピークが DMSO および H₂O のシグナルの下にある; FXR EC₅₀ = 47 nM

40

【0209】

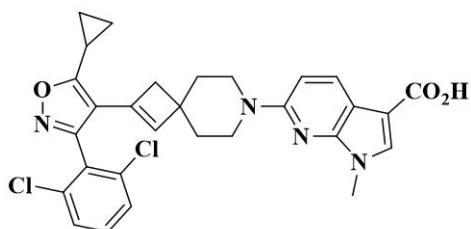
一般的方法 B

実施例 7

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸

50

【化 7 3】



(7)

10

5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 4 - (7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) イソキサゾール (0.13 g、0.34 ミリモル、一般的方法 A において記載される合成物)、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート (77 mg、0.34 ミリモル) および Cs_2CO_3 (0.22 g、0.69 ミリモル) のジオキサン (3.4 mL) 中のスラリーを、窒素を該混合物に 5 分間吹き込むことで、脱気処理に付した。次に、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジイソプロポキシ - 1,1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1,1' - ビフェニル)] パラジウム (II) (RuPhos - Pd - G2) (13.3 mg、0.02 ミリモル) を添加し、該反応混合物を密封し、90 に加熱した。一夜加熱した後、さらなる RuPhos - Pd - G2 (13.3 mg、0.02 ミリモル) を加え、窒素を該混合物にバブリングさせ、それを再び密封し、100 に加熱した。1 時間後、該反応混合物を濃縮乾固させ、残渣を THF (1.0 mL)、水 (0.4 mL)、および MeOH (0.1 mL) の混合液に溶かした。水酸化リチウム・一水和物 (27.9 mg、0.67 ミリモル) を該混合物に加え、その反応容器を密封し、90 に加熱した。2 時間加熱した後、該反応物を 1 N HCl でクエンチさせ、次に真空下で最低容量まで濃縮した。残渣を MeOH に溶かし、濾過し、その粗材料を次の条件で分取 LC / MS に付して精製した：カラム：エクスブリッジ (XBridge) C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：24 分間にわたって 45 - 100 % B とし、ついで 100 % B で 10 分間保持する；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸を得た。MS (ESI) m/z：549.2 [M + H]⁺；¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、7.80 (s, 1 H)、7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.65 (d, J = 0.7 Hz, 1 H)、7.62 - 7.56 (m, 1 H)、6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、5.84 (s, 1 H)、3.81 - 3.71 (m, 3 H)、3.31 (td, J = 8.5、3.5 Hz, 2 H)、2.38 - 2.27 (m, 5 H)、1.66 - 1.51 (m, 5 H)、1.25 - 1.17 (m, 2 H)、1.16 - 1.07 (m, 3 H)；FXR EC₅₀ = 24 nM

20

30

40

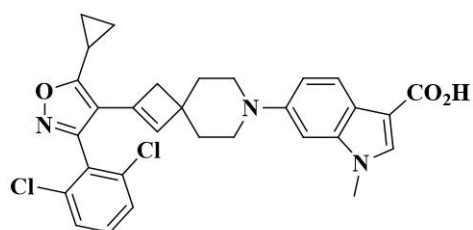
【0210】

実施例 8

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

50

【化 7 4】



(8)

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートに代わりのメチル 6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 548.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 7.86 - 7.75 (m, 2H)、7.71 - 7.63 (m, 2H)、7.63 - 7.55 (m, 1H)、6.97 - 6.86 (m, 2H)、5.87 (s, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.30 - 3.20 (m, 1H)、2.96 (brt, $J = 9.2$ Hz, 2H)、2.40 - 2.28 (m, 3H)、1.77 - 1.68 (m, 2H)、1.68 - 1.57 (m, 2H)、1.28 - 1.16 (m, 3H)、1.14 (brd, $J = 2.7$ Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 45 nM

10

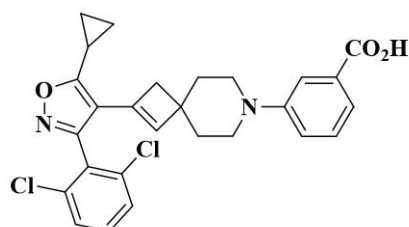
【0211】

実施例 9

3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) 安息香酸

20

【化 7 5】



(9)

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートに代わりのエチル 3 - ブロモベンゾエートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。

MS (ESI) m/z : 495.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H)、7.63 - 7.54 (m, 1H)、7.45 (brs, 1H)、7.38 - 7.26 (m, 2H)、7.19 (brd, $J = 7.0$ Hz, 1H)、5.85 (s, 1H)、3.30 (brd, $J = 12.5$ Hz, 1H)、3.06 - 2.96 (m, 2H)、2.37 - 2.25 (m, 3H)、1.72 - 1.51 (m, 4H)、1.26 - 1.16 (m, 2H)、1.14 (brd, $J = 2.7$ Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 4200 nM

30

40

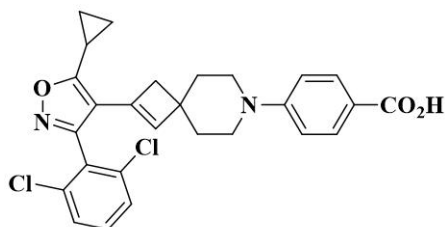
【0212】

実施例 10

4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) 安息香酸

50

【化 7 6】



(10)

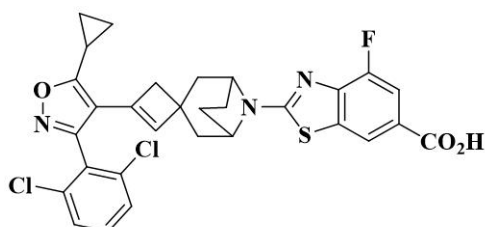
表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート（の代わりにエチル 4 - ブロモベンゾエートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 495.1 [$M + H$]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.72 (br d, J = 8.9 Hz, 2 H)、7.68 - 7.52 (m, 3 H)、6.91 (br d, J = 8.9 Hz, 2 H)、5.83 (s, 1 H)、3.42 (br d, J = 12.8 Hz, 1 H)、3.12 (br t, J = 9.2 Hz, 2 H)、2.39 - 2.24 (m, 3 H)、1.63 - 1.49 (m, 4 H)、1.26 - 1.15 (m, 4 H)、1.12 (br s, 2 H); F X R E C₅₀ = 135 nM

【0213】

実施例 11

2 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 2' - エン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 7 7】

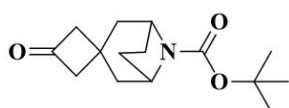


(11)

【0214】

工程 1 . tert - ブチル 3' - オキソ - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 8 - カルボキシレート

【化 7 8】



亜鉛 - 銅のカップル (28.3 g、219 ミリモル) を tert - ブチル 3 - メチレン - 8 - アザスピロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (4.9 g、21.9 ミリモル) のジエチルエーテル (43.0 mL) 中溶液に添加した。トリクロロアセチルクロリド (13.6 mL、121 ミリモル) / DME (21.5 mL) を添加し、該反応混合物を室温で 36 時間撹拌した。反応物を 1 M K₂HPO₄ 水溶液で注意してクエンチさせ (激しくバブリング)、次にセライトを介して濾過した (Et₂O 洗浄)。濾液を真空下で濃縮し、MeOH (65.6 mL) で希釈した。塩化アンモニウム (4.49 g、84 ミリモル) を迅速に撹拌した混合物に添加し、つづいて亜鉛末 (8.0 g、122 ミリモル) を 2 等分して添加した。40 分間撹拌した後、反応混合物をセライトを通して濾過し (MeOH 洗浄)、濃縮乾固させた。残渣を EtOAc に溶かし、水およびブラインで洗浄した。水層を EtOAc で逆抽出し、有機液を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、SiO₂ で濃縮乾固させた。得られた混合物を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 5

0 % E t O A c / ヘキサン、I s c o 80 g カラム、E L S 検出器の使用) に付して精製し、tert - ブチル 3' - オキソ - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3, 1' - シクロブタン] - 8 - カルボキシレート (1.1 g、4.2 ミリモル、収率 20 %) を白色の固体として得た。¹ H NMR (400 MHz、C D C l₃) 4.50 - 4.13 (m, 2 H)、3.12 (d, J = 1.8 Hz, 2 H)、2.85 (b r s, 2 H)、2.23 - 1.87 (m, 4 H)、1.86 - 1.66 (m, 4 H)、1.48 (s, 9 H)

【 0 2 1 5 】

実施例 11 . 2 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3, 1' - シクロブタン] - 2' - エン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

10

表記化合物は、tert - ブチル 2 - オキソ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレートの代わりに tert - ブチル 3' - オキソ - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3, 1' - シクロブタン] - 8 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するために記載されるように製造された。MS (E S I) m / z : 596.5 [M + H]⁺; オレフィン異性体の混合物 (約 6 : 4) : ¹ H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.21 (d d, J = 3.6、1.4 Hz, 1 H)、7.75 - 7.46 (m, 5 H)、6.28 (s, 1 H)、5.25 (s, 1 H)、4.49 - 4.29 (m, 2 H)、2.84 (s, 1 H)、2.17 - 1.89 (m, 7 H)、1.85 - 1.59 (m, 3 H)、1.31 - 1.07 (m, 5 H); F X R E C₅₀ = 189 nM

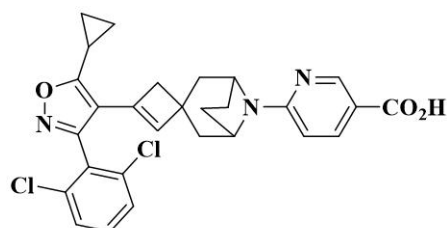
20

【 0 2 1 6 】

実施例 12

6 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3, 1' - シクロブタン] - 2' - エン - 8 - イル) ニコチン酸

【 化 7 9 】



30

(1 2)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロニコチネートを用い、実施例 11 を製造するために記載されるように製造された。MS (E S I) m / z : 522.6 [M + H]⁺; ¹ H NMR はオレフィン異性体の混合物 (約 6 : 4) に関する: ¹ H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.66 - 8.51 (m, 1 H)、7.99 - 7.78 (m, 1 H)、7.71 - 7.48 (m, 3 H)、6.71 - 6.64 (m, 1 H)、6.24 (s, 1 H)、5.18 (s, 1 H)、4.57 (b r d, J = 3.5 Hz, 2 H)、2.80 (s, 1 H)、2.37 - 2.23 (m, 2 H)、2.01 - 1.82 (m, 5 H)、1.83 - 1.65 (m, 3 H)、1.63 - 1.45 (m, 3 H)、1.30 - 1.06 (m, 7 H); F X R E C₅₀ = 182 nM

40

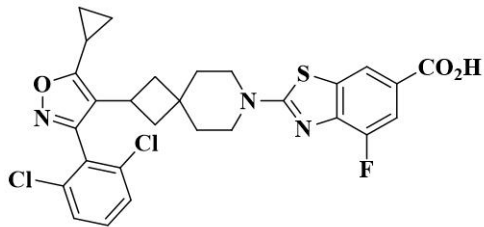
【 0 2 1 7 】

実施例 13

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

50

【化 8 0】



(13)

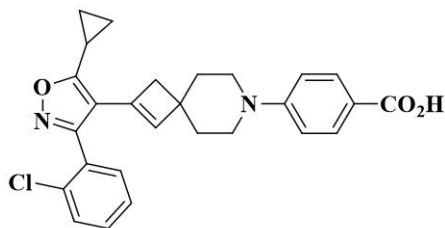
トリエチルシラン (70.0 μ L、0.44ミリモル) を 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (実施例 1) (10 mg、0.02ミリモル) の TFA (175 μ L) 中溶液に添加した。反応バイアルを密封し、80 に加熱した。30 分後、該反応混合物を濃縮乾固させ、残渣を約 2 mL の 1 : 1 DMF および MeOH に溶かし、濾過し、分取 LC / MS を介して以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20 分間にわたって 30 - 70 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸を得た。MS (ESI) m/z : 572.0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.16 (s, 1H)、7.71 - 7.52 (m, 4H)、3.45 - 3.34 (m, 1H)、2.28 - 2.17 (m, 1H)、2.12 - 1.99 (m, 2H)、1.78 (br t, J = 10.7 Hz, 2H)、1.74 - 1.65 (m, 2H)、1.36 - 1.26 (m, 2H)、1.22 (s, 2H)、1.12 (br d, J = 7.9 Hz, 3H)、1.08 - 0.99 (m, 3H) ; FXR EC₅₀ = 202 nM

【0218】

実施例 14

4 - (2 - (3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) 安息香酸

【化 8 1】



(14)

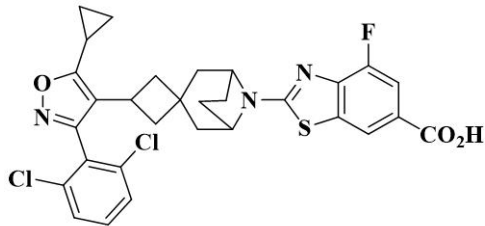
表記化合物は、実施例 10 の製造の間の、ブッフバルトアミノ化工程の間に、Pd を介する脱ハロゲン化によって得られた。あるいはまた、表記化合物は、実施例 10 について記載されるように、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに 2 - クロロベンズアルデヒドを用いて製造された。MS (ESI) m/z : 461.1 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 7.72 (br d, J = 8.9 Hz, 2H)、7.66 - 7.60 (m, 1H)、7.59 - 7.52 (m, 1H)、7.47 (br d, J = 4.0 Hz, 2H)、6.92 (br d, J = 8.9 Hz, 2H)、5.86 (s, 1H)、3.49 - 3.38 (m, 1H)、3.21 - 3.06 (m, 2H)、2.92 (q, J = 7.1 Hz, 1H)、2.35 (s, 2H)、2.32 - 2.22 (m, 1H)、1.67 - 1.49 (m, 4H)、1.23 (s, 3H)、1.19 - 1.12 (m, 4H)、1.10 (br d, J = 2.4 Hz, 2H) ; FXR EC₅₀ = 885 nM

【 0 2 1 9 】

実施例 1 5

2 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【 化 8 2 】



(1 5)

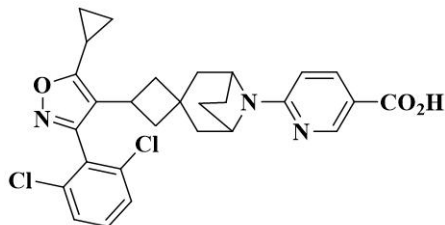
表記化合物は、2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (実施例 1) の代わりに 2 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 2' - エン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (実施例 1 1) を用い、実施例 1 3 を製造するために記載されるように製造された。MS (ESI) m / z : 598.0 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.17 (s, 1 H)、7.68 - 7.52 (m, 4 H)、4.48 - 4.12 (m, 1 H)、3.89 (s, 1 H)、3.58 - 3.34 (m, 1 H)、2.23 - 2.13 (m, 2 H)、2.11 - 2.03 (m, 1 H)、2.03 - 1.86 (m, 3 H)、1.83 - 1.72 (m, 1 H)、1.72 - 1.54 (m, 4 H)、1.33 (brd, J = 13.7 Hz, 1 H)、1.10 (brd, J = 8.2 Hz, 2 H)、1.01 (brd, J = 2.4 Hz, 2 H) ; F X R E C₅₀ = 301 nm

【 0 2 2 0 】

実施例 1 6

6 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 8 - イル) ニコチン酸

【 化 8 3 】



(1 6)

表記化合物は、2 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 2' - エン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (実施例 1 1) の代わりに 6 - (3' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,1' - シクロブタン] - 2' - エン - 8 - イル) ニコチン酸 (実施例 1 2) を用い、実施例 1 5 を製造するために記載されるように製造された。MS (ESI) m / z : 523.9 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、7.86 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H)、7.70 - 7.51 (m, 3 H)、6.63 (brd, J = 8.9 Hz, 1 H)、4.66 - 4.48 (m

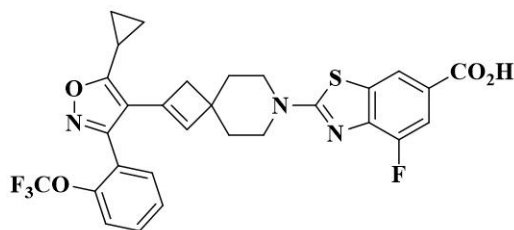
, 1 H)、4.40 (brs, 1 H)、2.62 - 2.57 (m, 1 H)、2.25 - 2.12 (m, 1 H)、2.12 - 1.98 (m, 2 H)、1.97 - 1.77 (m, 3 H)、1.59 (brt, $J = 10.1$ Hz, 4 H)、1.45 (brd, $J = 11.6$ Hz, 1 H)、1.20 (brd, $J = 13.4$ Hz, 1 H)、1.10 (brd, $J = 8.2$ Hz, 2 H)、1.01 (brd, $J = 2.4$ Hz, 2 H); F X R $E C_{50} = 646$ nM

【0221】

実施例 17

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

【化84】



(17)

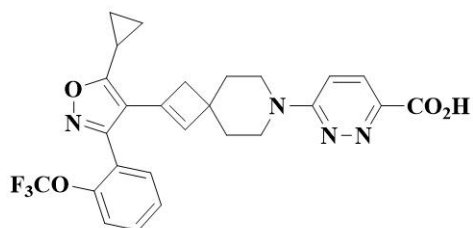
表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを用い、実施例1を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 585.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.18 (brs, 1 H)、7.73 - 7.63 (m, 1 H)、7.63 - 7.46 (m, 4 H)、5.92 (s, 1 H)、3.70 (brd, $J = 2.2$ Hz, 1 H)、3.64 (brs, 2 H)、3.55 - 3.43 (m, 1 H)、2.47 - 2.37 (m, 2 H)、2.37 - 2.26 (m, 1 H)、1.63 (brs, 4 H)、1.25 - 1.12 (m, 3 H)、1.10 (brs, 2 H); F X R $E C_{50} = 50$ nM

【0222】

実施例 18

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)ピリダジン - 3 - カルボン酸

【化85】



(18)

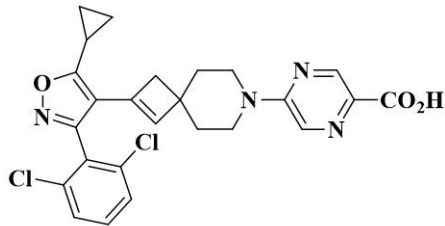
表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - クロロピリダジン - 3 - カルボキシレートをを用い、実施例17を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 513.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.78 (brd, $J = 9.4$ Hz, 1 H)、7.71 - 7.60 (m, 1 H)、7.59 - 7.44 (m, 3 H)、7.30 (brs, 1 H)、7.36 - 7.05 (m, 1 H)、5.88 (s, 1 H)、3.55 - 3.38 (m, 2 H)、2.38 (s, 2 H)、2.33 - 2.22 (m, 1 H)、1.55 (brs, 4 H)、1.25 - 1.10 (m, 4 H)、1.06 (brs, 2 H)、0.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H); F X R $E C_{50} = 1500$ nM

【 0 2 2 3 】

実施例 1 9

5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸

【 化 8 6 】



(1 9)

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート代わりにメチル 5 - ブロモピラジン - 2 - カルボキシレートを

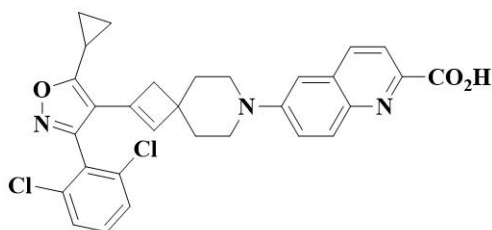
を用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 497.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.59 (brs, 1H)、8.28 (brs, 1H)、7.70 - 7.52 (m, 3H)、5.85 (s, 1H)、4.18 - 3.95 (m, 4H)、3.53 - 3.35 (m, 2H)、2.33 (brs, 3H)、1.55 (brs, 4H)、1.21 (brd, J = 5.0 Hz, 3H)、1.11 (brs, 2H)、1.00 (brd, J = 6.1 Hz, 1H); FXR EC_{50} = 110 nM

【 0 2 2 4 】

実施例 2 0

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸

【 化 8 7 】



(2 0)

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - ブロモキノリン - 2 - カルボキシレートを

を用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B にて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 546.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、7.72 - 7.65 (m, 3H)、7.63 - 7.55 (m, 1H)、7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、5.86 (s, 1H)、3.59 - 3.46 (m, 2H)、3.20 (brt, J = 9.4 Hz, 2H)、2.40 - 2.30 (m, 3H)、1.78 - 1.58 (m, 4H)、1.29 - 1.23 (m, 2H)、1.16 - 1.09 (m, 2H); FXR EC_{50} = 63 nM; マウス・インピボ (3 mg / kg、6 時間後): $Cyp7a1$ = - 98 %、 $Fgf15$ = + 30 %

【 0 2 2 5 】

実施例 2 1

10

20

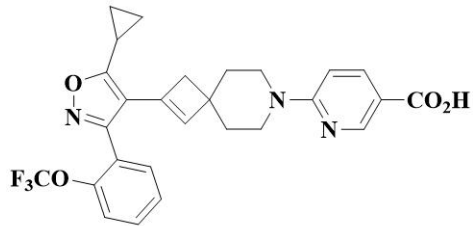
30

40

50

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)ニコチン酸

【化 8 8】



(21)

10

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロニコチネートを用い、実施例 17 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 511.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.94 - 7.82 (m, 1H)、7.72 - 7.60 (m, 1H)、7.55 - 7.41 (m, 3H)、6.80 (brd, J = 9.2 Hz, 1H)、5.87 (s, 1H)、3.81 (brd, J = 15.3 Hz, 2H)、3.46 - 3.27 (m, 2H)、2.36 (s, 2H)、2.31 - 2.20 (m, 1H)、1.60 - 1.42 (m, 4H)、1.23 - 1.11 (m, 4H)、1.10 - 1.00 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 770 nM

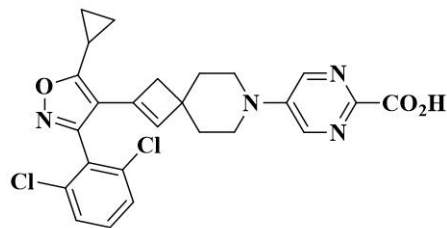
20

【0226】

実施例 22

5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)ピリミジン - 2 - カルボン酸

【化 8 9】



(22)

30

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりにメチル 5 - ブロモピリミジン - 2 - カルボキシレートをを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 497.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.46 (brs, 2H)、7.75 - 7.50 (m, 3H)、5.85 (s, 1H)、3.68 (brd, J = 13.7 Hz, 1H)、3.51 (brs, 1H)、3.21 (brs, 2H)、2.32 (s, 3H)、1.71 - 1.51 (m, 4H)、1.27 - 1.16 (m, 2H)、1.12 (brs, 2H); FXR EC₅₀ = 1500 nM

40

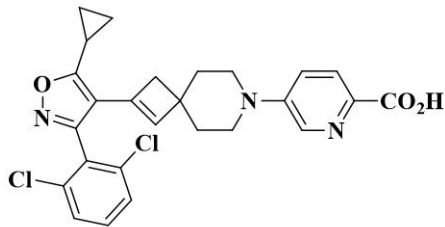
【0227】

実施例 23

5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)ピコリン酸

50

【化 9 0】



(23)

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートに代わりのメチル 5 - ブロモピコリネートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 496.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.29 (brs, 1H)、7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.70 - 7.54 (m, 3H)、7.37 - 7.26 (m, 1H)、5.84 (s, 1H)、3.83 - 3.68 (m, 1H)、3.49 (brd, J = 13.1 Hz, 1H)、3.24 - 3.11 (m, 2H)、2.31 (s, 3H)、1.68 - 1.50 (m, 4H)、1.27 - 1.15 (m, 2H)、1.11 (brd, J = 2.1 Hz, 2H)、1.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H); FXR EC₅₀ = 340 nM

10

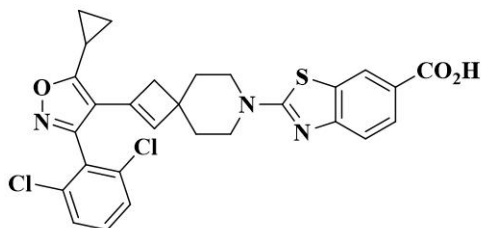
【0228】

実施例 2 4

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

20

【化 9 1】



(24)

30

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートに代わりのエチル 2 - ブロモベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 552.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.32 (s, 1H)、7.83 (brd, J = 7.9 Hz, 1H)、7.72 - 7.56 (m, 3H)、7.43 (brd, J = 8.2 Hz, 1H)、5.89 (s, 1H)、3.90 (s, 1H)、3.71 (brd, J = 11.0 Hz, 1H)、3.17 (s, 1H)、2.41 - 2.29 (m, 3H)、1.64 (brs, 4H)、1.30 - 1.17 (m, 4H)、1.14 (brd, J = 2.4 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 17 nM

40

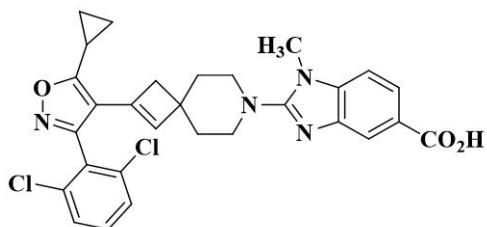
【0229】

実施例 2 5

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸

50

【化 9 2】



(25)

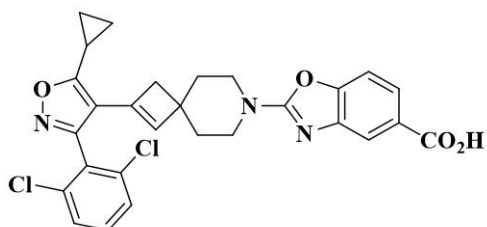
表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 549.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.94 (s, 1H)、7.78 (brd, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.73 - 7.65 (m, 2H)、7.65 - 7.57 (m, 1H)、7.45 (brd, $J=8.5$ Hz, 1H)、5.89 (s, 1H)、3.63 (s, 3H)、3.24 - 3.11 (m, 1H)、2.36 (s, 3H)、1.82 - 1.72 (m, 2H)、1.70 (brs, 2H)、1.28 - 1.18 (m, 4H)、1.15 (brd, $J=2.1$ Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 1020 nM

【0230】

実施例 26

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - カルボン酸

【化 9 3】

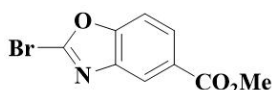


(26)

【0231】

工程 1. メチル 2 - ブロモベンゾ [d] オキサゾール - 5 - カルボキシレート

【化 9 4】



亜硝酸 tert - ブチル (0.28 g、2.7 ミリモル) を臭化銅 (II) (0.55 g、2.5 ミリモル) の 0 でのアセトニトリル (11.3 mL) 中懸濁液にゆっくりと添加した。5 分後、メチル 2 - アミノベンゾ [d] オキサゾール - 5 - カルボキシレート (0.43 g、2.3 ミリモル) を添加し、該反応混合物を室温の状態とした。一夜攪拌した後、混合物を精製するのに SiO₂ 上で濃縮した。残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 60% EtOAc / ヘキサン、ISCO 40 g カラム) に付して精製し、メチル 2 - ブロモベンゾ [d] オキサゾール - 5 - カルボキシレート (0.16 g、0.60 ミリモル、収率 27%) を白色の固体として得た。 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.44 - 8.35 (m, 1H)、8.13 (dd, $J=8.6$ 、1.8 Hz, 1H)、7.58 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)

【0232】

実施例 26. 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソ

キサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - カルボン酸

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - ブロモベンゾ [d] オキサゾール - 5 - カルボキシレートを、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 536.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 7.75 (s, 1H)、7.71 - 7.63 (m, 3H)、7.63 - 7.57 (m, 1H)、7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、5.89 (s, 1H)、3.82 - 3.66 (m, 2H)、3.47 (brd, J = 8.2 Hz, 1H)、2.40 - 2.29 (m, 3H)、1.72 - 1.56 (m, 4H)、1.28 - 1.18 (m, 3H)、1.15 (brd, J = 2.4 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 157 nM

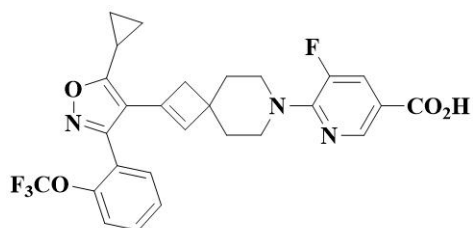
10

【0233】

実施例 27

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 5 - フルオロニコチン酸

【化95】



(27)

20

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - クロロ - 5 - フルオロニコチネートを、実施例 17 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 530.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.46 (brs, 1H)、7.78 - 7.64 (m, 2H)、7.63 - 7.47 (m, 3H)、5.91 (s, 1H)、3.78 (brd, J = 13.7 Hz, 2H)、2.41 (s, 2H)、2.35 - 2.25 (m, 1H)、1.73 - 1.54 (m, 4H)、1.24 (s, 1H)、1.18 (brd, J = 7.6 Hz, 2H)、1.11 (brs, 2H); FXR EC₅₀ = 1100 nM

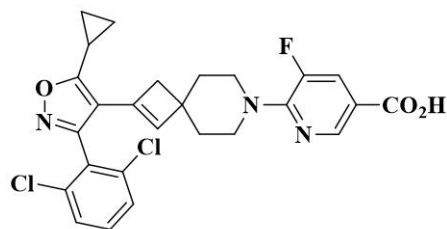
30

【0234】

実施例 28

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 5 - フルオロニコチン酸

【化96】



(28)

40

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - クロロ - 5 - フルオロニコチネートを、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 514.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.

50

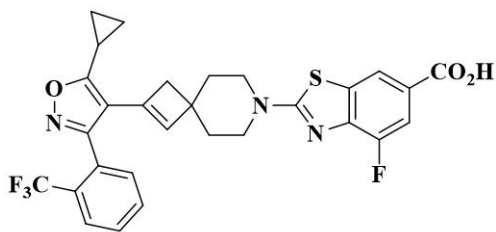
4.5 (brs, 1H)、7.81 - 7.69 (m, 1H)、7.68 - 7.63 (m, 2H)、7.62 - 7.56 (m, 1H)、5.86 (s, 1H)、3.76 (brs, 1H)、2.34 (brs, 3H)、1.60 (brs, 4H)、1.29 - 1.17 (m, 3H)、1.14 (brs, 2H) ^1H NMR実験において水シグナル抑制に起因してさらなるピークは見られなかった; FXR EC₅₀ = 453 nM

【0235】

実施例 29

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

【化97】



(29)

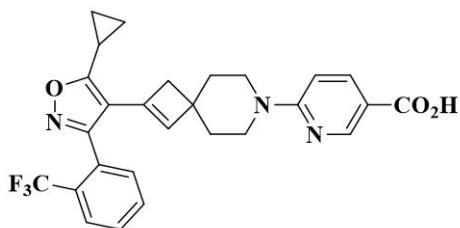
表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例1を製造するための一般的方法Aにて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 570.1 [M+H]⁺; ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.96 - 7.90 (m, 1H)、7.87 - 7.73 (m, 2H)、7.63 - 7.53 (m, 2H)、5.79 (s, 1H)、3.81 - 3.63 (m, 3H)、2.33 (s, 4H)、1.69 - 1.54 (m, 4H)、1.23 - 1.15 (m, 3H)、1.13 (dt, J = 5.4、2.8 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 14 nM

【0236】

実施例 30

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)ニコチン酸

【化98】

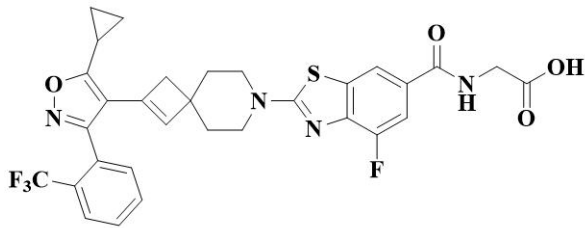


(30)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロニコチネートを用い、実施例29を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 496.1 [M+H]⁺; ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.96 - 7.90 (m, 1H)、7.88 (dd, J = 9.0、2.4 Hz, 1H)、7.85 - 7.73 (m, 2H)、7.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、5.76 (s, 1H)、3.86 - 3.78 (m, 2H)、3.44 - 3.33 (m, 2H)、2.32 - 2.24 (m, 3H)、1.51 (brt, J = 5.5 Hz, 4H)、1.24 - 1.15 (m, 2H)、1.15 - 1.08 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 110 nM

実施例 3 2

(2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボニル) グリシン
【化 1 0 0】



(3 2)

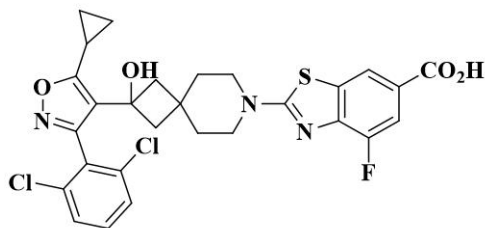
表記化合物は、6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸 (実施例 3 0) の代わりに 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (実施例 2 9) を用い、実施例 3 1 を製造するのに記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 627.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.80 (brs, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.93 (brd, J = 7.3 Hz, 1H)、7.86 - 7.72 (m, 2H)、7.62 (brd, J = 11.9 Hz, 1H)、7.57 (brd, J = 7.3 Hz, 1H)、5.78 (s, 1H)、3.92 (brs, 1H)、3.69 (brd, J = 13.7 Hz, 1H)、2.37 - 2.25 (m, 3H)、1.71 - 1.55 (m, 4H)、1.27 - 1.16 (m, 3H)、1.12 (brd, J = 2.4 Hz, 2H); さるなる ¹H NMR ピークが ¹H NMR 実験にて水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 1500 nM

【 0 2 4 1】

実施例 3 3

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 1 0 1】



(3 3)

表記化合物は、一般的方法 A にて実施例 1 を製造する間に副生成の単離体として得られ、分取 LC/MS を介して以下の条件: カラム: エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 19 分間にわたって 25 - 65 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する; 流速: 2.0 mL / 分で精製された。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させた。MS (ESI) m/z : 588.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.18 (brs, 1H)、7.67 - 7.48 (m, 3H)、6.38 (s, 1H)、3.67 (brs, 1H)、3.54 (brs, 1H)、2.90 (s, 1H)、2.74 (s, 1H)、2.38 (brd, J = 12.8 Hz, 2H)、2.31 - 2.18 (m, 1H)、1.98 (brs, 2H)、1.54 (brs, 2H)、1

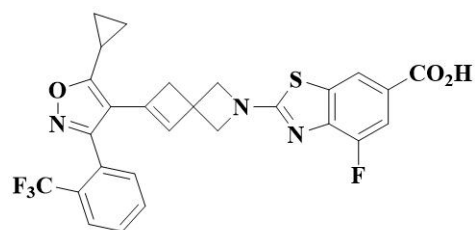
. 1 8 - 1.0 6 (m , 2 H)、 1.0 1 - 0.9 0 (m , 2 H) ; F X R E C 5 0 = 4 8 0
0 n M

【 0 2 4 2 】

実施例 3 4

2 - (6 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタ - 5 - エン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【 化 1 0 2 】



(3 4)

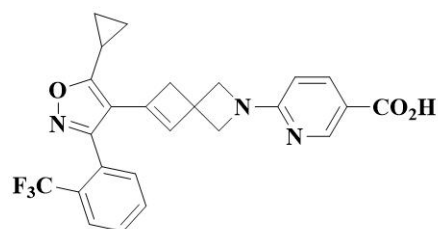
表記化合物は、tert - ブチル 2 - オキソ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレートの代わりにtert - ブチル 6 - オキソ - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシレートを用い、実施例 2 9 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m / z : 5 4 2.6 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (4 0 0 MHz、DMSO - d₆) 1 2.9 6 (b r s , 1 H)、8.2 3 (d , J = 1.5 Hz , 1 H)、7.9 9 - 7.8 9 (m , 1 H)、7.8 7 - 7.7 4 (m , 2 H)、7.6 5 - 7.5 1 (m , 2 H)、5.6 7 (s , 1 H)、4.3 4 (d , J = 9.2 Hz , 2 H)、4.2 4 (d , J = 9.2 Hz , 2 H)、2.8 3 (s , 2 H)、2.3 7 - 2.2 1 (m , 1 H)、1.1 7 - 1.0 9 (m , 2 H)、0.9 2 - 0.7 9 (m , 2 H) ; F X R E C 5 0 = 4 0 0 n M

【 0 2 4 3 】

実施例 3 5

6 - (6 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタ - 5 - エン - 2 - イル) ニコチン酸

【 化 1 0 3 】



(3 5)

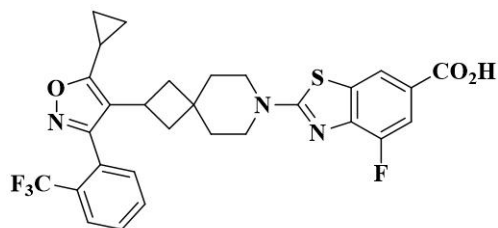
表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロニコチネートを用い、実施例 3 4 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m / z : 4 6 8.6 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (4 0 0 MHz、DMSO - d₆) 8.5 6 (d , J = 2.0 Hz , 1 H)、7.9 7 - 7.8 7 (m , 2 H)、7.8 6 - 7.7 4 (m , 2 H)、7.5 9 (d , J = 6.6 Hz , 1 H)、6.3 5 (d , J = 9.2 Hz , 1 H)、5.6 4 (s , 1 H)、4.1 7 (d , J = 9.2 Hz , 2 H)、4.0 6 (d , J = 9.2 Hz , 2 H)、2.7 8 (s , 2 H)、2.3 6 - 2.2 6 (m , 1 H)、1.2 4 - 1.1 7 (m , 2 H)、1.1 7 - 1.0 9 (m , 2 H) ; F X R E C 5 0 = 4 3 0 0 n M

【 0 2 4 4 】

実施例 3 6

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサ

サゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベン
ゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸
【化 1 0 4】



(3 6)

10

表記化合物は、2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イ
ソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 -
フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (実施例 1) の代わりに 2 - (2 - (5 -
シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 -
アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾ
ール - 6 - カルボン酸 (実施例 29) を用い、実施例 13 を製造するために記載されるよう
に製造された。MS (ESI) m/z : 572.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.12 (s, 1H)、7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
、7.85 - 7.72 (m, 2H)、7.60 - 7.53 (m, 3H)、3.90 (s, 1H)
、3.39 (brd, J = 9.2 Hz, 2H)、2.27 - 2.14 (m, 1H)、2.09 - 1.96 (m, 2H)、1.91 (s, 2H)、1.77 (brt, J = 10.8 Hz, 2H)
、1.73 - 1.62 (m, 2H)、1.45 - 1.34 (m, 2H)、1.17 - 1.08 (m, 2H)、1.07 - 0.97 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 116 nM

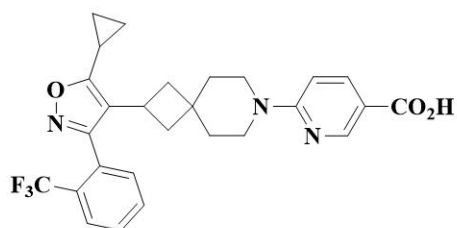
20

【 0 2 4 5】

実施例 37

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキ
サゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベン
ゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 1 0 5】



(3 7)

30

表記化合物は、2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)
フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 -
イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (実施例 29) のかわり
に 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソ
キサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン
酸 (実施例 30) を用い、実施例 36 を製造するために記載されるように製造された。M
S (ESI) m/z : 498.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.55 (brs, 1H)、7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.85 (b
rs, 1H)、7.82 - 7.68 (m, 2H)、7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、6
.76 (brd, J = 8.9 Hz, 1H)、3.65 - 3.50 (m, 1H)、3.46 - 3.2
9 (m, 2H)、2.26 - 2.15 (m, 1H)、2.04 - 1.93 (m, 2H)、1.9
0 (s, 1H)、1.72 (brt, J = 10.8 Hz, 2H)、1.61 - 1.48 (m, 2
H)、1.32 - 1.20 (m, 2H)、1.15 - 1.08 (m, 2H)、1.04 - 0.95
(m, 2H); FXR EC₅₀ = 1400 nM

40

50

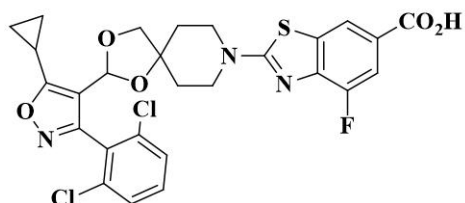
【 0 2 4 6 】

一般的方法 C

実施例 3 8

(±) - 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【 化 1 0 6 】



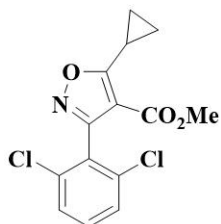
(3 8)

10

【 0 2 4 7 】

工程 1 . メチル 5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - カルボキシレート

【 化 1 0 7 】



20

メチル 3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパノエート (1. 3 g、 8. 9 ミリモル) を含有する 5 0 m L の丸底フラスコに、トリエチルアミン (2. 5 m L、 1 7. 8 ミリモル) を加えた。得られた透明な溶液を室温で 1 5 分間攪拌し、水浴中にて冷却した。その攪拌した溶液に、2, 6 - ジクロロ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド (2. 0 g、 8. 9 ミリモル、一般的方法 A にて記載される合成) の E t O H (4 m L) 中溶液を 1 0 分間にわたって添加し、白色の懸濁液を得た。添加した後、得られた懸濁液を室温で一夜攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を S i O₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 1 0 % E t O A c / ヘキサン、I s c o 8 0 g カラム) に付して精製し、メチル 5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - カルボキシレート (2. 4 g、 7. 7 ミリモル、収率 8 7 %) を白色の固体として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z、C D C l₃) 7. 4 5 - 7. 3 9 (m、2 H)、7. 3 9 - 7. 3 3 (m、1 H)、3. 7 1 (s、3 H)、2. 9 3 (t t、J = 8. 5、5. 2 H z、1 H)、1. 4 7 - 1. 4 0 (m、2 H)、1. 3 4 - 1. 2 7 (m、2 H)

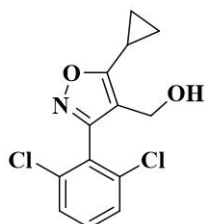
30

【 0 2 4 8 】

工程 2 . (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) メタノール

40

【 化 1 0 8 】



メチル 5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 -

50

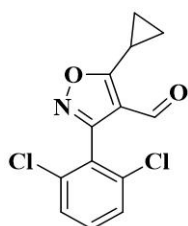
カルボキシレート (3.0 g、9.6 ミリモル) の 0 での THF (11.1 mL) 中溶液に、トルエン中 1 M 水素化アルミニウムジイソブチル (20.2 mL、20.2 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温までの加温に付し、2 時間撹拌した。該反応物を 0 に冷却し、MeOH (2 mL) および 1 M 水性 HCl (約 75 mL) を添加することでクエンチさせた。次に該混合物を EtOAc で抽出し、有機層をブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) メタノール (2.5 g、8.9 ミリモル、収率 92%) を白色の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 7.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.41 - 7.36 (m, 1H)、4.44 (s, 2H)、2.22 (tt, J = 8.5、5.2 Hz, 1H)、1.42 (brs, 1H)、1.35 - 1.25 (m, 2H)、1.23 - 1.11 (m, 2H)

10

【0249】

工程 3. 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - カルバルデヒド

【化109】



20

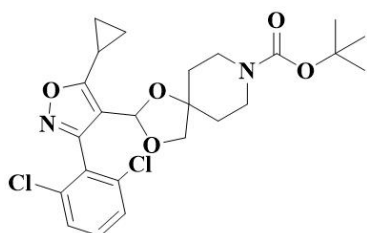
(5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) メタノール (2.1 g、7.4 ミリモル) の DCM (37.0 mL) 中溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム (6.4 g、29.6 ミリモル) および細かく粉砕した 3 のモレキュラーシーブ (6.1 g) の混合物を添加した。得られた混合物を室温で 30 分間撹拌し、ついでセライトのパッドを通して濾過した。該パッドを MeOH / DCM で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100% EtOAc / ヘキサン、ISCO 80 g カラム) に付して精製し、5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - カルバルデヒド (1.9 g、6.8 ミリモル、収率 93%) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 9.67 (s, 1H)、7.49 - 7.44 (m, 2H)、7.43 - 7.37 (m, 1H)、2.82 (tt, J = 8.3、5.2 Hz, 1H)、1.52 - 1.45 (m, 2H)、1.40 - 1.33 (m, 2H)

30

【0250】

工程 4. (±) - tert - ブチル 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート

【化110】



40

4 - メチルベンゼンスルホン酸 (1.7 mg、10.0 マイクロモル) を、つづいて tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (23.1 mg、0.10 ミリモル) および 100 mg のオープン乾燥させた 3 モレキュ

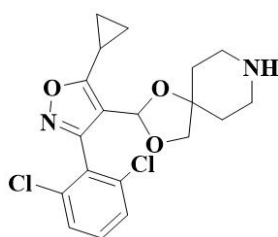
50

ラーシーブを、5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - カルバルデヒド (28.2 mg、0.1 ミリモル) の室温でのトルエン (0.5 mL) 中懸濁液に添加した。得られた懸濁液を 150 で一夜加熱した。該固体を濾過し、DCM (約 10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100 % EtOAc / DCM、ISCO 40 g カラム) に付して精製し、tert - ブチル 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート (12.0 mg、0.02 ミリモル、収率 23 %) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 495.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 7.45 - 7.37 (m, 2H)、7.36 - 7.30 (m, 1H)、5.95 (s, 1H)、3.76 (brs, 1H)、3.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、3.47 (d, J = 6.9 Hz, 1H)、3.14 (brs, 1H)、2.94 (brs, 1H)、2.37 - 2.14 (m, 1H)、1.85 - 1.65 (m, 1H)、1.46 (s, 10H)、1.38 - 1.23 (m, 3H)、1.22 - 1.12 (m, 2H)、1.04 (brs, 1H); FxR EC₅₀ = 4.8 μM

【0251】

工程 5 . (±) - 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン

【化 111】



トリフルオロ酢酸 (0.10 mL、1.2 ミリモル) を、(±) - tert - ブチル 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート (60 mg、0.12 ミリモル) の室温での DCM (2 mL) 中溶液に添加した。The 反応混合物を室温で一夜撹拌した。過剰量のトリフルオロ酢酸を真空下で除去し、残渣を EtOAc (5 mL) と 1 M K₂HPO₄ 水溶液 (5 mL) との間に分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮乾固させた。該粗生成物を次の工程にて直接使用した。

【0252】

実施例 38 . (±) - エチル 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート

炭酸セシウム (74.2 mg、0.23 ミリモル) およびエチル 2 - ブromo - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (41.5 mg、0.14 ミリモル) を、2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン (36 mg、0.09 ミリモル) の室温での N,N - ジメチルアセトアミド (0.26 mL) 中溶液に添加した。室温で 10 分間撹拌した後、該反応混合物を 50 に加熱した。3 時間後、該反応混合物を部分的に濃縮し、残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (5 - 100 % EtOAc / ヘキサン、ISCO 24 g カラム) に付して精製し、(±) - エチル 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (23 mg、0.04 ミリモル、収率 39 %) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 618.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.74 (dd, J = 11.1

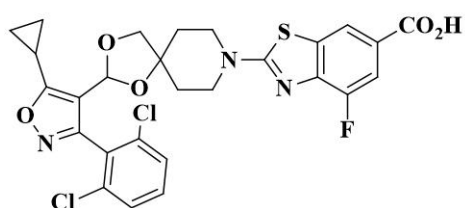
3、1.4 Hz, 1 H)、7.50 - 7.40 (m, 2 H)、7.39 - 7.33 (m, 1 H)、6.03 (s, 1 H)、4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)、4.01 (d, J = 12.4 Hz, 1 H)、3.91 (d, J = 11.8 Hz, 1 H)、3.66 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、3.59 - 3.46 (m, 2 H)、3.40 - 3.16 (m, 1 H)、2.34 - 2.16 (m, 1 H)、1.93 (dd, J = 13.8、2.5 Hz, 1 H)、1.81 - 1.66 (m, 1 H)、1.64 - 1.52 (m, 2 H)、1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)、1.34 (dd, J = 5.0、2.2 Hz, 2 H)、1.24 - 1.05 (m, 2 H); F X R E C₅₀ = 620 nM

【0253】

実施例 39

(±)-2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-1,3-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

【化112】



(39)

水性 LiOH (1.0 M、130 μL、0.13 ミリモル) をエチル 2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-1,3-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート (16 mg、0.03 ミリモル、実施例 38) の室温での 1:1 MeOH:THF (260 μL) 中溶液に添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、次に過剰量の溶媒を除去した。酢酸を、pH が約 5 になるまで、添加し、該混合物をジクロロメタン (10 mL) で抽出した。有機層を集め、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を 5:1 ヘキサン:DCM の混合液でトリチュレートし、(±)-2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-1,3-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸 (12.3 mg、0.02 ミリモル、収率 81%) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z: 590.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.04 (s, 1 H)、7.67 (d, J = 11.0 Hz, 1 H)、7.39 - 7.31 (m, 2 H)、7.30 - 7.22 (m, 1 H)、5.93 (s, 1 H)、3.92 (d, J = 11.4 Hz, 1 H)、3.79 (br s, 1 H)、3.57 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、3.46 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)、3.19 (t, J = 11.4 Hz, 1 H)、2.22 - 2.09 (m, 1 H)、1.83 (d, J = 13.0 Hz, 1 H)、1.59 (td, J = 12.6、4.5 Hz, 1 H)、1.53 - 1.41 (m, 1 H)、1.31 - 1.20 (m, 2 H)、1.15 - 0.95 (m, 3 H); F X R E C₅₀ = 230 nM

【0254】

実施例 40

エチル 2-((1R,3S,5S)-2'-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-8-アザスピロ[ビスクロ[3.2.1]オクタン-3,4'-[1,3]ジオキサラン]-8-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート

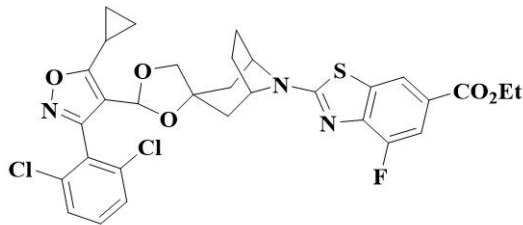
10

20

30

40

【化 1 1 3】



(40)

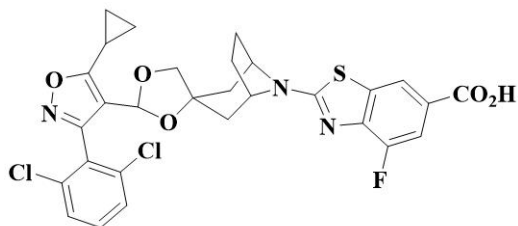
表記化合物は、tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートにtert - ブチル (1 R, 3 S, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 8 - アザビスクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレートを用い、実施例 38 を製造するための一般的方法 C において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 644.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.13 (d, J = 1.54 Hz, 1H)、7.76 (dd, J = 1.54、11.22 Hz, 1H)、7.37 - 7.45 (m, 2H)、7.29 - 7.35 (m, 1H)、5.87 (s, 1H)、4.41 (q, J = 7.04 Hz, 4H)、3.98 (d, J = 7.70 Hz, 1H)、3.54 (d, J = 7.70 Hz, 1H)、2.12 - 2.39 (m, 5H)、2.07 (brd, J = 13.20 Hz, 1H)、1.78 (brt, J = 9.35 Hz, 1H)、1.37 - 1.49 (m, 4H)、1.22 - 1.32 (m, 2H)、1.12 (dd, J = 1.76、8.36 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 3400 nM

【0255】

実施例 4 1

2 - ((1 R, 5 S) - 2' - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3,4' - [1,3] ジオキサラン] - 8 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 1 1 4】



(41)

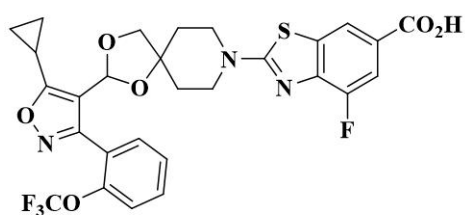
表記化合物は、tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートにtert - ブチル (1 R, 3 S, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 8 - アザビスクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレートを用い、実施例 39 を製造するための一般的方法 C において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 616.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.19 (s, 1H)、7.80 (brd, J = 11.00 Hz, 1H)、7.37 - 7.47 (m, 2H)、7.30 - 7.36 (m, 1H)、5.71 - 6.01 (m, 1H)、4.29 - 4.64 (m, 2H)、3.98 (d, J = 7.70 Hz, 1H)、3.78 (s, 1H)、3.54 (d, J = 7.70 Hz, 2H)、1.99 - 2.39 (m, 7H)、1.88 (s, 1H)、1.78 (s, 1H)、1.58 - 1.68 (m, 1H)、1.41 - 1.52 (m, 1H)、1.20 - 1.35 (m, 3H)、1.12 (dd, J = 1.65、8.47 Hz, 2H)、0.82 - 1.04 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 1700 nM

【0256】

実施例 4 2

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル

) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸
【化 1 1 5】



(42)

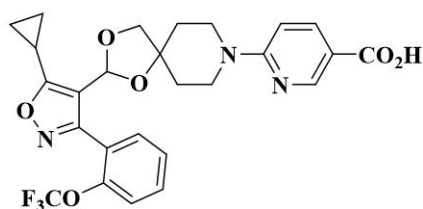
表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを用い、実施例39を製造するための一般的方法Cにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 606.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.11 (s, 1H)、7.70 - 7.62 (m, 1H)、7.59 - 7.48 (m, 4H)、5.94 (s, 1H)、3.84 - 3.67 (m, 1H)、3.64 - 3.37 (m, 1H)、3.24 - 3.15 (m, 1H)、2.94 - 2.89 (m, 1H)、2.46 - 2.39 (m, 1H)、1.90 (s, 1H)、1.85 (brd, J = 13.1 Hz, 1H)、1.75 - 1.64 (m, 1H)、1.64 - 1.53 (m, 1H)、1.22 - 1.05 (m, 7H); FXR EC₅₀ = 1000 nM

【0257】

実施例43

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル)ニコチン酸

【化 1 1 6】



(43)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロニコチネートを用い、実施例42を製造するための一般的方法Cにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 532.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.58 (s, 1H)、7.92 - 7.86 (m, 2H)、7.69 - 7.63 (m, 2H)、7.58 - 7.48 (m, 7H)、6.83 (d, J = 9.2 Hz, 4H)、5.94 (s, 6H)、3.96 (brd, J = 14.0 Hz, 1H)、3.93 - 3.83 (m, 1H)、3.67 - 3.50 (m, 1H)、3.41 - 3.29 (m, 1H)、3.17 (s, 1H)、3.16 - 3.08 (m, 1H)、2.48 - 2.41 (m, 1H)、1.75 (brd, J = 13.1 Hz, 1H)、1.61 - 1.50 (m, 1H)、1.47 - 1.38 (m, 1H)、1.17 (brd, J = 7.0 Hz, 2H)、1.14 - 1.07 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 5300 nM

【0258】

実施例44

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 1,3 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル)ピコリン酸

10

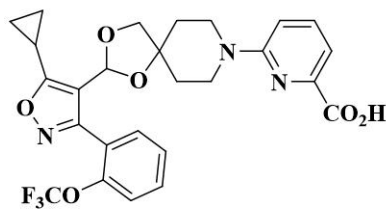
20

30

40

50

【化 1 1 7】



(44)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロピコリネートを用い、実施例 4 2 を製造するための一般的方法 C において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 532.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.72 - 7.63 (m, 1H)、7.63 - 7.43 (m, 5H)、7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、5.93 (s, 1H)、3.90 - 3.72 (m, 2H)、3.64 - 3.44 (m, 2H)、3.33 (brt, J = 9.9 Hz, 1H)、3.13 (brt, J = 10.7 Hz, 1H)、1.74 (brd, J = 13.4 Hz, 1H)、1.58 (brt, J = 9.8 Hz, 1H)、1.50 - 1.39 (m, 1H)、1.17 (brd, J = 7.0 Hz, 4H)、1.14 - 1.07 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 500 nM

10

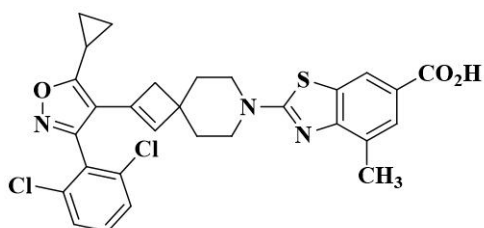
【0259】

20

実施例 4 5

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 1 1 8】



(45)

30

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - クロロ - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 566.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.14 (brs, 1H)、7.67 (brd, J = 1.2 Hz, 2H)、7.66 (s, 1H)、7.62 - 7.57 (m, 1H)、5.88 (s, 1H)、3.71 (brd, J = 11.9 Hz, 1H)、3.59 - 3.41 (m, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.39 - 2.29 (m, 3H)、1.91 (s, 1H)、1.72 - 1.55 (m, 4H)、1.30 - 1.18 (m, 4H)、1.16 - 1.10 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 11 nM

40

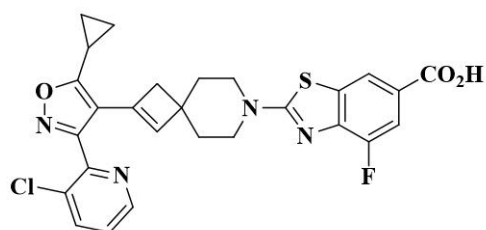
【0260】

実施例 4 6

2 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

50

【化 1 1 9】



(46)

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに3 - クロロピコリンアルデヒドを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 537.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.64 (dd, J = 8.2、4.6 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、5.91 (s, 1H)、3.82 - 3.64 (m, 1H)、3.56 - 3.40 (m, 1H)、2.37 (s, 2H)、2.35 - 2.27 (m, 1H)、1.74 - 1.56 (m, 4H)、1.28 - 1.17 (m, 2H)、1.17 - 1.09 (m, 2H); FXR EC_{50} = 200 nM

10

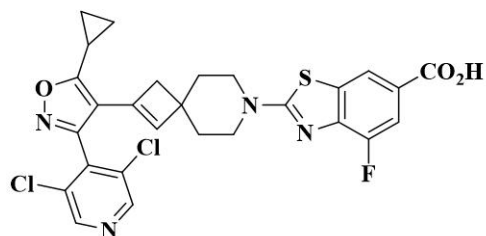
【0261】

実施例 47

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

20

【化 1 2 0】



(47)

30

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 571.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.86 (s, 2H)、8.17 (s, 1H)、7.58 (br d, J = 11.4 Hz, 1H)、6.02 (s, 1H)、3.73 (br d, J = 13.8 Hz, 2H)、3.66 - 3.44 (m, 2H)、2.42 (s, 2H)、2.40 - 2.28 (m, 1H)、1.69 (br s, 4H)、1.32 - 1.20 (m, 4H)、1.19 - 1.10 (m, 2H); FXR EC_{50} = 25 nM

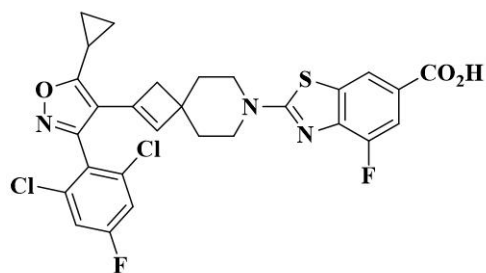
40

【0262】

実施例 48

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 1 2 1】



(48)

10

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2,6-ジクロロ-4-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例1を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 588.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.22 (s, 1H)、7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.60 (br d, $J = 11.3$ Hz, 1H)、5.96 (s, 1H)、3.74 (br s, 1H)、3.55 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、3.33 - 3.14 (m, 1H)、3.04 - 2.95 (m, 1H)、2.41 (s, 2H)、2.39 - 2.29 (m, 1H)、1.68 (br s, 4H)、1.23 (br d, $J = 7.9$ Hz, 2H)、1.16 (br d, $J = 2.4$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 115$ nM

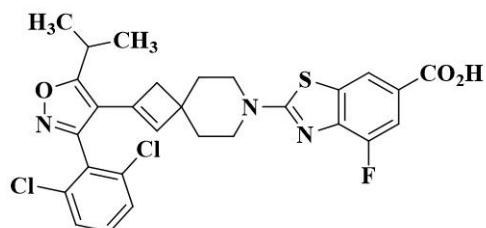
【0263】

20

実施例 49

2 - (2 - (3 - (2,6-ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 1 2 2】



(49)

30

表記化合物は、シクロプロピルアセチレンの代わりにイソプロピルアセチレンを用い、実施例1を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 572.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, CDCl $_3$) 8.13 (s, 1H)、7.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H)、7.46 - 7.39 (m, 2H)、7.39 - 7.32 (m, 1H)、5.78 (s, 1H)、3.83 - 3.71 (m, 2H)、3.57 (ddd, $J = 13.0, 7.9, 4.7$ Hz, 2H)、3.40 - 3.29 (m, 1H)、2.63 (s, 1H)、2.36 (s, 2H)、1.84 - 1.71 (m, 4H)、1.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); FXR $EC_{50} = 57$ nM

【0264】

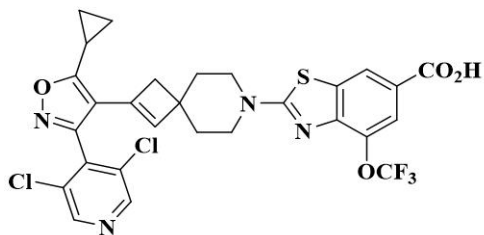
40

実施例 50

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5-ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

50

【化 1 2 3】

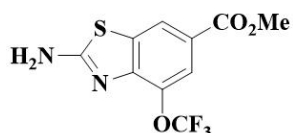


10

【 0 2 6 5】

工程 1 . メチル 2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレート

【化 1 2 4】



臭素 (0 . 2 2 m L 、 4 . 2 ミリモル) を酢酸 (2 . 8 m L) に溶かし、メチル 4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾエート (1 . 0 g 、 4 . 2 ミリモル) およびチオシアン酸ナトリウム (1 . 4 g 、 1 7 . 0 ミリモル) の 0 での酢酸 (5 . 7 m L) 中溶液に添加した。反応混合物を室温の状態とし、一夜撹拌した。さらなる臭素 (0 . 2 2 m L 、 4 . 2 ミリモル) を添加し、該反応混合物を 5 0 に加熱した。週末を通して加熱した後。該反応混合物を E t O A c と水との間に分配した。有機層を集め、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残渣を S i O ₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン、I s c o 2 4 g カラム) に付して精製し、メチル 2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレート (0 . 2 1 g 、 0 . 7 2 ミリモル、収率 1 7 %) を黄色の固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 2 7 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 9 4 (t , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 5 . 8 5 (b r s , 2 H) 、 3 . 9 6 (s , 3 H)

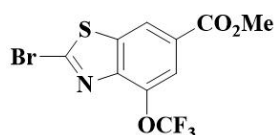
20

30

【 0 2 6 6】

工程 2 . メチル 2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレート

【化 1 2 5】



亜硝酸tert - ブチル (0 . 1 1 m L 、 0 . 8 6 ミリモル) を臭化銅 (I I) (0 . 1 8 g 、 0 . 7 9 ミリモル) のアセトニトリル (3 . 6 m L) 中の迅速に撹拌した懸濁液に添加した。5 分後、得られた暗褐色の混合物をアセトニトリル (0 . 5 m L) に懸濁させたメチル 2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレート (0 . 2 1 g 、 0 . 7 2 ミリモル) を含有するフラスコに加えた。反応混合物を室温で 2 . 5 時間撹拌し、ついで E t O A c で希釈し、S i O ₂ を添加した。該混合物を濃縮させて易流動性の固体を得、それを S i O ₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 4 0 % E t O A c / ヘキサン、I s c o 2 4 g カラム) に付して精製し、メチル 2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレート (0 . 1 3 g 、 0 . 3 7 ミリモル、収率 5 1 %) を白色の固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H

40

50

z、 CDCl_3) 8.50 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H)、8.06 (quin, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H)、4.01 (s, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) -57.69 (s)

【0267】

実施例50. 2-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

表記化合物は、エチル 2-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの代わりにメチル 2-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを用い、実施例47を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 637.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.62 (s, 2H)、8.24 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、5.83 (s, 1H)、3.83-3.74 (m, 2H)、3.62-3.51 (m, 2H)、2.43 (s, 2H)、2.22-2.11 (m, 1H)、1.83-1.69 (m, 5H)、1.30 (brd, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 2H)、1.18 (brd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H); $\text{FXR EC}_{50} = 11 \text{ nM}$

10

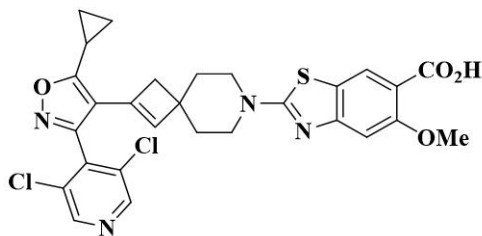
【0268】

実施例51

2-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

20

【化126】



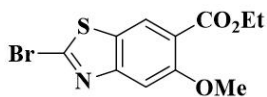
(51)

30

【0269】

工程1. エチル 2-ブロモ-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート

【化127】



表記化合物は、メチル 4-アミノ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾエートの代わりにエチル 2-アミノ-4-メトキシベンゾエートを用い、メチル 2-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを製造するために実施例50において記載される2工程の操作によって製造され得る。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.23 (s, 1H)、7.55 (s, 1H)、4.40 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H)、3.98 (s, 3H)、1.41 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)

40

【0270】

実施例51. 2-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

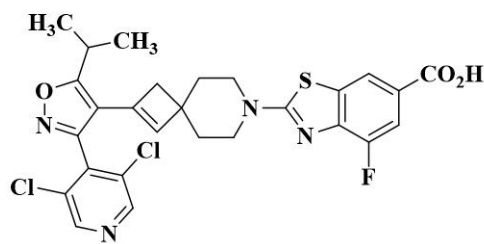
表記化合物は、エチル 2-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カル

50

ボキシレート代わりにエチル 2 - ブロモ - 5 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 47 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 583.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.62 (s, 2H)、8.36 (s, 1H)、7.13 (s, 1H)、5.83 (s, 1H)、4.07 (s, 3H)、3.81 - 3.68 (m, 3H)、3.60 - 3.47 (m, 2H)、2.59 (s, 2H)、2.43 (s, 2H)、2.20 - 2.09 (m, 1H)、1.85 - 1.67 (m, 4H)、1.30 (brd, $J = 4.6$ Hz, 2H)、1.18 (brd, $J = 7.7$ Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 72 nM
【0271】

実施例 52

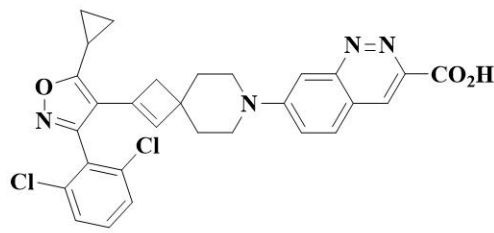
2 - (2 - (3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸
【化128】



表記化合物は、シクロプロピルアセチレンの代わりにイソプロピルアセチレンを用い、実施例 47 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 573.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.65 (s, 2H)、8.13 (s, 1H)、7.75 (brd, $J = 11.0$ Hz, 1H)、5.83 (s, 1H)、3.84 - 3.75 (m, 2H)、3.66 - 3.50 (m, 2H)、3.36 (dquin, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H)、2.39 (s, 2H)、1.88 - 1.69 (m, 4H)、1.46 (brd, $J = 6.9$ Hz, 6H); FXR EC₅₀ = 58 nM
【0272】

実施例 53

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸
【化129】



表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート代わりにエチル 7 - クロロシンノリン - 3 - カルボキシレート・HClを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.54 (brs, 1H)、8.02 (brd, $J = 9.16$ Hz, 1H)、7.83 (brd, $J = 8.85$ Hz, 1H)、7.67 - 7.75 (m, 2H)、7

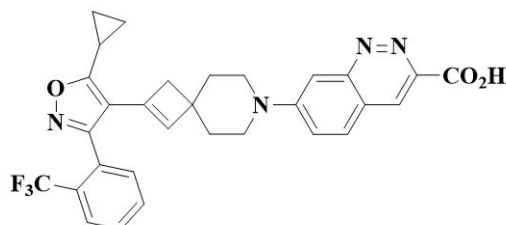
.59 - 7.66 (m, 2H)、5.91 (s, 1H)、3.69 (brs, 2H)、3.32 - 3.46 (m, 1H)、3.21 (s, 1H)、2.40 (m, 3H)、1.61 - 1.83 (m, 4H)、1.14 - 1.36 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 46 nM

【0273】

実施例 5 4

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)シンノリン - 3 - カルボン酸

【化130】



(54)

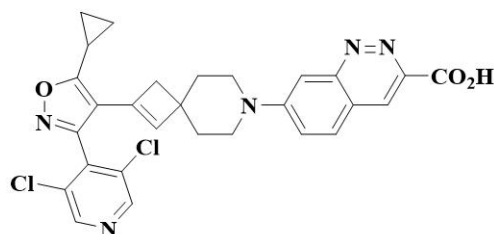
表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例 5 3を製造するための一般的方法 Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 547.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.52 (s, 1H)、7.99 (d, J = 9.16 Hz, 1H)、7.94 (brd, J = 7.63 Hz, 1H)、7.81 (brdd, J = 7.63、14.04 Hz, 3H)、7.59 (brd, J = 6.41 Hz, 2H)、5.72 - 5.87 (m, 1H)、3.66 (brd, J = 13.73 Hz, 2H)、3.33 (brt, J = 8.39 Hz, 1H)、3.17 (dd, J = 5.49、10.38 Hz, 1H)、2.33 (m, 3H)、1.65 (brdd, J = 3.36、12.51 Hz, 4H)、1.08 - 1.30 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 177 nM

【0274】

実施例 5 5

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)シンノリン - 3 - カルボン酸

【化131】



(55)

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドを用い、実施例 5 3を製造するための一般的方法 Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 548.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.92 (s, 1H)、8.74 (s, 2H)、8.14 (d, J = 9.63 Hz, 1H)、7.90 - 8.07 (m, 1H)、7.15 - 7.32 (m, 1H)、5.94 (s, 1H)、3.96 (brd, J = 13.75 Hz, 2H)、3.53 - 3.76 (m, 2H)、2.56 (s, 2H)、2.36 (s, 1H)、1.84 (brt, J = 4.13 Hz, 4H)、1.19 - 1.47 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 191 nM

【0275】

10

20

30

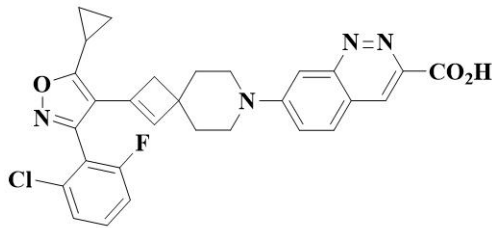
40

50

実施例 5 6

7 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸

【化 1 3 2】



(5 6)

10

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - クロロ - 6 - フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 5 3 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 531.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.54 (s, 1H)、8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H)、7.70 - 7.53 (m, 3H)、7.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H)、5.93 (s, 1H)、3.69 (brs, 2H)、2.42 (s, 2H)、2.35 (brs, 1H)、1.68 (brs, 4H)、1.27 - 1.08 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 194 nM

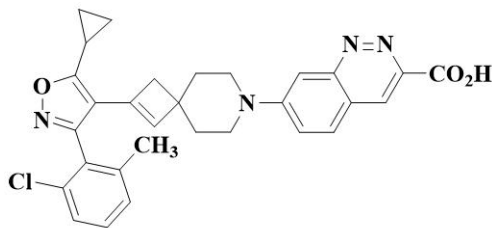
20

【0 2 7 6】

実施例 5 7

7 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸

【化 1 3 3】



(5 7)

30

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - クロロ - 6 - メチルベンズアルデヒドを用い、実施例 5 3 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 527.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.54 (s, 1H)、8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.86 - 7.77 (m, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.49 - 7.43 (m, 2H)、7.39 - 7.33 (m, 1H)、5.77 (s, 1H)、3.72 - 3.65 (m, 2H)、3.37 - 3.23 (m, 2H)、2.43 - 2.30 (m, 3H)、2.11 (s, 3H)、1.71 - 1.59 (m, 4H)、1.26 - 1.08 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 227 nM

40

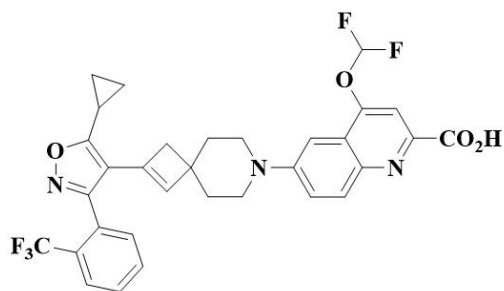
【0 2 7 7】

実施例 5 8

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

50

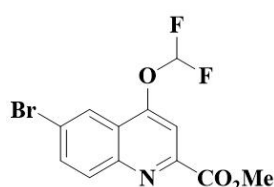
【化 1 3 4】



10

工程 1 . メチル 6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメトキシ)キノリン - 2 - カルボキシレート

【化 1 3 5】



20

【0 2 7 8】

Cs₂CO₃ (0.98 g、3.0ミリモル) の 0 での DMF (5 mL) 中の撹拌した懸濁液に、メチル 6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボキシレート (0.28 g、1.0ミリモル) およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (0.46 g、3.0ミリモル) を添加した。該反応混合物を 80 で加熱しながら 30 分間撹拌した。該反応混合物を室温に冷却した後、水 (25 mL) を添加し、得られた懸濁液を 1 時間撹拌した。固体を吸引濾過で集め、水 (2 x 5 mL) で洗浄した。真空下で一夜乾燥させた後、メチル 6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメトキシ)キノリン - 2 - カルボキシレート (0.28 g、0.81ミリモル、収率 81%) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 333.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.38 (d, J = 2.20 Hz, 1H)、8.16 (d, J = 9.02 Hz, 1H)、7.91 (dd, J = 2.20、9.24 Hz, 1H)、7.85 (t, J = 1.10 Hz, 1H)、6.61 - 7.17 (m, 1H)、4.09 (s, 3H)

30

【0 2 7 9】

実施例 58 . 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ)キノリン - 2 - カルボン酸

表記化合物は、エチル 7 - クロロシンノリン - 3 - カルボキシレート・HCl の代わりにメチル 6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメトキシ)キノリン - 2 - カルボキシレートを用い、実施例 54 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 612.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.95 (brd, J = 9.24 Hz, 1H)、7.77 - 7.84 (m, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.54 - 7.68 (m, 3H)、7.43 (brd, J = 6.60 Hz, 1H)、7.25 (brd, J = 2.20 Hz, 1H)、6.69 - 7.12 (m, 1H)、5.64 (s, 1H)、3.45 - 3.63 (m, 2H)、3.27 (ddd, J = 4.18、8.14、12.54 Hz, 2H)、2.37 (s, 2H)、2.15 (ddd, J = 3.30、5.01、8.42 Hz, 1H)、1.65 - 1.86 (m, 4H)、1.10 - 1.33 (m, 4H); FxR EC₅₀ = 2.3 nM

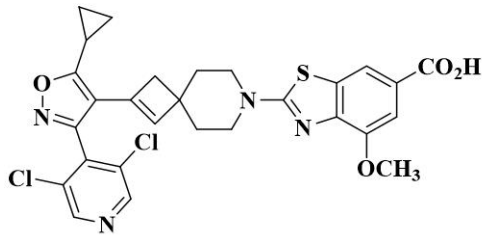
40

【0 2 8 0】

実施例 59

50

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサ
ゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキ
シベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸
【化 1 3 6】



10

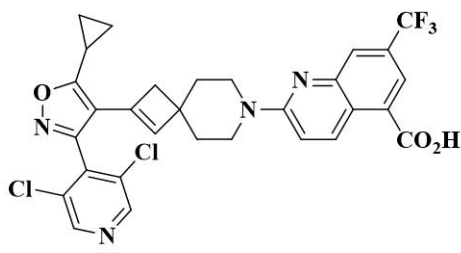
表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カル
ボキシレートの代わりにメチル 2 - ブロモ - 4 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6
- カルボキシレートを用い、実施例 4 7 を製造するための一般的方法 A において記載され
るように製造された。MS (ESI) m/z : 583.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (4
00 MHz, メタノール - d_4) 8.74 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 1.54$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.32$ Hz, 1H), 5.90 - 6.01 (m, 1H), 4
.01 (s, 3H), 3.72 - 3.88 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.25 - 2.40 (m, 1H), 1.78 (br d, $J = 4.18$ Hz, 4H),
1.12 - 1.37 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 4.1$ nM

20

【0281】

実施例 6 0

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサ
ゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 7 - (トリ
フルオロメチル)キノリン - 5 - カルボン酸
【化 1 3 7】

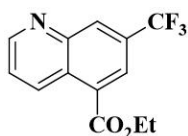


30

【0282】

工程 1 . エチル 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - カルボキシレート

【化 1 3 8】



40

3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸 (0.51 g, 2.5 ミリモル)、グリ
セロール (0.36 mL, 5.0 ミリモル)、および 3 - ニトロベンゼンスルホン酸ナトリ
ウム塩 (1.679 g, 7.46 ミリモル) の 75% H_2SO_4 (5.9 mL) 中溶液を 10
0 で 1.5 時間、次に 140 で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次に Et
OH (10 mL) を添加し、該反応混合物を 85 で一夜加熱した。該反応混合物を室温

50

に冷却し、3.3 gのNaOHと共に40 mLの氷水中に注いだ。1 M K_2HPO_4 を、該溶液がpH約7に達するまで、添加した。該溶液をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残渣を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー（0 - 100 % EtOAc / ヘキサン、Isco 24 g カラム）に付して精製し、エチル 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - カルボキシレートおよびエチル 5 - (トリフルオロメチル)キノリン - 7 - カルボキシレート（0.34 g、1.3 ミリモル、収率51 %）の混合物をベージュ色の固体として得た。

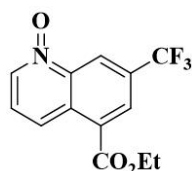
MS (ESI) m/z : 270.0 [M + H]⁺

【0283】

工程2. 5 - (エトキシカルボニル) - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン 1 - オキシド

10

【化139】



m - クロロペルオキシ安息香酸（0.2 g、0.87 ミリモル）をエチル 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - カルボキシレート（0.18 g、0.67 ミリモル）のジクロロメタン（5.1 mL）中溶液に少しずつ添加した。該反応物を室温で一夜攪拌した。溶媒の容量を約25 %まで減少させ、その粗反応混合物を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー（0 - 10 % MeOH / DCM、Isco 24 g カラム）に付して精製するために、 SiO_2 カラム上に直接ローディングし、5 - (エトキシカルボニル) - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン 1 - オキシド（0.20 g、0.68 ミリモル、収率100 %）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、 $CDCl_3$ ） 9.36（s, 1H）、8.97（d, J = 9.0 Hz, 1H）、8.64（d, J = 5.5 Hz, 1H）、8.53（d, J = 2.0 Hz, 1H）、7.53（dd, J = 9.1、6.1 Hz, 1H）、4.53（q, J = 7.3 Hz, 2H）、1.50（t, J = 7.2 Hz, 3H）；¹⁹F NMR（377 MHz、 $CDCl_3$ ） - 62.91（s）

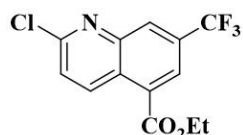
20

30

【0284】

工程3. エチル 2 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - カルボキシレート

【化140】



オキシ塩化リン（0.039 mL、0.42 ミリモル）を、つづいてDMF（0.014 mL、0.18 ミリモル）を5 - (エトキシカルボニル) - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン 1 - オキシド（0.1 g、0.35 ミリモル）の0 でのジクロロメタン（3.5 mL）中溶液に添加した。5 分後、該反応混合物を室温の状態とした。室温で30 時間攪拌した後、該粗反応混合物を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー（0 - 70 % EtOAc / ヘキサン、Isco 12 g カラム、生成物はおよそ20 % EtOAcで溶出した）に付して精製し、エチル 2 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 5 - カルボキシレートおよびエチル 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)キノリン - 7 - カルボキシレートの混合物を白色の固体として得た。該混合物を次の工程にて使用した。

40

【0285】

実施例60. 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 -

50

イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - カルボン酸

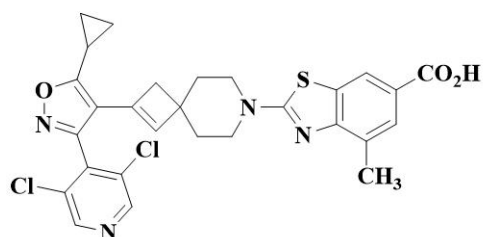
表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにエチル 2 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 5 - カルボキシレートを用い、実施例 47 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 615.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 9.06 (brd, $J=9.2$ Hz, 1H)、8.64 (s, 2H)、8.18 (brs, 1H)、8.15 (brs, 1H)、7.15 (brd, $J=9.6$ Hz, 1H)、5.86 (s, 1H)、4.07 - 3.83 (m, 2H)、3.66 - 3.49 (m, 2H)、2.45 (s, 2H)、2.30 - 2.12 (m, 1H)、1.73 (brs, 4H)、1.38 - 1.26 (m, 2H)、1.20 (brd, $J=7.9$ Hz, 2H); F X R $EC_{50}=7.2$ nM

【0286】

実施例 61

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【化141】



(61)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - ブロモ - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 47 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 566.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) 8.64 (s, 2H)、8.09 (d, $J=1.10$ Hz, 1H)、7.74 (d, $J=0.66$ Hz, 1H)、7.67 (s, 1H)、5.67 - 6.00 (m, 1H)、3.76 (s, 2H)、3.54 (brd, $J=8.36$ Hz, 2H)、2.49 (s, 3H)、2.45 (s, 2H)、2.25 (s, 1H)、2.00 (s, 1H)、1.64 - 1.89 (m, 4H)、1.05 - 1.44 (m, 5H); F X R $EC_{50}=7.2$ nM

【0287】

実施例 62

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [5,4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸

10

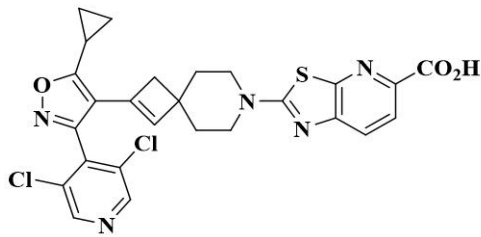
20

30

40

50

【化 1 4 2】

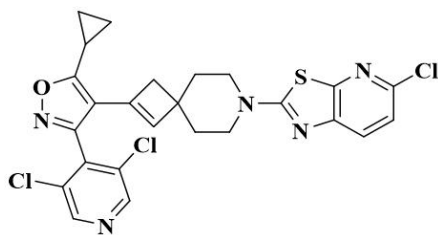


10

【 0 2 8 8】

工程 1 . 4 - (7 - (5 - クロロチアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール

【化 1 4 3】



20

5 - シクロプロピル - 3 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) イソキサゾール (1 5 0 m g 、 0 . 4 0 ミリモル) 、 2 - ブロモ - 5 - クロロチアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン (1 1 9 m g 、 0 . 4 8 ミリモル) 、 および炭酸セシウム (3 2 5 m g 、 1 . 0 ミリモル) の DMA (1 . 2 m L) 中懸濁液を 5 0 で 3 時間加熱した。その粗反応混合物を S i O₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン、 I s c o 4 0 g カラム) に付して直接精製し、4 - (7 - (5 - クロロチアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール (1 6 6 m g 、 0 . 2 9 ミリモル、収率 7 3 %) をガム状物として得た。MS (E S I) m / z : 5 4 3 . 9 [M + H]⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l₃) 8 . 6 3 (s , 2 H) 、 7 . 6 0 (d , J = 8 . 3 6 H z , 1 H) 、 7 . 1 9 (d , J = 8 . 3 6 H z , 1 H) 、 5 . 8 1 (s , 1 H) 、 3 . 7 3 (t d , J = 5 . 0 6 、 1 3 . 4 2 H z , 2 H) 、 3 . 4 9 (d d d , J = 4 . 6 2 、 8 . 0 3 、 1 3 . 0 9 H z , 2 H) 、 2 . 4 4 (s , 2 H) 、 2 . 1 0 - 2 . 2 5 (m , 1 H) 、 1 . 7 0 - 1 . 8 1 (m , 4 H) 、 1 . 1 3 - 1 . 3 6 (m , 4 H)

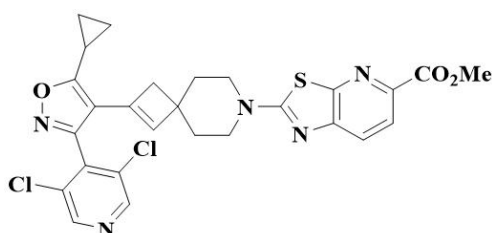
30

【 0 2 8 9】

工程 2 . メチル 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート

40

【化 1 4 4】



4 - (7 - (5 - クロロチアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ

50

[3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール (100 mg、0.18 ミリモル)、メタノール (5 mL、0.18 ミリモル)、1,3 - ビス (ジフェニルホスファニル) プロパン (9.1 mg、0.022 ミリモル)、パラジウム (II) アセテート (4.9 mg、0.022 ミリモル)、および炭酸カリウム (40.6 mg、0.29 ミリモル) の DMF (2.5 mL) 中混合物を、CO (48 psi) 下の圧力容器中にて 85 ° で 1 日にわたって加熱した。該混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固させた。残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶かし、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100 % EtOAc / ヘキサン、Isc o 40 g カラム) に付して精製し、メチル 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [5,4 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート を約 85 % の純度で得た。該材料をさらに精製することなく次の工程に用いた。MS (ESI) m/z : 568.0 [M + H]⁺

【 0290】

実施例 62 . 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [5,4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸

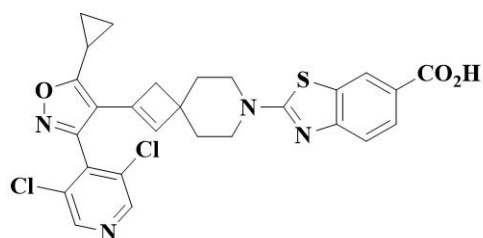
メチル 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [5,4 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート (20 mg、0.04 ミリモル) の 1 : 1 メタノール / THF (0.35 mL) 中溶液に、1 N NaOH (0.11 mL、0.11 ミリモル) を添加した。該反応混合物を 60 ° で 15 分間加熱した。その粗反応混合物を TFA で酸性にし、C - 18 逆相フラッシュクロマトグラフィー (A 中 10 - 100 % B、A = 10 : 90 : 0.1 MeCN : H₂O : TFA、B = 90 : 10 : 0.1 MeCN : H₂O : TFA、18 分間の線形勾配、Isc o 12 g C - 18 ゴールドカラム) に付して直接精製し、2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [5,4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (11 mg、0.019 ミリモル、収率 54 %) を赤色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 554.0 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.67 (s, 2H)、8.17 (d, J = 8.36 Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、5.74 - 5.95 (m, 1H)、3.75 - 3.98 (m, 2H)、3.48 - 3.69 (m, 2H)、2.48 (s, 2H)、2.11 - 2.26 (m, 1H)、1.82 (br t, J = 4.95 Hz, 4H)、1.14 - 1.51 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 24 nM

【 0291】

実施例 63

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【 化 145】



(63)

10

20

30

40

50

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにエチル 2 - クロロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 47 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 552.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) 8.67 (s, 2H)、8.31 (d, J = 1.54 Hz, 1H)、7.99 (dd, J = 1.76、8.58 Hz, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.46 (d, J = 8.58 Hz, 1H)、5.76 - 5.99 (m, 1H)、3.79 (brd, J = 13.64 Hz, 2H)、3.48 - 3.68 (m, 2H)、2.50 (s, 2H)、2.15 - 2.34 (m, 1H)、2.04 (s, 1H)、1.70 - 1.89 (m, 4H)、1.16 - 1.40 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 62 nM

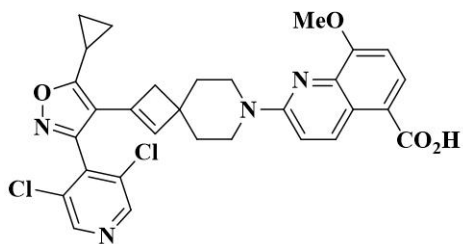
10

【0292】

実施例 64

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボン酸

【化146】



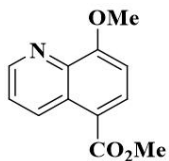
20

(64)

【0293】

工程 1 . メチル 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボキシレート

【化147】



30

3 - アミノ - 4 - メトキシ安息香酸 (3.3 g、19.7 ミリモル)、glycerol (2.9 mL、39.5 ミリモル)、および 3 - ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム (13.3 g、59.2 ミリモル) の 75% H₂SO₄ (47.0 mL) 中溶液を 100 °C で 2 時間、ついで 140 °C で 1 時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、ついで MeOH (40 mL) を添加し、該反応混合物を 60 °C に一夜加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、氷水中に注ぎ、12 M NH₄OH で塩基性にした。得られた混合物を EtOAc で抽出した。層を分離し、水層を EtOAc (2 x) でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。粗生成物を SiO₂ 上にドライローディングさせ、SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、メチル 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボキシレート (2.2 g、9.9 ミリモル、収率 50%) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 9.50 (dd, J = 8.8、1.7 Hz, 1H)、9.00 (dd, J = 3.9、1.7 Hz, 1H)、8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.59 (dd, J = 8.8、4.1 Hz, 1H)、7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.19 (s, 3H)、4.00 (s, 3H)

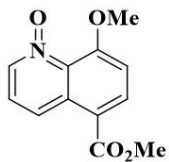
40

【0294】

工程 2 . 8 - メトキシ - 5 - (メトキシカルボニル) キノリン 1 - オキシド

50

【化 1 4 8】

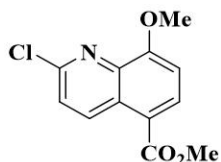


m - クロロペルオキシ安息香酸 (0.97 g、4.3 ミリモル) をメチル 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボキシレート (0.72 g、3.3 ミリモル) のジクロロメタン (25.5 mL) 中溶液に少しずつ添加した。該反応物を室温で一夜攪拌した。溶媒の容量を約 25 % まで減らし、該粗反応混合物を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 10 % MeOH / DCM 、 ISCO 40 g カラム) に付して精製するために、 SiO_2 カラム上に直接ローディングし、8 - メトキシ - 5 - (メトキシカルボニル) キノリン 1 - オキシド (0.6 g、2.6 ミリモル、収率 78 %) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 9.02 (dd, $J = 8.9$ 、1.0 Hz, 1H)、8.47 (dd, $J = 6.2$ 、1.1 Hz, 1H)、8.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.34 (dd, $J = 8.9$ 、6.1 Hz, 1H)、7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、4.11 (s, 3H)、3.99 (s, 3H)

【0 2 9 5】

工程 3 . メチル 2 - クロロ - 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボキシレート

【化 1 4 9】



オキシ塩化リン (0.29 mL、3.1 ミリモル) を、つづいて DMF (0.10 mL、1.3 ミリモル) を 8 - メトキシ - 5 - (メトキシカルボニル) キノリン 1 - オキシド (0.6 g、2.6 ミリモル) の 0 でのジクロロメタン (26 mL) 中溶液に添加した。5 分後、該反応混合物を室温の状態とした。24 時間後、粗反応混合物を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 85 % $\text{EtOAc} / \text{ヘキサン}$ 、つづいて 0 - 10 % DCM / MeOH 、 ISCO 40 g カラム) に付して精製し、メチル 2 - クロロ - 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボキシレート (0.58 g、2.3 ミリモル、収率 90 %) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)、8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)、7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)、4.07 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)

【0 2 9 6】

実施例 64 . 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボン酸

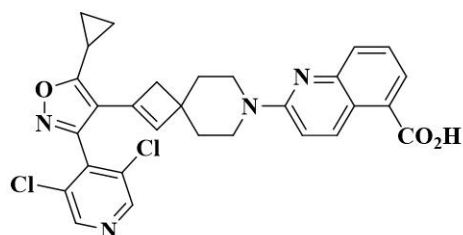
表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - クロロ - 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボキシレートを用い、実施例 47 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 577.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 9.16 (brd, $J = 9.6$ Hz, 1H)、8.61 (s, 2H)、8.08 (brd, $J = 8.3$ Hz, 1H)、7.09 (brd, $J = 9.5$ Hz, 1H)、6.92 (brd, $J = 8.2$ Hz, 1H)、5.85 (s, 1H)、4.06 (s, 3H)、4.02 - 3.83 (m, 2H)、3.71 (s, 1H)、3.62 - 3.47 (m, 2H)、2.41 (s, 2H)、2.26 - 2.11 (m, 1H)、1.73 (brs, 4H)、1.29 (brd, $J = 4.6$ Hz, 2H)、1.17 (brd, $J = 7.9$ Hz, 2H); FXR $\text{EC}_{50} = 49 \text{ nM}$

【 0 2 9 7 】

実施例 6 5

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 5 - カルボン酸

【 化 1 5 0 】



(6 5)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - クロロキノリン - 5 - カルボキシレートをを用い、実施例 4 7 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 547.2 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆)

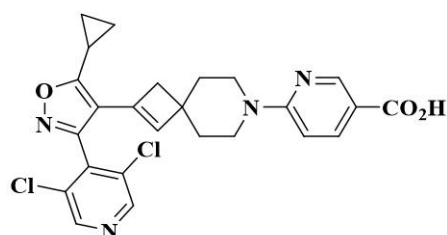
8.92 - 8.86 (m, 1H)、8.85 (s, 2H)、7.79 (brd, $J = 7.0$ Hz, 1H)、7.73 (brd, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.57 (brt, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.31 (brd, $J = 9.5$ Hz, 1H)、5.98 (s, 1H)、3.98 - 3.85 (m, 2H)、3.48 (brd, $J = 7.3$ Hz, 1H)、2.39 (brs, 3H)、1.59 (brs, 4H)、1.33 - 1.19 (m, 3H)、1.16 (brs, 2H); FXR EC₅₀ = 65 nM

【 0 2 9 8 】

実施例 6 6

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸

【 化 1 5 1 】



(6 6)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロニコチネートをを用い、実施例 4 7 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 497.1 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.88 (s, 2H)、8.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、7.89 (dd, $J = 9.2$ 、2.1 Hz, 1H)、6.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、5.98 (s, 1H)、3.93 - 3.74 (m, 2H)、2.44 - 2.30 (m, 3H)、1.56 (brs, 4H)、1.32 - 1.20 (m, 4H)、1.17 (brd, $J = 2.7$ Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 342 nM

【 0 2 9 9 】

実施例 6 7

10

20

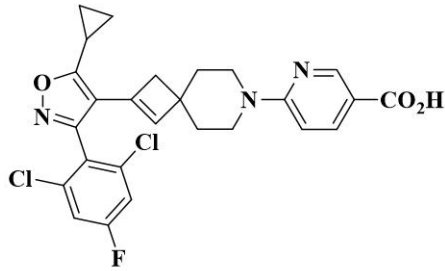
30

40

50

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸

【化 1 5 2】



(6 7)

10

表記化合物は、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドの代わりに2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 6 6 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.61 (s, 1H)、7.91 (brd, $J = 8.9$ Hz, 1H)、7.78 (brd, $J = 8.2$ Hz, 2H)、6.85 (brd, $J = 9.2$ Hz, 1H)、5.94 (s, 1H)、3.95 - 3.80 (m, 2H)、2.44 - 2.29 (m, 3H)、1.94 (s, 2H)、1.57 (brs, 4H)、1.29 - 1.18 (m, 2H)、1.17 (brs, 2H) さらなるシグナルは 1H NMRにおいて水シグナル抑制に起因して見られなかった。FXR $EC_{50} = 493$ nM

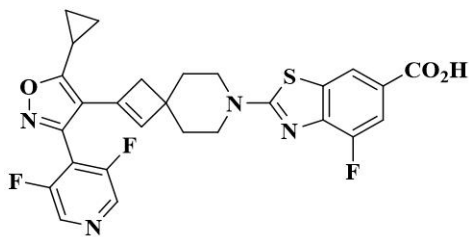
20

【0300】

実施例 6 8

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 1 5 3】



(6 8)

30

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに3,5 - ジフルオロイソニコチンアルデヒドを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 539.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.81 (s, 2H)、8.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)、7.59 (dd, $J = 1.5$ 、11.5 Hz, 1H)、6.15 (s, 1H)、3.88 - 3.40 (m, 4H)、2.51 (s, 2H)、2.40 - 2.28 (m, 1H)、1.70 (dd, $J = 4.7$ 、7.0 Hz, 4H)、1.30 - 1.06 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 442$ nM

40

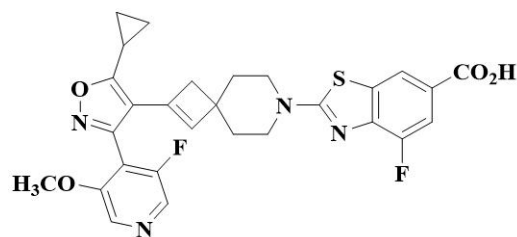
【0301】

実施例 6 9

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

50

【化 1 5 4】



(69)

10

表記化合物は、実施例 68 を製造する間に、1 個のフッ素を MeOH と置き換えることにより付加的な単離体として得られた。MS (ESI) m/z : 551.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) 8.40 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)、7.66 (dd, $J = 1.5$ 、11.6 Hz, 1H)、5.99 (s, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.84 (dt, $J = 4.9$ 、13.7 Hz, 2H)、3.61 (ddd, $J = 4.2$ 、8.2、13.0 Hz, 2H)、2.53 (s, 2H)、2.32 (tt, $J = 5.4$ 、8.0 Hz, 1H)、1.79 (dt, $J = 5.0$ 、10.2 Hz, 4H)、1.22 (ddd, $J = 2.5$ 、6.3、7.7 Hz, 4H); ^{19}F X R E C 5 0 = 730 nm

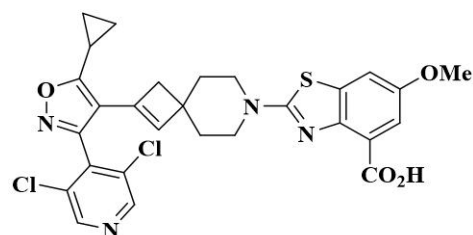
【0302】

20

実施例 70

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボン酸

【化 1 5 5】



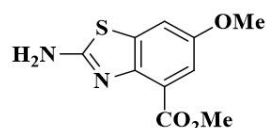
(70)

30

【0303】

工程 1. メチル 2 - アミノ - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボキシレート

【化 1 5 6】



40

メチル 2 - アミノ - 5 - メトキシベンゾエート (190 mg、1.0 ミリモル) をアセトニトリル (5.2 mL) に溶かした。チオシアン酸アンモニウム (120 mg、1.6 ミリモル) を加え、つづいて三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム (409 mg、1.0 ミリモル) を 3.5 時間後に添加し、該反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で、ついでブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。その粗材料を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100% EtOAc / ヘキサン、17 分間の勾配、Isco 12 g カラム) に付して精製し、メチル 2 - アミノ - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボキシレート (100 mg、0.42 ミ

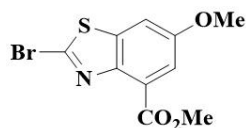
50

リモル、収率 40%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 7.51 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、7.35 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、5.89 (br s, 2H)、3.99 (s, 3H)、3.88 (s, 3H)

【0304】

工程 2. メチル 2 - ブロモ - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボキシレート

【化 157】



10

臭化銅 (II) (159 mg、0.71 ミリモル) および亜硝酸 tert - ブチル (85 μL 、0.71 ミリモル) を MeCN (1.7 mL) に溶かし、10 分間攪拌させた。メチル 2 - アミノ - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボキシレート (100 mg、0.42 ミリモル) を MeCN (2.5 mL) に溶かし、該銅溶液を添加した。2 時間後、該反応混合物を EtOAc で希釈し、1N HCl 、飽和 NaHCO_3 、ついでブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させてメチル 2 - ブロモ - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボキシレートを得た。該生成物はさらに精製することなく使用された。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 7.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、7.46 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、3.93 (s, 3H)

20

【0305】

実施例 70. 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボン酸

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりに 2 - ブロモ - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボン酸を用い、実施例 47 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 583.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.88 (s, 2H)、7.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、7.39 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、6.00 (s, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.73 - 3.62 (m, 2H)、3.56 - 3.45 (m, 2H)、2.43 (s, 2H)、2.36 (td, $J = 4.3, 8.5$ Hz, 1H)、1.70 (br t, $J = 6.2$ Hz, 4H)、1.28 - 1.13 (m, 4H); $\text{FXR EC}_{50} = 4400 \text{ nM}$

30

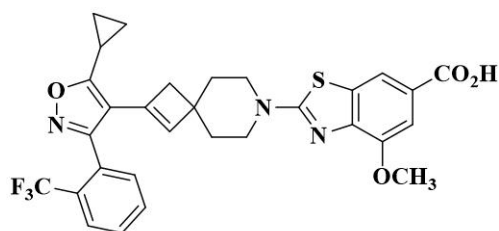
【0306】

実施例 71

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 158】

40



(71)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - ブロモ - 4 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6

50

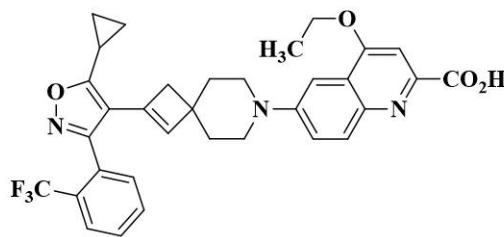
- カルボキシレートを用い、実施例 29 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 582.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) 7.98 (d, $J = 1.54$ Hz, 1H)、7.86 - 7.93 (m, 1H)、7.75 (brd, $J = 1.98$ Hz, 2H)、7.54 (d, $J = 1.54$ Hz, 1H)、7.48 - 7.53 (m, 1H)、5.74 (s, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.70 - 3.89 (m, 2H)、3.56 (brd, $J = 8.36$ Hz, 2H)、2.43 (s, 2H)、2.30 (s, 1H)、1.62 - 1.83 (m, 4H)、1.11 - 1.30 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 9.4$ nM

【0307】

実施例 72

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - エトキシキノリン - 2 - カルボン酸

【化159】



(72)

表記化合物は、エチル 7 - クロロキノリン - 3 - カルボキシレート・HCl の代わりにメチル 6 - ブロモ - 4 - エトキシキノリン - 2 - カルボキシレートを用い、実施例 54 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 590.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ -d)

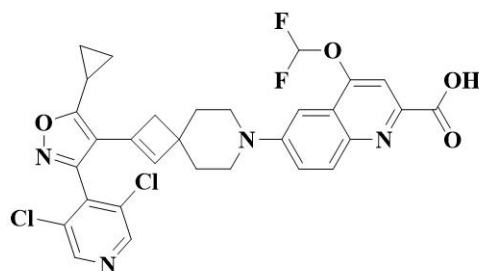
8.57 - 8.80 (m, 1H)、7.71 - 7.88 (m, 3H)、7.56 - 7.68 (m, 2H)、7.42 - 7.48 (m, 1H)、7.38 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H)、5.64 (s, 1H)、4.58 (d, $J = 7.04$ Hz, 2H)、3.47 - 3.70 (m, 2H)、3.33 (brdd, $J = 4.18$ 、9.02 Hz, 2H)、2.38 (s, 2H)、2.09 - 2.21 (m, 1H)、1.76 (brt, $J = 4.95$ Hz, 4H)、1.67 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H)、1.28 (dd, $J = 2.53$ 、4.95 Hz, 2H)、1.15 (dd, $J = 2.64$ 、8.36 Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 10$ nM

【0308】

実施例 73

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

【化160】



(73)

表記化合物は、2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドの代わりに 3,5 - ジクロ

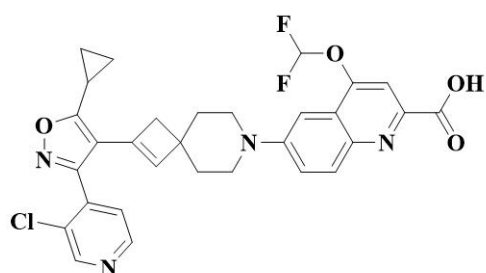
ロイソニコチンアルデヒドを用い、実施例 58 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 613.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) 8.63 (s, 2H)、7.95 (d, $J = 9.24$ Hz, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.59 (dd, $J = 2.75$ 、9.57 Hz, 1H)、7.28 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H)、6.90 (s, 1H)、5.83 (s, 1H)、3.44 - 3.64 (m, 2H)、3.29 (br s, 2H)、2.44 (s, 2H)、2.19 (ddd, $J = 3.30$ 、5.01、8.42 Hz, 1H)、1.68 - 1.93 (m, 5H)、1.31 - 1.37 (m, 2H)、1.18 (s, 2H); FXR $EC_{50} = 16$ nM

【0309】

実施例 74

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ)キノリン - 2 - カルボン酸

【化161】



(74)

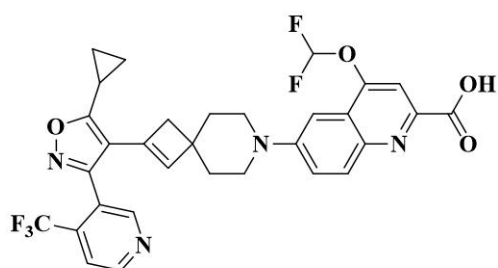
表記化合物は、実施例 73 を製造する際に副生成の単離体として得られた。MS (ESI) m/z : 579.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) 8.78 (s, 1H)、8.65 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H)、8.19 (d, $J = 9.63$ Hz, 1H)、7.95 (dd, $J = 2.48$ 、9.63 Hz, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.51 - 7.59 (m, 2H)、7.36 - 7.46 (m, 1H)、5.97 (s, 1H)、3.65 - 3.75 (m, 2H)、3.44 (ddd, $J = 3.71$ 、8.60、12.72 Hz, 2H)、2.55 (s, 2H)、2.29 - 2.37 (m, 1H)、1.77 - 1.89 (m, 4H)、1.17 - 1.27 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 38$ nM

【0310】

実施例 75

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ)キノリン - 2 - カルボン酸

【化162】



(75)

表記化合物は、2 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの代わりに 4 - (トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例 58 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 613.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) 8.94 - 8.82 (m, 1H)、8.1

10

20

30

40

50

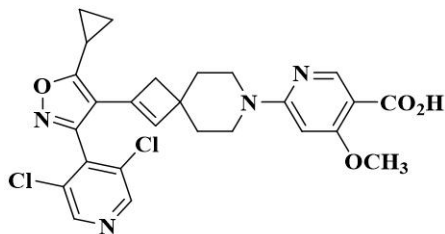
2 - 7.98 (m, 2H)、7.84 - 7.70 (m, 3H)、7.58 - 7.18 (m, 2H)、5.77 (s, 1H)、3.65 - 3.53 (m, 2H)、3.37 - 3.23 (m, 2H)、2.46 (s, 2H)、2.32 (tt, J = 5.5、8.0 Hz, 1H)、1.78 (dt, J = 4.9、10.3 Hz, 4H)、1.29 - 1.15 (m, 4H); F X R E C₅₀ = 35 nM

【0311】

実施例 76

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシニコチン酸

【化163】



(76)

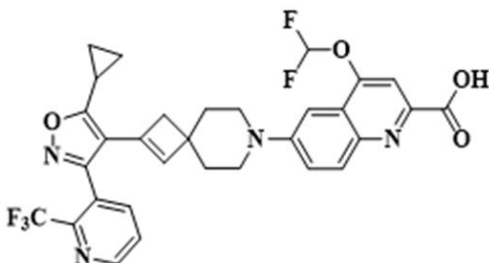
表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - クロロ - 4 - メトキシニコチネートを用い、実施例 47 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 527.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.83 (s, 2H)、8.32 (s, 1H)、6.33 (s, 1H)、5.94 (s, 1H)、3.83 - 3.70 (m, 6H)、3.48 - 3.36 (m, 2H)、2.40 - 2.31 (m, 3H)、1.57 (br s, 4H)、1.28 - 1.19 (m, 2H)、1.16 - 1.09 (m, 2H); F X R E C₅₀ = 2149 nM

【0312】

実施例 77

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

【化164】



表記化合物は、2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドの代わりに 2 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒドを用い、実施例 58 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 613.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) 9.02 - 8.93 (m, 1H)、8.77 (s, 1H)、8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.83 - 7.76 (m, 2H)、7.60 - 7.20 (m, 2H)、5.78 (s, 1H)、3.72 - 3.49 (m, 2H)、3.38 - 3.29 (m, 2H)、2.46 (s, 2H)、2.33 (tt, J = 5.6、7.9 Hz, 1H)、1.78 (dt, J = 4.8、10.

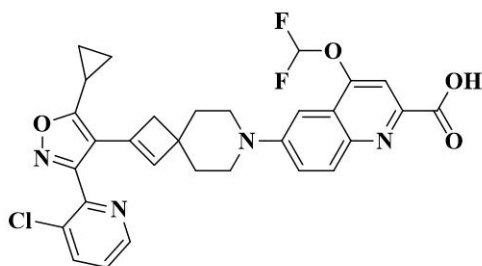
1 H z , 4 H) 、 1.35 - 1.10 (m , 4 H) ; F X R E C 5 0 = 68 n M

【 0313 】

実施例 78

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

【 化 165 】



(78)

10

表記化合物は、2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドの代わりに 3 - クロロピコリンアルデヒドを用い、実施例 58 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m / z : 579.1 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz 、メタノール - d₄) 8.65 (dd , J = 1.4 、 4.8 Hz , 1 H) 、 8.14 (d , J = 9.5 Hz , 1 H) 、 8.09 (dd , J = 1.4 、 8.3 Hz , 1 H) 、 7.89 - 7.85 (m , 2 H) 、 7.66 - 7.27 (m , 3 H) 、 5.89 (s , 1 H) 、 3.71 - 3.60 (m , 2 H) 、 3.44 - 3.34 (m , 2 H) 、 2.46 (s , 2 H) 、 2.34 (tt , J = 5.7 、 7.6 Hz , 1 H) 、 1.81 (dt , J = 4.5 、 9.5 Hz , 4 H) 、 1.23 (ddq , J = 2.4 、 5.1 、 7.3 Hz , 4 H) ; F X R E C 5 0 = 121 n M

20

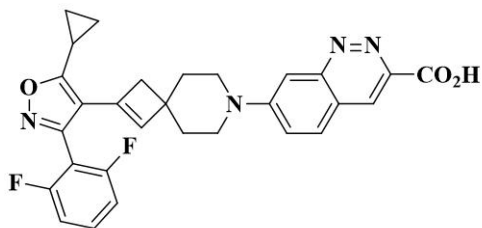
【 0314 】

実施例 79

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸

30

【 化 166 】



(79)

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに 2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 53 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m / z : 515.2 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz 、 DMSO - d₆) 8.56 (s , 1 H) 、 8.02 (d , J = 9.2 Hz , 1 H) 、 7.83 (d , J = 9.5 Hz , 1 H) 、 7.69 (ddd , J = 6.6 、 8.4 、 15.1 Hz , 1 H) 、 7.61 (s , 1 H) 、 7.33 (t , J = 8.0 Hz , 2 H) 、 6.00 (s , 1 H) 、 3.76 - 3.67 (m , 2 H) 、 2.48 (s , 2 H) 、 2.35 (td , J = 4.0 、 8.2 Hz , 1 H) 、 1.76 - 1.63 (m , 4 H) 、 1.18 (ddt , J = 2.7 、 5.4 、 25.3 Hz , 4 H) 、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった ; F X R E C 5 0 = 733 n M

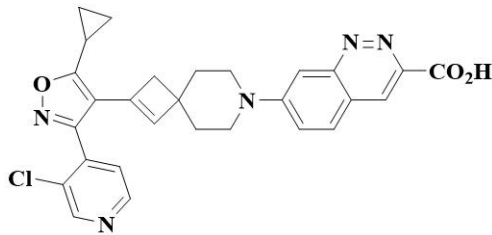
40

【 0315 】

50

実施例 80

7 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸
【化 1 6 7】



(80)

10

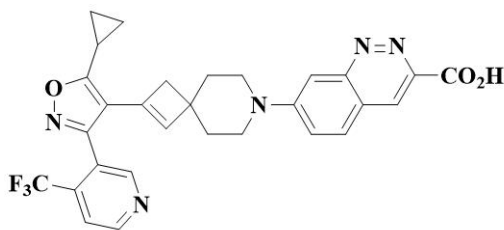
表記化合物は、実施例 55 を製造する間の副生成の単離体として、Pd 触媒のブッフバルトカップリング工程の間に 1 個の塩素を還元して得られた。MS (ESI) m/z : 514.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) 8.88 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.65 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H)、8.13 (d, $J = 9.63$ Hz, 1H)、8.00 (s, 2H)、7.55 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H)、7.26 (d, $J = 1.93$ Hz, 1H)、5.95 - 6.01 (m, 1H)、3.90 - 4.09 (m, 2H)、3.67 (br dd, $J = 5.36$ 、8.12 Hz, 2H)、3.02 (s, 2H)、2.34 (s, 1H)、1.85 (br s, 4H)、1.17 - 1.41 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 1360$ nM

20

【0316】

実施例 81

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸
【化 1 6 8】



(81)

30

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに 4-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例 53 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 548.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 9.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.02 - 7.94 (m, 2H)、7.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)、7.57 (s, 1H)、5.84 (s, 1H)、3.69 - 3.61 (m, 2H)、2.39 - 2.26 (m, 3H)、1.70 - 1.58 (m, 4H)、1.18 (dt, $J = 5.1$ 、38.7 Hz, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR $EC_{50} = 1540$ nM

40

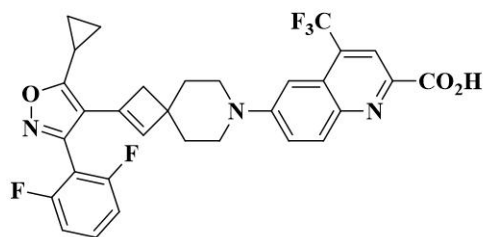
【0317】

実施例 82

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6-ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸

50

【化 1 6 9】



(82)

10

表記化合物は、エチル 7 - クロロシノリン - 3 - カルボキシレート・HCl の代わりにエチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボキシレートを用い、実施例 79 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 582.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.69 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.24 - 1.12 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 356 nM

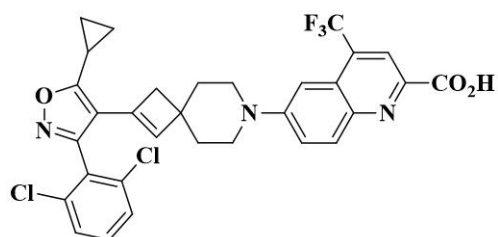
20

【0318】

実施例 83

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸

【化 1 7 0】



(83)

30

表記化合物は、2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに2,6 - ジクロロベンズアルデヒドを用い、実施例 82 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 614.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.22 (brs, 1H), 8.09 (brs, 1H), 7.79 (brd, $J = 8.85$ Hz, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 2H), 7.49 - 7.62 (m, 2H), 7.06 (brs, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.55 (brs, 1H), 3.31 - 3.51 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (brs, 4H), 1.17 - 1.25 (m, 2H), 1.13 (brs, 2H); FXR EC₅₀ = 38 nM

40

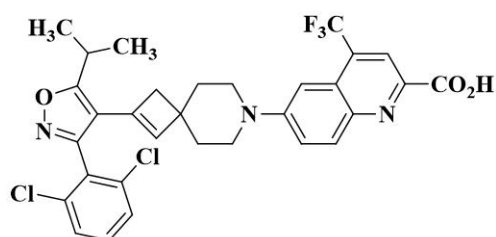
【0319】

実施例 84

6 - (2 - (3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸

50

【化 1 7 1】



(84)

10

表記化合物は、シクロプロピルアセチレンの代わりにイソプロピルアセチレンを用い、実施例 8 3 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 612.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.46 - 8.30 (m, 1H)、8.06 - 7.95 (m, 1H)、7.56 (td, J = 4.1, 2.6 Hz, 1H)、7.44 - 7.36 (m, 2H)、7.35 - 7.29 (m, 1H)、7.23 - 7.17 (m, 1H)、5.77 (s, 1H)、3.61 - 3.46 (m, 2H)、3.40 - 3.19 (m, 4H)、2.33 (brs, 3H)、1.43 (d, J = 6.9 Hz, 8H)、1.26 (s, 1H); FXR EC₅₀ = 127 nM

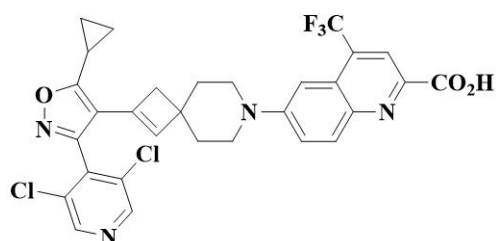
【0 3 2 0】

実施例 8 5

20

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸

【化 1 7 2】



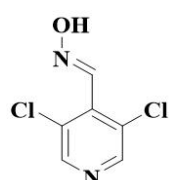
(85)

30

【0 3 2 1】

工程 1. 3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドオキシム

【化 1 7 3】



40

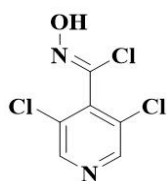
ヒドロキシルアミン塩酸塩 (11.8 g、170 ミリモル) を 3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒド (20 g、114 ミリモル) の室温でのピリジン (50 mL) 中溶液に添加した。10 分後、該反応混合物を真空下で濃縮し、過剰なピリジンを除去した。固体を吸引濾過で集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドオキシム (21.7 g、114 ミリモル、収率 100%) を白色の固体として得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.32 (s, 1H)、8.71 (s, 2H)、8.28 (s, 1H)

【0 3 2 2】

50

工程 2 . 3,5 - ジクロロ - N - ヒドロキシイソニコチンイミドイルクロリド

【化 1 7 4】



3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドオキシム (2 1 . 7 g 、 1 1 4 ミリモル) を D M F (1 1 4 m L) に懸濁させた。N - クロロスクシンイミド (1 6 . 7 g 、 1 2 5 ミリモル) を 3 回に分けて添加し、透明な黄色の溶液を得た。3 時間攪拌した後、該反応混合物を氷上に注ぎ、E t ₂ O で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、水層を合わせ、E t ₂ O で逆抽出した。有機液を合わせ、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を S i O ₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 6 0 % E t O A c / ヘキサン、I S C O 1 2 0 g カラム) に付して精製し、3,5 - ジクロロ - N - ヒドロキシイソニコチンイミドイルクロリド (2 4 . 8 g 、 1 1 0 ミリモル、収率 9 7 %) をオフホワイト色の結晶として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 7 2 (s , 1 H) 、 8 . 6 2 (s , 2 H)

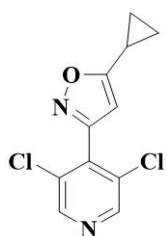
10

【 0 3 2 3】

工程 3 . 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール

20

【化 1 7 5】



エチニルシクロプロパン (1 2 . 1 m L 、 1 4 3 ミリモル) を、つづいて E t ₃ N (1 8 . 4 m L 、 1 3 2 ミリモル) を 3,5 - ジクロロ - N - ヒドロキシイソニコチンイミドイルクロリド (2 4 . 8 g 、 1 1 0 ミリモル) の室温での D C M (4 4 0 m L) 中溶液に添加した。室温で一晩攪拌した後、該反応混合物を真空下で濃縮乾固させ、次に E t O A c / 水に溶かした。有機層をブラインで洗浄し、水層を合わせ、E t O A c で逆抽出した。有機層を合わせ、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール (2 7 . 3 g 、 1 0 7 ミリモル、収率 9 7 %) を黄色の固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 6 3 (s , 2 H) 、 6 . 0 9 (s , 1 H) 、 2 . 2 4 - 2 . 1 1 (m , 1 H) 、 1 . 2 3 - 1 . 0 7 (m , 4 H)

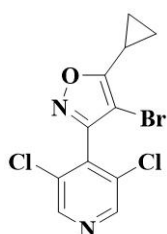
30

【 0 3 2 4】

工程 4 . 4 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール

40

【化 1 7 6】



50

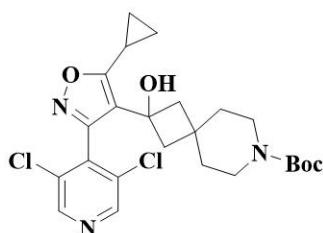
N - ブロモスクシンイミド (24.8 g、139ミリモル) を5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール (27.3 g、107ミリモル) の室温でのDMF (143 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を室温で週末の期間撹拌した。該反応混合物を氷上に注ぎ、Et₂Oで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、水層をEt₂Oで逆抽出した。有機抽出液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して黄色の固体を得た。残渣をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 30% EtOAc / ヘキサン、ISCO 220 gカラム) に付して精製し、4 - プロモ - 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール (29.0 g、74.9ミリモル、収率81%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.65 (s, 2H)、2.19 (tt, J = 8.4、5.1 Hz, 1H)、1.36 - 1.28 (m, 2H)、1.25 - 1.17 (m, 2H)

10

【0325】

工程5 . tert - ブチル 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート

【化177】



20

n - ブチルリチウム (22.5 mL、56.1ミリモル) を4 - プロモ - 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール (15 g、44.9ミリモル) の - 78 °C でのTHF (150 mL) 中溶液にゆっくりと (約30分間のスパンで) 添加した。10分後、tert - ブチル 2 - オキソ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート (10.8 g、44.9ミリモル) をTHF (8 mL) の溶液として、冷却した撹拌混合物にゆっくりと添加した。2.5時間後、該反応物を15 mLの飽和NH₄Cl水溶液をゆっくりと添加することでクエンチさせた。該混合物をEtOAcで希釈し、有機層をブラインで洗浄した。水層を合わせ、EtOAcでさらに抽出し、有機抽出液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して橙色の固体の残渣を得た。該残渣をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100% EtOAc / DCM、ISCO 220 gカラム、生成物が広範な低ピークとして溶出した) に付して精製し、tert - ブチル 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート (6.6 g、13.4ミリモル、収率30%) を黄褐色の泡沫体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.65 (s, 2H)、3.34 - 3.25 (m, 2H)、3.24 - 3.17 (m, 2H)、2.25 - 2.11 (m, 4H)、2.09 (s, 1H)、1.78 - 1.65 (m, 2H)、1.49 - 1.42 (m, 1H)、1.42 - 1.35 (m, 2H)、1.34 - 1.28 (m, 2H)、1.22 - 1.11 (m, 2H)

30

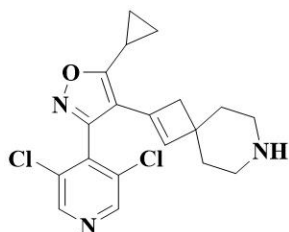
40

【0326】

工程6 . 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) イソキサゾール

50

【化 1 7 8】

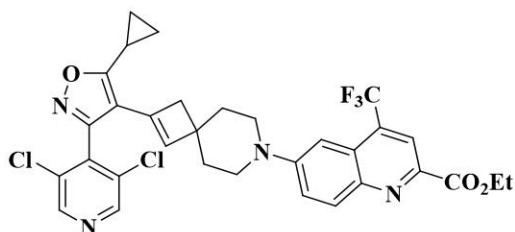


トリフルオロ酢酸 (5.8 mL、76 ミリモル) を tert - ブチル 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート (3.8 g、7.6 ミリモル) 含有のフラスコに加えた。3 時間後、該反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を EtOAc に溶かし、K₂CO₃ 飽和水溶液で塩基性にした。有機層をブラインで洗浄し、水層を合わせ、EtOAc で逆抽出した。有機抽出液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) イソキサゾールを黄褐色の泡沫体として得、それをさらに精製することなく使用した。

【0327】

工程 7. エチル 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート

【化 1 7 9】



5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) イソキサゾール (2.0 g、5.3 ミリモル)、エチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート (1.9 g、6.4 ミリモル) および Cs₂CO₃ (3.5 g、10.6 ミリモル) のジオキサン (35 mL) 中のスラリーを、該攪拌混合物に N₂ を 10 分間吹き込むことで、脱気処理に付した。クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジイソプロポキシ - 1,1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1,1' - ビフェニル)] パラジウム (II) (RuPhos - Pd - G2) (0.20 g、0.27 ミリモル) を添加し、該反応容器を密封し、70 °C で加熱した。一夜加熱した後、反応混合物を EtOAc で希釈し、セライトを通して濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100 % EtOAc / ヘキサン、ISCO 80 g カラム) に付して精製し、エチル 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート (1.2 g、1.8 ミリモル、収率 34 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.64 (s, 2H)、8.36 (s, 1H)、8.20 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.60 (dd, J = 9.5、2.6 Hz, 1H)、7.22 (s, 1H)、5.84 (s, 1H)、4.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、3.63 - 3.53 (m, 2H)、3.32 (ddd, J = 12.8、8.5、3.9 Hz, 2H)、2.45 (s, 2H)、2.20 (tt, J = 8.4、5.1 Hz, 1H)、1.89 - 1.72 (m, 4H)、1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.36 - 1.29 (m, 2H)、1.24 - 1.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (

377 MHz、CDCl₃) - 62.65 (s, 3F)

【0328】

実施例85. 6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸

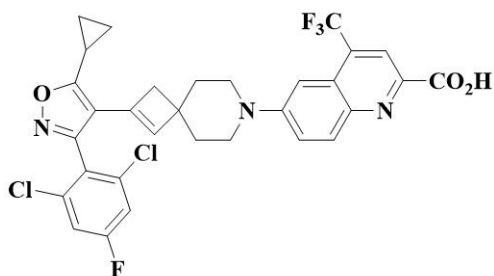
エチル 6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボキシレート(1.2 g、1.8ミリモル)をTHF(12 mL)、水(4.8 mL)、およびMeOH(1.2 mL)に溶かし、次に水酸化リチウム(0.43 g、18.0ミリモル)を該混合物に添加した。該反応物を密封し、50 に加熱した。30分間加熱した後、粗反応混合物をC-18逆相フラッシュクロマトグラフィー(A中10-100% B、A=10:90:0.1 MeCN:H₂O:TFA、B=90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA、18分間の線形勾配、Isco 100 g C-18ゴールドカラム)に付して精製するために、セライト上にローディングした。所望のフラクションを合わせ、濃縮して6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸、実施例85(1.0 g、1.6ミリモル、収率89%)を赤色の固体として得た。MS(ESI)m/z: 615.1 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.66 (s, 2H)、8.45 (s, 1H)、8.06 (d, J=9.5 Hz, 1H)、7.65 (dd, J=9.7、2.6 Hz, 1H)、7.27-7.24 (m, 1H)、5.86 (s, 1H)、3.65-3.58 (m, 2H)、3.41-3.32 (m, 2H)、2.47 (s, 2H)、2.25-2.16 (m, 1H)、1.89-1.76 (m, 4H)、1.37-1.31 (m, 2H)、1.25-1.17 (m, 2H); ¹⁹F NMR(377 MHz、CDCl₃) -62.85 (s, 3F); FXR EC₅₀=53 nM; マウス・インピボ(3 mg/kg、6時間後): Cyp7a1=-94%、Fgf15=+19x

【0329】

実施例86

6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸

【化180】



(86)

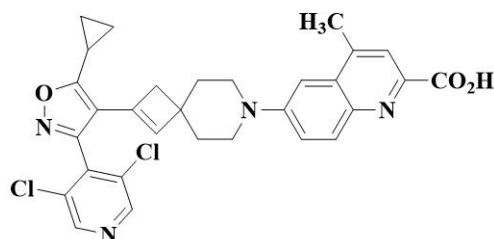
表記化合物は、2,6-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに2,6-ジクロロ-4-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例82を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS(ESI)m/z: 632.2 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.21 (s, 1H)、8.08 (brd, J=9.5 Hz, 1H)、7.88 (brd, J=8.5 Hz, 1H)、7.77 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.08 (brs, 1H)、5.94 (s, 1H)、3.91 (s, 1H)、3.70-3.56 (m, 2H)、3.36-3.23 (m, 3H)、2.40 (s, 1H)、2.38-2.28 (m, 1H)、1.76-1.60 (m, 4H)、1.28-1.18 (m, 2H)、1.16 (brd, J=2.7 Hz, 2H); FXR EC₅₀=68 nM

【 0 3 3 0 】

実施例 8 7

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メチルキノリン - 2 - カルボン酸

【 化 1 8 1 】



(8 7)

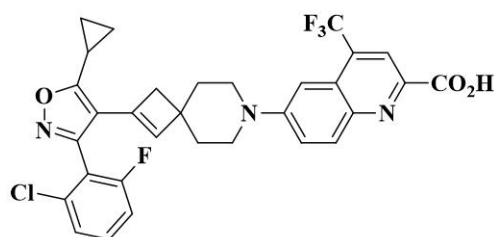
表記化合物は、実施例 8 5 を製造するために記載されるように、エチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート代わりにエチル 6 - ブロモ - 4 - メチルキノリン - 2 - カルボキシレートを用いて製造された。MS (ESI) m/z : 561.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.63 (s, 2H), 7.90 - 8.14 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 5.79 - 5.91 (m, 1H), 3.45 - 3.61 (m, 2H), 3.27 (dd, $J = 3.74, 8.58, 12.54$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.78 - 2.03 (m, 4H), 1.27 - 1.39 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 76$ nM

【 0 3 3 1 】

実施例 8 8

6 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸

【 化 1 8 2 】



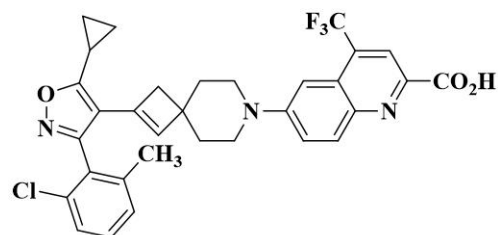
(8 8)

表記化合物は、2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに2 - クロロ - 6 - フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 8 2 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 597.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 6.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.32 (td, $J = 4.3, 8.5$ Hz, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 4H), 1.26 - 1.09 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 150$ nM

【 0 3 3 2 】

実施例 89

6 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸
【化 183】



(89)

10

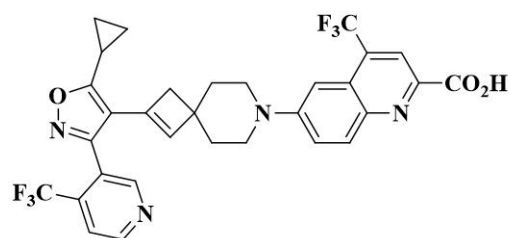
表記化合物は、2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに2 - クロロ - 6 - メチルベンズアルデヒドを用い、実施例 82 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 594.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.6, 9.5$ Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 2.9, 5.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74 - 1.59 (m, 4H), 1.25 - 1.10 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 202$ nM

20

【0333】

実施例 90

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸
【化 184】



(90)

30

表記化合物は、2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに4 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒドを用い、実施例 82 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 615.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 4H), 1.28 - 1.11 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 195$ nM

40

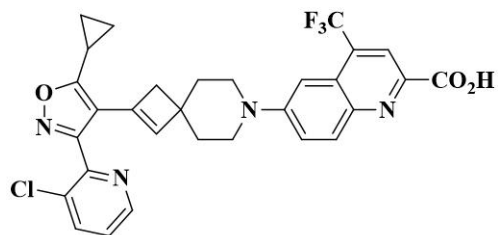
【0334】

実施例 91

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール

50

ル - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフル
オロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸
【化 1 8 5】



(9 1)

10

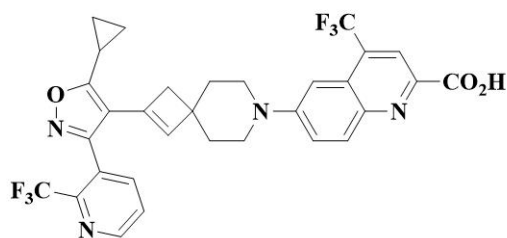
表記化合物は、2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに3 - クロロピコリンアル
デヒドを用い、実施例 8 2 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造
された。MS (ESI) m/z : 581.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、
DMSO - d_6) 8.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.1
5 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、8.07 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、7.86 (b
r d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、7.63 (dd, $J = 8.2$ 、4.6 Hz, 1H)、7.07
(br s, 1H)、5.89 (s, 1H)、3.70 - 3.52 (m, 1H)、3.31 (br
t, $J = 8.9$ Hz, 1H)、2.42 - 2.27 (m, 3H)、1.75 - 1.57 (m, 4
H)、1.27 - 1.17 (m, 2H)、1.14 (br d, $J = 2.7$ Hz, 2H); F X R
EC₅₀ = 219 nM

20

【0335】

実施例 9 2

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イ
ル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル)
- 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸
【化 1 8 6】



(9 2)

30

表記化合物は、2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメチ
ル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例 8 2 を製造するための一般的方法 B において記載
されるように製造された。MS (ESI) m/z : 615.3 $[M+H]^+$; 1H NMR
(500 MHz、DMSO - d_6) 8.93 (dd, $J = 1.5$ 、4.8 Hz, 1H)、
8.24 (s, 1H)、8.20 - 8.13 (m, 1H)、8.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1
H)、7.89 (dd, $J = 4.7$ 、7.9 Hz, 1H)、7.83 - 7.72 (m, 1H)、
7.06 (s, 1H)、5.83 (s, 1H)、3.56 - 3.48 (m, 2H)、3.26 -
3.17 (m, 2H)、2.40 - 2.29 (m, 3H)、1.65 (ddd, $J = 6.0$ 、1
1.1、18.2 Hz, 4H)、1.27 - 1.08 (m, 4H); F X R EC₅₀ = 253
nM

40

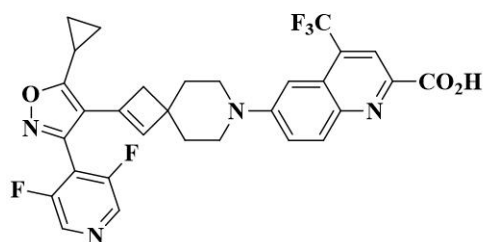
【0336】

実施例 9 3

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジフルオロピリジン - 4 - イル)イソキ

50

サゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸
【化 1 8 7】



(93)

10

表記化合物は、2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに3,5 - ジフルオロイソニコチンアルデヒドを用い、実施例 8 2 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 583.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.80 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.6, 9.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.72 (q, $J = 4.9, 5.4$ Hz, 4H), 1.27 - 1.10 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 511 nM

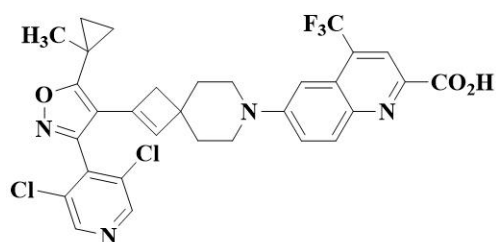
20

【0337】

実施例 9 4

6 - (2 - (3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 5 - (1 - メチルシクロプロピル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸

【化 1 8 8】



(94)

30

表記化合物は、実施例 8 5 を製造するために記載されるように、シクロプロピルアセチレンの代わりに1 - エチニル - 1 - メチルシクロプロパンを用いて製造された。MS (ESI) m/z : 629.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.87 (s, 2H), 8.22 (brs, 1H), 8.08 (brd, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.85 (brd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 1.18 (brt, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.08 (brs, 2H), 0.99 (brs, 2H); FXR EC₅₀ = 507 nM

40

【0338】

実施例 9 5

6 - (2 - (3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸

50

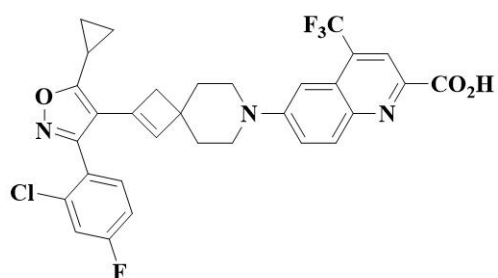
Cc1c(C)c2nc3c(c1O2)c(Cl)cn3C4=C(C5=CC6=C(C(=O)O)N=CC=C6C(F)(F)F)CCN5C

10

【 0 3 3 9 】

20

【化 1 9 0】



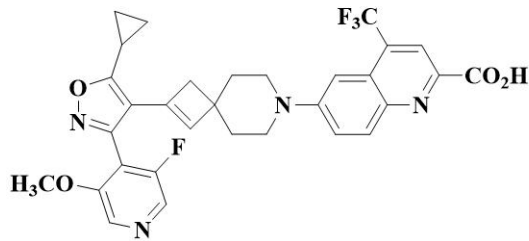
30

【 0 3 4 0 】

40

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 4 - イ
ル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル)
- 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸

【化 1 9 1】



(97)

10

表記化合物は、実施例 9 3 を製造する間のさらなる単離体として、加水分解工程の間に 1 個のフッ素を MeOH と置き換えることで得られた。MS (ESI) m/z : 595.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) 8.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、8.34 (t, J = 3.2 Hz, 2H)、8.18 (br s, 1H)、7.86 - 7.77 (m, 1H)、7.25 (s, 1H)、5.98 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、3.99 (s, 3H)、3.72 - 3.62 (m, 2H)、3.45 - 3.36 (m, 2H)、2.52 (s, 2H)、2.37 - 2.28 (m, 1H)、1.88 - 1.72 (m, 4H)、1.21 (q, J = 3.5、6.1 Hz, 4H); FXR EC₅₀ = 1940 nM

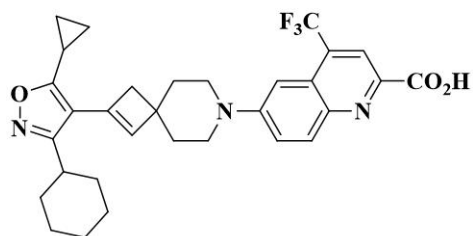
【0341】

実施例 9 8

20

6 - (2 - (3 - シクロヘキシル - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸

【化 1 9 2】



(98)

30

表記化合物は、2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドの代わりにシクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例 8 2 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 552.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.23 (s, 1H)、8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、7.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H)、7.13 (s, 1H)、6.41 (s, 1H)、3.76 - 3.65 (m, 2H)、2.78 - 2.67 (m, 3H)、2.21 (dq, J = 5.3、8.6 Hz, 1H)、1.97 - 1.22 (m, 8H)、1.47 - 1.19 (m, 6H)、1.12 - 0.94 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 1720 nM

【0342】

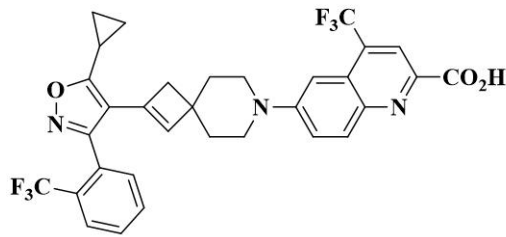
実施例 9 9

40

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸

50

【化 1 9 3】



(99)

10

表記化合物は、2,6-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例82を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 614.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) 8.33 (s, 1H)、8.13 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H)、7.89 (d, $J = 7.15$ Hz, 1H)、7.68 - 7.81 (m, 3H)、7.51 (d, $J = 7.15$ Hz, 1H)、7.21 (brs, 1H)、5.67 - 5.86 (m, 1H)、3.60 (brs, 2H)、3.36 (brd, $J = 3.58$ Hz, 2H)、2.42 (s, 2H)、2.31 (s, 1H)、1.66 - 1.94 (m, 4H)、1.11 - 1.40 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 92 nM

【0343】

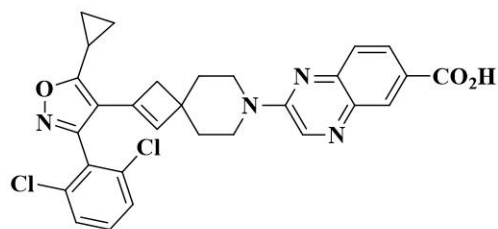
20

一般的方法D

実施例100

2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノキサリン-6-カルボン酸

【化 1 9 4】



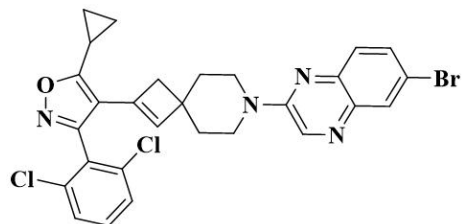
(100)

30

【0344】

工程1. 4-(7-(6-ブロモキノキサリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-2-イル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール

【化 1 9 5】



40

5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-2-イル)イソキサゾール (25 mg、0.07ミリモル、一般的方法Aにおいて記載される合成物)、6-ブロモ-2-クロロキノキサリン (19.5 mg、0.08ミリモル) および CS_2CO_3 (43.4 mg、0.13ミリモル) のジオキサン (0.3 mL) 中のスラリーを、窒素を該混合物に5分間吹き込むことで、脱気処理に付した

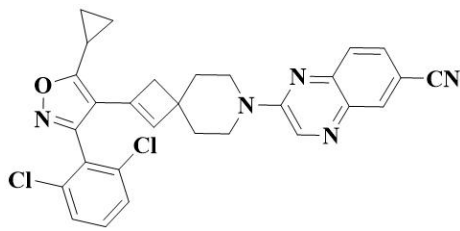
50

。クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(RuPhos-Pd-G2)(2.59mg、3.33マイクロモル)を添加し、該反応混合物を密封し、90 で6時間加熱した。該粗反応混合物をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー(0-100%EtOAc/ヘキサン、Isco 12gカラム)に付して直接精製し、4-(7-(6-ブromoキノキサリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-2-イル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール(26mg、0.04ミリモル、収率64%)をガム状物として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.57(s, 1H)、8.03(d, J=2.2Hz, 1H)、7.64(dd, J=8.8、2.2Hz, 1H)、7.53(d, J=8.8Hz, 1H)、7.46-7.42(m, 2H)、7.40-7.34(m, 1H)、5.80(s, 1H)、3.94(dt, J=13.5、5.1Hz, 2H)、3.66-3.50(m, 2H)、2.44(s, 2H)、2.21(tt, J=8.4、5.1Hz, 1H)、1.76(t, J=5.6Hz, 4H)、1.36-1.30(m, 2H)、1.22-1.15(m, 2H)【0345】

10

工程2. 2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノキサリン-6-カルボニトリル
【化196】

20



4-(7-(6-ブromoキノキサリン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-2-イル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール(20mg、0.03ミリモル)、Xantphos(4.0mg、6.9マイクロモル)、Pd₂(dba)₃(6.3mg、6.9マイクロモル)、およびシアン化亜鉛(4.0mg、0.03ミリモル)を含有するマイクロ波バイアルを窒素で3回パージし、無水DMF(0.5mL)を添加した。該反応混合物をマイクロ波照射下で110 で1.5時間加熱した。該反応混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、ブライン(10mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。該粗生成物をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー(0-100%EtOAc/ヘキサン、Isco 12gカラム)に付して精製し、2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノキサリン-6-カルボニトリル(11.5mg、0.02ミリモル、収率60%)をガム状物として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.65(s, 1H)、8.19(d, J=1.8Hz, 1H)、7.74-7.68(m, 1H)、7.67-7.62(m, 1H)、7.48-7.42(m, 2H)、7.40-7.34(m, 1H)、5.79(s, 1H)、4.02(dt, J=13.5、5.0Hz, 2H)、3.68-3.59(m, 2H)、2.46(s, 2H)、2.20(tt, J=8.4、5.1Hz, 1H)、1.77(t, J=5.6Hz, 4H)、1.37-1.31(m, 2H)、1.24-1.15(m, 2H)

30

40

【0346】

実施例100. 2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノキサリン-6-カルボン酸

2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-

50

4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニトリル (11.5 mg、0.02 ミリモル) の EtOH (72.5 μ L) 中溶液に、NaOH (21.8 μ L、0.11 ミリモル) を添加した。該反応混合物を密封し、90 で 2 時間加熱した。該粗反応混合物を C - 18 逆相フラッシュクロマトグラフィー (A 中 10 - 100 % B、A = 10 : 90 : 0.1 MeCN : H₂O : TFA、B = 90 : 10 : 0.1 MeCN : H₂O : TFA、18 分間の線形勾配、Isco 24 g C - 18 ゴールドカラム) に付して精製した。所望のフラクションを合わせ、濃縮して 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノキサリン - 6 - カルボン酸 (9.6 mg、0.017 ミリモル、収率 79 %) を黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 546.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) 8.69 (s, 1H)、8.44 (d, J = 1.98 Hz, 1H)、8.11 (dd, J = 1.87、8.69 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 8.58 Hz, 1H)、7.37 - 7.52 (m, 3H)、5.80 (s, 1H)、4.03 (td, J = 4.98、13.59 Hz, 2H)、3.52 - 3.73 (m, 2H)、2.43 (s, 2H)、2.18 - 2.32 (m, 1H)、1.72 (brt, J = 5.50 Hz, 4H)、1.07 - 1.40 (m, 6H); FXR EC₅₀ = 33 nM

10

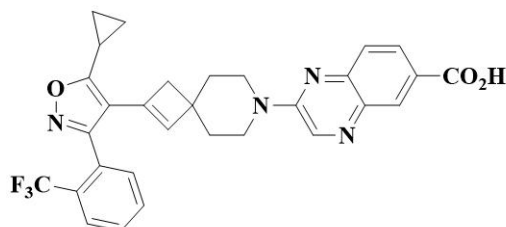
【0347】

実施例 101

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノキサリン - 6 - カルボン酸

20

【化197】



(101)

30

表記化合物は、実施例 100 を製造するために記載されるように、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドを用いて製造された。MS (ESI) m/z : 547.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) 8.81 - 8.91 (m, 1H)、8.50 (d, J = 1.76 Hz, 1H)、8.20 (dd, J = 1.98、8.80 Hz, 1H)、7.85 - 7.99 (m, 1H)、7.71 - 7.80 (m, 2H)、7.68 (d, J = 8.80 Hz, 1H)、7.46 - 7.57 (m, 1H)、5.75 (s, 1H)、3.96 - 4.35 (m, 2H)、3.60 - 3.89 (m, 2H)、2.46 (s, 1H)、2.31 (s, 1H)、1.63 - 1.90 (m, 4H)、1.10 - 1.44 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 17 nM

40

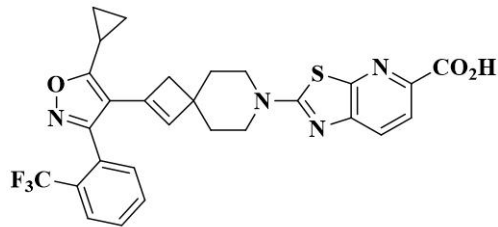
【0348】

実施例 102

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [5,4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸

50

【化 198】



(102)

表記化合物は、実施例 62 を製造するために記載されるように、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドの代わりに 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドを用いて製造された。MS (ESI) m/z : 553.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.15 (brd, $J = 8.25$ Hz, 1H)、7.83 (brd, $J = 7.43$ Hz, 1H)、7.76 (brd, $J = 8.25$ Hz, 1H)、7.62 - 7.73 (m, 2H)、7.46 (brd, $J = 6.60$ Hz, 1H)、5.57 - 5.82 (m, 1H)、3.78 (brd, $J = 11.55$ Hz, 2H)、3.46 - 3.65 (m, 2H)、2.42 (s, 2H)、2.15 (brd, $J = 4.68$ Hz, 1H)、1.24 - 1.38 (m, 4H)、1.18 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 18$ nM

10

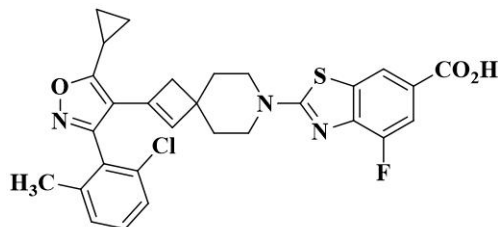
【0349】

実施例 103

2 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

20

【化 199】



(103)

30

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに 2 - クロロ - 6 - メチルベンズアルデヒドを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 549.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8.21 (s, 1H)、7.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)、7.48 - 7.42 (m, 2H)、7.40 - 7.33 (m, 1H)、5.80 (s, 1H)、3.78 - 3.69 (m, 2H)、3.53 - 3.45 (m, 2H)、2.43 - 2.29 (m, 3H)、2.12 (s, 3H)、1.66 (brs, 4H)、1.24 - 1.10 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 19$ nM

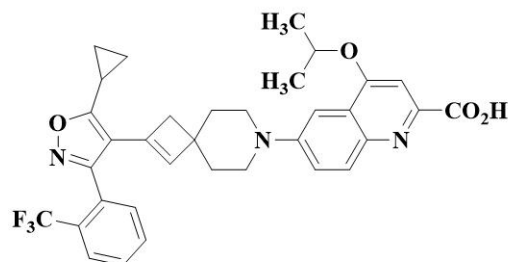
40

【0350】

実施例 104.

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 0 0】



(104)

10

表記化合物は、エチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - ブロモ - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボキシレートをを用い、実施例 99 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 604.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、メタノール - d_4) 8.08 - 8.36 (m, 1H)、7.83 - 8.03 (m, 2H)、7.64 - 7.82 (m, 3H)、7.51 (brd, $J = 6.60$ Hz, 1H)、7.43 (brs, 1H)、5.63 - 5.84 (m, 1H)、5.20 - 5.46 (m, 1H)、3.62 (brs, 4H)、2.42 (brs, 2H)、2.29 (brd, $J = 4.40$ Hz, 1H)、1.75 (brs, 4H)、1.60 (brs, 6H)、1.20 (brs, 4H); FXR $EC_{50} = 59$ nM

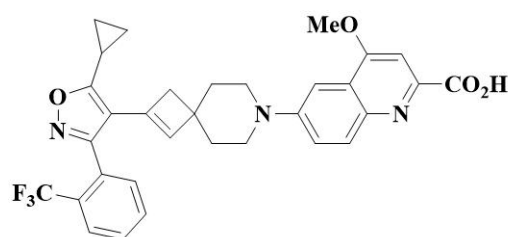
20

【0351】

実施例 105

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 0 1】



(105)

30

表記化合物は、エチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - ブロモ - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボキシレートをを用い、実施例 99 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 576.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz、メタノール - d_4) 8.10 (d, $J = 9.46$ Hz, 1H)、7.86 - 7.93 (m, 1H)、7.72 - 7.85 (m, 3H)、7.71 (s, 1H)、7.47 - 7.60 (m, 1H)、7.43 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H)、5.61 - 5.86 (m, 1H)、4.31 (s, 3H)、3.51 - 3.68 (m, 2H)、3.21 - 3.31 (m, 2H)、2.41 (s, 2H)、2.23 - 2.36 (m, 1H)、1.72 - 1.89 (m, 4H)、1.11 - 1.22 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 62$ nM

40

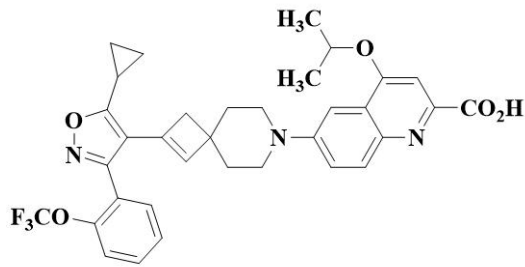
【0352】

実施例 106

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸

50

【化 2 0 2】



(106)

10

表記化合物は、2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドの代わりに 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドを用い、実施例 104 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 620.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.65 (brd, $J = 9.63$ Hz, 1 H), 7.83 (brd, $J = 7.70$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.52 (dd, $J = 1.38, 7.70$ Hz, 1 H), 7.42 (brd, $J = 7.15$ Hz, 3 H), 5.87 (s, 1 H), 5.16 - 5.27 (m, 1 H), 3.53 - 3.66 (m, 2 H), 3.39 (td, $J = 3.78, 12.52$ Hz, 2 H), 2.52 (s, 2 H), 2.19 (brt, $J = 4.95$ Hz, 1 H), 1.79 - 1.93 (m, 4 H), 1.62 (d, $J = 6.05$ Hz, 6 H), 1.30 (dd, $J = 2.34, 4.81$ Hz, 2 H), 1.17 (dd, $J = 2.61, 8.39$ Hz, 2 H); FXR $EC_{50} = 21$ nM

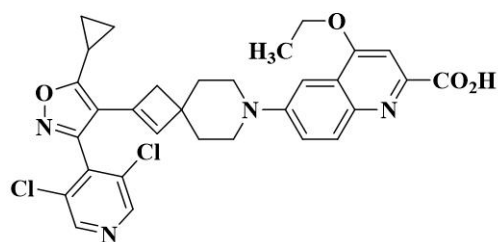
20

【0353】

実施例 107

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - エトキシキノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 0 3】



(107)

30

表記化合物は、2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドの代わりに 3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドを用い、実施例 72 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 591.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.68 (brd, $J = 9.46$ Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.79 - 7.87 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.39 (d, $J = 2.42$ Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.59 (d, $J = 7.04$ Hz, 2 H), 3.57 (brs, 2 H), 3.35 (brs, 2 H), 2.45 (s, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 1 H), 1.82 (brs, 4 H), 1.67 (t, $J = 7.04$ Hz, 3 H), 1.06 - 1.50 (m, 4 H); FXR $EC_{50} = 31$ nM

40

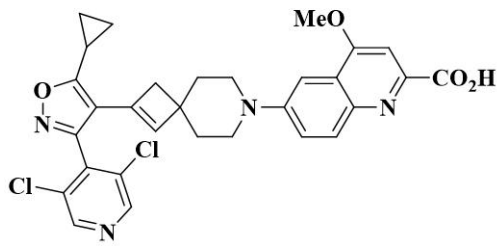
【0354】

実施例 108

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキ

50

シキノリン - 2 - カルボン酸
【化 2 0 4】



(108)

10

表記化合物は、メチル 6 - ブロモ - 4 - エトキシキノリン - 2 - カルボキシレートの変換によりメチル 6 - ブロモ - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボキシレートを用い、実施例 107 を製造するための一般的な方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 577.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 8.68 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 9.46$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 2.53, 9.57$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.42$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.57 (br s, 2H), 3.22 - 3.32 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.13 - 2.36 (m, 1H), 1.81 (br d, $J = 4.18$ Hz, 4H), 1.17 - 1.34 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 32$ nM; マウス・インピボ (3 mg / kg, 6 時間後): Cy p 7 a 1 = - 97 %, F g f 15 = + 14 %

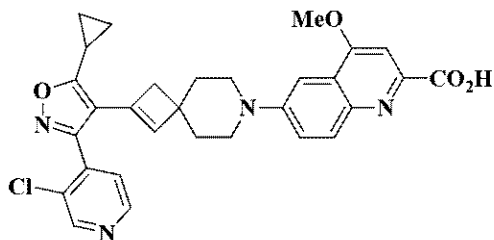
20

【0355】

実施例 109

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 0 5】



(109)

30

表記化合物は、実施例 108 を製造する間の副生成の単離体として、Pd 触媒のブッフバルトカップリング工程の間に 1 個の塩素を還元することで得られた。MS (ESI) m/z : 543.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.65 (s, 2H), 8.03 (d, $J = 9.24$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.44 - 3.59 (m, 2H), 3.12 - 3.37 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.82 (br d, $J = 2.42$ Hz, 7H), 1.13 - 1.44 (m, 8H), 0.91 (s, 3H); FXR $EC_{50} = 140$ nM

40

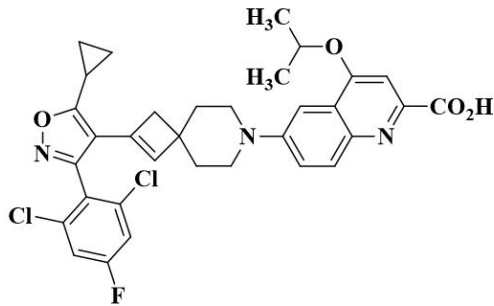
【0356】

実施例 110

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸

50

【化 2 0 6】



(110)

10

表記化合物は、2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドの代わりに 2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 104 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 622.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.96 (brd, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.53 (brs, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 3.46 (brs, 3H), 3.36 - 3.15 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.81 (brd, $J = 10.2$ Hz, 4H), 1.50 (brs, 6H), 1.28 (brs, 2H), 1.14 (brd, $J = 7.4$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 37$ nM

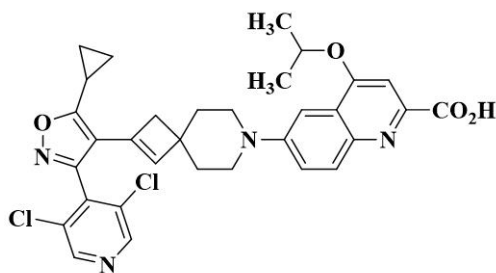
20

【0357】

実施例 111

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 0 7】



(111)

30

表記化合物は、2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドの代わりに 2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 104 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 605.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, メタノール - d_4) 8.73 (s, 2H), 8.18 (d, $J = 9.63$ Hz, 1H), 7.98 (brd, $J = 2.75$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H), 5.87 - 6.03 (m, 1H), 5.28 - 5.46 (m, 1H), 3.56 - 3.78 (m, 2H), 3.40 (td, $J = 4.47, 8.67$ Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.25 - 2.36 (m, 1H), 1.71 - 1.94 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 6.05$ Hz, 6H), 1.03 - 1.34 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 47$ nM

40

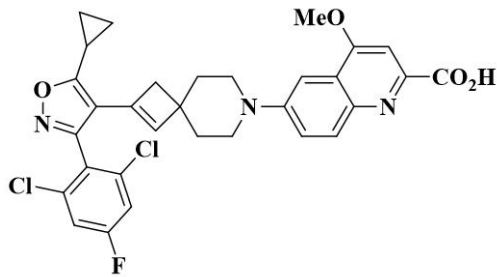
【0358】

実施例 112

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸

50

【化 2 0 8】



(112)

10

表記化合物は、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドの代わりに2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例108を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 594.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.96 (brd, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.54 (brd, $J = 9.1$ Hz, 1H)、7.40 (brs, 1H)、7.21 (brd, $J = 8.0$ Hz, 2H)、5.85 (s, 1H)、4.14 (s, 3H)、3.74 (s, 1H)、3.61 - 3.39 (m, 2H)、3.39 - 3.19 (m, 2H)、2.42 (s, 2H)、2.18 (brd, $J = 4.6$ Hz, 1H)、1.83 (brd, $J = 12.4$ Hz, 4H)、1.30 (brd, $J = 3.7$ Hz, 2H)、1.17 (brd, $J = 7.0$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 54$ nM

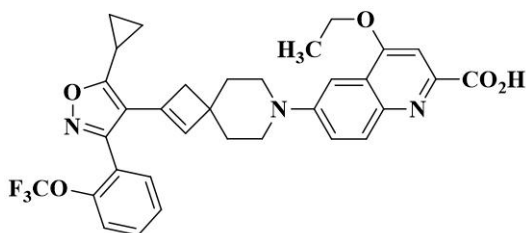
20

【0359】

実施例113

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - エトキシキノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 0 9】



(113)

30

表記化合物は、2 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを用い、実施例72を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 606.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.68 (brd, $J = 9.35$ Hz, 1H)、7.72 - 8.01 (m, 2H)、7.47 - 7.66 (m, 2H)、7.35 - 7.44 (m, 3H)、5.70 - 5.99 (m, 1H)、4.60 (q, $J = 6.97$ Hz, 2H)、3.53 - 3.77 (m, 3H)、3.37 - 3.43 (m, 2H)、2.51 (s, 2H)、2.13 - 2.23 (m, 1H)、1.78 - 1.88 (m, 4H)、1.66 - 1.78 (m, 3H)、1.25 - 1.35 (m, 2H)、1.11 - 1.23 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 116$ nM

40

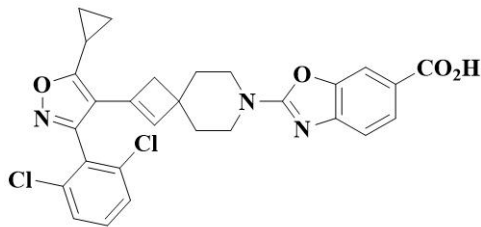
【0360】

実施例114

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 6 - カルボン酸

50

【化 2 1 0】



(114)

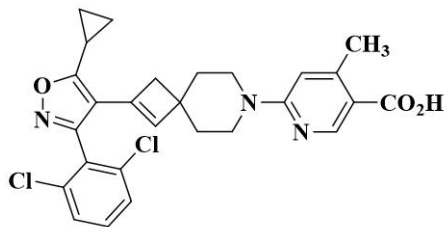
表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - カルボキシレートを、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 536.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 7.78 - 7.92 (m, 2H)、7.63 - 7.67 (m, 2H)、7.53 - 7.63 (m, 1H)、7.28 (d, J = 8.16 Hz, 1H)、5.91 (s, 1H)、3.65 - 3.81 (m, 2H)、3.46 - 3.57 (m, 2H)、2.37 (s, 2H)、2.23 - 2.36 (m, 1H)、1.59 - 1.71 (m, 4H)、1.11 - 1.29 (m, 4H); FXR EC_{50} = 127 nM

【0361】

実施例 115

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メチルニコチン酸

【化 2 1 1】



(115)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロ - 4 - メチルニコチネートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 510.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.55 (s, 1H)、7.63 - 7.70 (m, 2H)、7.61 (s, 1H)、6.65 (s, 1H)、5.71 - 6.02 (m, 1H)、3.81 (brd, J = 13.43 Hz, 2H)、3.26 - 3.40 (m, 2H)、2.43 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、1.52 (brs, 4H)、1.08 - 1.34 (m, 4H); FXR EC_{50} = 132 nM

【0362】

実施例 116

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸

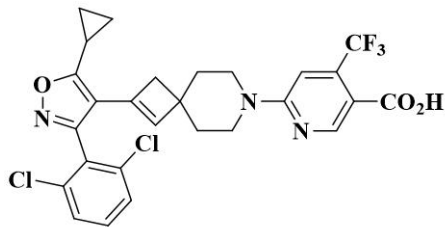
10

20

30

40

【化 2 1 2】



(116)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチネートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 564.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.63 (s, 1H)、7.64 - 7.68 (m, 2H)、7.60 (dd, J = 7.02、8.85 Hz, 1H)、7.03 (s, 1H)、5.77 - 6.14 (m, 1H)、3.88 (brd, J = 13.43 Hz, 2H)、2.55 (s, 3H)、2.35 (s, 2H)、1.56 (brs, 4H)、1.21 (brd, J = 8.24 Hz, 2H)、1.11 - 1.17 (m, 2H); FXR EC_{50} = 135 nM

10

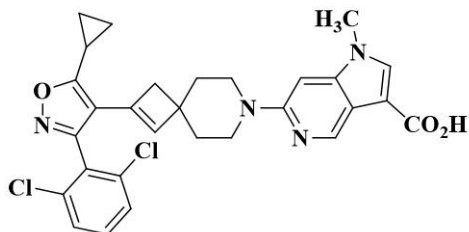
【0363】

実施例 117

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピロロ [3,2 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸

20

【化 2 1 3】



(117)

30

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピロロ [3,2 - c] ピリジン - 3 - カルボキシレートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 549.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.64 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.64 - 7.70 (m, 2H)、7.60 (brd, J = 7.02 Hz, 1H)、7.14 - 7.34 (m, 1H)、6.97 - 7.09 (m, 1H)、5.74 - 5.99 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.67 (brs, 1H)、3.29 (brs, 1H)、2.89 (s, 1H)、2.73 (s, 1H)、2.35 (s, 3H)、1.64 (brd, J = 16.48 Hz, 4H)、1.05 - 1.36 (m, 4H); FXR EC_{50} = 139 nM

40

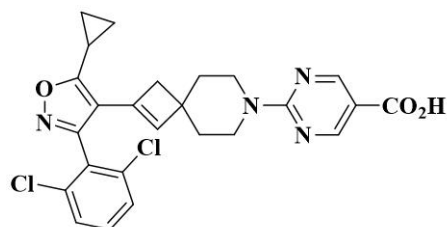
【0364】

実施例 118

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピリミジン - 5 - カルボン酸

50

【化 2 1 4】



(118)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 497.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.73 (s, 2H)、7.64 - 7.71 (m, 2H)、7.62 (s, 1H)、5.80 - 5.92 (m, 1H)、3.94 - 4.27 (m, 2H)、2.35 (m, 3H)、1.54 (brs, 4H)、1.08 - 1.30 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 171 nM

10

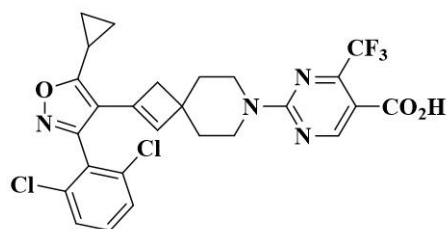
【0365】

実施例 119

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - カルボン酸

20

【化 2 1 5】



(119)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにエチル 2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 565.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.80 (s, 1H)、7.64 (s, 2H)、7.60 (brd, J = 7.02 Hz, 1H)、5.79 - 5.92 (m, 1H)、4.01 (brs, 2H)、2.34 (m, 3H)、1.55 (m, 4H)、1.09 - 1.30 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 316 nM

30

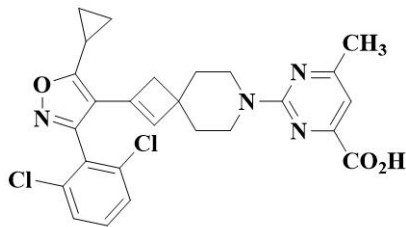
【0366】

実施例 120

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸

40

【化 2 1 6】



(120)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 4 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 511.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.63 - 7.71 (m, 2H), 7.60 (brd, $J = 7.32$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.84 - 5.90 (m, 1H), 3.99 (brd, $J = 12.82$ Hz, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (brs, 4H), 1.07 - 1.26 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR $EC_{50} = 1390$ nM

10

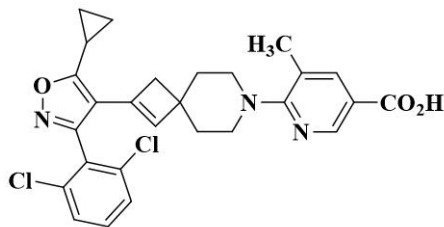
【0367】

実施例 121

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 5 - メチルニコチン酸

20

【化 2 1 7】



(121)

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロ - 5 - メチルニコチネートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 510.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.55 (brs, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.52 - 7.76 (m, 3H), 5.74 - 5.94 (m, 1H), 3.08 - 3.45 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.52 - 1.85 (m, 4H), 1.18 - 1.35 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 2590$ nM

30

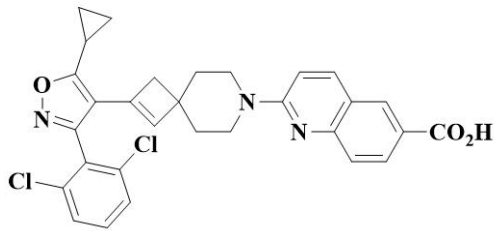
【0368】

実施例 122

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 6 - カルボン酸

40

【化 2 1 8】



(1 2 2)

10

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート の代わりにメチル 2 - クロロキノリン - 6 - カルボキシレート を用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 546.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.52 - 8.61 (m, 1H)、8.45 (d, J = 9.63 Hz, 1H)、8.38 (dd, J = 1.51、8.67 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 8.80 Hz, 1H)、7.55 - 7.62 (m, 3H)、7.50 - 7.55 (m, 1H)、5.87 (s, 1H)、4.11 (brd, J = 14.03 Hz, 2H)、3.65 - 3.90 (m, 2H)、2.56 (s, 2H)、2.34 (s, 1H)、2.06 (s, 1H)、1.90 (brt, J = 4.26 Hz, 4H)、1.14 - 1.33 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 40 nM

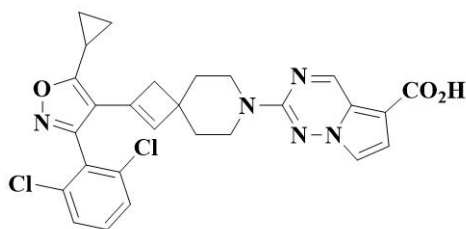
20

【0 3 6 9】

実施例 1 2 3

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - カルボン酸

【化 2 1 9】



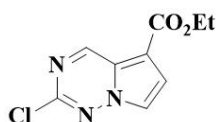
(1 2 3)

30

【0 3 7 0】

工程 1 . エチル 2 - クロロピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - カルボキシレート

【化 2 2 0】



40

エチル 2 , 4 - ジクロロピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - カルボキシレート (1.3 g、3.4 ミリモル)、および酢酸ナトリウム (3.8 g、45.9 ミリモル) の EtOAc (80 mL) および 2 - プロパノール (16 mL) の混合液中の混合物を水素雰囲気下 (バルーン圧) にて室温で攪拌した。2.5 時間後、得られた混合物をセライトパッドを通して濾過し、その濾液を減圧下で蒸発させた。その粗残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100 % EtOAc / ヘキサン、ISCO 80 g カラム) に付して精製し、エチル 2 - クロロピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - カルボキシレート (470 mg、2.1 ミリモル、収率 61 %) を黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 226.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz、CD

50

C13) 9.46 (s, 1H)、7.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、4.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

【0371】

実施例123. 2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボン酸

表記化合物は、エチル 2-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの代わりにエチル 2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキシレートを用い、実施例1を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z: 535.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.19 (brs, 1H)、7.57-7.69 (m, 4H)、7.04 (brs, 1H)、5.87 (s, 1H)、3.75-3.96 (m, 2H)、2.34 (m, 3H)、1.56 (brs, 4H)、1.17-1.27 (m, 2H)、1.09-1.17 (m, 2H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 40 nM

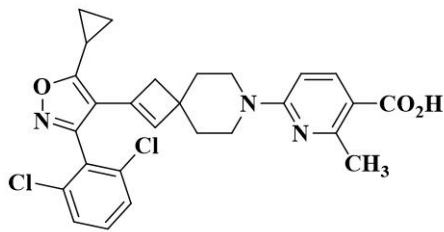
10

【0372】

実施例124

6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-2-メチルニコチン酸【化221】

20



(124)

30

表記化合物は、エチル 2-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの代わりにメチル 6-クロロ-2-メチルニコチネートを用い、実施例1を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z: 510.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.90 (brd, J = 9.00 Hz, 1H)、7.64-7.72 (m, 2H)、7.54-7.63 (m, 1H)、6.65 (brd, J = 8.92 Hz, 1H)、5.76-5.97 (m, 1H)、3.78-3.96 (m, 2H)、3.34 (brs, 1H)、2.55 (m, 3H)、2.33 (brs, 3H)、1.52 (brs, 4H)、1.10-1.25 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 78 nM

【0373】

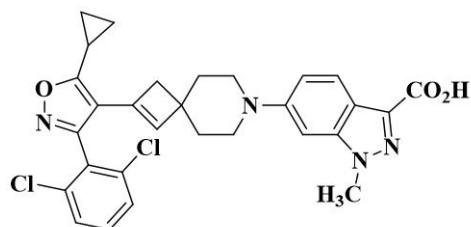
40

実施例125

6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸

50

【化 2 2 2】



(125)

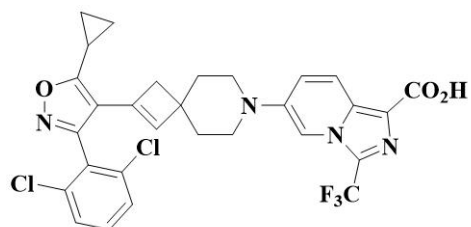
表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート代わりにメチル 6 - ブロモ - 1 - メチル - 3 a , 7 a - ジヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシレートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 549.0 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.19 - 8.31 (m, 1H)、7.95 (d, J = 1.38 Hz, 1H)、7.53 - 7.70 (m, 3H)、7.49 (d, J = 9.35 Hz, 1H)、5.97 (s, 1H)、4.53 (s, 3H)、3.52 - 3.85 (m, 5H)、2.61 (s, 2H)、2.36 (s, 1H)、1.97 - 2.22 (m, 5H)、1.09 - 1.51 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 96 nM

【0374】

実施例 126

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボン酸

【化 2 2 3】

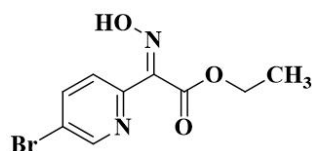


(126)

【0375】

工程 1 . エチル 2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) アセテート

【化 2 2 4】



亜硝酸ナトリウム (28.3 mg、0.41 ミリモル) / 水 (0.5 mL) をエチル 2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) アセテート (100 mg、0.41 ミリモル) の 0 で AcOH (0.5 mL) 中混合物に加えた。該反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、水 (0.5 mL) を添加した。攪拌を 1 時間維持し、該反応混合物を 1 M K₂HPO₄ 水溶液を用いて pH 8 - 9 の塩基性にした。該水層を EtOAc で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。粗生成物を次の工程にて直接用いた。

【0376】

工程 2 . エチル 6 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボキシレート

10

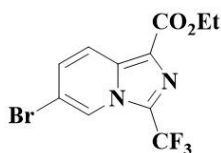
20

30

40

50

【化 2 2 5】



エチル 2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (ヒドロキシミノ) アセテート (4.5 g、16.5 ミリモル) を T H F (50 m L) に懸濁させた。T F A (6.2 m L) を加え、つづいて亜鉛末 (2.2 g、33.0 ミリモル) を少しずつ添加した。トリフルオロ酢酸無水物 (4.7 m L、33.0 ミリモル) を添加し、該反応混合物を 1 時間撹拌した。該混合物をセライトを通して濾過し、真空下で濃縮させた。ピリジン (25 m L) を該残渣に加え、つづいてトリフルオロ酢酸無水物 (4.7 m L、33.0 ミリモル) をゆっくりと添加した。1 時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、S i O₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100 % E t O A c / ヘキサン、I s c o 80 g カラム) に付して精製し、エチル 6 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボキシレート (5 g、14.8 ミリモル、収率 90 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 M H z、C D C l₃) 8.38 (s、1 H)、8.24 (d d、J = 9.7、0.9 H z、1 H)、7.36 (d d、J = 9.6、1.4 H z、1 H)、4.50 (q、J = 7.3 H z、2 H)、1.46 (t、J = 7.2 H z、3 H)

【 0 3 7 7】

実施例 1 2 6 . 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボン酸

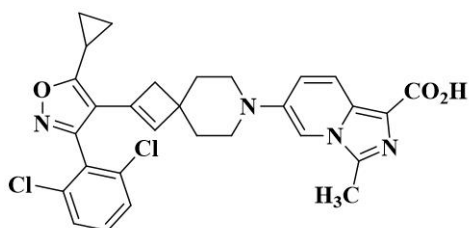
表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 6 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボキシレートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。M S (E S I) m / z : 603.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 M H z、メタノール - d₄) 8.11 - 8.18 (m、1 H)、7.61 (s、1 H)、7.50 - 7.59 (m、3 H)、7.46 (d d、J = 1.79、10.04 H z、1 H)、5.85 (s、1 H)、3.06 (d d d、J = 3.30、8.60、12.04 H z、2 H)、2.43 (s、2 H)、2.33 (s、1 H)、2.06 (s、1 H)、1.59 - 1.91 (m、4 H)、1.05 - 1.37 (m、5 H); F X R E C₅₀ = 102 n M

【 0 3 7 8】

実施例 1 2 7

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボン酸

【化 2 2 6】

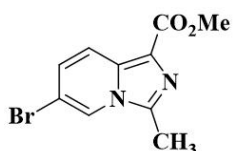


(1 2 7)

【 0 3 7 9】

工程 1 . メチル 6 - ブロモ - 3 - メチルイミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 2 7】



炭酸カリウム (0.14 g、0.98 ミリモル) を 6 - ブロモ - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - カルボン酸 (0.1 g、0.39 ミリモル) の DMF (0.78 mL) 中溶液に添加した。5 分後、ヨードメタン (0.04 mL、0.59 ミリモル) を該粘性のスラリーに添加し、反応混合物を室温で一夜撹拌した。該反応混合物を Et₂O および水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、水層を合わせ、Et₂O で逆抽出した。有機抽出液を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して白色の結晶を適切な純度で得、次の工程に持ち越した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.08 (dd, J = 9.6、1.0 Hz, 1H)、8.00 - 7.97 (m, 1H)、7.14 (dd, J = 9.7、1.5 Hz, 1H)、3.98 (s, 3H)、2.70 (s, 3H)

【 0 3 8 0】

実施例 1 2 7 . 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 3 - メチルイミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボン酸

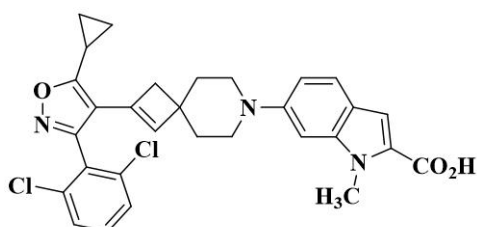
表記化合物は、エチル 6 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボキシレートにメチル 6 - ブロモ - 3 - メチルイミダゾ [1,5 - a] ピリジン - 1 - カルボキシレートを用い、実施例 1 2 6 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 549.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 7.96 - 8.14 (m, 1H)、7.41 - 7.70 (m, 5H)、5.86 (s, 1H)、3.35 - 3.49 (m, 2H)、3.13 (ddd, J = 3.58、8.73、12.17 Hz, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.44 (s, 2H)、2.25 - 2.37 (m, 1H)、2.06 (s, 2H)、1.66 - 1.90 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 267 nM

【 0 3 8 1】

実施例 1 2 8

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

【化 2 2 8】



(1 2 8)

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートにメチル 6 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシレートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 548.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.10 - 8.23 (m, 1H)、8.04 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 9.35 Hz, 1H)、7.44 - 7.67 (m, 3H)、7.18 (d, J = 2.20 Hz, 1H)、5.85 (s, 1H)、4.87 (s, 3H)、3.48 (br dd, J = 5.09、11.97 Hz, 2H)、3.33 (br s, 2H)、3.04 - 3.25 (m, 2H)、2.42 (s, 2H)、2.18 - 2.35 (m, 1

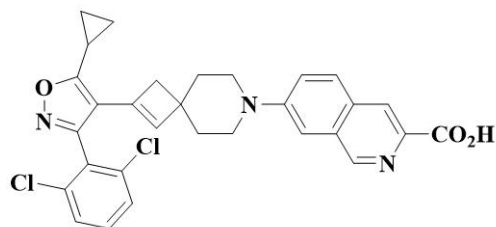
H)、1.61 - 1.97 (m, 4H)、1.04 - 1.36 (m, 4H); F X R E C₅₀ = 287 nM

【0382】

実施例129

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸

【化229】



(129)

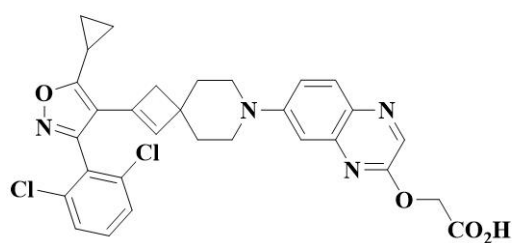
表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりにメチル 7 - クロロイソキノリン - 3 - カルボキシレートをを用い、実施例7を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 546.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.19 - 8.84 (m, 1H)、8.66 - 8.34 (m, 1H)、8.05 - 7.69 (m, 1H)、7.66 - 7.50 (m, 1H)、7.49 - 7.29 (m, 3H)、5.78 (s, 1H)、3.52 (brd, J = 2.6 Hz, 3H)、3.39 - 3.21 (m, 2H)、2.99 (s, 1H)、2.47 - 2.32 (m, 2H)、2.26 - 2.10 (m, 1H)、1.78 (brs, 4H)、1.38 - 1.23 (m, 2H)、1.22 - 1.09 (m, 2H); F X R E C₅₀ = 341 nM

【0383】

実施例130

2 - ((7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノキサリン - 2 - イル) オキシ) 酢酸

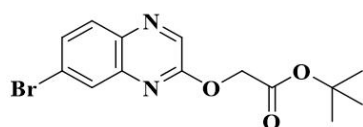
【化230】



(130)

【0384】

工程1. tert - ブチル 2 - ((7 - ブロモキノキサリン - 2 - イル) オキシ) アセテート
【化231】



炭酸カリウム (0.10 g、0.75ミリモル) を7 - ブロモキノキサリン - 2 - オール (11 g、0.5ミリモル) の室温でのアセトン (5 mL) 中溶液に添加した。5分後、tert - ブチル 2 - ブロモアセテート (0.15 g、0.75ミリモル) を加え、該反応混合物

10

20

30

40

50

を25 で一夜撹拌した。NH₄Cl 飽和水溶液 (20 mL) を添加し、得られた混合物をEt₂O (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。粗生成物をSiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100% EtOAc / ヘキサン、ISCO 40 g カラム) に付して精製し、tert - ブチル 2 - ((7 - プロモキノキサリン - 2 - イル) オキシ) アセテート (26 mg、0.07 ミリモル、収率 15%) を得た。MS (ESI) m/z : 340.9 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.48 - 8.67 (m, 1H)、7.98 (d, J = 1.98 Hz, 1H)、7.91 (d, J = 8.80 Hz, 1H)、7.68 (dd, J = 2.20、8.80 Hz, 1H)、4.94 (s, 2H)、1.51 (s, 9H)

【0385】

実施例 130 . 2 - ((7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノキサリン - 2 - イル) オキシ) 酢酸

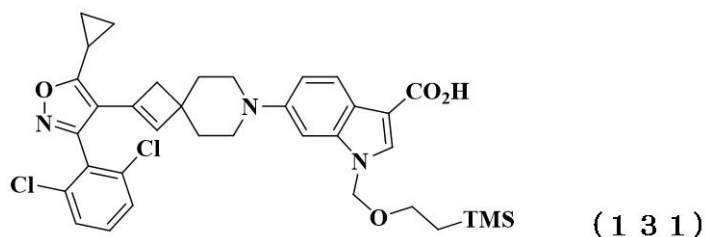
表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートにtert - ブチル 2 - ((7 - プロモキノキサリン - 2 - イル) オキシ) アセテートを用い、tert - ブチルエステルをLiOHではなくTFAで加水分解して実施例7を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 577.0 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) 8.37 (s, 1H)、7.90 (d, J = 9.02 Hz, 1H)、7.48 - 7.61 (m, 4H)、7.37 (d, J = 2.64 Hz, 1H)、5.88 (s, 1H)、5.08 (s, 2H)、3.50 - 3.65 (m, 2H)、3.39 (dt, J = 4.29、8.53 Hz, 2H)、2.48 (s, 2H)、2.34 (s, 1H)、1.76 - 1.96 (m, 4H)、1.16 - 1.30 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 373 nM

【0386】

実施例 131

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸

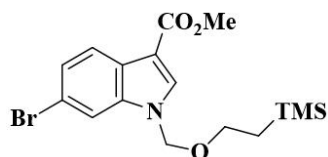
【化232】



【0387】

工程 1 . メチル 6 - プロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - インドール - 3 - カルボキシレート

【化233】



水素化ナトリウム (48.0 mg、1.2 ミリモル) をメチル 6 - プロモ - 1H - インドール - 3 - カルボキシレート (0.25 g、1.0 ミリモル) の室温でのTHF (50 mL) 中溶液に添加した。15 分間撹拌した後、SEM - Cl (0.21 mL、1.2 ミリモル) を添加し、得られた懸濁液を25 で一夜撹拌した。水 (50 mL) を該反応混合物に加え、粘性の沈殿物を得た。溶媒をデカントし、残渣をSiO₂ でのフラッシュクロマト

グラフィー（0 - 30 % EtOAc / ヘキサン、Isco 24 g カラム）に付して精製し、メチル 6 - プロモ - 1 - （（2 - （トリメチルシリル）エトキシ）メチル） - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート（0.36 g、0.83 ミリモル）をガム状物として得た。MS (ESI) m/z : 384.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.06 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.72 (d, J = 1.65 Hz, 1H)、7.43 (dd, J = 1.65、8.53 Hz, 1H)、5.48 (s, 2H)、4.80 (s, 1H)、3.94 (s, 3H)、1.29 (br t, J = 7.15 Hz, 3H)、- 0.23 - 0.22 (m, 11H)

【0388】

実施例 131. 6 - （2 - （5 - シクロプロピル - 3 - （2,6 - ジクロロフェニル）イソキサゾール - 4 - イル） - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル） - 1 - （（2 - （トリメチルシリル）エトキシ）メチル） - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

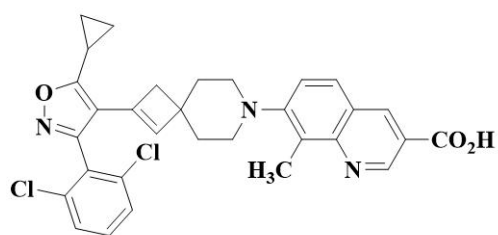
表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - プロモ - 1 - （（2 - （トリメチルシリル）エトキシ）メチル） - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 664.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.10 - 8.23 (m, 1H)、8.04 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 9.35 Hz, 1H)、7.44 - 7.67 (m, 3H)、7.18 (d, J = 2.20 Hz, 1H)、5.85 (s, 1H)、4.87 (s, 3H)、3.48 (br dd, J = 5.09、11.97 Hz, 2H)、3.33 (br s, 2H)、3.04 - 3.25 (m, 2H)、2.42 (s, 2H)、2.18 - 2.35 (m, 1H)、1.61 - 1.97 (m, 4H)、1.04 - 1.36 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 445 nM

【0389】

実施例 132

7 - （2 - （5 - シクロプロピル - 3 - （2,6 - ジクロロフェニル）イソキサゾール - 4 - イル） - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル） - 8 - メチルキノリン - 3 - カルボン酸

【化234】



(132)

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートの代わりにメチル 7 - プロモ - 8 - メチルキノリン - 3 - カルボキシレートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 560.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 9.11 - 9.45 (m, 2H)、8.14 (d, J = 9.08 Hz, 1H)、7.76 (d, J = 9.08 Hz, 1H)、7.42 - 7.65 (m, 3H)、5.83 - 6.00 (m, 1H)、3.35 - 3.45 (m, 2H)、3.10 - 3.30 (m, 2H)、2.66 (s, 3H)、2.48 (s, 2H)、2.34 (s, 1H)、1.66 - 1.94 (m, 4H)、1.18 - 1.43 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 958 nM

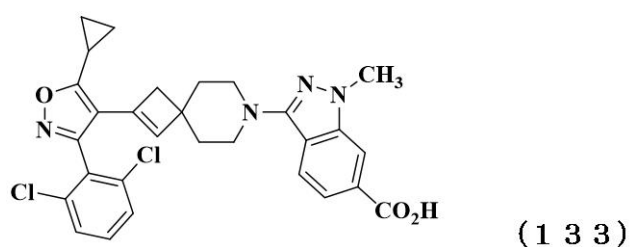
【0390】

実施例 133

3 - （2 - （5 - シクロプロピル - 3 - （2,6 - ジクロロフェニル）イソキサゾール - 4 - イル） - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル） - 1 - メチル - 1 H - イ

ンダゾール - 6 - カルボン酸

【化 2 3 5】



10

表記化合物は、メチル 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートに代わってメチル 3 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 7 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 549.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.19 - 8.31 (m, 1H)、7.95 (d, J = 1.38 Hz, 1H)、7.53 - 7.70 (m, 3H)、7.49 (d, J = 9.35 Hz, 1H)、5.97 (s, 1H)、4.53 (s, 3H)、3.52 - 3.85 (m, 5H)、2.61 (s, 2H)、2.36 (s, 1H)、1.97 - 2.22 (m, 5H)、1.09 - 1.51 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 1175 nM

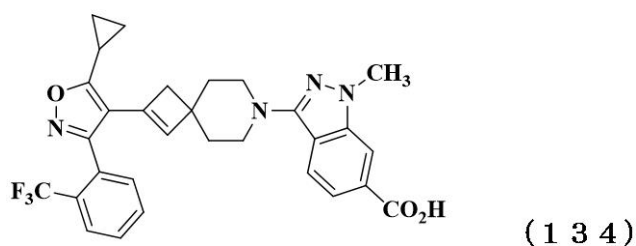
20

【 0 3 9 1 】

実施例 1 3 4

3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸

【化 2 3 6】



30

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドに代わって 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例 1 3 3 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 549.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.07 - 8.17 (m, 1H)、7.86 - 7.96 (m, 1H)、7.72 - 7.85 (m, 3H)、7.69 (br d, J = 8.80 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 6.88 Hz, 1H)、5.74 (s, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.43 - 3.71 (m, 4H)、3.12 - 3.28 (m, 2H)、2.41 (s, 2H)、2.31 (s, 1H)、1.58 - 1.97 (m, 5H)、1.06 - 1.33 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 3314 nM

40

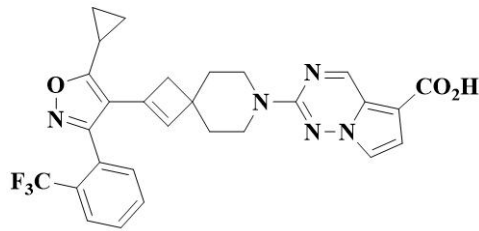
【 0 3 9 2 】

実施例 1 3 5

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル)ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - カルボン酸

50

【化 2 3 7】



(135)

10

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例123を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 536.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 9.00-9.33 (m, 2H)、8.10 (d, J = 9.46 Hz, 1H)、7.87 (d, J = 1.76 Hz, 1H)、7.67-7.83 (m, 3H)、7.51 (dd, J = 1.65, 7.15 Hz, 1H)、7.14 (d, J = 2.20 Hz, 1H)、5.73 (s, 1H)、3.76-4.07 (m, 2H)、3.58 (br d, J = 6.05, 13.75 Hz, 2H)、2.46 (s, 2H)、2.31 (s, 1H)、2.05 (s, 1H)、1.76 (t, J = 5.61 Hz, 4H)、1.10-1.38 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 87 nM

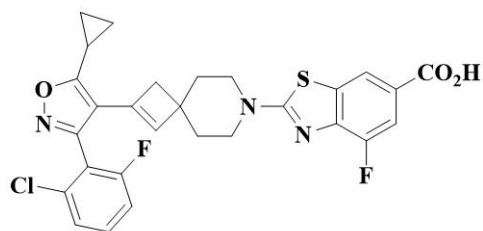
20

【0393】

実施例136

2-(2-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

【化 2 3 8】



(136)

30

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例1を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 554.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.68-7.61 (m, 1H)、7.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H)、7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.42 (t, J = 8.7 Hz, 1H)、5.93 (s, 1H)、3.54-3.45 (m, 2H)、2.40 (s, 2H)、2.33 (dt, J = 3.4, 8.3 Hz, 1H)、1.65 (q, J = 4.8, 5.3 Hz, 4H)、1.25-1.08 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 37 nM

40

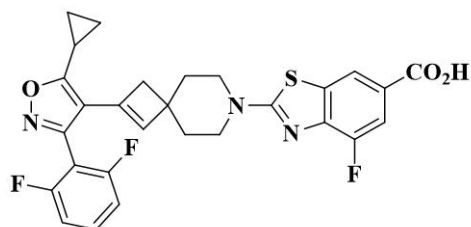
【0394】

実施例137

2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

50

【化 2 3 9】



(137)

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドを用い、実施例1を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 538.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.20 (br s, 1H)、7.75 - 7.50 (m, 2H)、7.33 (t, J = 8.1 Hz, 2H)、6.02 (s, 1H)、3.79 - 3.67 (m, 2H)、2.47 (s, 2H)、2.38 - 2.27 (m, 1H)、1.71 - 1.65 (m, 1H)、1.18 (dtd, J = 3.6、6.5、29.1 Hz, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC_{50} = 155 nM

10

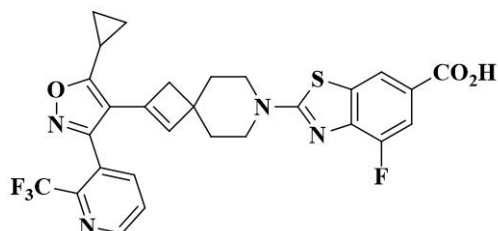
【0395】

実施例138

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

20

【化 2 4 0】



(138)

30

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例1を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 571.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.87 (dd, J = 4.8、7.9 Hz, 1H)、7.57 (dd, J = 1.5、11.4 Hz, 1H)、5.83 (s, 1H)、3.69 (br s, 2H)、3.54 - 3.40 (m, 2H)、2.38 - 2.26 (m, 3H)、1.64 - 1.57 (m, 4H)、1.28 - 1.06 (m, 4H); FXR EC_{50} = 319 nM

40

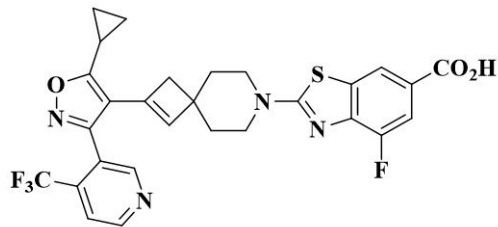
【0396】

実施例139

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

50

【化 2 4 1】



(139)

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドを用い、4-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例1を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。

10

MS (ESI) m/z : 571.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 1.63 (brs, 4H), 1.25 - 1.08 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 482 nM

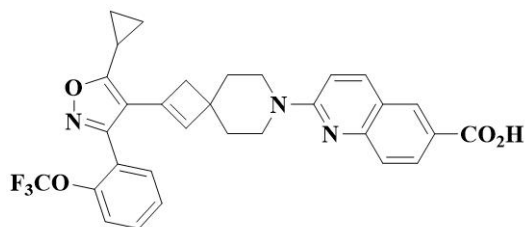
【0397】

実施例140

20

2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノリン-6-カルボン酸

【化 2 4 2】



(140)

30

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを用い、実施例122を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 562.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 9.34$ Hz, 1H), 7.88 - 8.05 (m, 1H), 7.68 (brt, $J = 7.70$ Hz, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 4H), 7.25 (brd, $J = 9.34$ Hz, 1H), 5.79 - 6.01 (m, 1H), 3.95 (brd, $J = 12.79$ Hz, 2H), 3.75 (brs, 2H), 3.43 - 3.64 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.21 - 2.37 (m, 1H), 1.57 (brs, 4H), 1.12 - 1.27 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 133 nM

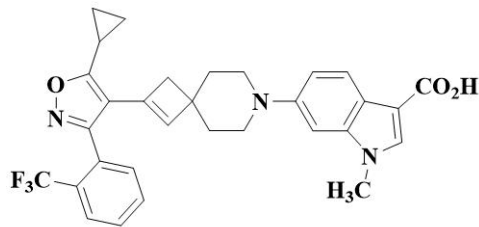
40

【0398】

実施例141

6-(2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

【化 2 4 3】



(141)

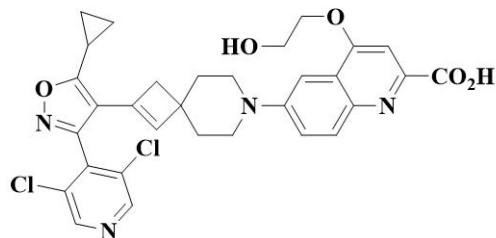
表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例8を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 548.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 8.27 (d, $J = 8.58$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 1.98$ Hz, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 2H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 2.20, 8.80$ Hz, 1H), 5.55 - 6.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59 - 3.82 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.01 - 2.21 (m, 5H), 1.01 - 1.45 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 142$ nM

【0399】

実施例 142

6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)キノリン-2-カルボン酸

【化 2 4 4】

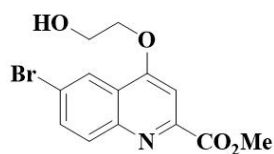


(142)

【0400】

工程1. メチル 6-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)キノリン-2-カルボキシレート

【化 2 4 5】



メチル 6-ブロモ-4-ヒドロキシキノリン-2-カルボキシレート (0.25 g, 0.87 ミリモル)、2-ブロモエタン-1-オール (0.19 mL, 2.7 ミリモル) および炭酸カリウム (0.37 g, 2.7 ミリモル) / アセトニトリル (15 mL) を 80 で加熱した。16 時間後、2-ブロモエタン-1-オール (0.19 mL, 2.7 ミリモル) をさらに添加した。16 時間後、該反応混合物を水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、メチル 6-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)キノリン-2-カルボキシレート (0.25 g, 0.78 ミリモル、収率 88%) を単離した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.51

(d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.06 - 8.01 (m, 1H)、8.00 - 7.93 (m, 1H)、7.58 (s, 1H)、4.48 (s, 1H)、4.35 (t, J = 4.5 Hz, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.91 - 3.84 (m, 2H)

【0401】

実施例 142. 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

表記化合物は、実施例 85 を製造するために記載されるように、エチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシレートに代わってメチル 6 - ブロモ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノリン - 2 - カルボキシレートを用いて製造された。MS (ESI) m/z : 606.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.74 (s, 2H)、8.13 (d, J = 9.63 Hz, 1H)、7.83 - 7.93 (m, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.56 - 7.65 (m, 1H)、5.89 - 5.97 (m, 1H)、4.52 - 4.66 (m, 2H)、4.11 (br d, J = 3.85 Hz, 2H)、3.66 (s, 2H)、3.41 (s, 2H)、2.50 (s, 2H)、2.30 - 2.38 (m, 1H)、1.73 - 1.91 (m, 4H)、1.28 - 1.55 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 147 nM

10

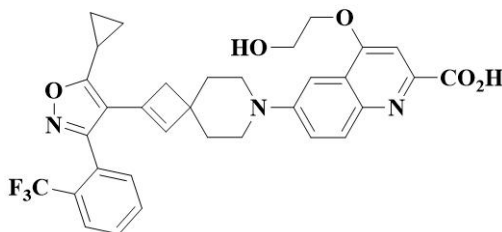
【0402】

実施例 143

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

20

【化 246】



(143)

30

表記化合物は、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドに代わって 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドを用い、実施例 142 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 606.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 7.84 - 7.99 (m, 2H)、7.76 (t, J = 8.12 Hz, 2H)、7.48 - 7.58 (m, 4H)、5.65 - 5.90 (m, 1H)、4.36 (t, J = 4.54 Hz, 2H)、3.97 - 4.14 (m, 2H)、3.42 - 3.48 (m, 2H)、3.12 - 3.19 (m, 2H)、2.39 (s, 2H)、2.24 - 2.36 (m, 1H)、1.63 - 1.89 (m, 4H)、1.00 - 1.33 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 159 nM

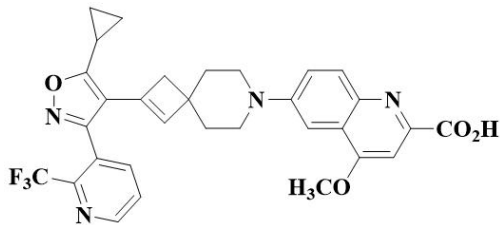
40

【0403】

実施例 144

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 4 7】



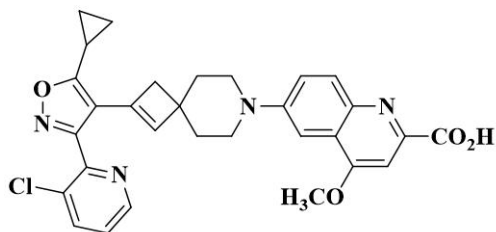
表記化合物は、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例108を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 577.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.88 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H)、8.13 - 7.96 (m, 2H)、7.85 (dd, $J = 4.7$ 、7.9 Hz, 1H)、7.67 (brs, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.22 (brs, 1H)、5.76 (s, 1H)、4.08 (s, 3H)、3.42 (brs, 2H)、3.13 (brs, 2H)、2.29 (brs, 3H)、1.59 (brs, 4H)、1.23 - 1.05 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 156$ nM

【0404】

実施例145

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 4 8】



(145)

表記化合物は、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドの代わりに3 - クロロピコリンアルデヒドを用い、実施例108を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 543.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H)、8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H)、7.68 (dd, $J = 2.8$ 、9.4 Hz, 1H)、7.63 (dd, $J = 4.7$ 、8.3 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、5.87 (s, 1H)、4.09 (s, 3H)、3.18 (brt, $J = 9.4$ Hz, 2H)、2.34 (brs, 3H)、1.74 - 1.59 (m, 4H)、1.24 - 1.09 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR $EC_{50} = 160$ nM

【0405】

実施例146

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸

10

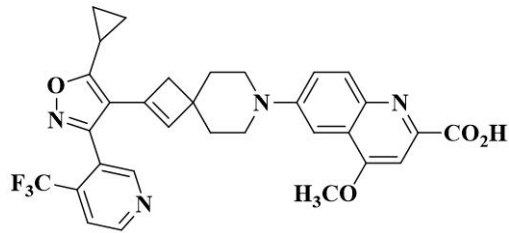
20

30

40

50

【化 2 4 9】



(146)

10

表記化合物は、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドの代わりに4 - (トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例108を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 577.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.02 - 7.87 (m, 2H)、7.63 (dd, $J = 2.8$ 、9.4 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.27 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、5.83 (s, 1H)、4.08 (s, 3H)、2.32 (brs, 3H)、1.71 - 1.59 (m, 4H)、1.25 - 1.08 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 185 nM

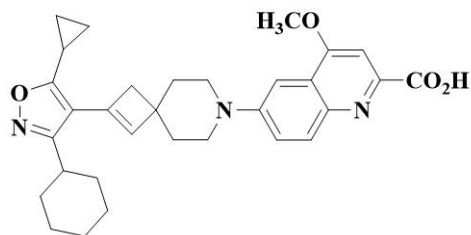
【0406】

20

実施例 147

6 - (2 - (3 - シクロヘキシル - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 5 0】



(147)

30

表記化合物は、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドの代わりにシクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例108を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.78 - 7.68 (m, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、6.41 (s, 1H)、4.12 (s, 3H)、3.58 - 3.66 (m, 2H)、3.34 - 3.26 (m, 2H)、2.73 (brs, 3H)、2.24 - 2.17 (m, 1H)、2.00 - 1.62 (m, 8H)、1.48 - 1.18 (m, 6H)、1.11 - 0.95 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 1063 nM

40

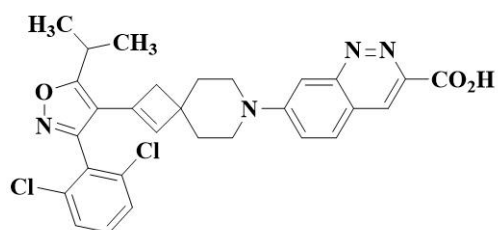
【0407】

実施例 148

7 - (2 - (3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸

50

【化 2 5 1】



(148)

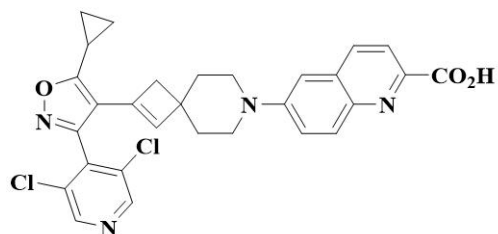
表記化合物は、シクロプロピルアセチレンの代わりにイソプロピルアセチレンを用い、実施例 5 3 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 549.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.52 (br dd, $J = 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.78 (br s, 4H), 1.43 (br d, $J = 6.9$ Hz, 6H); FXR $EC_{50} = 548$ nM

【0408】

実施例 149

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 5 2】



(149)

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに 3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドを用い、実施例 20 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8.86 (s, 2H), 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 12.7, 9.0$ Hz, 2H), 7.75 - 7.57 (m, 1H), 7.21 (br d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 4H), 1.31 - 1.21 (m, 4H), 1.17 (br d, $J = 2.6$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 205$ nM

【0409】

実施例 150

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸

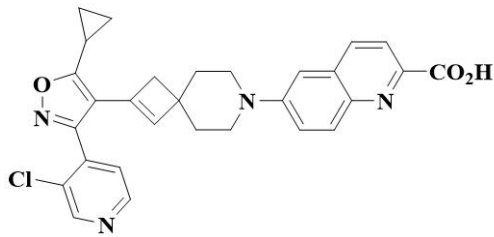
10

20

30

40

【化 2 5 3】



(150)

10

表記化合物は、実施例 1 4 9 を製造する間の副生成の単離体として、P d 触媒のブッフバルトカップリング工程の間に 1 個の塩素を還元することで得られた。MS (ESI) m/z : 513.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.84 (s, 1H)、8.69 (brd, $J = 4.9$ Hz, 1H)、8.20 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.94 (brdd, $J = 12.1$ 、9.0 Hz, 2H)、7.68 (brd, $J = 6.9$ Hz, 1H)、7.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)、7.22 (brs, 1H)、7.14 (brs, 2H)、6.01 (s, 1H)、3.65 - 3.44 (m, 3H)、2.46 - 2.39 (m, 2H)、2.39 - 2.27 (m, 2H)、1.80 - 1.61 (m, 3H)、1.28 - 1.17 (m, 2H)、1.19 - 1.09 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 4345 nM

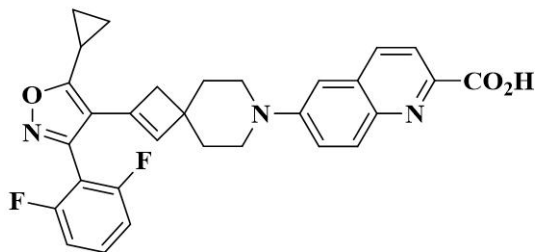
20

【0 4 1 0】

実施例 1 5 1

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 5 4】



(151)

30

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに 2,6 - ジフルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 2 0 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)、7.95 (dd, $J = 9.0$ 、13.8 Hz, 2H)、7.74 - 7.63 (m, 2H)、7.33 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H)、7.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、6.00 (s, 1H)、3.59 - 3.51 (m, 2H)、3.22 (dd, $J = 12.1$ 、22.7 Hz, 2H)、2.46 (s, 2H)、2.35 (ddd, $J = 5.2$ 、8.5、13.2 Hz, 1H)、1.80 - 1.60 (m, 4H)、1.28 - 1.09 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 1991 nM

40

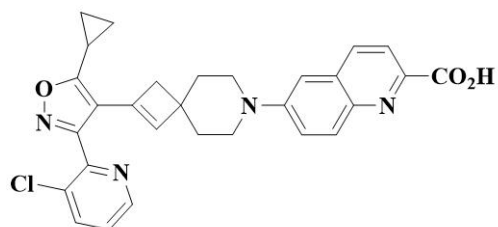
【0 4 1 1】

実施例 1 5 2

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸

50

【化 2 5 5】



(152)

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに3 - クロロピコリンアルデヒドを用い、実施例 20 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 513.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.68 (brd, $J = 4.0$ Hz, 1H)、8.21 (brs, 1H)、8.13 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.95 (brs, 1H)、7.68 (brd, $J = 5.7$ Hz, 1H)、7.62 (dd, $J = 8.0$ 、4.6 Hz, 1H)、7.22 (brs, 1H)、5.91 (brs, 1H)、3.51 (brs, 1H)、3.26 (brd, $J = 5.7$ Hz, 2H)、2.41 - 2.25 (m, 3H)、1.69 (brs, 4H)、1.20 (brd, $J = 7.7$ Hz, 2H)、1.14 (brd, $J = 2.0$ Hz, 2H)、さらなるピークはDMSOシグナルの下で見つからなかった。FXR EC₅₀ = 1633 nM

10

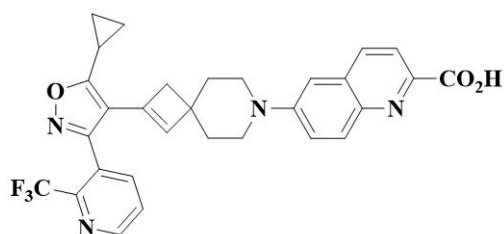
【0412】

実施例 153

20

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)キノリン - 2 - カルボン酸

【化 2 5 6】



(153)

30

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例 20 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)、8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)、8.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)、7.85 (dd, $J = 4.8$ 、7.9 Hz, 1H)、7.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H)、7.17 (s, 1H)、5.78 (s, 1H)、3.52 - 3.42 (m, 2H)、3.20 - 3.12 (m, 2H)、2.29 (brs, 3H)、1.67 - 1.53 (m, 4H)、1.26 - 1.06 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 1282 nM

40

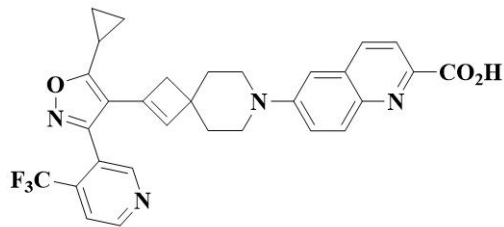
【0413】

実施例 154

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)キノリン - 2 - カルボン酸

50

【化 2 5 7】



(154)

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに4 - (トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例 20 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 547.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 9.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.99 - 7.88 (m, 3H)、7.66 (dd, J = 2.5、9.4 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、5.82 (s, 1H)、3.22 - 3.16 (m, 2H)、2.36 - 2.19 (m, 3H)、1.70 - 1.58 (m, 4H)、1.24 - 1.11 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 554 nM

10

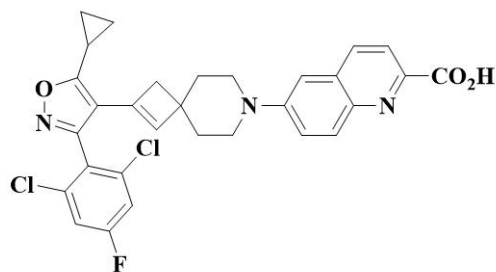
【0414】

実施例 155

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)キノリン - 2 - カルボン酸

20

【化 2 5 8】



(155)

30

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2,6 - ジクロロ - 4 - フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 20 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 564.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.20 (brd, J = 8.5 Hz, 1H)、7.96 (brt, J = 9.6 Hz, 2H)、7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.69 (brd, J = 9.8 Hz, 1H)、7.22 (brs, 1H)、5.93 (s, 1H)、3.91 (s, 1H)、3.54 (brd, J = 8.2 Hz, 1H)、3.35 - 3.07 (m, 2H)、2.42 - 2.28 (m, 3H)、1.81 - 1.61 (m, 4H)、1.22 (brd, J = 7.9 Hz, 2H)、1.15 (brd, J = 2.7 Hz, 2H)さらなるシグナルは¹H NMR 実験において水シグナル抑制に起因して見られなかった。FXR EC₅₀ = 523 nM

40

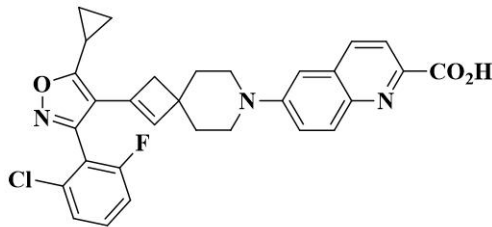
【0415】

実施例 156

6 - (2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)キノリン - 2 - カルボン酸

50

【化 2 5 9】



(156)

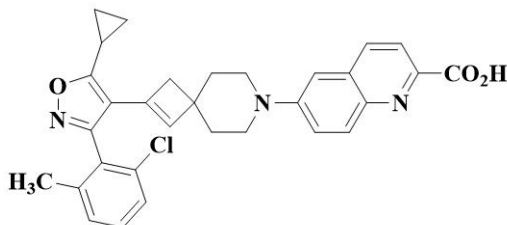
表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例20を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 530.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 9.0, 15.1$ Hz, 2H), 7.66 (q, $J = 7.4, 10.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.21 (br s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 4H), 1.26 - 1.08 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 326$ nM

【0416】

実施例157

6-(2-(3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノリン-2-カルボン酸

【化 2 6 0】



(157)

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-6-メチルベンズアルデヒドを用い、実施例20を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 526.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.35 (q, $J = 12.5$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.72 - 1.58 (m, 4H), 1.25 - 1.08 (m, 4H); さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR $EC_{50} = 223$ nM

【0417】

実施例158

7-(2-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)イソキノリン-3-カルボン酸

10

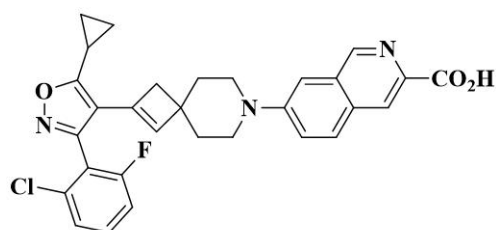
20

30

40

50

【化 2 6 1】



(158)

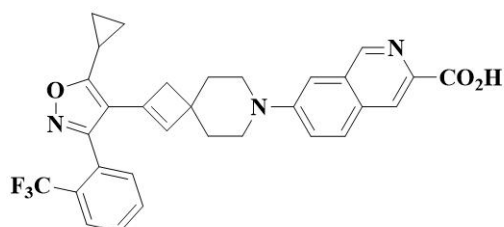
表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例129を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 530.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.34 (tt, $J = 5.0, 8.2$ Hz, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 4H), 1.27 - 1.09 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR $EC_{50} = 459$ nM

【0418】

実施例159

7-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)イソキノリン-3-カルボン酸

【化 2 6 2】



(159)

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例129を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 546.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 13.4, 8.4$ Hz, 2H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.52 (br dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 1.75 - 1.56 (m, 4H), 1.26 - 1.17 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H)、さらなるプロトンシグナルは水シグナル抑制に起因して見つからなかった。FXR $EC_{50} = 254$ nM

【0419】

実施例160

7-(2-(5-シクロプロピル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)イソキノリン-3-カルボン酸

10

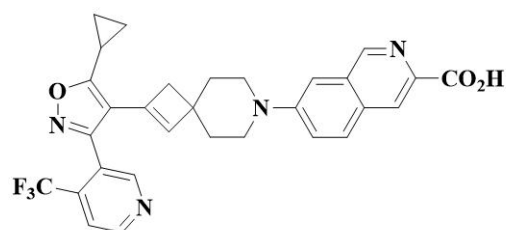
20

30

40

50

【化 2 6 3】



(160)

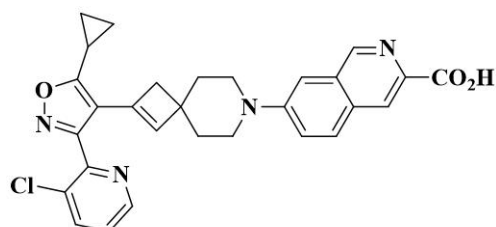
表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに4-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例129を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 547.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.08 (s, 1H)、9.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.70 - 7.64 (m, 1H)、7.39 (s, 1H)、5.82 (s, 1H)、3.26 - 3.18 (m, 2H)、2.37 - 2.29 (m, 3H)、1.72 - 1.57 (m, 4H)、1.25 - 1.10 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR $EC_{50} = 1608$ nM

【0420】

実施例 161

7-(2-(3-(3-クロロピリジン-2-イル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)イソキノリン-3-カルボン酸

【化 2 6 4】



(161)

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに4-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例129を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 513.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.10 (s, 1H)、8.69 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.15 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.96 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.69 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.63 (dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz, 1H)、7.41 (s, 1H)、5.88 (s, 1H)、3.67 - 3.41 (m, 1H)、3.37 - 3.12 (m, 2H)、2.41 - 2.22 (m, 3H)、1.81 - 1.55 (m, 5H)、1.21 (br d, $J = 7.9$ Hz, 2H)、1.14 (br d, $J = 2.4$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 2324$ nM

【0421】

実施例 162

7-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)イソキノリン-3-カルボン酸

10

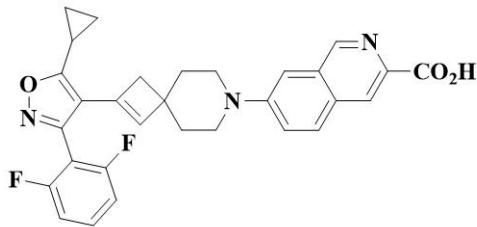
20

30

40

50

【化 2 6 5】



(162)

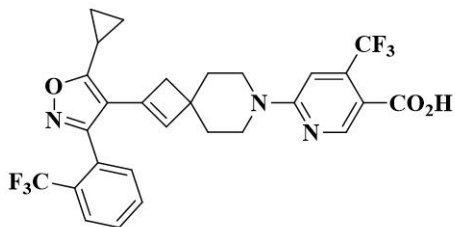
表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2,6-ジフルオロベンズアルデヒドを用い、実施例129を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.10 (s, 1H)、8.41 (s, 1H)、7.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H)、7.70 (q, $J = 6.7, 7.3$ Hz, 2H)、7.42 (s, 1H)、7.33 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H)、6.00 (s, 1H)、3.61 - 3.53 (m, 2H)、3.29 - 3.21 (m, 2H)、2.46 (s, 2H)、2.39 - 2.28 (m, 1H)、1.77 - 1.57 (m, 4H)、1.28 - 1.08 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 2824 nM

【0422】

実施例163

6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸

【化 2 6 6】



(163)

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例116を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 564.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.63 (s, 1H)、7.92 (br d, $J = 7.9, 3$ Hz, 1H)、7.79 (br dd, $J = 7.6, 11.9$ Hz, 2H)、7.56 (br d, $J = 7.0, 2$ Hz, 1H)、7.02 (s, 1H)、5.75 (s, 1H)、3.72 - 4.11 (m, 2H)、2.55 (s, 2H)、2.29 (s, 1H)、1.41 - 1.64 (m, 4H)、1.15 - 1.24 (m, 2H)、1.11 (br d, $J = 2.4, 4$ Hz, 2H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 344 nM

【0423】

実施例164

6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸

10

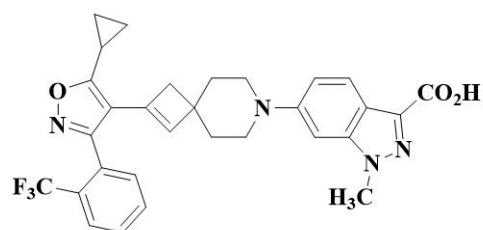
20

30

40

50

【化 2 6 7】



(164)

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例125を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 549.1 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.27 (d, J = 8.58 Hz, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.89 - 7.96 (m, 1H)、7.87 (d, J = 1.98 Hz, 1H)、7.75 - 7.82 (m, 2H)、7.51 - 7.58 (m, 1H)、7.46 (dd, J = 2.20, 8.80 Hz, 1H)、5.55 - 6.26 (m, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.59 - 3.82 (m, 4H)、2.59 (s, 2H)、2.34 (s, 1H)、2.01 - 2.21 (m, 5H)、1.01 - 1.45 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 392 nM

10

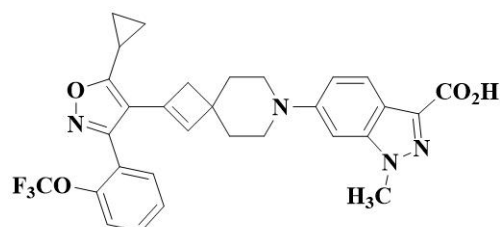
【0424】

実施例165

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸

20

【化 2 6 8】



(165)

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを用い、実施例125を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 565.3 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.74 - 7.67 (m, 1H)、7.65 (brd, J = 9.2 Hz, 1H)、7.62 - 7.47 (m, 4H)、7.38 (brd, J = 8.5 Hz, 1H)、5.95 (s, 1H)、4.09 (s, 3H)、3.27 (brd, J = 4.6 Hz, 1H)、3.03 (brs, 1H)、2.41 (s, 2H)、2.37 - 2.27 (m, 1H)、1.82 - 1.64 (m, 4H)、1.24 (s, 2H)、1.21 - 1.15 (m, 2H)、1.12 (brd, J = 2.4 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 2975 nM

30

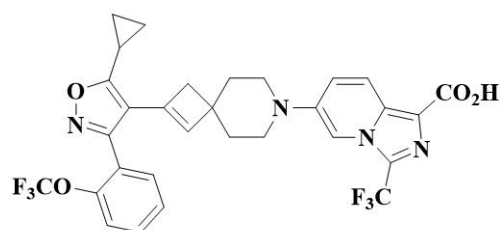
【0425】

実施例166

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5 - a]ピリジン - 1 - カルボン酸

40

【化 2 6 9】



(166)

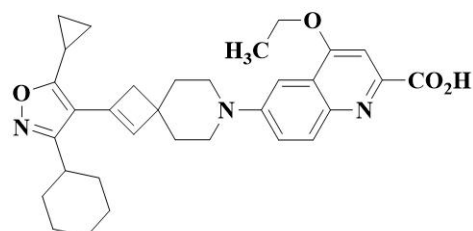
表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを用い、実施例126を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 619.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.04 (d, $J = 9.77$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 5H), 5.82 - 5.99 (m, 1H), 3.20 - 3.50 (m, 2H), 3.00 (brs, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.23 - 2.35 (m, 1H), 1.56 - 1.86 (m, 4H), 1.05 - 1.33 (m, 4H); F X R $EC_{50} = 494$ nM

【0426】

実施例167

6-(2-(3-シクロヘキシル-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-エトキシキノリン-2-カルボン酸

【化 2 7 0】



(167)

表記化合物は、2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの代わりにシクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例72を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 528.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.41 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.73 (brs, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.17 - 1.61 (m, 8H), 1.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.47 - 1.16 (m, 6H), 1.11 - 0.94 (m, 4H); F X R $EC_{50} = 3096$ nM

【0427】

実施例168

6-(2-(3-シクロヘキシル-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

10

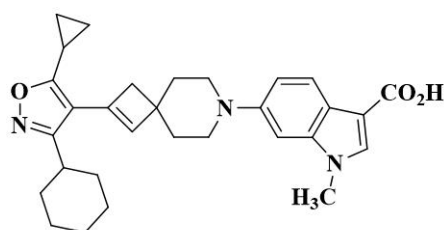
20

30

40

50

【化 2 7 1】



(168)

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりにシクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例 8 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 486.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 br (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (br s, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 3H), 2.20 (tt, $J = 5.1, 8.7$ Hz, 1H), 2.04 - 1.64 (m, 8H), 1.52 - 1.19 (m, 6H), 1.12 - 0.94 (m, 4H), さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 3972 nM

10

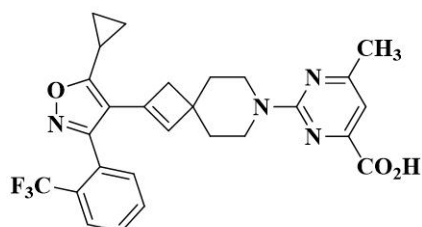
【0428】

実施例 169

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸

20

【化 2 7 2】



(169)

30

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドを用い、実施例 120 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 511.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.92 (br d, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.70 - 7.87 (m, 2H), 7.56 (br d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.64 - 5.92 (m, 1H), 3.97 (br d, $J = 13.12$ Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.47 (br s, 4H), 1.15 - 1.26 (m, 2H), 1.11 (br d, $J = 2.14$ Hz, 2H), さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 1300 nM

【0429】

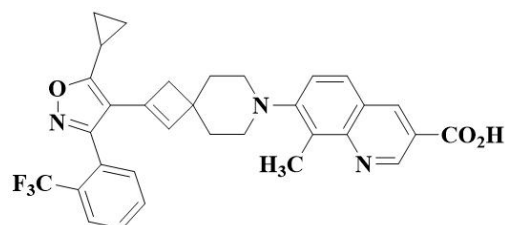
40

実施例 170

7 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 8 - メチルキノリン - 3 - カルボン酸

50

【化 2 7 3】



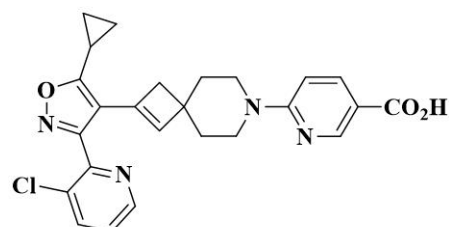
表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例132を製造するための一般的方法Bにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 560.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) 8.10 - 8.23 (m, 1H)、8.04 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 9.35 Hz, 1H)、7.44 - 7.67 (m, 3H)、7.18 (d, J = 2.20 Hz, 1H)、5.85 (s, 1H)、4.87 (s, 3H)、3.48 (br dd, J = 5.09、11.97 Hz, 2H)、3.33 (br s, 2H)、3.04 - 3.25 (m, 2H)、2.42 (s, 2H)、2.18 - 2.35 (m, 1H)、1.61 - 1.97 (m, 4H)、1.04 - 1.36 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 1747 nM

【0430】

実施例 171

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル)ニコチン酸

【化 2 7 4】



(171)

表記化合物は、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに3 - クロロピコリンアルデヒドを用い、実施例2を製造するための一般的方法Aにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 463.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H)、8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.89 (dd, J = 9.2、1.8 Hz, 1H)、7.62 (dd, J = 8.2、4.9 Hz, 1H)、6.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、5.86 (s, 1H)、3.88 - 3.76 (m, 1H)、3.45 - 3.33 (m, 1H)、3.27 (dd, J = 10.5、6.0 Hz, 1H)、3.21 - 3.11 (m, 1H)、2.41 - 2.24 (m, 3H)、1.53 (br t, J = 5.2 Hz, 4H)、1.29 - 1.16 (m, 2H)、1.16 - 1.08 (m, 2H)、1.01 (d, J = 6.1 Hz, 1H); FXR EC₅₀ = 1871 nM

【0431】

実施例 172

5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 2 - カルボン酸

10

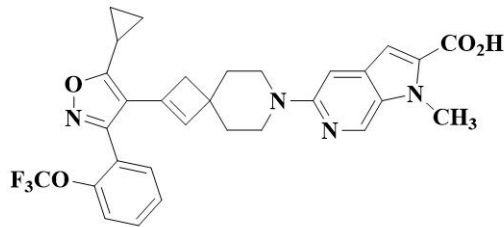
20

30

40

50

【化 2 7 5】



(172)

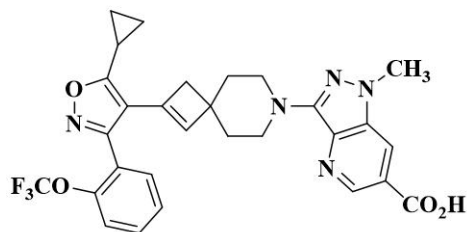
表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2,3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレートを用い、実施例 17 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 565.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.46 (s, 1H)、7.66 - 7.77 (m, 1H)、7.47 - 7.64 (m, 3H)、6.78 (s, 1H)、6.62 (s, 1H)、5.91 (s, 1H)、4.02 (s, 3H)、3.52 - 3.68 (m, 2H)、3.15 (brd, $J = 9.16$ Hz, 2H)、2.38 (m, 3H)、1.52 - 1.78 (m, 4H)、1.09 - 1.37 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 2366$ nM

【0432】

実施例 173

3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4,3 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸

【化 2 7 6】



(173)

表記化合物は、メチル 6 - ブロモ - 4 - エトキシキノリン - 2 - カルボキシレートの代わりにメチル 3 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4,3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 113 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 566.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.78 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.65 - 7.74 (m, 2H)、7.40 - 7.63 (m, 3H)、5.91 (s, 1H)、3.83 - 3.84 (m, 2H)、3.88 (s, 3H)、2.36 - 2.44 (m, 2H)、2.32 (brs, 1H)、1.59 - 1.77 (m, 4H)、1.15 - 1.23 (m, 2H)、1.11 (brd, $J = 2.44$ Hz, 2H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR $EC_{50} = 2791$ nM

【0433】

実施例 174

5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸

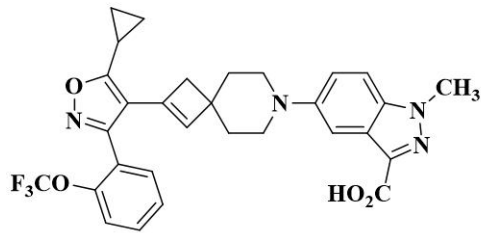
10

20

30

40

【化 2 7 7】



(174)

10

表記化合物は、実施例 100 を製造するための一般的方法 D において記載される条件下、5 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボニトリルの加水分解を介して得られた。MS (ESI) m/z : 565.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.67 - 7.76 (m, 1H)、7.65 (brd, $J = 9.16$ Hz, 1H)、7.48 - 7.61 (m, 3H)、7.38 (brd, $J = 8.54$ Hz, 1H)、7.02 - 7.31 (m, 1H)、5.95 (s, 1H)、3.27 (brd, $J = 4.58$ Hz, 2H)、3.03 (brs, 2H)、2.55 (s, 3H)、2.37 - 2.45 (m, 2H)、2.33 (brs, 1H)、1.59 - 1.89 (m, 4H)、1.05 - 1.21 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 236 nM

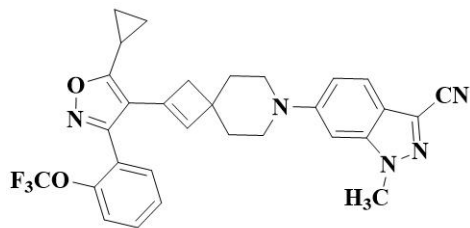
20

【0434】

実施例 175

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボニトリル

【化 2 7 8】



(175)

30

5 - シクロプロピル - 4 - (7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール (18 mg、0.046 ミリモル)、6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボニトリル (16.3 mg、0.069 ミリモル) および Cs₂CO₃ (30.0 mg、0.092 ミリモル) のジオキサン (154 μ L) 中のスラリーを、該混合物に窒素を 5 分間吹き込むことで脱気処理に付した。クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジイソプロポキシ - 1,1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1,1' - ビフェニル)]パラジウム (II) (RuPhos - Pd - G2) (1.791 mg、2.305 マイクロモル) を添加し、該反応混合物を密封し、90 に加熱した。24 時間後、2 mL のメタノールを添加し、固体を濾過し、濾液を分取 LC / MS を介して次の条件で精製した：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；勾配：25 分間にわたって 35 - 75 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥させて 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル

40

50

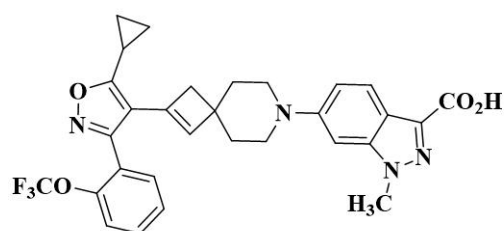
- 1 H - インダゾール - 3 - カルボニトリル (1 1.1 m g、0.0 1 9 ミリモル、収率 4 2 %) を得た。MS (E S I) m / z : 5 4 5.9 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z、D M S O - d ₆) 7.6 3 - 7.8 0 (m , 4 H)、7.4 8 - 7.6 2 (m , 3 H)、7.3 2 (b r d , J = 9.7 7 H z , 1 H)、6.8 5 (s , 1 H)、5.8 0 - 6.1 8 (m , 1 H)、4.2 3 (s , 3 H)、3.1 9 - 3.5 1 (m , 2 H)、3.0 4 (b r t , J = 9.1 6 H z , 2 H)、2.3 5 - 2.4 2 (m , 2 H)、2.3 1 (b r s , 1 H)、1.5 4 - 1.8 1 (m , 4 H)、1.0 3 - 1.3 3 (m , 4 H) ; F X R E C ₅₀ = 3 2 4 4 n M

【 0 4 3 5 】

実施例 1 7 6

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸

【 化 2 7 9 】



(1 7 6)

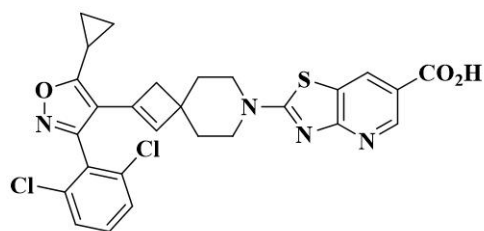
表記化合物は、実施例 1 0 0 を製造するための一般的方法 D において記載される条件下、6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボニトリル (実施例 1 7 5) の加水分解を介して得られた。MS (E S I) m / z : 5 6 5.3 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z、D M S O - d ₆) 7.8 2 (b r d , J = 8.8 5 H z , 1 H)、7.6 4 - 7.7 5 (m , 1 H)、7.4 9 - 7.6 2 (m , 4 H)、7.0 8 (b r d , J = 8.5 4 H z , 1 H)、6.9 4 (b r s , 1 H)、5.8 0 - 6.0 2 (m , 1 H)、4.0 1 (b r s , 3 H)、3.0 8 (b r t , J = 9.1 6 H z , 2 H)、2.3 9 (s , 2 H)、2.2 2 - 2.3 5 (m , 1 H)、1.5 9 - 1.7 4 (m , 4 H)、1.1 8 (b r d , J = 7.9 3 H z , 2 H)、1.1 1 (b r d , J = 2.1 4 H z , 2 H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった ; F X R E C ₅₀ = 2 9 7 5 n M

【 0 4 3 6 】

実施例 1 7 7

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) チアゾロ [4,5 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸

【 化 2 8 0 】

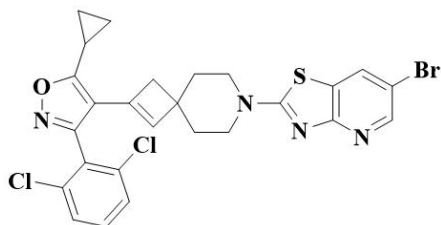


(1 7 7)

【 0 4 3 7 】

工程 1 . 4 - (7 - (6 - ブロモチアゾロ [4,5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール

【化 2 8 1】

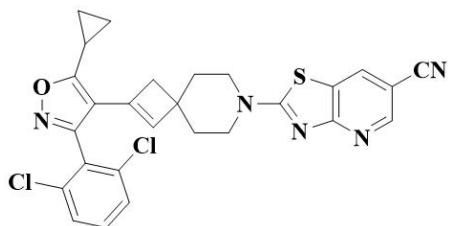


炭酸セシウム（83 mg、0.26ミリモル）を5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-2-イル)イソキサゾール（50 mg、0.102ミリモル、一般的方法Aに記載される合成）および6-プロモ-2-クロロチアゾロ[4,5-b]ピリジン（38.2 mg、0.15ミリモル）の室温でのDMA（0.25 mL）中溶液に添加した。該反応混合物を50 で4時間加熱し、その粗反応混合物をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー（0-100% EtOAc / ヘキサン、Isco 12 g カラム）に付して精製し、4-(7-(6-プロモチアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-2-イル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール（51 mg、0.082ミリモル、収率81%）を得た。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃） 8.40（d, J = 2.20 Hz, 1H）、7.93（d, J = 1.93 Hz, 1H）、7.41 - 7.50（m, 2H）、7.33 - 7.39（m, 1H）、5.78（s, 1H）、3.68 - 3.94（m, 2H）、3.40 - 3.63（m, 2H）、2.42（s, 2H）、2.14 - 2.28（m, 1H）、1.67 - 1.85（m, 5H）、1.28 - 1.39（m, 3H）、1.10 - 1.22（m, 2H）

【0438】

工程2. 2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリル

【化 2 8 2】



4-(7-(6-プロモチアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-2-イル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール（30 mg、0.051ミリモル）、Xantphos（5.9 mg、10.2マイクロモル）、Pd₂(dba)₃（9.3 mg、10.2マイクロモル）、およびシアン化亜鉛（6.0 mg、0.051ミリモル）を含有するマイクロ波バイアルに窒素を3回パージし、ついで無水DMF（0.5 mL）を添加した。該反応混合物をマイクロ波照射下にて110 で1.5時間加熱した。該反応混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー（0-100% EtOAc / ヘキサン、Isco 12 g カラム）に付して精製し、2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリル（15.5 mg、0.028ミリモル、収率54%）をガム状物として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） 8.54 - 8.79（m, 1H）、7.87 - 8.19（m, 1H）、7.42 - 7.49（m, 2H）、7.29 - 7.41（m, 2H）、5.71 - 5.87（m, 1H）、

3.75 - 4.02 (m, 2H)、3.63 (brd, $J = 3.96 \text{ Hz}$, 2H)、2.44 (s, 2H)、2.12 - 2.36 (m, 2H)、1.79 (t, $J = 5.72 \text{ Hz}$, 4H)、1.62 (brs, 3H)、1.29 - 1.38 (m, 2H)、1.09 - 1.25 (m, 3H)、0.88 (dd, $J = 3.30, 7.92 \text{ Hz}$, 1H)

【0439】

実施例177. 2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸

表記化合物は、実施例100を製造するための一般的方法Dにおいて記載される条件下、2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリルの加水分解を介して得られた。MS (ESI) m/z : 552.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) 8.93 (d, $J = 1.76 \text{ Hz}$, 1H)、8.81 (d, $J = 1.76 \text{ Hz}$, 1H)、7.45 - 7.70 (m, 4H)、5.87 (s, 1H)、3.58 - 4.43 (m, 5H)、2.52 (s, 2H)、2.33 (s, 1H)、1.83 (t, $J = 5.72 \text{ Hz}$, 4H)、1.10 - 1.43 (m, 5H); FXR $\text{EC}_{50} = 121 \text{ nM}$

10

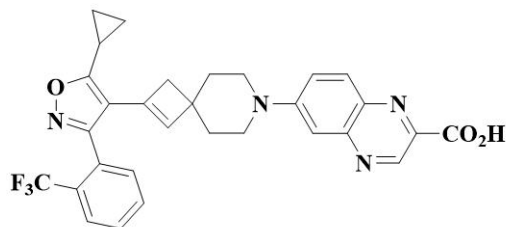
【0440】

実施例178

6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノキサリン-2-カルボン酸

20

【化283】



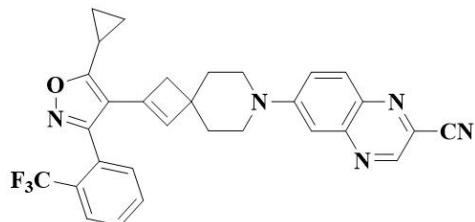
(178)

30

【0441】

工程1. 6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノキサリン-2-カルボニトリル

【化284】



40

5-シクロプロピル-4-(7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-2-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール (30 mg、0.08ミリモル、一般的方法Aにおいて記載される合成物)、6-クロロキノキサリン-2-カルボニトリル (18.7 mg、0.10ミリモル) および Cs_2CO_3 (52.2 mg、0.16ミリモル) のジオキサン (0.40 mL) 中のスラリーを、該混合物に窒素を5分間にわたって吹き込むことで脱気処理に付した。次に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) (RuPhos-Pd-G2) (3.11 mg、4.01マイクロ

50

モル)を添加し、該反応混合物を密封し、90 で6時間加熱した。該粗混合物をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー(0-100% EtOAc/ヘキサン、Isco 12gカラム)に付して直接精製し、6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノキサリン-2-カルボニトリル(31mg、0.056ミリモル、収率70%)をガム状物として得た。MS(ESI)m/z: 528.1 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.83(s, 1H)、7.89(d, J=9.7Hz, 1H)、7.84-7.77(m, 1H)、7.68-7.60(m, 2H)、7.58(dd, J=9.6、2.8Hz, 1H)、7.44(dd, J=7.0、1.8Hz, 1H)、7.18(d, J=2.9Hz, 1H)、5.63(s, 1H)、3.61(dt, J=13.4、5.0Hz, 2H)、3.38(ddd, J=13.0、8.1、4.4Hz, 2H)、2.39(s, 2H)、2.15(tt, J=8.4、5.1Hz, 1H)、1.80-1.69(m, 4H)、1.32-1.26(m, 2H)、1.19-1.12(m, 2H)【0442】

10

実施例178. 6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノキサリン-2-カルボン酸

表記化合物は、実施例100を製造するための一般的方法Dにおいて記載される条件下、6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)キノキサリン-2-カルボニトリルの加水分解を介して得られた。MS(ESI)m/z: 547.1 [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 9.45(s, 1H)、7.93(d, J=9.35Hz, 1H)、7.82(brd, J=7.43Hz, 1H)、7.55-7.74(m, 3H)、7.39-7.55(m, 1H)、7.31(d, J=1.93Hz, 1H)、5.65(s, 1H)、3.51-3.66(m, 2H)、3.31-3.51(m, 2H)、2.41(s, 2H)、1.98-2.20(m, 1H)、1.62-1.81(m, 4H)、1.24-1.37(m, 2H)、1.09-1.24(m, 2H); FxR EC₅₀=172nM

20

【0443】

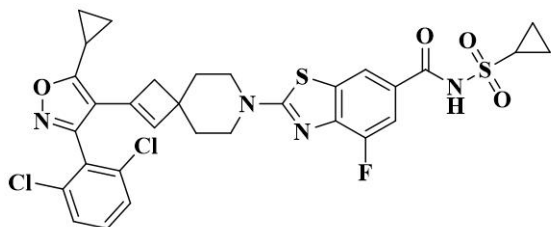
一般的方法E

30

実施例179

2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-N-(シクロプロピルスルホニル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシアミド

【化285】



40

(179)

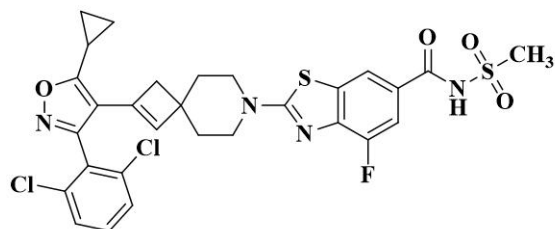
2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸(実施例1、15mg、0.03ミリモル、一般的方法Aにおいて記載される合成物)を、窒素下で磁気攪拌子を備えた、5mLの丸底フラスコ中のTHF(0.26mL)に溶かした。CDI(12.8mg、0.08ミリモル)を添加し、該混合物を60 で1時間加熱し、つづいてシクロプロパンスルホンアミド(12.7mg、0.10ミリモル)およびDBU(11.9μL、0.08ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。該粗混合物を分取LC/MSに付して以下の条件:カ

50

ラム：エクスブリッジ C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95
 アセトニトリル：水+0.1% TFA；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+0.1%
 TFA；勾配：20分間にわたって5-100%Bとし、ついで100%Bで保持する；
 流速：20mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、乾燥さ
 せて2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール
 -4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-N-(シクロプロ
 ピルスルホニル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシアミド(12.
 0mg、0.02ミリモル、収率64%)を得た。MS(ESI)m/z：673.0 [M
 +H]⁺；¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.11(d, J=1.54Hz
 , 1H)、7.65(dd, J=1.43、11.99Hz, 1H)、7.36(d, J=1.
 76Hz, 1H)、7.34(d, J=0.66Hz, 1H)、7.30(s, 1H)、5.6
 9(s, 1H)、3.64-3.74(m, 2H)、3.27-3.35(m, 2H)、2.0
 6-2.18(s, 2H)、1.88-1.93(m, 2H)、1.04-1.16(m, 4H
)、0.64-0.92(m, 8H)；FXR EC₅₀=13nM
 【0444】

実施例180

2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4
 -イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-フルオロ-N-(
 メチルスルホニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシアミド
 【化286】



(180)

表記化合物は、シクロプロパンスルホンアミドアミドの代わりにメタンスルホンアミド
 を用い、実施例179を製造するための一般的方法Eにおいて記載されるように製造され
 た。MS(ESI)m/z：646.9 [M+H]⁺；¹H NMR(500MHz、DM
 SO-d₆) 8.11(s, 1H)、7.67(s, 2H)、7.54-7.65(m, 2
 H)、6.94-7.35(m, 1H)、5.91(s, 1H)、2.90(s, 2H)、2.
 55(s, 3H)、2.28-2.44(s, 2H)、1.92(m, 1H)、1.60-1.
 71(m, 4H)、1.22(brd, J=7.93Hz, 2H)、1.12-1.18(m,
 2H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった；FXR EC₅₀
 =35nM
 【0445】

実施例181

2-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサ
 ザール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-N-(シク
 ロプロピルスルホニル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシアミド

10

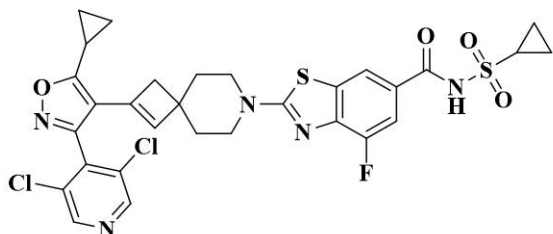
20

30

40

50

【化 2 8 7】



(181)

10

表記化合物は、2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに3,5-ジクロロイソニコチンアルデヒドを用い、実施例179を製造するための一般的方法Eにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 674.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.68 (brs, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 1.38$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.24, 10.87$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.71 - 3.94 (m, 2H), 3.58 (ddd, $J = 4.54, 7.84, 12.93$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.07 - 2.30 (m, 2H), 1.73 - 1.88 (m, 4H), 1.47 (dd, $J = 1.93, 4.68$ Hz, 2H), 1.34 (dd, $J = 2.34, 4.81$ Hz, 2H), 1.10 - 1.29 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 60 nM

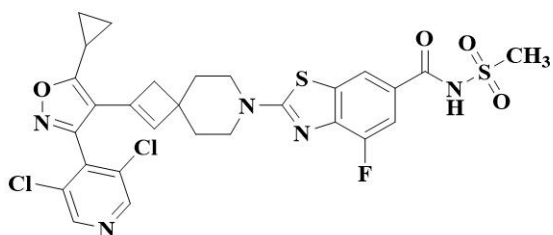
20

【0446】

実施例182

2-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシアミド

【化 2 8 8】



(182)

30

表記化合物は、シクロプロパンスルホンアミドの代わりにメタンスルホンアミドを用い、実施例181を製造するための一般的方法Eにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 648.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.65 (s, 2H), 8.03 (d, $J = 9.24$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.44 - 3.59 (m, 2H), 3.12 - 3.37 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.82 (brd, $J = 2.42$ Hz, 7H), 1.13 - 1.44 (m, 8H), 0.91 (s, 3H); FXR EC₅₀ = 688 nM

40

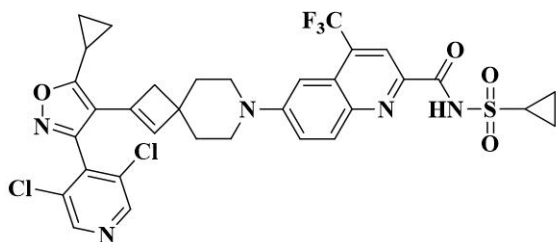
【0447】

実施例183

6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-N-(シクロプロピルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボキシアミド

50

【化 2 8 9】



(183)

10

表記化合物は、2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (実施例 1) の代わりに 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 (実施例 85) を用い、実施例 179 を製造するための一般的方法 E において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 718.2 [$M + H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz、アセトン - d₆) 8.62 - 8.83 (m, 1H)、8.43 (brd, $J = 1.76$ Hz, 1H)、8.11 (brdd, $J = 1.87$ 、8.69 Hz, 1H)、7.88 (s, 2H)、7.32 - 7.69 (m, 2H)、3.89 - 4.29 (m, 2H)、3.47 - 3.80 (m, 2H)、2.38 - 2.62 (m, 2H)、2.13 - 2.28 (m, 1H)、1.65 - 1.78 (m, 1H)、0.95 - 1.34 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 55 nM

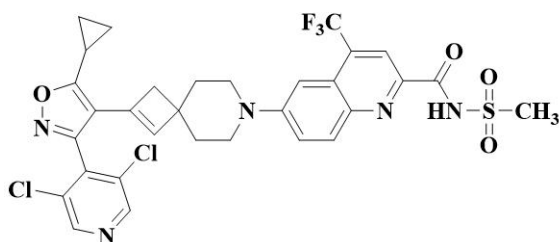
20

【0448】

実施例 184

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - N - (メチルスルホニル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシアミド

【化 2 9 0】



(184)

30

表記化合物は、シクロプロパンスルホンアミドの代わりにメタンスルホンアミドを用い、実施例 183 を製造するための一般的方法 E において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 691.1 [$M + H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz、アセトン - d₆) 8.62 - 8.83 (m, 1H)、8.43 (brd, $J = 1.76$ Hz, 1H)、8.11 (brdd, $J = 1.87$ 、8.69 Hz, 1H)、7.88 (s, 2H)、7.32 - 7.69 (m, 2H)、3.89 - 4.29 (m, 2H)、3.47 - 3.80 (m, 2H)、2.38 - 2.62 (m, 2H)、2.13 - 2.28 (m, 1H)、1.65 - 1.78 (m, 1H)、0.95 - 1.34 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 73 nM; マウス・インビボ (3 mg / kg、6 時間後): Cyp7a1 = -99%、Fgf15 = +28x

40

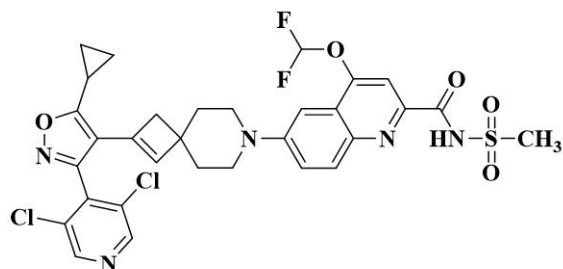
【0449】

実施例 185

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサ

50

ゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - (メチルスルホニル)キノリン - 2 - カルボキシアミド
【化 2 9 1】



(185)

10

表記化合物は、エチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボキシレート代わりにメチル 6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメトキシ)キノリン - 2 - カルボキシレートを用い、実施例 184 を製造するための一般的方法 E において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 690.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.75 (br s, 2H)、8.14 (br d, J = 8.53 Hz, 1H)、7.83 (br s, 2H)、7.10 - 7.65 (m, 2H)、5.81 - 6.14 (m, 1H)、3.67 (br d, J = 5.50 Hz, 2H)、3.42 (br s, 2H)、2.68 (br s, 2H)、2.54 (br s, 3H)、2.23 - 2.48 (m, 1H)、1.70 - 1.93 (m, 4H)、1.11 - 1.56 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 16 nM

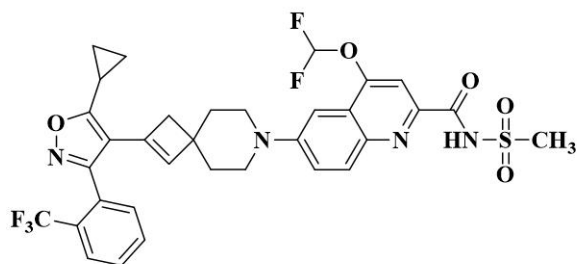
20

【0450】

実施例 186

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - (メチルスルホニル)キノリン - 2 - カルボキシアミド

【化 2 9 2】



(186)

30

表記化合物は、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドの代わりに 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例 185 を製造するための一般的方法 E において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 689.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.03 (d, J = 9.35 Hz, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.67 - 7.81 (m, 4H)、7.51 (d, J = 7.15 Hz, 1H)、7.20 - 7.49 (m, 1H)、7.32 (d, J = 2.75 Hz, 1H)、5.73 (s, 1H)、3.50 - 3.68 (m, 1H)、3.23 - 3.32 (m, 2H)、2.42 (s, 2H)、2.31 (s, 1H)、2.05 (s, 3H)、1.67 - 1.87 (m, 4H)、1.14 - 1.29 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 13 nM

40

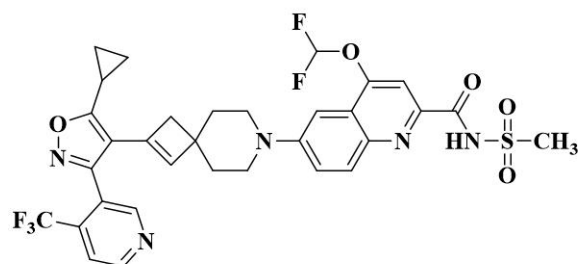
【0451】

実施例 187

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル)

50

- 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - (メチルスルホニル)キノリン - 2 - カルボキシアミド
【化 2 9 3】



(187)

10

表記化合物は、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドの代わりに4 - (トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用い、実施例185を製造するための一般的方法Eにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 690.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H)、8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、7.89 (dd, J = 4.8、7.9 Hz, 1H)、7.86 - 7.55 (m, 3H)、7.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、3.35 (s, 3H)、3.29 - 3.21 (m, 2H)、2.38 - 2.28 (m, 3H)、1.66 (q, J = 7.1、7.7 Hz, 4H)、1.25 - 1.08 (m, 4H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; F X R E C₅₀ = 63 nM

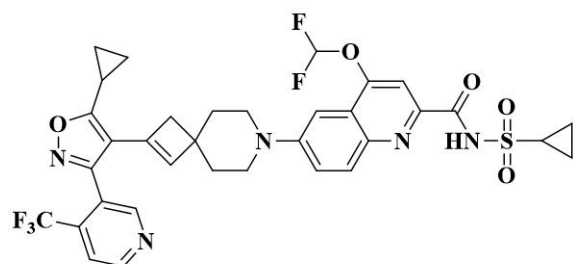
20

【0452】

実施例188

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - N - (シクロプロピルスルホニル) - 4 - (ジフルオロメトキシ)キノリン - 2 - カルボキシアミド

【化 2 9 4】



(188)

30

表記化合物は、メタンスルホンアミドの代わりにシクロプロパンスルホンアミドを用い、実施例187を製造するための一般的方法Eにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 716.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H)、8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、7.88 (dd, J = 4.7、8.0 Hz, 1H)、7.84 - 7.49 (m, 3H)、7.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、5.82 (s, 1H)、3.38 - 3.19 (m, 2H)、3.14 - 3.06 (m, 1H)、2.36 - 2.28 (m, 3H)、1.70 - 1.59 (m, 4H)、1.25 - 1.01 (m, 8H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; F X R E C₅₀ = 43 nM

40

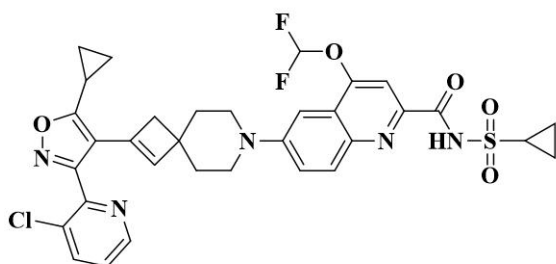
【0453】

実施例189

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール

50

ル - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - N - (シクロプロピルスルホニル) - 4 - (ジフルオロメトキシ)キノリン - 2 - カルボキシアミド
【化295】



(189)

10

表記化合物は、4 - (トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドの代わりに3 - クロロピコリンアルデヒドを用い、実施例188を製造するための一般的方法Eにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 682.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.68 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H)、8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、7.84 - 7.45 (m, 4H)、7.15 (s, 1H)、5.88 (s, 1H)、3.26 - 3.16 (m, 2H)、3.04 (brs, 1H)、2.38 - 2.28 (m, 3H)、1.73 - 1.61 (m, 4H)、1.26 - 0.87 (m, 8H)、さらなるシグナルは水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR $EC_{50} = 48$ nM

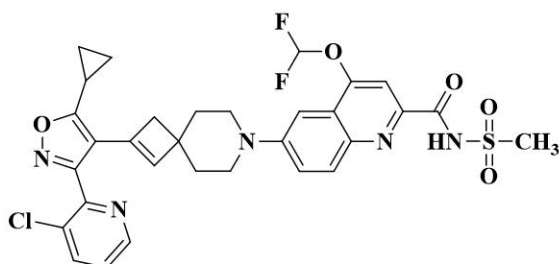
20

【0454】

実施例190

6 - (2 - (3 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - シクロプロピルイソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - (メチルスルホニル)キノリン - 2 - カルボキシアミド

【化296】



(190)

30

表記化合物は、シクロプロパンスルホンアミドの代わりにメタンスルホンアミドを用い、実施例189を製造するための一般的方法Eにおいて記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 655.8 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H)、8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、8.02 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、7.90 - 7.55 (m, 4H)、7.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、5.89 (s, 1H)、3.61 - 3.53 (m, 2H)、3.38 (s, 3H)、3.30 - 3.22 (m, 2H)、2.39 - 2.29 (m, 3H)、1.74 - 1.61 (m, 4H)、1.23 - 1.10 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 168$ nM

40

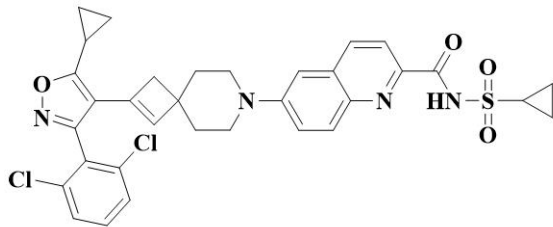
【0455】

実施例191

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - N - (シクロプロピルスルホニル) - 4 - (ジフルオロメトキシ)キノリン - 2 - カルボキシアミド

50

【化 2 9 9】



(193)

表記化合物は、実施例 179 を製造するために記載されるように、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート の代わりにメチル 6 -
 ブロモキノリン - 2 - カルボキシレート を用いて製造された。MS (ESI) m/z : 6
 49.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.26 (d, J = 8.58 Hz, 1H)、7.94 - 8.05 (m, 2H)、7.73 (br d, J = 9.5
 1 Hz, 1H)、7.65 - 7.69 (m, 2H)、7.60 (dd, J = 7.24、8.92
 Hz, 1H)、7.18 - 7.33 (m, 1H)、5.76 - 6.04 (m, 1H)、3.55
 (br d, J = 12.79 Hz, 2H)、2.55 (s, 2H)、2.27 - 2.41 (m, 2
 H)、1.56 - 1.74 (m, 4H)、1.05 - 1.27 (m, 8H); さらなるシグナル
 は水シグナル抑制に起因して見られなかった; FXR EC₅₀ = 178 nM

10

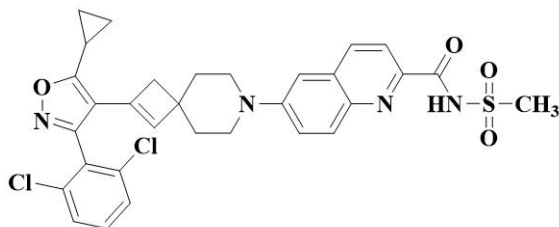
【0458】

実施例 194

20

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4
 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - N - (メチルスルホニ
 ル) キノリン - 2 - カルボキシアミド

【化 3 0 0】



(194)

30

表記化合物は、シクロプロパンスルホンアミドの代わりにメタンスルホンアミドを用い
 、実施例 193 を製造するための一般的な方法 E において記載されるように製造された。M
 S (ESI) m/z : 623.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO -
 d₆) 8.28 (d, J = 8.54 Hz, 1H)、7.94 - 8.07 (m, 2H)、7.7
 5 (dd, J = 2.14、9.46 Hz, 1H)、7.65 - 7.71 (m, 2H)、7.57
 - 7.64 (m, 1H)、7.26 (d, J = 2.14 Hz, 1H)、5.88 (s, 1H)、
 3.47 - 3.69 (m, 2H)、3.06 - 3.39 (m, 2H)、2.56 (s, 3H)、
 2.37 (m, 3H)、1.53 - 1.84 (m, 4H)、0.93 - 1.29 (m, 4H);
 FXR EC₅₀ = 255 nM

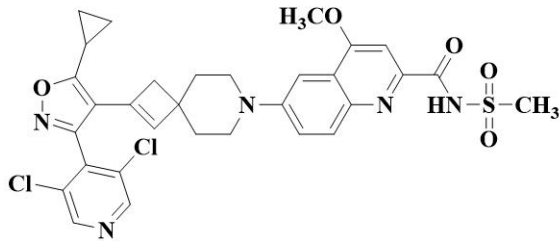
40

【0459】

実施例 195

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサ
 ザール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキ
 シ - N - (メチルスルホニル) キノリン - 2 - カルボキシアミド

【化 3 0 1】



(195)

10

表記化合物は、エチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - ブロモ - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボキシレートをを用い、実施例 184 を製造するための一般的方法 E において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 653.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、メタノール - d_4) 8.73 (s, 2H)、8.15 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H)、7.83 - 7.98 (m, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.65 - 7.74 (m, 1H)、5.85 - 6.07 (m, 1H)、4.28 (s, 3H)、3.59 - 3.80 (m, 2H)、3.47 (brd, $J = 13.20$ Hz, 2H)、3.39 (s, 3H)、2.54 (s, 2H)、2.34 (s, 1H)、1.74 - 2.02 (m, 4H)、1.19 - 1.32 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 75$ nM

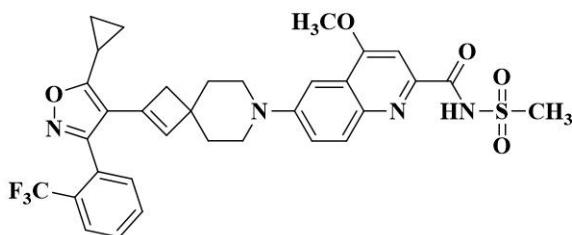
20

【0460】

実施例 196

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メトキシ - N - (メチルスルホニル)キノリン - 2 - カルボキサミド

【化 3 0 2】



(196)

30

表記化合物は、3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドの代わりに 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、実施例 195 を製造するための一般的方法 E において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 653.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz、メタノール - d_4) 8.08 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H)、7.89 (brd, $J = 7.15$ Hz, 1H)、7.69 - 7.83 (m, 4H)、7.42 - 7.57 (m, 2H)、5.63 - 5.98 (m, 1H)、4.24 (s, 3H)、3.51 - 3.63 (m, 2H)、3.33 - 3.38 (m, 2H)、3.35 (s, 3H)、2.44 (s, 2H)、2.31 (m, 1H)、1.79 (m, 4H)、1.21 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 155$ nM

40

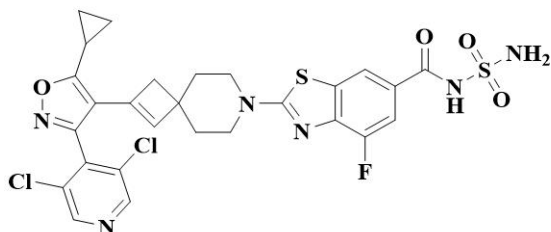
【0461】

実施例 197

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - N - スルファモイルベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキサミド

50

【化 3 0 3】



(197)

10

表記化合物は、シクロプロパンスルホンアミドの代わりに硫酸ジアミドを用い、実施例 181 を製造するための一般的方法 E において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 649.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.58 (s, 2H)、7.92 (s, 1H)、7.53 (brd, J = 11.28 Hz, 1H)、5.77 (s, 1H)、3.66 - 3.84 (m, 2H)、3.44 - 3.59 (m, 2H)、2.40 (s, 2H)、2.07 - 2.21 (m, 1H)、1.72 (brs, 4H)、1.21 - 1.34 (m, 2H)、1.16 (brd, J = 6.05 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 381 nM

【0462】

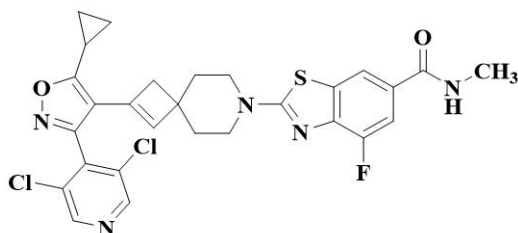
一般的方法 F

20

実施例 198

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - N - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド

【化 3 0 4】



(198)

30

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (15 mg、0.03 ミリモル) を DCE (1 mL) に溶かした。2,4,6 - トリプロピル - 1,3,5,2,4,6 - トリオキサトリホスフィン 2,4,6 - トリオキシド (T3P) (0.03 mL、0.05 ミリモル) を、つづいてメチルアミン (1.6 mg、0.05 ミリモル) およびピリジン (6.4 μL、0.08 ミリモル) を該反応混合物に添加し、得られた溶液を室温で 6 時間攪拌した。該粗反応混合物を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100% EtOAc / ヘキサン、Isco 12 g カラム) に付して直接精製し、2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - N - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド (10 mg、0.016 ミリモル、収率 62%) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 584.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.63 (s, 2H)、7.85 (d, J = 1.54 Hz, 1H)、7.38 (dd, J = 1.54、11.22 Hz, 1H)、6.04 (brd, J = 4.62 Hz, 1H)、5.81 (s, 1H)、3.65 - 3.88 (m, 2H)、3.42 - 3.60 (m, 2H)

40

50

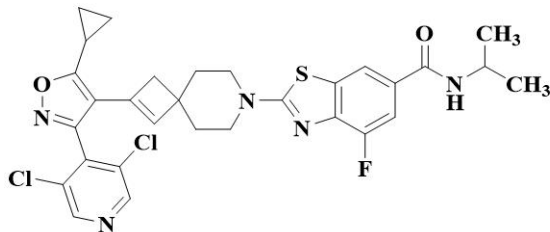
、 3.01 (d, J = 4.84 Hz, 3H)、2.44 (s, 2H)、2.06 - 2.24 (m, 1H)、1.66 - 1.89 (m, 4H)、1.32 (dd, J = 2.53、4.95 Hz, 2H)、1.07 - 1.21 (m, 2H); F X R E C₅₀ = 311 nM

【0463】

実施例 199

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソプロピルベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシアミド

【化305】



(199)

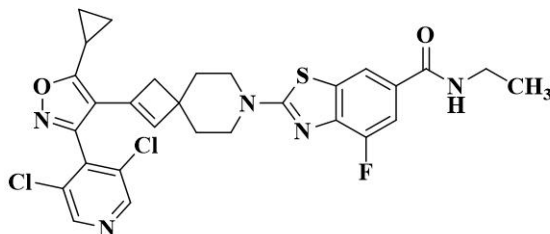
表記化合物は、メチルアミンの代わりにイソプロピルアミンを用い、実施例 198 を製造するための一般的方法 F において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 612.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.63 (s, 2H)、7.76 - 7.95 (m, 1H)、7.38 (d, J = 11.22 Hz, 1H)、5.81 (s, 1H)、4.29 (m, 2H)、3.64 - 3.93 (m, 2H)、3.53 (m, 1H)、2.44 (s, 2H)、2.18 (s, 1H)、1.73 - 1.94 (m, 4H)、1.32 (m, 2H)、1.26 (d, J = 6.60 Hz, 6H)、1.20 (m, 2H); F X R E C₅₀ = 431 nM

【0464】

実施例 200

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - N - エチル - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシアミド

【化306】



(200)

表記化合物は、メチルアミンの代わりにエチルアミンを用い、実施例 198 を製造するための一般的方法 F において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 598.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.56 (s, 2H)、7.78 (d, J = 1.76 Hz, 1H)、7.33 (dd, J = 1.54、11.22 Hz, 1H)、6.02 (s, 1H)、5.74 (s, 1H)、3.60 - 3.80 (m, 2H)、3.30 - 3.56 (m, 5H)、2.37 (s, 2H)、1.98 - 2.21 (m, 2H)、1.45 - 1.77 (m, 7H)、0.74 - 1.33 (m, 13H); F X R E C₅₀ = 68 nM

【0465】

10

20

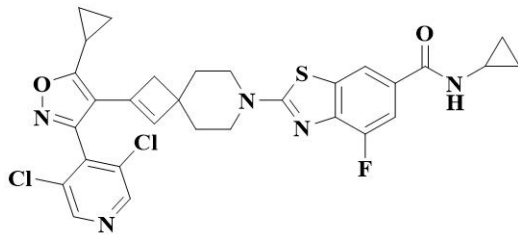
30

40

50

実施例 201

N - シクロプロピル - 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド
【化 307】



10

表記化合物は、メチルアミンの代わりにシクロプロピルアミンを用い、実施例 198 を製造するための一般的方法 F において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 610.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 8.63 (s, 2H)、7.83 (d, J = 1.54 Hz, 1H)、7.36 (dd, J = 1.54、11.22 Hz, 1H)、6.20 (brd, J = 2.64 Hz, 1H)、3.76 (td, J = 5.06、13.20 Hz, 2H)、3.45 - 3.64 (m, 2H)、2.89 (dt, J = 3.30、6.93 Hz, 1H)、2.44 (s, 2H)、2.18 (tt, J = 5.03、8.39 Hz, 1H)、1.69 - 1.81 (m, 4H)、1.31 (dd, J = 2.53、4.95 Hz, 2H)、1.13 - 1.24 (m, 2H)、0.87 (brd, J = 5.50 Hz, 2H)、0.55 - 0.69 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 150 nM

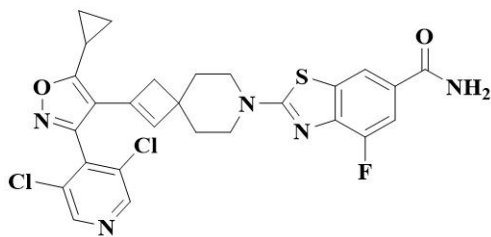
20

【0466】

実施例 202

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド
【化 308】

30



表記化合物は、メチルアミンの代わりに塩化アンモニウムを用い、実施例 198 を製造するための一般的方法 F において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 570.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) 8.63 (s, 2H)、7.92 (d, J = 1.76 Hz, 1H)、7.50 (dd, J = 1.54、11.66 Hz, 1H)、5.72 - 5.99 (m, 1H)、3.72 (brd, J = 13.64 Hz, 2H)、3.43 - 3.57 (m, 2H)、2.41 (s, 2H)、2.18 - 2.28 (m, 1H)、1.60 - 1.79 (m, 4H)、1.08 - 1.17 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 155 nM

40

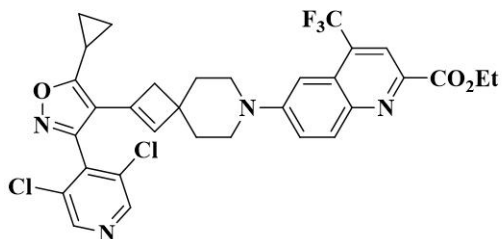
【0467】

実施例 203

エチル 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)

50

イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4
 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボキシレート
 【化 3 0 9】



(203)

10

5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 2 - イル)イソキサゾール (0.1 g、0.27ミリモル、一般的方法 A において記載される合成物)、エチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボキシレート (0.097 g、0.32ミリモル) および Cs_2CO_3 (0.17 g、0.53ミリモル) のジオキサン (1.8 mL) 中のスラリーを、該混合物に窒素を 5 分間にわたって吹き込むことで脱気処理に付した。次に、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジイソプロポキシ - 1,1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1,1' - ビフェニル)] パラジウム (II) (RuPhos - Pd - G2) (10.3 mg、0.013ミリモル) を添加し、該反応混合物を密封し、70 で加熱した。3 時間加熱した後、該反応混合物を EtOAc で希釈し、濾過して濾液を真空下で濃縮した。残渣を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 80 % EtOAc / ヘキサン、Isco 40 g カラム) に付して精製し、エチル 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボキシレート (61.7 mg、0.095ミリモル、収率 36 %) を赤色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 643.1 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.67 (s, 2 H)、8.38 (s, 1 H)、8.21 (d, J = 9.7 Hz, 1 H)、7.63 (dd, J = 9.7、2.6 Hz, 1 H)、7.25 (br s, 1 H)、5.86 (s, 1 H)、4.57 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)、3.66 - 3.53 (m, 2 H)、3.34 (ddd, J = 12.8、8.6、4.3 Hz, 2 H)、2.47 (s, 2 H)、2.29 - 2.18 (m, 2 H)、1.87 - 1.77 (m, 4 H)、1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)、1.39 - 1.31 (m, 2 H)、1.26 - 1.18 (m, 2 H); F X R E C₅₀ = 946 nm

20

30

【 0 4 6 8】

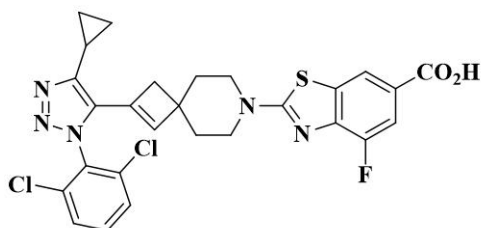
一般的方法 G

実施例 204

2 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

40

【化 3 1 0】



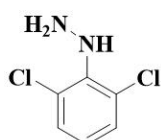
(204)

【 0 4 6 9】

50

工程 1 . (2,6 - ジクロロフェニル) ヒドラジン

【化 3 1 1】

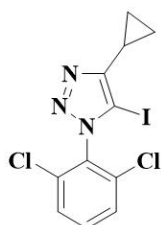


2,6 - ジクロロアニリン (5.0 g、30.9 ミリモル) の T F A (50 m L) 中溶液に、水 (10 m L) を添加した。該反応混合物を 0 に冷却し、亜硝酸ナトリウム (2.1 g、30.9 ミリモル) を 0.5 時間にわたって添加し、つづいて最小量の水に溶かしたアジ化ナトリウム (5.1 g、78.0 ミリモル) を徐々に加えた。該混合物を 0 で 10 分間攪拌し、室温までの加温に供した。2 時間後、該反応混合物を濾過し、固体を水で洗浄し、風乾させて集めた。濾液を E t O A c で希釈し、N a H C O₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を S i O₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 20 % E t O A c / ヘキサン) に付して精製した。前に単離した固体およびクロマトグラフィーから由来の生成物を合わせ、2 - アジド - 1,3 - ジクロロベンゼン (5.6 g、29.9 ミリモル、収率 97 %) を黄褐色の固体として得た。¹ H N M R (500 M H z、C D C l₃) 7.31 (d、J = 8.3 H z、2 H)、7.06 (t、J = 8.1 H z、1 H)

【 0 4 7 0】

工程 2 . 4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - ヨード - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール

【化 3 1 2】



2 - アジド - 1,3 - ジクロロベンゼン (4.5 g、23.7 ミリモル) の室温での T H F (120 m L) 中溶液に、ヨウ化カリウム (15.8 g、95 ミリモル) および過塩素酸銅 (I I) ・ 5 水和物 (15.8 g、42.7 ミリモル) を添加した。該反応混合物を 50 で 5 分間攪拌し、つづいて D B U (3.9 m L、26.1 ミリモル) およびシクロプロピルアセチレン (2.3 m L、27.3 ミリモル) を添加した。得られた褐色の混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を S i O₂ パッドを介して濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣を S i O₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 20 % E t O A c / ヘキサン) に付して精製し、4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - ヨード - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (1.8 g、4.8 ミリモル、収率 20 %) を白色の固体として得た。¹ H N M R (500 M H z、C D C l₃) 7.51 - 7.55 (m、2 H)、7.45 - 7.50 (m、1 H)、1.85 - 1.94 (m、1 H)、1.14 - 1.21 (m、2 H)、1.03 - 1.10 (m、2 H)

【 0 4 7 1】

工程 3 . tert - ブチル 2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート

10

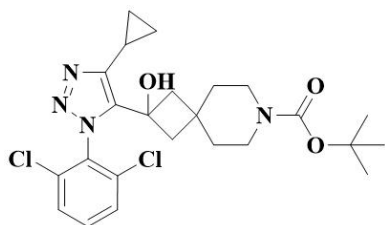
20

30

40

50

【化 3 1 3】

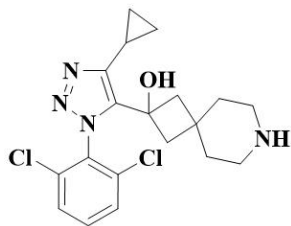


n - ブチルリチウム（ヘキサン中 2.5 M、0.26 mL、0.66 ミリモル）を、4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - ヨード - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (0.2 g、0.53 ミリモル) の - 78 での THF (2.1 mL) 中溶液にゆっくりと添加し、暗褐色の溶液を得た。5 分後、tert - ブチル 2 - オキソ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート (0.15 g、0.63 ミリモル) の THF (0.25 mL) 中溶液をシリンジを介してゆっくりと添加した。反応を - 78 で 2 時間続け、0 とし、45 分間反応させた。反応物を約 1 mL の MeOH をゆっくりと添加することでクエンチさせ、ついで精製するのに SiO₂ 上で濃縮した。残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100 % EtOAc / ヘキサン、Isco 24 g カラム) に付して精製し、tert - ブチル 2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート (75 mg、0.15 ミリモル、収率 29 %) を白色の泡沫体として得た。

【 0 4 7 2】

工程 4 . 2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - オール

【化 3 1 4】

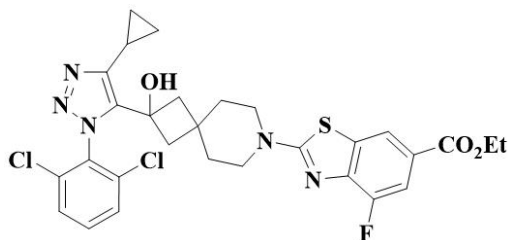


tert - ブチル 2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート (75 mg、0.152 ミリモル) を TFA (117 μ L、1.520 ミリモル) に溶かした。1 時間後、過剰量の TFA を真空下で除去した。固体を真空下で一晩乾燥させ、ついで次の工程に直接使用した。MS (ESI) m/z : 393.1 [M + H]⁺

【 0 4 7 3】

工程 5 . エチル 2 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート

【化 3 1 5】



10

20

30

40

50

炭酸セシウム (61.9 mg、0.19 ミリモル) を、つづいてエチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (34.7 mg、0.11 ミリモル) を、2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - オール・TFA (38.6 mg、0.08 ミリモル) の室温でのDMA (0.22 mL) 中溶液に添加し、該反応混合物を90 で加熱した。2時間加熱した後、粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィ (0 - 100% EtOAc / ヘキサン、ISCO 12 g カラム) に付して精製するために、12 g のISCO SiO₂ カートリッジ上に直接ローディングし、エチル 2 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (48 mg、0.08 ミリモル、収率100%) を得た。MS (ESI) m/z : 616.2 [M+H]⁺

【0474】

実施例204. 2 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

オキシ塩化リン (V) (45.4 μL、0.49 ミリモル) を、つづいてEt₃N (22.6 μL、0.16 ミリモル) を、エチル 2 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (中間体33、10 mg、0.02 ミリモル) 含有のバイアルに添加した。該反応混合物を60 で5時間加熱し、真空下で濃縮させ、過剰なPOCl₃ を除去した。残渣をTHF (133 μL) に溶かし、水 (53.3 μL)、MeOH (13.33 μL) および水酸化リチウム・一水和物 (8.4 mg、0.20 ミリモル) を該混合物に添加した。反応容器を密封し、80 で加熱し、週末にわたって加熱した後、1N HCl でクエンチさせ、MeOH で希釈し、濾過した。該溶液を分取LC / MS に付して以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：19分間にわたって10 - 60% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、2 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (4.6 mg、8.1 ミリモル、収率40%) を得た。MS (ESI) m/z : 570.2 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.19 (s, 1H)、7.85 - 7.77 (m, 2H)、7.75 - 7.67 (m, 1H)、7.58 (brd, J = 11.6 Hz, 1H)、6.22 (s, 1H)、3.73 (brd, J = 13.4 Hz, 1H)、3.53 (brd, J = 11.9 Hz, 1H)、2.36 (s, 2H)、2.13 - 2.00 (m, 1H)、1.77 - 1.59 (m, 4H)、1.10 - 1.02 (m, 2H)、0.99 (brd, J = 2.7 Hz, 2H) ; FXR EC₅₀ = 26 nM

【0475】

一般的方法H

実施例205

2 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ [3,5] ノナン - 7 - イル) オキシ) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

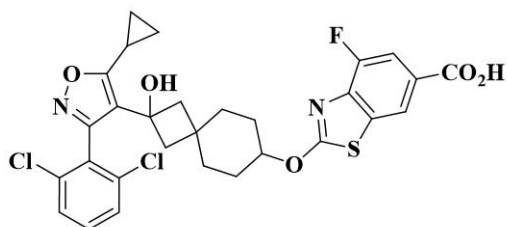
10

20

30

40

【化 3 1 6】



(205)

【0476】

工程 1 . 7 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)スピロ[3,5]ノナン - 2 - オン

10

【化 3 1 7】



tert - ブチルジメチルクロロシラン (0.28 g、1.9 ミリモル) の DCM (3 mL) 中溶液を、7 - ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン - 2 - オン (0.25 g、1.6 ミリモル) およびイミダゾール (0.22 g、3.2 ミリモル) の 0 での DCM (5 mL) 中溶液にゆっくりと添加した。氷浴を取り外し、該反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を EtOAc と NaHCO₃ 飽和水溶液との間に分配した。有機相を単離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して 7 - (tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)スピロ[3.5]ノナン - 2 - オン (0.408 g、1.520 ミリモル、収率 94%) を無色の油状物として得た。MS (ESI) m/z : 269.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 3.90 - 3.56 (m, 1H)、2.75 (br d, J = 5.5 Hz, 4H)、1.94 - 1.80 (m, 2H)、1.77 - 1.64 (m, 2H)、1.62 - 1.40 (m, 4H)、0.90 (s, 9H)、0.07 (s, 6H)

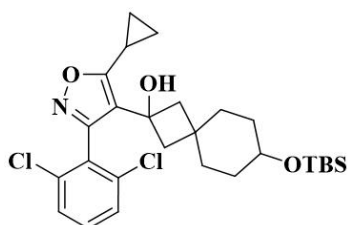
20

【0477】

工程 2 . 7 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル)スピロ[3.5]ノナン - 2 - オール

30

【化 3 1 8】



n - ブチルリチウム (0.74 mL、1.8 ミリモル) を 4 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)イソキサゾール (0.49 g、1.5 ミリモル、一般的方法 A において記載される合成物) の - 78 での THF (5.9 mL) 中溶液にゆっくりと添加し、明褐色の溶液を得た。10 分後、7 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)スピロ[3.5]ノナン - 2 - オン (0.40 g、1.5 ミリモル) を約 3 mL の THF 中の溶液として添加した。該反応を - 78 で続け、30 分後に、5 mL の MeOH をゆっくりと添加することでクエンチさせ、次に真空下で濃縮させた。得られた残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 30% EtOAc / ヘキサン、40 g Isco SiO₂ カートリッジ) に付して精製し、7 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)イソキサゾール - 4 - イル)スピロ[3.5]ノナン - 2 - オール (0.48 g、0.92 ミリモル、収率 62%) を白色の泡沫体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 7.47 -

40

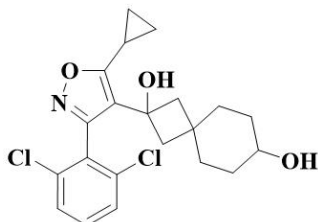
50

7.41 (m, 2H)、7.40 - 7.34 (m, 1H)、3.61 - 3.47 (m, 1H)、2.25 (s, 1H)、2.21 - 2.08 (m, 3H)、2.04 - 1.88 (m, 3H)、1.60 (brd, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 2H)、1.45 - 1.36 (m, 1H)、1.34 - 1.18 (m, 6H)、1.17 - 1.08 (m, 2H)、0.87 (s, 9H)、0.03 (s, 6H)

【0478】

工程3. 2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)スピロ[3.5]ノナン-2,7-ジオール

【化319】



10

7-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)スピロ[3.5]ノナン-2-オール(0.23g、0.43ミリモル)の室温でのTHF(2mL)中溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(THF中1M、0.86mL、0.86ミリモル)を添加した。該反応混合物を一夜攪拌し、1.5M水性リン酸カリウムでクエンチさせ、EtOAcで2回抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残渣を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー(24g、7分間にわたって0-100%EtOAc/ヘキサンとし、ついで100%で5分間保持する、Isco 24g SiO_2 カラム)に付して精製し、2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)スピロ[3.5]ノナン-2,7-ジオール(0.16g、0.39ミリモル、収率91%)を白色の泡沫体として得た。 ^1H NMR(500MHz、 CDCl_3) 7.47 - 7.42 (m, 2H)、7.41 - 7.35 (m, 1H)、3.57 (brs, 1H)、2.27 (s, 1H)、2.22 - 2.09 (m, 3H)、2.04 - 1.92 (m, 3H)、1.80 - 1.63 (m, 2H)、1.52 - 1.50 (m, 1H)、1.48 - 1.36 (m, 1H)、1.36 - 1.23 (m, 6H)、1.18 - 1.08 (m, 3H)

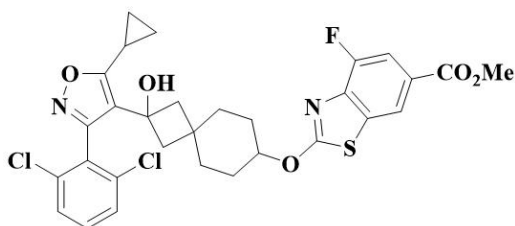
20

30

【0479】

工程4. メチル 2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-2-ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート

【化320】



40

2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)スピロ[3.5]ノナン-2,7-ジオール(33mg、0.081ミリモル)の室温での無水THF(1mL)中溶液にKOtBu(19.0mg、0.17ミリモル)を添加した。5分後、メチル 2-ブromo-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート(28.1mg、0.097ミリモル)を添加し、該反応混合物を室温で5分間攪拌した。該反応物を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチさせ、得られた混合物をEtOAc

50

で3回抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー(0-50% EtOAc/ヘキサン、Isco 12gカラム)に付して精製し、メチル 2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-2-ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン-7-イル)オキシ)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート(33mg、0.053ミリモル、収率66%)を白色の泡沫体として得た。MS(ESI)m/z: 617.2 [M+H]⁺

【0480】

実施例205. 2-(2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-2-ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン-7-イル)オキシ)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

10

メチル 2-(2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-2-ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン-7-イル)オキシ)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート(33mg、0.053ミリモル)の混合物に、MeOH(0.1mL)、水(0.40mL)およびTHF(0.50mL)を加え、つづいて水酸化リチウム・一水和物(9.1mg、0.22ミリモル)を添加した。該反応混合物を70℃で30分間攪拌し、真空下で濃縮させ、THFおよびMeOHを取り除いた。反応混合物を1N水性HClで約pH4に中和し、得られた懸濁液をEtOAcで3回抽出した。EtOAc抽出液を合わせ、真空下で濃縮させ、その粗材料を分取LC/MSに付し次の条件:(カラム:エクスブリッジ C18、19x200mm、5μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;勾配:19分間にわたって20-100%Bとし、次に100%Bで5分間保持する)で精製した。所望のフラクションを合わせ、濃縮して2-(2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-2-ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン-7-イル)オキシ)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸(5mg、8.2マイクロモル、収率15%)をオフホワイト色の固体として得た。MS(ESI)m/z: 603.2 [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 8.31(brs, 1H)、7.72-7.65(m, 1H)、7.64-7.58(m, 2H)、7.58-7.51(m, 1H)、5.18-5.02(m, 1H)、3.60-3.42(m, 1H)、2.38-2.30(m, 1H)、2.17-2.06(m, 2H)、2.00-1.85(m, 3H)、1.85-1.75(m, 1H)、1.65-1.51(m, 2H)、1.50-1.40(m, 1H)、1.40-1.32(m, 1H)、1.31-1.17(m, 2H)、1.17-1.02(m, 4H); GAL-FXR EC₅₀=2618nM

20

30

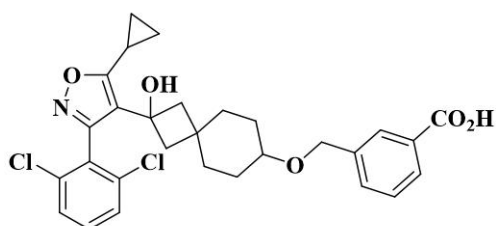
【0481】

実施例206

3-(2-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)-2-ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン-7-イル)オキシ)メチル)安息香酸

【化321】

40



(206)

表記化合物は、メチル 2-ブromo-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの代わりにメチル 3-(ブromoメチル)ベンゾエートを用い、実施例205を製造するための一般的方法Hにおいて記載されるように製造された。MS(ESI)

50

m/z : 542.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.90 - 7.78 (m, 2H)、7.65 - 7.59 (m, 2H)、7.58 - 7.52 (m, 1H)、7.50 (brd, $J = 7.3$ Hz, 1H)、7.46 - 7.40 (m, 1H)、5.26 (s, 1H)、4.49 (s, 2H)、3.20 - 3.10 (m, 1H)、2.39 - 2.29 (m, 1H)、2.12 - 2.01 (m, 2H)、1.95 - 1.82 (m, 3H)、1.73 - 1.55 (m, 2H)、1.41 - 1.17 (m, 4H)、1.16 - 1.03 (m, 5H); GAL - FXR $EC_{50} = 4711$ nM

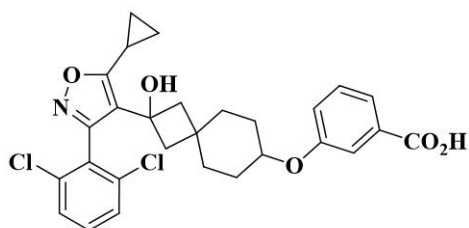
【0482】

一般的方法I

実施例207

3 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン - 7 - イル) オキシ) 安息香酸

【化322】

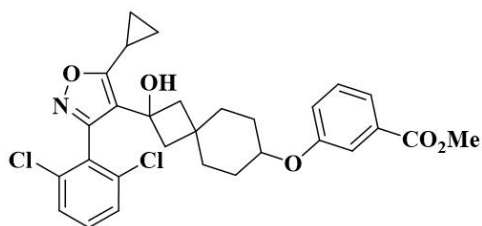


(207)

【0483】

工程1. メチル 3 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン - 7 - イル) オキシ) ベンゾエート

【化323】



2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ[3.5]ノナン - 2,7 - ジオール (30 mg、0.073ミリモル、一般的方法Hにおいて記載される合成物)、メチル 3 - ヒドロキシベンゾエート (12.3 mg、0.081ミリモル)、 Bu_3P (0.029 mL、0.12ミリモル) および 1,1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (29.7 mg、0.12ミリモル) を密封したバイアル中にて乾燥ジオキサン (0.3 mL) に溶かした。該反応混合物を撹拌しながら 110 で2時間加熱した。室温に冷却した後、該混合物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を SiO_2 でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 50% EtOAc / ヘキサン、Isco 12 g カラム) に付して精製し、メチル 3 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン - 7 - イル) オキシ) ベンゾエート (10 mg、0.018ミリモル、収率25%) を白色の泡沫体として得た。MS (ESI) m/z : 542.2 $[M+H]^+$

【0484】

実施例207. 3 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン - 7 - イル) オキシ) 安息香酸

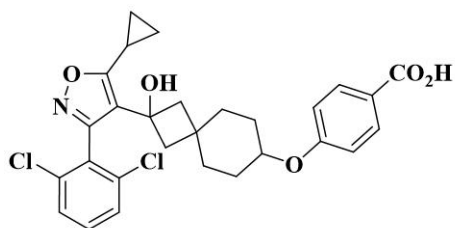
メチル 3 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) オキシ) ベンゾエートの加水分解は、実施例 206 の製造について一般的方法 H において記載されるように達成された。MS (ESI) m/z : 528.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.64 - 7.58 (m, 2H)、7.57 - 7.51 (m, 1H)、7.46 (brd, J = 7.9 Hz, 1H)、7.39 - 7.32 (m, 2H)、7.12 (brd, J = 6.4 Hz, 1H)、5.35 (s, 1H)、4.35 - 4.21 (m, 1H)、2.42 - 2.27 (m, 1H)、2.16 - 2.02 (m, 2H)、1.96 - 1.83 (m, 3H)、1.79 - 1.68 (m, 1H)、1.68 - 1.59 (m, 1H)、1.54 - 1.43 (m, 1H)、1.41 - 1.30 (m, 2H)、1.30 - 1.20 (m, 2H)、1.15 - 1.02 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 4473 nM

【0485】

実施例 208

4 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) オキシ) 安息香酸

【化324】



(208)

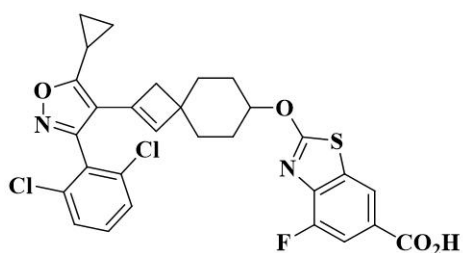
表記化合物は、メチル 3 - ヒドロキシベンゾエートの代わりにエチル 4 - ヒドロキシベンゾエートを用い、実施例 207 を製造するための一般的方法 I において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 528.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.82 (brd, J = 8.5 Hz, 2H)、7.63 - 7.60 (m, 2H)、7.58 - 7.52 (m, 1H)、6.92 (brd, J = 8.5 Hz, 2H)、5.33 (s, 1H)、4.32 - 4.21 (m, 1H)、2.39 - 2.30 (m, 1H)、2.16 - 2.04 (m, 2H)、1.97 - 1.84 (m, 3H)、1.80 - 1.60 (m, 2H)、1.55 - 1.44 (m, 1H)、1.43 - 1.31 (m, 2H)、1.30 - 1.18 (m, 2H)、1.15 - 1.03 (m, 4H); GAL - FXR EC₅₀ = 6660 nM

【0486】

実施例 209

2 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) オキシ) - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

【化325】

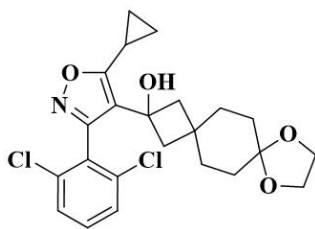


(209)

【0487】

工程 1 . 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール

- 4 - イル) - 8, 11 - ジオキサジスピロ [3.2.4 7.2 4] トリデカン - 2 - オール
【化 3 2 6】

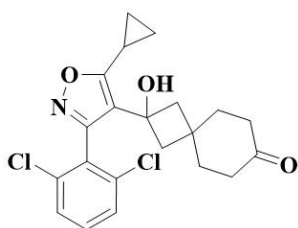


n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、1.2 mL、3.0 ミリモル) を 4 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール (0.80 g、2.4 ミリモル、一般的方法 A において記載される合成物) の - 78 での THF (9.6 mL) 中溶液にゆっくりと添加した。10 分後、8, 11 - ジオキサジスピロ [3.2.4 7.2 4] トリデカン - 2 - オン (0.47 mg、2.4 ミリモル) を約 0.5 mL の THF の溶液として添加した。30 分後、該反応物を約 5 mL の MeOH をゆっくりと添加することでクエンチさせ、ついで真空下で濃縮乾固させた。得られた残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 60 % EtOAc / ヘキサン、Isco 40 g カラム) に付して精製し、2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8, 11 - ジオキサジスピロ [3.2.4 7.2 4] トリデカン - 2 - オール (0.76 g、1.69 ミリモル、収率 70 %) を白色の泡沫体として得た。

【 0 4 8 8 】

工程 2 . 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ [3.5] ノナン - 7 - オン

【化 3 2 7】



2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 8, 11 - ジオキサジスピロ [3.2.4 7.2 4] トリデカン - 2 - オール (0.40 g、0.89 ミリモル) の室温での MeOH (4 mL) および水 (4 mL) 中の混合物に、p - トルエンスルホン酸・一水和物 (84 mg、0.44 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、p - トルエンスルホン酸・一水和物 (84 mg、0.44 ミリモル) をさらに添加した。1 時間後、該反応物を 1 M K₂HPO₄ (20 mL) でクエンチさせ、EtOAc で 2 回抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 100 % EtOAc / ヘキサン、Isco 24 g カラム) に付して精製し、2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ [3.5] ノナン - 7 - オン (0.32 g、0.79 ミリモル、収率 89 %) をオフホワイト色の泡沫体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.48 - 7.43 (m, 2 H)、7.41 - 7.35 (m, 1 H)、2.36 - 2.33 (m, 1 H)、2.33 - 2.30 (m, 1 H)、2.30 - 2.22 (m, 2 H)、2.21 - 2.12 (m, 5 H)、2.10 - 2.02 (m, 2 H)、1.75 (t, J = 6.6 Hz, 2 H)、1.33 - 1.24 (m, 3 H)、1.19 - 1.10 (m, 2 H)

【 0 4 8 9 】

工程 3 . 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - オン

10

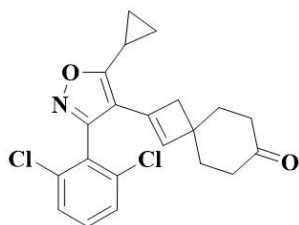
20

30

40

50

【化 3 2 8】

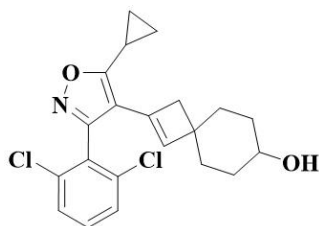


2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - オン (0 . 3 7 g 、 0 . 9 1 ミリモル) を含有する反応フラスコに、T F A (1 m L 、 1 3 . 0 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、真空下で濃縮させた。残渣を E t O A c で希釈し、1 M K₂HPO₄、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残渣を SiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 3 0 % E t O A c / ヘキサン、I s c o 2 4 g カートリッジ) に付して精製し、2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3 . 5] ノン - 1 - エン - 7 - オン (0 . 2 8 g 、 0 . 7 3 ミリモル、収率 8 0 %) を白色の泡沫体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l₃) 7 . 4 5 - 7 . 4 0 (m , 2 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 3 3 (m , 1 H) 、 5 . 8 2 (s , 1 H) 、 2 . 4 7 (s , 2 H) 、 2 . 3 9 - 2 . 2 8 (m , 4 H) 、 2 . 1 8 (t t , J = 8 . 4 、 5 . 0 H z , 1 H) 、 1 . 9 9 - 1 . 8 2 (m , 4 H) 、 1 . 3 4 - 1 . 2 8 (m , 2 H) 、 1 . 2 1 - 1 . 1 2 (m , 2 H)

【 0 4 9 0】

工程 4 . 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3 . 5] ノン - 1 - エン - 7 - オール

【化 3 2 9】



2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3 . 5] ノン - 1 - エン - 7 - オン (1 6 5 m g 、 0 . 4 2 ミリモル) の 0 での MeOH (2 . 1 m L) 中溶液に、NaBH₄ (1 7 . 7 m g 、 0 . 4 7 ミリモル) を数回に分けて添加した。該反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、真空下で濃縮させた。残渣を E t O A c で希釈し、H₂O およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を SiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン、I s c o 1 2 g カラム) に付して精製し、2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3 . 5] ノン - 1 - エン - 7 - オール (0 . 1 4 g 、 0 . 3 6 ミリモル、収率 8 4 %) を白色の固体として得た。

【 0 4 9 1】

実施例 2 0 9 . 2 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3 . 5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) オキシ) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

表記化合物は、2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3 . 5] ノナン - 2 , 7 - ジオールの代わりに 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3 . 5] ノン - 1 - エン - 7 - オールを用い、実施例 2 0 5 を製造するための一般的方法 H に

において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 585.1 $[M+H]^+$; NMRは異性体の混合物(1:1)を示した。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.35 (s, 2H)、7.78 - 7.56 (m, 8H)、6.00 (s, 1H)、5.77 (s, 1H)、5.29 - 5.11 (m, 2H)、2.99 (s, 2H)、2.38 - 2.19 (m, 4H)、2.09 - 1.74 (m, 8H)、1.69 - 1.47 (m, 8H)、1.23 - 1.17 (m, 4H)、1.13 - 1.08 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 1281 nM

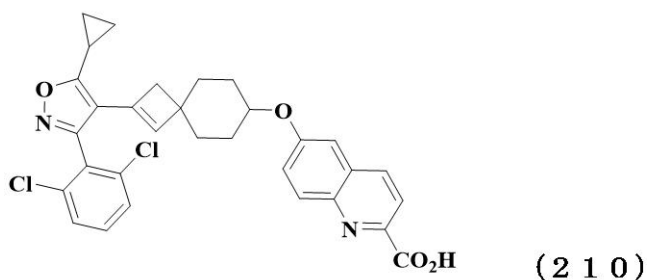
【0492】

実施例 210

6 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) オキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

10

【化330】

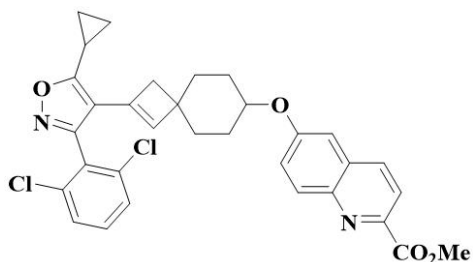


20

【0493】

工程1. メチル 6 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) オキシ) キノリン - 2 - カルボキシレート

【化331】



30

2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - オール) (32 mg、0.082ミリモル)、メチル 6 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボキシレート (20 mg、0.098ミリモル)、1,1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (33 mg、0.13ミリモル) および Bu₃P (32 μ L、0.13ミリモル) を乾燥ジオキサン (0.41 mL) に溶かした。該反応混合物を密封した圧力バイアル中にて100 °Cで一晩撹拌した。室温に冷却した後、水を添加し、得られた混合物をEtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 60% EtOAc / ヘキサン、10分間にわたる勾配に付し、ついで60%で5分間保持する、ISCO 12 gカートリッジ) に付して精製し、メチル 6 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) スピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) オキシ) キノリン - 2 - カルボキシレート (24 mg、0.042ミリモル、収率51%、ジアステレオマー混合物) を無色の油状物として得た。

40

【0494】

50

実施例 210 . 6 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)
イソキサゾール - 4 - イル) スピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) オキシ) キノリ
ン - 2 - カルボン酸

表記化合物は、メチル 2 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェ
ニル) イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル
) オキシ) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメ
チル 6 - ((2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾ
ール - 4 - イル) スピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) オキシ) キノリン - 2 - カ
ルボキシレートをを用い、実施例 205 を製造するための一般的方法 H において記載される
ように製造された。MS (ESI) m/z : 560.9 [M+H]⁺; ¹H NMR は 1 :
1 の混合物を示した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.41 - 8.3
2 (m, 2H)、8.03 (d, J = 8.5 Hz, 4H)、7.70 - 7.56 (m, 6H)、
7.50 - 7.38 (m, 4H)、6.00 (s, 1H)、5.76 (s, 1H)、4.64 -
4.43 (m, 2H)、3.16 (s, 1H)、2.88 (s, 1H)、2.35 - 2.29 (m,
2H)、2.27 (s, 1H)、2.21 (s, 1H)、2.02 - 1.80 (m, 4H)、
1.71 - 1.41 (m, 12H)、1.24 - 1.18 (m, 4H)、1.12 - 1.07 (m,
4H); FXR EC₅₀ = 485 nM

10

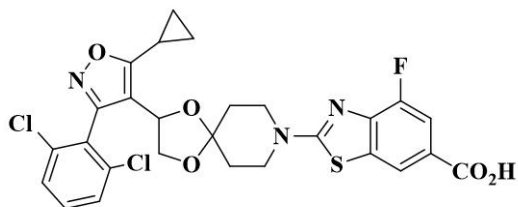
【0495】

実施例 211

2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4
- イル) - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 4 - フルオ
ロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

20

【化332】



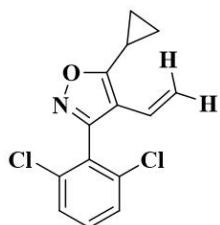
(211)

30

【0496】

工程 1 . 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 4 - ビニルイソキサ
ゾール

【化333】



40

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.1 g、3.2 ミリモル) の 0 での THF (7.5 mL) 中溶液に、KOtBu (THF 中 1 M、3.8 mL、3.8 ミリモル) を 10 分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、つづいて 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - カルバルデヒド (0.6 g、2.1 ミリモル、一般的方法 C に記載の合成) を添加した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 25 % EtOAc / ヘキサン) に付して直接精製し、5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 4 - ビニルイソキサゾール (0.59 g、2.1 ミリモル、収率 99 %) を白色の結晶固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 7.45 - 7.40 (m, 2H)、

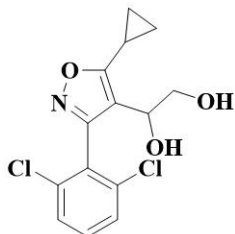
50

7.40 - 7.32 (m, 1H)、6.39 (dd, J = 17.9、11.6 Hz, 1H)、5.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、5.07 - 4.98 (m, 1H)、2.21 - 2.04 (m, 1H)、1.32 - 1.24 (m, 2H)、1.15 (br dd, J = 8.1、2.3 Hz, 2H)

【0497】

工程2. 1 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) エタン - 1,2 - ジオール

【化334】



10

5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 4 - ビニルイソキサゾール (0.50 g、1.8ミリモル) の0 でのTHF (5.3 mL) および水 (5.3 mL) 中溶液に、4 - メチルモルホリン n - オキシド (0.31 g、2.7ミリモル) を、次に四酸化オスミウム (tBuOH 中 2.5%、0.36 mL、0.036ミリモル) を添加した。該反応混合物を0 で2時間攪拌し、次に室温までの加温に供した。一夜攪拌した後、該反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機液を粗固体にまで濃縮し、次にそれをSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 75% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、1 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) エタン - 1,2 - ジオール (0.49 g、1.5ミリモル、収率87%) をオフホワイト色の結晶固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 7.40 - 7.45 (m, 2H)、7.33 - 7.39 (m, 1H)、4.49 - 4.68 (m, 1H)、3.71 - 3.78 (m, 1H)、3.61 - 3.69 (m, 1H)、2.42 (br d, J = 1.93 Hz, 1H)、2.34 (ddd, J = 3.58、5.02、8.46 Hz, 1H)、2.05 (s, 1H)、1.29 - 1.36 (m, 1H)、1.21 - 1.28 (m, 1H)、1.09 - 1.17 (m, 2H)

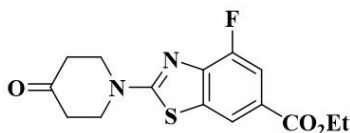
20

30

【0498】

工程3. エチル 4 - フルオロ - 2 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート

【化335】



ピペリジン - 4 - オン (48.9 mg、0.49ミリモル)、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (150 mg、0.49ミリモル) およびCs₂CO₃ (402 mg、1.2ミリモル) のDMF (1.5 mL) 中混合物を60 で1時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を真空下で濃縮し、残渣をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 60% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、エチル 4 - フルオロ - 2 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (41 mg、0.13ミリモル、収率26%) を黄褐色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H)、7.80 - 7.68 (m, 1H)、4.46 - 4.32 (m, 2H)、4.09 - 3.94 (m, 4H)、2.67 (t, J = 6.3 Hz, 4H)、1.47 - 1.34 (m, 3H)

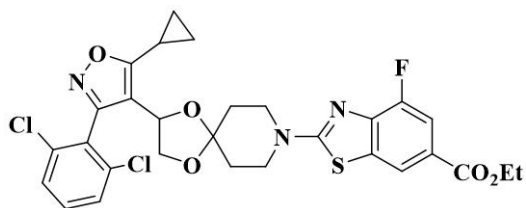
40

50

【 0 4 9 9 】

工程 4 . エチル 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)
イソキサゾール - 4 - イル) - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 -
イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート

【 化 3 3 6 】



10

1 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イ
ル) エタン - 1,2 - ジオール (20.0 mg、0.064ミリモル、工程 2 より) およびエ
チル 4 - フルオロ - 2 - (4 - オキソペリジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール
- 6 - カルボキシレート (20.5 mg、0.064ミリモル、工程 3 より) の D C E (0.
5 mL) 中混合物に、p - トルエンスルホン酸・一水和物 (24.2 mg、0.13ミリモ
ル) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を S i O₂ でのフラッシ
ュクロマトグラフィー (0 - 30 % E t O A c / ヘキサン) に付して直接精製し、エチル
2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4
- イル) - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 4 - フルオ
ロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (19.0 mg、0.031ミリモル、
収率 48 %) を黄褐色の固体として得た。¹ H N M R (500 M H z、C D C l₃)
8.11 - 8.07 (m, 1 H)、7.72 (d d, J = 11.3、1.4 H z, 1 H)、7.4
7 - 7.41 (m, 2 H)、7.40 (d, J = 8.0 H z, 1 H)、5.31 (s, 1 H)、
5.09 - 5.03 (m, 1 H)、4.41 - 4.34 (m, 2 H)、4.16 (d d, J = 8.
3、6.1 H z, 1 H)、3.86 - 3.67 (m, 4 H)、3.60 - 3.52 (m, 1 H)
、2.21 - 2.15 (m, 1 H)、1.87 - 1.81 (m, 2 H)、1.44 - 1.37 (m
, 3 H)、1.30 (b r d d, J = 5.0、2.2 H z, 3 H)、1.20 - 1.13 (m,
2 H)

20

30

【 0 5 0 0 】

実施例 2 1 1 . 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イ
ソキサゾール - 4 - イル) - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イ
ル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

実施例 3 9 を製造するための一般的方法 C において記載されるように、表記化合物を得
るために、エチル 2 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル)
イソキサゾール - 4 - イル) - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 -
イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの加水分解が達成
された。M S (E S I) m / z : 590.2 [M + H]⁺; ¹ H N M R (500 M H z、
D M S O - d₆) 8.12 - 8.21 (m, 1 H)、7.64 - 7.68 (m, 2 H)、7.
56 - 7.62 (m, 2 H)、5.23 (b r t, J = 7.36 H z, 1 H)、4.24 (t,
J = 7.15 H z, 1 H)、3.51 (b r d, J = 9.51 H z, 1 H)、3.21 - 3.4
0 (m, 1 H)、2.55 (s, 2 H)、2.34 - 2.40 (m, 1 H)、1.68 - 1.8
3 (m, 2 H)、1.37 (b r s, 1 H)、1.17 (b r d, J = 8.25 H z, 2 H)
、1.09 (b r s, 2 H)、0.93 - 1.07 (m, 2 H); F X R E C₅₀ = 1360
n M

40

【 0 5 0 1 】

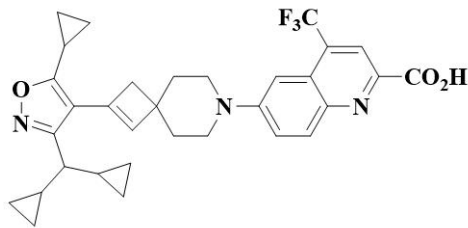
実施例 2 1 2

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (ジシクロプロピルメチル) イソキサゾール - 4
- イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメ

50

チル)キノリン-2-カルボン酸

【化337】



(212)

表記化合物は、実施例82を製造するために記載されるように、2,6-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに2,2-ジシクロプロピルアセトアルデヒドを用いて製造された。

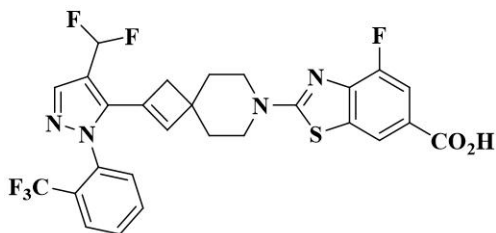
MS (ESI) m/z : 564.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.14 (s, 1H), 8.03 (brd, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.83 (brd, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.04 (brs, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.60 (brs, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.14 (brs, 1H), 1.82 (brt, $J=8.7$ Hz, 1H), 1.70 (brs, 4H), 1.15 (brs, 2H), 1.10 (brd, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.01 (brd, $J=7.9$ Hz, 2H), 0.93 (brs, 2H), 0.43 (brd, $J=3.7$ Hz, 2H), 0.32-0.24 (m, 2H), 0.21 (brdd, $J=9.0, 4.4$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 1546$ nM

【0502】

実施例213

2-(2-(4-(ジフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

【化338】

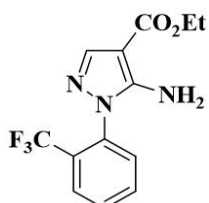


(213)

【0503】

工程1. エチル 5-アミノ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

【化339】



エチル (E)-2-シアノ-3-エトキシアクリレート (1.6 g、9.4ミリモル) および (2-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドラジン (1.5 g、8.5ミリモル) のエタノール (8.52 mL) 中溶液を密封した管中にて85 に加熱した。加熱を一夜続け、容量が最小となるまで該反応混合物を濃縮し、残渣をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー (0-100% EtOAc/ヘキサン、ISCO 40 gカラム) に付して精

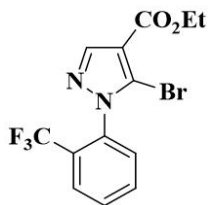
製し、エチル 5 - アミノ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (2.6 g、8.5 ミリモル、収率 100 %) を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.89 (dd、J = 7.6、1.2 Hz、1 H)、7.82 (s、1 H)、7.78 - 7.71 (m、1 H)、7.71 - 7.64 (m、1 H)、7.48 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、5.00 (br s、2 H)、4.32 (q、J = 7.3 Hz、2 H)、1.38 (t、J = 7.2 Hz、3 H) ; ¹⁹F NMR (377 MHz、CDCl₃) - 60.60 (s)

【 0504 】

工程 2 . エチル 5 - ブロモ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

10

【 化 340 】



亜硝酸tert - ブチル (0.14 mL、1.0 ミリモル) を、臭化銅 (II) (0.20 g、0.92 ミリモル) およびエチル 5 - アミノ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (0.25 g、0.84 ミリモル) の室温でのアセトニトリル (8.4 mL) 中懸濁液に、ゆっくりと添加した。1 時間後、該反応物を NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチさせた。混合物を EtOAc に溶かし、水およびブラインで洗浄した。水層を合わせ、EtOAc で逆抽出し、有機液を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣を SiO₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 50 % EtOAc / ヘキサン、Isco 12 g カラム) に付して精製し、エチル 5 - ブロモ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (0.19 g、0.52 ミリモル、収率 62 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.17 (s、1 H)、7.92 - 7.86 (m、1 H)、7.80 - 7.69 (m、2 H)、7.43 (dd、J = 7.4、1.4 Hz、1 H)、4.40 (q、J = 7.3 Hz、2 H)、1.42 (t、J = 7.2 Hz、3 H) ; ¹⁹F NMR (377 MHz、CDCl₃) - 60.52 (s)

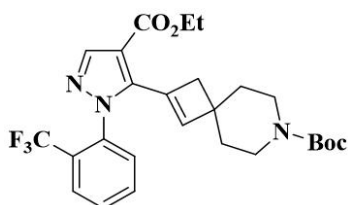
20

30

【 0505 】

工程 3 . tert - ブチル 2 - (4 - (エトキシカルボニル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - カルボキシレート

【 化 341 】



40

トリ - o - トリルホスフィン (15.8 mg、0.05 ミリモル)、tert - ブチル 2 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - カルボキシレート (0.20 g、0.57 ミリモル)、エチル 5 - ブロモ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (0.19 g、0.52 ミリモル) および 2.0 M 水性リン酸カリウム (0.85 mL、1.7 ミリモル) をジオキサン (3.3 mL) に溶かし、該混合物を、窒素を 20 分間にわたって吹き込むことで、脱気処理に付した。PdOAc₂ (5.8 mg、0.03 ミリモル) を加え、窒素を得られた混合物に 10 分間吹き込んだ。反応容器を密封し

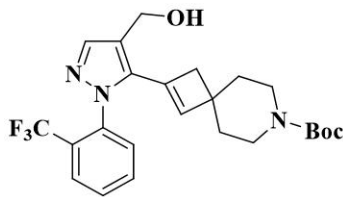
50

、80 に加熱した。3時間後、該反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。水層を合わせ、EtOAcで逆抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー(0-80% EtOAc/ヘキサン、ISCO 12 g カラム)に付して精製し、tert-ブチル 2-(4-(エトキシカルボニル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート(0.24 g、0.48ミリモル、収率92%)を粘着性の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.07(s, 1H)、7.88-7.81(m, 1H)、7.75-7.65(m, 2H)、7.47-7.39(m, 1H)、6.39(br s, 1H)、4.34(q, J=7.0 Hz, 2H)、3.47(dt, J=13.2、5.1 Hz, 2H)、3.20-3.09(m, 2H)、2.18(br s, 2H)、1.55-1.44(m, 4H)、1.43(s, 9H)、1.40(t, J=7.0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(377 MHz、CDCl₃) -60.51(s, 1F)

【0506】

工程4. tert-ブチル 2-(4-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート

【化342】



水素化アルミニウムリチウム(2.5 mL、2.5ミリモル、THF中1 M溶液)をtert-ブチル 2-(4-(エトキシカルボニル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート(1.1 g、2.1ミリモル)の-50でのTHF(8.3 mL)中溶液に滴下して加えた。該混合物を35分間にわたって-10の加温に供し、ついで40分間にわたって0の状態とした。該反応物を0.1 mLの水、0.1 mLの15%水性NaOHおよび0.3 mLの水を連続して添加することで0でクエンチさせた。該混合物を0で10分間および室温で30分間撹拌した。層を分離し、有機層を水、ブラインで洗浄した。該水層をEtOAcで逆抽出し、有機液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー(0-100% EtOAc/ヘキサン、ISCO 24 g カラム)に付して精製し、tert-ブチル 2-(4-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート(0.78 g、1.7ミリモル、収率81%)をオフホワイト色の泡沫体として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.88-7.83(m, 1H)、7.81(s, 1H)、7.75-7.64(m, 2H)、7.44-7.38(m, 1H)、4.64(d, J=5.7 Hz, 2H)、1.59(t, J=5.8 Hz, 1H); ¹⁹F NMR(377 MHz、CDCl₃) -60.46(s)

【0507】

工程5. tert-ブチル 2-(4-ホルミル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート

10

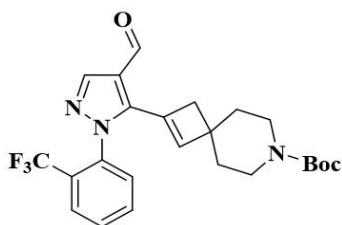
20

30

40

50

【化 3 4 3】

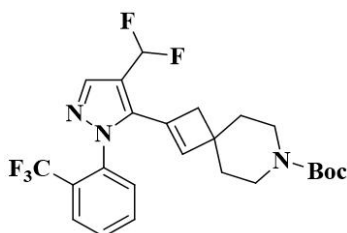


トリエチルアミン (97 μ L、0.69ミリモル) を、つづいて1-プロパンホスホン酸無水物 (0.41 mL、0.69ミリモル、EtOAc中50%溶液) を、tert-ブチル 2-(4-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート (0.11 g、0.23ミリモル) の0でのジクロロメタン (1.3 mL) およびDMSO (1.0 mL) 中溶液に添加した。20分後、該反応物をブラインでクエンチさせ、EtOAcで希釈した。該水層をEtOAcで逆抽出し、有機液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー (0-100% EtOAc/ヘキサン、Isco 12 gカラム) に付して精製し、tert-ブチル 2-(4-ホルミル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート (0.085 g、0.18ミリモル、収率80%) を白色の泡沫体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 10.05 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.91-7.84 (m, 1H)、7.78-7.70 (m, 2H)、7.49-7.44 (m, 1H)、6.27 (brd, J = 2.2 Hz, 1H)、3.56-3.43 (m, 2H)、3.16 (ddd, J = 13.2、8.9、3.7 Hz, 2H)、2.22 (s, 2H)、1.44 (m, 13H)

【0508】

工程6. tert-ブチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート

【化 3 4 4】



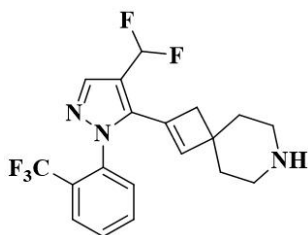
三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (73.0 μ L、0.55ミリモル) をtert-ブチル 2-(4-ホルミル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート (85 mg、0.18ミリモル) の室温でのジクロロメタン (1.8 mL) 中溶液に添加した。週末にわたって攪拌した後、該反応混合物をSiO₂でのフラッシュクロマトグラフィー (0-80% EtOAc/ヘキサン、Isco 12 gカラム) に付して直接精製し、tert-ブチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート (66 mg、0.14ミリモル、収率74%) を白色の泡沫体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.91-7.83 (m, 2H)、7.78-7.68 (m, 2H)、7.51-7.45 (m, 1H)、6.98-6.61 (m, 1H)、5.80 (s, 1H)、3.61-3.45 (m, 2H)、3.16 (ddd, J = 13.2、8.7、4.1 Hz, 2H)、2.21 (s, 2H)、1.55-1.48 (m, 4H)、1.46 (s, 9

H)

【0509】

工程7. 2-(4-(ジフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン

【化345】



10

トリフルオロ酢酸(0.21 mL、2.7ミリモル)をtert-ブチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-カルボキシレート(66 mg、0.14ミリモル)の室温でのジクロロメタン(1.4 mL)中溶液に添加した。2時間後、該反応混合物を濃縮乾固させ、2-(4-(ジフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン・TFAを得た。該生成物をさらに精製または特徴付けることなく、その後の工程にて使用した。

20

【0510】

実施例213. 2-(2-(4-(ジフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

2-(4-(ジフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン・TFA(30 mg、0.06ミリモル、工程7より)、エチル 2-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート(19 mg、0.06ミリモル)およびCs₂CO₃(59 mg、0.18ミリモル)のジオキサン(0.3 mL)中のスラリーを、密封したフラスコ中にて80 に加熱した。1.5時間後、該反応混合物を室温に冷却し、THF/H₂O/MeOH(10:4:1、0.6 mL)およびLiOH・一水和物(13 mg、0.3ミリモル)を添加した。該反応混合物を密封し、80 で2時間加熱した。該反応物を0.5 mLのAcOHを添加することでクエンチさせ、真空下で濃縮乾固させた。残渣を2 mLのMeOHに溶かし、濾過し、その粗材料を分取LC/MSに付し、以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、200 mm x 19 mm、5 μm粒子；移動相A：5:95 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95:5 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；勾配：19% Bで0分間保持し、20分間にわたって19-59% Bとし、ついで100% Bで4分間保持する；流速：20 mL/分；カラム温度：25 で精製した。フラクションの収集をMSシグナルにより生じさせた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、2-(2-(4-(ジフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノン-1-エン-7-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸(23 mg、0.04ミリモル、収率67%)を得た。MS(ESI)m/z: 579.3 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.17(s, 1H)、8.03-7.93(m, 2H)、7.93-7.81(m, 2H)、7.66(d, J=7.6 Hz, 1H)、7.57(d, J=11.6 Hz, 1H)、7.30-7.02(m, 1H)、5.95(s, 1H)、3.76-3.65(m, 1H)、3.62-3.49(m, 1H)、3.50-3.40(m, 1H)、2.22(br s, 2H)、1.69-1.48(m, 4H)、さらなるピークは水シグナル抑制に起因して見られない；EC₅₀=48 nM

30

40

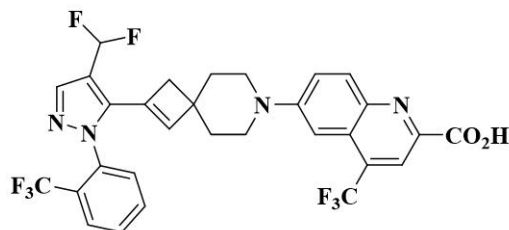
50

【 0 5 1 1 】

実施例 2 1 4

6 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル)
 - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノン - 1 - エン - 7 - イル)
 - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸

【 化 3 4 6 】



(2 1 4)

10

表記化合物は、5 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (7 -
 アザスピロ [3 . 5] ノン - 1 - エン - 2 - イル) イソキサゾールの代わりに 2 - (4 - (
 ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール
 - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノン - 1 - エンを用い、実施例 8 2 を製造するた
 めの一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m / z : 6 2 3 .
 3 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d ₆) 8 . 2 0 (s , 1 H) 、 8 . 0 7 (d , J = 9 . 4 Hz , 1 H) 、 8 . 0 4 - 7 . 9 3 (m , 2 H) 、 7 . 9 3 - 7 .
 8 0 (m , 3 H) 、 7 . 7 3 - 7 . 6 5 (m , 1 H) 、 7 . 3 3 - 7 . 0 2 (m , 2 H) 、 5 .
 9 8 - 5 . 9 2 (m , 1 H) 、 3 . 3 3 - 3 . 2 2 (m , 1 H) 、 2 . 2 3 (b r s , 2 H) 、
 1 . 7 2 - 1 . 6 2 (m , 2 H) 、 1 . 6 0 (b r s , 2 H) 、さらなるピークは水シグナル
 抑制に起因して見られない ; E C ₅₀ = 2 6 n M

20

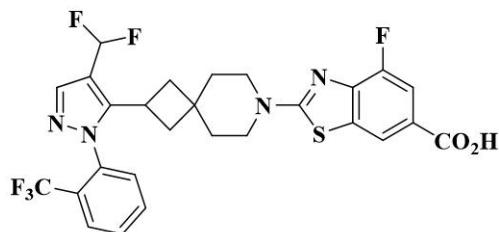
【 0 5 1 2 】

実施例 2 1 5

2 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル)
 - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) - 4 - フ
 ルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

30

【 化 3 4 7 】



(2 1 5)

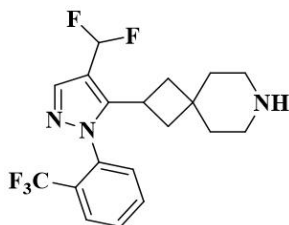
40

【 0 5 1 3 】

工程 1 . 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニ
 ル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン

50

【化 3 4 8】



tert - ブチル 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)
フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン -
7 - カルボキシレート (23.4 mg、0.048 ミリモル) の MeOH (0.69 mL) 中
溶液を、窒素をその混合物に 5 分間にわたって通気することにより、脱酸素化に付した。
該混合物に、パラジウム炭素 (10 重量 %、25.8 mg、0.024 ミリモル) を添加し
、該反応フラスコに水素をスパージした。水素のバルーンを取り付け、該混合物を室温で
撹拌した。2 時間後、該反応混合物をセライトを通して濾過し (EtOAc 洗浄液)、真
空下で濃縮させた。残渣をジクロロメタン (0.47 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (46.8 μ L) を該溶液に添加した。1 時間後、溶媒を真空下で除去し、得られた材料を次の工程にて直接使用した。

【0514】

実施例 215 . 2 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメ
チル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7
- イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

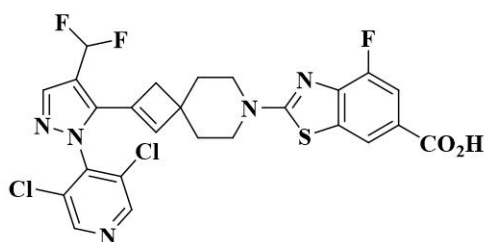
表記化合物は、2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)
フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エンの
代わりに 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル)
- 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナンを用い、実施例 213
を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI)
 m/z : 581.2 [$M+H$]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.
16 (s、1 H)、8.01 - 7.91 (m、1 H)、7.90 - 7.84 (m、2 H)、7.
83 - 7.77 (m、1 H)、7.62 (brd、J = 7.9 Hz、1 H)、7.56 (brd
、J = 11.3 Hz、1 H)、7.33 - 7.06 (m、1 H)、2.88 (s、1 H)、2.
72 (s、1 H)、2.11 - 2.02 (m、1 H)、1.97 (brt、J = 10.4 Hz、
1 H)、1.86 (brd、J = 8.2 Hz、2 H)、1.63 (brd、J = 1.5 Hz、2
H)、1.50 (brs、2 H)、さらなるピークは水のピークの下にあり見られなかった
 ; EC₅₀ = 995 nM

【0515】

実施例 216

2 - (2 - (1 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (ジフルオロメチル) -
1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) -
4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

【化 3 4 9】



(216)

表記化合物は、(2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ヒドラジンの代わりに 3,5 -

ジクロロ - 4 - ヒドラジニルピリジンを用い、実施例 2 1 3 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 580.1 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.74 (s, 2H)、8.15 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.76 (brd, J = 11.0 Hz, 1H)、7.01 - 6.62 (m, 1H)、6.03 (s, 1H)、3.91 - 3.78 (m, 2H)、3.74 (s, 1H)、3.61 - 3.46 (m, 2H)、2.42 (s, 2H)、1.89 - 1.68 (m, 4H); EC₅₀ = 88 nM

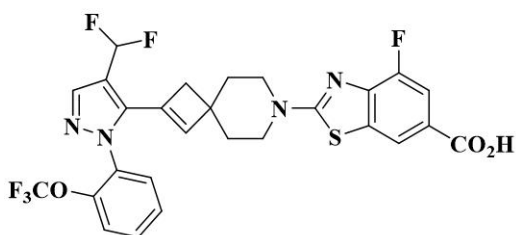
【0516】

実施例 2 1 7

2 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

10

【化350】



(217)

20

表記化合物は、(2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ヒドラジンの代わりに (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ヒドラジンをを用い、実施例 2 1 3 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 559.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.16 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.66 - 7.54 (m, 3H)、7.15 (t, J = 55.0 Hz, 1H)、6.06 (s, 1H)、3.67 - 3.44 (m, 4H)、2.31 (s, 2H)、1.63 (dt, J = 4.9、17.0 Hz, 4H); EC₅₀ = 230 nM

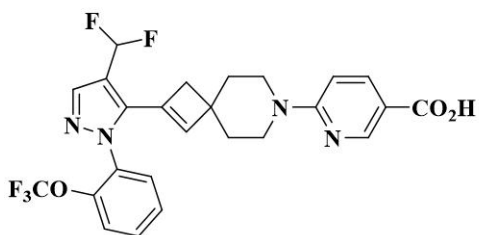
30

【0517】

実施例 2 1 8

6 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸

【化351】



(218)

40

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - フルオロニコチネートを用い、実施例 2 1 7 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 521.3 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.58 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.78 - 7.6

50

8 (m, 2H)、7.67 - 7.57 (m, 2H)、7.16 (t, J = 55.1 Hz, 1H)、6.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、6.04 (s, 1H)、3.86 - 7.78 (m, 2H)、3.45 - 3.36 (m, 2H)、2.29 (s, 2H)、1.59 - 1.45 (m, 2H),) ; EC₅₀ = 1085 nM

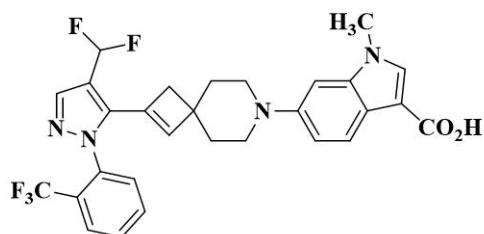
【0518】

実施例 219

6 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸

【化352】

10



(219)

表記化合物は、エチル 6 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - カルボキシレートの代わりにメチル 6 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボキシレートを用い、実施例 214 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 557.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.94 - 7.83 (m, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.18 (t, J = 55.1 Hz, 1H)、6.95 - 6.89 (m, 2H)、5.93 (s, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.27 - 3.19 (m, 2H)、2.91 (br t, J = 10.4 Hz, 2H)、2.18 (s, 2H)、1.72 - 1.63 (m, 2H)、1.60 - 1.53 (m, 2H); EC₅₀ = 180 nM

20

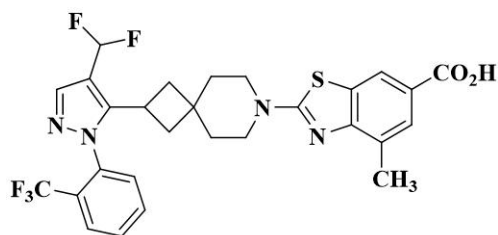
【0519】

実施例 220

2 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノナン - 7 - イル) - 4 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸

【化353】

30



(220)

40

表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレートの代わりにメチル 2 - ブロモ - 4 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 215 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 577.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.12 (s, 1H)、7.98 (d, J = 7.6 Hz,

50

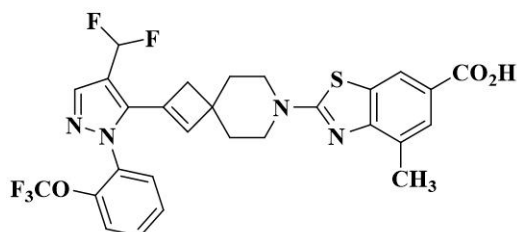
1 H)、7.91 - 7.79 (m, 3 H)、7.66 (s, 1 H)、7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.19 (t, J = 55.6 Hz, 1 H)、3.70 - 3.40 (m, 5 H)、2.44 (s, 3 H)、2.11 - 2.02 (m, 2 H)、2.01 - 1.92 (m, 2 H)、1.86 (brd, J = 9.3 Hz, 2 H)、1.63 (brs, 2 H)、1.50 (brs, 2 H); $EC_{50} = 378 \text{ nM}$

【0520】

実施例 221

2 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸
【化354】

10



(221)

20

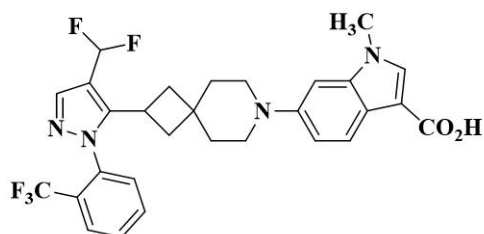
表記化合物は、エチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート代わりにメチル 2 - ブロモ - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 217 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 591.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.14 (s, 1 H)、7.99 (s, 1 H)、7.78 - 7.56 (m, 5 H)、7.16 (t, J = 55.0 Hz, 1 H)、6.07 (s, 1 H)、3.63 - 3.43 (m, 4 H)、2.45 (s, 3 H)、2.32 (s, 2 H)、1.71 - 1.56 (m, 4 H); $EC_{50} = 182 \text{ nM}$

【0521】

実施例 222

6 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸
【化355】

30



(222)

40

表記化合物は、2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン・TFA の代わりに 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン・TFA を用い、実施例 219 を製造するための一般的方法 B において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 559.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.91 - 7.85 (m, 2 H)、7.

50

8.4 - 7.79 (m, 2H)、7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.19 (t, J = 55.5 Hz, 1H)、6.94 - 6.84 (m, 2H)、3.73 (s, 2H)、3.03 (brs, 2H)、2.93 (brs, 2H)、2.07 - 1.99 (m, 2H)、1.96 - 1.89 (m, 2H)、1.81 (brd, J = 9.5 Hz, 2H)、1.65 (brs, 2H)、1.52 (brs, 2H)、さらなるピークは水シグナル抑制に起因して見られなかった；EC₅₀ = 275 nM

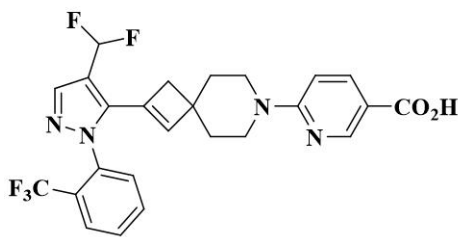
【0522】

実施例 223

6 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) ニコチン酸

10

【化356】



(223)

20

表記化合物は、(2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ヒドラジンの代わりに (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ヒドラジンをを用い、実施例 218 を製造するための一般的方法 A において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 505.3 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.92 - 7.81 (m, 3H)、7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.14 (t, J = 55.0 Hz, 1H)、6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、5.91 (s, 1H)、3.83 - 3.74 (m, 2H)、3.39 - 3.31 (m, 2H)、2.19 (s, 2H)、1.60 - 1.39 (m, 4H)；EC₅₀ = 205 nM

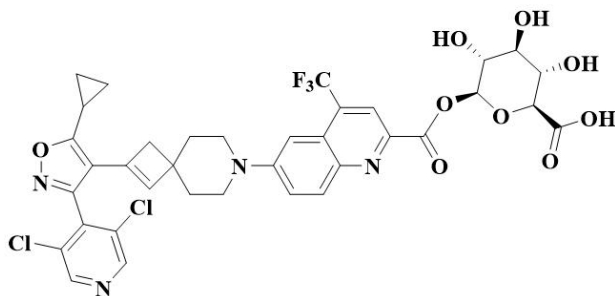
30

【0523】

実施例 224

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - ((6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ[3.5]ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボニル) オキシ) - 3,4,5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸

【化357】



(224)

40

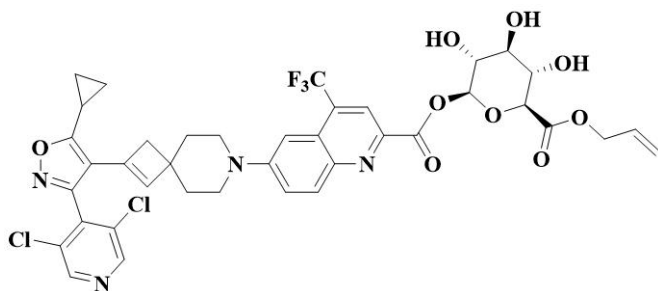
【0524】

工程 1. (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6 - ((アリルオキシ) カルボニル) - 3,4,5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル 6 - (2 - (5 - シクロブ

50

ロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート

【化 3 5 8】



10

6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 (実施例 8 5、3 6.5 m g、0.0 5 9 ミリモル) および H A T U (2 4.8 m g、0.0 6 5 ミリモル) のアセトニトリル (0.5 m L) 中混合物に、N - メチルモルホリン (0.0 1 3 m L、0.1 2 ミリモル) を室温で添加した。反応混合物を室温で 2 5 分間攪拌し、つづいてアリル (2 S,3 S,4 S,5 R,6 R) - 3,4,5,6 - テトラヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボキシレート (1 6.7 m g、0.0 7 1 ミリモル) を添加した。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、窒素でバージし、溶媒を除去した。残渣を S i O₂ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 1 0 0 % E t O A c / C H₂ C l₂、I s c o 1 2 g カラム) に付して精製し、(2 S,3 R,4 S,5 S,6 S) - 6 - ((アリルオキシ) カルボニル) - 3,4,5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート (3 1.8 m g、0.0 3 8 ミリモル、収率 6 4 %) を橙色の固体として得た。MS (E S I) m / z : 8 3 1.5 [M + H]⁺

20

【 0 5 2 5】

30

工程 2 . 実施例 2 2 4

(2 S,3 R,4 S,5 S,6 S) - 6 - ((アリルオキシ) カルボニル) - 3,4,5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル 6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 1 - エン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート (0.5 0 g、0.6 0 ミリモル) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6 9.5 m g、0.0 6 0 ミリモル) の 0 での T H F (8.0 m L) 中混合物に、E t₃N (0.1 3 m L、0.9 6 ミリモル) を添加した。0 で 4 0 分間攪拌した後、アセトニトリルを、つづいてセライトを添加した。次に該混合物を蒸発させて溶媒を除去し、カートリッジ中にローディングし、次に C - 1 8 逆相フラッシュクロマトグラフィー (1 0 0 g I s c o H P C - 1 8 カラム、A 中 1 0 - 1 0 0 % B、移動相 A = 1 0 : 9 0 アセトニトリル : 水 + 0.0 5 % トリフルオロ酢酸 ; 移動相 B = 9 0 : 1 0 アセトニトリル : 水 + 0.0 5 % トリフルオロ酢酸) に付して精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、窒素でバージして溶媒を除去し、残渣を凍結乾燥させて (2 S,3 S,4 S,5 R,6 S) - 6 - ((6 - (2 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) メチル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボニル) オキシ) - 3,4,5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (0.3 4 g、0.4 3 ミリモル、収率 6 7 %) を明褐色の固体として得た。MS (E S I) m / z : 7 9 1.2 [M + H]⁺; ¹H N M R (5 0 0 M H z、D M S O - d₆) 1

40

50

2.98 - 12.86 (m, 1H)、8.87 (s, 2H)、8.26 (s, 1H)、8.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、7.89 (br dd, J = 9.8、2.5 Hz, 1H)、7.06 (br s, 1H)、5.99 (s, 1H)、5.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、3.90 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、3.68 - 3.57 (m, 2H)、3.46 - 3.43 (m, 1H)、3.43 - 3.41 (m, 1H)、3.40 - 3.38 (m, 1H)、3.33 (s, 2H)、2.41 (s, 2H)、2.37 - 2.33 (m, 1H)、1.72 - 1.63 (m, 4H)、1.26 - 1.19 (m, 2H)、1.19 - 1.12 (m, 2H); F X R E C₅₀ = 73 nM

【0526】

生物学的アッセイ

本発明の代表例としての化合物を一時的なヒト F X R / G a l 4 - ルシフェラーゼ受容体アッセイにおいて試験し、アッセイ結果を他の分析データと一緒に実施例のセクションにて報告した。

【0527】

G a l 4 - h F X R 融合構築受容体系を一次アッセイとして用い、化合物の活性を特徴付けた。ホタルルシフェラーゼ受容体 c D N A の上流の G a l 4 プロモーター応答因子の 5 コピーを含む構築物が H E K 2 9 3 細胞において安定して発現された。この受容体細胞系は、1 % ペニシリン - ストレプトマイシン (P / S) 溶液、500 μg / mL のゼオシン、および 10 % チャコール / デキストラン処理のウシ胎児血清 (c s - F B S) を補足した、ダルベッコ修飾イーグル培地 (D M E M ; Gibco) 中にて 37 °C で、加湿 5 % C O₂ 雰囲気下で維持された。もう一つ別のプラスミドであって、ヒトサイトメガロウイルスプロモーターが、p c D N A 3.1 ベクターにおいて、G a l 4 転写因子からの D N A 結合ドメインをヒト F X R からのリガンド結合ドメインと融合させてなる、融合タンパク質をコードする c D N A の発現を指示するところのプラスミドが構築された。

【0528】

トランスフェクションを行う前日に、レポーター細胞を培養中にてトリプシンを用いてプレートから切り離し、翌朝には約 90 % のコンフルエンスを達成するのに十分な密度で T 7 5 フラスコにてプレート培養させる。25 μg の p c D N A 3.1 - G a l 4 - F X R プラスミドを 1.87 mL の O p t i - M E M (Thermo-Fisher) 中に、40 μL のリポフェクタミン 2000 (Thermo-Fisher) を 1.87 mL の O p t i - M E M 中に別々に希釈することでトランスフェクション試薬を製造し、ついでその希釈した D N A 溶液を上記の希釈したリポフェクタミン 2000 溶液中に加え、室温で 15 - 20 分間インキュベートする。該混合物を、細胞に移す直前に、D M E M 、10 % c s - F B S 、および 1 % P / S からなる 10 mL の溶液でさらに希釈する。維持培地を細胞から吸引し、最終のトランスフェクション混合物を添加し、その後で該細胞を 37 °C の加湿した 5 % C O₂ 雰囲気下で一夜インキュベートする。このプロトコルはスケールアップすることができ、一時的にトランスフェクトされた細胞はアッセイレディフォーマットにて冷凍保存され得る。

【0529】

化合物の試験には、100 nL の化合物 (D M S O での連続希釈) を、Echo アコースティックディスペンサー (Labcyte) で、Corning / Costar 製の底部が透明の 384 ウェルの白色プレートのウェルに分配させる。トランスフェクトした細胞を採取し、計数し、希釈して、25 μL 中に 10 - 25,000 個の細胞が 384 ウェルの化合物アッセイプレートの各ウェルに配置されるようにする。化合物で処理した細胞を加湿 5 % C O₂ 雰囲気下にて 37 °C で一夜インキュベートする。翌朝、25 μL の Steady-Glo (登録商標) (Promega) をプレートの各ウェルに加え、該混合物を振盪しながら 15 分間インキュベートし、エンビジョン (Envision) (Perkin Elmer) プレートリーダーで発光を測定する。D M S O 単独で処理した細胞からのバックグラウンド計数を修正前のすべての計数から減算し、その修正した値を 8 μM G W - 4064 で得られる対照応答のパーセンテージに変換する。これらのデータを 4 係数ロジスティックアゴニスト応答の式に適合させ、E C₅₀ 値を算定する。

10

20

30

40

50

【0530】

急性のマウスインビボアッセイ

雄のC57BL6/NTacマウス(体重:25-28g)をTaconic Labs(Hudson, NY)より購入し、Teklad Global 18% Protein Rodent Diet(Harlan Laboratories)を続ける。1週間にわたって順応させてから、体重でマウスを分類する。1回経口用量のビヒクルまたは実験用化合物をマウスに投与する。投与から1時間経過した後に、および研究の終わり(6時間後)に、顎下腺静脈を介して収集した血液から由来の血漿中での化合物の全身暴露を評価する。研究の終わりに、動物を殺し、速やかに解剖する。肝臓の中葉を分割し、半分を均質化して化合物の暴露について分析し、残りの半分をRNAlater(Thermo-Fisher Scientific)中に確保する。回腸も切断し、RNAlater中に保存する。RNAlaterにて組織サンプルをMP Biomedicalsビーズで均質化する。MagMax-96 Total RNA Isolationキット(Thermo-Fisher Scientific)を用い、製造業者のプロトコルに従ってRNAを抽出する。RNA濃度をNano-Drop 8000 Spectrophotometer(Thermo Fisher)で測定する。InvitrogenのSuper Script(登録商標)VIL0 cDNA Synthesis Kitを用い、製造業者のプロトコルに従って逆転写を行う。Applied BiosystemsのTaqman PCRマスターミックス(master mixture)を用い、製造業者のプロトコルに従ってリアルタイムPCRを行う。プライマーはすべてThermo-Fisher Scientificより購入する。解析したマウス遺伝子は、Nr0b2(小型ヘテロ二量体パートナー、SHP(small heterodimer partner)をコードする)、Abcb11(胆汁酸塩排出ポンプ、BSEPをコードする)、Cyp7a1、およびCyp8b1を肝臓にて、ならびにFgf15、Fabp6(回腸部胆汁酸結合タンパク質、I-BABPをコードする)、Slc51a(有機溶質輸送体アルファサブユニット、OSTAをコードする)、およびSlc51b(有機溶質輸送体ベータサブユニット、OSTBをコードする)を回腸において含む。FGF15遺伝子発現における統計的有意性の変化が倍増で表され、CYP7A1発現がビヒクル対照に対する%減少として表される。

10

20

【0531】

本発明の別の特徴が、発明を説明するために記載され、それを限定しないものとする、例示としての実施態様の上記した記載を読む過程で明らかとなるであろう。本発明は、その精神または本質的属性から逸脱することなく、他の特定の形態にて具現化され得る。本発明は本明細書に記載の発明の好ましい態様のあらゆる組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様は、他のいずれの実施態様とも一緒になってさらなる実施態様を記載し得ることが理解される。実施態様の各々個々の構成要素がそれ自体独立した実施態様であることも理解される。その上、実施態様のいずれの構成要素もいずれかの実施態様からのありとあらゆる他の構成要素と合わさってさらなる実施態様を記載するものとする。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 491/113 (2006.01)	C 0 7 D 491/113	
C 0 7 D 491/20 (2006.01)	C 0 7 D 491/20	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 0 1
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/46	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジョセフ・イー・カーペンター

アメリカ合衆国 0 8 5 3 6 ニュージャージー州プレインズボロ、クレブス・ロード 6 1 番

(72)発明者 ヤンティン・ホアン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 イン・ワン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ガン・ウー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 1 8 2 9 4 (W O , A 1)

欧州特許出願公開第 0 3 0 3 4 5 0 1 (E P , A 1)

特表 2 0 1 4 - 5 0 0 3 1 7 (J P , A)

特表 2 0 1 5 - 5 0 5 3 2 1 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 1 8 2 1 4 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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