(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7212693号
(P7212693)

(45)発行日　令和5年1月25日(2023.1.25)

(24)登録日　令和5年1月17日(2023.1.17)

(51)国際特許分類

C07D 261/08 (2006.01)	C07D	261/08	
C07D 413/12 (2006.01)	C07D	413/12	CSP
C07D 417/12 (2006.01)	C07D	417/12	
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	413/14	
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	104Z

請求項の数　11　（全607頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-544333(P2020-544333)
(86)(22)出願日　平成30年10月31日(2018.10.31)
(65)公表番号　特表2021-501220(P2021-501220A)
(43)公表日　令和3年1月14日(2021.1.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/058315
(87)国際公開番号　WO2019/089667
(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10月1日(2021.10.1)
(31)優先権主張番号　62/580,075
(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
ブリストル－マイヤーズ スクイブ カンパニー
BRISTOL－MYERS SQUIBB COMPANY
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　100162695
弁理士　釜平 双美
(74)代理人　100156155

最終頁に続く

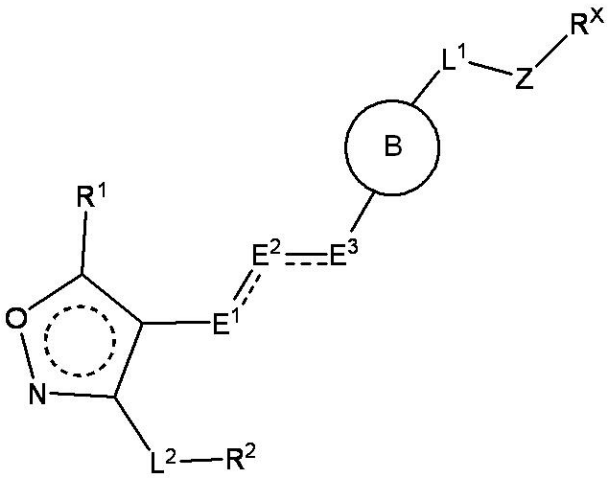
(54)【発明の名称】　ファルネソイドＸ受容体モジュレーターとしての架橋二環化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

構造式：

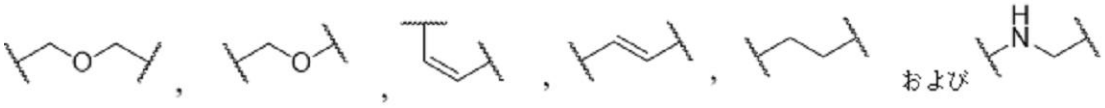
【化１】



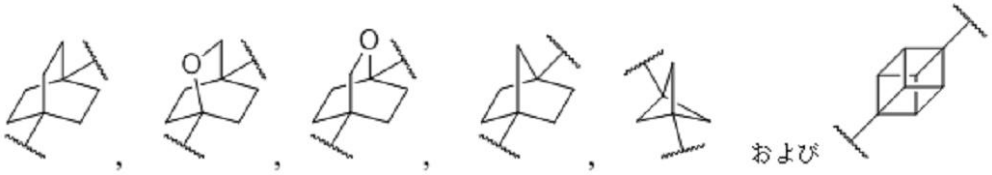
[式中：

R^1は、－ＣＨ（CH_3）$_2$またはシクロプロピルであり；

Ｅ^{1}、Ｅ^{2}およびＥ^{3}は、一緒になって、
【化２】

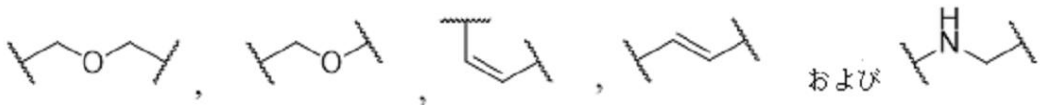


より選択される部分を形成し；
Ｂは
【化３】

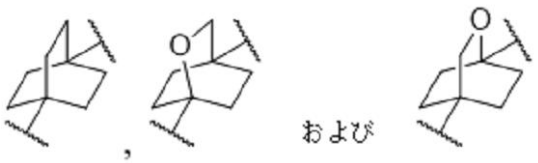


であり；
Ｌ^{1}は、共有結合、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、またはトリアゾリルであり；
Ｚは、１,５－ナフチリジニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、シクロプロピル、シクロヘキシル、イミダゾ［１,２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１,２－ｂ］ピリダジニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、ナフタレニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピペリジニル、ピラジニル、ピラゾロ［１,５－ａ］ピリジニル、ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロロ［２,３－ｂ］ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、テトラヒドロイミダゾ［１,２－ａ］ピラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、またはチアゾリルであり、各々、０～３個のＲ^{10}で置換され；
Ｒ^{x}は、－ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＣＮ、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$（シクロプロピル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$（フェニル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$（テトラゾリル）、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ(Ｏ)ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$Ｃ(Ｏ)ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、－カルボキシシクロプロピル、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ(Ｏ)ＯＨ、テトラゾリル、またはカルボキシチアゾリルであり；
各Ｒ^{10}は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、Ｃ$_{1-3}$アルキル、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＯＨ、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{2}$Ｃｌ）（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{2}$Ｃｌ）（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）、－Ｏ（Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$（シクロプロピル）、－ＣＨ$_{2}$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_{2}$（シクロプロピル）、－ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨ（フェニル）、－Ｏ（オキセタニル）、－Ｏ（テトラヒドロフラニル）、－Ｏ（テトラヒドロピラニル）、－ＯＣＨ$_{2}$（シクロプロピル）、－ＯＣＨ$_{2}$（シクロブチル）、－ＯＣＨ$_{2}$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$（ピロリジニル）、シクロプロピル、アゼチジニル、（ヒドロキシメチル）アゼチジニル、フルオロアゼチジニル、（ジメチルアミノ）アゼチジニル、メトキシアゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、モルホリニル、ピ

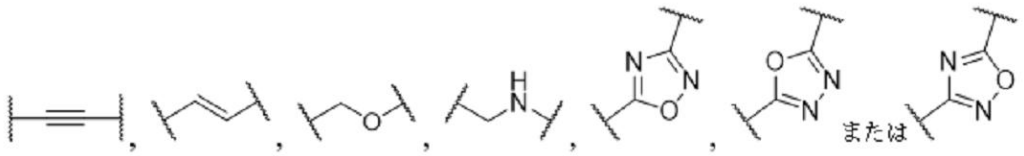
ペラジニル、メチルピペラジニル、ヒドロキシピペリジニル、ピロリジニル、またはヒドロキシピロリジニルであり；
　Ｌ^{2}は、共有結合または－ＣＨ（シクロプロピル）－であり；
　Ｒ^{2}は、シクロプロピル、フェニル、ピリジニル、またはピラゾリルであり、各々独立して、０～３個のＲ^{16}で置換され；および
　各Ｒ^{16}は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、または－ＯＣＦ$_{3}$である］
で示される、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２】
　Ｒ^{1}がシクロプロピルであり；
　Ｅ^{1}、Ｅ^{2}およびＥ^{3}が、一緒になって、
【化４】



より選択される部分を形成し；
　Ｂが
【化５】

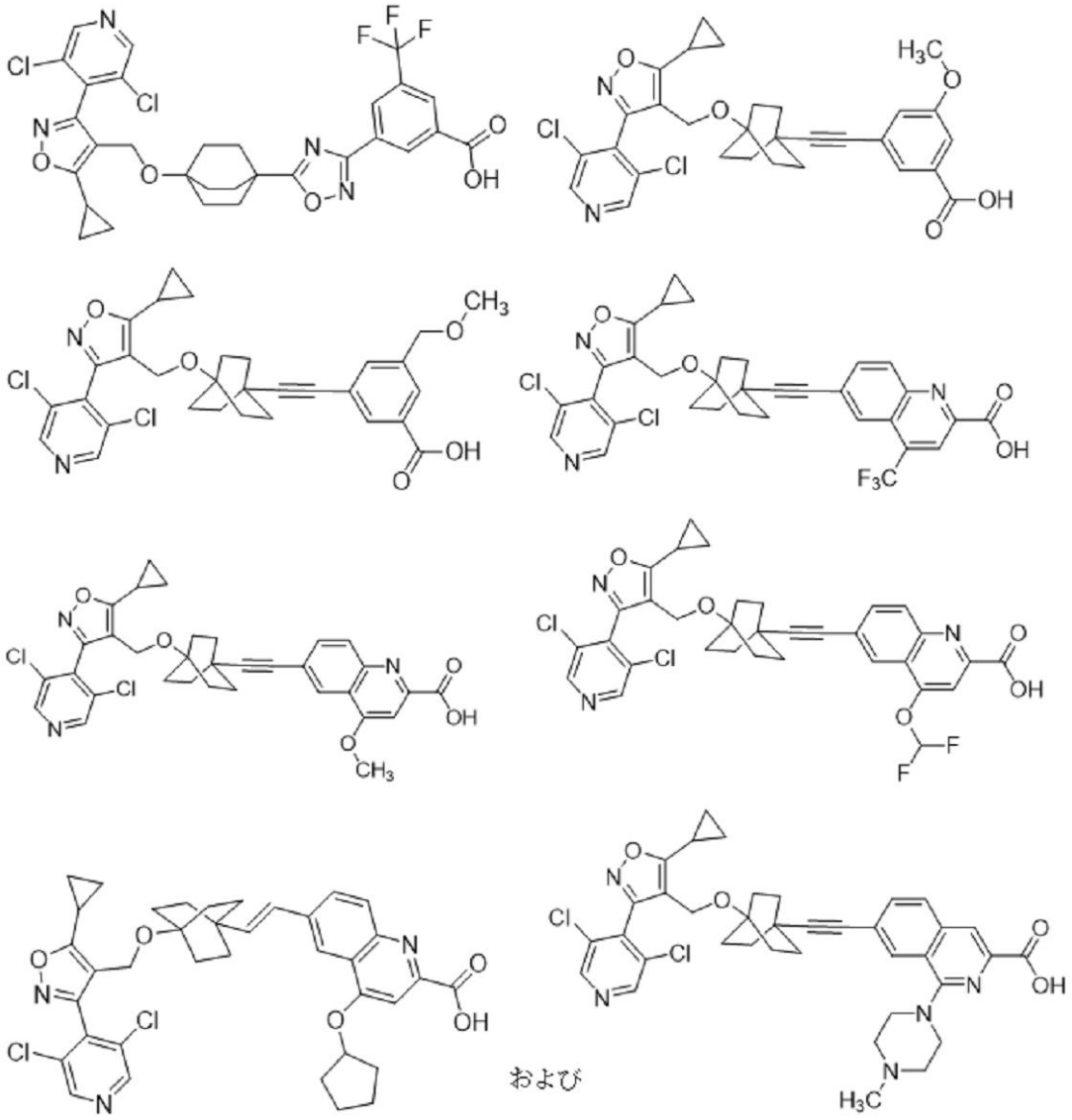


であり；
　Ｌ^{1}が共有結合、
【化６】



であり；
　Ｚが、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、イソキノリニル、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、またはキノリニルであり、各々、０～３個のＲ^{10}で置換され；
　Ｒ^{x}が、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$であり；
　各Ｒ^{10}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－Ｏ（Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル）、またはシクロプロピルであり；
　Ｌ^{2}が共有結合であり；
　Ｒ^{2}が、フェニルまたはピリジニルであり、各々独立して、０～３個のＲ^{16}で置換され；および
　各Ｒ^{16}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、または－ＯＣＦ$_{3}$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^2が共有結合であり；および
R^Xが、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－CH_2Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）OCH_3、－CH_2Ｃ（Ｏ）OCH_3、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2CH_3$、またはテトラゾリルである、
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】
【化７】



およびより選択される、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、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項５】
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１）；
４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２）；
４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－（メチルスルホニル）ベンズアミド（３）；

５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（４）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（５）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（６）；
（Ｅ）－３－（２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）安息香酸（７）；
（Ｅ）－４－（（（４－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）スチリル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール（８）；
６－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ニコチン酸（９）；
２－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）イソニコチン酸（１０）；
５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ニコチン酸（１１）；
５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（１２）；
６－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（１３）；
４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（１４）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１５）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１６）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸（１７）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,３,４－オキサジアゾール－２－イル）安息香酸（１８）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,３,４－チアジアゾール－２－イル）安息香酸（１９）；
３－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）

－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）安息香酸（２０）；
４－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）安息香酸（２１）；
４－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピコリン酸（２２）；
６－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピコリン酸（２３）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キナゾリン－６－カルボン酸（２４）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２５）；
４－（５－（４－（（５－イソプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２６）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２７）；
４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２８）；
４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２９）；
５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（３０）；
５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（３１）；
４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－（フェニルスルホニル）ベンズアミド（３２）；
メチル ４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエート（３３）；
メチル ４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエート（３４）；
メチル ４－（５－（４－（（５－イソプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエート（３５）；
メチル ３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエート（３６）；
４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（３７）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（３８）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（３９）；
（Ｅ）－３－（２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）安息香酸（４０）；
（Ｅ）－３－（２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）安息香酸（４１）；
６－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ニコチン酸（４２）；
５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ニコチン酸（４３）；
５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ニコチン酸（４４）；
５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（４５）；
５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（４６）；
６－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（４７）；
６－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（４８）；
４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（４９）；
４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（５０）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（５１）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,３,４－オキサジアゾール－２－イル）安息香酸（５２）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,３,４－チアジアゾール－２－イル）安息香酸（５３）；

３－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）安息香酸（５４）；
３－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）安息香酸（５５）；
４－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）安息香酸（５６）；
４－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）安息香酸（５７）；
４－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピコリン酸（５８）；
４－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピコリン酸（５９）；
６－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピコリン酸（６０）；
６－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピコリン酸（６１）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キナゾリン－６－カルボン酸（６２）；
５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ安息香酸（６４）；
４－（（（４－（６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール（６６）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２,６－ジフルオロ安息香酸（６８）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（６９）；
３－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（７０）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ安息香酸（７１）；
２－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）酢酸（７２）；
（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサ

ジアゾール－３－イル）メタノール（７３）；
５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキシアミド（７４）；
１－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（７６）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）安息香酸（７７）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ニコチン酸（７８）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（７９）；
ｃｉｓ－３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）シクロヘキサンカルボン酸（８０）；
ｔｒａｎｓ－３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）シクロヘキサンカルボン酸（８１）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）安息香酸（８２）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（８３）；
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（８４）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチルアミノ）安息香酸（８５）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ベンゾニトリル（８８）；
４－（（４－（（３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェノキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イルオキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール（８９）；
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（９０）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）安息香酸（９１）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－フルオロ安息香酸（９２）；
５－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾー

ル－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－２－フルオロ安息香酸（９３）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－フルオロ安息香酸（９４）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－２－メチル安息香酸（９５）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－２－フルオロ安息香酸（９６）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（９７）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－フルオロ安息香酸（９８）；
４－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）安息香酸（９９）；
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボン酸（１００）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボン酸（１０１）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－フルオロ安息香酸（１０２）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（１０３）；
２－（２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピリジン－４－イル）酢酸（１０４）；
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸（１０５）；
２－（３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１０６）；
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ニコチン酸（１０７）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピリミジン－４－カルボン酸（１０８）；
５－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ニコチン酸（１０９）；

６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピコリン酸（１１０）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）イソニコチン酸（１１１）；
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピラジン－２－カルボン酸（１１２）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピコリン酸（１１３）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ニコチン酸（１１４）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸（１１５）；
２－（２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１１６）；
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピコリンアミド（１１７）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－フルオロニコチン酸（１１８）；
６－（（４－（（３－（３－クロロ－５－メトキシピリジン－４－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メチルニコチン酸（１１９）；
６－（（４－（（３－（３－クロロ－５－メトキシピリジン－４－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－メチルピコリン酸（１２０）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）－４－フルオロ安息香酸（１２１）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１２２）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボキシアミド（１２３）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１２４）；
４－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）－３－フルオロ安息香酸（１２５）；
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メ

チル）－２－ナフトエ酸（１２６）；
３－（２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－２－ヒドロキシエチル）安息香酸（１２７）；
４－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）キノリン－７－カルボン酸（１２８）；
１－（３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）フェニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１２９）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）安息香酸（１３０）；
３－（４－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イル）安息香酸（１３１）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）イソニコチン酸（１３２）；
２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１３３）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－６－カルボン酸（１３４）；
６－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（１３５）；
６－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,５－ナフチリジン－２－カルボン酸（１３６）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）イソニコチン酸（１３７）；
６－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ニコチン酸（１３８）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボニル）－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－５－カルボン酸（１３９）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボニル）－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－６－カルボン酸（１４０）；
４－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）メチル）安息香酸（１４１）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）メチル）安息香酸（１４２）；
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾー

ル－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）メチル）安息香酸（１４３）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－Ｎ－メチルビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）メチル）安息香酸（１４４）；
２－（１－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸（１４５）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボニル）－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボン酸（１４６）；
３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１５１）；
４－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１５２）；
３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１５３）；
４－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１５４）；
メチル ４－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエート（１５５）；
メチル ４－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビサイクル［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエート（１５６）；
メチル ３－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエート（１５８）；
（Ｅ）－３－（５－（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）ビニル）ビサイクル［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１５９）；
（Ｅ）－４－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１６０）；
メチル ４－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエート（１６１）；
２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）チアゾール－４－カルボン酸（１６２）；
（Ｚ）－３－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１６３）；
（Ｚ）－４－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１６４）；

メチル ３－クロロ－４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）ベンゾエート（１６５）；
３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１６６）；
４－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１６７）；
２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１６８）；
メチル ３－クロロ－４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボチオアミド）ベンゾエート（１６９）；
３－クロロ－４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）安息香酸（１７０）；
３－クロロ－４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボチオアミド）安息香酸（１７１）；
２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（１７２）；
２－クロロ－３－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）安息香酸（１７３）；
４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸（１７４）；
２－（（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）チアゾール－４－カルボン酸（１７６）；
２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキサゾール－４－カルボン酸（１７７）；
２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－カルボン酸（１７８）；
２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸（１７９）；
（Ｅ）－２－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１８０）；
（Ｚ）－２－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１８１）；
（Ｅ）－２－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－

イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１８２）；
２－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（１８３）；
２－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］
オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（１８４）；
２－クロロ－３－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）安息香酸（１８５）；
２－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（１８６）；
メチル ３－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）ベンゾエート（１８７）；
３－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）安息香酸（１８８）；
２－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（１８９）；
３－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）安息香酸（１９０）；
２－（（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１９１）；
２－（（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（１９２）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１９３）；
（Ｅ）－４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸（１９４）；
３－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸（１９５）；
４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１９６）；
（Ｅ）－３－（２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）安息香酸（１９７）；
５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ安息香酸（１９８）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェ

ニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（１９９）；
（Ｅ）－３－（２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）安息香酸（２００）；
４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸（２０１）；
５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－２－フルオロ安息香酸（２０２）；
４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸（２０３）；
３－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸（２０４）；
４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸（２０５）；
３－（５－（４－（（（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）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２０６）；
５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－２－フルオロ安息香酸（２０７）；
４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンズアミド（２０８）；
４－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２０９）；
３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２１０）；
４－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２１１）；
４－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２１２）；
３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２１３）；
２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）チアゾール－４－カルボン酸（２１４）；
３－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾー

ル－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－Ｎ－（メチルスルホニル）ベンズアミド（２１５）；
２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）チアゾール－４－カルボン酸（２１６）；
メチル ４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾエート（２１７）；
４－（５－（４－（（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）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２１８）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－フルオロ安息香酸（２１９）；
４－（（（１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メトキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール（２２０）；
３－（５－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２２１）；
４－（５－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２２２）；
３－（５－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２２３）；
４－（５－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２２４）；
３－（５－（（１Ｒ,４Ｒ）－４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２２５）；
４－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２２６）；
４－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２２７）；
メチル ４－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエート（２２８）；
メチル ３－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－カルボキシアミド）ベンゾエート（２２９）；
３－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－カルボキシアミド）安息香酸（２３０）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（２３１）；

３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（２３２）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ安息香酸（２３３）；
５－（３－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－２－メトキシ安息香酸（２３４）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（２３５）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（メチルスルホニル）ベンズアミド（２３６）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（２３７）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－３－フルオロ－２－メトキシ安息香酸（２３８）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－メトキシ安息香酸（２３９）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシベンズアミド（２４０）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ－３－メトキシ安息香酸（２４１）；
４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェノール（２４２）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２,３－ジメトキシ安息香酸（２４３）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（２４４）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－フルオロ－２－メトキシ安息香酸（２４５）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２,５－ジメトキシ安息香酸（２４６）；
６－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（２４７）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２,６－ジフルオロ安息香酸（２４８）；
４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（２４９）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ－６－メトキシ安息香酸（２５０）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－イソプロポキシ安息香酸（２５１）；
５－（４－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキサゾール－２－イル）－２－メトキシ安息香酸（２５２）；
６－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－３－メトキシピコリン酸（２５３）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）安息香酸（２５４）；
５－（４－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）チアゾール－２－イル）－２－メトキシ安息香酸（２５５）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－イソプロポキシ安息香酸（２５６）；
４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－メトキシピコリン酸（２５７）；
４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－イソプロポキシピコリン酸（２５８）；
５－（４－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メトキシ安息香酸（２５９）；
６－シクロプロポキシ－４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（２６０）；
６－シクロブトキシ－４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（２６１）；
４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－（ジメチルアミノ）ピコリン酸（２６２）；
４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－（２,２,２－トリフルオロエトキシ）ピコリン酸（２６３）；
４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピコリン酸（２６４）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－３－メトキシピコリン酸（２６５）；
２－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２６６）；
５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－１,２,４－オキサジアゾール（２６７）；
－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－３－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（２６８）；
１－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（２６９）；
２－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２７０）；
１－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２７１）；
２－（５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２７２）；
５－（５－（４－（（３－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（２７３）；
１４－（５－（４－（（３－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－イソプロポキシピコリン酸（２７４）；
４－（５－（４－（（３－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－メトキシピコリン酸（２７５）；
４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキ

シ）－３－フルオロ安息香酸（２７６）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－２－フルオロ安息香酸（２７７）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチンアミド（２７８）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチン酸（２７９）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピコリン酸（２８０）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メトキシキノリン－２－カルボン酸（２８２）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）ニコチン酸（２８３）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボン酸（２８４）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピコリン酸（２８５）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－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（２８６）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）イソキノリン－３－カルボン酸（２８７）；
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボン酸（２８８）；
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メトキシキノリン－２－カルボン酸（２８９）；
５－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－２－フルオロ安息香酸（２９０）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボキシアミド（２９１）；
４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）イソキノリン－１－カルボン酸（２９２）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－（メトキシメチル）ピコリン酸（２９３）；

５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－エトキシピコリン酸（２９４）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－エトキシピコリンアミド（２９５）；
４－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）イソキノリン－１－カルボン酸（２９６）；
５－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－エトキシピコリン酸（２９７）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１,５－ナフチリジン－２－カルボン酸（２９８）；
５－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－エトキシピコリンアミド（２９９）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－（２,２,２－トリフルオロエトキシ）ピコリン酸（３００）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メトキシニコチン酸（３０１）；
８－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－５－カルボン酸（３０２）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－メトキシキノリン－２－カルボン酸（３０３）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボン酸（３０４）；
８－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－５－カルボン酸（３０５）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－エトキシ－８－フルオロキノリン－２－カルボン酸（３０６）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－メチルキノリン－２－カルボン酸（３０７）；
４－シクロブトキシ－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロキノリン－２－カルボン酸（３０８）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－プロピルキノリン－２－カルボン酸（３０９）；
２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキ

シ）－８－メトキシキノリン－６－カルボン酸（３１０）；
４－シクロプロピル－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロキノリン－２－カルボン酸（３１１）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－（オキセタン－３－イルオキシ）キノリン－２－カルボン酸（３１２）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－エトキシ－７－フルオロキノリン－２－カルボン酸（３１３）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメトキシ）－７－フルオロキノリン－２－カルボン酸（３１４）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（３１５）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（３１６）；
２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸（３１７）；
２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸（３１８）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピコリン酸（３１９）；
４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－（トリフルオロメチル）安息香酸（３２０）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－メトキシ安息香酸（３２１）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－メチル安息香酸（３２２）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メトキシピコリン酸（３２３）；
４－シクロプロピル－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸（３２４）；
－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メチルキノリン－２－カルボン酸（３２５）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ

シ）－５－イソプロポキシ安息香酸（３２６）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－ヒドロキシキノリン－２－カルボン酸（３２７）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボン酸（３２８）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－２－カルボン酸（３２９）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（ジメチルアミノ）キノリン－２－カルボン酸（３３０）；
４－シクロプロポキシ－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸（３３１）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（メチルスルホニル）キノリン－２－カルボン酸（３３２）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－メチルピコリンアミド（３３３）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－イソプロポキシピコリン酸（３３４）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－メトキシピコリン酸（３３５）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－（２－メトキシエトキシ）ピコリン酸（３３６）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－（シクロプロピルメトキシ）ピコリン酸（３３７）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－プロピルキノリン－２－カルボン酸（３３８）；
３－シクロブトキシ－５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピコリン酸（３３９）；
３－シクロプロポキシ－５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピコリン酸（３４０）；
２－（４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）フェノキシ）プロパン酸（３４１）；
２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－メトキシキノリン－５－カルボン酸（３４２）；
２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－５－カルボン酸（３４３）；
４－シクロブトキシ－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸（３４４）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－エトキシキノリン－２－カルボン酸（３４５）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメトキシ）キノリン－２－カルボン酸（３４６）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－エチルキノリン－２－カルボン酸（３４７）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－メチルピコリン酸（３４８）；
８－シクロブトキシ－２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－５－カルボン酸（３４９）；
２－（（４－（（３－（３－クロロ－５－メトキシピリジン－４－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メトキシキノリン－６－カルボン酸（３５０）；
２－（（４－（（３－（３－クロロ－５－メトキシピリジン－４－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－シクロプロピルキノリン－６－カルボン酸（３５１）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－８－カルボン酸（３５２）；
４－（シクロブチルメトキシ）－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸（３５３）；
４－（（１－クロロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）オキシ）－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸（３５４）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－イソブトキシキノリン－２－カルボン酸（３５５）；
４－（３－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）プロポキシ）－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸（３５６）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－イソプロポキシイソキノリン－３－カルボン酸（３５７）；
４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－２－メトキシ安息香酸（３５８）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（オキセタン－３－イルメトキシ）キノリン－２－カルボン酸（３６０）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）キノリン－２－カルボン酸（３６１）；
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－７－カルボン酸（３６２）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（３６３）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボン酸（３６４）；
６－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（３６５）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（３６６）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－２－メトキシ安息香酸（３６７）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸（３６８）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－フルオロキノリン－６－カルボン酸（３６９）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－６－カルボン酸（３７０）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－メトキシキノリン－５－カルボン酸（３７１）；
４－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－６－カルボン酸（３７２）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－（トリフルオロメチル）ピコリン酸（３７３）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－（トリフルオロメチル）ニコチン酸（３７４）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－メトキシキノリン－２－カルボン酸（３７５）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボン酸（３７６）；

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－メトキシピコリン酸（３７７）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（３７８）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－５－フルオロニコチン酸（３７９）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－５－メトキシ安息香酸（３８０）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－２－メトキシ安息香酸（３８１）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）キノリン－２－カルボン酸（３８２）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－２－メトキシ安息香酸（３８３）；
８－シアノ－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸（３８４）；
８－シクロプロピル－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸（３８５）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－５－（メトキシメチル）安息香酸（３８６）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－メチルピコリン酸（３８７）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－３－メチルピコリン酸（３８８）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－メチルキノリン－５－カルボン酸（３８９）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボン酸（３９０）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－イソプロポキシキノリン－５－カルボン酸（３９１）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（シクロプロピルメトキシ）キノリン－５－カルボン酸（３９２）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニ

ル）イミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－７－カルボン酸（３９３）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）イミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸（３９４）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）ピラゾロ［１,５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（３９５）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）ピラゾロ［１,５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（３９６）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）イミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－８－カルボン酸（３９７）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－５－カルボン酸（３９８）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（３９９）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－５－イソプロポキシ安息香酸（４００）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－７－カルボン酸（４０１）；
４－シクロブトキシ－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）キノリン－２－カルボン酸（４０２）；
６－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３,４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（４０３）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）イミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－８－カルボン酸（４０４）；
８－シクロブトキシ－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸（４０５）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（オキセタン－３－イルオキシ）キノリン－５－カルボン酸（４０６）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－ヒドロキシキノリン－５－カルボン酸（４０７）；
８－（シクロペンチルオキシ）－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸（４０８）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（ピロリジン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸（４０９）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－モルホリノキノリン－５－カルボン酸（４１０）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－４－カルボン酸（４１１）；
８－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）キノリン－５－カルボン酸（４１２）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸（４１３）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）キノリン－５－カルボン酸（４１４）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１Ｈ－インドール－４－カルボン酸（４１５）；
４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（４１６）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－２－メチルニコチン酸（４１７）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）キノリン－５－カルボン酸（４１８）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）ピリダジン－３－カルボン酸（４１９）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）キノリン－５－カルボン酸（４２０）；
６－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,５－ナフチリジン－２－カルボン酸（４２１）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）キノリン－７－カルボン酸（４２２）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）キノリン－５－カルボン酸（４２３）；
８－シクロプロピル－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸（４２４）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸（４２５）；
８－クロロ－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イ

ル）－６－メトキシキノリン－５－カルボン酸（４２６）；
８－クロロ－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－６－イソプロポキシキノリン－５－カルボン酸（４２７）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－６－メトキシキノリン－５－カルボン酸（４２８）；
８－クロロ－６－シクロブトキシ－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸（４２９）；
６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチル）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボン酸（４３０）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（４３２）；
３－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（４３３）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（４３４）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボキシアミド（４３５）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（４３６）；
（Ｅ）－５－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（４３７）；
（Ｅ）－５－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ－Ｎ－（メチルスルホニル）ベンズアミド（４３８）；
（Ｅ）－５－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－２－メトキシベンズアミド（４３９）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－（メチルスルホニル）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（４４０）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（４４１）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１

－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－フルオロ安息香酸（４４２）；
（Ｅ）－メチル ３－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ベンゾエート（４４３）；
（Ｅ）－３－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（ジフルオロメトキシ）安息香酸（４４４）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－（メチルスルホニル）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（４４５）；
（Ｅ）－５－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－（ジフルオロメトキシ）安息香酸（４４６）；
（Ｅ）－４－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－２－メチルキノリン－６－カルボン酸（４４７）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（４４８）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－（メチルスルホニル）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（４４９）；
（Ｅ）－４－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－メトキシ安息香酸（４５０）；
（Ｅ）－６－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボン酸（４５１）；
（Ｅ）－６－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボン酸（４５２）；
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（４５４）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（４５５）；
２－（４－（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）エチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（４５６）；
（Ｅ）－４－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸（４５７）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－

１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－フルオロ安息香酸（４５８）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－４－メトキシ安息香酸（４５９）；
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（３－フルオロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（４６０）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－４－フルオロ安息香酸（４６１）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）イミダゾ［１,２－ｂ］ピリダジン－３－カルボニトリル（４６２）；
２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（４６３）；
３－（（４－（（（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）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（４６４）；
２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）チアゾール－４－カルボン酸（４６５）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）イミダゾ［１,２－ｂ］ピリダジン－３－カルボン酸（４６６）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（４６７）；
（Ｅ）－３－（（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（４６８）；
（Ｅ）－２－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（４６９）；
（Ｅ）－３－（（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－メトキシ安息香酸（４７０）；
６－（（４－（（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）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボン酸（４７１）；
（Ｅ）－６－（（１－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メトキシ）－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボン酸（４７２）；
（Ｅ）－３－（（１－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（４７３）；
（Ｅ）－３－（（１－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メトキシ）－５－メトキシ安息香酸（４７４）；

（Ｅ）－２－（４－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）フェニル）－２－メチルプロパンニトリル（４７５）；
（Ｅ）－２－（４－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）フェニル）－２－メチルプロパンニトリル（４７６）；
（Ｅ）－２－（４－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）フェニル）－２－メチルプロパン酸（４７７）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（４７８）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）安息香酸（４７９）；
（Ｅ）－２－（４－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）フェニル）－２－メチルプロパンアミド（４８０）；
（Ｅ）－２－（４－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）フェニル）－２－メチルプロパンアミド（４８１）；
（Ｅ）－２－（４－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）フェニル）－２－メチルプロパン酸（４８２）；
（Ｅ）－２－（４－（４－（２－（３－（３－クロロ－５－メトキシピリジン－４－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）フェニル）－２－メチルプロパン酸（４８３）；
３－（（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）安息香酸（４８４）；
３－（５－（４－（（（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）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（４８５）；
３－（５－（４－（（（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）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－４－フルオロ安息香酸（４８６）；
３－（５－（４－（（（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）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－４－メトキシ安息香酸（４８７）；
３－（４－（（（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）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（４８８）；
３－（４－（（（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）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（４８９）；
３－（４－（（（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）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタ

ン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（４９０）；
（Ｅ）－３－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（４９１）；
（Ｅ）－５－（５－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（４９２）；
（Ｅ）－３－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－メトキシ安息香酸（４９３）；
（Ｅ）－３－（５－（１－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（４９４）；
（Ｅ）－３－（５－（１－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（４９５）；
（Ｅ）－５－（５－（１－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（４９６）；
（Ｅ）－３－（５－（１－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）安息香酸（４９７）；
（Ｅ）－６－（（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボン酸（４９８）；
（Ｅ）－３－（（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（ジフルオロメトキシ）安息香酸（４９９）；
（Ｅ）－６－（（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボン酸（５００）；
（Ｅ）－６－（（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボン酸（５０１）；
（Ｚ）－２－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（５０２）；
（Ｅ）－２－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（５０３）；
（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（５０４）；
（Ｅ）－２－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸（５０５）；
（Ｅ）－３－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（５０６）；
（Ｅ）－２－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（５０７）；
（Ｅ）－６－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メトキシキノリン－２－カルボン酸（５０８）；
（Ｅ）－２－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸（５０９）；
（Ｅ）－２－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）チアゾール－４－カルボン酸（５１０）；
３－（４－（（（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）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸（５１１）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸（５１２）；
３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）キュバン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（５１３）；
３－（５－（３－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［１.１.１］ペンタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸（５１４）；
６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチル）キノリン－２－カルボン酸（５１５）；
（Ｅ）－２－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）フェニル）酢酸（５１６）；
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－メトキシイソキノリン－３－カルボン酸（５１７）；
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－イソプロポキシイソキノリン－３－カルボン酸（５１８）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（４－メチルピペラジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（５１９）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－６－フルオロイミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－８－カルボン酸（５２０）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニ

ル）－１－メトキシイソキノリン－３－カルボン酸（５２１）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－メトキシ－Ｎ,Ｎ－ジメチルキノリン－２－カルボキシアミド（５２２）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－６－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）ニコチン酸（５２３）；
２－（３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－エチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（５２４）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）メチル）安息香酸（５２５）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（５２６）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）メチル）－４－（トリフルオロメチル）ピコリン酸（５２７）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５２８）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－エチルイソキノリン－３－カルボン酸（５２９）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５３０）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－イソプロピル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５３１）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－（シクロプロピルメチル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５３２）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メチル－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５３３）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１,４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５３４）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５３５）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－（１,１－ジフルオロエチル）ピコリン酸（５３６）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（５３７）；
２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）イミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－７－カルボン酸（５３８）；
１－シクロプロピル－３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５３９）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－エチル－４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（５４０）；
１－シクロプロピル－５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（５４１）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）ピラジン－２－カルボン酸（５４２）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－モルホリノキノリン－６－カルボン酸（５４３）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（オキセタン－３－イルオキシ）キノリン－６－カルボン酸（５４４）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－８－カルボン酸（５４５）；
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－６－エチルイミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－８－カルボン酸（５４６）；
７－クロロ－１－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）イソキノリン－３－カルボン酸（５４７）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－モルホリノイソキノリン－３－カルボン酸（５４８）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（３－メトキシプロポキシ）イソキノリン－３－カルボン酸（５４９）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（フェニルアミノ）イソキノリン－３－カルボン酸（５５０）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（シクロプロピルアミノ）イソキノリン－３－カルボン酸（５５１）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（５５２）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（５５３）；
２－（４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－３－フルオロフェノキシ）酢酸（５５４）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－モルホリノイソキノリン－３－カルボン酸（５５５）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（３－メトキシプロポキシ）キノリン－６－カルボン酸（５５６）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（５５７）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（５５８）；
１－（アゼチジン－１－イル）－７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）イソキノリン－３－カルボン酸（５５９）；
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）キノリン－６－カルボン酸（５６０）；
２－（（４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）ピリジン－２－イル）オキシ）酢酸（５６１）；
６－（アゼチジン－１－イル）－５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）ニコチン酸（５６２）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－６－メトキシニコチン酸（５６３）；
３－（４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）フェニル）プロパン酸（５６４）；
２－（４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（５６５）；
２－（（４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）ベンジル）オキシ）酢酸（５６６）；
２－（４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－２－フルオロフェニル）酢酸（５６７）；
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ニコチン酸（５６８）；

２－（（６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）酢酸（５６９）；
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（４－メチルピペラジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（５７０）；
２－（（５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）ピリジン－２－イル）メトキシ）酢酸（５７１）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（５７２）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（ピペラジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（５７３）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）イソキノリン－３－カルボン酸（５７４）；
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－エトキシイソキノリン－３－カルボン酸（５７５）；
２－（３－（（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（５７６）；
２－（２－（（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）アミノ）－４－メチルチアゾール－５－イル）酢酸（５７７）；
７－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－５,６,７,８－テトラヒドロイミダゾ［１,２－ａ］ピラジン－２－カルボン酸（５７８）；
７－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－５,６,７,８－テトラヒドロイミダゾ［１,２－ａ］ピラジン－２－カルボン酸（５７９）；
５－（（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）アミノ）ニコチン酸（５８０）；
３－（（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）アミノ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５８１）；
４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－メトキシピコリン酸（５８２）；
６－シクロプロポキシ－４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸（５８３）；
３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－

１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸（５８４）；
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシニコチン酸（５８５）；
６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチル）－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボン酸（５８６）；
（Ｅ）－２－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）フェニル）酢酸（５８７）；
（Ｅ）－６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）キノリン－２－カルボン酸（５８８）；
（Ｅ）－４－（シクロペンチルオキシ）－６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）キノリン－２－カルボン酸（５８９）；
（Ｅ）－６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－４－メトキシキナゾリン－２－カルボン酸（５９０）；
（Ｅ）－６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボン酸（５９１）；
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）イミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（５９２）；
（Ｅ）－６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）イミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（５９３）；
（Ｅ）－２－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－２－フルオロフェニル）酢酸（５９４）；
（Ｅ）－６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸（５９５）；
（Ｅ）－２－（５－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ピリジン－２－イル）酢酸（５９６）；
（Ｅ）－４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸（５９７）；
（Ｅ）－６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－４－エトキシキノリン－２－カルボン酸（５９８）；
（Ｅ）－１－クロロ－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）イソキノリン－３－カルボン酸（５９９）；
（Ｅ）－２－（３－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）フェニル）酢酸（６００）；
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－（３－メトキシプロポキシ）イソキノリン－３－カルボン酸（６０１）；
（Ｅ）－２－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－３－フルオロフェニル）酢酸（６０２）；
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－モルホリノイソキノリン－３－カルボン酸（６０３）；
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－エトキシイソキノリン－３－カルボン酸（６０４）；
（Ｅ）－３－（５－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－２－メトキシフェニル）プロパン酸（６０５）；
（Ｅ）－３－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）フェニル）プロパン酸（６０６）；
（Ｅ）－３－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－２－フルオロフェニル）プロパン酸（６０７）；
（Ｅ）－２－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－３－フルオロフェノキシ）酢酸（６０８）；
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（６０９）；
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（６１０）；
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（６１１）；
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（６１２）；
（Ｅ）－１－シクロブトキシ－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）イソキノリン－３－カルボン酸（６１３）；
（Ｅ）－１－シクロプロポキシ－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）イソキノリン－３－カルボン酸（６１４）；
（Ｅ）－１－（シクロペンチルオキシ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）イソキノリン－３－カルボン酸（６１５）；

（Ｅ）－２－（（５－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ピリジン－２－イル）オキシ）酢酸（６１６）；
（Ｅ）－２－（（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ピリジン－２－イル）オキシ）酢酸（６１７）；
（Ｅ）－２－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）フェニル）－Ｎ－メチルアセトアミド（６１８）；
（Ｅ）－４－（（（４－（４－（（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）スチリル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキシ）メチル）－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（６１９）；
（Ｅ）－２－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）フェニル）－Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド（６２０）；
（Ｅ）－２－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（６２１）；
（Ｅ）－２－（（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ベンジル）オキシ）酢酸（６２２）；
（Ｅ）－３－（３－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）フェニル）プロパン酸（６２３）；
（Ｅ）－３－（５－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－２－（２,２－ジフルオロエトキシ）フェニル）プロパン酸（６２４）；
（Ｅ）－４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）安息香酸（６２５）；
（Ｅ）－４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ピコリン酸（６２６）；
（Ｅ）－５－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ニコチン酸（６２７）；
（Ｅ）－２－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）フェニル）チアゾール－４－カルボン酸（６２８）；または
（Ｅ）－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－（４－メチルピペラジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸（６２９）；
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、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項６】

医薬的に許容される担体、および請求項１～５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７】
療法のための、請求項１～５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８】
病的線維症、がん、炎症性障害、代謝性または胆汁鬱滞性障害を治療するための、請求項１～５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９】
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８に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
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１～５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】
特発性肺線維症（ＩＰＦ）を治療するための、請求項１～５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。
【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６２／５８０,０７５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）
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－コンジュゲートを含む、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、流入および流出に関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。

【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）。ＦＸＲ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ＦＸＲ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、ＦＸＲ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ＦＸＲを選択的に再活性化することによってアブロゲートされ得る（Degirolamoら、Hepatology 61：161-170）。ＦＸＲの小分子アゴニストでの薬理学的活性化または腸でのＦＸＲ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、ＦＸＲアゴニスト、オベチコール酸（ＯＣＡまたはＯＣＡＬＩＶＡ（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）。

【０００５】

ＦＸＲ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、PLoS One 2014；9：e105930；Ijssennaggerら、J Hepatol 2016；64：1158-1166）。ＦＸＲ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（ＮＡＦＬＤ）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）。

【０００６】

ＦＸＲアゴニストはまた、ＮＡＦＬＤ、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（ＮＡＳＨ）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。ＮＡＦＬＤ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）。ＮＡＦＬＤを発症するリスク要因として、肥満、２型真性糖尿病（Ｔ２ＤＭ）、インスリン抵抗、高血圧、および脂質異常症が挙げられる。ＮＡＦＬＤのあるＴ２ＤＭ患者での６週間の臨床試験において、ＦＸＲアゴニストのＯＣＡ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）。ＮＡＳＨは、ＮＡＦＬＤ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）。ＮＡＳＨの患者での７２週間の臨床試験において、ＯＣＡ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、ＮＡＳＨが合衆国における肝細胞がん（ＨＣＣ）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、ＦＸＲアゴニストが利益を示す可能性のあることを示唆する（Wo

ngら、Hepatology 2014；59：2188-2195）。
【０００７】
本発明は、ファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲ）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】
【０００８】
１の態様において、本発明は、ＦＸＲモジュレーターとして有用である、式（Ｉ）、（ＩＩａ）および（ＩＩｂ）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。
【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て、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て使用され得る。
【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。
【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。
【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モジュレート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

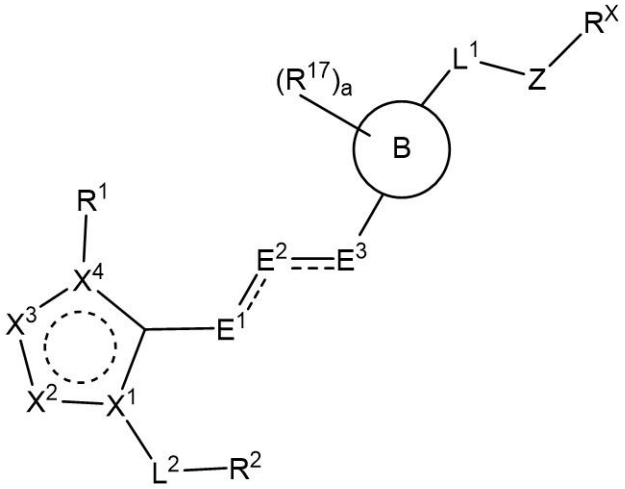
少なくとも１つのさらなる治療薬を組み合わせて投与することによる、方法を提供する。

【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）

［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^3、Ｎ、NR^4、Ｏ、またはＳであり；

円形の破線は、X^1、X^2、X^3、X^4、および炭素原子により形成される芳香族環を意味し；

E^1およびE^3は、各々独立して、共有結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR^6、CR^5、または$CR^{5a}R^{5b}$であり；

E^2は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR^8、CR^7、または$CR^{7a}R^{7b}$であり；ここで、（E^1およびE^2）または（E^3およびE^2）は単結合または二重結合を形成する；ただし、（１）（E^1とE^2の間）および（E^3とE^2の間）の結合が共に二重結合であることなく；および（２）E^1、E^2およびE^3のうち多くて１個がＯ、Ｓ、Ｎ、またはNR^8であり；

直線状の破線は任意の共有結合であり；「任意」とは、共有結合が有るか、無いかのいずれかを意味し；

Ｂ環は５－ないし８－員の架橋したシクロアルキルまたはシクロヘテロアルキルであり；L^1またはＺとの結合点は炭素原子であり；シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルの各々は、独立して、限定されないが、単環、二環、多環、および架橋環系を包含し；

L^1は、共有結合、Ｏ、Ｓ、$-NR^{16}-$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－、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、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、ヘテロアリールであり；ここで該アルキレン、ヘテロアルキレン、アリール、およびヘテロアリールは、各々独立して、０～３個のR^9で置換され；例えば、５－ないし６－員のヘテロアリールは、限定されないが、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、ピラゾール、イミダゾール、イソチアゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピロール、フラン、チオフェン、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、およびピラジンを包含し；

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、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、独立して、０ないし５個のR^{10}で置換され；

L^2は、各々独立して、共有結合、Ｏ、Ｓ、$-NR^{17}-$、C_{1-3}アルキレン、または

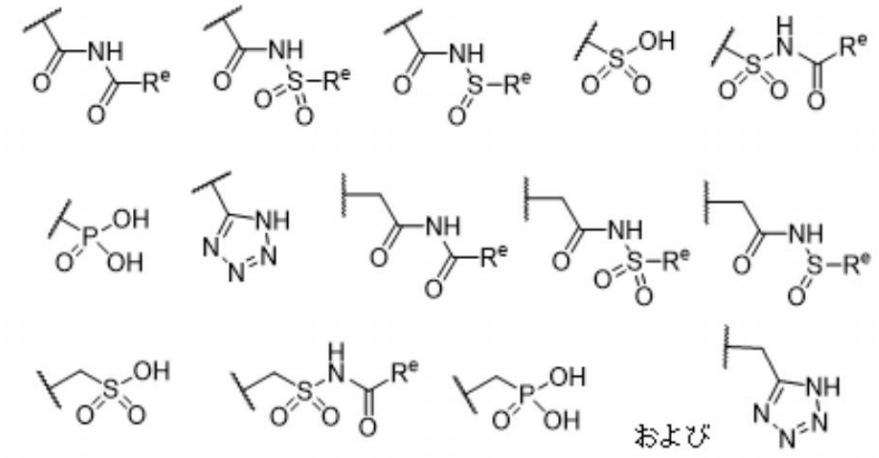
C_{1-3}ヘテロアルキレンであり、ここで該アルキレンおよびヘテロアルキレンは、独立して、０～３個のR^{11}で置換され；

R^Xは、－（$CR^{12a}R^{12b}$）$_e$－R^Zまたは－Ｏ（$CR^{12a}R^{12b}$）$_e$－R^Zであり；

ｅは０または１であり；

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

【化２】



より選択され；

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、またはフェニルであり；

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、各々独立して、０～３個のR^{15}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、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、独立して、０～５個のR^{16}で置換され；

R^3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、R^6、R^8、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^5は、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^{5a}、R^{5b}、R^{7a}およびR^{7b}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^9およびR^{11}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；

ａは０、１、２、または３の整数であり；

R^{10}およびR^{16}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、－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、あるい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、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、およびヘテロシクリルアルキルより選択され；

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が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、－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^{12a}およびR^{12b}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；あるいはまた、R^{12a}およびR^{12b}は、それらが結合する原子と一緒になって、３－または４員の炭素環またはヘテロ環式環を形成し；

R^{13}は、水素、C_{1-10}アルキル、またはグリコシルであり；

R^{14a}およびR^{14b}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、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；および

R^{15}は、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］

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を提供する。

【００１６】

式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、X^2はＮまたはNR^4である。

式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、E^3またはE^2との結合点も炭素原子である。

【００１７】

式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、Ｂ環は、

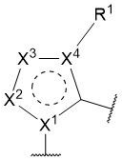
【化３】



から選択される部分である。

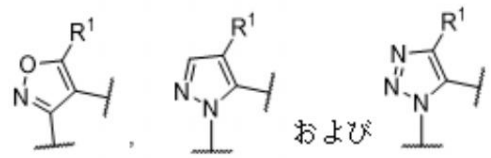
式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、

【化４】



で示される部分は、

【化５】



より選択される環部分である。

【００１８】

式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、Ｅ^{1}、Ｅ^{2}およびＥ^{3}は、一緒になって、

【化６】

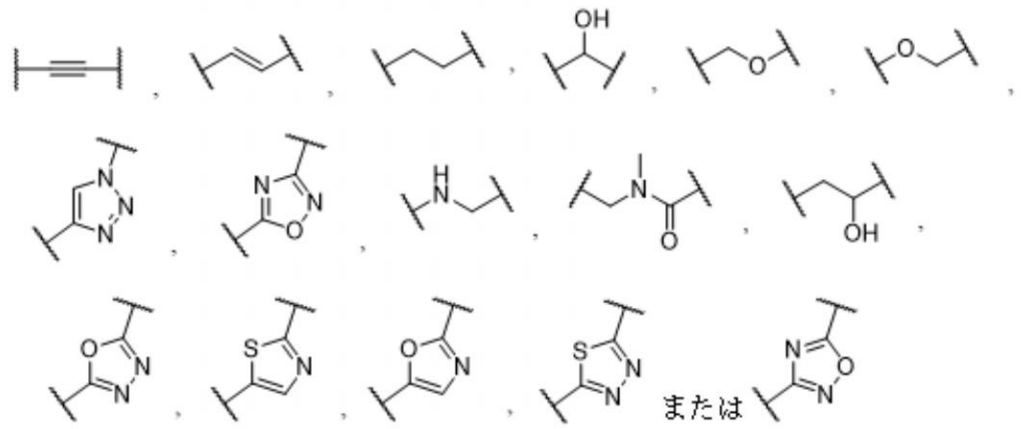


より選択される部分を形成する。

【００１９】

式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、Ｌ^{1}は、共有結合、

【化７】



である。

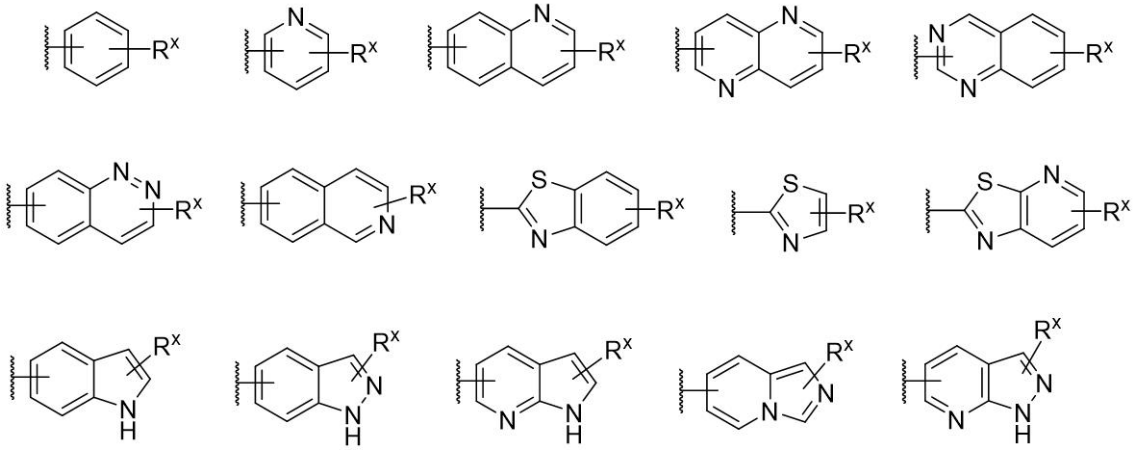
【００２０】

式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、Ｚはフェニル、３－ないし７員のシクロアルキル、４－ないし１０員のシクロヘテロアルキル、または５－ないし１０員のヘテロアリールであり、ここで該フェニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、およびヘテロアリールは、独立して、０～５個のＲ^{10}で置換され、ここでＲ^{8}は上記にて定義されるとおりである。

【００２１】

式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、－Ｚ－Ｒ^{X}は

【化８】



より選択され、ここで該Ｚ部分は０～３個のＲ^{10}でさらに置換され、Ｒ^{10}は上記にて定義されるとおりである。

【００２２】

式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、Ｒ^{1}はＣ$_{1-3}$アルキルまたはＣ$_{3-5}$シクロアルキルである。

式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、Ｒ^{2}はフェニルまたは６員のヘテロアリールであり、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^{10}で置換される。

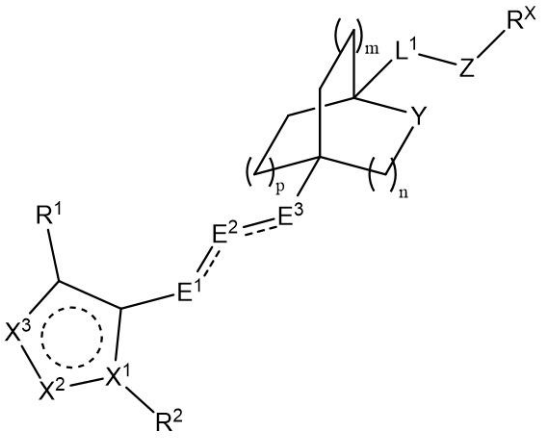
式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、Ｌ^{2}は共有結合である。

式（Ｉ）の上記した実施態様のいずれかにおいて、Ｒ^{X}は－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{3}$、またはテトラゾリルである。

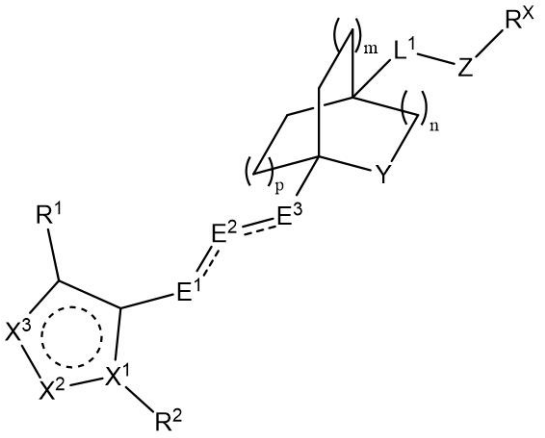
【００２３】

本発明の１の実施態様において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）：

【化９】



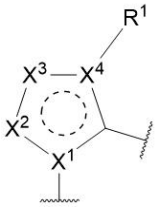
（ＩＩａ）　または



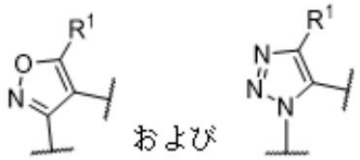
（ＩＩｂ）

［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；
　Ｅ^{1}およびＥ^{3}は、各々独立して、共有結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＮＨ、ＣＨ、またはＣＨ$_{2}$であり；
　Ｅ^{2}は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＮＨ、ＣＨ、またはＣＨ$_{2}$であり；ここで（Ｅ^{1}とＥ^{2}）または（Ｅ^{3}とＥ^{2}）は単結合または二重結合を形成する；ただし、（１）（Ｅ^{1}とＥ^{2}との間）および（Ｅ^{3}とＥ^{2}との間）の結合が共に二重結合であることはなく；および（２）Ｅ^{1}、Ｅ^{2}およびＥ^{3}のうち少なくとも１つは、Ｏ、Ｓ、Ｎ、またはＮＨ以外であり；
　ＹはＯ、Ｓ、ＮＨ、またはＣＨ$_{2}$であり；
　ｍ、ｎ、およびｐは、各々独立して、０または１であり；
　Ｌ^{1}は、共有結合、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、または５－または６員の、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、ヘテロアリールであり；ここで該アルキレン、ヘテロアルキレン、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、０～３個のＲ^{9}で置換され；
　Ｚは、フェニルまたは５－ないし１０員のヘテロアリールであり、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^{10}で置換され；
　Ｒ^{X}は－Ｃ（Ｏ）ＯＨ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^{15}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^{16}で置換され；および
　Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}は上記にて定義されるとおりである］

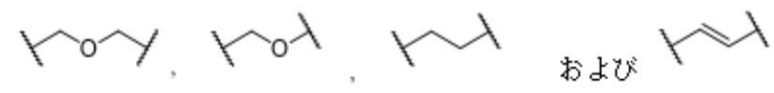
で示される。
【００２４】
式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）の上記したいずれかの実施態様において、ｍ、ｎ、およびｐは１であり；ＹはＯまたはCH_2である。
【００２５】
式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）の上記したいずれかの実施態様において、ＹはCH_2であり；L^1は５－または６員の、Ｎ、ＯおよびＳより独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有する、ヘテロアリールであり；およびＺはフェニルまたは６員のヘテロアリールであるか；あるいはまた、L^1は共有結合であり；Ｚは５－ないし１０員のヘテロアリールであるか；あるいはまたL^1はC_{1-3}アルキレン、C_{1-3}ヘテロアルキレンまたはC_{2-4}アルキニレンであり；Ｚはフェニルまたは５－ないし１０員のヘテロアリールであって；ここで該フェニルおよびヘテロアリールは、各々独立して、０～３個のR^9で置換される。
【００２６】
式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）の上記したいずれかの実施態様において、Ｙは０であり；L^1は、５－または６員の、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、ヘテロアリールであって；Ｚはフェニルまたは６員のヘテロアリールであるか；あるいはまたL^1は共有結合であって；Ｚは５－ないし１０員のヘテロアリールであるか；あるいはまたL^1はC_{1-3}ヘテロアルキレンまたはC_{2-4}アルキニレンであって；Ｚはフェニルまたは５－ないし１０－員のヘテロアリールであり；ここで該フェニルおよびヘテロアリールは、各々独立して、０～３個のR^9で置換される。
【００２７】
式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）の上記したいずれかの実施態様において、
【化１０】



で示される部分は、
【化１１】



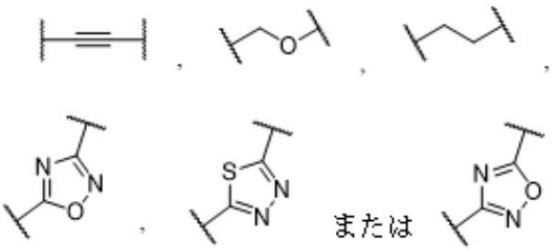
より選択される環部分である。
【００２８】
式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）の上記したいずれかの実施態様において、E^1、E^2およびE^3は、一緒になって、
【化１２】



より選択される部分を形成する。
【００２９】

式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）の上記したいずれかの実施態様において、Ｌ^{1}は共有結合、あるいは

【化１３】



である。

【００３０】

式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）の上記したいずれかの実施態様において、Ｚは、フェニル、５－または６員の単環式ヘテロアリール、または８－ないし１０員の二環式ヘテロアリールであり、ここで該フェニルまたはヘテロアリールは、独立して、０～３個のＲ^{10}で置換される。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｘ^{1}はＣである。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｘ^{2}はＮである。

【００３１】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｘ^{3}はＯである。

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）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）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。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）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。

【００３２】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）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）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）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。

【００３３】

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。

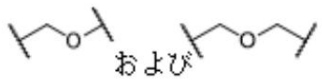
式（Ｉ）の１の実施態様において、Ｘ^{1}はＣであり；Ｘ^{2}はＯであり；Ｘ^{3}はＮであって；Ｘ^{4}はＣである。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）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。

【００３４】

式（Ｉ）の１の実施態様において、Ｅ^{1}、Ｅ^{2}およびＥ^{3}は、一緒になって、

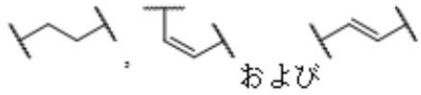
【化１４】



より選択される部分を形成する。

式（Ｉ）の１の実施態様において、Ｅ^{1}、Ｅ^{2}およびＥ^{3}は、一緒になって、

【化１５】



より選択される部分を形成する。

【００３５】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｒ^{1}はシクロプロピルである。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１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、各々、０～２個のＲ^{16}で置換される。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｒ^{2}は０～２個のＲ^{16}で置換されるフェニルである。

【００３６】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｒ^{2}は０～２個のＲ^{16}で置換されるピリジニルである。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、各Ｒ^{16}は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、または－ＯＣＦ$_{3}$である。

式（Ｉ）の１の実施態様において、Ｌ^{2}は共有結合である。

【００３７】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｂ環は、

【化１６】



より選択される部分である。

【００３８】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｂ環は、

【化１７】

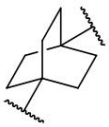


より選択される部分である。

【００３９】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｂ環は

【化１８】



である。

【００４０】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｂ環は

【化１９】

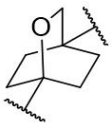


より選択される部分である。

【００４１】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｂ環は

【化２０】



である。

【００４２】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｂ環は

【化２１】

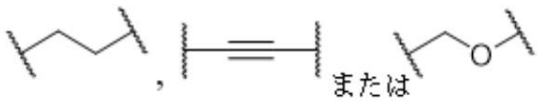


である。

【００４３】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、L^1は、共有結合、

【化２２】



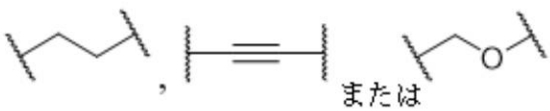
である。

【００４４】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、L^1は、共有結合である。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、L^1は：

【化２３】

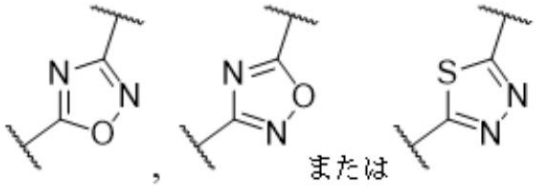


である。

【００４５】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、L^1は：

【化２４】



である。

【００４６】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｚは、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、イミダゾ［１,２－ａ］ピリジニル、キノリニル、またはイソキノリニルであり、各々、０～２個のＲ^{10}で置換される。

【００４７】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｚは、フェニル、ピリジニル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、キノリニル、またはイソキノリニルであり、各々、０～２個のＲ^{10}で置換される。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｚは、０～２個のＲ^{10}で置換されるフェニルである。

【００４８】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｚは、０～２個のＲ^{10}で置換されるピリジニルである。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｚは、０～２個のＲ^{10}で置換されるベンゾ［ｄ］チアゾリルである。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｚは、キノリニルまたはイソキノリニルであり、各々、０～２個のＲ^{10}で置換される。

【００４９】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｚは、０～２個のＲ^{10}で置換されるキノリニルである。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｚは、０～２個のＲ^{10}で置換されるイソキノリニルである。

【００５０】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、各Ｒ^{10}は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_2$Ｃｌ）（ＣＨ$_2$ＯＨ）、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$Ｃｌ）（ＣＨ$_2$ＯＨ）、－Ｏ（Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨ（フェニル）、－Ｏ（オキセタニル）、－Ｏ（テトラヒドロフラニル）、－Ｏ（テトラヒドロピラニル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロブチル）、－ＯＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（ピロリジニル）、シクロプロピル、アゼチジニル、（ヒドロキシメチル）アゼチジニル、フルオロアゼチジニル、（ジメチルアミノ）アゼチジニル、メトキシアゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ヒドロキシピペリジニル、ピロリジニル、またはヒドロキシピロリジニルである。

【００５１】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、各Ｒ^{10}は、独

立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－Ｏ（Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨ（フェニル）、－Ｏ（オキセタニル）、－Ｏ（テトラヒドロフラニル）、－Ｏ（テトラヒドロピラニル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロブチル）、－ＯＣＨ$_2$（オキセタニル）、シクロプロピル、アゼチジニル、（ヒドロキシメチル）アゼチジニル、フルオロアゼチジニル、（ジメチルアミノ）アゼチジニル、メトキシアゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ヒドロキシピペリジニル、ピロリジニル、またはヒドロキシピロリジニルである。

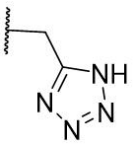
【００５２】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、各Ｒ^{10}は、独立して、－Ｏ（Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル）、－ＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨ（フェニル）、－Ｏ（オキセタニル）、－Ｏ（テトラヒドロフラニル）、－Ｏ（テトラヒドロピラニル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロブチル）、－ＯＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（ピロリジニル）、シクロプロピル、アゼチジニル、（ヒドロキシメチル）アゼチジニル、フルオロアゼチジニル、（ジメチルアミノ）アゼチジニル、メトキシアゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ヒドロキシピペリジニル、ピロリジニル、またはヒドロキシピロリジニルである。

【００５３】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｒ^{x}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、または

【化２５】



である。

【００５４】

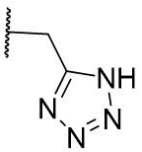
式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｒ^{x}は－Ｃ（Ｏ）ＯＨまたは－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨである。

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｒ^{x}は－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。

【００５５】

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｒ^{x}は

【化２６】



である。

【００５６】

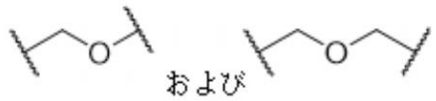
式（Ｉ）の１の実施態様において、ａは０または１である。

式（Ｉ）の１の実施態様において、ａは０である。

【００５７】

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であり；Ｘ^{4}はＣであり；Ｒ^{1}はシクロプロピルであり；Ｌ^{2}は共有結合であり；Ｒ^{2}はフェニルまたはピリジニルであり、各々、０～２個のＲ^{16}で置換され；Ｅ^{1}、Ｅ^{2}およびＥ^{3}は、一緒になって、

【化２７】



より選択される部分を形成し；およびＢ環は

【化２８】

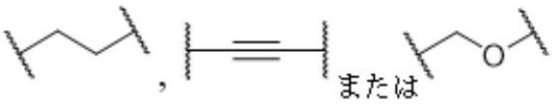


より選択される部分である。

【００５８】

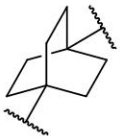
式（Ｉ）、式（ＩＩａ）または式（ＩＩｂ）の１の実施態様において、Ｌ^{1}は共有結合、

【化２９】



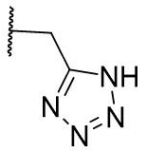
であり；Ｂ環は

【化３０】



であり；Ｚはフェニル、ピリジニル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、キノリニル、またはイソキノリニルであって、各々、０～２個のＲ^{10}で置換され；Ｒ^{x}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、または

【化３１】



であって；ならびに各Ｒ^{10}は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＯＨ、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{2}$Ｃｌ）（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{2}$Ｃｌ）（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）、－Ｏ（Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$（シクロプロピル）、－

CH_2（オキセタニル）、－OCH_2（シクロプロピル）、－NH（シクロプロピル）、－NH（フェニル）、－O（オキセタニル）、－O（テトラヒドロフラニル）、－O（テトラヒドロピラニル）、－OCH_2（シクロプロピル）、－OCH_2（シクロブチル）、－OCH_2（オキセタニル）、－OCH_2CH_2（ピロリジニル）、シクロプロピル、アゼチジニル、（ヒドロキシメチル）アゼチジニル、フルオロアゼチジニル、（ジメチルアミノ）アゼチジニル、メトキシアゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ヒドロキシピペリジニル、ピロリジニル、またはヒドロキシピロリジニルである。

【００５９】

１の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、式中：

X^1がＣであり；X^2がＮであり；X^3がＯであり；X^4がＣであり；

R^1がシクロプロピルであり；

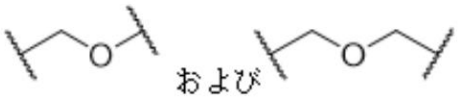
L^2が共有結合であり；

R^2がフェニルまたはピリジニルであって、各々が０～２個のR^{16}で置換され；

各R^{16}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－CH_3、－CF_3、－OCH_3、または－OCF_3であり；

E^1、E^2およびE^3が一緒になって、

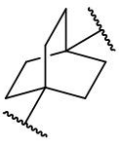
【化３２】



より選択される部分を形成し；

Ｂ環が

【化３３】

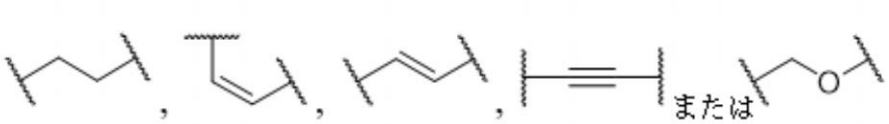


であり；

ａが０であり；

L^1が共有結合、

【化３４】

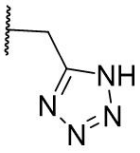


であり；

Ｚが、フェニル、ピリジニル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、キノリニル、またはイソキノリニルであり、各々が０～２個のR^{10}で置換され；

R^xが、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－CH_2Ｃ（Ｏ）ＯＨ、または

【化３５】

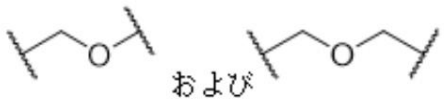


であり；
各R^{10}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－CHF_2、－CF_3、－CF_2CH_3、－CH_2OCH_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－$OCH(CH_3)_2$、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、－$OCH_2C(CH_3)_2OH$、－$OCH_2CH_2OCH_3$、－$OCH_2CH_2CH_2OCH_3$、－ＯＣＨ（CH_2Cl）（CH_2OH）、－$OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$、－Ｏ（C_{3-5}シクロアルキル）、－$N(CH_3)_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$、－CH_2（シクロプロピル）、－CH_2（オキセタニル）、－OCH_2（シクロプロピル）、－ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨ（フェニル）、－Ｏ（オキセタニル）、－Ｏ（テトラヒドロフラニル）、－Ｏ（テトラヒドロピラニル）、－OCH_2（シクロプロピル）、－OCH_2（シクロブチル）、－OCH_2（オキセタニル）、－OCH_2CH_2（ピロリジニル）、シクロプロピル、アゼチジニル、（ヒドロキシメチル）アゼチジニル、フルオロアゼチジニル、（ジメチルアミノ）アゼチジニル、メトキシアゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ヒドロキシピペリジニル、ピロリジニル、またはヒドロキシピロリジニルである、
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。

【００６０】

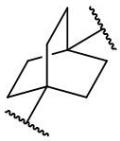
１の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、式中：
X^1がＣであり；X^2がＮであり；X^3がＯであり；X^4がＣであり；
R^1がシクロプロピルであり；
L^2が共有結合であり；
R^2がフェニルまたはピリジニルであって、各々が０～２個のR^{16}で置換され；
各R^{16}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－CH_3、－CF_3、－OCH_3、または－OCF_3であり；
E^1、E^2およびE^3が一緒になって、

【化３６】



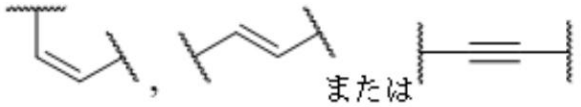
より選択される部分を形成し；
Ｂ環が

【化３７】



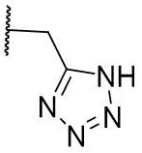
であり；
ａが０であり；
L^1が

【化３８】

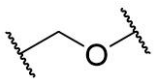


であり；

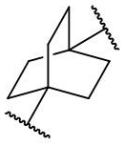
Ｚが、フェニル、ピリジニル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、キノリニル、またはイソキノリニルであって、各々が０～２個のＲ^{10}で置換され；
Ｒ^{x}が、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、または
【化３９】



であり；および
各Ｒ^{10}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_2$Ｃｌ）（ＣＨ$_2$ＯＨ）、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$Ｃｌ）（ＣＨ$_2$ＯＨ）、－Ｏ（Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨ（フェニル）、－Ｏ（オキセタニル）、－Ｏ（テトラヒドロフラニル）、－Ｏ（テトラヒドロピラニル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロブチル）、－ＯＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（ピロリジニル）、シクロプロピル、アゼチジニル、（ヒドロキシメチル）アゼチジニル、フルオロアゼチジニル、（ジメチルアミノ）アゼチジニル、メトキシアゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ヒドロキシピペリジニル、ピロリジニル、またはヒドロキシピロリジニルである、
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の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、式中：
Ｘ^{1}がＣであり；Ｘ^{2}がＮであり；Ｘ^{3}がＯであり；Ｘ^{4}がＣであって；
Ｒ^{1}がシクロプロピルであり；
Ｌ^{2}が共有結合であり；
Ｒ^{2}がフェニルまたはピリジニルであって、各々が０～２個のＲ^{16}で置換され；
各Ｒ^{16}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、または－ＯＣＦ$_3$であり；
Ｅ^{1}、Ｅ^{2}およびＥ^{3}が、一緒になって、
【化４０】

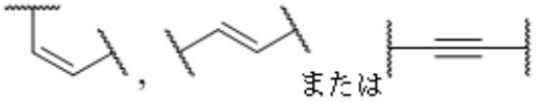


より選択される部分を形成し；
Ｂ環が
【化４１】

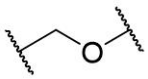


であり；
ａが０であり；

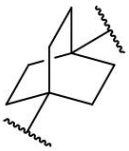
Ｌ^{1}が
【化４２】



であり；
Ｚがフェニル、キノリニル、またはイソキノリニルであって、各々が０～２個のＲ^{10}で置換され；
Ｒ^{x}が－Ｃ（Ｏ）ＯＨであって；および
各Ｒ^{10}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－Ｏ（Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$（シクロプロピル）、－ＣＨ$_{2}$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_{2}$（シクロプロピル）、－ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨ（フェニル）、－Ｏ（オキセタニル）、－Ｏ（テトラヒドロフラニル）、－Ｏ（テトラヒドロピラニル）、－ＯＣＨ$_{2}$（シクロプロピル）、－ＯＣＨ$_{2}$（シクロブチル）、－ＯＣＨ$_{2}$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$（ピロリジニル）、シクロプロピル、アゼチジニル、（ヒドロキシメチル）アゼチジニル、フルオロアゼチジニル、（ジメチルアミノ）アゼチジニル、メトキシアゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ヒドロキシピペリジニル、ピロリジニル、またはヒドロキシピロリジニルである、
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。
【００６２】
１の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、式中：
Ｘ^{1}がＣであり；Ｘ^{2}がＮであり；Ｘ^{3}がＯであり；Ｘ^{4}がＣであって；
Ｒ^{1}がシクロプロピルであり；
Ｌ^{2}が共有結合であり；
Ｒ^{2}がピリジニルであって、各々が０～２個のＲ^{16}で置換され；
各Ｒ^{16}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、または－ＯＣＦ$_{3}$であり；
Ｅ^{1}、Ｅ^{2}およびＥ^{3}が、一緒になって、
【化４３】

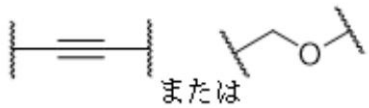


より選択される部分を形成し；
Ｂ環が
【化４４】



であり；
ａが０であり；
Ｌ^{1}が

【化４５】



であり；

Ｚが、フェニル、キノリニル、またはイソキノリニルであって、各々が０～２個のＲ^{10}で置換され；

Ｒ^{x}が－Ｃ（Ｏ）ＯＨであって；

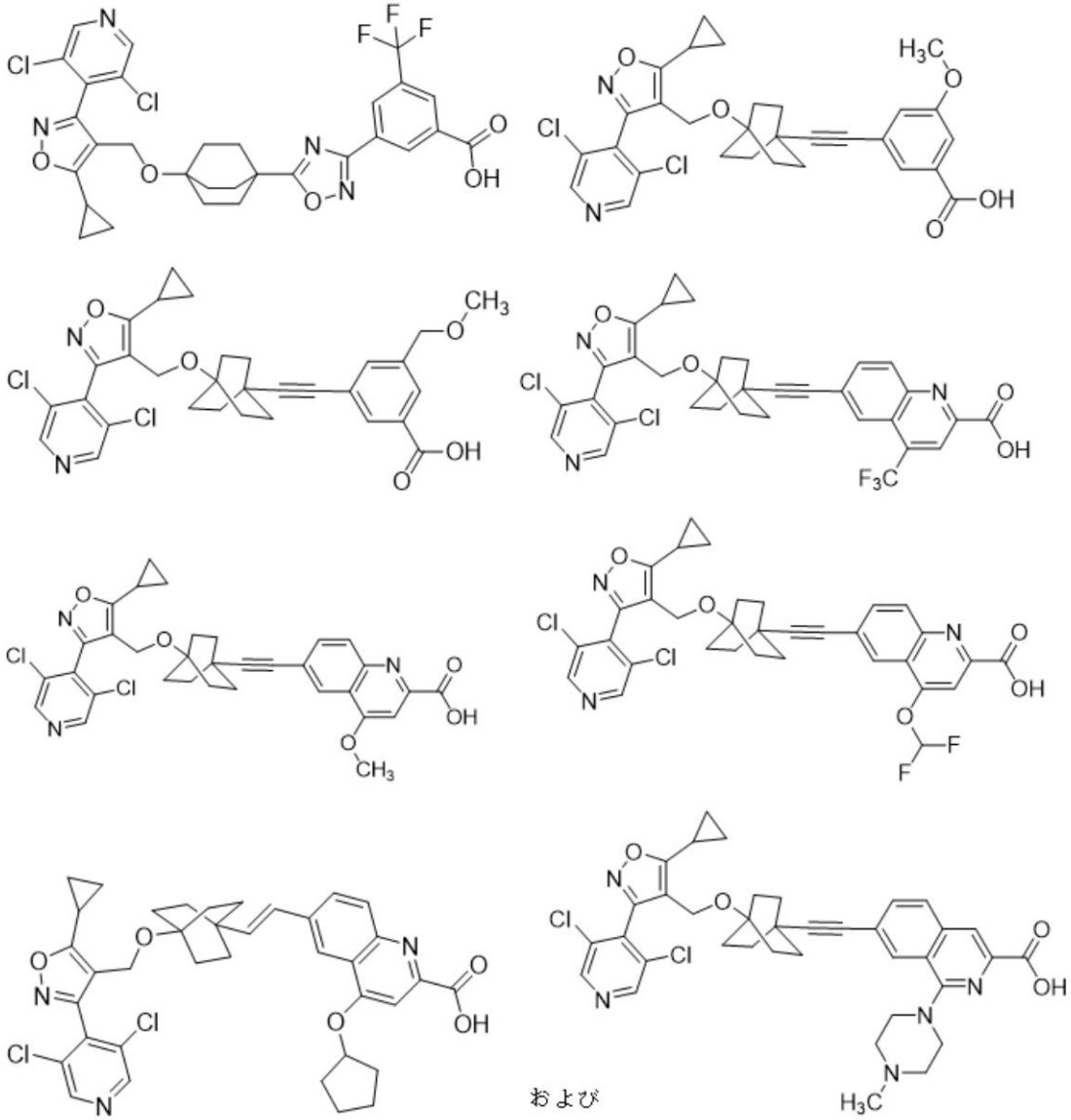
各Ｒ^{10}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－Ｏ（Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＮＨ（シクロプロピル）、－ＮＨ（フェニル）、－Ｏ（オキセタニル）、－Ｏ（テトラヒドロフラニル）、－Ｏ（テトラヒドロピラニル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロプロピル）、－ＯＣＨ$_2$（シクロブチル）、－ＯＣＨ$_2$（オキセタニル）、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（ピロリジニル）、シクロプロピル、アゼチジニル、（ヒドロキシメチル）アゼチジニル、フルオロアゼチジニル、（ジメチルアミノ）アゼチジニル、メトキシアゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ヒドロキシピペリジニル、ピロリジニル、またはヒドロキシピロリジニルである、

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。

【００６３】

１の実施態様は、式（Ｉ）の化合物であって、

【化４６】



および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。

【００６４】

１の実施態様において、本発明は、とりわけ、本明細書中に記載されるいずれか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。

【００６５】

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。

【００６６】

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。

【００６７】

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。

【００６８】

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。

【００６９】

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。

【００７０】

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。

【００７１】

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（ＦＸＲ）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。

【００７２】

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。

【００７３】

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（ＦＸＲ）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。

【００７４】

いくつかの実施態様において、ＦＸＲ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。

【００７５】

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。

【００７６】

本発明に従って予防、制御または治療され得る、ＦＸＲ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（ＮＡＳＨ）、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ））、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。

【００７７】

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（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、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（ＩＢＤ）、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、巣状分節状糸球体硬化症、ＩｇＡ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。

【００７８】

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。

【００７９】

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。

【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。

【００８１】

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。

【００８２】

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。

【００８３】

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：ＴＧＦβ受容体阻害剤（例えば、ガルニセルチブ）、ＴＧＦβ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αＶβ６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、ＴＧＦβ－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（ＰＢＩ－４０５０）、マンガン（ＩＩＩ）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－１３（ＩＬ－１３）抗体（例えば、レブリキズマブ、トラロキヌマブ）、インターロイキン４（ＩＬ－４）とインターロイキン１３（ＩＬ－１３）を標的とする二重特異性抗体、ＮＫ１タキキニン受容体アゴニスト（例えば、$Ｓａｒ^{9}$、$Ｍｅｔ（Ｏ_{2}）^{11}$－サブスタンスＰ）、シントレデキンベスドトクス（Cintredekin Besudotox）、結合増殖因子に拮抗するヒト組換えＤＮＡ誘発のＩｇＧ１カッパモノクローナル抗体およびＣＣ－ケモカインリガンド２に対して選択的な完全なヒトＩｇＧ１カッパ抗体（例えば、カルルマブ、ＣＣＸ１４０）、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（ＰＤＥ５）阻害剤（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β２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（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、心臓線維症、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、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、ＦＸＲアゴニスト（例えば ＯＣＡ、ＧＳ－９６７４、およびＬＪＮ４５２）、ＬＯＸ　Ｌ２阻害剤（例えば シムツズマブ）、ＬＰＡ１アンタゴニスト（例えば、ＢＭＳ－９８６０２０およびＳＡＲ－１００８４２）、ＰＰＡＲ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、ＩＶＡ３３７）、ＳＳＡＯ／ＶＡＰ－１阻害剤（例えば、ＰＸＳ－４７２８Ａおよびｓｚｅ５３０２）、ＡＳＫ－１阻害剤（例えば、ＧＳ－４９９７またはセロンセルチブ）、ＡＣＣ阻害剤（例えば、ＣＰ－６４０１８６およびＮＤＩ－０１０９７６またはＧＳ－０９７６）、ＦＧＦ２１模倣体（例えば、ＬＹ２４０５３１９およびＢＭＳ－９８６０３６）、カスパーゼ阻害剤（例えば、エムリカザン）、ＮＯＸ４阻害剤（例えば、ＧＫＴ１３７８３１）、ＭＧＡＴ２阻害剤（例えば、ＢＭＳ－９６３２７２）、αＶインテグリン阻害剤（例えば、アビツズマブ）および胆汁酸／脂肪酸のコンジュゲート（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ＦＸＲアゴニストはまた、ＣＣＲ２／５阻害剤（例えば、セニクリビロック）、ガレクチン－３阻害剤（例えば、ＴＤ－１３９、ＧＲ－ＭＤ－０２）、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）、ＳＧＬＴ２阻害剤（例えば、ダパグリフロジン、レモグリフロジン）、ＧＬＰ－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）、ＦＡＫ阻害剤（例えば、ＧＳＫ－２２５６０９８）、ＣＢ１インバースアゴニスト（例えば、ＪＤ－５０３７）、ＣＢ２アゴニスト（例えば、ＡＰＤ－３７１およびＪＢＴ－１０１）、オートタキシン阻害剤（例えば、ＧＬＰＧ１６９０）、プロリルｔ－ＲＮＡシンセターゼ阻害剤（例えば、ハロフジノン（halofugenone））、ＦＰＲ２アゴニスト（例えば、ＺＫ－９９４）、およびＴＨＲアゴニスト（例えば、ＭＧＬ：３１９６）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。

【００８４】

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；舌下的に；バッカル的に；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。

【００８５】

「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の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関与する因子に関する記載は、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。

【００８６】

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を包含する。

【００８７】

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、医学的状態、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。

【００８８】

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／分の範囲にあろう。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。

【００８９】

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。

【００９０】

投与に適する剤形（医薬組成物）は、用量単位当たり約０.１ｍｇ～約２０００ｍｇ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。

【００９１】

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（２５０ｍｇ）、ラクトース（７５ｍｇ）、およびステアリン酸マグネシウム（１５ｍｇ）を含有する。該混合物を６０メッシュのシーブに通し、Ｎｏ.１のセラチンカプセルに詰める。

【００９２】

典型的な注射製剤は、本発明の少なくとも１つの化合物（２５０ｍｇ）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２ｍＬの生理食塩水と混合し、注射可能な製剤を生成する。

【００９３】

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。

【００９４】

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。

【００９５】

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されるが、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ように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。

【００９６】

単一剤形にて投与するか、あるいは同時で同じ方式によるものあるが、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。

【００９７】

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に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、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。

【００９８】

本発明の化合物は、ＦＸＲ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、ＦＸＲ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。

【００９９】

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。

【０１００】

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。

【０１０１】

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。

【０１０２】

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。

【０１０３】

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。

【０１０４】

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、「C_{1}～C_{10}アルキル」または「C_{1-10}アルキル」は、C_{1}、C_{2}、C_{3}、C_{4}、C_{5}、C_{6}、C_{7}、C_{8}、C_{9}およびC_{10}アルキル基を含むものとする。また、例えば、「C_{1}～C_{6}アルキル」または「C_{1-6}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；「C_{1}～C_{6}アルキレン」または「C_{1-6}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。「C_{0}アルキル」または「C_{0}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。

【０１０５】

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。

【０１０６】

「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$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$等）、アルキルアミノアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ（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$_2$ＣＨ$_2$－ＯＨ）、アミノアルキル基（例えば、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）、またはアルキルチオール基（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－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。Ｃ$_1$－Ｃ$_6$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。

【０１０７】

「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、「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル」または「Ｃ$_{2-6}$アルケニル」（またはアルケニレン）は、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、およびＣ$_6$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。

【０１０８】

「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、「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル」または「Ｃ$_{2-6}$アルキニル」（またはアルキニレン）は、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$およびＣ$_6$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。

【０１０９】

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sp^3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。

【０１１０】

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、好ましくは１ないし３個の基、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｈ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、および－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$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。

【０１１１】

「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$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ」または「Ｃ$_{1-6}$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。

【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、「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$_1$～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。

【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）$_2$Ｒ’で表されてもよく、その一方でスルホンアミドは、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}で表されてもよい。Ｒ’はＣ$_1$～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。

【０１１４】

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^{c}Ｒ^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。

【０１１５】

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^{c}Ｒ^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。

【０１１６】

「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$_{1-6}$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なって、３－ないし８員のヘテロ環式環を形成し、それは所望によりハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、C_{1-6}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_{1-6}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。

【０１１７】

「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。「C_1～C_6」または「C_{1-6}」アミノアルキル」（またはアミノアルキル）は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、およびC_6アミノアルキル基を含むものとする。

【０１１８】

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。

【０１１９】

「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。「C_1～C_6ハロアルキル」または「C_{1-6}ハロアルキル」（またはハロアルキル）は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、およびC_6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Ｃｌ、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、CF_3CH_2、CF_3または$CF_3CF_2CH_2$をいう。

【０１２０】

「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、「C_1～C_6ハロアルコキシ」または「C_{1-6}ハロアルコキシ」は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、およびC_6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。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Ｃｌ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、CF_3CF_2O、CF_3O、または$CF_3CF_2CH_2O$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。

【０１２１】

「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。「C_1～C_6ヒドロキシアルキル」（またはヒドロキシアルキル）は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5およびC_6ヒドロキシアルキル基を包含するものとする。

【０１２２】

「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。「C_3～C_7シクロアルキル」または「C_{3-7}シクロアルキル」はC_3、C_4、C_5、C_6およびC_7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。

【０１２３】

「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。「C_3～C_7シクロヘテロアルキル」または「C_{3-7}シクロヘテロアルキル」はC_3、C_4、C_5、C_6およびC_7シクロヘテロアルキル基を含むものとする。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、ピリジジルメチル、ピリミジルメチル、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。

【０１２４】

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。

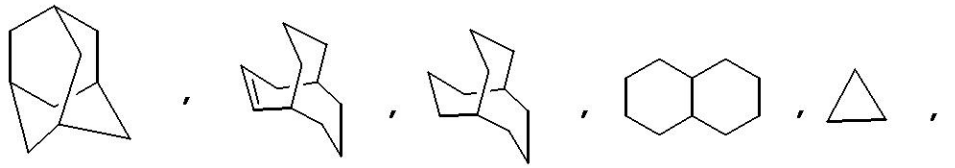
【０１２５】

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、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、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。

【０１２６】

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、それらはアリー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、シクロヘプチル、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４７】



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、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、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、アリー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。

【０１２７】

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いてもよい。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。

【０１２８】

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、「C_6またはC_{10}アリール」または「C_{6-10}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」、「C_6またはC_{10}アリール」、「C_{6-10}アリール」、または「芳香族残基」は、置換されていなくても、－ＯＨ、－OCH_3、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、－NO_2、－NH_2、－Ｎ（CH_3）Ｈ、－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。

【０１２９】

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。

【０１３０】

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、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員のヘテロアリール環、６員のヘテロアリー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。

【０１３１】

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。

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。

【０１３２】

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。

【０１３３】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」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。ヘテロアリール基として、限定されないが、ピリジル、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、ベンゾジオキソラニル、およびベンゾジオキサンが挙げられる。ヘテロアリー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）。

【０１３４】

ヘテロアリールの例として、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、ベンゾチオフェニル、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、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、オキシインドリル、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、２Ｈ－ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、４Ｈ－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、６Ｈ－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、チオフェニル、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。

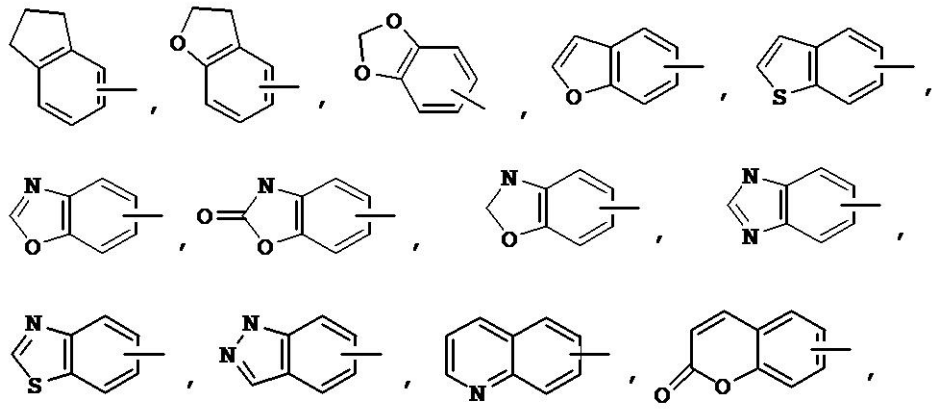
【０１３５】

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、１Ｈ－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、オキシインドリル、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。

【０１３６】

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４８】



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。

【０１３７】

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。

【０１３８】

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４９】



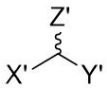
などの太線との結合は、部分または置換基が、コアまたはバックボーン構造と付着する点

での結合を意味する。

【０１３９】

当該分野において使用される慣習によれば、

【化５０】



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５１】



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。

【０１４０】

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、「ピリジル」なる語は２－、３－または４－ピリジルを意味し、「チエニル」なる語は２－または３－チエニル等を意味する。

【０１４１】

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。

【０１４２】

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。

【０１４３】

「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。

【０１４４】

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。

【０１４５】

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る。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のと考えられる。

【０１４６】

任意の可変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。

【０１４７】

また、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。

【０１４８】

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５２】



1*H*-1,2,3-トリアゾール　2*H*-1,2,3-トリアゾール

【０１４９】

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。

【０１５０】

「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。

【０１５１】

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。

【０１５２】

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、（C_1－C_4）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。

【０１５３】

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。

【０１５４】

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そのような場合には非経口投与を利用してもよい。

【０１５５】

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 Application 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。

【０１５６】

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。

【０１５７】

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^{2}Ｈ）および三重水素（記号Ｔまたは^{3}Ｈ）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、あるいはインビボまたはインビ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。

【０１５８】

「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ロバストである、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）$_{2}$Ｈ、またはＳ（Ｏ）Ｈ基を含有しないことが好ましい。

【０１５９】

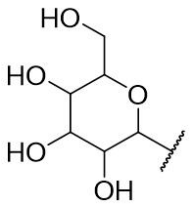
「溶媒和物」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機のいずれかの、１または複数の溶媒分子との物理的会合物を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。溶媒和物中にある溶媒分子は規則的配置および／または非規則的配置にて存在し得る。溶媒和

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。

【０１６０】

「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５３】



で示される。

【０１６１】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「１ｘ」は１回と、「２ｘ」は２回と、「３ｘ」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、「^{1}Ｈ」はプロトンと、「δ」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、「α」、「β」、「Ｒ」、「Ｓ」、「Ｅ」および「Ｚ」は当業者に周知の立体化学表示である。

【０１６２】

略語

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。

【表１】

ＡｃＯＨ＝酢酸
ＡＩＢＮ＝アゾビスイソブチロニトリル
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
ＣＤＩ＝１，１’-カルボニルジイミダゾール
Cs_2CO_3＝炭酸セシウム
ＤＣＥ＝１，２-ジクロロエタン
ＤＣＭ＝CH_2Cl_2＝塩化メチレン
ＤＤＱ＝２，３-ジクロロ-５，６-ジシアノ-１，４-ベンゾキノン
ＤＩＢＡＬ－Ｈ＝水素化ジイソブチルアルミニウム
ＤＩＥＡ＝ヒューニッヒ塩基＝N,N-ジイソプロピルエチルアミン
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＝N,N-ジメチルホルムアミド
ＤＭＰ＝デス－マーチン・ペルヨージナン
ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド
ＤＰＰＡ＝ジフェニルホスホリルアジド
ｄｐｐｆ＝１，１’-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＥＤＣ＝１-エチル-３-（３-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド
ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル
ＥｔＯＨ＝エタノール
ＨＡＴＵ＝１-［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］-１Ｈ-１，２，３－トリアゾロ
［４，５-ｂ］ピリジニウム　３-オキシド・ヘキサフルオロホスフェート
ＨＢＴＵ＝N,N,N’,N’-テトラメチル-O-（１Ｈ－ベンゾトリアゾール-１-イル）ウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート
ＨＣｌ＝塩酸
ＨＯＢＴ＝ヒドロキシベンゾトリアゾール
H_2SO_4＝硫酸
K_2CO_3＝炭酸カリウム
K_2HPO_4＝リン酸水素二カリウム
$KMnO_4$＝過マンガン酸カリウム
ＫＯＨ＝水酸化カリウム
ＫＯｔＢｕ＝カリウム tert-ブトキシド
ＬＡＨ＝水素化アルミニウムリチウム

【表２】

ｍＣＰＢＡ＝メタ-クロロペルオキシ安息香酸
ＭｅＣＮ＝アセトニトリル
ＭｅＯＨ＝メタノール
$MgSO_4$＝硫酸マグネシウム
Na_2CO_3＝炭酸ナトリウム
$NaBH_4$＝水素化ホウ素ナトリウム
$NaHCO_3$＝炭酸水素ナトリウム
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_4Cl＝塩化アンモニウム
ＮＭＰ＝N-メチル-２-ピロリドン
ＰＣＣ＝クロロクロム酸ピリジニウム
Pd_2（ｄｂａ）$_3$＝トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2アダクツ＝［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（ＩＩ）とジクロロメタンとの複合体
Ｐｄ（PPh_3）$_4$＝テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）
ＰＤＣ＝二クロム酸ピリジニウム
ＰＥ＝石油エーテル
Ph_3P＝トリフェニルホスフィン
ＰｙＢＯＰ＝（ベンゾトリアゾール-１-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート
SiO_2＝酸化シリカ
Ｔ３Ｐ＝無水プロピルホスホン酸
ＴＢＴＵ＝Ｏ－（ベンゾトリアゾール-１-イル）-N,N,N’,N’-テトラメチルウロニウム　テトラフルオロボレート
ＴＥＡ＝Et_3N＝トリエチルアミン
ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン
Ｘａｎｔｐｈｏｓ＝４，５-ビス（ジフェニルホスフィノ）-９，９-ジメチルキサンテン

【０１６３】

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.、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】

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。

【０１６５】

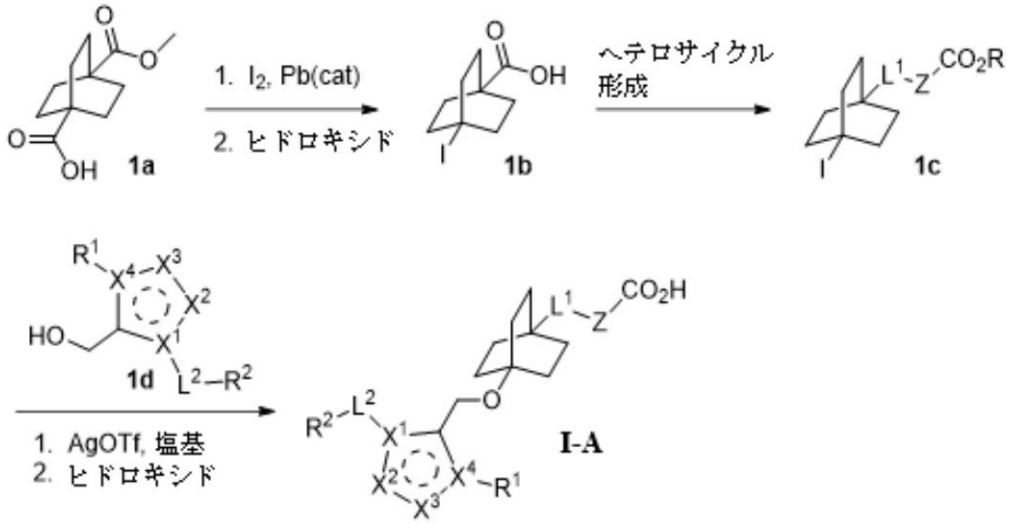
一般的スキーム

式（Ｉ）、式（ＩＩａ）、式（ＩＩｂ）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１～１８にて示される一般的経路に従って製造され得る。

【０１６６】

スキーム１

【化５４】



【０１６７】

スキーム１は、式Ｉ－Ａ（式Ｉの下位群）の化合物（式中：Ｌ^{1}＝５員のヘテロアリール環；Ｚ＝６員のアリールまたは５－ないし１０－員のヘテロアリール環である）の合成を記載する。

ヘテロアリールメチルアルコールの化合物１ｄは、ＷＯ　２０１２／０８７５１９（Tully, D.C.ら）、ＷＯ　２００９／０１２１２５（Genin, M.J.ら）、およびＷＯ　２００８／０５１９４２（Navas, F.ら）において見られる代表例と共に、多くの、かつ十分に確立された操作を用いて当業者によって容易に製造され得る。

【０１６８】
出発材料の４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸１ａは商業的に入手可能であるか、または当業者に既知の操作（Kiesman, W. F.ら、ＷＯ　２００１／０３４６１０）より製造され得る。酸１ａは、古典的なハンスディーカー反応（Al Hussainy, R.ら、J. Med. Chem. 2011, 54, 3480-3491）を介して、あるいは別法として、J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1936-1944（Kuduva, S.S.ら；橋頭堡のキュバンの光化学ヨウ素化）に記載の方法を適用する光化学反応を介してヨウ素化され得る。その後で、該メチルエステルをアルカリヒドロキシド塩基を用いて加水分解に付し、酸１ｂを得ることができる。
【０１６９】
ヘテロサイクル形成（L^1）：
化合物１ｂのカルボン酸部分は、当業者によって、限定されないが、以下の多くの確立された方法を用いて種々のヘテロサイクル（L^1）に変換され得る：
【０１７０】
L^1＝１,２,４－オキサジアゾール（Ｚ＝３－アリールまたは３－ヘテロアリール）（L^1が１,２,４－オキサジアゾールの５位でビシクロ［２.２.２］オクタン環と結合している）。酸１ｂは、極性非プロトン性溶媒（例えば、トルエン、ＴＨＦ、１,４－ジオキサン）中、室温で通常のアミド結合カップリング試薬（例えば、ＣＤＩ、ＢＯＰ、ＥＤＣ）を用いて種々のアリール（またはヘテロアリール）アミドオキシムとカップリングさせることができる。得られた非環式中間体は、その後で、高温（６０℃～１１０℃）にて１,２,４－オキサジアゾールに環化され得る。アミドオキシムは、ヒドロキシルアミンとの反応により対応するアリール（またはヘテロアリール）ニトリルより合成され得る（Hirawat, S.ら、ＷＯ　２００６／１１０４８３；アミドオキシムを製造するための一般的操作を参照のこと）。
【０１７１】
L^1＝１,３,４－オキサジアゾール（Ｚ＝５－アリールまたは５－ヘテロアリール）あるいはL^1＝１,３,４－チアジアゾール（Ｚ＝５－アリールまたは５－ヘテロアリール）（L^1が１,３,４－オキサ（チア）ジアゾールの２位でビシクロ［２.２.２］オクタン環に結合している）。酸１ｂは、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＤＭＦ、ＭｅＣＮ）中にて典型的なアミド結合カップリング試薬（例えば、ＥＤＣ、ＰｙＢＯＰ、Ｔ３Ｐ）を用いてメチル　３－（ヒドラジンカルボニル）ベンゾエート（Bradner, J.E.ら、ＷＯ　２０１４／０７１２４７）とカップリングさせることができる。非環式ヒドラジド中間体は、次に、１,３,４－オキサジアゾールまたは１,３,４－チアジアゾールのいずれかに、各々、４－トルエンスルホン酸（Stabile, P.ら、Tetrahedron Lett. 2010, 51, 4801-4805）または五流化リン（Yoshida, S.ら、Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 1252-1260）を用いて環化され得る。
【０１７２】
L^1＝オキサゾールまたはチアゾール（Ｚ＝２－アリールまたは２－ヘテロアリール）（L^1がオキサゾールまたはチアゾールの４位でビシクロ［２.２.２］オクタン環と結合している）。酸１ｂは、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ）中、－３０℃と２５℃との間の範囲にある温度で、いくつかの数の試薬（例えば、塩化チオニル、塩化オキサリル）を用いて当業者によってアシル化のために活性化され得る。その活性化した酸中間体は、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、ＴＨＦ、ＤＣＭ）中、－５℃と５℃との間の範囲にある温度で、トリメチルシリルジアゾメタンと反応させることができる。得られたジアゾケトンは、酸性条件（ＨＣｌ）下で加水分解され、２－クロロエタノン中間体を生成し得る。オキサゾールまたはチアゾールへの環化は、その後で２－クロロエタノン部分を、アリールまたはヘテロアリールの第１級カルボキシアミド（またはチオカルボキシアミド）と、エーテル溶媒（１,４－ジオキサン）中、高温（１７５℃、密封）にて反応させることで達成され得る。
【０１７３】

Ｌ^{1}＝１Ｈ－イミダゾール（Ｚ＝２－アリールまたは２－ヘテロアリール）（Ｌ^{1}が１Ｈ－イミダゾールの４位でビシクロ［２.２.２］オクタン環に結合している）。１Ｈ－イミダゾールとの環化は、アリールまたはヘテロアリールアミジンと、Ｌ^{1}＝オキサゾールまたはチアゾール（上掲）の合成について記載される２－クロロエタノン中間体との反応により達成され得る。カップリング反応は、エーテル溶媒（例えば、ＴＨＦ、１,４－ジオキサン）中、高温（６０℃～１０５℃）で行うことができる。アリールまたはヘテロアリールアミジンは、多くの報告されている方法のうちのいずれか１つを用いて当業者によって製造され得る。かかる方法の１つは、対応するアリールまたはヘテロアリールニトリルをアンモニアと反応させるものである（「Preparation of amidine salts by reaction of ニトリルs with ammonium salts in the presence of ammonia」, Schaefer, F.C.ら、J. Org. Chem. 1962, 27, 1255-1258）。

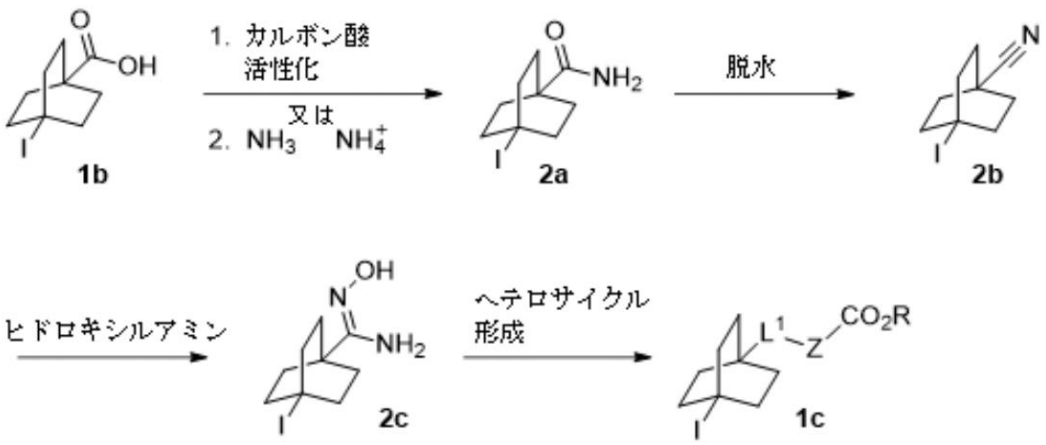
【０１７４】

ヨーダイド１ｃは、銀トリフレートおよび塩基（例えば、ピリジン、２,６－ルチジン、２,６－ジ－tert－ブチルピリジン）の存在下、アルコール１ｄと置き換えられ得る。エステルＲ（Ｒ＝Ｍｅ、Ｅｔ、または他の適当なアルキル置換基）は典型的なアルカリヒドロキシド塩基を用いて加水分解され、式Ｉ－Ａの化合物を提供し得る。

【０１７５】

スキーム２

【化５５】



【０１７６】

スキーム２は、化合物１ｃの別の合成法であって（スキーム１を参照のこと）、ここで、Ｌ^{1}が１,２,４－オキサジアゾールであり、Ｚが５－アリールまたは５－ヘテロアリールであって、Ｌ^{1}が１,２,４－オキサジアゾールの３位でビシクロ［２.２.２］オクタン環に結合されている、方法を記載する。

【０１７７】

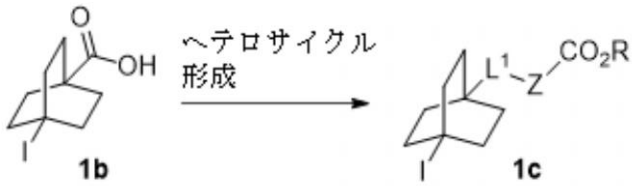
酸１ｂは、いくつかの数の試薬（例えば、塩化チオニル、塩化オキサリル、クロロギ酸メチルまたはエチル）を、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ）中、－３０℃～０℃の範囲にある温度で用いて、当業者によってアシル化のために活性化され得る。その活性化された酸中間体は、アンモニアまたはアンモニウム（例えば、NH_3（ｇ）、NH_4Cl）と反応して、第1アミド２ａを生成し得る。アミド２ａは、脱水剤（例えば、オキシ塩化リン、５酸化リン、無水トリフルオロ酢酸）を用いてニトリル２ｂに変換され得る。ニトリル２ｂは、ヒドロキシルアミン（Hirawat, S.ら、ＷＯ　２００６／１１０４８３；ニトリルをアミドオキシムに変換するための一般的操作を参照のこと）を用い、ついで極性非プロトン性溶媒（例えば、トルエン、ＴＨＦ、１,４－ジオキサン）中、典型的なアミド結合カップリング剤（例えば、ＣＤＩ、ＢＯＰ、ＥＤＣ）を用いて種々のアリールまたはヘテロアリール酸とカップリングさせてアミドオキシム２ｃに変換され得る。環化は高温（６０℃～１００℃）でなされ、化合物１ｃを形成し得る。スキーム１に記載の

方法を用い、１ｃを式Ｉ－Ａの化合物に変換するのに使用され得る。

【０１７８】

スキーム３

【化５６】



【０１７９】

スキーム３は化合物１ｃ（スキーム１）（ここで：Ｌ^{1}＝共有結合；Ｚ＝５ないし１０員のヘテロアリール環；Ｚはヘテロアリールの２位でビシクロ［２.２.２］オクタン環と結合している）を合成する別法を記載する。

【０１８０】

ヘテロサイクルの形成：化合物１ｂのカルボン酸部分は、限定されないが、次に示される多くの既知の十分に確立された方法を用いて、当業者によって種々のヘテロサイクルに変換され得る：

【０１８１】

ベンゾチアゾール

方法Ａ：酸１ｂは、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＤＣＥ、ＴＨＦ）中、通常のアミド結合カップリング試薬（例えば、ＢＯＰ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣ）を用いて置換２－アミノベンゼンチオール（一般的に、Chedekel, M.R.ら、Synth. Commun. 1980, 10, 167-173；種々の２－アミノベンゼンチオールの合成）とカップリングされ得る。該カップリング反応は、高温（６０℃～８０℃）でなされ、それにより環化したベンゾチアゾールの系内での形成が達成され得る。

方法Ｂ：別法として、酸１ｂは、典型的なアミド結合カップリング試薬（例えば、Ｔ３Ｐ、ＢＯＰ）を用いて置換２－クロロアニリン（商業的に広く入手可能）とカップリングさせることができ、あるいはいくつかの数の通常の試薬（例えば、塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン）を用いて該酸１ｂをアシル化するのに活性化することもできる。得られたカルボキシアミドは、高温（１２０℃）にてローソン試薬で処理され、カルボキシアミドをチオカルボキシアミドに変換することができる。ベンゾチアゾールへの環化は、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＤＭＦ、ＮＭＰ）中、高温（１３０℃）で水素化ナトリウムで処理することにより達成され得る。

【０１８２】

ベンズオキサゾール

酸１ｂは、通常のアミド結合カップリング試薬（例えば、ＢＯＰ、ＥＤＣ）を用い、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＤＭＦ、ＴＨＦ）中、置換２－アミノフェノール（広く商業的に入手可能）とカップリングさせることができる。環化は、触媒量の酸（ｐ－トルエンスルホン酸）の存在下で高温（１１５℃）で達成され得る。

【０１８３】

１Ｈ－ベンズイミダゾール

酸１ｂは、通常のアミド結合カップリング試薬（例えば、ＴＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＰｙＢＯＰ）を用い、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＤＭＦ、ＮＭＰ）中でエチル　３,４－ジアミノベンゾエートとカップリングさせ、ついで酸性条件（ニートＡｃＯＨ）下にて高温（１１５℃）でベンズイミダゾールに環化され得る。

【０１８４】

キナゾリン

酸１ｂは、アミド結合カップリング試薬（例えば、ＨＢＴＵ、ＥＤＣ、ＰｙＢＯＰ）を

極性非プロトン性溶媒（例えば、ＭｅＣＮ、ＴＨＦ）中で用いて４－アミノ－３－（アミノメチル）ベンゾエート・二塩酸塩（Pascal, R.ら、Eur. J. Org. Chem. 2000, 22, 3755-3761）とカップリングさせることができる。環化は酸性条件（ＡｃＯＨニート）下にて高温（１１５℃）で達成され得る。得られたジヒドロキノゾリン中間体は、ＤＤＱなどの酸化剤を用いてキナゾリンに酸化され得る。

【０１８５】

チアゾール

酸１ｂは、当業者によって、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＴＨＦ、トルエン）中、－３０℃～０℃の範囲の温度でいくつかの数の試薬（例えば、塩化チオニル、塩化オキサリル、クロロギ酸メチルまたはエチル）を用いてアシル化のために活性化され得る。活性化された酸中間体は、アンモニアまたはアンモニウム（例えば、NH_3（ｇ）、NH_4Cl）と反応して第1アミドを生成することができ、それは高温（６０℃～１２０℃）でローソン試薬で処理され、カルボキシアミドがチオカルボキシアミドに変換される。次にチオカルボキシアミドは、高温（６０℃～１００℃）での種々の求電子剤（例えば、３－ブロモ－２－オキソプロパン酸、エチル　２－クロロアセトアセテート）との反応によってチアゾールに環化され得る。

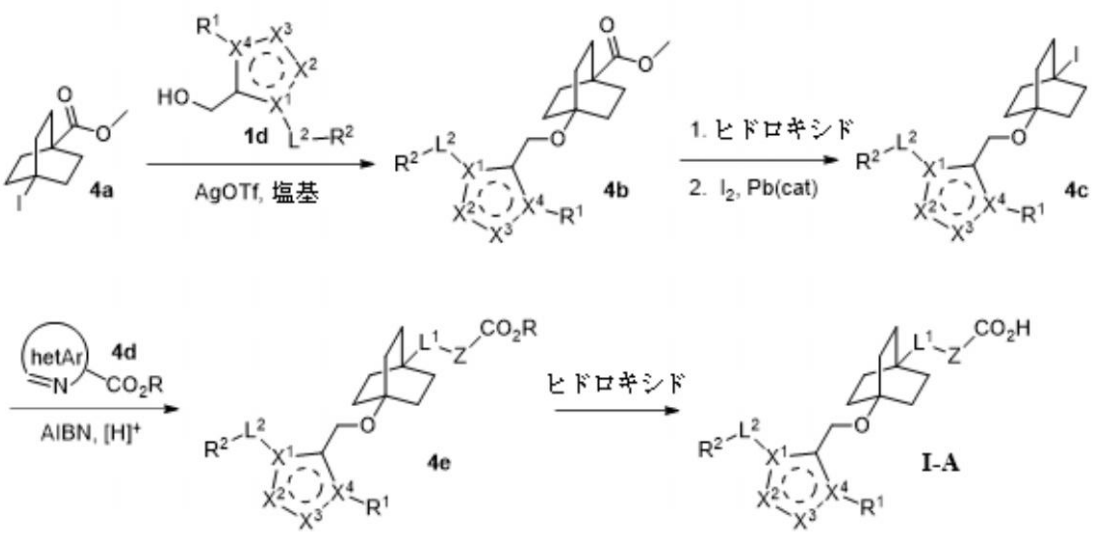
【０１８６】

化合物１ｃは、スキーム１において記載される方法を用いて化合物１ｄと反応し、式Ｉ－Ａの化合物を提供し得る。

【０１８７】

スキーム４

【化５７】



【０１８８】

スキーム４は、式Ｉ－Ａ（式Ｉの下位式）の化合物（式中：L^1＝共有結合であり；Ｚ＝９－ないし１０員のヘテロアリール環である）を得るための別の合成経路を記載する。

【０１８９】

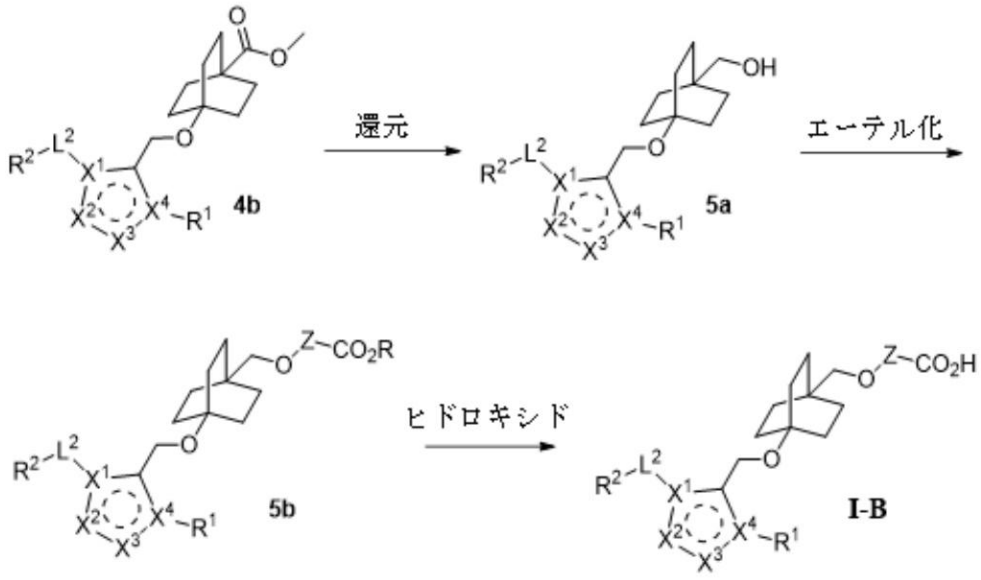
化合物４ａは、スキーム１にて記載される方法に従って合成され得る。ヨーダイド化合物４ａのアルコール１ｄとの、銀トリフレートおよび塩基（例えば、ピリジン、２,６－ルチジン、２,６－ジ－tert－ブチルピリジン）の存在下での置換は、化合物４ｂを提供し得る。エステル４ｂは、典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解され、その得られた酸は、スキーム１にて記載の方法によりヨード化合物４ｃに変換され得る。Togo, H.ら（「Radical Alkylation of heteroaromatic bases with polysilane compounds」Bull. Chem. Soc. Jpn. 1994, 67, 2522-2527）によって記載される方法を適用して、化合物４ｃは、ラジカル開始剤（ＡＩＢＮ）の存在下で含窒素ヘテロ芳香族化合物４ｄ（例えば、置換ピリジン、キノリン、１,５－ナフチリジン等）とのラジカル置換を被り、化

合物４ｅを提供する。典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いてエステルＲ（Ｒ＝Ｍｅ、Ｅｔ、または他の適切なアルキル置換基）を加水分解に付し、式Ｉ－Ａの化合物を提供し得る。

【０１９０】

スキーム５

【化５８】



【０１９１】

スキーム５は、式Ｉ－Ｂ（式Ｉの下位式）の化合物（式中：Ｚ＝６－ないし１０員のアリール、または５－ないし１０員のヘテロアリール環である）の合成を記載する。

【０１９２】

カルボン酸エステル４ｂは、通常の還元剤（例えば、ＬＡＨ、ＤＩＢＡＬ－Ｈ、$NaBH_4$）を用いて、当業者によってアルコール５ａに容易に変換され得る。この変換のための典型的な溶媒として、塩素化またはエーテル性溶媒（例えば、ＤＣＭ、エーテル、ＴＨＦ、１,４－ジオキサン）が挙げられ、温度は－７８℃～１００℃で変化し得る。

【０１９３】

エーテル化反応

アルコール５ａから、式Ｉ－Ｂの化合物に至るであろう、エーテル結合を形成する、以下の方法に限定されないが、それを含む、多くの方法が存在する：

【０１９４】

ＳＮＡｒ反応

アルコール５ａは、２－ハロゲン置換のピリジン（または他の含窒素ヘテロ環）とのＳＮＡｒ反応を受け得る。この変形は、典型的には、カルボネート、アミン、ヒドリド、シラジド、アルコキシド、およびアルキルリチウムなどの塩基を用い、塩基性条件下で行われる。塩素化またはエーテル溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ、１,４－ジオキサン）などの非プロトン性溶媒が用いられ、温度は－７８℃から１２０℃に変化し得る。

【０１９５】

SN_2反応

加えて、アルコール５ａはハライドに変形され得る。ハロゲン化に使用される典型的な試薬として、PPh_3／四臭化炭素、臭素、三臭化リン、三塩化リン、およびメタンスルホニルクロリドが挙げられる。通常は、非プロトン性塩素化またはエーテル溶媒（例えば、ＤＣＭ、四塩化炭素、ＴＨＦ）が使用され、温度は０℃から１００℃に変化し得る。ハライドは、ＳＮＡｒ反応について上記されるのと同様の塩基性条件下でSN_2反応を介して種々のフェノールと反応し得る。

【０１９６】

ミツノブ反応

別のエーテル結合を構築するための方法が、アルコール５ａを、ミツノブ（Mitsunobu）反応（「The Mitsunobu reaction in the 21st century」 Fletcher, S. Org. Chem. Front. 2015, 2, 739-752）を介して、種々のフェノールと反応させることによるものである。

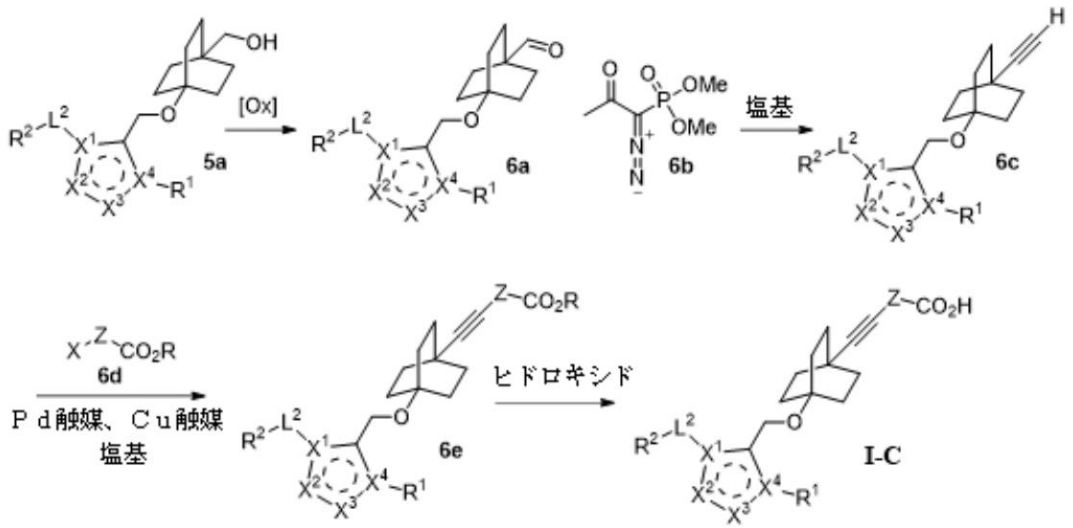
【０１９７】

最後に、典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて化合物５ｂのエステルＲ（Ｒ＝Ｍｅ、Ｅｔ、または他の適切なアルキル置換基）を加水分解に付し、式Ｉ－Ｂの化合物を提供し得る。

【０１９８】

スキーム６

【化５９】



【０１９９】

スキーム６は、式Ｉ－Ｃ（式Ｉの下位式）の化合物（式中：Ｚ＝６－ないし１０員のアリール、または５－ないし１０員のヘテロアリール環である）の合成を記載する。

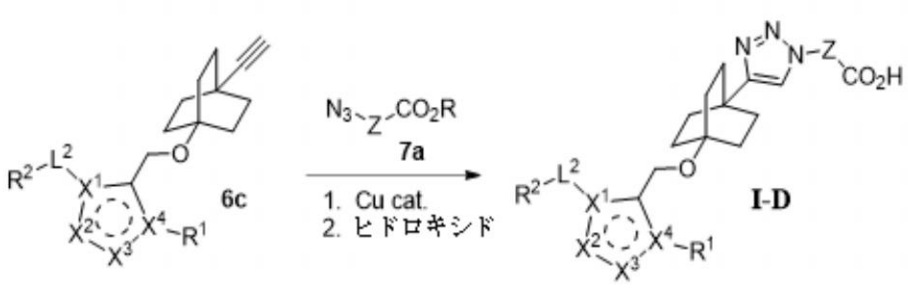
【０２００】

化合物５ａ（スキーム５）は、当業者によって、典型的な酸化条件（例えば、デス－マーティン・ペルヨージナン、スワーン酸化、ＰＤＣまたはＰＣＣ）を用いてアルデヒド６ａに酸化され得る。アルデヒド６ａは、塩基性条件（例えば、K_2CO_3、ＫＯｔＢｕ）下でジメチル　１－ジアゾ－２－オキソプロピルホスホネート　６ｂと反応し、アルキン６ｃ（Seyferth, D.ら、J. Org. Chem. 1971, 36, 1379-1386；Seyferth-Gilbert 承認）を生成し得る。アルキン６ｃは、典型的なソノガシラ（Sonogashira）条件（Sonogashira, K.、J. Organomet. Chem. 2002, 653, 46-49）下でアリールまたはヘテロアリールハライド　６ｄ（Ｘ＝Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）とカップリングして化合物６ｅを生成し得る。エステル　Ｒ（Ｒ＝Ｍｅ、Ｅｔ、または他の適切なアルキル置換基）を典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解に付し、式Ｉ－Ｃの化合物を生成し得る。

【０２０１】

スキーム７

【化６０】



【０２０２】

スキーム７は、式Ｉ－Ｄ（式Ｉの下位式）の化合物（式中：Ｚ＝６員のアリールまたは５－ないし１０員のヘテロアリール環である）の合成を記載する。

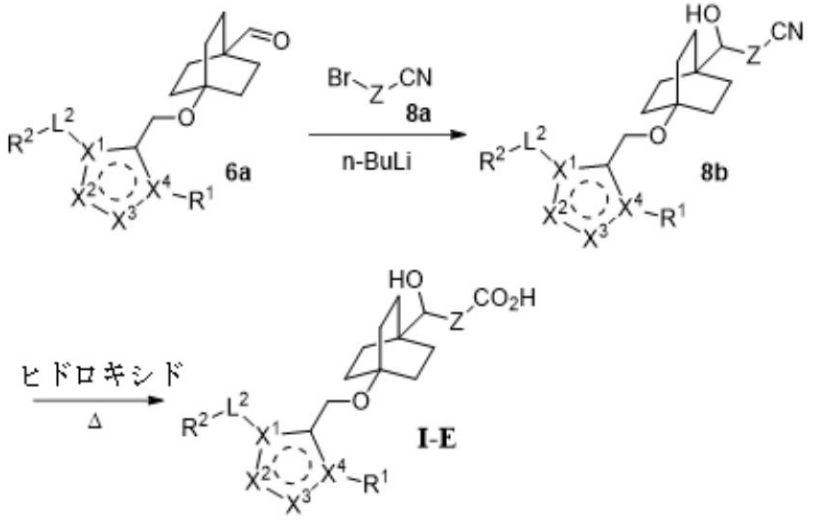
【０２０３】

化合物６ｃ（スキーム６）は、銅触媒（例えば、ヨウ化銅（Ｉ）、硫酸銅（ＩＩ）・５水和物）の存在下で「クリック」化学（「Click Chemistry：Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions」 Kolb, H. C.；Finn, M. G.；Sharpless, K. B.、Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2004-2021）を介して、種々のアリールまたはヘテロアリールアジド　７ａと反応し、１Ｈ－１,２,３－トリアゾールを生成し得る。エステルＲ（Ｒ＝Ｍｅ、Ｅｔ、または他の適切なアルキル置換基）を典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解に付し、式Ｉ－Ｄの化合物を提供し得る。

【０２０４】

スキーム８

【化６１】



【０２０５】

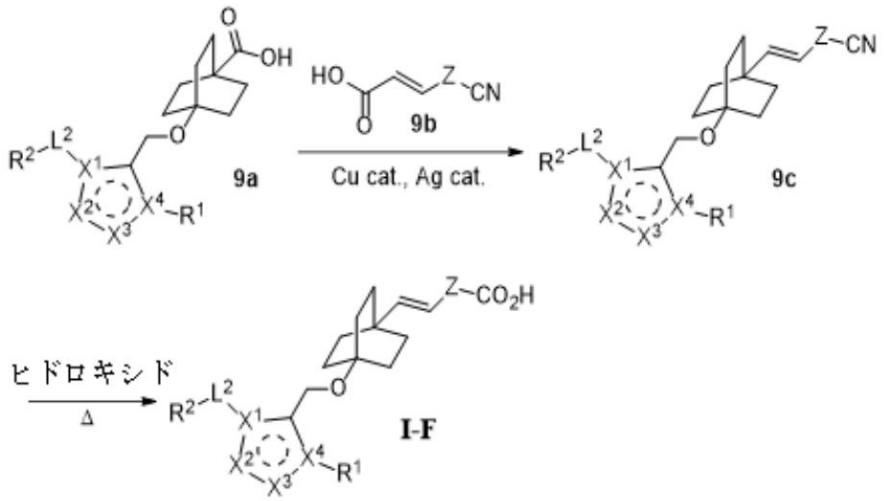
スキーム８は、式Ｉ－Ｅ（式Ｉの下位式）の化合物（式中：Ｚ＝６員のアリールまたは５－ないし１０員のヘテロアリール環）の合成を記載する。

【０２０６】

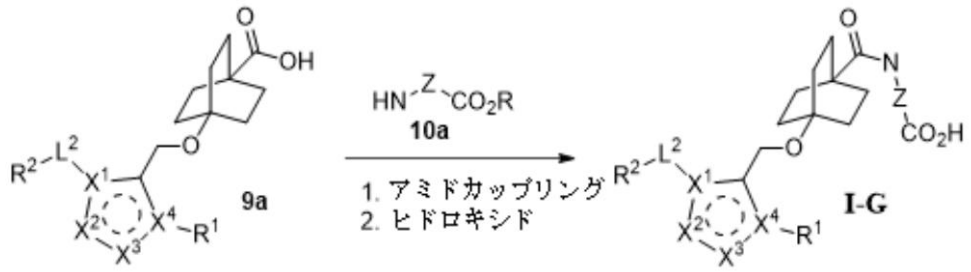
化合物８ａのリチウム－ハロゲン交換は、エーテル溶媒（例えば、エーテル、ＴＨＦ、１,４－ジオキサン）中、低温（０℃～－７８℃）でアルキルリチウム試薬（例えば、ｎ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム）を用いて達成され得る。得られたアリールリチウム種をアルデヒド６ａと反応させて中間体８ｂを提供し得る。ニトリル８ｂは、高温（６０℃～１００℃）で典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解されて式Ｉ－Ｅの化合物を提供し得る。

【０２０７】

スキーム９
【化６２】

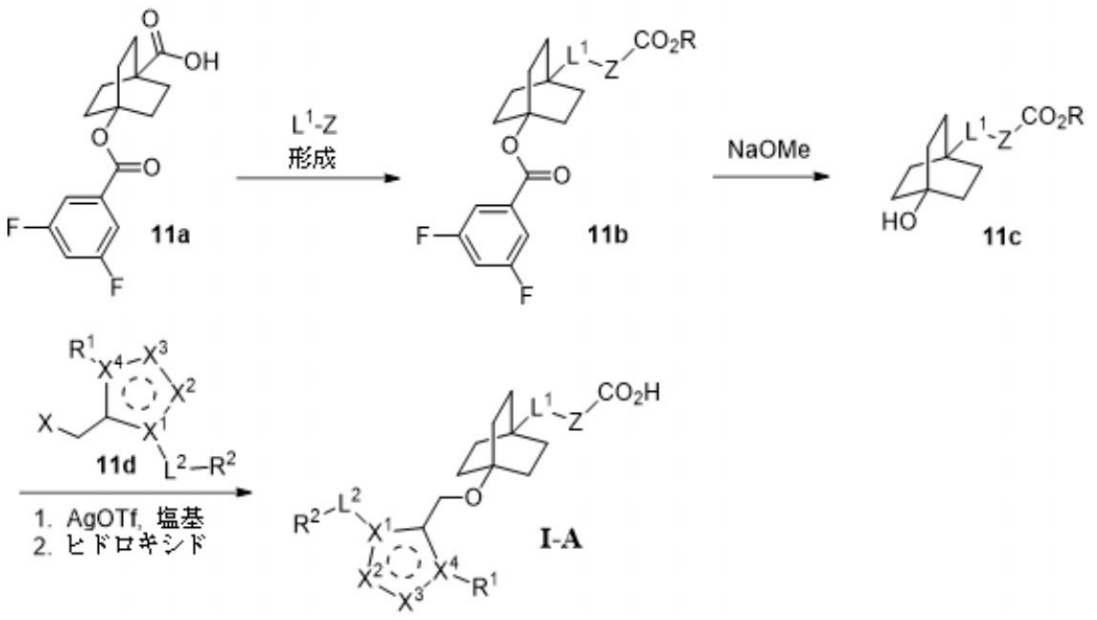


【０２０８】
スキーム９は、式Ｉ－Ｆ（式Ｉの下位式）の化合物（式中：Ｚ＝６員のアリールまたは５－ないし１０員のヘテロアリール環）の合成を記載する。
【０２０９】
酸９ａは、エステル４ｂ（スキーム４）を加水分解に付すことで、当業者によって容易に製造され得る。Mai, W.-P.ら（「Cu/Ag-catalyzed double decarboxylative cross-coupling reaction between cinnamic acids and aliphatic acids in aqueous solution」 RSC Advances, 2013, 3, 19264-19267）に記載の方法を適用した場合、酸９ａをトランス－アリール（またはヘテロアリール）アクリル酸９ｂと反応させて化合物９ｃを提供し得る。ニトリル９ｃは、高温（６０℃～１００℃）で典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解され、式Ｉ－Ｆの化合物を提供し得る。
【０２１０】
スキーム１０
【化６３】

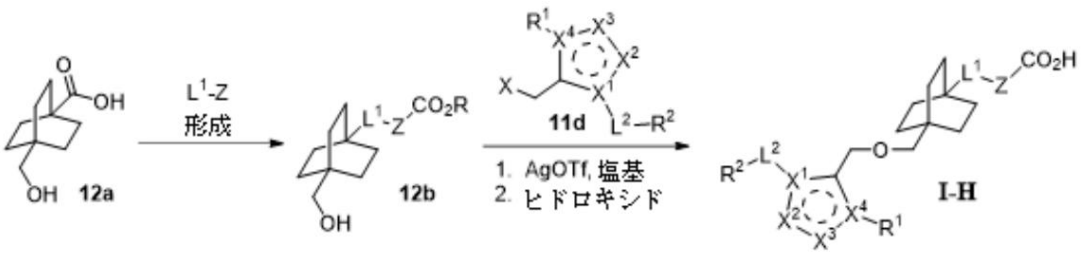


【０２１１】
スキーム１０は、式Ｉ－Ｇ（式Ｉの下位式）の化合物（式中、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ－Ｚ－連結は第二または第三アミドのいずれかを含み得る）の合成を記載する。
【０２１２】
酸９ａは、通常のアミド結合カップリング試薬（例えば、ＥＤＣ、ＰｙＢＯＰ、ＣＤＩ）を使用し、触媒（例えば、ＤＭＡＰ、ＨＯＢＴ）を用い、または用いることなく、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ、ＤＭＦ）の存在下で当業者によって種々の第１または第２アミン　１０ａと反応させることができる。エステル　Ｒ（Ｒ＝Ｍｅ、Ｅｔ、または他の適切なアルキル置換基）を典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解に付し、式Ｉ－Ｇの化合物を提供し得る。
【０２１３】

スキーム１１
【化６４】



【０２１４】
スキーム１１は、式Ｉ－Ａ（式Ｉの下位式）の化合物に至る別の合成方法を記載する。
【０２１５】
出発材料の４－（（３,５－ジフルオロベンゾイル）オキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸１１ａは、ＷＯ　２０１４／１５９８０２（Shi, Y.ら）に記載の操作に従って製造され得る。酸１１ａから由来の、Ｌ^{1}－Ｚ形成は、スキーム１～１０に記載の方法に従って達成され得る。ナトリウムメトキシドを用い、３,５－ジフルオロ安息香酸エステルの化合物１１ｂを、エステル　Ｒ（Ｒ＝Ｍｅ、Ｅｔ、または他の適切なアルキル置換基）の存在下で選択的に切断し、化合物１１ｃを提供し得る。ヘテロアリールメチルハライド　１１ｄ（Ｘ＝Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）は、ＷＯ　２０１２／０８７５１９（Tully, D.C.ら、）、ＷＯ　２００９／０１２１２５（Genin, M.J.ら）、およびＷＯ　２００８／０５１９４２（Navas, F.ら）において記載される代表的な実施例において、多数の十分に確立された操作を用いて当業者によって容易に製造され得る。ＷＯ　２０１４／１５９８０２（Shi, Y.ら）にて記載される一般的操作を用い、アルコール　１１ｃは、銀トリフレートおよび塩基（例えば、ピリジン、２,６－ルチジン、２,６－ジ－tert－ブチルピリジン）の存在下でハライド１１ｄを用いてアルキル化され得る。エステル　Ｒ（Ｒ＝Ｍｅ、Ｅｔ、または他の適切なアルキル置換基）を典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解に付し、式Ｉ－Ａの化合物を提供し得る。
【０２１６】
スキーム１２
【化６５】



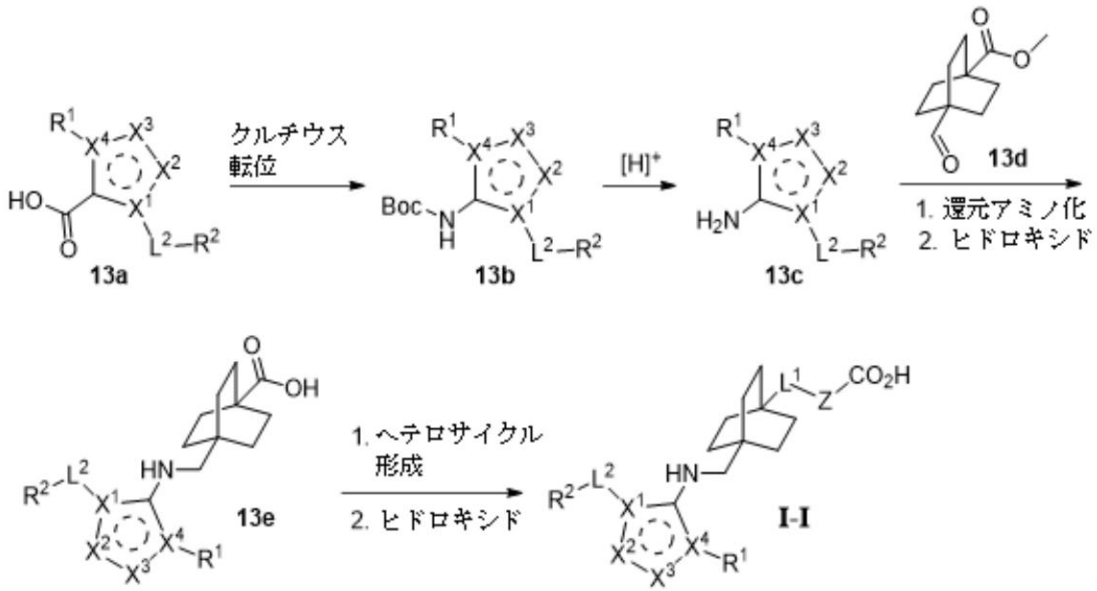
【０２１７】
スキーム１２は、式Ｉ－Ｈ（式Ｉの下位式）の化合物の合成を記載する。

出発材料の４－（ヒドロキシメチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸１２ａは、ＷＯ　２００１／０３４６１０（Kiesman W. F.ら）に記載の操作に従って、当業者によって製造され得る。酸１２ａからの、Ｌ^{1}－Ｚ形成は、スキーム１～１０において記載される方法に従って、達成され得る。得られたアルコール１２ｂは、スキーム１１にて記載される方法によりハライド１１ｄと反応し、式Ｉ－Ｈの化合物を得ることができる。

【０２１８】

スキーム１３

【化６６】



【０２１９】

スキーム１３は、式Ｉ－Ｉ（式Ｉの下位式）の化合物の合成を記載する。

ヘテロアリールカルボン酸の化合物１３ａは、ＷＯ　２０１２／０８７５１９（Tully, D.C.ら、）、ＷＯ　２００９／０１２１２５（Genin, M.J.ら）、およびＷＯ　２００８／０５１９４２（Navas, F.ら）において記載される代表的な実施例において、多数の十分に確立された操作を用いて当業者によって容易に製造され得る。アルデヒド１３ｄは、米国特許第２０１５／０１３３４２８号（Velaparthi, U.ら）に記載の操作に従って製造され得る。

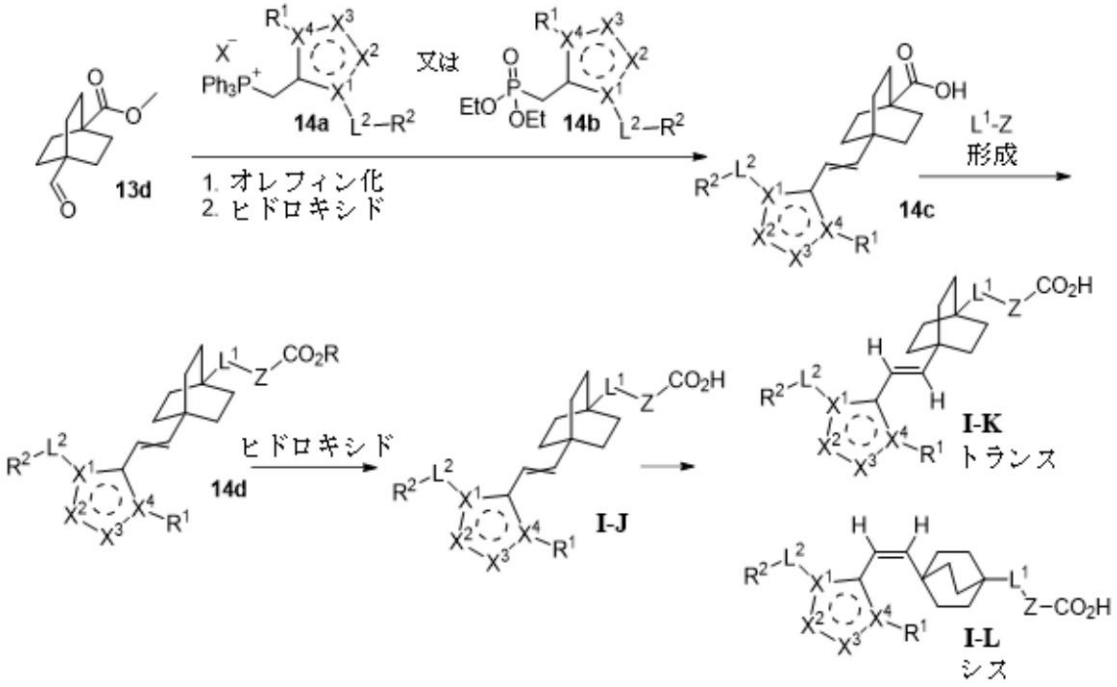
【０２２０】

酸１３ａは、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）（「New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis」 Shioiri, T.ら、J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205）と、ｔ－ブタノールの存在下、高温（８５℃）で反応させてtert－ブチル　カルバメートの化合物１３ｂを得ることができる。酸性条件（例えば、ＴＦＡ、ＨＣｌ）下で脱保護に付し、アミン１３ｃを得ることができる。アミン１３ｃは、アルデヒド１３ｄと、極性プロトン性溶媒（例えば、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨ）および還元剤（例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）の存在下、０℃と８０℃の間で変化する温度で還元アミノ化に供することができる。その後でメチルエステルを典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解に付し、酸１３ｅを提供し得る。酸１３ｅからの、Ｌ^{1}－Ｚ形成はスキーム１～１０にて記載される方法に従って達成され得る。エステル　Ｒ（Ｒ＝Ｍｅ、Ｅｔ、または他の適切なアルキル置換基）を典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解に付し、式Ｉ－Ｉの化合物を提供し得る。

【０２２１】

スキーム１４

【化６７】



【０２２２】

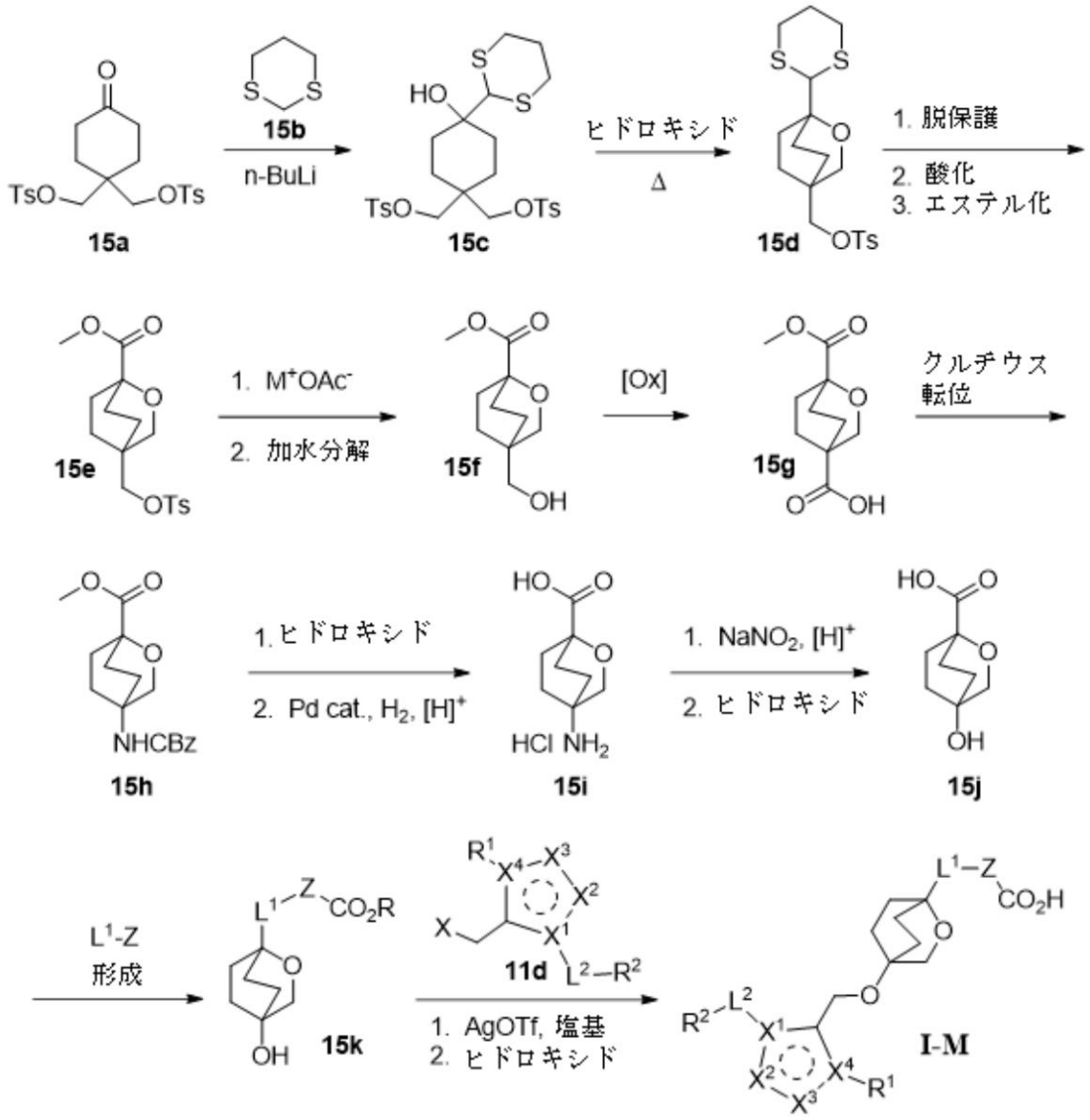
スキーム１４は、式Ｉ－Ｊ、Ｉ－ＫおよびＩ－Ｌ（式Ｉの下位式）の化合物の合成を記載する。

ホスホニウム塩１４ａは、ヘテロアリールメチルハライド１１ｄ（スキーム１１）より、ＰＣＴ国際出願２０１０／１２７９７５（Jakob-Roetne, Rら）に記載の方法により製造され得る。ホスホン酸エステル１４ｂは、１１ｄを亜リン酸トリエチルと高温（１００℃～１６０℃）で反応させることにより当業者によって容易に製造され得る。アルデヒド１３ｄは、ホスホニウム塩１４ａまたはホスホネート１４ｂを塩基（例えば、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ＫＯｔＢｕ、水素化ナトリウム）の存在下、エーテル溶媒（例えば、ＴＨＦ、1,4－ジオキサン）中、－７８℃と６０℃の間の温度で用いてオレフィン化され得る。メチルエステルを水酸化物の塩基を用いて加水分解に付し、酸１４ｃを提供し得る。酸１４ｃからの、Ｌ^{1}－Ｚ形成は、スキーム１～１０に記載の方法に従って達成され、化合物１４ｄを提供し得る。エステル　Ｒ（Ｒ＝Ｍｅ、Ｅｔ、または他の適切なアルキル置換基）を典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解に付し、式Ｉ－Ｊの化合物を提供し得る。式Ｉ－Ｊの化合物は、通常の精製方法（例えば、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー、逆相分取ＨＰＬＣ）を用いて当業者によってトランスおよびシス異性体に分離され、各々、式Ｉ－ＫおよびＩ－Ｌの化合物を提供し得る。

【０２２３】

スキーム１５

【化６８】



【０２２４】

スキーム１５は、式Ｉ－Ｍ（式Ｉの下位式）の化合物の合成を記載する。

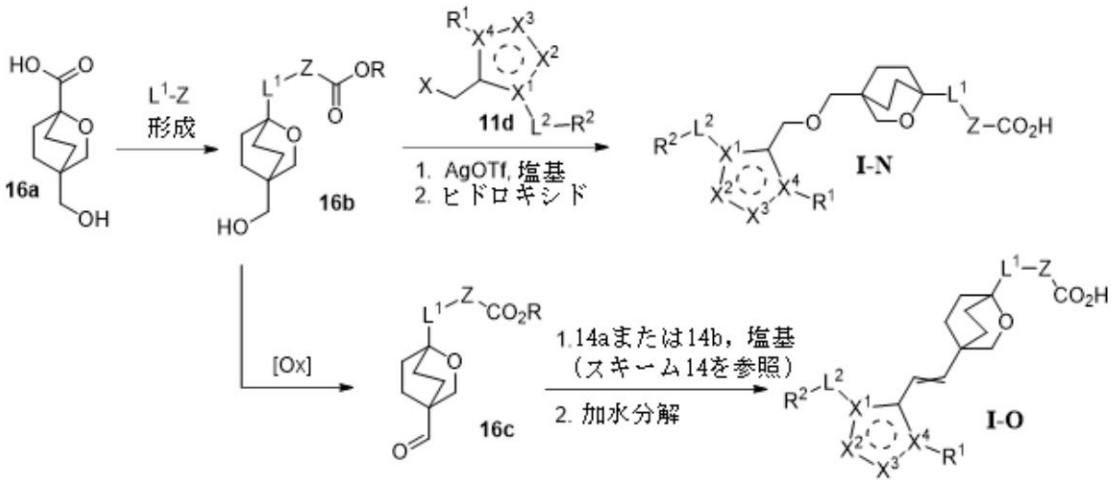
化合物１５ａは、Singh, S. B.ら（ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614）に記載の方法に従って製造され得る。化合物１５ｂは、アルキルリチウム試薬（例えば、ｎ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム）を、エーテル溶媒（例えば、ＴＨＦ、１,４－ジオキサン）中にて－７８℃と０℃との間で変化する温度で用いて脱保護され得る。得られたアルキルリチウム種はケトン１５ａと反応し、中間体１５ｃを形成し得る。トシレート１５ｃの分子内環化は、典型的なアルカリ水酸化物の塩基の存在下、高温（７０℃）で達成され、オキソビシクロ［２.２.２］オクタン環の化合物１５ｄを形成し得る。チオアセタール脱保護は、いくつかの数の試薬（例えば、ＮＣＳ、Ｈｇ（ＣｌＯ４）２、ＤＤＱ）を用い、当業者によって達成され、アルデヒドを得ることができ、それは、典型的な酸化剤（亜塩素酸ナトリウム、ＰＣＣまたはＰＤＣ、ＫＭｎＯ４）を用いることで酸に酸化され得る。該酸は、その後で、アルキルヨーダイド（例えば、ヨードメタン）との反応でエステル化され、化合物１５ｅを提供し得る。トシレート１５ｅは、通常の酢酸塩（例えば、酢酸セシウム、酢酸カリウム）と、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＤＭＦ、ＮＭＰ）中、高温（１２０℃）で置き換えられ、化合物１５ｆを提供し得る。その後で、酢酸エステル１５ｆを酸性条件（ＨＣｌ）下で加水分解に付し、つづいて得られたアルコールを慣用的酸化条件（例えば、ＰＣＣまたはＰＤＣ、スワーン酸化条件）を用いて酸化し、酸１５

ｇを得ることができる。酸１５ｇをジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）（「New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis」Shioiri, T.ら、J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205）と、ベンジルアルコールの存在下、１０℃と１２０℃の間で変化する温度で反応させてベンジルカルバメートの化合物１５ｈを得ることができる。そのメチルエステルを通常のアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解に付し、つづいてベンジルカルバメートをパラジウム触媒（パラジウム炭素）の存在下で水素添加に付し、アミン１５ｉを提供し得る。該アミンを亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾ化に供し、つづいて該ジアゾニウム種をアルカリ水酸化物の塩基を用いて加水分解に付し、化合物１５ｊを提供し得る。酸１５ｊからの、Ｌ^{1}－Ｚ形成は、スキーム１～１０に記載の方法に従って達成され、化合物１５ｋを得ることができる。得られたアルコール１５ｋを、ハライド１１ｄと、スキーム１１に記載の方法により反応させて式Ｉ－Ｍの化合物を得ることができる。

【０２２５】

スキーム１６

【化６９】



【０２２６】

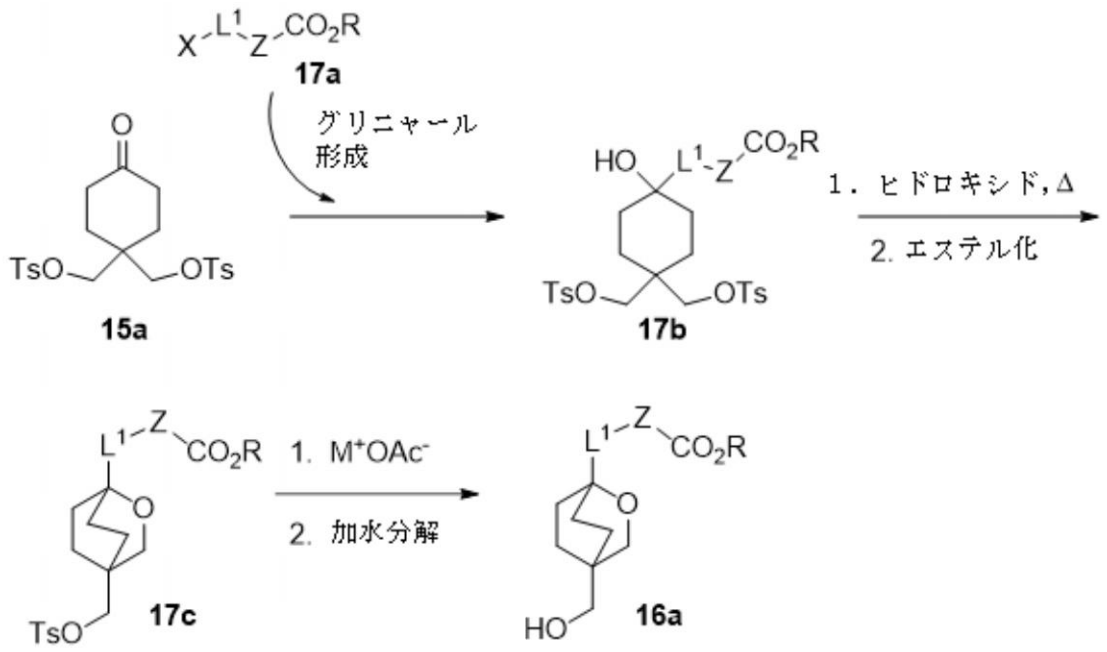
スキーム１６は、式Ｉ－ＮおよびＩ－Ｏ（式Ｉの下位式）の化合物の合成を記載する。

化合物１６ａは、化合物１５ｆ（スキーム１５）を、典型的なアルカリ水酸化物の塩基を用いてエステル加水分解に付すことにより製造され得る。酸１６ａからの、Ｌ^{1}－Ｚ形成が、スキーム１～１０に記載の方法に従って達成され得る。アルコール１６ｂを、ハライド１１ｄと、スキーム１１にて記載の方法を用いて反応させて式Ｉ－Ｎの化合物を得ることができる。別法として、化合物１６ｂはスキーム６に記載の方法を用いてアルデヒド１６ｃに酸化され得る。アルデヒド１６ｂは、１４ａまたは１４ｂと、スキーム１４にて記載の方法を用いて反応させ、式Ｉ－Ｏの化合物を提供し得る。式Ｉ－Ｏの化合物は、当業者によって、通常の精製方法（例えば、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー、逆相分取ＨＰＬＣ）を用い、トランスおよびシス異性体に分離され得る。

【０２２７】

スキーム１７

【化７０】



【０２２８】

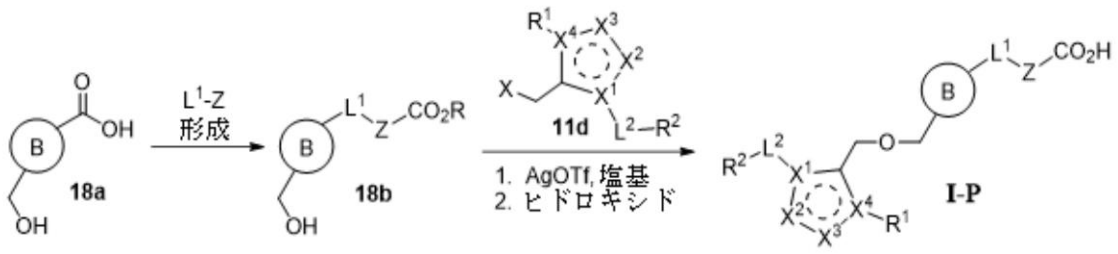
スキーム１７は、化合物１６ａ（ここで：Ｌ^{1}＝共有結合であり；Ｚ＝６－ないし１０員のアリール環である）の別法としての合成を記載する。

アリールハライド１７ａ（Ｘ＝Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）は、当業者によって、多くの既知の、かつ十分に確立された方法（「The Grignard reagent: Preparation, structure, and some reactions」 Orchin, M.、J. Chem. Educ., 1989, 66, 586）を用いてグリニャール試薬に変換され得る。得られたグリニャール試薬を、ケトン１５ａと、エーテル溶媒（例えば、エーテル、ＴＨＦ、１,４－ジオキサン）中にて、－７８℃～２５℃の間の温度で反応させて１７ｂを提供し得る。中間体１７ｂは、典型的なアルカリ水酸化物の塩基の存在下、高温（７０℃）で環化され、その後でアルキルヨーダイド（例えば、ヨードメタン、ヨードエタン）を用いて再びエステル化に付され、オキソビシクロ［２.２.２］オクタン環の化合物１７ｃを形成することができる。トシレート１７ｃは、通常の酢酸塩（例えば、酢酸セシウム、酢酸カリウム）と、極性非プロトン性溶媒（例えば、ＤＭＦ、ＮＭＰ）中、高温（１２０℃）で置き換えることができる。得られたアセテートはナトリウムメトキシドで加水分解してアルコール１６ａを提供し得る。スキーム１６にて記載される方法を用いて１６ａを式Ｉ－Ｎおよび Ｉ－Ｏの化合物に変換することができる。

【０２２９】

スキーム１８

【化７１】



【０２３０】

スキーム１８は、式Ｉ－Ｐ（式Ｉの下位式）の化合物（式中：Ｂ＝ビシクロ［１.１.１］ペンタンまたは１,４－置換のキュバン）の合成を記載する。

酸１８ａはメチルエステルの前駆体を加水分解することにより製造され得る。これらの

メチルエステル前駆体は商業的に入手可能であるか、または当業者によって既知の方法を用いて得ることができる：メチル　３－（ヒドロキシメチル）ビシクロ［１.１.１］ペンタン－１－カルボキシレート（Goh, Y. L.ら、ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 516-520）；またはメチル　（１ｒ,２R,３R,４ｓ,５ｓ,６S,７S,８ｒ）－４－（ヒドロキシメチル）キュバン－１－カルボキシレート（Curry, K.ら、WO　９９／５４２８０）。酸１８ａからの、Ｌ^{1}－Ｚ形成は、スキーム１～１０にて記載される方法に従って達成され得る。得られたアルコール１８ｂをハライド１１ｄとスキーム１１に記載の方法により反応させて式Ｉ－Ｐの化合物を得ることができる。

【実施例】

【０２３１】

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。

【０２３２】

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。

【０２３３】

ＮＭＲ（核磁気共鳴）スペクトルは、典型的には、BrukerまたはJEOL製４００ＭＨｚおよび５００ＭＨｚ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。^{1}Ｈ　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、ｓｅｐ＝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。

【０２３４】

実施例

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。

【０２３５】

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。

【０２３６】

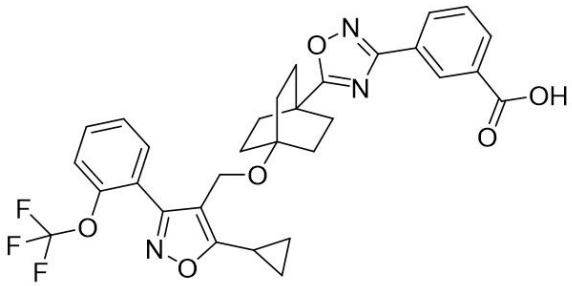
ＮＭＲ（核磁気共鳴）スペクトルは、典型的には、BrukerまたはJEOL製４００ＭＨｚおよび５００ＭＨｚ装置にて、指示される溶媒を用いて得られた。すべての化学シフトは、内部標体として溶媒共鳴したテトラメチルシランからのｐｐｍの単位で報告される。^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルデータは、典型的には、次のように：化学シフト、多重度（ｓ＝一重項、ｂｒｓ＝ブロードな一重項、ｄ＝二重項、ｄｄ＝二重項の二重項、ｔ＝三重項、ｑ＝四重項、ｓｅｐ＝七重項、ｍ＝多重項、ａｐｐ＝明らかな）、カップリング定数（Ｈｚ）、および積分比を用いて報告される。

【０２３７】

実施例１

３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化７２】

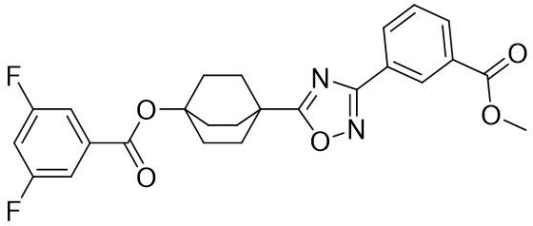


（１）

【０２３８】

工程Ａ．　中間体１Ａ．　４－（３－（３－（メトキシカルボニル）フェニル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル　３,５－ジフルオロベンゾエートの製造

【化７３】

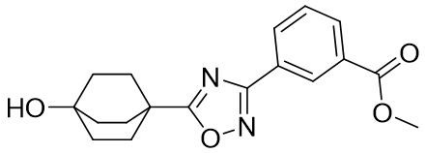


２５ｍＬのナシ型フラスコに、４－（（３,５－ジフルオロベンゾイル）オキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸（０.２０ｇ、０.６５ミリモル）（Shi, Y.ら、ＷＯ　２０１４／１５９８０２）およびＤＣＭ（２ｍＬ）を添加した。この混合物に、ＣＤＩ（０.１６ｇ、０.９７ミリモル）を一度に添加し、その時に気体の発生が観察された。該反応物を１時間撹拌し、次にメチル　（Ｚ）－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエート（０.２３ｇ、１.２ミリモル）（Tung, R.D.、ＷＯ　２０１６／０７３５４５）を加えた。N_2下で１８時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、残渣をトルエン（５ｍＬ）に溶かし、該反応物を還流温度で撹拌した。３時間後、該混合物を冷却し、溶媒を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶かした。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～２０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.２９ｇ、０.６２ミリモル、収率９６％）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.７５（ｔ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.２８（ｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.２０（ｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.５９（ｔ，Ｊ＝７.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.５５－７.４８（ｍ，２Ｈ）、７.０７－６.９８（ｍ，１Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）、２.３３（ｓ，１４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４６９（Ｍ＋Ｈ）

【０２３９】

工程Ｂ．　中間体１Ｂ．　メチル　３－（５－（４－ヒドロキシビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化７４】

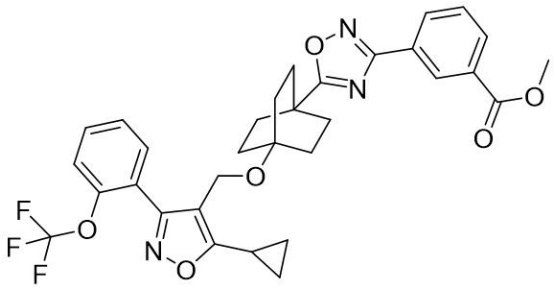


２５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体１Ａ（０.２９ｇ、０.６２ミリモル）、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）、ＴＨＦ（１２ｍＬ）およびナトリウムメトキシド（０.２５ｍＬ、１.２ミリモル）（ＭｅＯＨ中５Ｎ）を添加した。N_2下で１時間撹拌した後、該反応物を５％クエン酸（水溶液）でクエンチさせ、水（５０ｍＬ）でさらに希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.１６ｇ、０.４７ミリモル、収率７６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.７４（ｔ，Ｊ＝１.４Ｈｚ，１Ｈ）、８.２７（ｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.１９（ｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.６３－７.５４（ｍ，１Ｈ）、３.９８（ｓ，３Ｈ）、２.２８－２.２０（ｍ，６Ｈ）、１.８８－１.８０（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３２９（Ｍ＋Ｈ）

【０２４０】

工程Ｃ． 中間体１Ｃ． メチル ３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化７５】



５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体１Ｂ（０.０５０ｇ、０.１５ミリモル）、トリフルオロメタンスルホン酸銀（０.２４ｇ、０.９１ミリモル）、２,６－ジ－tert－ブチルピリジン（０.２０ｍＬ、０.９１ミリモル）およびＤＣＭ（２ｍＬ）を添加した。該混合物を０℃に冷却し、４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール（０.０８３ｇ、０.２３ミリモル）を添加した。N_2下で１８時間撹拌した後、該混合物を濾過し、得られた濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０２９ｇ、０.０４８ミリモル、収率３１％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ ８.６６（ｓ，１Ｈ）、８.２７－８.２３（ｍ，１Ｈ）、８.１９－８.１４（ｍ，１Ｈ）、７.６３－７.５６（ｍ，３Ｈ）、７.５０－７.４２（ｍ，２Ｈ）、４.３０－４.２８（ｍ，２Ｈ）、３.９６（ｓ，３Ｈ）、３.３５－３.３１（ｍ，１Ｈ）、２.１９－２.１２（ｍ，６Ｈ）、１.７８－１.７１（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.１２（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６１０（Ｍ＋Ｈ）

【０２４１】

工程Ｄ．　実施例１

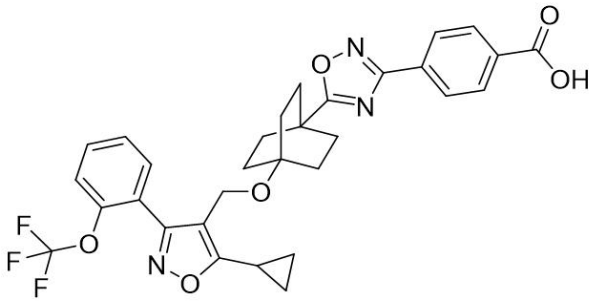
２０ｍＬのナシ型フラスコに、中間体１Ｃ（０.０２０ｇ、０.０３３ミリモル）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）、および１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（０.３３ｍＬ、０.３３ミリモル）を添加した。１８時間撹拌した後、該混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ１０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ（XBridge）Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：１５分間にわたって２５－１００％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０１７ｇ、０.０２９ミリモル、収率８８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ８.６４－８.４０（ｍ，１Ｈ）、８.２０－８.０３（ｍ，２Ｈ）、７.７１－７.６３（ｍ，２Ｈ）、７.６３－７.５８（ｍ，１Ｈ）、７.５８－７.４８（ｍ，２Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、２.３１－２.２２（ｍ，１Ｈ）、２.１０－１.９９（ｍ，６Ｈ）、１.６４（ｂｒｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，６Ｈ）、１.２０－１.０９（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１１０；ＭＳ（ＥＳＩ）５９６（Ｍ＋Ｈ）

【０２４２】

実施例２

４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化７６】

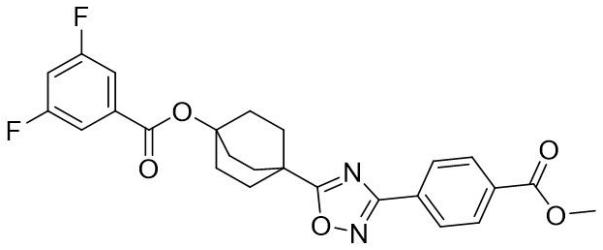


(2)

【０２４３】

工程Ａ．　中間体２Ａ．　４－（３－（４－（メトキシカルボニル）フェニル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル　３,５－ジフルオロベンゾエートの製造

【化７７】



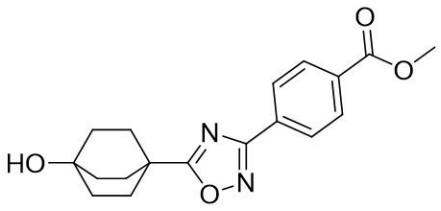
表記化合物は、中間体１Ａの合成について記載される方法に従い、必要に応じて、代わりにメチル　（Ｚ）－４－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエート（Tale, R. H.ら、J. Chem. Pharm. Res., 2011, 3, 496-505）を用いて製造された：（０.３３ｇ、０.７０ミリモル、収率８７％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホ

ルム－ｄ）δ　8.２０－8.１３（ｍ，４Ｈ）、7.５６－7.４７（ｍ，２Ｈ）、7.０７－６.９７（ｍ，１Ｈ）、３.９８（ｓ，３Ｈ）、２.３２（ｂｒｄ，Ｊ＝１.３Ｈｚ，１２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４６９（Ｍ＋Ｈ）

【０２４４】

工程Ｂ．　中間体２Ｂ．　メチル　４－（５－（４－ヒドロキシビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化７８】

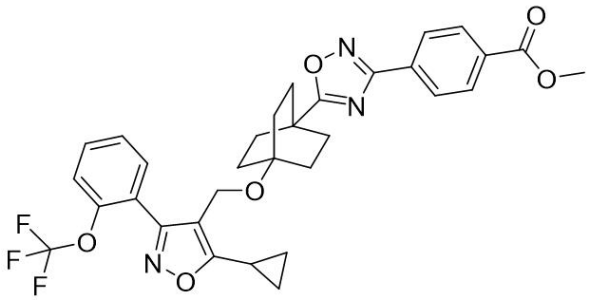


表記化合物は、中間体１Ｂの合成について記載される方法に従い、必要に応じて、代わりに中間体２Ａを用いて製造された：（０.１９ｇ、０.５８ミリモル、収率８２％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ジクロロメタン－ｄ$_{2}$）δ　8.１７（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，４Ｈ）、３.９７（ｓ，３Ｈ）、２.２９－２.１８（ｍ，６Ｈ）、１.８９－１.７８（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３２９（Ｍ＋Ｈ）

【０２４５】

工程Ｃ．　中間体２Ｃ．　メチル　４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化７９】



表記化合物は、中間体１Ｃの合成について記載される方法に従い、必要に応じて、代わりに中間体２Ｂを用いて製造された：（０.０２７ｇ、０.０４４ミリモル、収率３１％、淡黄色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　8.１７－8.０７（ｍ，４Ｈ）、7.７１－7.６５（ｍ，１Ｈ）、7.６５－7.６１（ｍ，１Ｈ）、7.６０－7.５４（ｍ，２Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、２.３３－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０５（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.６５（ｂｒｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，６Ｈ）、１.１７－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６１０（Ｍ＋Ｈ）

【０２４６】

工程Ｄ．　実施例２

表記化合物は、実施例１の合成について記載される方法（工程Ｄ）に従い、必要に応じて、代わりに中間体２Ｃを用いて製造された：（１７ｍｇ、０.０２８ミリモル、収率８０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　8.０７（ｂｒｓ，４Ｈ）、7.７１－7.６６（ｍ，１Ｈ）、7.６５－7.６１（ｍ，１Ｈ）、7.６０－7.５２（ｍ，２Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０６（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.７１－１.５８（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.０３（ｍ，５Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ

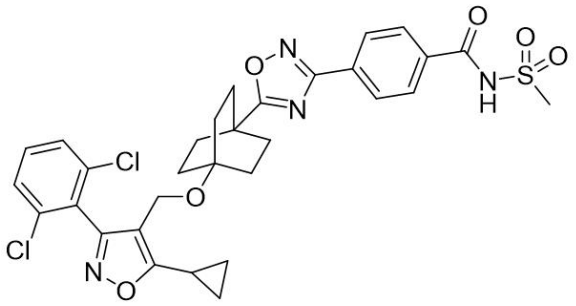
）＝１７０；ＭＳ（ＥＳＩ）５９６（Ｍ＋Ｈ）

【０２４７】

実施例３

４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－（メチルスルホニル）ベンズアミド

【化８０】



（３）

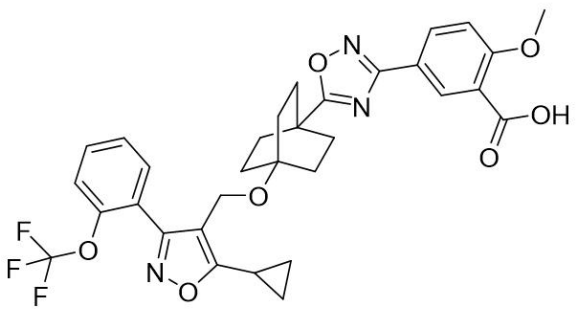
２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、実施例２８（０.０１７ｇ、０.０２９ミリモル）、メタンスルホンアミド（５.６ｍｇ、０.０５９ミリモル）、ＤＭＡＰ（７.２ｍｇ、０.０５９ミリモル）およびＤＭＦ（１ｍＬ）を添加した。この混合物に、ＥＤＣ（０.０１１ｇ、０.０５９ミリモル）を加え、該反応物を撹拌した。２時間後、該反応物を濾過し、該粗濾液を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ（Waters Xbridge）Ｃ－１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０分間にわたって４５－９０％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.００９５ｇ、０.０１４ミリモル、収率４９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.１１－８.０６（ｍ，２Ｈ）、８.０５－８.００（ｍ，２Ｈ）、７.６５－７.６０（ｍ，２Ｈ）、７.５９－７.５３（ｍ，１Ｈ）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、３.１９（ｓ，３Ｈ）、２.３２－２.２５（ｍ，１Ｈ）、２.０１（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，６Ｈ）、１.５９－１.４８（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝８９０；ＭＳ（ＥＳＩ）５９６（Ｍ＋Ｈ）

【０２４８】

実施例４

５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸

【化８１】

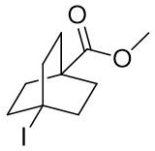


（４）

【０２４９】

工程Ａ．　中間体４Ａ．　メチル　４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化８２】

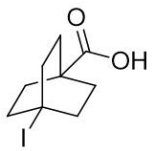


５００ｍＬのナシ型フラスコに、４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸（１.０ｇ、４.７ミリモル）、クロロベンゼン（２００ｍＬ）、四酢酸鉛（２.７ｇ、６.１ミリモル）を、つづいてヨウ素（２.６ｇ、１０ミリモル）を添加した。該反応物を８０℃のN_2下で撹拌し、ブルーＬＥＤ（Kessil）を照射した。２.５時間後、反応物を冷却し、濾過し、濾過ケーキをＤＣＭで洗浄した。濾液を集めて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；３０分間の勾配；０％Ｂ～１０％Ｂ；流速＝８０ｍＬ／分）に付して精製した（生成物はＵＶ－活性であり；ＴＬＣ　Ｒｆ＝０.５；４：１　Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.３ｇ、４.４ミリモル、収率９２％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　３.６５（ｓ，３Ｈ）、２.６１－２.３１（ｍ，６Ｈ）、２.０４－１.８４（ｍ，６Ｈ）

【０２５０】

工程Ｂ．　中間体４Ｂ．　４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化８３】

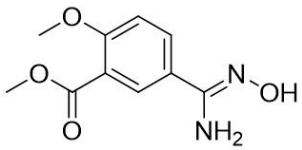


１００ｍＬのナシ型フラスコに、中間体４Ａ（１.３ｇ、４.４ミリモル）、１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（３１ｍＬ、３１ミリモル）、およびＴＨＦ（３０ｍＬ）を添加した。１８時間撹拌した後、反応物を５％クエン酸（水溶液）（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ７５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（１.２ｇ、４.２８ミリモル、収率９８％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ　２.５７－２.３４（ｍ，６Ｈ）、２.１０－１.８６（ｍ，６Ｈ）

【０２５１】

工程Ｃ．　中間体４Ｃ．　メチル　（Ｚ）－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－２－メトキシベンゾエートの製造

【化８４】



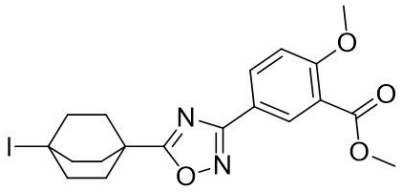
１００ｍＬのナシ型フラスコに、メチル　５－シアノ－２－メトキシベンゾエート（０.２３ｇ、１.２ミリモル）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（０.４２ｇ、６.０ミリモル）、ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）、およびＴＥＡ（０.８４ｍＬ、６.０ミリモル）を添加した。１８時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）に溶かした。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ

；２５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝６０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.２５２ｇ、１.１２４ミリモル、収率９３％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.５５（ｓ，１Ｈ）、７.９８（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.８７－７.７８（ｍ，１Ｈ）、７.１６（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、５.８２（ｓ，２Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、３.８０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２５（Ｍ＋Ｈ）

【０２５２】

工程Ｄ．　中間体４Ｄ．　メチル　５－（５－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシベンゾエートの製造

【化８５】



【０２５３】

工程１：１００ｍＬのナシ型フラスコに、中間体４Ｂ（０.２１ｇ、０.７５ミリモル）およびＤＣＭ（３ｍＬ）を添加した。この混合物に、ＣＤＩ（０.１８ｇ、１.１ミリモル）を一度に加え、その時に気体の発生が観察された。１５分間撹拌した後、中間体４Ｃ（０.２５ｇ、１.１ミリモル）を添加し、該反応物をN_{2}下で１８時間撹拌した。

【０２５４】

工程２：溶媒を濃縮し、および残渣をトルエン（５ｍＬ）に溶かし、還流温度で撹拌した。５時間後、反応物を冷却し、溶媒を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶かし、ブラインで洗浄し、$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～２０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.３０ｇ、０.６４ミリモル、収率８５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６４－８.４７（ｍ，１Ｈ）、８.３５－８.１４（ｍ，１Ｈ）、７.４４－７.２３（ｍ，１Ｈ）、７.２１－７.０１（ｍ，１Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）、３.９４（ｓ，３Ｈ）、２.７９－２.５７（ｍ，６Ｈ）、２.３６－２.１６（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４６９（Ｍ＋Ｈ）

【０２５５】

工程Ｅ．　実施例４

工程１．　２０ｍＬの圧力放出キャップを備えたシンチレーションバイアルに、中間体４Ｄ（０.０５ｇ、０.１１ミリモル）、（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノール（０.０９６ｇ、０.３２ミリモル）、トリフルオロメタンスルホン酸銀（０.２２ｇ、０.８５ミリモル）、および２,６－ジ－tert－ブチルピリジン（０.４８ｍＬ、２.１ミリモル）を添加した。該容器を窒素でフラッシュさせ、栓をし、８０℃で１８時間撹拌した。該反応物を冷却し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１：１；４ｍＬ）で希釈し、該固体を濾過し、濾液を濃縮させた。残渣をSiO_{2}のプラグを介して濾過し、まずヘキサンで、次にＥｔＯＡｃで溶出して粗生成物を集めた。濾液を濃縮し、残渣を次の工程に適用させた。

【０２５６】

工程２：上記の工程１の生成物を１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（１０ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶かし、４５℃で撹拌した。１時間後、反応物を冷却し、５％クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を分取Ｈ

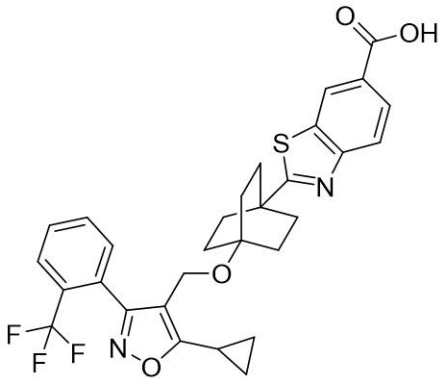
ＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０分間にわたって５７－８２％Ｂとし、ついで１００％Ｂで２分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１３ｍｇ、０.０２１ミリモル、収率１９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.２１（ｓ，１Ｈ）、８.１０－８.０４（ｍ，１Ｈ）、７.７１－７.６５（ｍ，１Ｈ）、７.６１（ｓ，１Ｈ）、７.５６（ｂｒｓ，２Ｈ）、７.２９（ｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、２.３１－２.２３（ｍ，１Ｈ）、２.０７－２.００（ｍ，６Ｈ）、１.６８－１.５９（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１１０；ＭＳ（ＥＳＩ）６２６（Ｍ＋Ｈ）

【０２５７】

実施例６

２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸

【化８６】

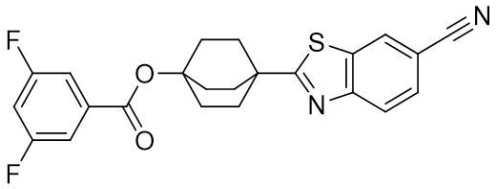


(6)

【０２５８】

工程Ａ．　中間体６Ａ．　４－（６－シアノベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル　３,５－ジフルオロベンゾエートの製造

【化８７】



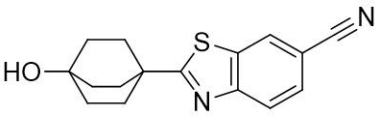
２０ｍＬの圧力放出キャップを備えたシンチレーションバイアルに、４－（（３,５－ジフルオロベンゾイル）オキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸（０.３ｇ、０.９７ミリモル）、４－アミノ－３－メルカプトベンゾニトリル（０.１７ｇ、１.２ミリモル）（一般に、Chedekel, M.R.ら、Synth. Commun. 1980, 10, 167-173；種々の２－アミノベンゼンチオールの合成を参照のこと）、ピリジン（０.２４ｍＬ、２.９ミリモル）およびＤＣＥ（４ｍＬ）を添加した。この混合物に、Ｔ３Ｐ（１.４ｍＬ、２.４ミリモル）（ＥｔＯＡｃ中５０ｗ／ｖ％溶液）を加え、該バイアルに栓をし、均質な溶液を８０℃で撹拌した。１８時間後、黄色がかった沈殿物が観察された。該反応物を冷却し、溶媒を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速

＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.３９ｇ、０.９２ミリモル、収率９５％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２６－８.１９（ｍ，１Ｈ）、８.０８－８.０３（ｍ，１Ｈ）、７.７７－７.７０（ｍ，１Ｈ）、７.５６－７.４７（ｍ，２Ｈ）、７.０６－６.９９（ｍ，１Ｈ）、２.４０－２.２７（ｍ，１２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２５（Ｍ＋Ｈ）

【０２５９】

工程Ｂ．　中間体６Ｂ．　２－（４－ヒドロキシビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボニトリルの製造

【化８８】



１００ｍＬのナシ型フラスコに、中間体６Ａ（０.３９ｇ、０.９２ミリモル）、ＴＨＦ（９ｍＬ）およびＭｅＯＨ（９ｍＬ）を添加した。この混合物に、ナトリウムメトキシド（０.３７ｍＬ、１.８ミリモル）（ＴＨＦ中５Ｎ溶液）を加え、該反応物を撹拌した。１時間後、該反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、５％クエン酸（水溶液）で酸性にし、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～６０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.３５ｇ、０.９２ミリモル、収率７５％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ　８.４４（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、８.０６（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.８０（ｄｄ，Ｊ＝８.４、１.５Ｈｚ，１Ｈ）、２.２８－２.１８（ｍ，６Ｈ）、１.８７－１.８３（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８５（Ｍ＋Ｈ）

【０２６０】

工程Ｃ．　実施例６

工程１．　５０ｍＬのバイアルに、中間体６Ｂ（０.１１ｇ、０.３０ミリモル）、トリフルオロメタンスルホン酸銀（０.４６ｇ、１.８ミリモル）、２,６－ジ－tert－ブチルピリジン（０.３９ｍＬ、１.８ミリモル）およびＴＨＦ（６ｍＬ）を加えた。該容器をN_2でフラッシュ処理に付し、０℃に冷却した。この混合物に、４－（ブロモメチル）－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（０.１６ｇ、０.４５ミリモル）を加え、該容器を再びN_2でフラッシュ処理に付し、該混合物を室温で撹拌した。４８時間後、該反応物を濾過し、濾液を濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させた。該材料を特徴付けすることなく次の工程に適用させた。

【０２６１】

工程２：上記の工程１の生成物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）、ＴＨＦ（５ｍＬ）および１ＭＮａＯＨ（水溶液）（５ｍＬ）に溶かした。９０℃で１８時間撹拌した後、反応物を冷却し、５％クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋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：２４分間にわたって４０－８０％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ

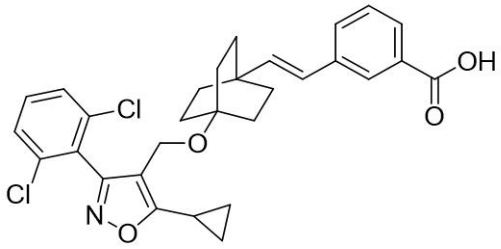
、表記化合物（２.４ｍｇ、４.１マイクロモル、収率１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８.６５（ｓ，１Ｈ）、８.００（ｓ，１Ｈ）、７.９８－７.９４（ｍ，１Ｈ）、７.９２（ｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.８２（ｂｒｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.７７（ｂｒｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.５７（ｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.１４（ｓ，２Ｈ）、２.３１－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０７－１.９６（ｍ，６Ｈ）、１.５９（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.１６－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４２００；ＭＳ（ＥＳＩ）５６９（Ｍ＋Ｈ）

【０２６２】

実施例７

（Ｅ）－３－（２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）安息香酸

【化８９】

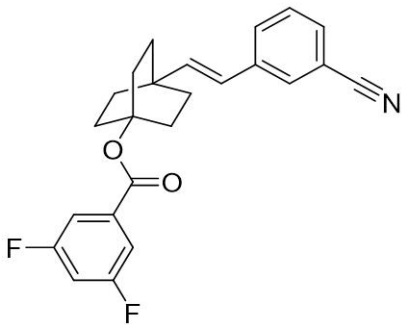


（７）

【０２６３】

工程Ａ． 中間体７Ａ． （Ｅ）－４－（３－シアノスチリル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル ３,５－ジフルオロベンゾエートの製造

【化９０】



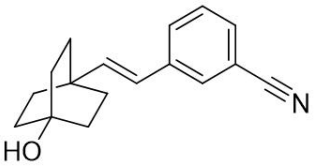
２５ｍＬ のナシ型フラスコに、４－（（３,５－ジフルオロベンゾイル）オキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸（０.２７ｇ、０.８７ミリモル）、（Ｅ）－３－（３－シアノフェニル）アクリル酸（０.１０ｇ、０.５８ミリモル）、銅粉末（１.８ｍｇ、０.０２９ミリモル）、硝酸銀（０.０２０ｇ、０.１２ミリモル）、過硫酸カリウム（０.１６ｇ、０.５６ミリモル）、アセトニトリル（２ｍＬ）および水（２ｍＬ）を加えた。反応フラスコに還流冷却器を取り付け、該混合物を９０℃で撹拌し、キャップを外し、大気に対して開放させた。１８時間後、反応物を冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；３０分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（９８ｍｇ、０.２５ミリモル、収率４３％）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.６６－７.６２（ｍ，１Ｈ）、７.５９－７.５４（ｍ，１Ｈ）、７.５４－７.４７（ｍ，３Ｈ）、７.４５－

７.３８（ｍ，１Ｈ）、７.０４－６.９７（ｍ，１Ｈ）、６.３１－６.１７（ｍ，２Ｈ）、２.２８－２.１８（ｍ，６Ｈ）、１.９０－１.８２（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３９４（Ｍ＋Ｈ）

【０２６４】

工程Ｂ．　中間体７Ｂ．　（Ｅ）－３－（２－（４－ヒドロキシビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ベンゾニトリルの製造

【化９１】



２５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体７Ａ（０.３６ｇ、０.９２ミリモル）、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびナトリウムメトキシド（０.３７ｍＬ、１.８ミリモル）（ＭｅＯＨ中５Ｍ）を添加した。該反応物をN_2下で撹拌した。１時間後、該反応物を５％クエン酸（水溶液）でクエンチさせ、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.２１ｇ、０.８３ミリモル、収率９１％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.６５－７.６１（ｍ，１Ｈ）、７.５９－７.５４（ｍ，１Ｈ）、７.５２－７.４７（ｍ，１Ｈ）、７.４４－７.３７（ｍ，１Ｈ）、６.３０－６.１６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５４（Ｍ＋Ｈ）

【０２６５】

工程Ｃ．　実施例７

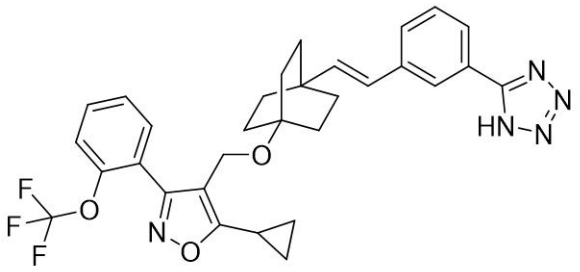
表記化合物は、実施例６の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体７Ｂを４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾールと反応させることで製造された：（２.４ｍｇ、４.５マイクロモル、収率２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.０２－７.９４（ｍ，１Ｈ）、７.８７－７.８１（ｍ，１Ｈ）、７.６９－７.６５（ｍ，１Ｈ）、７.６４－７.５９（ｍ，１Ｈ）、７.５８－７.５３（ｍ，１Ｈ）、７.５０－７.４３（ｍ，１Ｈ）、７.３８－７.２９（ｍ，１Ｈ）、６.２６－６.１８（ｍ，２Ｈ）、４.１４（ｓ，２Ｈ）、２.２７（ｂｒｓ，１Ｈ）、１.６３－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.４４－１.３４（ｍ，６Ｈ）、１.１３（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.０６（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１５０；ＭＳ（ＥＳＩ）５３９（Ｍ＋Ｈ）

【０２６６】

実施例８

（Ｅ）－４－（（（４－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）スチリル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール

【化９２】

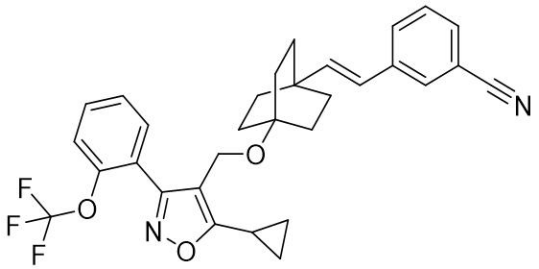


(8)

【０２６７】

工程Ａ．　中間体８Ａ．　（Ｅ）－３－（２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ベンゾニトリルの製造

【化９３】



１００ｍＬの丸底フラスコに、中間体７Ｂ（０.１５ｇ、０.５９ミリモル）、トリフルオロメタンスルホン酸銀（０.９１ｇ、３.６ミリモル）、2,6－ジ－tert－ブチルピリジン（０.７８ｍＬ、３.６ミリモル）およびＤＣＭ（８ｍＬ）を添加した。該混合物をN_2でフラッシュ処理に付し、０℃に冷却した。この混合物に、４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール（０.３２ｇ、０.８９ミリモル）を加え、該容器を再びN_2でフラッシュ処理に付して撹拌した。１８時間後、該混合物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ（４ｍＬ；１：１）で希釈し、濾過して濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０６０ｇ、０.１１ミリモル、収率１９％）を無色の残渣として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.５４－７.４８（ｍ，２Ｈ）、７.４７－７.３５（ｍ，３Ｈ）、７.３４－７.２１（ｍ，３Ｈ）、６.０９（ｄ，Ｊ＝３.７Ｈｚ，２Ｈ）、４.１８（ｓ，２Ｈ）、２.１２－２.００（ｍ，１Ｈ）、１.５９（ｂｒｄ，Ｊ＝５.３Ｈｚ，１２Ｈ）、１.１７－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０４－０.９７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５３５（Ｍ＋Ｈ）

【０２６８】

工程Ｂ．　実施例８

２０ｍＬの圧力放出キャップを備えたシンチレーションバイアルに、中間体８Ａ（０.０６０ｇ、０.１１ミリモル）、トルエン（５ｍＬ）、ジブチルスズオキシド（０.０２８ｇ、０.１１ミリモル）およびアジドトリメチルシラン（０.１３ｇ、１.１ミリモル）を添加した。該容器に栓をし、１００℃で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）に溶かした硝酸セリウムアンモニウム（０.６８ｇ、１.２ミリモル）でゆっくりとクエンチさせた。該混合物を１０分間撹拌し、層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：

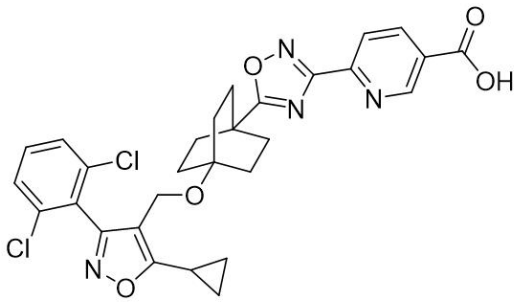
水＋０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５分間にわたって６０－８５％Ｂとし、ついで８５％Ｂで２分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４.７ｍｇ、８.０マイクロモル、収率７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.０７－７.９７（ｍ，１Ｈ）、７.８７－７.７９（ｍ，１Ｈ）、７.７０－７.６４（ｍ，１Ｈ）、７.６４－７.５８（ｍ，１Ｈ）、７.５８－７.４８（ｍ，４Ｈ）、６.３８－６.２１（ｍ，２Ｈ）、２.３０－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.６３（ｂｒｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，６Ｈ）、１.５４（ｂｒｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，５Ｈ）、１.１８－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０２（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝３８０；ＭＳ（ＥＳＩ）５７８（Ｍ＋Ｈ）

【０２６９】

実施例９

６－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ニコチン酸

【化９４】

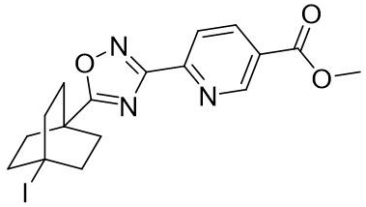


（９）

【０２７０】

工程Ａ．　中間体９Ａ．　メチル　６－（５－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ニコチネートの製造

【化９５】



表記化合物は、中間体４Ｄの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４Ｂで出発し、メチル　（Ｚ）－６－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ニコチネート（Ho, J.Z.ら、ＷＯ　２００１／０７９２６１）を代わりに用いて製造された：（０.０８５ｇ、０.１９ミリモル、収率１９％、無色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.３８（ｓ，１Ｈ）、８.４７（ｄｄ，Ｊ＝８.３、１.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.２２（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.０２（ｓ，３Ｈ）、２.６９－２.５５（ｍ，６Ｈ）、２.２８－２.２０（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４４０（Ｍ＋Ｈ）

【０２７１】

工程Ｂ．　実施例９

表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体９Ａおよび（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（１２ｍｇ、０.０２０ミリモル、収率２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.２７－９.０５（

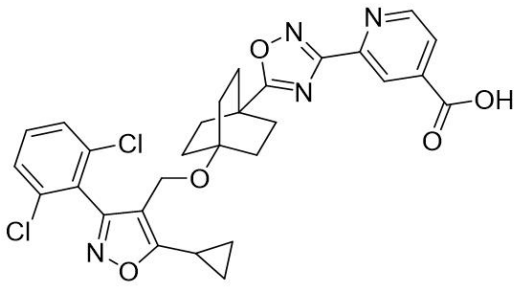
ｍ，１Ｈ）、８.５０－８.３２（ｍ，１Ｈ）、８.１８－７.９８（ｍ，１Ｈ）、７.６７－７.６０（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５４（ｍ，１Ｈ）、４.２１－４.１４（ｍ，２Ｈ）、２.３４－２.２６（ｍ，１Ｈ）、２.０５－１.９６（ｍ，６Ｈ）、１.５４－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝９５０；ＭＳ（ＥＳＩ）５８２（Ｍ＋Ｈ）

【０２７２】

実施例１０

２－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）イソニコチン酸

【化９６】

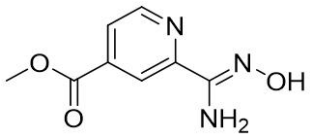


（１０）

【０２７３】

工程Ａ．　中間体１０Ａ．　メチル　（Ｚ）－２－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）イソニコチネートの製造

【化９７】

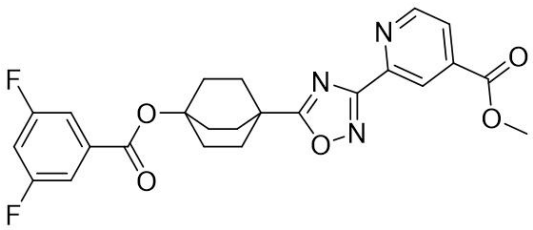


表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　２－シアノイソニコチネートを用いて製造された：（０.５１ｇ、２.６ミリモル、収率８５％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ　１１.０６－１１.０６（ｍ，１Ｈ）、８.７５（ｄ，Ｊ＝５.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.５０－８.３５（ｍ，１Ｈ）、７.９５－７.８０（ｍ，１Ｈ）、３.９８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９６（Ｍ＋Ｈ）

【０２７４】

工程Ｂ．　中間体１０Ｂ．　メチル　２－（５－（４－（（３,５－ジフルオロベンゾイル）オキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）イソニコチネートの製造

【化９８】



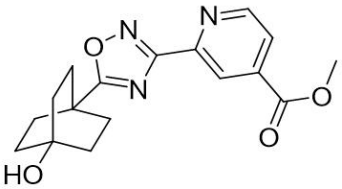
表記化合物は、中間体１Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１０Ａを代わりに用いて製造された：（０.１４ｇ、０.３０ミリモル、収率３１％、

白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＴＨＦ）δ　7.０７（ｄ，Ｊ＝5.０Ｈｚ，１Ｈ）、６.７１（ｓ，１Ｈ）、６.１４（ｄｄ，Ｊ＝５.０、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、５.７５－５.６５（ｍ，２Ｈ）、５.４９－５.３７（ｍ，１Ｈ）、２.１４（ｓ，３Ｈ）、０.５７－０.４６（ｍ，１２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４７０（Ｍ＋Ｈ）

【０２７５】

工程Ｃ．　中間体１０Ｃ．　メチル　２－（５－（４－ヒドロキシビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）イソニコチネートの製造

【化９９】



表記化合物は、中間体１Ｂの合成について記載される方法に従って、製造された：（０.０９７ｇ、０.３０ミリモル、収率９９％、無色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_4$）δ　８.９３－８.８７（ｍ，１Ｈ）、８.６５－８.５７（ｍ，１Ｈ）、８.１３－８.０５（ｍ，１Ｈ）、２.９５（ｓ，３Ｈ）、２.２９－２.１９（ｍ，６Ｈ）、１.８８－１.７８（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３３０（Ｍ＋Ｈ）

【０２７６】

工程Ｄ．　実施例１０

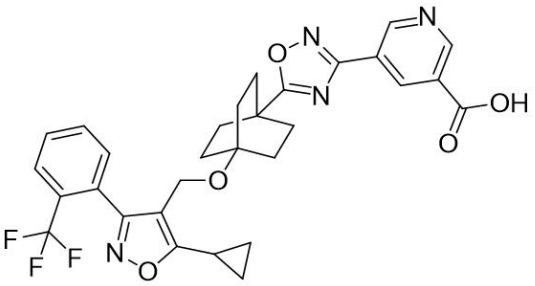
表記化合物は、実施例１の合成について記載される方法（工程ＣおよびＤ）に従って、中間体１０Ｃおよび４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾールを反応させることによって製造された：（０.０２６ｇ、０.０４５ミリモル、収率１５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８.８５－８.７７（ｍ，１Ｈ）、８.４０－８.３２（ｍ，１Ｈ）、７.９７－７.８８（ｍ，１Ｈ）、７.６６－７.６０（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５２（ｍ，１Ｈ）、４.２２－４.１２（ｍ，２Ｈ）、２.３５－２.２３（ｍ，１Ｈ）、２.０４－１.９５（ｍ，６Ｈ）、１.５６－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.１５（ｂｒｓ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２７００；ＭＳ（ＥＳＩ）５８２（Ｍ＋Ｈ）

【０２７７】

実施例１１

５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ニコチン酸

【化１００】

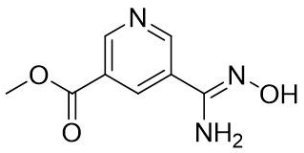


（１１）

【０２７８】

工程Ａ．　中間体１１Ａ．　メチル　（Ｚ）－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ニコチネートの製造

【化１０１】

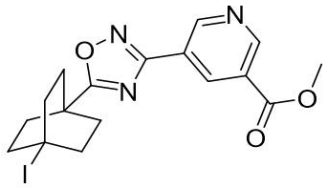


表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　５－シアノニコチネートを用いて製造された：（１.２ｇ、６.１ミリモル、収率９８％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０.０６－９.９２（ｍ，１Ｈ）、９.１５－９.００（ｍ，２Ｈ）、８.６１－８.４３（ｍ，１Ｈ）、６.１９－６.０２（ｍ，２Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９６（Ｍ＋Ｈ）

【０２７９】

工程Ｂ．　中間体１１Ｂ．　メチル　５－（５－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ニコチネートの製造

【化１０２】



表記化合物は、中間体４Ｄの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４Ｂで出発し、中間体１１Ａを代わり用いて製造された：（０.５９ｇ、１.３ミリモル、収率９４％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ジクロロメタン－ｄ$_{2}$）δ　９.４３（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、９.３２（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.９０（ｔ，Ｊ＝２.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.０１（ｓ，３Ｈ）、２.６８－２.５８（ｍ，６Ｈ）、２.３０－２.１９（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３３０（Ｍ＋Ｈ）

【０２８０】

工程Ｃ．　実施例１１

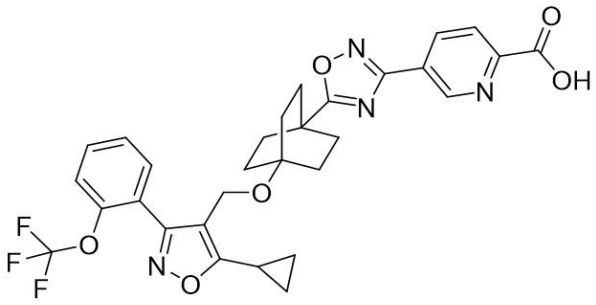
表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体１１Ｂおよび（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（４９ｍｇ、０.０８３ミリモル、収率７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.３３－９.２７（ｍ，１Ｈ）、９.２６－９.１８（ｍ，１Ｈ）、８.７３－８.６３（ｍ，１Ｈ）、７.９５－７.８９（ｍ，１Ｈ）、７.８６－７.８１（ｍ，１Ｈ）、７.７９－７.７３（ｍ，１Ｈ）、７.６０－７.５１（ｍ，１Ｈ）、４.１３（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０７－１.９７（ｍ，６Ｈ）、１.６２－１.５１（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２９００；ＭＳ（ＥＳＩ）５８１（Ｍ＋Ｈ）

【０２８１】

実施例１２

５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸

【化１０３】

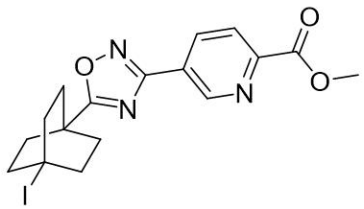


（１２）

【０２８２】

工程Ａ．　中間体１２Ａ．　メチル　５－（５－（４－ヨードビシクロ［2.2.2］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリネートの製造

【化１０４】



表記化合物は、中間体４Ｄの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４Ｂで出発し、メチル　（Ｚ）－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ピコリネート（Quattropani, A.ら、ＷＯ　２０１０／１００１４２）を代わりに用いて製造された：（0.４３ｇ、0.９８ミリモル、収率６９％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ジクロロメタン－ｄ$_{2}$）δ　9.３７（ｄ，Ｊ＝1.４Ｈｚ，１Ｈ）、８.５４－8.４６（ｍ，１Ｈ）、８.２８－8.２０（ｍ，１Ｈ）、４.０３（ｓ，３Ｈ）、２.６９－2.６０（ｍ，６Ｈ）、２.２９－2.２０（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３３０（Ｍ＋Ｈ）

【０２８３】

工程Ｂ．　実施例１２

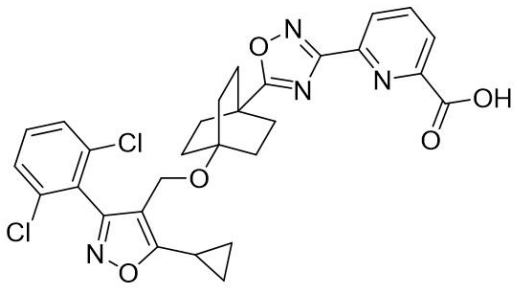
表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体１２Ａおよび（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（１５ｍｇ、0.０２４ミリモル、収率２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.１６（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.４２（ｂｒｄ，Ｊ＝7.６Ｈｚ，１Ｈ）、８.２０－8.０８（ｍ，１Ｈ）、７.７１－7.６５（ｍ，１Ｈ）、７.６４－7.６０（ｍ，１Ｈ）、７.５９－7.５０（ｍ，２Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、２.２９－2.２３（ｍ，１Ｈ）、２.０９－2.０１（ｍ，６Ｈ）、１.６９－1.５９（ｍ，６Ｈ）、１.１８－1.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０６（ｂｒｄ，Ｊ＝2.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１２００；ＭＳ（ＥＳＩ）５９７（Ｍ＋Ｈ）

【０２８４】

実施例１３

６－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［2.2.2］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸

【化１０５】

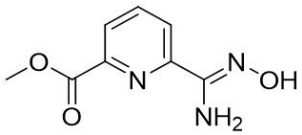


（１３）

【０２８５】

工程Ａ．　中間体１３Ａ．　メチル　（Ｚ）－６－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ピコリネートの製造

【化１０６】

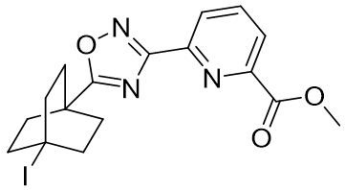


表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　６－シアノピコリネートを用いて製造された：（１.１ｇ、５.５ミリモル、収率８９％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０.１６－１０.０９（ｍ，１Ｈ）、８.１２－８.０６（ｍ，２Ｈ）、８.０５－７.９７（ｍ，１Ｈ）、５.９３－５.７８（ｍ，２Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９６（Ｍ＋Ｈ）

【０２８６】

工程Ｂ．　中間体１３Ｂ．　メチル　６－（５－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリネートの製造

【化１０７】



表記化合物は、中間体４Ｄの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４Ｂで出発し、中間体１３Ａを代わりに用いて製造された：（０.２３ｇ、０.５２ミリモル、収率５４％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ジクロロメタン－ｄ$_{2}$）δ　８.３２－８.２３（ｍ，２Ｈ）、８.０７－８.０１（ｍ，１Ｈ）、４.０５（ｓ，３Ｈ）、２.７０－２.６０（ｍ，６Ｈ）、２.３２－２.２４（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３３０（Ｍ＋Ｈ）

【０２８７】

工程Ｃ．　実施例１３

表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体１３Ｂおよび（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（１７ｍｇ、０.０２９ミリモル、収率３２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.１６－７.９９（ｍ，３Ｈ）、７.６６－７.５５（ｍ，３Ｈ）、４.２４－４.１４（ｍ，２Ｈ）、２.３２－２.２２（ｍ，１Ｈ）、２.０３（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.５２（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.１９－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２７０

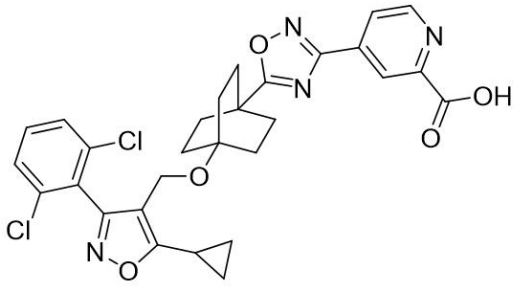
；ＭＳ（ＥＳＩ）５８２（Ｍ＋Ｈ）

【０２８８】

実施例１４

４－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸

【化１０８】

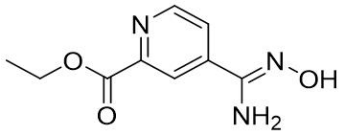


（１４）

【０２８９】

工程Ａ．　中間体１４Ａ．　エチル　（Ｚ）－４－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ピコリネートの製造

【化１０９】

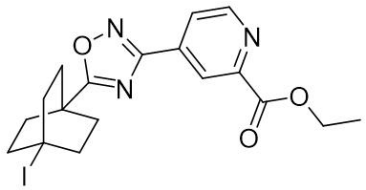


表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてエチル　４－シアノピコリネートを用いて製造された：（０.３０ｇ、１.４ミリモル、収率１００％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０.２３－１０.１６（ｍ，１Ｈ）、８.７７－８.６９（ｍ，１Ｈ）、８.３９－８.３０（ｍ，１Ｈ）、７.９２－７.８１（ｍ，１Ｈ）、６.２１－６.０９（ｍ，２Ｈ）、４.５２－４.２６（ｍ，２Ｈ）、１.３５（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１０（Ｍ＋Ｈ）

【０２９０】

工程Ｂ．　中間体１４Ｂ．　エチル　４－（５－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリネートの製造

【化１１０】



表記化合物は、中間体４Ｄの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４Ｂで出発し、中間体１４Ａを代わりに用いて製造された：（０.３４ｇ、０.７５ミリモル、収率７８％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ジクロロメタン－ｄ$_{2}$）δ　８.９２－８.８６（ｍ，１Ｈ）、８.７２－８.６７（ｍ，１Ｈ）、８.１５－８.０８（ｍ，１Ｈ）、４.５０（ｄ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、２.７１－２.５５（ｍ，６Ｈ）、２.２９－２.２０（ｍ，６Ｈ）、１.４８（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４５４（Ｍ＋Ｈ）

【０２９１】

工程Ｃ．　実施例１４

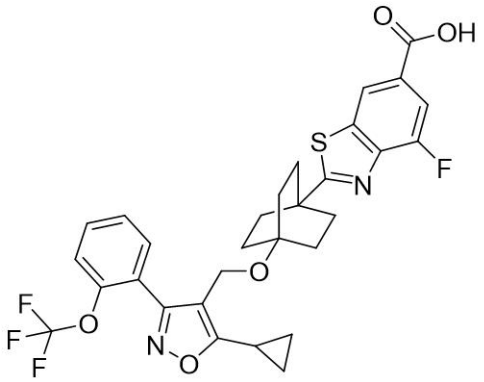
表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体１４Ｂおよび（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（６.８ｍｇ、０.０１２ミリモル、収率１３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.９１－８.８０（ｍ，１Ｈ）、８.５０－８.４１（ｍ，１Ｈ）、８.０８－７.９８（ｍ，１Ｈ）、７.６９－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.６１－７.５１（ｍ，１Ｈ）、４.１８（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２６（ｍ，１Ｈ）、２.０６－１.９８（ｍ，６Ｈ）、１.５６－１.４７（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０６（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１３０；ＭＳ（ＥＳＩ）５８２（Ｍ＋Ｈ）

【０２９２】

実施例１５

２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸

【化１１１】

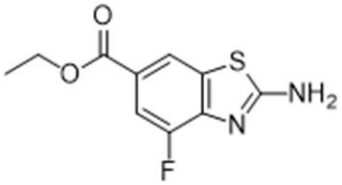


（１５）

【０２９３】

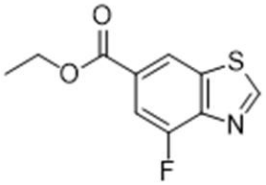
工程Ａ．　中間体１５Ａ．　エチル　２－アミノ－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボキシレートの製造

【化１１２】

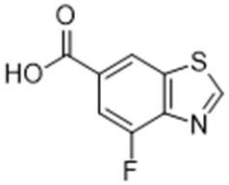


２００ｍＬのナシ型フラスコに、エチル　４－アミノ－３－フルオロベンゾエート（３.７ｇ、２０ミリモル）、チオシアン酸ナトリウム（６.５ｇ、８０ミリモル）および氷酢酸（２５ｍＬ）を添加した。該反応物を０℃に冷却した。この混合物に、氷酢酸（５ｍＬ）に溶かした臭素（１ｍＬ）を５分間にわたって加えた。該混合物を ３０℃で４８時間撹拌した。該反応物を冷却し、固体を吸引濾過で除去し、濾過ケーキをＤＣＭ（２ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。該濾液を濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、ｐＨが約９になるまで濃ＮＨ$_{4}$ＯＨ（約５ｍＬ）を加えた。懸濁液を２時間撹拌し、固形の生成物を真空濾過で集め、濾過ケーキを水（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。該生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（３.０ｇ、１２ミリモル、収率６２％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.３５－８.００（ｍ，２Ｈ）、７.５７（ｄｄ，Ｊ＝１１.４、１.５Ｈｚ，１Ｈ）、４.３０（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、１.３２（ｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２４１（Ｍ＋Ｈ）

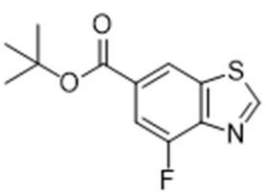
【０２９４】
工程Ｂ．　中間体１５Ｂ．　エチル　４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボキシレートの製造
【化１１３】



２５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体１５Ａ（１.５ｇ、６.２ミリモル）、ＴＨＦ（２０ｍＬ）を、つづいて亜硝酸イソアミル（２.５ｍＬ、１９ミリモル）を添加した。懸濁液をN_2下の還流温度で２時間撹拌し、室温に冷却し、１８時間撹拌した。溶媒を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.０ｇ、４.６ミリモル、収率７４％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.１７（ｄ，Ｊ＝０.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.５２（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.９１（ｄｄ，Ｊ＝１０.６、１.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.４６（ｄ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.４６（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２６（Ｍ＋Ｈ）
【０２９５】
工程Ｃ．　中間体１５Ｃ．　４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸の製造
【化１１４】



２５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体１５Ｂ（１.０ｇ、４.６ミリモル）、ＴＨＦ（２３ｍＬ）を、つづいて１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（２３ｍＬ、２３ミリモル）を添加した。該反応物を１８時間撹拌し、５％クエン酸（水溶液）（１００ｍＬ）で希釈した。懸濁液をＥｔＯＡｃ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物を真空下で乾燥させ、表記化合物（０.９０ｇ、４.６ミリモル、収率９９％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３.６２－１２.５０（ｂｒｓ，１Ｈ）、９.６２（ｓ，１Ｈ）、８.６８（ｄ，Ｊ＝１.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.８２（ｄｄ，Ｊ＝１１.３、１.４Ｈｚ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９８（Ｍ＋Ｈ）
【０２９６】
工程Ｄ．　中間体１５Ｄ．　tert－ブチル　４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボキシレートの製造
【化１１５】



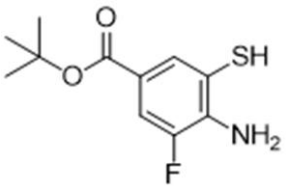
２５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体１５Ｃ（０.９０ｇ、４.６ミリモル）およびｔ－

ブタノール（１１ｍＬ）を添加した。該反応物に、ＴＨＦ（１１ｍＬ）に溶かしたtert－ブチル （Ｚ）－Ｎ,Ｎ’－ジイソプロピルカルバムイミデート（９.２ｇ、４６ミリモル）（Mathias, L.J.、Synthesis 1979, 1979, 561-576）を添加した。１８時間撹拌した後、該反応物を濾過し、該濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.７５ｇ、３.０ミリモル、収率６５％）を黄褐色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ９.１７－９.１２（ｍ，１Ｈ）、８.４７－８.４１（ｍ，１Ｈ）、７.８９－７.８１（ｍ，１Ｈ）、１.６６（ｓ，１１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５４（Ｍ＋Ｈ）

【０２９７】

工程Ｅ． 中間体１５Ｅ． tert－ブチル ４－アミノ－３－フルオロ－５－メルカプトベンゾエートの製造

【化１１６】

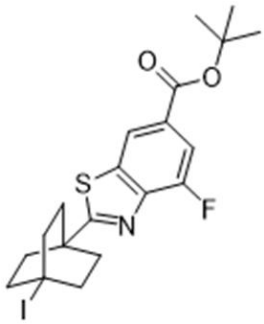


１００ｍＬのナシ型フラスコに、中間体１５Ｄ（０.７５ｇ、３.０ミリモル）、９５％ＥｔＯＨ（水溶液）（１０ｍＬ）およびヒドラジン水和物（６.４ｍＬ、１００ミリモル）を添加した。該反応物を２.５時間撹拌し、溶媒を濃縮し、該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.３８ｇ、１.５ミリモル、収率５２％）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.８８－７.８３（ｍ，１Ｈ）、７.６１－７.５５（ｍ，１Ｈ）、４.６７－４.５３（ｍ，２Ｈ）、３.１４－２.９５（ｍ，１Ｈ）、１.５９（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２４４（Ｍ＋Ｈ）

【０２９８】

工程Ｆ． 中間体１５Ｆ． tert－ブチル ４－フルオロ－２－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボキシレートの製造

【化１１７】



１００ｍＬのナシ型フラスコに、中間体１５Ｅ（０.３５ｇ、１.３ミリモル）、中間体４Ｂ（０.４６ｇ、１.５ミリモル）、ピリジン（０.３０ｍＬ、３.８ミリモル）およびＤＣＥ（８ｍＬ）を添加した。この混合物に、Ｔ３Ｐ（１.９ｍＬ、３.１ミリモル）（ＥｔＯＡｃ中５０ｗ／ｖ％溶液）を加え、該反応物を８０℃のN_2下で５時間撹拌した。溶媒を濃縮し、該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ

、表記化合物（０.１７ｇ、０.３５ミリモル、収率２８％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ジクロロメタン－ｄ$_{2}$）δ　８.３５（ｄ，Ｊ＝１.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.８４－７.７２（ｍ，１Ｈ）、２.７０－２.６２（ｍ，６Ｈ）、２.３０－２.２１（ｍ，６Ｈ）、１.６４（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４８８（Ｍ＋Ｈ）

【０２９９】

工程Ｇ．　実施例１５

工程１：２ドラムの圧力放出キャップを備えたバイアルに、中間体１５Ｆ（０.０３０ｇ、０.０６２ミリモル）、（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）メタノール（０.０５５ｇ、０.１９ミリモル）、トリフルオロメタンスルホン酸銀（０.１３ｇ、０.４９ミリモル）、および２,６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン（０.２８ｍＬ、１.２ミリモル）を添加した。該容器をＮ$_{2}$でフラッシュ処理に付し、栓をし、８０℃で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈し、濾過して濾液を濃縮した。残渣をＳｉＯ$_{2}$のプラグを介して濾過し、まずヘキサンで、次にＥｔＯＡｃで溶出し、粗生成物を集めた。濾液を濃縮し、該粗残渣を次の工程において適用した。

【０３００】

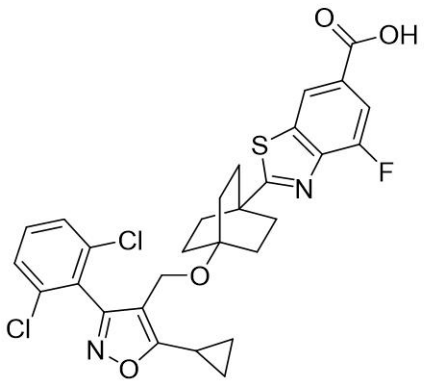
工程２：上記した工程１の生成物をＫＯＨ（５ｍＬ）（ＭｅＯＨ中２Ｍ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）に溶かして撹拌した。２時間後、該反応物を５％クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：２０分間にわたって３０－７０％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.４ｍｇ、２.３マイクロモル、収率４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.４４－８.３１（ｍ，１Ｈ）、７.７７－７.６１（ｍ，３Ｈ）、７.５７（ｂｒｔ，Ｊ＝６.７Ｈｚ，２Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、２.３１－２.２７（ｍ，１Ｈ）、２.０７（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.６８（ｂｒｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，６Ｈ）、１.１７－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２１０；ＭＳ（ＥＳＩ）６０３（Ｍ＋Ｈ）

【０３０１】

実施例１６

２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸

【化１１８】

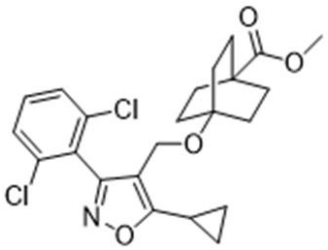


（１６）

【０３０２】

工程Ａ．　中間体１６Ａ．　メチル　４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化１１９】

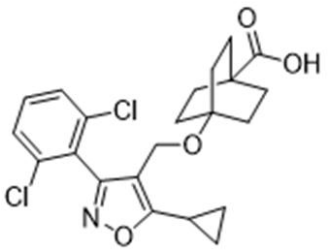


２５ｍＬの丸底フラスコに、中間体４Ａ（２８０ｍｇ、０.９７ミリモル）、（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを、つづいて２,６－ジ－tert－ブチルピリジン（２.６ｍＬ、１２ミリモル）、およびトリフルオロメタンスルホン酸銀（２.０ｍｇ、７.７ミリモル）を添加した。該反応物を８０℃で４時間撹拌し、室温に冷却し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０ｍＬ；１：１）で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させて表記化合物（２５０ｍｇ、０.５６ミリモル、収率５８％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.４６－７.３９（ｍ，２Ｈ）、７.３８－７.３２（ｍ，１Ｈ）、４.１８（ｓ，２Ｈ）、３.６３（ｓ，３Ｈ）、２.１８－２.０８（ｍ，１Ｈ）、１.９１－１.７８（ｍ，６Ｈ）、１.５５－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.３０－１.２２（ｍ，２Ｈ）、１.１５－１.０７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４５１（Ｍ＋Ｈ）

【０３０３】

工程Ｂ．　中間体１６Ｂ．　４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化１２０】



１００ｍＬのナシ型フラスコに、中間体１６Ａ（１５０ｍｇ、０.２２ミリモル）、１ＭＮａＯＨ（水溶液）（２.２ｍＬ、２.２ミリモル）、およびＴＨＦ（２ｍＬ）を添加した。該反応物を４０℃で１８時間撹拌し、その後で該反応物を冷却し、５％クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（１１０ｍｇ、０.１９ミリモル、収率８７％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－$ｄ_4$）δ　７.５７－７.４６（ｍ，３Ｈ）、４.８６（ｓ，２Ｈ）、２.２８－２.１９（ｍ，１Ｈ）、１.８７－１.７９（ｍ，６Ｈ）、１.５１－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１４（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３７（Ｍ＋Ｈ）

【０３０４】

工程Ｃ．　実施例１６

　工程１：１００ｍＬのナシ型フラスコに、中間体１６Ｂ（１１０ｍｇ、０.１９ミリモル）、中間体１５Ｅ（１００ｍｇ、０.４２ミリモル）、ピリジン（０.０４６ｍＬ、０.５７ミリモル）およびＤＣＥ（２ｍＬ）を添加した。この混合物に、Ｔ３Ｐ（０.２８ｍＬ、０.４７ミリモル）（ＥｔＯＡｃ中５０ｗ／ｖ％溶液）を加え、該反応物を８０℃のN_2下で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、溶媒を濃縮し、該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＤＣＭ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～１０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮した。残渣を特徴付けることなく次の工程に適用した。

【０３０５】

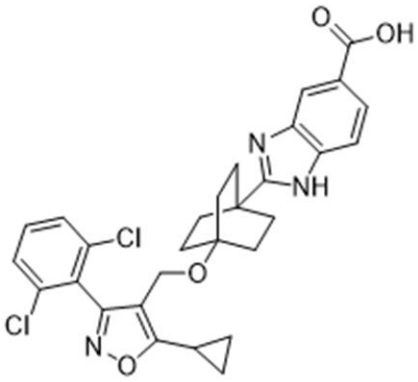
　上記した工程１の生成物をＫＯＨ（５ｍＬ）（ＭｅＯＨ中２Ｍ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）に溶かして撹拌した。１.５時間後、該反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＭｅＯＨをロータリーエバポレーターで共沸混合物によって除去した。得られた水層を５％クエン酸（水溶液）で酸性にし、水相をＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：２２分間にわたって２４－６４％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３７ｍｇ、０.０６２ミリモル、収率３３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.５５－８.５０（ｍ，１Ｈ）、７.７８－７.７３（ｍ，１Ｈ）、７.６７－７.６２（ｍ，２Ｈ）、７.６２－７.５６（ｍ，１Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２８（ｍ，１Ｈ）、２.０７－１.９８（ｍ，６Ｈ）、１.５７－１.４９（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１２－１.０６（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝３６；ＭＳ（ＥＳＩ）５８８（Ｍ＋Ｈ）

【０３０６】

実施例１７

２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【化１２１】

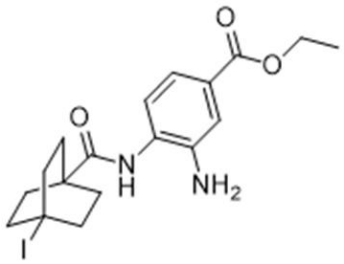


（１７）

【０３０７】

工程Ａ．　中間体１７Ａ．　エチル　３－アミノ－４－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）ベンゾエートの製造

【化１２２】

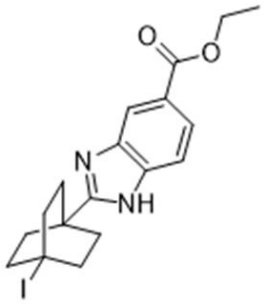


２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、中間体４Ｂ（０.３０ｇ、１.１ミリモル）、エチル ３,４－ジアミノベンゾエート（０.２９ｇ、１.６ミリモル）、ＤＭＡＰ（０.２６ｇ、２.１ミリモル）を、つづいてＤＭＦ（５ｍＬ）を添加した。この混合物に、ＥＤＣ（０.４１ｇ、２.１ミリモル）を加え、該バイアルに栓をし、１８時間撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物 （０.１７ｇ、０.３８ミリモル、収率３６％）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ ７.７３－７.６８（ｍ，１Ｈ）、７.６８－７.６３（ｍ，１Ｈ）、６.８７－６.７７（ｍ，１Ｈ）、４.３７－４.２５（ｍ，２Ｈ）、２.６０－２.５１（ｍ，６Ｈ）、２.１３－２.０５（ｍ，６Ｈ）、１.４２－１.３２（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４４３（Ｍ＋Ｈ）

【０３０８】

工程Ｂ． 中間体１７Ｂ． エチル ２－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートの製造

【化１２３】



１００ｍＬの丸底フラスコに、中間体１７Ａ（０.１７ｇ、０.３８ミリモル）、および氷酢酸（８ｍＬ）を添加した。該反応物をN_2下の１１５℃で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、溶媒を濃縮させて、該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.１６ｇ、０.３８ミリモル、収率９８％）を黄褐色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ ８.３４－８.１１（ｍ，１Ｈ）、７.９４－７.８７（ｍ，１Ｈ）、７.６６－７.４３（ｍ，１Ｈ）、４.４２－４.３６（ｍ，２Ｈ）、２.６８－２.５８（ｍ，６Ｈ）、２.１９（ｂｒｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，６Ｈ）、１.４１（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２５（Ｍ＋Ｈ）

【０３０９】

工程Ｃ． 実施例１７

表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体１

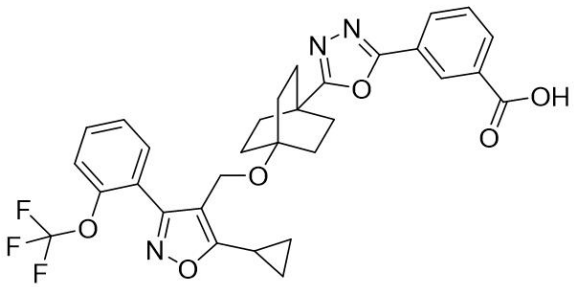
７Ｂおよび（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（２４ｍｇ、０.０４３ミリモル、収率３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.１７－７.９５（ｍ，１Ｈ）、７.８２－７.７１（ｍ，１Ｈ）、７.６４（ｓ，２Ｈ）、７.６２－７.５６（ｍ，１Ｈ）、７.５５－７.４１（ｍ，１Ｈ）、４.２３－４.１６（ｍ，２Ｈ）、２.３５－２.２７（ｍ，１Ｈ）、２.００－１.９２（ｍ，６Ｈ）、１.５４－１.４４（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１２－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２７００；ＭＳ（ＥＳＩ）５５３（Ｍ＋Ｈ）

【０３１０】

実施例１８

３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,３,４－オキサジアゾール－２－イル）安息香酸

【化１２４】

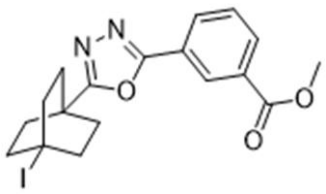


（１８）

【０３１１】

工程Ａ．　中間体１８Ａ．　メチル　３－（５－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,３,４－オキサジアゾール－２－イル）ベンゾエートの製造

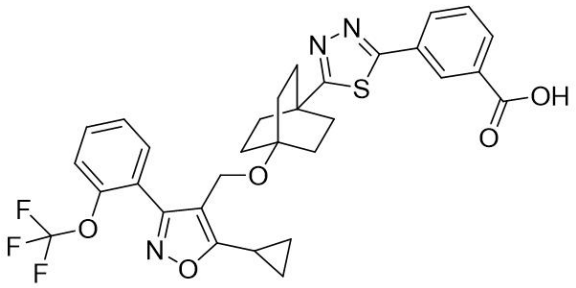
【化１２５】



中間体４Ｂ（０.２４ｇ、０.８４ミリモル）、メチル　３－（ヒドラジンカルボニル）ベンゾエート（０.１６ｇ、０.８４ミリモル）（Bradner, J.E.ら、ＷＯ　２０１４／０７１２４７）およびＤＩＥＡ（０.４４ｍＬ、２.５ミリモル）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中混合物に、ＴＢＴＵ（０.３０ｇ、０.９２ミリモル）を加えた。２時間撹拌した後、ＤＩＥＡ（０.２９ｍＬ、１.７ミリモル）を、つづいてｐ－トルエンスルホニルクロリド（０.４８ｇ、２.５ミリモル）を連続して添加し、得られた反応混合物をＮ$_{2}$下で撹拌した。１８時間後、該混合物を１Ｍ　Ｋ$_{2}$ＨＰＯ$_{4}$（水溶液）（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０６３ｇ、０.１４ミリモル、収率１７％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ジクロロメタン－ｄ$_{2}$）δ　８.６９－８.６０（ｍ，１Ｈ）、８.３１－８.１９（ｍ，２Ｈ）、７.６９－７.６０（ｍ，１Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）、２.７０－２.６１（ｍ，６Ｈ）、２.２４（ｂｒｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３９（Ｍ＋Ｈ）

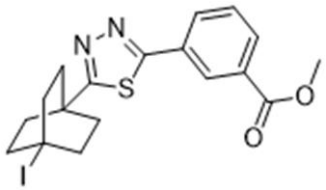
【０３１２】
工程Ｂ．　実施例１８
表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体１８Ａおよび（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（１９ｍｇ、０.０３３ミリモル、収率４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.４８－８.４２（ｍ，１Ｈ）、８.１９－８.１１（ｍ，２Ｈ）、７.７３－７.６６（ｍ，２Ｈ）、７.６６－７.６１（ｍ，１Ｈ）、７.６０－７.５２（ｍ，２Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０８－１.９９（ｍ，６Ｈ）、１.６９－１.５９（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１１００；ＭＳ（ＥＳＩ）５９６（Ｍ＋Ｈ）

【０３１３】
実施例１９
３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,３,４－チアジアゾール－２－イル）安息香酸
【化１２６】



(１９)

【０３１４】
工程Ａ．　中間体１９Ａ．　メチル　３－（５－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,３,４－チアジアゾール－２－イル）ベンゾエートの製造
【化１２７】



工程１：中間体４Ｂ（０.２４ｇ、０.８４ミリモル）、メチル　３－（ヒドラジンカルボニル）ベンゾエート（０.１６ｇ、０.８４ミリモル）（Bradner, J.E.ら、ＷＯ　２０１４／０７１２４７）、ＴＥＡ（０.１８ｍＬ、１.３ミリモル）およびＨＯＢＴ（０.０３９ｇ、０.２５ミリモル）のＤＭＦ（６ｍＬ）中混合物に、ＥＤＣ（０.２４ｇ、１.３ミリモル）を加え、得られた混合物を撹拌した。２時間後、該反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を真空下で乾燥させ、精製することなく次の工程に適用した。

【０３１５】
工程２：工程１の生成物をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶かし、五硫化二リン（０.４８ｇ、２.２ミリモル）を添加し、該反応物を５０℃で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、濾過して濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～６０％Ｂ；

流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（６０ｍｇ、０.１３ミリモル、収率１６％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ジクロロメタン－ｄ$_{2}$）δ　８.４１（ｔ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.０５（ｔｄ，Ｊ＝７.９、１.４Ｈｚ，２Ｈ）、７.４８（ｔ，Ｊ＝７.８Ｈｚ，１Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、２.５８－２.５０（ｍ，６Ｈ）、２.１７－２.０５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４５５（Ｍ＋Ｈ）

【０３１６】

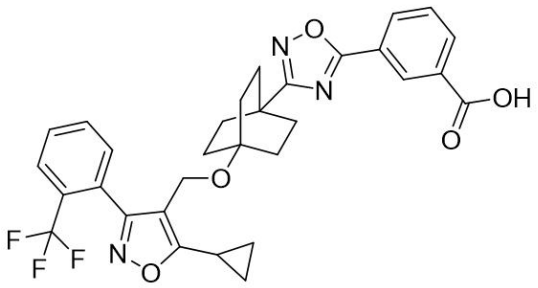
工程Ｂ．　実施例１９

表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体１９Ａおよび（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（４.１ｍｇ、０.００６７ミリモル、収率１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.４０（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.０８（ｂｒｔ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，２Ｈ）、７.７１－７.６０（ｍ，３Ｈ）、７.５６（ｂｒｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、２.３１－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０８－１.９９（ｍ，６Ｈ）、１.７１－１.５９（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１７００；ＭＳ（ＥＳＩ）６１２（Ｍ＋Ｈ）

実施例２０

３－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）安息香酸

【化１２８】

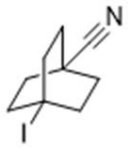


（２０）

【０３１７】

工程Ａ．　中間体２０Ａ．　４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボニトリルの製造

【化１２９】



【０３１８】

工程１：２５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体４Ｂ（０.５６ｇ、２.０ミリモル）、ＴＨＦ（２０ｍＬ）およびＴＥＡ（０.４２ｍＬ、３.０ミリモル）を添加した。該混合物を－３０℃に冷却し、次にクロロギ酸エチル（０.２３ｍＬ、２.４ミリモル）を滴下して加えた。該混合物を－３０℃で１時間撹拌した。該反応物を濾過し、フラスコと濾過ケーキの両方をさらなる量の氷冷したＴＨＦ（１５ｍＬ）で洗浄し、該反応物を－２０℃に冷却した。

【０３１９】

工程２：上記にて生成した混合物を－２０℃に冷却し、アンモニアガスを該混合物に１

０分間にわたって分散させた。この温度で４０分間撹拌した後、溶媒を濃縮し、該残渣を精製または特徴付けを行うことなく次の工程に適用した。

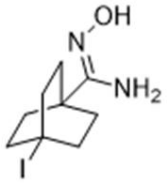
【０３２０】

工程３：上記工程からの残渣をＴＨＦ（１２ｍＬ）に溶かし、ピリジン（０.５３ｍＬ、６.６ミリモル）を添加し、該混合物を０℃に冷却した。この混合物に、トリフルオロ酢酸無水物（０.５７ｍＬ、４.０ミリモル）を加え、該反応物をこの温度で２時間撹拌した。この混合物に、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）および１Ｍ　K_2HPO_4（水溶液）（５ｍＬ）を加え、３０分間撹拌した。該混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.３７ｇ、１.４ミリモル、収率７１％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　２.５６－２.４６（ｍ，６Ｈ）、２.１４－２.０４（ｍ，６Ｈ）

【０３２１】

工程Ｂ．　中間体２０Ｂ．　（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシ－４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシイミダミドの製造

【化１３０】

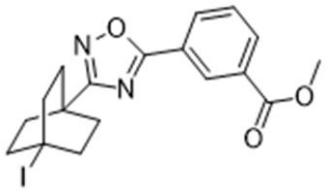


１００ｍＬのナシ型フラスコに、中間体２０Ａ（０.３７ｇ、１.４ミリモル）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（０.４９ｇ、７.１ミリモル）、ＭｅＯＨ（１４ｍＬ）、およびＴＥＡ（０.９９ｍＬ、７.１ミリモル）を添加した。該反応物を還流温度で１８時間撹拌した。該反応物を冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させ、表記化合物（０.４０ｇ、１.４ミリモル、収率９６％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.２６－７.１４（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.５５－４.３３（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.５１（ｂｒｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，６Ｈ）、１.９３－１.８５（ｍ，６Ｈ）

【０３２２】

工程Ｃ．　中間体２０Ｃ．　メチル　３－（３－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ベンゾエートの製造

【化１３１】



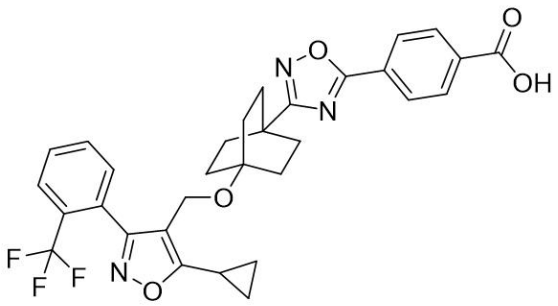
【０３２３】

工程１：１００ｍＬのナシ型フラスコに、３－（メトキシカルボニル）安息香酸（０.１４ｇ、０.７５ミリモル）およびＤＣＭ（４ｍＬ）を添加した。この混合物に、ＣＤＩ（０.１３ｇ、０.８２ミリモル）を一度に加え、その時に気体の発生が観察された。該反応物を３０分間撹拌し、中間体２０Ｂ（０.２０ｇ、０.６８ミリモル）を添加し、該反応物をN_2下で撹拌した。

【０３２４】
工程２：溶媒を濃縮し、残渣をトルエン（５ｍＬ）に溶かし、還流温度で撹拌した。２時間後、反応物を冷却し、溶媒を濃縮させ、該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.２５ｇ、０.５７ミリモル、収率８４％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.８０－８.７５（ｍ，１Ｈ）、８.３３－８.２４（ｍ，２Ｈ）、７.６７－７.６０（ｍ，１Ｈ）、４.００（ｓ，３Ｈ）、２.６７－２.５８（ｍ，６Ｈ）、２.２３－２.１３（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３９（Ｍ＋Ｈ）

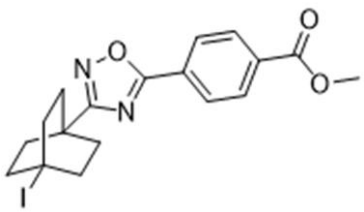
【０３２５】
工程Ｄ．　実施例２０
表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体２０Ｃおよび（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（２７ｍｇ、０.０４７、収率４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.５９－８.５４（ｍ，１Ｈ）、８.２９－８.２５（ｍ，１Ｈ）、８.２４－８.２０（ｍ，１Ｈ）、７.９３－７.８８（ｍ，１Ｈ）、７.８５－７.８０（ｍ，１Ｈ）、７.７９－７.７２（ｍ，２Ｈ）、７.５９－７.５３（ｍ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.２１（ｍ，１Ｈ）、２.０４－１.９１（ｍ，６Ｈ）、１.６４－１.５１（ｍ，６Ｈ）、１.１５（ｂｒｄ，Ｊ＝２.３Ｈｚ，２Ｈ）、１.１０－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝５１０；ＭＳ（ＥＳＩ）５８０（Ｍ＋Ｈ）

【０３２６】
実施例２１
４－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）安息香酸
【化１３２】



（２１）

【０３２７】
工程Ａ．　中間体２１Ａ．　メチル　４－（３－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ベンゾエートの製造
【化１３３】



表記化合物は、中間体２０Ｃの合成について記載される方法に従って、中間体２０Ｂお

よび４－（メトキシカルボニル）安息香酸を反応させることによって製造された：（２４０ｍｇ、０.５５ミリモル、収率８１％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２５－８.１５（ｍ，４Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）、２.６８－２.５８（ｍ，６Ｈ）、２.２３－２.１３（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３９（Ｍ＋Ｈ）

【０３２８】

工程Ｂ．　実施例２１

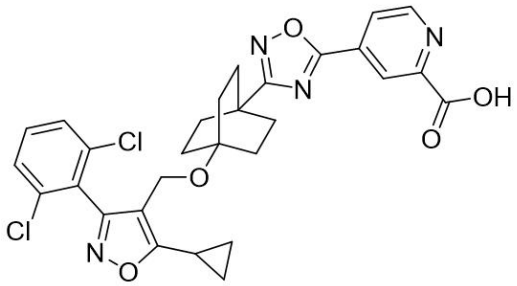
表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体２１Ａおよび（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（４１ｍｇ、０.０７０ミリモル、収率６０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.１３（ｓ，４Ｈ）、７.９３－７.８８（ｍ，１Ｈ）、７.８５－７.７９（ｍ，１Ｈ）、７.７９－７.７３（ｍ，１Ｈ）、７.５８－７.５３（ｍ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、２.３０－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０２－１.９３（ｍ，６Ｈ）、１.６２－１.５３（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝８８０；ＭＳ（ＥＳＩ）５８０（Ｍ＋Ｈ）

【０３２９】

実施例２２

４－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピコリン酸

【化１３４】

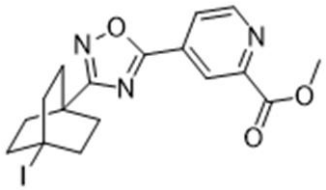


（２２）

【０３３０】

工程Ａ．　中間体２２Ａ．　メチル　４－（３－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピコリネートの製造

【化１３５】



表記化合物は、中間体２０Ｃの合成について記載される方法に従って、中間体２０Ｂおよび２－（メトキシカルボニル）イソニコチン酸を反応させることによって製造された：（０.２５ｇ、０.５７ミリモル、収率７６％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.３９－８.３１（ｍ，２Ｈ）、８.１２－８.０６（ｍ，１Ｈ）、４.０７（ｓ，３Ｈ）、２.６６－２.６０（ｍ，６Ｈ）、２.２２－２.１６（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４４０（Ｍ＋Ｈ）

【０３３１】

工程Ｂ．　実施例２２

表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体２

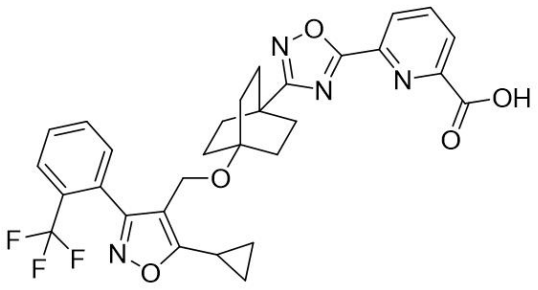
２Ａおよび（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（２.４ｍｇ、０.００４１ミリモル、収率４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.０２－８.９４（ｍ，１Ｈ）、８.５４－８.４５（ｍ，１Ｈ）、８.２３－８.１５（ｍ，１Ｈ）、７.６８－７.６２（ｍ，２Ｈ）、７.６１－７.５４（ｍ，１Ｈ）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２７（ｍ，１Ｈ）、１.９８－１.８８（ｍ，６Ｈ）、１.５６－１.４４（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０６（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２１０；ＭＳ（ＥＳＩ）５８２（Ｍ＋Ｈ）

【０３３２】

実施例２３

６－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピコリン酸

【化１３６】

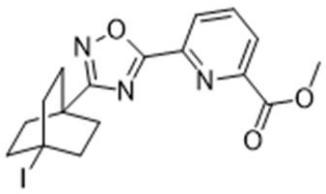


（２３）

【０３３３】

工程Ａ．　中間体２３Ａ．　メチル　６－（３－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）ピコリネートの製造

【化１３７】



表記化合物は、中間体２０Ｃの合成について記載される方法に従って、中間体２０Ｂおよび６－（メトキシカルボニル）ピコリン酸を反応させることによって製造された：（０.２４ｇ、０.５５ミリモル、収率７３％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.０３－８.９７（ｍ，１Ｈ）、８.８２－８.７６（ｍ，１Ｈ）、８.１８－８.１２（ｍ，１Ｈ）、４.１０（ｓ，３Ｈ）、２.６７－２.６０（ｍ，６Ｈ）、２.２２－２.１３（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４４０（Ｍ＋Ｈ）

【０３３４】

工程Ｂ．　実施例２３

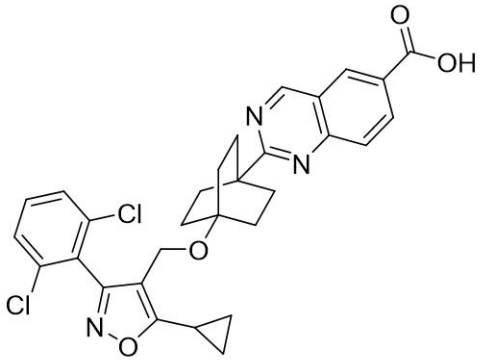
表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体２２Ａおよび（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（１２ｍｇ、０.０２０ミリモル、収率１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.３７－８.３１（ｍ，１Ｈ）、８.２９－８.１９（ｍ，２Ｈ）、７.９４－７.９０（ｍ，１Ｈ）、７.８６－７.８０（ｍ，１Ｈ）、７.８０－７.７４（ｍ，１Ｈ）、７.５９－７.５４（ｍ，１Ｈ）、４.１４（ｓ，２Ｈ）、２.３１－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０２－１.９０（ｍ，６Ｈ）、１.６１－１.５１（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.０８（

ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２８００；ＭＳ（ＥＳＩ）５８１（Ｍ＋Ｈ）

実施例２４

２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノゾリン－６－カルボン酸

【化１３８】

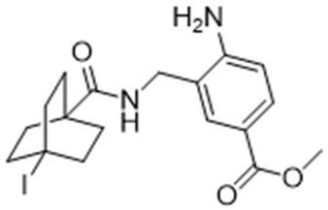


（２４）

【０３３５】

工程Ａ．　中間体２４Ａ．　メチル　４－アミノ－３－（（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）メチル）ベンゾエートの製造

【化１３９】

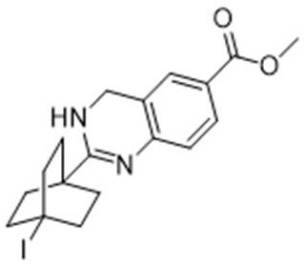


５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体４Ｂ（０.１９ｇ、０.６９ミリモル）、ＭｅＣＮ（７ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０.３１ｇ、０.８３ミリモル）を添加した。３０分間撹拌した後、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）に溶かしたメチル　４－アミノ－３－（アミノメチル）ベンゾエート・ジ塩酸塩（０.２６ｇ、０.６９ミリモル）（Pascal, R.ら、Eur. J. Org. Chem. 2000, 22, 3755-3761）およびＤＩＥＡ（０.４８ｍＬ、２.８ミリモル）を加え、該反応をN_2下で撹拌した。２時間後、溶媒を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.２９ｇ、０.６６ミリモル、収率９５％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ７.８１－７.７７（ｍ，１Ｈ）、７.７６－７.７３（ｍ，１Ｈ）、６.６３－６.５６（ｍ，１Ｈ）、５.８５－５.７３（ｍ，１Ｈ）、４.９４－４.８４（ｍ，２Ｈ）、３.８７（ｓ，３Ｈ）、２.５３－２.４５（ｍ，６Ｈ）、１.９５－１.８６（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４４３（Ｍ＋Ｈ）

【０３３６】

工程Ｂ．　中間体２４Ｂ．　メチル　２－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－３,４－ジヒドロキノゾリン－６－カルボキシレートの製造

【化１４０】

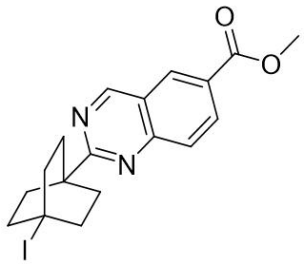


５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体２４Ａ（０.２９ｇ、０.６６ミリモル）および氷酢酸（７ｍＬ）を添加した。該混合物を還流温度で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、濃縮し、残渣をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶かし、１Ｍ K_2HPO_4（水溶液）（５０ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（０.２４ｇ、０.５７ミリモル、収率８６％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ ７.７９（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.６２（ｓ，１Ｈ）、６.９６（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.５４（ｓ，２Ｈ）、３.８７（ｓ，３Ｈ）、２.５７－２.５２（ｍ，６Ｈ）、１.９９（ｂｒｓ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２５（Ｍ＋Ｈ）

【０３３７】

工程Ｃ． 中間体２４Ｃ． メチル ２－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノゾリン－６－カルボキシレートの製造

【化１４１】



２５ｍＬの丸底フラスコに、中間体２４Ｂ（０.２４ｇ、０.５７ミリモル）、ＴＨＦ（６ｍＬ）、およびＤＤＱ（０.１３ｇ、０.５７ミリモル）を添加した。該反応物をN_2下にて２５分間撹拌し、その後で該反応物を１Ｍ K_2HPO_4（水溶液）（７５ｍＬ）中に分配し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.１７ｇ、０.４０ミリモル、収率７１％）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ９.４４－９.４２（ｍ，１Ｈ）、８.６９－８.６３（ｍ，１Ｈ）、８.５１－８.４３（ｍ，１Ｈ）、８.０５－７.９８（ｍ，１Ｈ）、４.０３（ｓ，３Ｈ）、２.７２－２.６４（ｍ，６Ｈ）、２.３４－２.２４（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２３（Ｍ＋Ｈ）

【０３３８】

工程Ｄ． 実施例２４

表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体２４Ｃおよび（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（４１ｍｇ、０.０７２ミリモル、収率６０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ９.６４（ｓ，１Ｈ）、８.７１－８.６５（ｍ，１Ｈ）、８.４４－８.３４（ｍ，１Ｈ）、７.９６－７.９１（

ｍ，１Ｈ）、７.６４（ｓ，２Ｈ）、７.６１－７.５７（ｍ，１Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２７（ｍ，１Ｈ）、２.０７－１.９９（ｍ，６Ｈ）、１.５６－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２５０；ＭＳ（ＥＳＩ）５６５（Ｍ＋Ｈ）

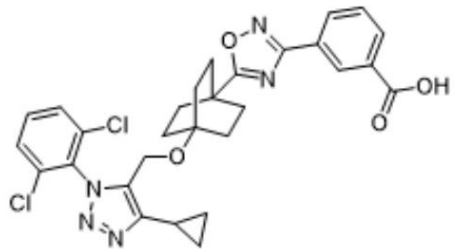
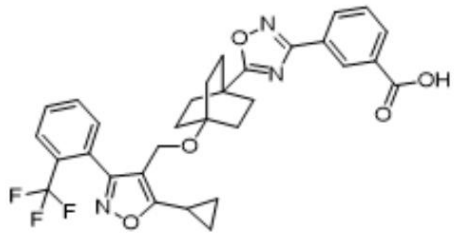
【０３３９】

表１に列挙される以下の実施例は、適切な出発材料、試薬および条件を用い、本明細書の他のいずれかに記載の方法に従って製造された。

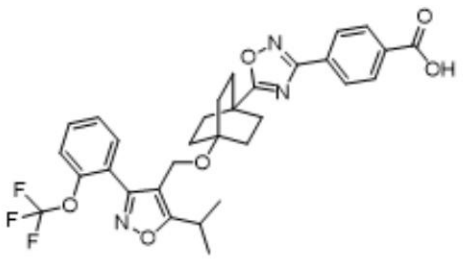
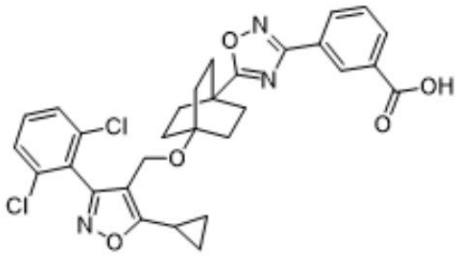
【０３４０】

表１

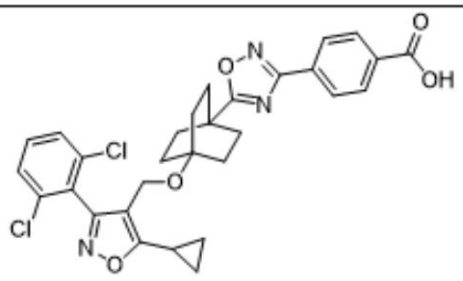
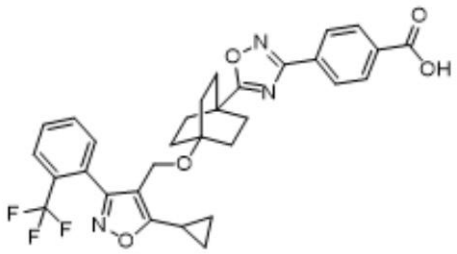
【表３】

Ex. No.	構造＆名称	^{1}H NMR, FXR EC_{50} & MS (ESI)	方法
5	 3-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 6H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.02 (s, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 71. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4
25	 3-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52-8.48 (m, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.01 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.56 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.18-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 300. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 1

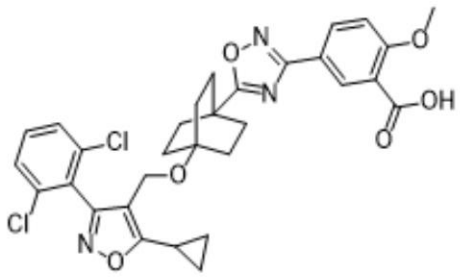
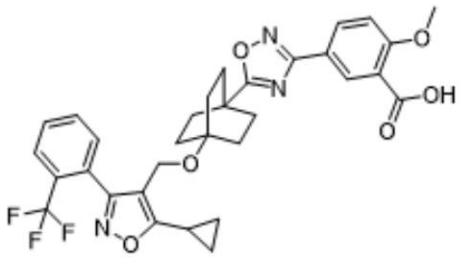
【表４】

26	 4-(5-(4-((5-イソプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-7.99 (m, 4H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.32 (br d, *J*=6.9 Hz, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 980. MS (ESI) 598 (M+H).	Ex. 1
27	 3-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46-7.94 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.00 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.06 (br s, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 26. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 1

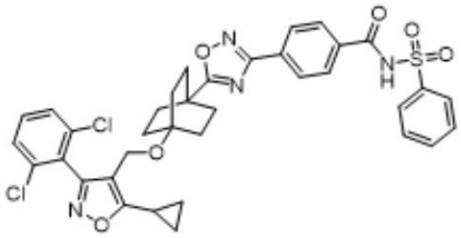
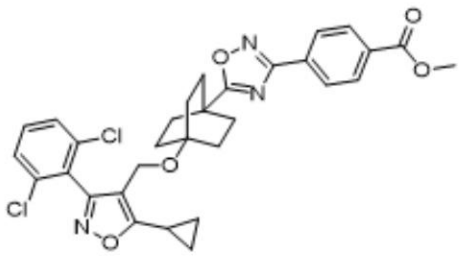
【表５】

28	 4-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.18-8.09 (m, 4H), 7.59-7.48 (m, 3H), 4.30-4.25 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 6H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.21-1.15 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 40. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 1
29	 4-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40-8.04 (m, 3H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.59 (br s, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 330. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 1

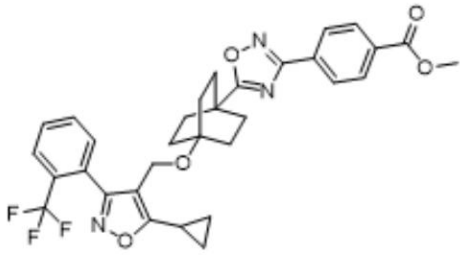
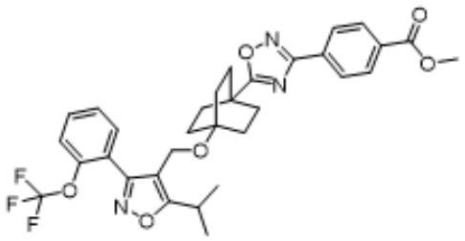
【表６】

30	 5-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.50 (br s, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 37. MS (ESI) 611 (M+H).	Ex. 4
31	 5-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24-8.19 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 370. MS (ESI) 610 (M+H).	Ex. 4

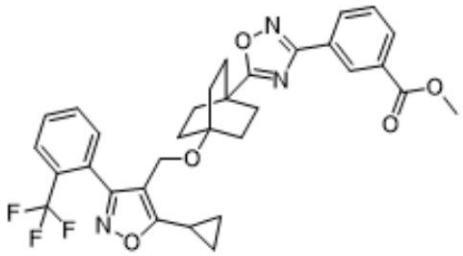
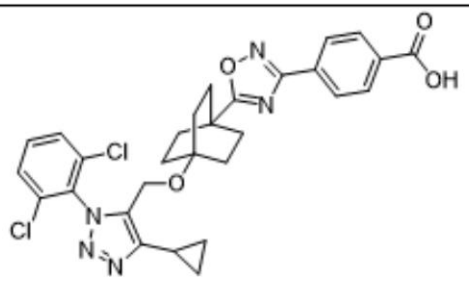
【表７】

32	 4-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(フェニルスルホニル)ベンズアミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04-8.00 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 4.21-4.13 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 300. MS (ESI) 720 (M+H).	Ex. 3
33	 メチル 4-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.06 (m, 4H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.98 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 170. MS (ESI) 595 (M+H).	Ex. 1

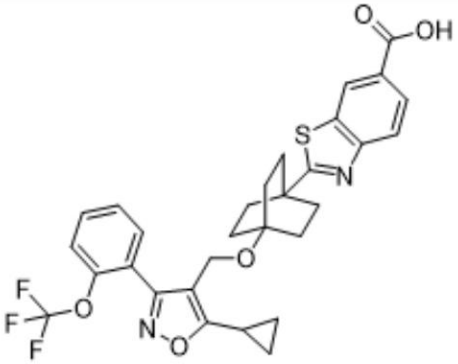
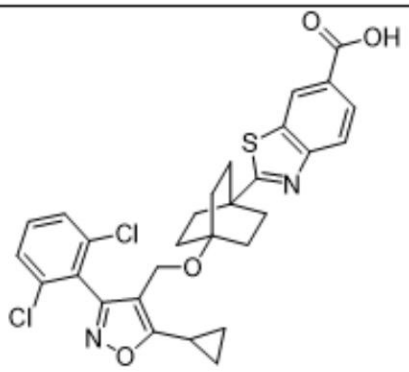
【表８】

34	 メチル　4-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 5100. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 1
35	 メチル　4-(5-(4-((5-イソプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.31 (d, *J*=7.0 Hz, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 2400. MS (ESI) 612 (M+H).	Ex. 1

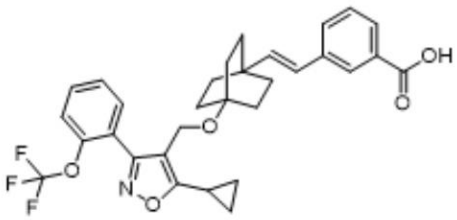
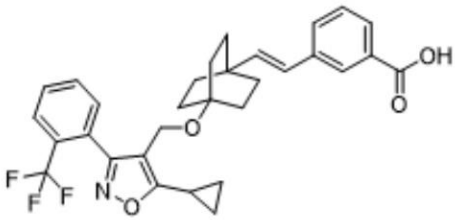
【表９】

36	 メチル　3-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54-8.48 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3500. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 1
37	 4-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76-7.92 (m, 4H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.47 (br s, 6H), 1.01 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 0.93 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 190. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4

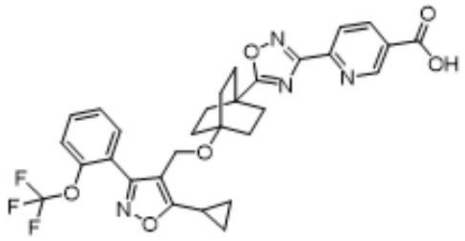
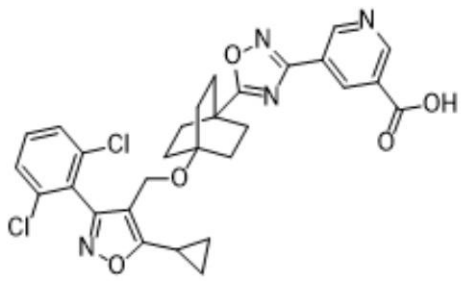
【表１０】

38	 2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74-8.61 (m, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.57 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.68 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 360. MS (ESI) 585 (M+H).	Ex. 6
39	 2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.99 (br d, *J*=11.3 Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.59 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 6H), 1.53 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 6

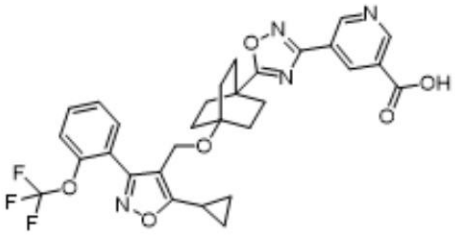
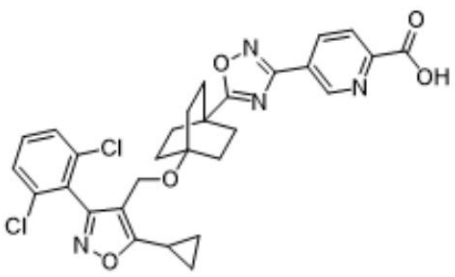
【表１１】

40	 (*E*)-3-(2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-7.83 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.50-7.31 (m, 1H), 6.43-6.21 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 6H), 1.61-1.52 (m, 6H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 554 (M+H).	Ex. 7
41	 (*E*)-3-(2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57-8.23 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.47-7.28 (m, 1H), 6.39-6.16 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 470. MS (ESI) 538 (M+H).	Ex. 7

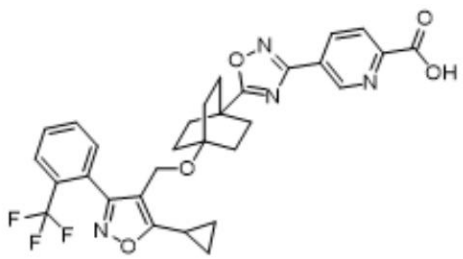
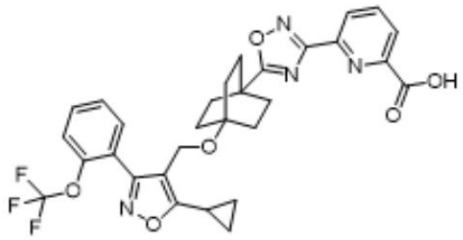
【表１２】

42	 6-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20-9.13 (m, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.27 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.70-1.57 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4
43	 5-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33-9.27 (m, 1H), 9.25-9.19 (m, 1H), 8.71-8.64 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 6H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 230. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 4

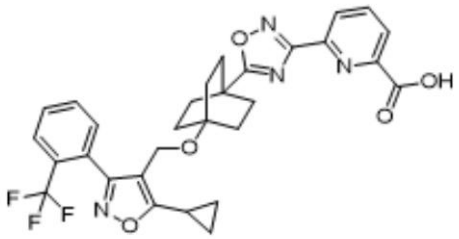
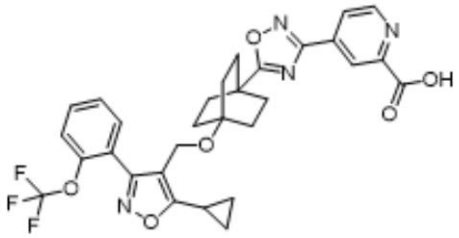
【表１３】

44	 5-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 6H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 870. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4
45	 5-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19-9.10 (m, 1H), 8.45-8.36 (m, 1H), 8.17-8.07 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 6H), 1.51 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 490. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 4

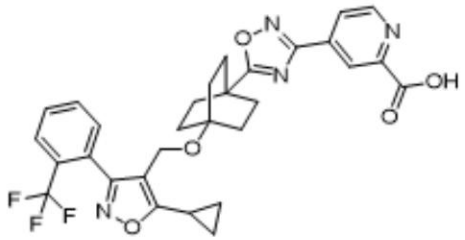
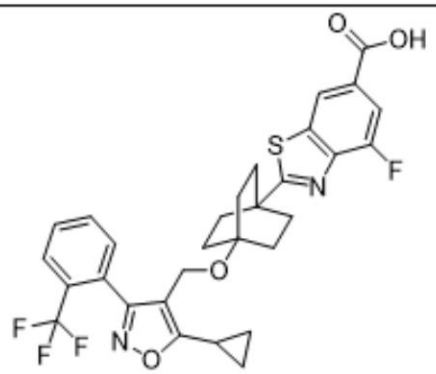
【表１４】

46	 5-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80-8.70 (m, 1H), 8.68-8.50 (m, 1H), 8.42-8.25 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.86-7.68 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 1H), 4.24-4.01 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H), 2.02 (br s, 6H), 1.56 (br s, 6H), 1.21-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2700. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4
47	 6-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.04 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 6H), 1.69-1.60 (m, 6H), 1.15 (br s, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 550. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4

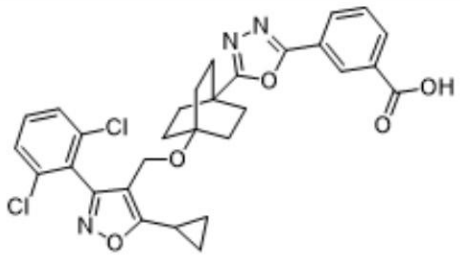
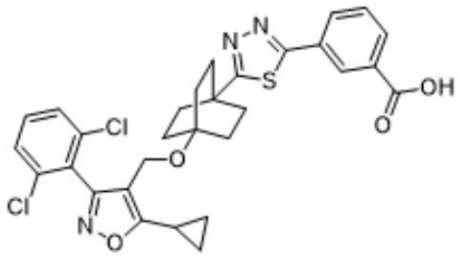
【表１５】

48	 6-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.07 (m, 3H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2100. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4
49	 4-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83-8.74 (m, 1H), 8.48-8.38 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 6H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1200. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4

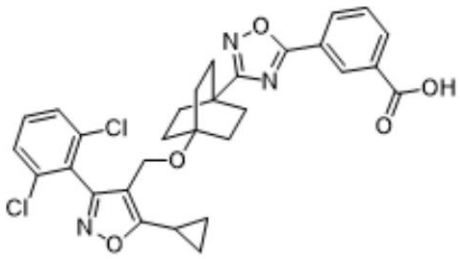
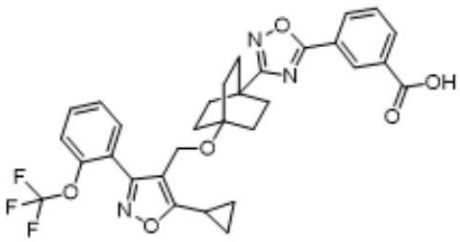
【表１６】

50	 4-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94-8.75 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.64-1.49 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2100. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4
51	 2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.57 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 500. MS (ESI) 587 (M+H).	Ex. 15

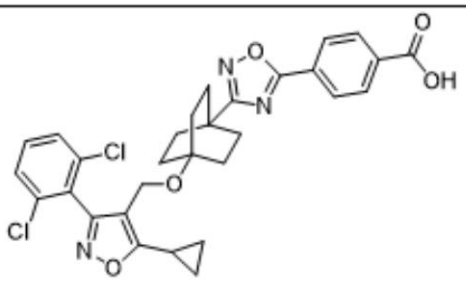
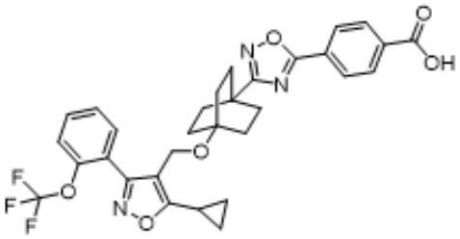
【表１７】

52	 3-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47-8.40 (m, 1H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.63 (s, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.55-1.44 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 170. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 18
53	 3-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43-8.37 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.60 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 6H), 1.60-1.46 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 19

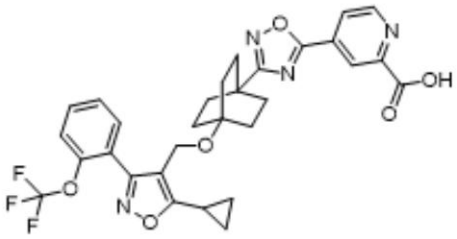
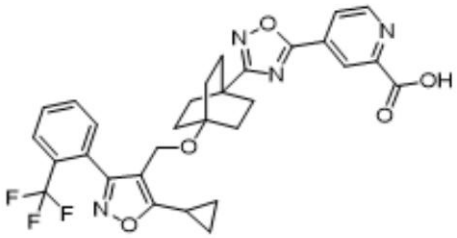
【表１８】

54	 3-(3-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.22 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 24. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 20
55	 3-(3-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.24 (br dd, *J*=20.0, 7.8 Hz, 2H), 7.78-7.63 (m, 3H), 7.58 (br t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 5H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 250. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 20

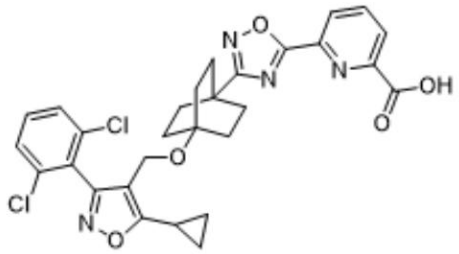
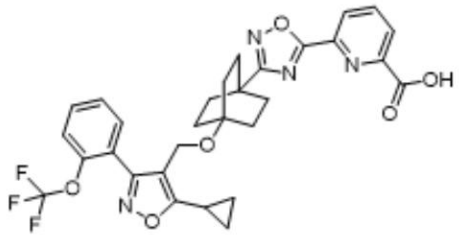
【表１９】

56	 4-(3-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (q, *J*=8.2 Hz, 4H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 75. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 20
57	 4-(3-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.08 (m, 4H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 650. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 20

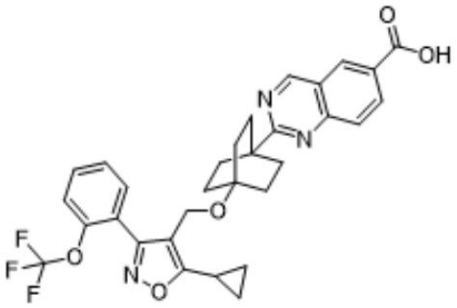
【表２０】

58	 4-(3-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70-8.45 (m, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 6H), 1.74-1.56 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4000. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 20
59	 4-(3-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01-8.94 (m, 1H), 8.52-8.47 (m, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.58 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3800. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 20

【表２１】

60	 6-(3-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40-8.17 (m, 3H), 7.69-7.50 (m, 3H), 4.22-4.12 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 20
61	 6-(3-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (br s, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.64 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 840. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 20

【表２２】

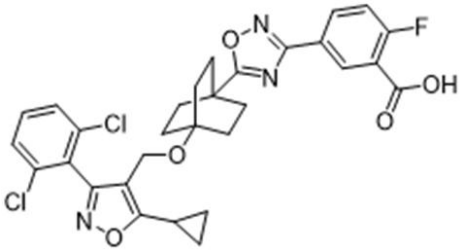
62	 2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)キナゾリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 6H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1300. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 24

【０３４１】

実施例６４

５－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ安息香酸

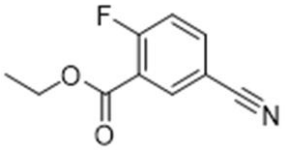
【化１４２】



【０３４２】

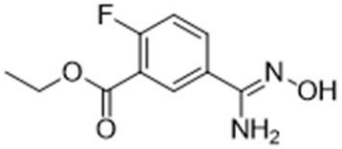
工程Ａ．　中間体６４Ａ．　エチル　５－シアノ－２－フルオロベンゾエートの製造

【化１４３】



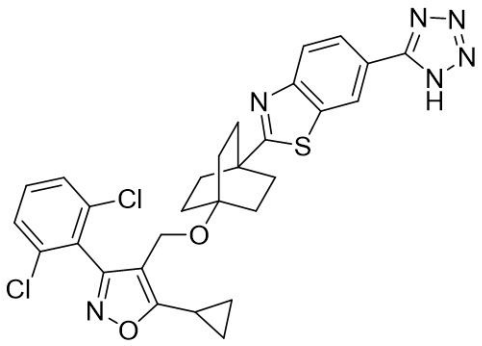
５－シアノ－２－フルオロ安息香酸（０.５０ｇ、３.０ミリモル）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中溶液に、塩化チオニル（０.５１ｍＬ、７.０ミリモル）を添加した。該混合物を６５℃で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、溶媒を濃縮させ、該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２５分間の勾配；０％Ｂ～２５％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.５０ｇ、２.６ミリモル、収率８５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２９（ｄｄ，Ｊ＝６.６、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.８２（ｄｄｄ，Ｊ＝８.６、４.３、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.３６－７.２１（ｍ，１Ｈ）、４.４４（ｑ，Ｊ＝７.

２Ｈｚ，２Ｈ）、１.４２（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９４（Ｍ＋Ｈ）
【０３４３】
工程Ｂ．　中間体６４Ｂ．　エチル　（Ｚ）－２－フルオロ－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエートの製造
【化１４４】



　表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体６４Ａを用いて製造された：（０.５１ｇ、２.３ミリモル、収率８８％、明黄色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.７７（ｓ，１Ｈ）、８.１９（ｄｄ，Ｊ＝７.２、２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.９２（ｄｄｄ，Ｊ＝８.７、４.５、２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.３６（ｄｄ，Ｊ＝１０.６、８.７Ｈｚ，１Ｈ）、５.９５（ｓ，２Ｈ）、４.３３（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、１.３２（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２７（Ｍ＋Ｈ）
【０３４４】
工程Ｃ．　実施例６４
　工程１：　中間体１６Ｂ（３３ｍｇ、０.０７６ミリモル）、中間体６４Ｂ（１７ｍｇ、０.０７６ミリモル）およびＢＯＰ（３７ｍｇ、０.０８３ミリモル）のＤＭＦ（０.１０ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（３２μＬ、０.２３ミリモル）を添加し、反応物をＮ$_{2}$下の８０℃で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、１０％塩化リチウム（水性）、水およびブラインで洗浄した。有機相を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗残渣は、さらに精製または特徴付けすることなく、次の工程において適用された。
【０３４５】
　工程２：上記した工程１の生成物を１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（１.５ｍＬ）およびＴＨＦ（１.５ｍＬ）に溶かし、室温で撹拌した。７時間後、該反応物を５％クエン酸（水溶液）で酸性にし、水相をＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　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：２０分間にわたって２８－６８％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１５ｍｇ、０.０２３ミリモル、収率３０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.４８－８.２０（ｍ，１Ｈ）、８.０３（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.６６－７.５９（ｍ，２Ｈ）、７.５９－７.５３（ｍ，１Ｈ）、７.４６（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.１６（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２１（ｍ，１Ｈ）、２.０４－１.９３（ｍ，６Ｈ）、１.５９－１.４０（ｍ，６Ｈ）、１.１３（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.０６（ｂｒｄ，Ｊ＝３.１Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１４０；ＭＳ（ＥＳＩ）５９８（Ｍ＋Ｈ）
【０３４６】
実施例６６
４－（（（４－（６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール

【化１４５】

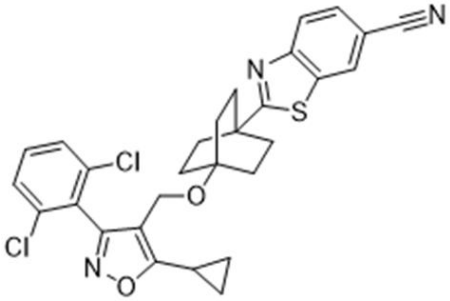


（６６）

【０３４７】

工程Ａ．　中間体６６Ａ．　２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボニトリルの製造

【化１４６】



表記化合物は、実施例１６の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体１６Ｂおよび４－アミノ－３－メルカプトベンゾニトリル（一般に、Chedekel, M.R.ら、Synth. Commun. 1980, 10, 167-173を参照のこと）を反応させることによって製造された：（１７ｍｇ、０.０３１ミリモル、収率３０％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２１－８.１２（ｍ，１Ｈ）、８.００（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.６９（ｄｄ，Ｊ＝８.４、１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.４６－７.４１（ｍ，２Ｈ）、７.３７－７.３１（ｍ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、２.３２－１.９５（ｍ，７Ｈ）、１.６９－１.６１（ｍ，６Ｈ）、１.２９－１.２０（ｍ，２Ｈ）、１.１６－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５５０（Ｍ＋Ｈ）

【０３４８】

工程Ｂ．　実施例６６

中間体６６Ａ（１７ｍｇ、０.０３１ミリモル）、アジ化ナトリウム（１２ｍｇ、０.１８ミリモル）および塩化アンモニウム（９.８ｍｇ、０.１８ミリモル）のＮＭＰ（０.２１ｍＬ）中溶液を１２０℃で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：フェノメネックス・ルナ・アキシア（Phenomenex Luna AXIA）　５μ　Ｃ１８　２１.２ｘ１００ｍｍ；移動相Ｂ：９０：１０　ＭｅＯＨ：H_2O＋０.１％ＴＦＡ；移動相Ａ＝１０：９０　ＭｅＯＨ：H_2O＋０.１％ＴＦＡ；勾配：１０分間にわたって１０～１００％Ｂとし、ついで１００％Ｂで５分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１１ｍｇ、０.０１９ミリモル、収率６１％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.７５（ｓ，１Ｈ）、８.１４－８.０３（ｍ，２Ｈ）、７.６５（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.６３（ｓ，１Ｈ）、７.６０－７.５５（ｍ，１Ｈ）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.２６

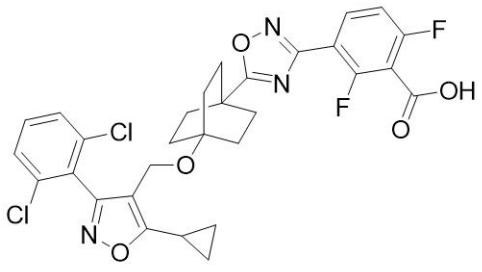
（ｍ，１Ｈ）、２.０５－１.９８（ｍ，６Ｈ）、１.５６－１.４９（ｍ，６Ｈ）、１.１４（ｄｔ，Ｊ＝８.３、３.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.１０－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝３９０；ＭＳ（ＥＳＩ）５９３（Ｍ＋Ｈ）

【０３４９】

実施例６８

３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２,６－ジフルオロ安息香酸

【化１４７】

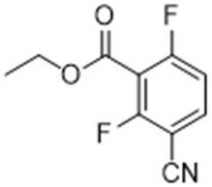


（６８）

【０３５０】

工程Ａ．　中間体６８Ａ．　エチル　３－シアノ－２,６－ジフルオロベンゾエートの製造

【化１４８】

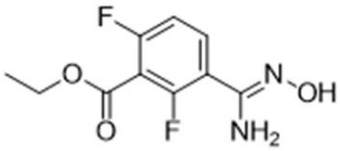


表記化合物は、中間体６４Ａの合成について記載される方法に従って、出発材料として３－シアノ－２,６－ジフルオロ安息香酸を用いて製造された：（０.４６ｇ、２.２ミリモル、収率７９％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.８９－７.６４（ｍ，１Ｈ）、７.１１（ｔｄ，Ｊ＝８.６、１.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.４７（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.４２（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１２（Ｍ＋Ｈ）

【０３５１】

工程Ｂ．　中間体６８Ｂ．　エチル　（Ｚ）－２,６－ジフルオロ－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエートの製造

【化１４９】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体６８Ａを用いて製造された：（０.２ｇ、０.８１ミリモル、収率３８％、明黄色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.７１（ｓ，１Ｈ）、７.６８（ｔｄ，Ｊ＝８.４、６.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.３１－７.１４（ｍ，１Ｈ）、５.９２（ｓ，２Ｈ）、４.３８（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.３１（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２４５（Ｍ＋Ｈ）

【０３５２】

工程Ｃ．　実施例６８

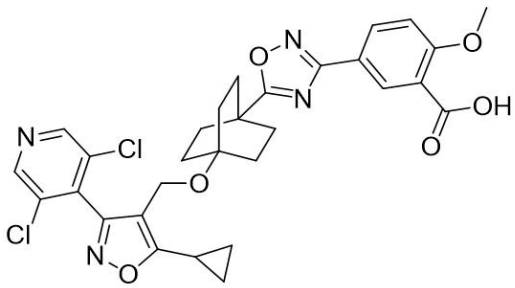
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６８Ｂおよび中間体１６Ｂを反応させることによって製造された：（２４ｍｇ、０.０３７ミリモル、収率４０％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１４.４２－１４.０５（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.１１（ｔｄ，Ｊ＝８.４、６.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.６５－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.５９－７.５２（ｍ，１Ｈ）、７.４１（ｔ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.１８（ｓ，２Ｈ）、２.３０（ｔｔ，Ｊ＝８.３、５.２Ｈｚ，１Ｈ）、２.０７－１.９２（ｍ，６Ｈ）、１.５９－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.１４（ｄｔ，Ｊ＝８.３、２.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.１１－１.０１（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２５０；ＭＳ（ＥＳＩ）６１６（Ｍ＋Ｈ）

【０３５３】

実施例６９

５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸

【化１５０】

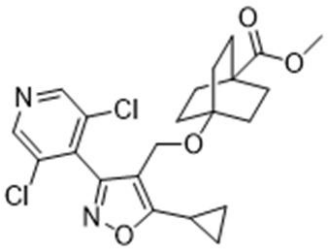


(６９)

【０３５４】

工程Ａ．　中間体６９Ａ．　メチル　４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化１５１】



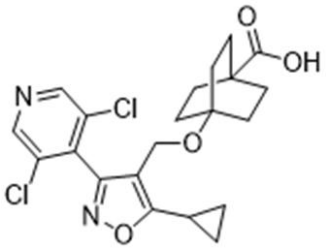
圧力放出キャップを装着した、２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、中間体４Ａ（０.４７ｇ、１.６ミリモル）、（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）メタノール（０.４５ｇ、１.６ミリモル）、トリフルオロメタンスルホン酸銀（０.４９ｇ、１.９ミリモル）、２,６－ジ－tert－ブチルピリジン（０.７０ｍＬ、３.２ミリモル）およびＤＣＥ（２ｍＬ）を添加した。該容器をN_2でフラッシュ処理に付し、栓をし、１００℃で１時間撹拌した。該反応物を冷却し、濾過して濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１９分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.２４ｇ、０.５２ミリモル、収率３３％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６１（ｓ，２Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、３.６２（ｓ，３Ｈ）、２.０８（ｔｔ，Ｊ＝８.５、５.０Ｈｚ，１Ｈ）、

１.８８－１.７７（ｍ，６Ｈ）、１.４８－１.４０（ｍ，６Ｈ）、１.２７－１.２１（ｍ，２Ｈ）、１.１６－１.０８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４５１（Ｍ＋Ｈ）

【０３５５】

工程Ｂ．　中間体６９Ｂ．　４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化１５２】

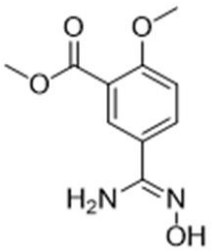


中間体６９Ａ（２４０ｍｇ、０.５２ミリモル）、１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（５.２ｍＬ、５.２ミリモル）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）およびＴＨＦ（１ｍＬ）中溶液を４０℃で１時間撹拌した。該反応物を冷却し、溶媒を濃縮し、残渣を水（７.５ｍＬ）で処理し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で酸性にした。沈殿物を濾過し、水でよく洗浄し、真空下で乾燥させて表記化合物（１８０ｍｇ、０.４１ミリモル、収率７８％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２.０１（ｓ，１Ｈ）、８.８１（ｓ，２Ｈ）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、２.２９（ｔｔ，Ｊ＝８.４、５.１Ｈｚ，１Ｈ）、１.７５－１.６２（ｍ，６Ｈ）、１.３７－１.２８（ｍ，６Ｈ）、１.１４（ｄｔ，Ｊ＝８.３、３.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.０９－１.０２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３７（Ｍ＋Ｈ）

【０３５６】

工程Ｃ．　中間体６９Ｃ．　メチル　（Ｚ）－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－２－メトキシベンゾエートの製造

【化１５３】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　５－シアノ－２－メトキシベンゾエートを用いて製造された：（０.１８ｇ、０.７８ミリモル、収率３０％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.５８－９.５２（ｍ，１Ｈ）、７.９９（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.８３（ｄｄ，Ｊ＝８.８、２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.１７（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、５.８２（ｓ，２Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、３.８０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２５（Ｍ＋Ｈ）

【０３５７】

工程Ｄ．　実施例６９

表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体６９Ｃを反応させることによって製造された：（４０ｍｇ、０.０６１ミリモル、収率６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、８.１３（ｄ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.０１（ｄｄ，Ｊ＝８.７、２.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.２５（ｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.８６（ｓ，３

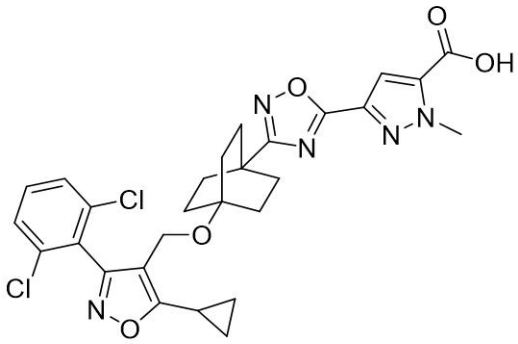
Ｈ）、２.３７－２.２５（ｍ，１Ｈ）、２.０２－１.９６（ｍ，６Ｈ）、１.５１－１.４０（ｍ，６Ｈ）、１.２６－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１３－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝５６；ＭＳ（ＥＳＩ）６１１（Ｍ＋Ｈ）

【０３５８】

実施例７０

３－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸

【化１５４】

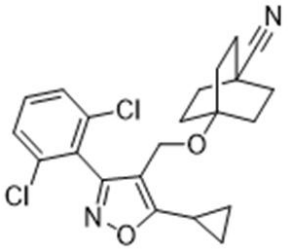


（７０）

【０３５９】

工程Ａ．　中間体７０Ａ．　４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボニトリルの製造

【化１５５】

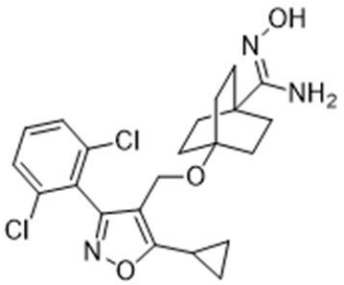


表記化合物は、中間体２０Ａの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体１６Ｂを用いて製造された：（５７ｍｇ、０.１４ミリモル、収率８３％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.６３－７.５９（ｍ，２Ｈ）、７.５８－７.５１（ｍ，１Ｈ）、４.１０（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.９１－１.８２（ｍ，６Ｈ）、１.４１－１.３２（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.０９（ｍ，２Ｈ）、１.０８－１.００（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４７０；ＭＳ（ＥＳＩ）４１７（Ｍ＋Ｈ）

【０３６０】

工程Ｂ．　中間体７０Ｂ．　（Ｚ）－４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－Ｎ’－ヒドロキシビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシイミダミドの製造

【化１５６】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体７０Ａを用いて製造された：（３２ｍｇ、０.０７１ミリモル、収率９２％、透明な油）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.４５－７.３８（ｍ，２Ｈ）、７.３７－７.２９（ｍ，１Ｈ）、４.４６（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.１７（ｓ，２Ｈ）、２.１６－２.０７（ｍ，１Ｈ）、１.８３－１.６９（ｍ，６Ｈ）、１.５４－１.４１（ｍ，６Ｈ）、１.２６－１.２１（ｍ，２Ｈ）、１.１３－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４５０（Ｍ＋Ｈ）

【０３６１】

工程Ｃ． 実施例７０

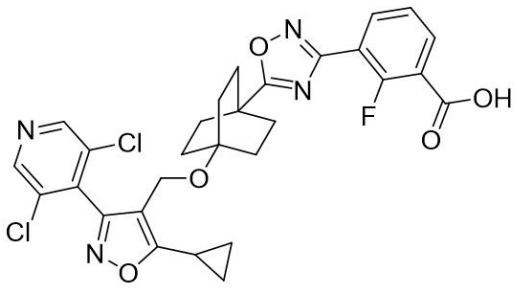
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法に従って、中間体７０Ｂおよび５－（メトキシカルボニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を反応させることによって製造された：（５.１ｍｇ、０.０８８ミリモル、収率２５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７.６３－７.５８（ｍ，２Ｈ）、７.５７－７.５２（ｍ，１Ｈ）、７.３１（ｓ，１Ｈ）、４.２１－４.１５（ｍ，５Ｈ）、２.３１－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.９３－１.８６（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.４４（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.０８－１.０１（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４３０；ＭＳ（ＥＳＩ）５８４（Ｍ＋Ｈ）

【０３６２】

実施例７１

３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ安息香酸

【化１５７】

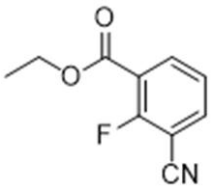


（７１）

【０３６３】

工程Ａ． 中間体７１Ａ． エチル ３－シアノ－２－フルオロベンゾエートの製造

【化１５８】

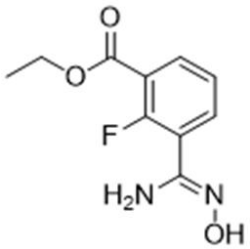


表記化合物は、中間体６４Ａの合成について記載される方法に従って、出発材料として３－シアノ－２－フルオロ安息香酸を用いて製造された：（０.５５ｇ、２.８ミリモル、収率９３％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.２４－８.０８（ｍ，２Ｈ）、７.５４（ｔ，Ｊ＝７.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.３６（ｑ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.３２（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９４（Ｍ＋Ｈ）

【０３６４】

工程Ｂ．　中間体７１Ｂ．　エチル　（Ｚ）－２－フルオロ－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエートの製造

【化１５９】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体７１Ａを用いて製造された：（０.３５ｇ、１.６ミリモル、収率５５％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.６７（ｓ，１Ｈ）、７.９２－７.８４（ｍ，１Ｈ）、７.７３－７.６５（ｍ，１Ｈ）、７.３２（ｔ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、５.９０（ｓ，２Ｈ）、４.３３（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.３２（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２７（Ｍ＋Ｈ）

【０３６５】

工程Ｃ．　実施例７１

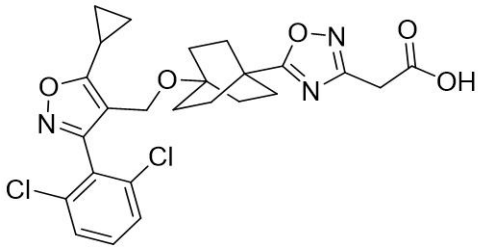
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体７１Ｂを反応させることによって製造された：（１６ｍｇ、０.０２７ミリモル、収率５９％）。：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８４（ｓ，２Ｈ）、８.１５（ｂｒｔ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，１Ｈ）、８.０５（ｂｒｔ，Ｊ＝６.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.４８（ｔ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、２.３８－２.２８（ｍ，１Ｈ）、２.０６－１.９７（ｍ，６Ｈ）、１.５６－１.４１（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.００（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝６９；ＭＳ（ＥＳＩ）５９９（Ｍ＋Ｈ）

【０３６６】

実施例７２

２－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）酢酸

【化１６０】



（７２）

【０３６７】

工程１： 中間体１６Ｂ（２０ｍｇ、０.０４６ミリモル）、tert－ブチル （Ｅ）－３－アミノ－３－（ヒドロキシイミノ）プロパノエート（８.０ｍｇ、０.０４６ミリモル）およびＢＯＰ（２２ｍｇ、０.０５０ミリモル）のＤＭＦ（０.１ｍＬ）中溶液に、Et_3N（０.０１９ｍＬ、０.１４ミリモル）を添加した。該反応物を室温で２時間、そして８０℃で１２時間撹拌した。該混合物を冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、１０％塩化リチウム（水溶液）、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物（２６ｍｇ、０.０４５ミリモル、収率９９％）を黄褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程のために用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）５７４（Ｍ＋Ｈ）

【０３６８】

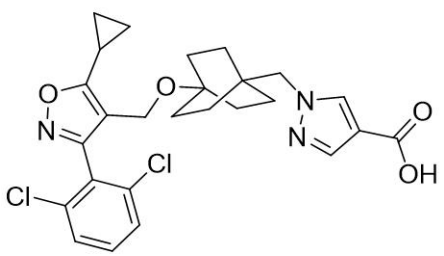
工程２：上記した工程１の生成物（２６ｍｇ、０.０４５ミリモル）に、ＨＣｌ（０.２３ｍＬ、０.９１ミリモル）（１,４－ジオキサン中４Ｍ）を加えた。該反応混合物を室温で１８時間撹拌して濃縮させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジＣ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子； 移動相Ａ：５：９５ アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５ アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０分間にわたって３０－７０％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.９０ｍｇ、１.７マイクロモル、収率４％）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ７.６４（ｂｒｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，２Ｈ）、７.６１－７.５５（ｍ，１Ｈ）、４.１７（ｓ，２Ｈ）、３.６３（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.３１（ｂｒｓ，１Ｈ）、１.９８－１.８４（ｍ，６Ｈ）、１.４８（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０８（ｂｒｓ，２Ｈ）；ＦＸＲ EC_{50}（ｎＭ）＝３１００；ＭＳ（ＥＳＩ）５１８（Ｍ＋Ｈ）

【０３６９】

実施例７６

１－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸

【化１６１】



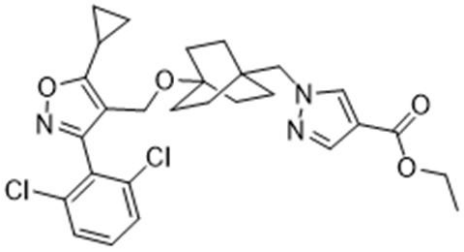
（７６）

【０３７０】

工程Ａ． 中間体７６Ａ． エチル １－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６

－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの製造

【化１６２】



中間体１０４Ａ（２０ｍｇ、０.０４７ミリモル）、およびエチル　１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（８.６ｍｇ、０.０６２ミリモル）のトルエン（０.２ｍＬ）中溶液に、シアノメチレントリブチルホスホラン（１８ｍｇ、０.０７６ミリモル）を室温で添加した。反応物を１００℃に加熱し、撹拌した。６時間後、反応物を冷却し、粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２５ｍｇ、０.０４６ミリモル、収率９７％）を明褐色の油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）５４４（Ｍ＋Ｈ）

【０３７１】

工程Ｂ．　実施例７６

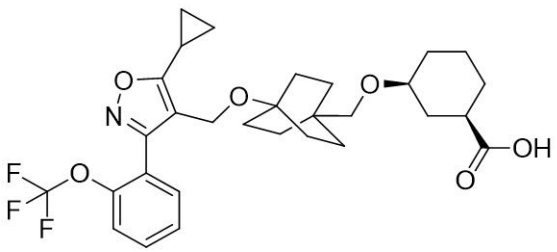
中間体７６Ａ（２５ｍｇ、０.０４６ミリモル）のＭｅＯＨ（０.５ｍＬ）中溶液に、１ＭＮａＯＨ（水溶液）（０.２３ｍＬ、０.２３ミリモル）を添加した。反応混合物を６０℃で撹拌した。１時間後、反応物を冷却し、粗反応混合物を分取ＨＰＬＣ（Phenomenex Luna AXIA ５μ　Ｃ１８　２１.２ｘ１００mm、１０分間の勾配、１５分間の操作、０％～１００％溶媒、溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ－１０％H_2O－０.１％ＴＦＡ、溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ－９０％H_2O－０.１％ＴＦＡ）に付して精製した。所望のフラクションを濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（６.３ｍｇ、０.０１２ミリモル、収率２６％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.０１－７.９３（ｍ，１Ｈ）、７.６７（ｓ，１Ｈ）、７.６２－７.５３（ｍ，３Ｈ）、４.１１（ｓ，２Ｈ）、３.７９（ｓ，２Ｈ）、２.３０－２.２３（ｍ，１Ｈ）、１.３８－１.３２（ｍ，６Ｈ）、１.３２－１.２４（ｍ，６Ｈ）、１.１２（ｄｔ，Ｊ＝８.５、２.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.０８－１.０２（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２９０；ＭＳ（ＥＳＩ）５１６（Ｍ＋Ｈ）

【０３７２】

実施例８０

シス－３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）シクロヘキサンカルボン酸

【化１６３】

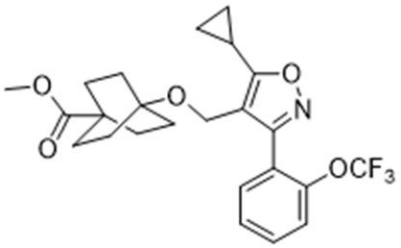


（８０）

【０３７３】

工程Ａ．　中間体８０Ａ．　メチル　４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化１６４】

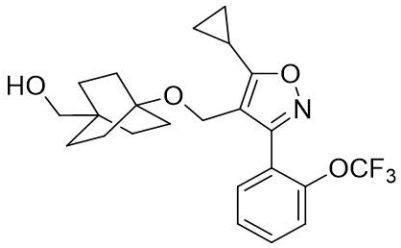


表記化合物は、中間体１６Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを代わりに用いて製造された：（０.２１ｇ、０.４５ミリモル、収率４４％、無色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.６３－７.５６（ｍ，１Ｈ）、７.５５－７.５０（ｍ，１Ｈ）、７.４０（ｓ，２Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.６５（ｓ，３Ｈ）、２.１６－２.１０（ｍ，１Ｈ）、１.９３－１.８６（ｍ，６Ｈ）、１.６７－１.５９（ｍ，６Ｈ）、１.２７－１.２０（ｍ，２Ｈ）、１.１３－１.０７（ｍ，２Ｈ）

【０３７４】

工程Ｂ．　中間体８０Ｂ．　（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造

【化１６５】



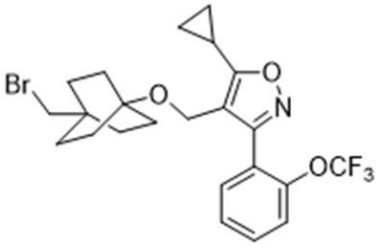
【０３７５】

表記化合物は、中間体１０４Ａの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体８０Ａを用いて製造された：（０.１５ｇ、０.３５ミリモル、収率８０％、無色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.６２－７.５８（ｍ，１Ｈ）、７.５５－７.４９（ｍ，１Ｈ）、７.４４－７.３６（ｍ，２Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.２７（ｓ，２Ｈ）、２.１８－２.１１（ｍ，１Ｈ）、１.５９（ｍ，６Ｈ）、１.５４（ｍ，６Ｈ）、１.２５－１.２１（ｍ，２Ｈ）、１.１２－１.０８（ｍ，２Ｈ）

【０３７６】

工程Ｃ．　中間体８０Ｃ．　４－（（４－ブロモメチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イルオキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾールの製造

【化１６６】



中間体８０Ｂ（４５０ｍｇ、１.０ミリモル）のCH_2Cl_2（３ｍＬ）中溶液に、Ph_3P（４１０ｍｇ、１.５ミリモル）を添加した。該反応物を氷浴にて冷却し、CBr_4（５１０ｍｇ、１.５ミリモル）を数回に分けて添加した。２日間撹拌した後、溶媒を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２５分間の勾配；０％Ｂ～３０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３１０ｍｇ、０.６２ミリモル、収率６０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.６１－７.５４（ｍ，１Ｈ）、７.５３－７.４７（ｍ，１Ｈ）、７.４２－７.３３（ｍ，２Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、３.１７（ｓ，２Ｈ）、２.１７－２.０６（ｍ，１Ｈ）、１.５９（ｓ，１２Ｈ）、１.２４－１.１７（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５００.０（Ｍ＋Ｈ）

【０３７７】

工程Ｄ． 実施例８０

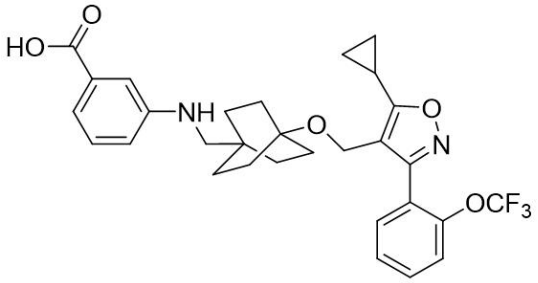
メチル （１Ｓ,３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボキシレート（６３ｍｇ、０.４０ミリモル）の室温での無水ＮＭＰ（０.５ｍＬ）中溶液に、ＫＯｔＢｕ（２７ｍｇ、０.２４ミリモル）を添加した。５分後に、中間体８０Ｃ（４０ｍｇ、０.０８０ミリモル）を加えた。反応物を１２０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、１Ｍ ＨＣｌ（水溶液）を滴下して加えることで該反応物をｐＨが約３の酸性にした。得られた反応混合物をＤＭＦで希釈し、分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５ アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５ アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：２０分間にわたって２０－６４％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。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た。該材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５ アセトニトリル：水＋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：２０分間にわたって３１－７１％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）を介してさらに精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（８.２ｍｇ、収率１７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ７.７０－７.６３（ｍ，１Ｈ）、７.５９（ｂｒｄ，Ｊ＝６.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.５３（ｔ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，２Ｈ）、４.１７（ｓ，２Ｈ）、３.６５（ｓ，２Ｈ）、３.４６－３.３５（ｍ，１Ｈ）、２.３１（ｔｔ，Ｊ＝１２.２、３.４Ｈｚ，１Ｈ）、２.２６－２.１９（ｍ，１Ｈ）、２.０５－１.９９（ｍ，１Ｈ）、１.８５－１.６６（ｍ，３Ｈ）、１.５３－１.４２（ｍ，１２Ｈ）、１.２９－１.２０（ｍ，１Ｈ）、１.２０－１.１５（ｍ，１Ｈ）、１.１５－１.０９（ｍ，３Ｈ）、１.０７－１.００（ｍ，３Ｈ）；ＦＸＲ EC_{50}（ｎＭ）＝５１００；ＭＳ（ＥＳＩ）５６４（Ｍ＋Ｈ）

【０３７８】

実施例８５

３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル

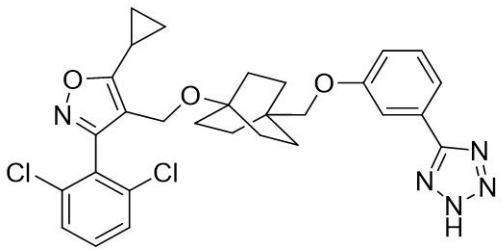
アミノ）安息香酸
【化１６７】



（８５）

中間体８０Ｃ（３５ｍｇ、０.０７０ミリモル）およびエチル　３－アミノベンゾエート（１４ｍｇ、０.０８４ミリモル）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に、ＫＯｔＢｕ（７.９ｍｇ、０.０７０ミリモル）を添加した。反応物を室温で４時間、そして１００℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、該反応混合物をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機抽出液を合わせ、濃縮させ、その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　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：２０分間にわたって２０－６４％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。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た。該材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋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：２０分間にわたって３１－７１％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付してさらに精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（８.１ｍｇ、収率２１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.６９－７.６３（ｍ，１Ｈ）、７.６２－７.５７（ｍ，１Ｈ）、７.５７－７.５０（ｍ，２Ｈ）、７.１８（ｓ，１Ｈ）、７.１６－７.１１（ｍ，１Ｈ）、７.１１－７.０７（ｍ，１Ｈ）、６.８０（ｂｒｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.１６（ｓ，２Ｈ）、３.８３（ｓ，２Ｈ）、２.２９－２.１９（ｍ，１Ｈ）、１.５７－１.４３（ｍ，１２Ｈ）、１.１５－１.０８（ｍ，２Ｈ）、１.０７－１.０１（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝６１０；ＭＳ（ＥＳＩ）５５７（Ｍ＋Ｈ）

【０３７９】
実施例８９
４－（（４－（（３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェノキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イルオキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール
【化１６８】



（８９）

実施例８８（１９ｍｇ、０.０３６ミリモル）、ジブチルスタンナノン（１８ｍｇ、０.

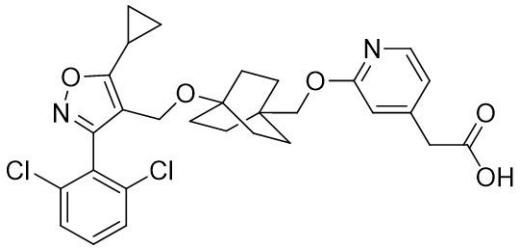
０７３ミリモル）およびアジドトリメチルシラン（４２ｍｇ、０.３６ミリモル）のトルエン（０.５ｍＬ）中混合物を、１００℃で４時間撹拌した。室温に冷却した後、該反応物をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機抽出液を合わせ、濃縮してその粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：２０分間にわたって２０－６４％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有する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た。該材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋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：２０分間にわたって３１－７１％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付してさらに精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４.１ｍｇ、０.００７０ミリモル、収率１９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.６９－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.５９－７.５１（ｍ，２Ｈ）、７.４８（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.２９（ｂｒｔ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、６.８９－６.８１（ｍ，１Ｈ）、４.１５（ｓ，２Ｈ）、３.５７（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２４（ｍ，１Ｈ）、１.６５－１.４７（ｍ，６Ｈ）、１.４４－１.３０（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１２０；ＭＳ（ＥＳＩ）５６６（Ｍ＋Ｈ）

【０３８０】

実施例１０４

２－（２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピリジン－４－イル）酢酸

【化１６９】

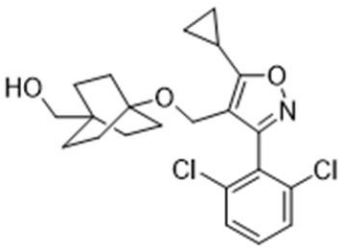


（１０４）

【０３８１】

工程Ａ．　中間体１０４Ａ．　（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造

【化１７０】



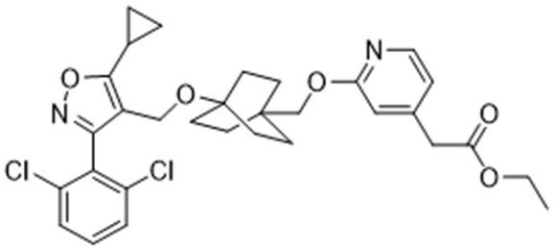
中間体１６Ａ（０.３５ｇ、０.７８ミリモル）の－７８℃でのＴＨＦ（５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、水素化アルミニウムリチウム（０.３９ｍＬ、０.７８ミリモル）（ＴＨＦ

中２Ｍ溶液）を滴下して加えた。該反応物を３０分間にわたって室温までの加温にゆっくりと供した。該反応物を０℃に冷却し、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）を加え、該反応物を３０分間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をH_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；１０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.３２ｇ、０.７６ミリモル、収率９７％）を白色の泡沫体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.４５－７.４０（ｍ，２Ｈ）、７.３９－７.３２（ｍ，１Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、３.２３（ｓ，２Ｈ）、２.１８－２.１０（ｍ，１Ｈ）、１.４７（ｓ，１２Ｈ）、１.２８－１.２２（ｍ，２Ｈ）、１.１７－１.０７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２２.０（Ｍ＋Ｈ）

【０３８２】

工程Ｂ．　中間体１０４Ｂ．　エチル　２－（２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）ピリジン－４－イル）アセテートの製造

【化１７１】



中間体１０４Ａ（１５ｍｇ、０.０３６ミリモル）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＫＯｔＢｕ（８.０ｍｇ、０.０７１ミリモル）を添加した。５分後、エチル　２－（２－フルオロピリジン－４－イル）アセテート（９.８ｍｇ、０.０５３ミリモル）を添加し、該反応物を１００℃で２時間撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を$NaHCO_3$（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮させた。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～６０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１０ｍｇ、０.０１７ミリモル、収率４８％）を透明な液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.１１（ｄ，Ｊ＝５.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.４９－７.４１（ｍ，２Ｈ）、７.３８－７.３５（ｍ，１Ｈ）、６.８５－６.７６（ｍ，１Ｈ）、６.６５（ｄ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.３８（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.１８（ｓ，２Ｈ）、３.７８－３.６９（ｍ，２Ｈ）、３.５６（ｄ，Ｊ＝２.８Ｈｚ，２Ｈ）、２.２２－２.０７（ｍ，２Ｈ）、１.７１－１.５５（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.４６（ｍ，６Ｈ）、１.４３－１.３８（ｍ，３Ｈ）、１.３０－１.２３（ｍ，２Ｈ）、１.１６－１.０８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５８５.２（Ｍ＋Ｈ）

【０３８３】

工程Ｃ．　実施例１０４

中間体１０４Ｂ（１０ｍｇ、０.０１７ミリモル）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、水酸化リチウム・一水和物（１.４ｍｇ、０.０３４ミリモル）／水（１ｍＬ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。該反応物を濃縮し、その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　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：２０分間にわたって２０－６４％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物

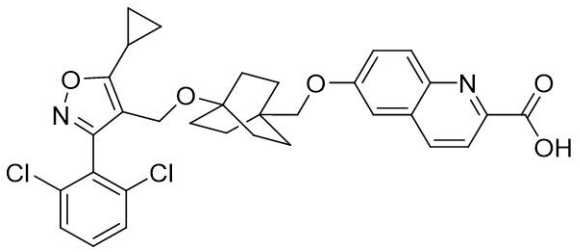
を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させた。該材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０分間にわたって３１－７１％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０mＬ／分）に付してさらに精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２.３mg、０.００４１ミリモル、２４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.０２（ｄ，Ｊ＝５.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.６８－７.６０（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５０（ｍ，１Ｈ）、６.８５（ｄ，Ｊ＝４.９Ｈｚ，１Ｈ）、６.６７（ｓ，１Ｈ）、４.１６（ｓ，２Ｈ）、３.８２（ｓ，２Ｈ）、３.５８（ｓ，２Ｈ）、２.２８（ｔｄ，Ｊ＝８.４、４.６Ｈｚ，１Ｈ）、１.５８－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.３６（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，６Ｈ）、１.１４（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２１０ｎＭ；ＭＳ（ＥＳＩ）　５５７.３（Ｍ＋Ｈ）

【０３８４】

実施例１０５

６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸

【化１７２】

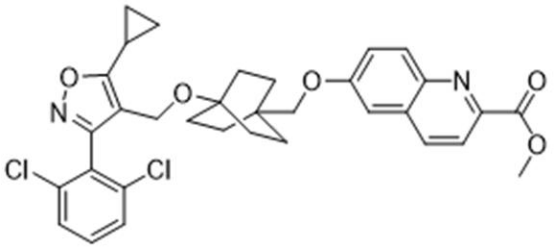


（１０５）

【０３８５】

工程Ａ．　中間体１０５Ａ．　メチル　６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化１７３】



中間体１０４Ａ（１７mg、０.０３９ミリモル）およびメチル　６－ヒドロキシキノリン－２－カルボキシレート（１２mg、０.０５９ミリモル）の１,４－ジオキサン（１mＬ）中の撹拌した溶液に、１,１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジン（２０mg、０.０７８ミリモル）およびトリ－ｎ－ブチルホスフィン（１６mg、０.０７８ミリモル）を添加した。反応物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をH_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２mＬ／分）に付して精製

した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２０ｍｇ、０.０３３ミリモル、収率８４％）を透明な液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２３－８.１２（ｍ，２Ｈ）、７.４８－７.３９（ｍ，３Ｈ）、７.３６（ｄｄ，Ｊ＝８.９、７.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.２９（ｓ，１Ｈ）、７.０５（ｄ，Ｊ＝２.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）、３.６８（ｓ，２Ｈ）、２.１８－２.１０（ｍ，１Ｈ）、１.７２－１.６２（ｍ，６Ｈ）、１.６０－１.５０（ｍ，６Ｈ）、１.３４－１.２１（ｍ，２Ｈ）、１.１１（ｔｄ，Ｊ＝８.０、２.８Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６０７.０（Ｍ＋Ｈ）

【０３８６】

工程Ｂ．　実施例１０５

表記化合物は、実施例１０４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、出発材料として中間体１０５Ａを用いて製造された：（７.４ｍｇ、０.０１２ミリモル、収率３８％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.３１（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.０２（ｂｒｔ，Ｊ＝８.４Ｈｚ，２Ｈ）、７.７１－７.６２（ｍ，２Ｈ）、７.６２－７.５４（ｍ，１Ｈ）、７.４３（ｂｒｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.３７（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.１８（ｓ，２Ｈ）、３.７１（ｓ，２Ｈ）、２.３６－２.２５（ｍ，１Ｈ）、１.５７（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，６Ｈ）、１.４８－１.３４（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０８（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝７６ｎＭ；ＭＳ（ＥＳＩ）　５９３.２（Ｍ＋Ｈ）

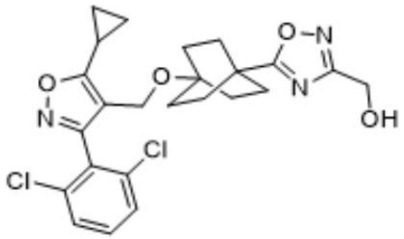
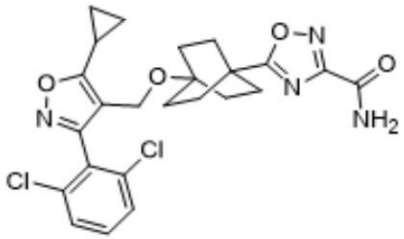
【０３８７】

表２に列挙される以下の実施例は、適切な出発材料、試薬および条件を用い、本明細書の他のどこかに記載の方法に従って製造された。

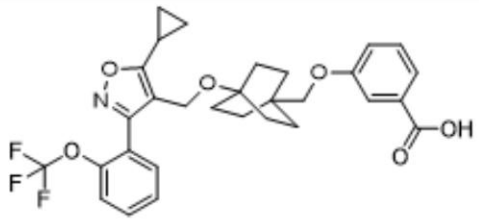
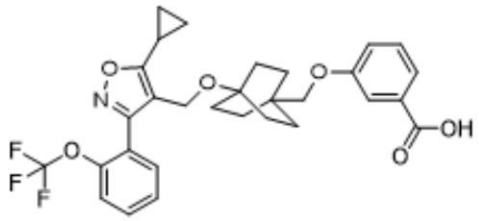
【０３８８】

表２

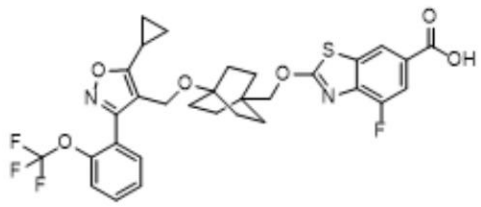
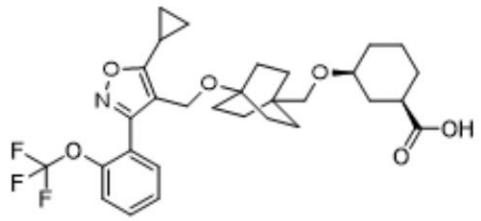
【表２３】

Ex. No.	構造＆名称	^{1}H NMR, FXR EC_{50} & MS (ESI)	方法
73	 (5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 600. MS (ESI) 490 (M+H).	Ex. 72
74	 5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシアミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 520. MS (ESI) 503 (M+H).	Ex. 72

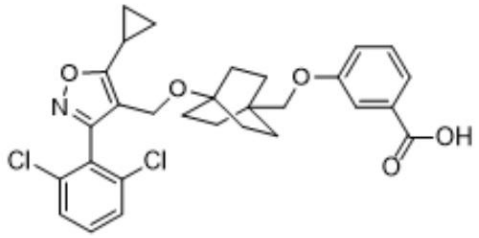
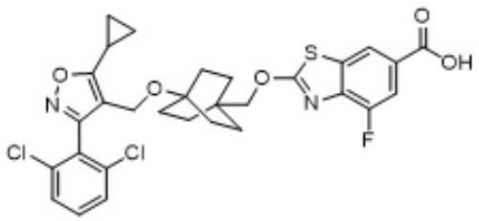
【表２４】

77	 3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.49 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 558 (M+H).	Ex. 105
78	 3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62-8.57 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.53 (br t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01(m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 559 (M+H).	Ex. 105

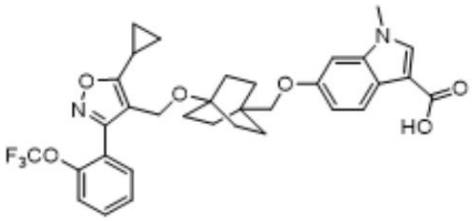
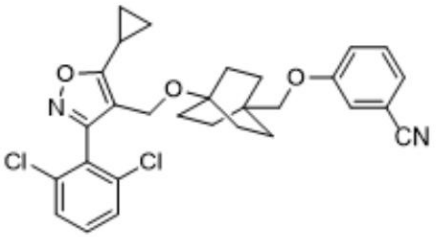
【表２５】

79	 2-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-フルオロベンゾ[*d*]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33-8.29 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.58 (br d, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.52 (br t, *J*=7.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 12H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 633 (M+H).	Ex. 104
81	 *trans*-3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)シクロヘキサンカルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.05-1.96 (m,1H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.52-1.36 (m, 12H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.17-1.01 (m, 7H). FXR EC_{50} (nM) = 4700. MS (ESI) 564 (M+H).	Ex. 80

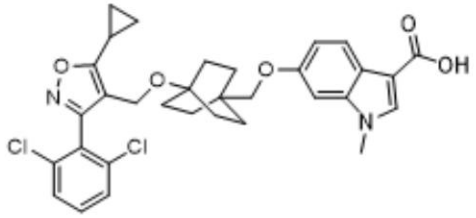
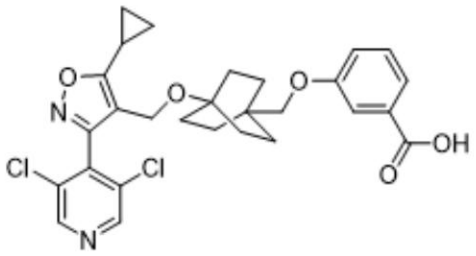
【表２６】

82	 3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.49 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 22. MS (ESI) 542 (M+H).	Ex. 105
83	 2-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-フルオロベンゾ[*d*]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38-8.33 (m, 1H), 7.69 (br d, *J*=10.7 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.56 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.17-1.02 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 617 (M+H).	Ex. 104

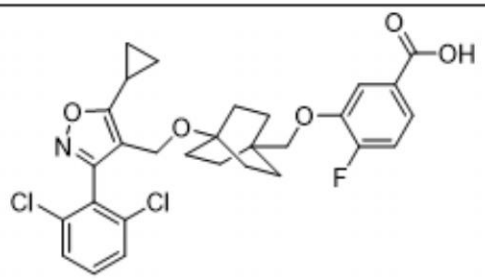
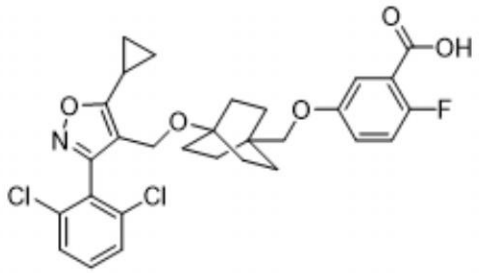
【表２７】

84	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-メチル-1*H*-インドール-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93-7.84 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.61 (br d, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.54 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 320. MS (ESI) 611 (M+H).	Ex. 105
88	 3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ベンゾニトリル	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.23 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 960. MS (ESI) 523 (M+H).	Ex. 105

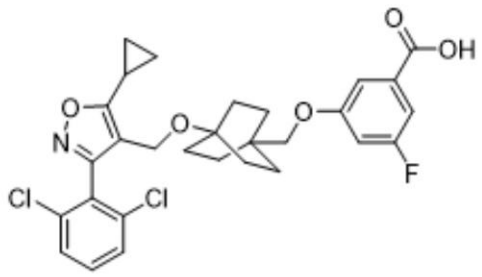
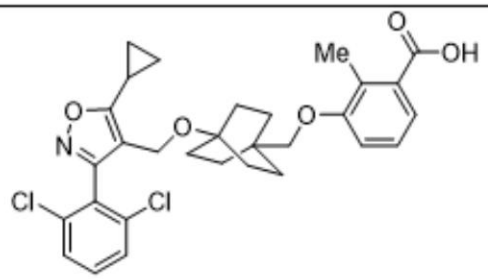
【表２８】

90	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-メチル-1*H*- インドール-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.77 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09-1.02(m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 11. MS (ESI) 595 (M+H).	Ex. 104
91	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 7.48 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.32 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.06 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09-1.02(m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 33. MS (ESI) 543 (M+H).	Ex. 105

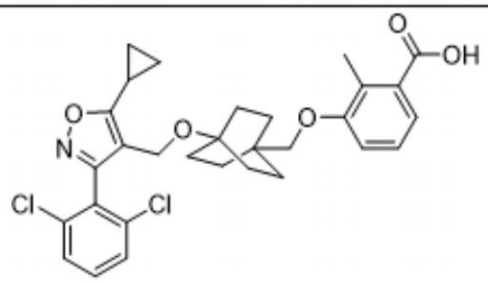
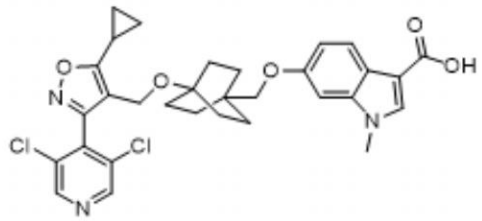
【表２９】

92	 3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.40-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 23. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 105
93	 5-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-2-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 32. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 105

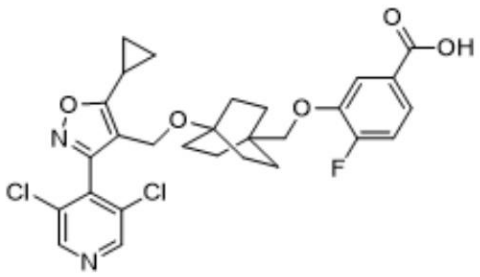
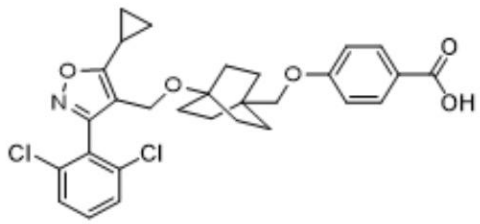
【表３０】

94	 3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.36-7.07 (m, 2H), 6.96 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 105
95	 3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-2-メチル安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.35-7.10 (m, 2H), 7.05-6.79 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.42-2.21 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 400. MS (ESI) 556 (M+H).	Ex. 105

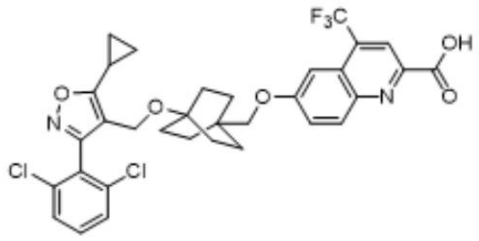
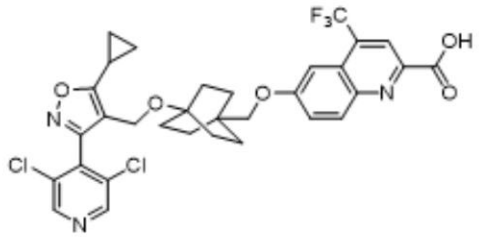
【表３１】

96	 3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-2-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 105
97	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-メチル-1*H*- インドール-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 28. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 105

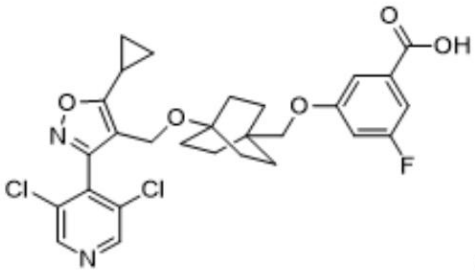
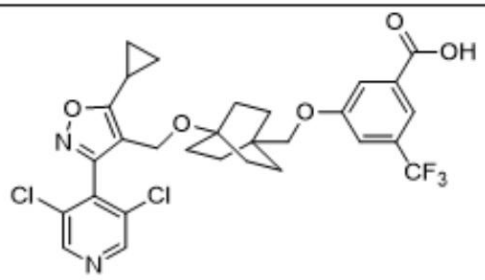
【表３２】

98	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.29 (dd, *J*=10.7, 8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 22. MS (ESI) 561 (M+H).	Ex. 105
99	 4-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.94 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 542 (M+H).	Ex. 105

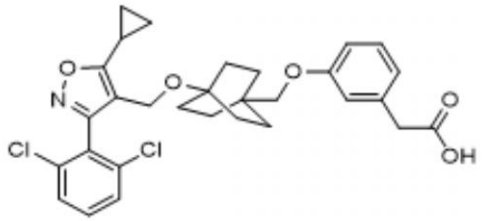
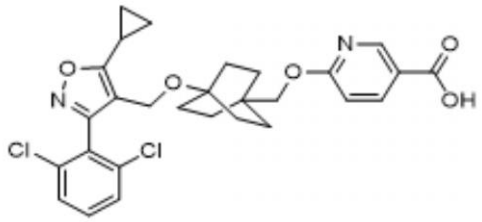
【表３３】

100	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34-8.27 (m, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.28 (br s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 7. MS (ESI) 661 (M+H).	Ex. 105
101	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82-13.55 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 8. MS (ESI) 662 (M+H).	Ex. 105

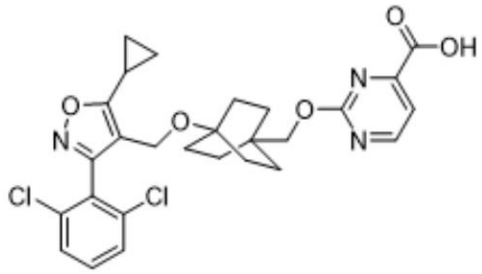
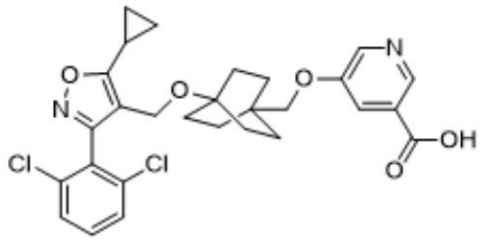
【表３４】

102	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.97 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 105
103	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4. MS (ESI) 611 (M+H).	Ex. 105

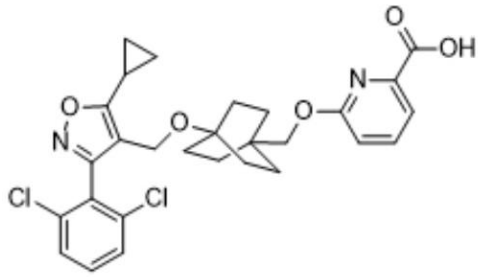
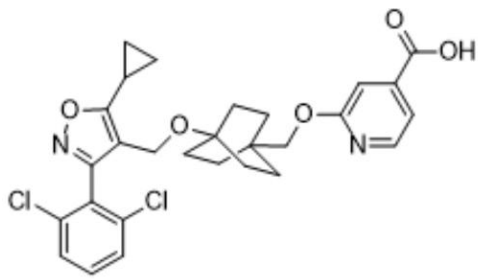
【表３５】

106	 2-(3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)フェニル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.16 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.84-6.69 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 556 (M+H).	Ex. 105
107	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57-8.11 (m, 1H), 8.13-7.76 (m, 1H), 7.24-6.91 (m, 3H), 6.84-6.55 (m, 1H), 4.71-4.32 (m, 2H), 4.29-3.95 (m, 2H), 2.36-2.03 (m, 1H), 1.95-1.16 (m, 12H), 1.05-0.63 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 77. MS (ESI) 543 (M+H).	Ex. 104

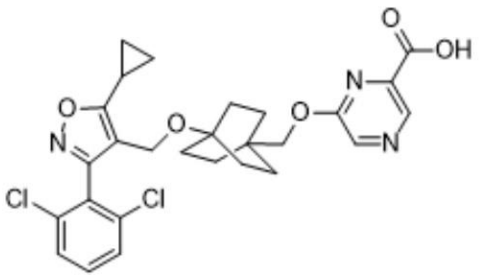
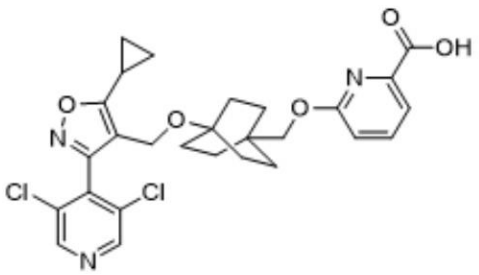
【表３６】

108	 2-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ピリミジン-4-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.36 (br d, *J*=14.3 Hz, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 540. MS (ESI) 544 (M+H).	Ex. 104
109	 5-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (br s, 1H), 8.51-8.30 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.53 (br d, *J*=15.3 Hz, 6H), 1.37 (br d, *J*=15.0 Hz, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 150. MS (ESI) 543 (M+H).	Ex. 105

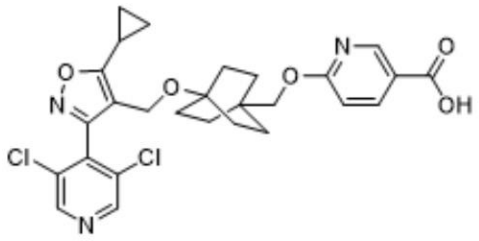
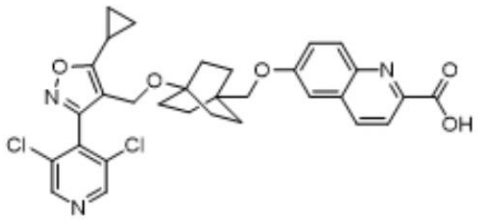
【表３７】

110	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87-7.74 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.50 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.37 (br d, *J*=5.8 Hz, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 543 (M+H).	Ex. 104
111	 2-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)イソニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.30 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 110. MS (ESI) 543 (M+H).	Ex. 104

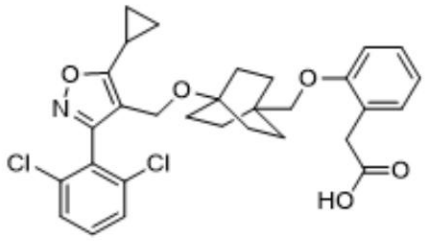
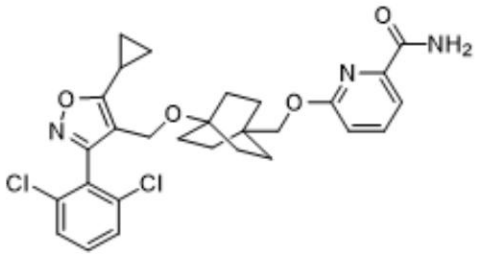
【表３８】

112	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ピラジン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 690. MS (ESI) 544 (M+H)	Ex. 104
113	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.80 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.95 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (d, *J*=4.6 Hz, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.35 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 92. MS (ESI) 544 (M+H).	Ex. 104

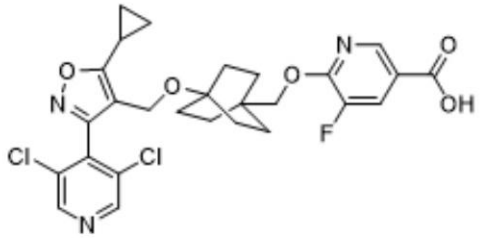
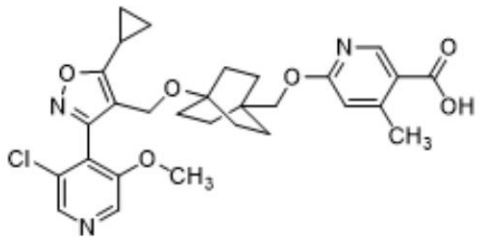
【表３９】

114	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.26 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.46-2.19 (m, 1H), 1.52 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42-1.26 (m, 6H), 1.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 544 (M+H).	Ex. 104
115	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.35 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.04 (br t, *J*=9.8 Hz, 2H), 7.45 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.24-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 105

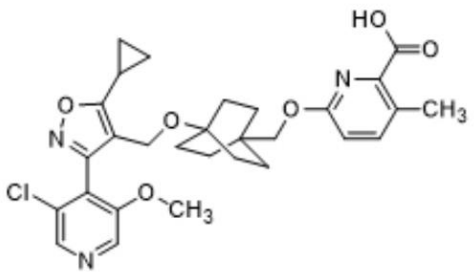
【表４０】

116	 2-(2-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)フェニル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 2H), 6.93-6.80 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 900. MS (ESI) 556 (M+H).	Ex. 105
117	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ピコリンアミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.82 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 6.95 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H).). FXR EC_{50} (nM) = 310. MS (ESI) 542 (M+H)	Ex. 104

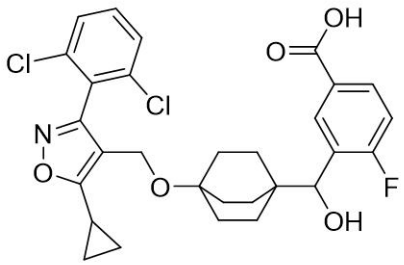
【表４１】

118	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-フルオロニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 6H), 1.39-1.25 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 33. MS (ESI) 562 (M+H).	Ex. 104
119	 6-((4-((3-(3-クロロ-5-メトキシピリジン-4-イル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-メチルニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61-8.32 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.94-3.32 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 554 (M+H).	Ex. 104

【表４２】

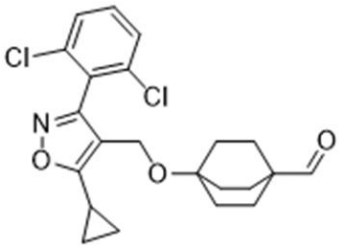
120	 6-((4-((3-(3-クロロ-5-メトキシピリジン-4-イル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-3-メチルピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (br s, 2H), 7.77-7.49 (m, 1H), 7.06-6.71 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.89 (br s, 3H), 3.83 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.48 (br s, 6H), 1.33 (br s, 6H), 1.13 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2300. MS (ESI) 554 (M+H).	Ex. 104

【０３８９】
実施例１２１
３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）－４－フルオロ安息香酸
【化１７４】



（１２１）

【０３９０】
工程Ａ．　中間体１２１Ａ．　４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルバルデヒドの製造
【化１７５】



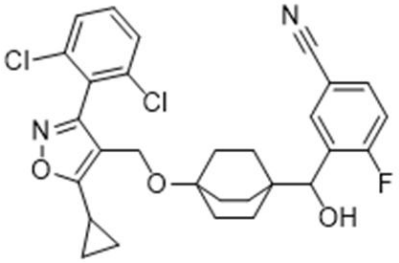
塩化オキサリル（０.１５ｍＬ、１.７ミリモル）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（９ｍＬ）中溶液を－７

８℃に冷却し、ＤＭＳＯ（０.２８ｍＬ、３.９ミリモル）のCH_2Cl_2（４ｍＬ）中溶液を滴下して加えた。該反応混合物を１０分間撹拌した。中間体１０４Ａ（０.５５ｇ、１.３ミリモル）のCH_2Cl_2中溶液をゆっくりと添加し、該反応混合物を３０分間撹拌した。トリエチルアミン（０.９１ｍＬ、６.５ミリモル）を添加し、該反応混合物を室温までの加温に供し、３０分間撹拌した。該反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）、１Ｍ　K_2HPO_4（水溶液）、ブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濾過して濃縮させた。該生成物を真空下で乾燥させ、表記化合物（０.５４ｇ、１.３ミリモル、収率９９％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.４１（ｓ，１Ｈ）、７.４２（ｄ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.４０（ｓ，１Ｈ）、７.３７－７.３１（ｍ，１Ｈ）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、２.１１（ｔｔ，Ｊ＝８.４、５.１Ｈｚ，１Ｈ）、１.７１－１.６２（ｍ，６Ｈ）、１.５４－１.４６（ｍ，６Ｈ）、１.２７－１.２２（ｍ，２Ｈ）、１.１４－１.０７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２０（Ｍ＋Ｈ）

【０３９１】

工程Ｂ．　中間体１２１Ｂ．　３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）－４－フルオロベンゾニトリルの製造

【化１７６】



３－ブロモ－４－フルオロベンゾニトリル（０.０２７ｇ、０.１３ミリモル）の－７８℃での無水ＴＨＦ（０.５６ｍＬ）中の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（０.０８４ｍＬ、０.１３ミリモル）（ＴＨＦ中１.６Ｍ溶液）を添加した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。中間体１２１Ａ（０.０２８ｇ、０.０６７ミリモル）のＴＨＦ（０.１１ｍＬ）中溶液をカニューレを介して滴下して加えた。該反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。該反応物を水でクエンチさせ、室温までの加温に供した。該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥（$MgSO_4$）させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；１０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０２２ｇ、０.０４０ミリモル、収率５９％）を無色のガラス体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.７４（ｄｄ，Ｊ＝６.５、２.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.５５（ｄｄｄ，Ｊ＝８.６、４.６、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.４１－７.３９（ｍ，１Ｈ）、７.３８（ｄ，Ｊ＝０.７Ｈｚ，１Ｈ）、７.３５－７.２９（ｍ，１Ｈ）、７.０９（ｄｄ，Ｊ＝９.４、８.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.７０（ｄ，Ｊ＝３.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.１３（ｓ，２Ｈ）、４.１２－４.０９（ｍ，１Ｈ）、２.１３－２.０７（ｍ，１Ｈ）、１.６２－１.４８（ｍ，４Ｈ）、１.４０（ｂｒｄ，Ｊ＝３.５Ｈｚ，８Ｈ）、１.２４－１.１９（ｍ，２Ｈ）、１.１２－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５４１（Ｍ＋Ｈ）

【０３９２】

工程Ｃ．　実施例１２１

中間体１２１Ｂ（０.０２２ｇ、０.０４０ミリモル）のＥｔＯＨ（０.４０ｍＬ）中溶液に、６Ｍ（水性）ＮａＯＨ（０.１３ｍＬ、０.７９ミリモル）を添加した。反応混合物を圧力バイアル中にて１１０℃で１８時間撹拌した。該反応混合物を冷却し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で酸性にし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、乾燥（ＭｇＳ

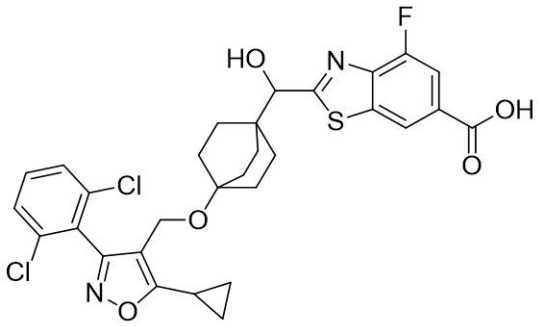
Ｏ$_4$）させて濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０分間にわたって３８－７８％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０１８ｇ、０.０３３ミリモル、収率８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７.９５（ｂｒｄ，Ｊ＝５.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.８４（ｔｄ，Ｊ＝５.４、２.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.６０－７.５５（ｍ，２Ｈ）、７.５５－７.４９（ｍ，１Ｈ）、７.２０（ｔ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.４７（ｂｒｄ，Ｊ＝３.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.０７（ｓ，２Ｈ）、２.２８－２.１８（ｍ，１Ｈ）、１.４５（ｂｒｄ，Ｊ＝４.９Ｈｚ，３Ｈ）、１.３６－１.１７（ｍ，９Ｈ）、１.１４－１.０８（ｍ，２Ｈ）、１.０５－１.０１（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１５００；ＭＳ（ＥＳＩ）５６０（Ｍ＋Ｈ）

【０３９３】

実施例１２２

２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸

【化１７７】

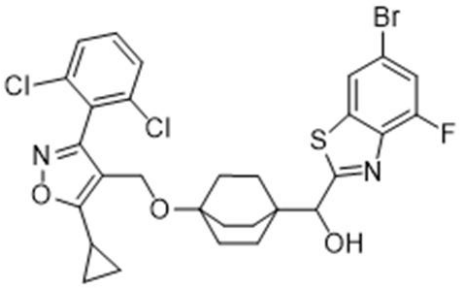


（１２２）

【０３９４】

工程Ａ．　中間体１２２Ａ．　（６－ブロモ－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造

【化１７８】



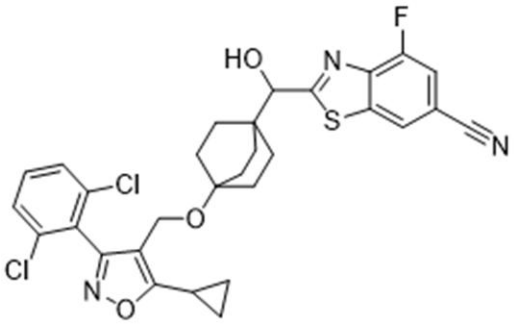
表記化合物は、実施例１２１の合成について記載される方法（工程Ｂ）に従って、中間体１２１Ａを２,６－ジブロモ－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾールと反応させることによって製造された：（０.０３０ｇ、０.０４６ミリモル、収率６９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.８０（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.３９（ｓ，１Ｈ）、７.３７（ｓ，１Ｈ）、７.３５（ｄｄ，Ｊ＝９.６、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、７.３３－７.２９（ｍ，１Ｈ）、４.６７（ｄ，Ｊ＝４.４Ｈｚ，１Ｈ）、４.１５（ｓ，２Ｈ）、

４.１４－４.１０（ｍ，１Ｈ）、２.１３－２.０７（ｍ，１Ｈ）、１.７１－１.６０（ｍ，６Ｈ）、１.４４（ｂｒｔ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，６Ｈ）、１.２４－１.２０（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６５３（Ｍ＋Ｈ）

【０３９５】

工程Ｂ．　中間体１２２Ｂ．　２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）（ヒドロキシ）メチル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボニトリルの製造

【化１７９】



（６－ブロモ－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノール（０.０３０ｇ、０.０４６ミリモル）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（５.３ｍｇ、９.２マイクロモル）、$Ｐｄ_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（８.５ｍｇ、９.３マイクロモル）、およびシアン化亜鉛（１１ｍｇ、０.０９２ミリモル）を含有するマイクロ波バイアルを窒素（３ｘ）でパージし、無水ＤＭＦ（０.５ｍＬ）を添加した。該反応混合物にマイクロ波を１１０℃で１.５時間照射した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３ｘ）で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥（$ＭｇＳＯ_{4}$）させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；１０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０２１ｇ、０.０３４ミリモル、収率７５％）を無色の泡沫体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.０２（ｄ，Ｊ＝０.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.４５（ｄｄ，Ｊ＝９.６、１.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.３９（ｄ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.３７（ｓ，１Ｈ）、７.３４－７.２８（ｍ，１Ｈ）、４.７４（ｄ，Ｊ＝５.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.１５（ｓ，２Ｈ）、４.１４－４.１０（ｍ，１Ｈ）、２.１３－２.０６（ｍ，１Ｈ）、１.７４－１.５８（ｍ，６Ｈ）、１.５０－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.２５－１.１８（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５９８（Ｍ＋Ｈ）

【０３９６】

工程Ｃ．　実施例１２２

表記化合物は、実施例１２１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、出発材料として中間体１２２Ｂを用いて製造された：（０.００４９ｇ、０.００７９ミリモル、収率２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$ＤＭＳＯ－ｄ_{6}$）δ　８.２５（ｄｄ，Ｊ＝４.８、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.１７（ｄｄ，Ｊ＝７.４、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、７.５３（ｂｒｄ，Ｊ＝１９.７Ｈｚ，２Ｈ）、７.４３（ｂｒｄ，Ｊ＝３.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.１０（ｄｄ，Ｊ＝７.４、４.９Ｈｚ，１Ｈ）、６.３１（ｓ，１Ｈ）、６.０２（ｂｒｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、５.２１（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，１Ｈ）、３.９８（ｓｘｔ，Ｊ＝７.８Ｈｚ，１Ｈ）、２.６０（ｄ，Ｊ＝４.７Ｈｚ，４Ｈ）、２.４８－２.４１（ｍ，１Ｈ）、２.４１－２.３３（ｍ，１Ｈ）、２.３１－２.２３（ｍ，１Ｈ）、２.２３－２.１０（ｍ，２Ｈ）、１.９３（ｂｒｔ，Ｊ＝９.５Ｈｚ，２Ｈ）、１.２９－１.１７（ｍ，２Ｈ）、１.０１（ｄ，Ｊ＝６.３Ｈｚ，１Ｈ）、０.８６－０.７３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　$ＥＣ_{50}$（ｎＭ

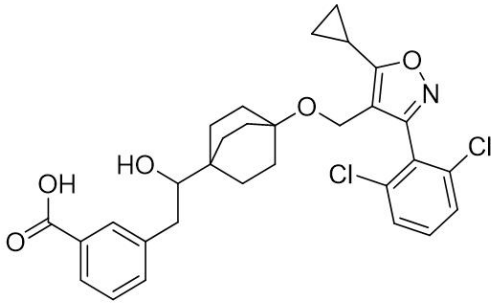
）＝１０００；ＭＳ（ＥＳＩ）６１７（Ｍ＋Ｈ）

【０３９７】

実施例１２７

３－（２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－２－ヒドロキシエチル）安息香酸

【化１８０】

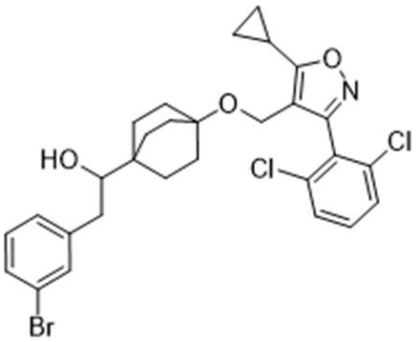


（１２７）

【０３９８】

工程Ａ．　中間体１２７Ａ．　２－（３－ブロモフェニル）－１－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エタン－１－オールの製造

【化１８１】



表記化合物は、実施例１２１の合成について記載される方法（工程Ｂ）に従って、中間体１２１Ａを臭化（３－ブロモベンジル）マグネシウムと反応させることによって製造された：（０.０２４ｇ、０.０４０ミリモル、収率５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.４６－７.４１（ｍ，２Ｈ）、７.４０－７.３１（ｍ，３Ｈ）、７.２１－７.１５（ｍ，１Ｈ）、７.１４－７.１０（ｍ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、４.１８－４.１２（ｍ，１Ｈ）、３.３３（ｂｒｄ，Ｊ＝１０.７Ｈｚ，１Ｈ）、２.７７（ｂｒｄ，Ｊ＝１３.８Ｈｚ，１Ｈ）、２.１９－２.１１（ｍ，１Ｈ）、１.５２－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.３４－１.２１（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.０６（ｍ，３Ｈ）、０.９４－０.８１（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５９２（Ｍ＋Ｈ）

【０３９９】

工程Ｂ．　実施例１２７

中間体１２７Ａ（０.０２４ｇ、０.０４０ミリモル）の－７８℃でのＴＨＦ（０.４０ｍＬ）中の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（０.０２８ｍＬ、０.０４４ミリモル）（ＴＨＦ中１.６Ｍ溶液）を添加した。５分後、スパチュラの先端部分で一杯分の新たに粉砕されたドライアイスを添加し、該反応混合物を室温までの加温に供した。該反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で酸性にし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、乾燥（$MgSO_4$）させて濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋１０

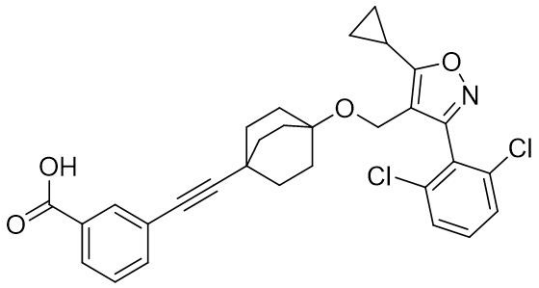
ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：２０分間にわたって１９－５９％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０１３ｇ、０.０２３ミリモル、収率５７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.７７（ｓ，１Ｈ）、７.７４（ｂｒｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.６４（ｓ，１Ｈ）、７.６３（ｓ，１Ｈ）、７.６０－７.５４（ｍ，１Ｈ）、７.４３－７.３８（ｍ，１Ｈ）、７.３８－７.３２（ｍ，１Ｈ）、４.１４（ｓ，２Ｈ）、３.１０（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、２.７２（ｂｒｄ，Ｊ＝１４.０Ｈｚ，１Ｈ）、２.３６－２.２３（ｍ，２Ｈ）、１.５４－１.３７（ｍ，６Ｈ）、１.３６－１.２６（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２８０；ＭＳ（ＥＳＩ）５５６（Ｍ＋Ｈ）

【０４００】

実施例１３０

３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）安息香酸

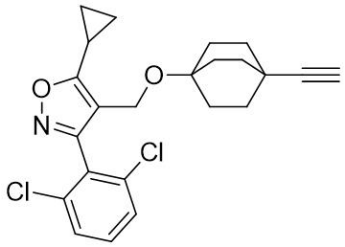
【化１８２】



【０４０１】

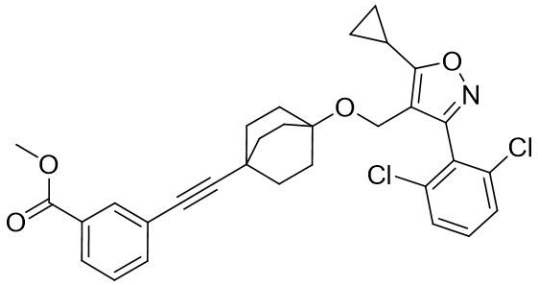
工程Ａ．　中間体１３０Ａ．　５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）－４－（（（４－エチニルビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキシ）メチル）イソキサゾールの製造

【化１８３】



中間体１２１Ａ（０.０５６ｇ、０.１３ミリモル）およびK_2CO_3（０.０３７ｇ、０.２７ミリモル）の溶液に、無水ＭｅＯＨ（０.５ｍＬ）を加え、該混合物を室温で３０分間撹拌した。ジメチル　（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（０.０３０ｇ、０.１６ミリモル）をシリンジを介して加え、該反応混合物を１時間撹拌した。該反応混合物をエーテルで希釈し、１Ｍ　K_2HPO_4（水溶液）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濾過し、濃縮させて表記化合物（０.０５４ｇ、０.１３ミリモル、収率９９％）をオフホワイト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。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.４３（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.４２（ｓ，１Ｈ）、７.３８－７.３３（ｍ，１Ｈ）、４.１６（ｓ，２Ｈ）、２.１５－２.０９（ｍ，１Ｈ）、２.０７（ｓ，１Ｈ）、１.８９－１.７６（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.４１（ｍ，６Ｈ）、１.２８－１.２２（ｍ，２Ｈ）、１.１５－１.０６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ

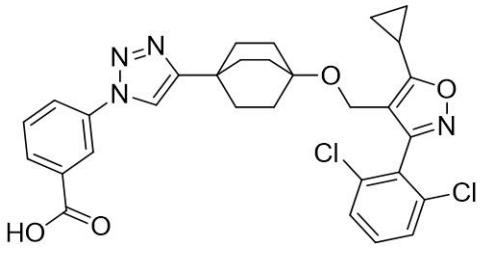
Ｉ）４１６（Ｍ＋Ｈ）
【０４０２】
工程Ｂ．　中間体１３０Ｂ．　メチル　３－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２，６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）エチニル）ベンゾエートの製造
【化１８４】



ヨウ化銅（Ｉ）（０．１８ｍｇ、０．９４マイクロモル）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$アダクツ（０．７７ｍｇ、０．９４マイクロモル）を入れたフラスコを窒素でパージした。メチル　３－ヨードベンゾエート（０．０１５ｇ、０．０５６ミリモル）および中間体１３０Ａ（０．０２０ｇ、０．０４７ミリモル）をＴＨＦ（０．３７ｍＬ）およびＴＥＡ（０．０９９ｍＬ）と一緒に加えた。反応混合物を７０℃で１８時間撹拌した。該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、濾過して濃縮させた。その粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；１０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。 純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０．０１６ｇ、０．０２９ミリモル、収率６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８．０４－７．９９（ｍ，１Ｈ）、７．９４－７．８９（ｍ，１Ｈ）、７．５２－７．４８（ｍ，１Ｈ）、７．４３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．４１（ｓ，１Ｈ）、７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ）、４．１７（ｓ，２Ｈ）、３．９１（ｓ，３Ｈ）、２．１２（ｔｔ，Ｊ＝８．５、５．０Ｈｚ，１Ｈ）、１．９４－１．８３（ｍ，６Ｈ）、１．５４－１．４５（ｍ，６Ｈ）、１．２７－１．２２（ｍ，２Ｈ）、１．１４－１．０６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５５０（Ｍ＋Ｈ）
【０４０３】
工程Ｃ．　実施例１３０
中間体１３０Ｂ（０．０１６ｇ、０．０２９ミリモル）のＴＨＦ（０．２９ｍＬ）中溶液に、１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（０．１８ｍＬ、０．１８ミリモル）および数滴のＭｅＯＨを添加した。該反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。該反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で酸性にし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）させて濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　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：２０分間にわたって２６－６６％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１５ｍｇ、０．０２９ミリモル、収率９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．８７（ｂｒｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．８１（ｓ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．６３（ｓ，１Ｈ）、７．６０－７．５５（ｍ，１Ｈ）、７．５４（ｂｒｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．５０－７．４２（ｍ，１Ｈ）、４．１３（ｓ，２Ｈ）、２．３４－２．２４（ｍ，１Ｈ）、１．８８－１．７５（ｍ，６Ｈ）、１．４７－１．３４（ｍ，６Ｈ）、１．１９－１．１１（ｍ，２Ｈ）、１．１０－１．０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝６８；ＭＳ（ＥＳＩ）５３６（Ｍ＋Ｈ）
【０４０４】
実施例１３１

３－（４－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イル）安息香酸

【化１８５】

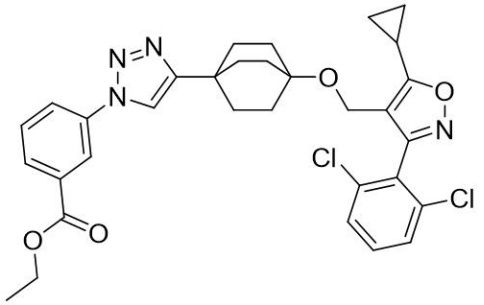


（１３１）

【０４０５】

工程Ａ．　中間体１３１Ａ．　エチル　３－（４－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イル）ベンゾエートの製造

【化１８６】



圧力バイアルに、中間体１３０Ａ（０.０２０ｇ、０.０４８ミリモル）、エチル　３－アジドベンゾエート（０.０１８ｇ、０.０９６ミリモル）、およびヨウ化銅（Ｉ）（０.９１ｍｇ、４.８マイクロモル）を加えた。該フラスコを窒素（３ｘ）でパージし、ついでＴＨＦ（０.４８ｍＬ）およびＴＥＡ（０.０１３ｍＬ、０.０９６ミリモル）を添加した。反応混合物を５０℃で３時間、室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；１０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０２３ｇ、０.０３８ミリモル、収率７９％）を無色のガラス体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２７（ｓ，１Ｈ）、８.０９（ｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、７.９９（ｄｄ，Ｊ＝８.１、１.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.６８（ｓ，１Ｈ）、７.５９（ｔ，Ｊ＝７.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.４６－７.４０（ｍ，２Ｈ）、７.３９－７.３１（ｍ，１Ｈ）、４.４３（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、２.１８－２.１０（ｍ，１Ｈ）、２.０４－１.９４（ｍ，６Ｈ）、１.６７－１.５６（ｍ，６Ｈ）、１.４３（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）、１.２８－１.２３（ｍ，２Ｈ）、１.１５－１.０６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６０７（Ｍ＋Ｈ）

【０４０６】

工程Ｂ．　実施例１３１

表記化合物は、実施例１３０の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って製造された：（２０ｍｇ、０.０３４ミリモル、収率９１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　８.６１（ｓ，１Ｈ）、８.３５（ｓ，１Ｈ）、８.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.９９（ｂｒｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.６８（ｔ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.６５（ｓ，１Ｈ）、７.６４（ｓ，１Ｈ）、７.６１－７.５５（ｍ，１Ｈ

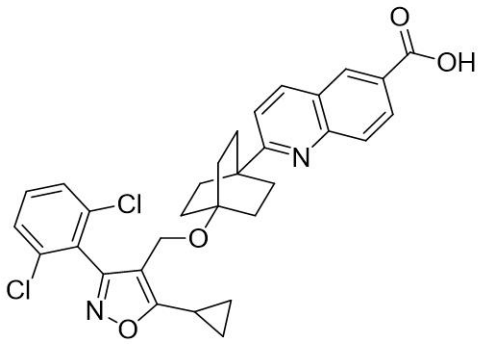
）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２５（ｍ，１Ｈ）、１.９２－１.８２（ｍ，６Ｈ）、１.５５－１.４０（ｍ，６Ｈ）、１.１５（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.１１－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４６０；ＭＳ（ＥＳＩ）５７９（Ｍ＋Ｈ）

【０４０７】

実施例１３４

２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－６－カルボン酸

【化１８７】

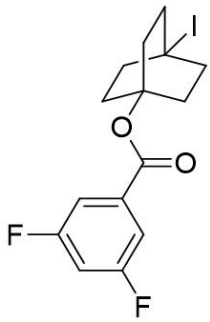


（１３４）

【０４０８】

工程Ａ．　中間体１３４Ａ．　４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル　３,５－ジフルオロベンゾエートの製造

【化１８８】

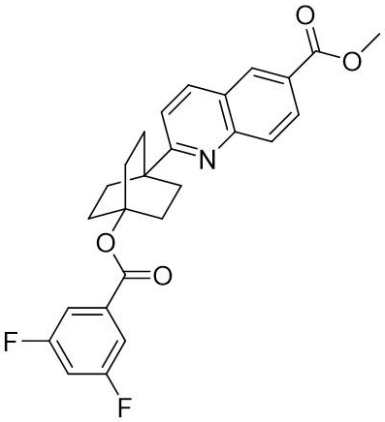


１００ｍＬのナシ型フラスコに、４－（（３,５－ジフルオロベンゾイル）オキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸（２００ｍｇ、０.６５ミリモル）（Shi, Y.ら、ＷＯ　２０１４／１５９８０２）、クロロベンゼン（２６ｍＬ）、四酢酸鉛（３７０ｍｇ、０.８４ミリモル）を、つづいてヨウ素（３６０ｍｇ、１.４ミリモル）を加えた。該反応物を８０℃のＮ$_2$下で撹拌し、ブルーＬＥＤ（Kessil）を２.５時間照射した。該反応物を濾過し、濾液を合わせて濃縮した。該生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２２０ｍｇ、０.５５ミリモル、収率８５％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.５４－７.４０（ｍ，２Ｈ）、７.０８－６.８８（ｍ，１Ｈ）、２.６９－２.５０（ｍ，６Ｈ）、２.３４－２.１９（ｍ，６Ｈ）

【０４０９】

工程Ｂ．　中間体１３４Ｂ．　メチル　２－（４－（（３,５－ジフルオロベンゾイル）オキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－６－カルボキシレートの製造

【化１８９】

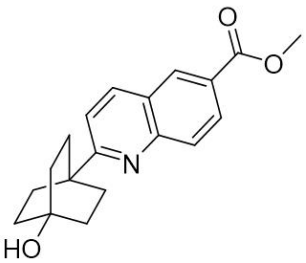


エタノール（１.２ｍＬ）中にメチル キノリン－６－カルボキシレート（１７ｍｇ、０.８９ミリモル）を含有する密封した反応容器に、ＴＦＡ（６９μＬ、０.８９ミリモル）を０℃で加えた。氷浴を取り外し、中間体１３４Ａ（１４０ｍｇ、０.３６ミリモル）およびトリス（トリメチルシリル）シラン（２４０μＬ、０.７９ミリモル）を添加した。該反応物を、その混合物が均質になるまで、９０℃で撹拌し、その後でＡＩＢＮ（７０ｍｇ、０.４３ミリモル）を添加した。該反応容器を密封し、９０℃で１６時間撹拌した。該反応物を冷却し、１Ｍ K_2HPO_4（水溶液）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（６５ｍｇ、０.１４ミリモル、収率４０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.６０－８.４９（ｍ，１Ｈ）、８.２６（ｄｄ，Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.２０－８.１３（ｍ，１Ｈ）、８.０６（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.５６－７.４２（ｍ，３Ｈ）、７.０６－６.８９（ｍ，１Ｈ）、４.０２－３.９６（ｍ，３Ｈ）、２.４０－２.１８（ｍ，１２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４５２（Ｍ＋Ｈ）

【０４１０】

工程Ｃ． 中間体１３４Ｃ． メチル ２－（４－ヒドロキシビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－６－カルボキシレートの製造

【化１９０】



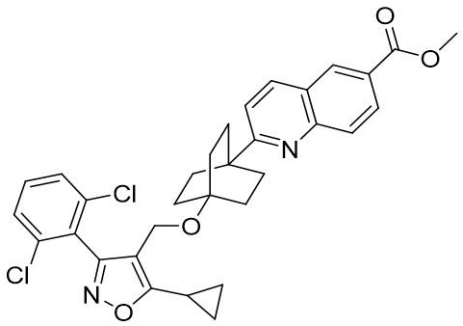
中間体１３４Ｂ（８０ｍｇ、０.１８ミリモル）、ＴＨＦ（２ｍＬ）、およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）を含有するバイアルに、ナトリウムメトキシド（６６μＬ、０.３５ミリモル）（ＭｅＯＨ中５.４Ｍ）を加えた。該反応物を室温で１時間撹拌し、５％クエン酸（水溶液）（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１９ｍｇ、０.０６１ミリモル、収率３４％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロ

ホルム－ｄ）δ　8.５３（ｄ，Ｊ＝2.0Ｈｚ，１Ｈ）、8.２５（ｄｄ，Ｊ＝8.8、2.0Ｈｚ，１Ｈ）、8.１５（ｄ，Ｊ＝8.6Ｈｚ，１Ｈ）、8.０５（ｄ，Ｊ＝8.8Ｈｚ，１Ｈ）、7.６５－7.４７（ｍ，１Ｈ）、4.０３－3.８０（ｍ，３Ｈ）、2.３０－2.０９（ｍ，６Ｈ）、1.８７－1.７９（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３１２（Ｍ＋Ｈ）

【０４１１】

工程Ｄ．　中間体１３４Ｄ．　メチル　２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（2,6－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［2.2.2］オクタン－１－イル）キノリン－６－カルボキシレートの製造

【化１９１】



フラスコに、中間体１３４Ｃ（１９ｍｇ、0.０６１ミリモル）、トリフルオロメタンスルホン酸銀（９４ｍｇ、0.３７ミリモル）、および2,6－ジ－tert－ブチルピリジン（８１μＬ、0.３７ミリモル）およびＤＣＭ（1.２ｍＬ）を添加した。該混合物を0℃に冷却し、４－（ブロモメチル）－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（３２ｍｇ、0.０９２ミリモル）を添加し、該反応物をゆっくりと室温に達するようにさせ、７時間撹拌した。該混合物を濾過して濃縮した。該生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１１ｍｇ、0.０１９ミリモル、収率３１％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　8.５４－8.４６（ｍ，１Ｈ）、8.２４（ｄｄ，Ｊ＝8.9、1.9Ｈｚ，１Ｈ）、8.１３（ｄ，Ｊ＝8.8Ｈｚ，１Ｈ）、8.０２（ｄ，Ｊ＝8.8Ｈｚ，１Ｈ）、7.４７－7.３９（ｍ，２Ｈ）、7.３８－7.２８（ｍ，２Ｈ）、4.２９－4.１９（ｍ，２Ｈ）、3.９８（ｓ，３Ｈ）、2.２１－2.１２（ｍ，１Ｈ）、2.１０－1.９８（ｍ，６Ｈ）、1.６８－1.５８（ｍ，６Ｈ）、1.３０－1.２２（ｍ，２Ｈ）、1.１５－1.０５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５７７（Ｍ＋Ｈ）

【０４１２】

工程Ｅ．　実施例１３４

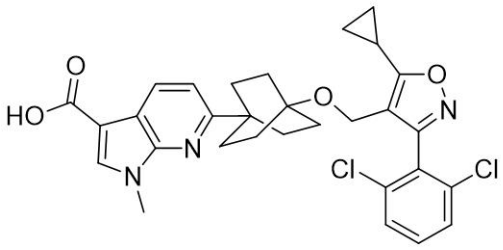
表記化合物は、実施例１の合成について記載される方法（工程Ｄ）に従って、中間体１３４Ｄより出発して製造された：（3.3ｍｇ、0.００６０ミリモル、収率３０％）。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　8.５４（ｓ，１Ｈ）、8.３９（ｄ，Ｊ＝8.9Ｈｚ，１Ｈ）、8.１６（ｂｒｄ，Ｊ＝8.9Ｈｚ，１Ｈ）、7.９４（ｄ，Ｊ＝8.9Ｈｚ，１Ｈ）、7.６７－7.５６（ｍ，４Ｈ）、4.２０（ｓ，２Ｈ）、2.３１（ｂｒｔ，Ｊ＝4.9Ｈｚ，１Ｈ）、2.０７－1.９１（ｍ，６Ｈ）、1.５６－1.４３（ｍ，６Ｈ）、1.２３－1.１２（ｍ，２Ｈ）、1.０８（ｂｒｄ，Ｊ＝2.7Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝８３；ＭＳ（ＥＳＩ）５６３（Ｍ＋Ｈ）

【０４１３】

実施例１３５

６－（４－（（５－シクロプロピル－３－（2,6－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［2.2.2］オクタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［2,3－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸

【化１９２】

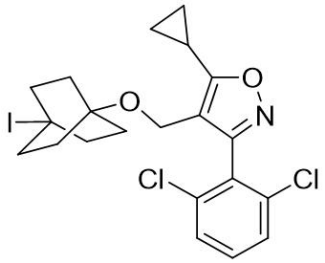


（１３５）

【０４１４】

工程Ａ．　中間体１３５Ａ．　５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）－４－（（（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキシ）メチル）イソキサゾールの製造

【化１９３】

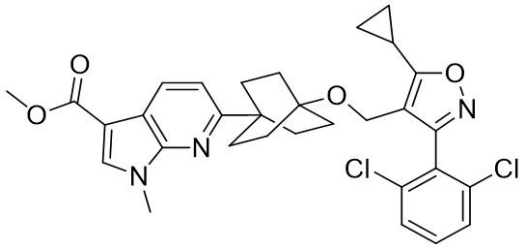


バイアルに、中間体１６Ｂ（０.１１ｇ、０.２５ミリモル）、クロロベンゼン（３ｍＬ）、四酢酸鉛（０.１５ｇ、０.３３ミリモル）を、つづいてヨウ素（０.１４ｇ、０.５６ミリモル）を加えた。該反応物を窒素下の８０℃で撹拌し、ブルーＬＥＤ（Kessil）を２時間照射した。該反応物を冷却し、濾過し、濾過ケーキをＤＣＭで洗浄した。有機層をチオ硫酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。該生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１００ｍｇ、０.２０ミリモル、収率７７％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.５４－７.１３（ｍ，３Ｈ）、２.５５－２.３４（ｍ，６Ｈ）、２.１３－１.９０（ｍ，１Ｈ）、１.６６－１.４４（ｍ，６Ｈ）、１.２８－１.１７（ｍ，２Ｈ）、１.１１－０.９８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５１８（Ｍ＋Ｈ）

【０４１５】

工程Ｂ．　中間体１３５Ｂ．　メチル　６－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－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製造

【化１９４】



エタノール（０.４ｍＬ）中にメチル　１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン

－３－カルボキシレート（３７ｍｇ、０.１９ミリモル）を含有する密封した反応容器に、ＴＦＡ（１５μＬ、０.１９ミリモル）を０℃で添加した。氷浴を取り外し、中間体１３５Ａ（４０ｍｇ、０.０７７ミリモル）およびトリス（トリメチルシリル）シラン（５２μＬ、０.１７ミリモル）を添加した。該混合物を９０℃で均質になるまで撹拌し、その後でＡＩＢＮ（１５ｍｇ、０.０９３ミリモル）を添加した。該反応物を９０℃で１５時間撹拌した。該反応物を冷却し、１Ｍ K_2HPO_4（水溶液）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。該生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４.０ｍｇ、６.９マイクロモル、収率９％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）５８０（Ｍ＋Ｈ）

【０４１６】

工程Ｃ．　実施例１３５

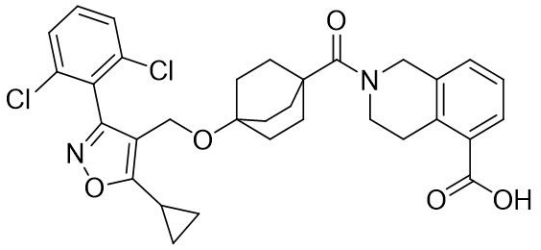
表記化合物は、実施例１の合成について記載される方法（工程Ｄ）に従って、中間体１３５Ｂから出発して製造された：（１.７ｍｇ、０.００３０ミリモル、収率４２％）。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.３４－８.１２（ｍ，１Ｈ）、７.７６－７.６２（ｍ，１Ｈ）、７.３９－７.１６（ｍ，２Ｈ）、７.１３（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.０３（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、３.８１（ｓ，３Ｈ）、２.３２（ｂｒｓ，１Ｈ）、２.０１－１.７９（ｍ，６Ｈ）、１.５９－１.３７（ｍ，６Ｈ）、１.２１－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.０９（ｂｒｄ，Ｊ＝２.９Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝９；ＭＳ（ＥＳＩ）５６６（Ｍ＋Ｈ）

【０４１７】

実施例１３９

２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボニル）－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－５－カルボン酸

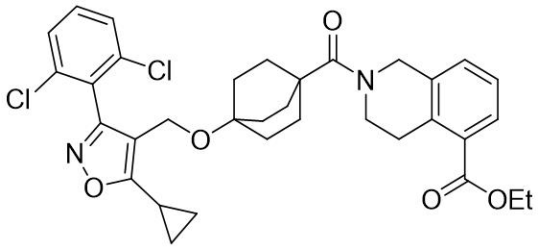
【化１９５】



【０４１８】

工程Ａ．　中間体１３９Ａ．　エチル　２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボニル）－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－５－カルボキシレートの製造

【化１９６】



中間体１６Ｂ（０.０２０ｇ、０.０５０ミリモル）のＤＭＦ（０.２３ｍＬ）中溶液に、

ＨＡＴＵ（０.０２０ｇ、０.０６０ミリモル）を添加した。５分間撹拌した後、エチル　１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－５－カルボキシレート（０.０１０ｇ、０.０６０ミリモル）およびヒューニッヒ塩基（０.０２ｍＬ、０.１２ミリモル）を添加し、該反応混合物を室温で撹拌した。１８時間後、該混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、該有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させて濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４ｇシリカカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１８ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２２ｍｇ、０.０４０ミリモル、収率７７％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）６２４（Ｍ＋Ｈ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.８４（ｂｒｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.４４（ｂｒｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，２Ｈ）、７.４０－７.３３（ｍ，１Ｈ）、７.３２－７.２５（ｍ，２Ｈ）、４.７４（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.３７（ｑ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，２Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、３.８１（ｂｒｓ，２Ｈ）、３.２５（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.１４（ｂｒｄ，Ｊ＝４.４Ｈｚ，１Ｈ）、１.９７（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.９０－１.８２（ｍ，１Ｈ）、１.４１（ｂｒｔ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，４Ｈ）、１.３４－１.２１（ｍ，５Ｈ）、１.１２（ｂｒｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，３Ｈ）

【０４１９】

工程Ｄ．　実施例１３９

中間体１３９Ａ（０.０２０ｇ、０.０４０ミリモル）のＴＨＦ（０.３９ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０.２０ｍＬ）および水（０.２０ｍＬ）中溶液に、水酸化リチウム・一水和物（０.０１２ｇ、０.２８ミリモル）を添加した。反応物を室温で１８時間撹拌し、その後で溶媒を濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋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：２０分間にわたって４０－８０％Ｂとし、ついで１００％Ｂで３分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０１７ｇ、０.０２９ミリモル、収率８８％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.６８－７.６３（ｍ，１Ｈ）、７.６０－７.５５（ｍ，２Ｈ）、７.５４－７.４９（ｍ，１Ｈ）、７.３５（ｂｒｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.２３（ｔ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.６１（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.０７（ｓ，２Ｈ）、３.６８（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.０１（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.２８－２.１９（ｍ，１Ｈ）、１.８１－１.７２（ｍ，６Ｈ）、１.３９－１.３０（ｍ，６Ｈ）、１.１４－１.０６（ｍ，２Ｈ）、１.０２（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）、０.９５（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，１Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１４００；ＭＳ（ＥＳＩ）５９６（Ｍ＋Ｈ）

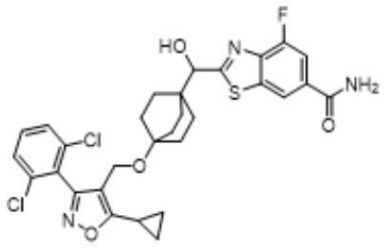
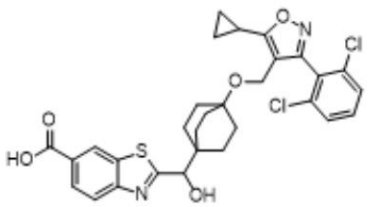
【０４２０】

表３に列挙される以下の実施例は、適切な出発材料、試薬および条件を用い、本明細書の他のどこかに記載の方法に従って製造された。

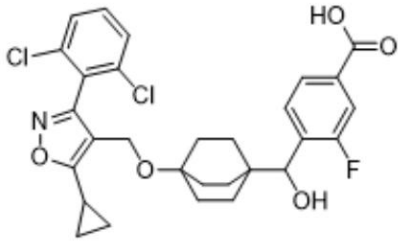
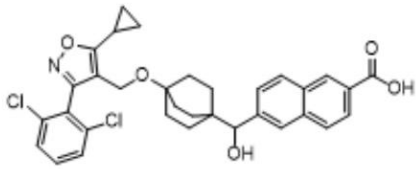
【０４２１】

表３

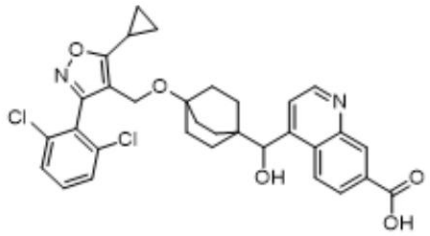
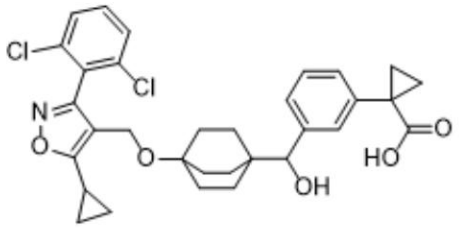
【表４３】

Ex. No.	構造&名称	^{1}H NMR, FXR EC_{50} & MS (ESI)	方法
123	 2-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(ヒドロキシ)メチル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシアミド	FXR EC_{50} (nM) = 280. MS (ESI) 616 (M+H).	Ex. 122
124	 2-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(ヒドロキシ)メチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 6H), 1.30 (br t, J=7.8 Hz, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 490. MS (ESI) 590 (M+H).	Ex. 121

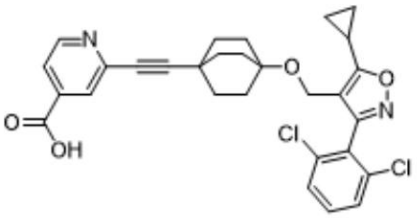
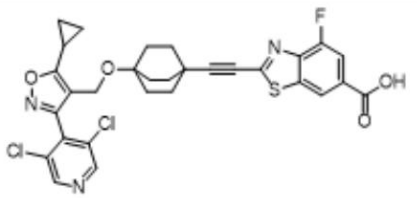
【表４４】

125	 4-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.48 (br s, 3H), 1.39-1.18 (m, 9H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.05 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1600. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 121
126	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-ナフトエ酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.45 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.35 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 1.28-1.18 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 2H),1.06-0.98(m, 2H).FXR EC_{50} (nM)=600. MS (ESI) 592 (M+H)	Ex. 121

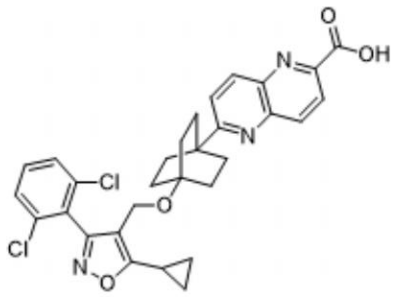
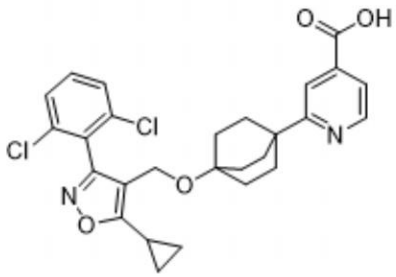
【表４５】

128	 4-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(ヒドロキシ)メチル)キノリン-7-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.93 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 6H), 1.24 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.10 (dt, J=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.04 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 700. MS (ESI) 593 (M+H).	Ex. 121
129	 1-(3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(ヒドロキシ)メチル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.58 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 7.02 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.43 (br s, 5H), 1.29 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 1.23 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 3000. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 121

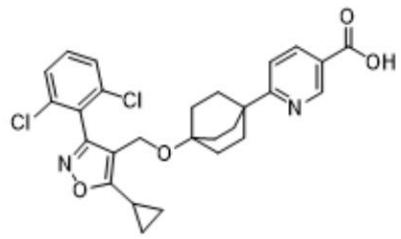
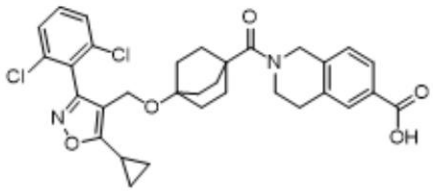
【表４６】

132	 2-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)イソニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.14 (dt, J=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3500. MS (ESI) 537 (M+H).	Ex. 130
133	 2-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.79 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 537 (M+H)	Ex. 130

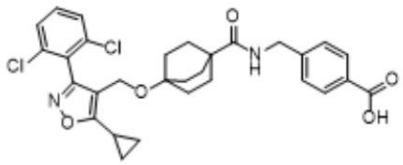
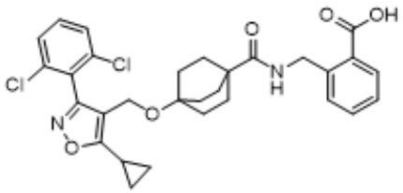
【表４７】

136	 6-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.32 (tt, J=8.4, 5.1 Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.14 (dt, J=8.3, 3.1 Hz, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 36. MS (ESI) 564 (M+H).	Ex. 135
137	 2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)イソニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.61-7.50 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.44-2.27 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Hz, 2H) FXR EC_{50} (nM) = 420. MS (ESI) 513 (M+H).	Ex. 135

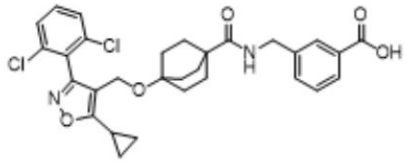
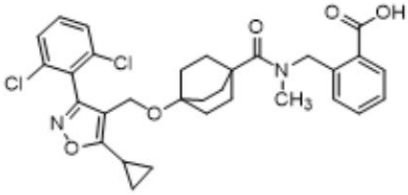
【表４８】

138	 6-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.14 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H) FXR EC_{50} (nM) = 440. MS (ESI) 513 (M+H).	Ex. 135
140	 2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (br d, J=3.4 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.75 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.08 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.02 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.1 Hz, 1H) FXR EC_{50} (nM) = 1700. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 139

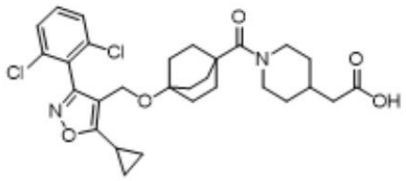
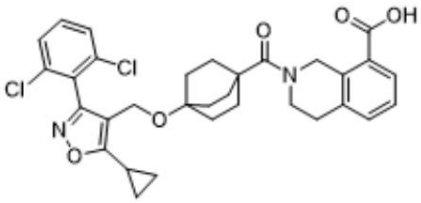
【表４９】

141	 4-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)メチル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.26 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.70 (br s, 6H), 1.35 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2800. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 139
142	 2-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)メチル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.25 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.44 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1300. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 139

【表５０】

143	 3-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)メチル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01-7.95 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.19 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.33-1.24 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1300. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 139
144	 2-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-N-メチルビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)メチル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.30 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 6.93 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.79 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.95-2.83 (m, 3H), 2.22 (br s, 1H), 1.79 (br s, 6H), 1.32 (br s, 6H), 1.11-1.05 (m, 2H), 1.01 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 584 (M+H).	Ex. 139

【表５１】

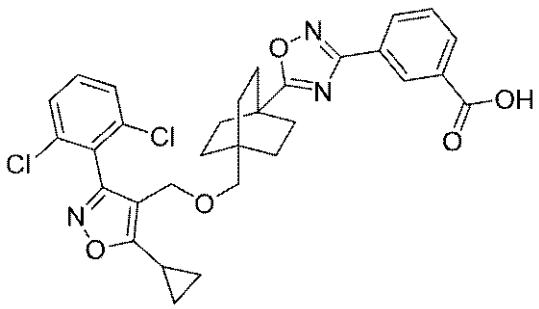
145	 2-(1-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_5) δ 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 4.15 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.08 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 6H), 1.59 (br d, J=11.7 Hz, 2H), 1.37-1.24 (m, 6H), 1.08 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.01 (br d, J=2.7 Hz, 2H), 0.96-0.83 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3800. MS (ESI) 562 (M+H).	Ex. 139
146	 2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_5) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.21 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.76 (br s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.13-1.05 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3100. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 139

【０４２２】

実施例１５１

３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化１９７】

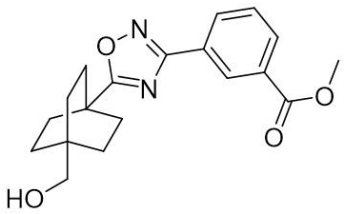


（１５１）

【０４２３】

工程Ａ．　中間体１５１Ａ．　メチル　４－（５－（４－ヒドロキシメチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化１９８】

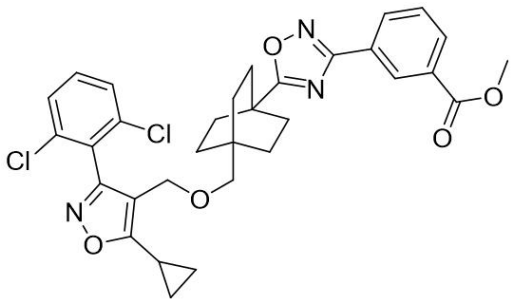


２５ｍＬのナシ型フラスコに、ＤＭＦ（１ｍＬ）中での４－（ヒドロキシメチル）ビシクロ［2.2.2］オクタン－１－カルボン酸（１６０ｍｇ、０.８５ミリモル）（Kiesman, W.F. ら、ＷＯ　２００１／０３４６１０）およびＢＯＰ（３８ｍｇ、０.８５ミリモル）を、つづいてメチル　（Ｚ）－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエート（Tung, R.D.、ＷＯ　２０１６／０７３５４５）（１５０ｍｇ、０.７７ミリモル）を添加した。この混合物に、Et_3N（０.３２ｍＬ、２.３ミリモル）を０℃で加えた。該反応混合物を室温で２時間、そして１００℃で４時間撹拌した。該反応物を冷却し、溶媒を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶かした。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲル カラム；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０－３０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１２０ｍｇ、収率４５％）を淡黄色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　＝8.５４（ｔ，Ｊ＝1.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.２６（ｄｔ，Ｊ＝7.８、1.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.１６（ｄｔ，Ｊ＝7.９、1.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.７４（ｔ，Ｊ＝7.７Ｈｚ，１Ｈ）、５.７６（ｓ，１Ｈ）、４.４６（ｔ，Ｊ＝５.５Ｈｚ，１Ｈ）、３.９９－３.８５（ｍ，３Ｈ）、３.１１（ｄ，Ｊ＝５.４Ｈｚ，２Ｈ）、１.９９（ｄ，Ｊ＝7.８Ｈｚ，６Ｈ）、１.５５－１.３９（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３４３（Ｍ＋Ｈ）

【０４２４】

工程Ｂ．　中間体１５１Ｂ．　メチル　３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化１９９】



２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、中間体１５１Ａ（５０ｍｇ、０.１５ミリモル）、２,６－ジ－tert－ブチルピリジン（０.１２ｍＬ、０.５１ミリモル）、乾燥ＤＣＭ（１ｍＬ）を、つづいてトリフルオロメタンスルホン酸銀（１１０ｍｇ、０.４４ミリモル）を加えた。４－（ブロモメチル）－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（１５０ｍｇ、０.４４ミリモル）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液を０℃で滴下して加えた。該反応物を室温で１２時間撹拌し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１：１；４ｍＬ）で希釈した。該固体を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をSiO_2のプラグを介して濾過し、まずヘキサンで、次にＥｔＯＡｃで溶出し、粗生成物を集めた。濾液を濃縮し、その粗材料を分取ＨＰＬＣ（ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって４５－９５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１３ｍｇ、収率１４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.５９－８.４６（ｍ，１Ｈ）、８.２４（ｄｄ，Ｊ＝７.８、１.３Ｈｚ，１Ｈ）、８.１９－８.１０（ｍ，１Ｈ）、７.８０－７.６９（ｍ，１Ｈ）、７.６９－７.６２（ｍ，２Ｈ）、７.６１－７.５０（ｍ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、３.９１（ｓ，３Ｈ）、２.９６（ｓ，２Ｈ）、２.３８－２.２２（ｍ，１Ｈ）、２.００－１.７４（ｍ，６Ｈ）、１.４２－１.２１（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.０１（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６０８（Ｍ＋Ｈ）

【０４２５】

工程Ｃ．　実施例１５１

中間体１５１Ｂ（２３ｍｇ、０.０３８ミリモル）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＮａＯＨ（７.６ｍｇ、０.１９ミリモル）のH_2O（０.５ｍＬ）中溶液を０℃で添加した。該反応混合物を室温までの加温に供し、撹拌した。１８時間後、該混合物を５％クエン酸（水溶液）（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ（ウォーターズ・エックスブリッジ　）Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって１５－５５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.００９６ｇ、収率４２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.５８－８.４８（ｍ，１Ｈ）、８.１９（ｄｔ，Ｊ＝７.７、１.４Ｈｚ，１Ｈ）、８.１２（ｄｔ，Ｊ＝７.８、１.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.７６－７.６２（ｍ，３Ｈ）、７.６２－７.５０（ｍ，１Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、２.９７（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２６（ｍ，１Ｈ）、１.９７－１.７９（ｍ，６Ｈ）、１.４２－１.２５（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.０２（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１５０；ＭＳ（ＥＳＩ）５９４（Ｍ＋Ｈ）

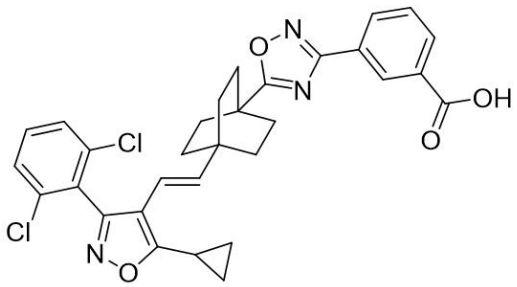
【０４２６】

実施例１５９

（Ｅ）－３－（５－（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）ビニル）ビサイクル［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化２００】

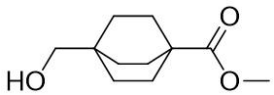


（１５９）

【０４２７】

工程Ａ．　中間体１５９Ａ．　メチル　４－（ヒドロキシメチル）ビサイクル［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２０１】

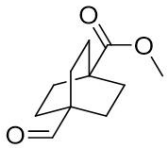


４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸（１.５ｇ、７.１ミリモル）のＴＨＦ（１７ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ボラン－ジメチルスルフィド錯体（２.０ｍＬ、２１ミリモル）を０℃で加えた。該反応物を室温までの加温に供し、撹拌した。４時間後、該反応混合物をＭｅＯＨ（冷却しながら１５分間にわたって滴下して加える）でクエンチさせ、室温で２時間撹拌した。溶媒を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２５分間の勾配；０％～５０％Ｂ；流速＝６０ｍＬ／分；ＴＬＣは$KMnO_4$で視覚化された）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.３ｇ、６.６ミリモル、収率９３％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　３.５６（ｓ，３Ｈ）、３.３６（ｓ，２Ｈ）、３.０５（ｓ，１Ｈ）、１.７８－１.６４（ｍ，６Ｈ）、１.３７－１.２７（ｍ，６Ｈ）

【０４２８】

工程Ｂ．　中間体１５９Ｂ．　メチル　４－ホルミルビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２０２】



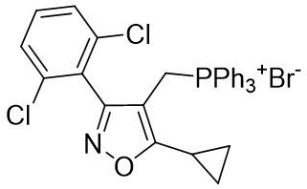
中間体１５９Ａ（０.１０ｇ、０.５０ミリモル）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、ＤＭＰ（０.２８ｇ、０.６６ミリモル）を添加し、該反応物を室温で撹拌した。３時間後、反応物を０℃に冷却し、$NaHCO_3$の飽和溶液（水溶液）（３０ｍＬ）で注意してクエンチさせた。層を分離し、水層をCH_2Cl_2（２ｘ１５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；２０％～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分；$KMnO_4$でＴＬＣを可視化した）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０７０ｇ、０.３４ミリモル、収率６７％）を無色の油として得た。^{1}

Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.４（ｓ，１Ｈ）、３.６６（ｓ，３Ｈ）、１.８６－１.８２（ｍ，７Ｈ）、１.６９－１.６６（ｍ，５Ｈ）

【０４２９】

工程Ｃ．　中間体１５９Ｃ．　５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メチル）トリフェニルホスホニウムブロミドの製造

【化２０３】

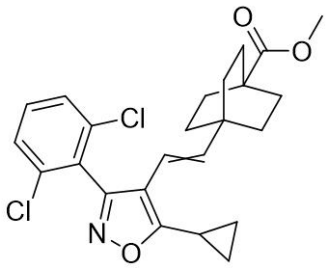


４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール（１.５ｇ、４.３ミリモル）のトルエン（２０ｍＬ）中溶液に、トリフェニルホスフィン（２.３ｇ、８.６ミリモル）を添加し、得られた混合物を１２０℃で撹拌した。２４時間後、反応物を冷却し、該混合物を濾過し、固形生成物をトルエンで洗浄し、表記化合物（２.２ｇ、３.５ミリモル、収率８０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.８８－７.８０（ｍ，３Ｈ）、７.６５－７.４１（ｍ，１５Ｈ）、４.９３（ｄ，Ｊ＝１４Ｈ、２Ｈ）、１.７６－１.６６（ｍ，１Ｈ）、０.７３－０.５６（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５２８（Ｍ＋Ｈ）

【０４３０】

工程Ｄ．　中間体１５９Ｄ．　メチル　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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２０４】



【０４３１】

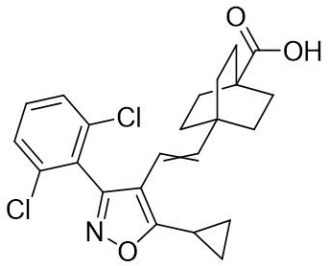
中間体１５９Ｃ（０.２６ｇ、０.４３ミリモル）（トルエンとの新たな共沸混合物）の－７８℃でのＴＨＦ（５ｍＬ）中懸濁液に、リチウム ビス（トリメチルシリル）アミド（０.５７ｍＬ、０.５７ミリモル）（ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を添加した。該反応混合物の色相が塩基の添加で黄色に変色した。得られた混合物を－７８℃で１５分間、室温で３０分間撹拌し、その時に色相が暗褐色に変化した。上記の混合物に、中間体１５９Ｂ（０.０７０ｇ、０.３６ミリモル）／ＴＨＦ（２ｍＬ）を滴下して加え、すると色相が黄色に戻った。該反応混合物を６０℃で撹拌した。６時間後、反応物を冷却し、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（飽和水溶液）（４０ｍＬ）でクエンチさせ、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％～４０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０４５ｇ、０.０７２ミリモル、収率２０％）を無色の残渣として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.４２－７.３４（ｍ，３Ｈ）、５.８２（ｄ，Ｊ＝１６.２Ｈｚ、１Ｈ）、５.３３（ｄ，Ｊ＝１６.２Ｈｚ、１Ｈ）、３.６５（ｓ，３Ｈ）、１.７８－１.６６（ｍ，７Ｈ）、１.４２－１.３１（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.１２（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（

ＥＳＩ）４４７（Ｍ＋Ｈ）。該生成物はトランス／シス異性体が３：１の混合物として得られ、それはフラッシュカラムクロマトグラフィーによって分離できなかった。その割合は^{1}Ｈ　ＮＭＲによって特徴的なプロトンを積分することに基づいて決定された。

【０４３２】

工程Ｅ．　中間体１５９Ｅ．　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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化２０５】

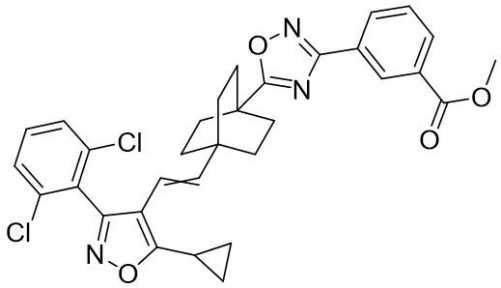


中間体１５９Ｄ（４０ｍｇ、０.０９０ミリモル）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶かした。この溶液に、水酸化ナトリウム（９.０ｍｇ、０.２２ミリモル）を水（０.２ｍＬ）に溶かして添加した。該反応物を７５℃で撹拌した。６時間後、反応物を冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、１.５Ｍ　ＨＣｌでｐＨを約３の酸性にした。水相をＥｔＯＡｃ（２ｘ１０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（３５ｍｇ、０.０６３ミリモル、収率７０％）を得、それをさらに精製または特徴付けすることなく、その後の工程において用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）４３２（Ｍ＋Ｈ）

【０４３３】

工程Ｆ．　中間体１５９Ｆ．　メチル　３－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化２０６】



中間体１５９Ｅ（２０ｍｇ、０.０４６ミリモル）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、メチル　（Ｚ）－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエート（Tung, R. D.、ＷＯ　２０１６／０７３５４５）（９.０ｍｇ、０.０４６ミリモル）、ＢＯＰ（２３ｍｇ、０.０５１ミリモル）およびトリエチルアミン（０.０１９ｍＬ、０.１４ミリモル）を添加した。該反応物を室温で２時間、そして１００℃で４時間撹拌した。該反応物を冷却し、溶媒を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶かし、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって１５－９０％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（８.０ｍｇ、収率２９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.

５１（ｓ，１Ｈ）、8.２４（ｄ，Ｊ＝7.１Ｈｚ，１Ｈ）、8.１５（ｄ，Ｊ＝7.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.７８－７.４９（ｍ，４Ｈ）、６.０６（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.２５（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.９０（ｓ，３Ｈ）、２.４３－２.３４（ｍ，１Ｈ）、２.０４－１.８１（ｍ，６Ｈ）、１.５１－１.３６（ｍ，６Ｈ）、１.２０－０.９７（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４６００；ＭＳ（ＥＳＩ）５９０（Ｍ＋Ｈ）。該生成物はトランス／シス異性体が約１：１の混合物として得られた。その割合は^{1}Ｈ　ＮＭＲによって特徴的なプロトンを積分することに基づいて決定された。

【０４３４】

工程Ｇ．　実施例１５９

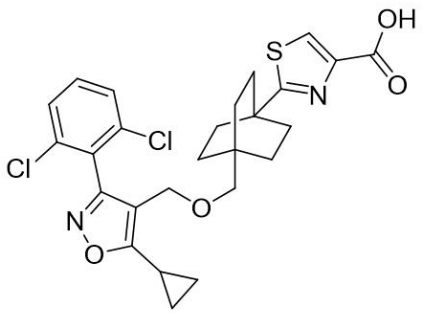
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体１５９Ｆを代わりに用いて製造された。シス／トランス異性体は分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって１５－７５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）によって分離され、表記化合物（４.８ｍｇ、収率１５％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　8.５１（ｓ，１Ｈ）、8.２０（ｄ，Ｊ＝7.６Ｈｚ，１Ｈ）、8.１２（ｄ，Ｊ＝7.６Ｈｚ，１Ｈ）,７.７６－７.６４（ｍ，３Ｈ）、７.６４－７.５４（ｍ，１Ｈ）、６.０５（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、５.２５（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、２.４１－２.３５（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.８６（ｍ，６Ｈ）、１.５５－１.３６（ｍ，６Ｈ）、１.２１－０.９８（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１４；ＭＳ（ＥＳＩ）５７６（Ｍ＋Ｈ）。こうして得られた生成物は、^{1}Ｈ　ＮＭＲによって特徴的なプロトンを積分することに基づいて決定されるように、トランス異性体が優勢であった。シス異性体は実施例１６３として下記される。

【０４３５】

実施例１６２

２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）チアゾール－４－カルボン酸

【化２０７】

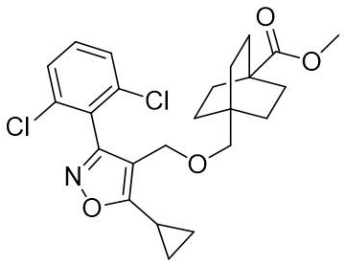


（１６２）

【０４３６】

工程Ａ．　中間体１６２Ａ．　メチル　４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２０８】

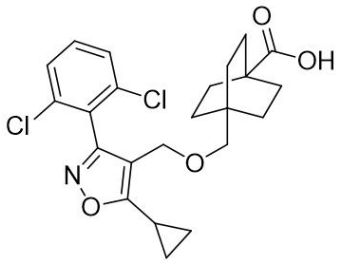


２０ｍＬのシンチレーションバイアルに、メチル　４－（ヒドロキシメチル）ビシクロ［2.2.2］オクタン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、１.０ミリモル）（Al Hussainy, R.ら、Nucl. Med. Biol. 2012, 39, 1068-1076）、2,6－ジ－tert－ブチルピリジン（０.９１ｍＬ、４.０ミリモル）、乾燥ＤＣＭ（２ｍＬ）を、つづいてトリフルオロメタンスルホン酸銀（７８０ｍｇ、３.０ミリモル）を０℃で添加した。４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（2,6－ジクロロフェニル）イソキサゾール（１.１ｇ、３.０ミリモル）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液を０℃で滴下して加えた。該反応物を室温で１２時間撹拌し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１：１；１０ｍＬ）で希釈した。該固体を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～２５％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.１８ｇ、収率３５％）を淡黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）４６４（Ｍ＋Ｈ）

【０４３７】

工程Ｂ．　中間体１６２Ｂ．　４－（（（５－シクロプロピル－３－（2,6－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［2.2.2］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化２０９】

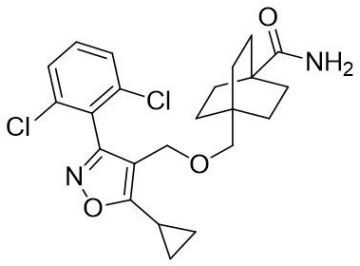


生成物の中間体１６２Ａ（１８０ｍｇ、0.３９ミリモル）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の撹拌した溶液に、水酸化ナトリウム（３９ｍｇ、0.９７ミリモル）のH_2O（１ｍＬ）中溶液を添加した。該反応物を７０℃で４時間撹拌し、冷却し、５％クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。該有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（0.１２ｇ、収率６７％）をオフホワイト色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　＝１１.９４（ｓ，１Ｈ）、7.７１－7.４６（ｍ，３Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、２.８８（ｓ，２Ｈ）、２.３７－２.２３（ｍ，１Ｈ）、１.６４－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.２４－１.００（ｍ，１０Ｈ）

【０４３８】

工程Ｃ．　中間体１６２Ｃ．　４－（（（５－シクロプロピル－３－（2,6－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［2.2.2］オクタン－１－カルボキシアミドの製造

【化２１０】

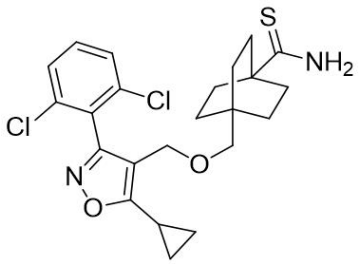


２５ｍＬのナシ型フラスコに、中間体１６２Ｂ（４５ｍｇ、０.１０ミリモル）、ＢＯＰ（４９ｍｇ、０.１１ミリモル）およびＤＭＦ（２ｍＬ）を添加した。この混合物に、Ｅｔ$_3$Ｎ（０.０７０ｍＬ、０.５０ミリモル）および塩化アンモニウム（５３ｍｇ、１.０ミリモル）を加えた。１８時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶かした。有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２０分間にわたって１５－５５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１０ｍｇ、収率２２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７.７０－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.４７（ｍ，１Ｈ）、６.８２（ｂｒｓ，１Ｈ）、６.６２（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、２.８８（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２１（ｍ，１Ｈ）、１.６０－１.３７（ｍ，６Ｈ）、１.２１－０.９４（ｍ，１０Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１８０；ＭＳ（ＥＳＩ）４４９（Ｍ＋Ｈ）

【０４３９】

工程Ｄ．　中間体１６２Ｄ．　４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボチオアミドの製造

【化２１１】



中間体１６２Ｃ（５５ｍｇ、０.１２ミリモル）のＴＨＦ（２ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ローソン（Ｌａｗｅｓｓｏｎ’ｓ）試薬（５０ｍｇ、０.１２ミリモル）を加え、該反応混合物を還流温度で撹拌した。２時間後、反応物を冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（０.０４５ｇ、収率１８％）を淡黄色の固体として得、それをその後の工程においてさらに精製または特徴付けを行うことなく用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）４６５（Ｍ＋Ｈ）

【０４４０】

工程Ｅ．　実施例１６２

中間体１６２Ｄ（４０ｍｇ、０.０８６ミリモル）の１,４－ジオキサン中の撹拌した溶液に、３－ブロモ－２－オキソプロパン酸（１４ｍｇ、０.０８６ミリモル）を添加した。該反応物を９０℃で撹拌した。４時間後、反応物を冷却し、５％クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブライン

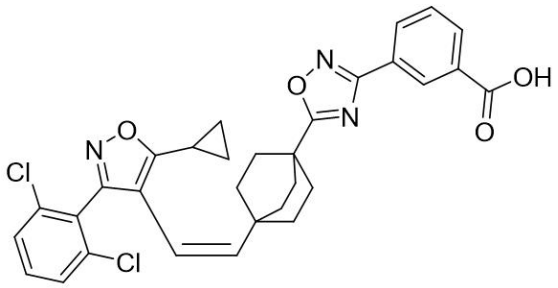
で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって１５－５０％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０１３ｇ、収率２７％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.２８（ｓ，１Ｈ）、７.７１－７.６０（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５１（ｍ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、２.９５（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.２５（ｍ，１Ｈ）、１.８４－１.６９（ｍ，６Ｈ）、１.３７－１.２０（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.０７（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１３００；ＭＳ（ＥＳＩ）５３３（Ｍ＋Ｈ）

【０４４１】

実施例１６３

（Ｚ）－３－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化２１２】



（１６３）

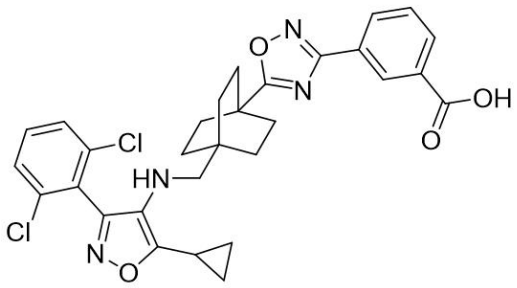
表記化合物は、実施例１５９を製造するための工程Ｇにおいてトランス／シス異性体を分離することによって得られた：（３.６ｍｇ、収率１２％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３.３４（ｓ，１Ｈ）、８.５１（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.１９（ｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，１Ｈ）、８.１１（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.７６－７.５９（ｍ，３Ｈ）、７.５９－７.５１（ｍ，１Ｈ）、５.８２（ｄ，Ｊ＝１２.２Ｈｚ，１Ｈ）、５.６３（ｄ，Ｊ＝１２.２Ｈｚ、１Ｈ）、２.１３－２.０７（ｍ，１Ｈ）、１.９７－１.８５（ｍ，６Ｈ）、１.６２－１.５１（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.０８（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２１１；ＭＳ（ＥＳＩ）５７６（Ｍ＋Ｈ）。こうして得られた生成物は、^{1}Ｈ　ＮＭＲによって特徴的なプロトンを積分することに基づいて決定されるように、シス異性体が優勢であった。トランス異性体は実施例１５９として上記される。

【０４４２】

実施例１６６

３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化２１３】

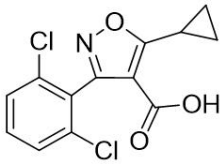


（１６６）

【０４４３】

工程Ａ．　中間体１６６Ａ．　５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－カルボン酸の製造

【化２１４】

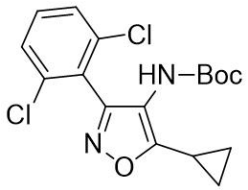


２５ｍＬのナシ型フラスコに、メチル　５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－カルボキシレート（２.０ｇ、６.１ミリモル）（Genin, M. J.らＷＯ　２００９／０１２１２５）およびＥｔＯＨ（１０ｍＬ）を添加した。該混合物を０℃に冷却し、次に１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（１２ｍＬ、１２ミリモル）を加えた。８０℃で２時間撹拌した後、反応物を冷却し、溶媒を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶かし、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（１.８ｇ、収率８５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　＝７.７８－７.３０（ｍ，３Ｈ）、２.９６－２.８１（ｍ，１Ｈ）、１.４３－１.０８（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）＝２９８（Ｍ＋Ｈ）

【０４４４】

工程Ｂ．　中間体１６６Ｂ．　tert－ブチル　（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－イル）カルバメートの製造

【化２１５】



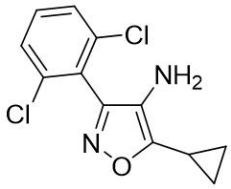
２５ｍＬのナシ型フラスコに、中間体１６６Ａ（１.８ｇ、５.９ミリモル）、Et_3N（０.８２ｍＬ、５.９ミリモル）およびｔ－ブタノール（２０ｍＬ）を添加した。この混合物に、ＤＰＰＡ（１.３ｍＬ、５.９ミリモル）を５分間にわたって滴下して加えた。該反応物を８５℃で撹拌した。１２時間後、反応物を冷却し、溶媒を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶かし、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２５分間の勾配；０％Ｂ～３０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.３ｇ、収率５０％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　＝８.６２（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.７３－７.３９（ｍ，３Ｈ）、

２.２３－１.９９（ｍ，１Ｈ）、１.４０－１.１９（ｍ，９Ｈ）、１.１４－０.７９（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３６９（Ｍ＋Ｈ）

【０４４５】

工程Ｃ．　中間体１６６Ｃ．　５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－アミンの製造

【化２１６】

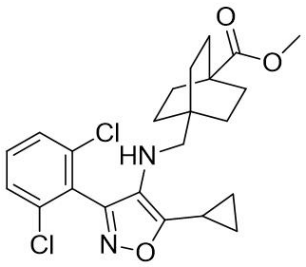


２５ｍＬのナシ型フラスコに、ＤＣＭ（５ｍＬ）中にて中間体１６６Ｂ（５００ｍｇ、１.４ミリモル）を添加した。この混合物に、ＴＦＡ（１.０ｍＬ、１４ミリモル）を０℃で添加した。該混合物を室温までの加温に供し、撹拌した。１８時間後、溶媒を濃縮し、残渣を$NaHCO_3$（飽和水溶液）（２５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（２３０ｍｇ、収率５０％）を淡黄色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ＝７.６８－７.４９（ｍ，３Ｈ）、３.８６（ｓ，２Ｈ）、２.１８（ｓ，１Ｈ）、１.０９－０.８６（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）＝２６９（Ｍ＋Ｈ）

【０４４６】

工程Ｄ．　中間体１６６Ｄ．　メチル　４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２１７】

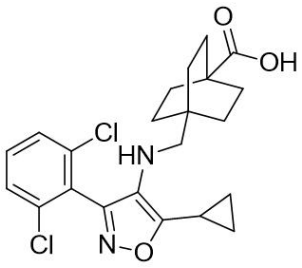


２５ｍＬのナシ型フラスコに、中間体１６６Ｃ（２００ｍｇ、０.７４ミリモル）、中間体１５９Ｂ（１５０ｍｇ、０.７４ミリモル）およびＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加した。該混合物を０℃に冷却し、ついで氷酢酸（４.３μＬ、０.０７４ミリモル）を添加した。８０℃で２時間撹拌した後、反応物を室温に冷却し、ついでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４７ｍｇ、０.７４ミリモル）を添加した。３０分間撹拌した後、溶媒を濃縮し、残渣を$NaHCO_3$（飽和水溶液）（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（３００ｍｇ、収率７５％）を淡黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）＝４４９（Ｍ＋Ｈ）

【０４４７】

工程Ｅ．　中間体１６６Ｅ．　４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化２１８】

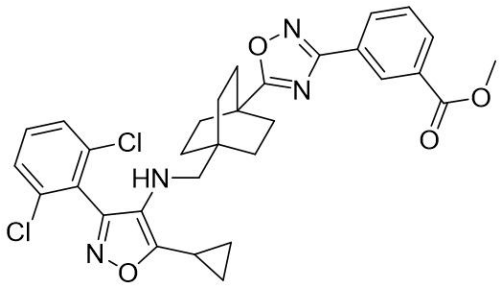


２５ｍＬのナシ型フラスコに、中間体１６６Ｄ（１５０ｍｇ、０.３３ミリモル）、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）および水（１ｍＬ）を添加した。この混合物に、水酸化ナトリウム（３３ｍｇ、０.８３ミリモル）を添加した。７０℃で４時間撹拌した後、反応物を室温に冷却し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（５０ｍＬ）で酸性にし、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（９０ｍｇ、収率４３％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　＝１１.９２（ｓ，１Ｈ）、７.７１－７.４７（ｍ，３Ｈ）、４.１０（ｑ，Ｊ＝５.１Ｈｚ，１Ｈ）、３.５１（ｔ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ）、３.１７（ｓ，２Ｈ）、２.３０－２.１６（ｍ，１Ｈ）、１.６３－１.５０（ｍ，６Ｈ）、１.２５－１.１２（ｍ，６Ｈ）、１.１０－０.９０（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）＝４３５（Ｍ＋Ｈ）

【０４４８】

工程Ｆ．　中間体１６６Ｆ．　メチル　３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化２１９】



中間体１６６Ｅ（２０ｍｇ、０.０４６ミリモル）およびメチル　（Ｅ）－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエート（８.９ｍｇ、０.０４６ミリモル）を溶かしたＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に、ＢＯＰ（２２ｍｇ、０.０５１ミリモル）およびトリエチルアミン（０.０１９ｍＬ、０.１４ミリモル）を添加した。該反応物を室温で２時間、そして１００℃で４時間撹拌した。該反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって１５－４５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１４ｍｇ、収率５０％）を淡黄色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.５１（ｔ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.２４（ｄ，Ｊ＝７.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.１５（ｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.７２（ｔ，Ｊ＝７.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.６８－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５３（ｍ，１Ｈ）

、３.９１（ｓ，３Ｈ）、３.６０（ｔ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、２.３１－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.００－１.７８（ｍ，６Ｈ）、１.４３－１.２７（ｍ，６Ｈ）、１.１２－１.０４（ｍ，２Ｈ）、１.０２－０.９１（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５９３（Ｍ＋Ｈ）

【０４４９】

工程Ｇ．　実施例１６６

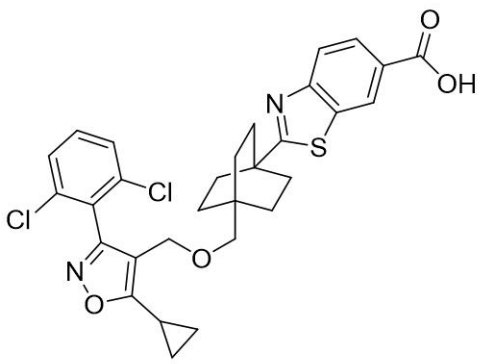
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体１６６Ｆを代わりに用いて製造された：（０.０１２ｇ、収率４０％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.５１（ｓ，１Ｈ）、８.１６（ｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，１Ｈ）、８.１１（ｄ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.７６－７.６０（ｍ，３Ｈ）、７.６０－７.５０（ｍ，１Ｈ）、３.６０（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.３（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２３（ｍ，１Ｈ）、１.９９－１.７８（ｍ，６Ｈ）、１.４５－１.２６（ｍ，６Ｈ）、１.１２－１.０３（ｍ，２Ｈ）、１.０２－０.９２（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝５８０；ＭＳ（ＥＳＩ）５７９（Ｍ＋Ｈ）

【０４５０】

実施例１６８

２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸

【化２２０】

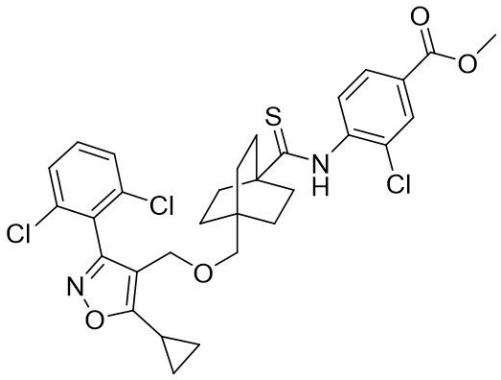


（１６８）

【０４５１】

工程Ａ．　中間体１６８Ａ．　メチル　３－クロロ－４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボチオアミド）ベンゾエートの製造

【化２２１】



中間体１７０Ａ（７５ｍｇ、０.１２ミリモル）の乾燥トルエン（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ローソン試薬（２５ｍｇ、０.０６１ミリモル）を室温で添加した。１２０℃で１８時間撹拌した後、反応物を冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し

て濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２０分間にわたって１５－５５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.００３４ｇ、収率５％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０.６５（ｓ，１Ｈ）、８.０１（ｄ，Ｊ＝１.７Ｈｚ，１Ｈ）、７.９３（ｄｄ，Ｊ＝８.２、１.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.６４（ｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，２Ｈ）、７.６０－７.５２（ｍ，１Ｈ）、７.４５（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.８７（ｓ，３Ｈ）、２.９４（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.２４（ｍ，１Ｈ）、１.９２－１.７２（ｍ，６Ｈ）、１.３４－１.１８（ｍ，６Ｈ）、１.１８－０.９７（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４３８５；ＭＳ（ＥＳＩ）６１９（Ｍ＋Ｈ）

【０４５２】

工程Ｂ．　実施例１６８

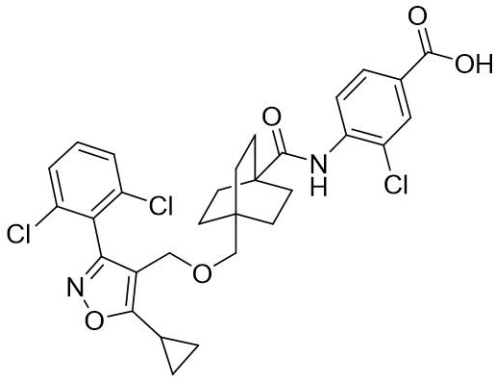
水素化ナトリウム（２.８ｍｇ、０.０７１ミリモル）（鉱油中６０％分散液）のＮＭＰ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、中間体１６８Ａ（３０ｍｇ、０.０４７ミリモル）を添加した。１３０℃で３時間撹拌した後、該混合物を冷却し、残渣をジエチルエーテル（５０ｍＬ）に溶かした。有機相をH_2Oで洗浄し、ブライン、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって１５－４５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.００３０ｇ、収率１０％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８.６５（ｓ，１Ｈ）、８.１０－７.９１（ｍ，２Ｈ）、７.７５－７.６２（ｍ，２Ｈ）、７.６１－７.５２（ｍ，１Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、２.９７（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.２５（ｍ，１Ｈ）、１.９４－１.７４（ｍ，６Ｈ）、１.３９－１.２６（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.０６（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１２００；ＭＳ（ＥＳＩ）５８３（Ｍ＋Ｈ）

【０４５３】

実施例１７０

３－クロロ－４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）安息香酸

【化２２２】

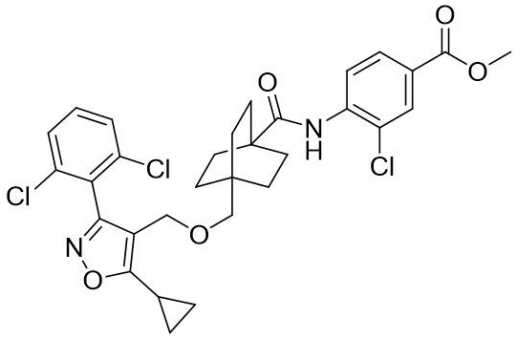


（１７０）

【０４５４】

工程Ａ．　中間体１７０Ａ．　メチル　３－クロロ－４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシ

クロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）ベンゾエートの製造
【化２２３】

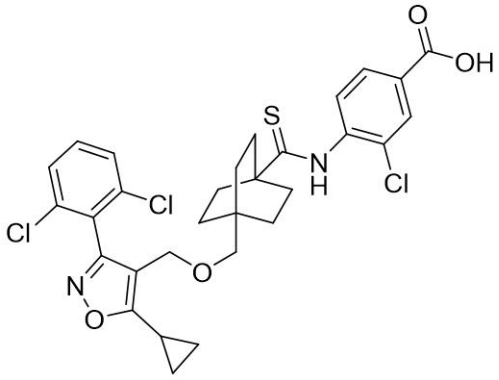


中間体１６２Ｂ（２５ｍｇ、０.０５６ミリモル）の乾燥ＤＣＭ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、塩化オキサリル（４.９μＬ、０.０５６ミリモル）を添加した。１時間撹拌した後、該混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶かした。該混合物を０℃に冷却し、ＤＩＥＡ（９.７μＬ、０.０５６ミリモル）を加え、つづいてメチル　４－アミノ－３－クロロベンゾエート（１０ｍｇ、０.０５６ミリモル）をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶かし、滴下して加えた。該反応物を室温までの加温に供し、撹拌した。１８時間後、溶媒を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶かし、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジＣ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２０分間にわたって１５－５５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.００２０ｇ、収率６％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８６（ｓ，１Ｈ）、７.９８（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.８９（ｄｄ，Ｊ＝８.６、２.０Ｈｚ,１Ｈ）、７.８３（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.６９－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５３（ｍ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、２.９３（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２７（ｍ，１Ｈ）、１.７６－１.６５（ｍ，６Ｈ）、１.２６－１.１６（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.０７（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２４００；ＭＳ（ＥＳＩ）６１９（Ｍ＋Ｈ）

【０４５５】
工程Ｂ．　実施例１７０
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体１７０Ａを代わりに用いて製造された：（０.０１４ｇ、収率５５％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８３（ｓ，１Ｈ）、７.９５（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.８６（ｄｄ，Ｊ＝８.３、２.０Ｈｚ,１Ｈ）、７.７８（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.６９－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５２（ｍ，１Ｈ）、４.２８－４.２１（ｍ，２Ｈ）、２.９３（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２８（ｍ，１Ｈ）、１.７９－１.６３（ｍ，６Ｈ）、１.２６－１.１７（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.０８（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝６３６；ＭＳ（ＥＳＩ）６０３（Ｍ＋Ｈ）

【０４５６】
実施例１７１
３－クロロ－４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボチオアミド）安息香酸

【化２２４】



（１７１）

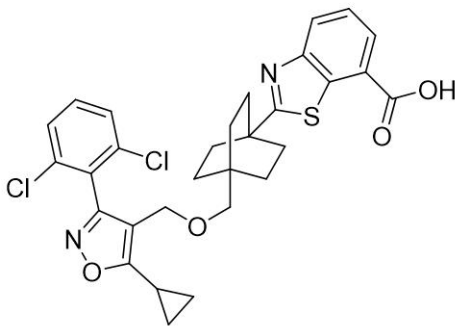
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体１６８Ａを代わりに用いて製造された：（０.００２０ｇ、収率１０％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０.５９（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.９５（ｓ，１Ｈ）、７.８６（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.６５（ｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，２Ｈ）、７.６０－７.５３（ｍ，１Ｈ）、７.３３（ｄ，Ｊ＝８.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、２.９４（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.３０（ｍ，１Ｈ）、１.８９－１.７９（ｍ，６Ｈ）、１.２５－１.２２（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.０８（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４７００；ＭＳ（ＥＳＩ）６２０（Ｍ＋Ｈ）

【０４５７】

実施例１７２

２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸

【化２２５】

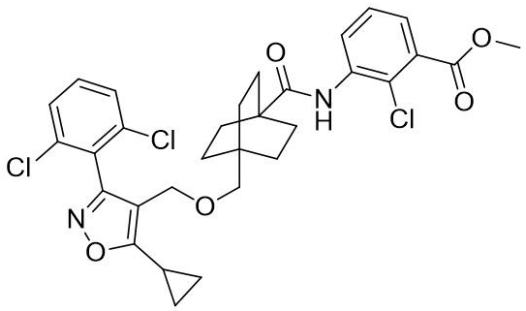


（１７２）

【０４５８】

工程Ａ．　中間体１７２Ａ．　メチル　２－クロロ－３－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）ベンゾエートの製造

【化２２６】

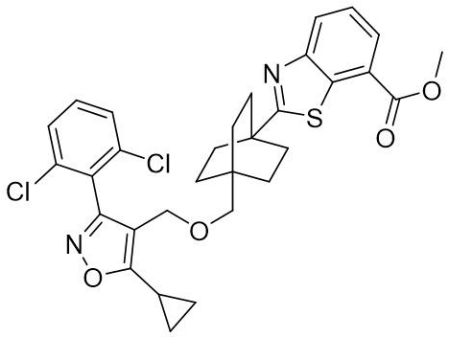


表記化合物は、中間体１７０Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、メチル　３－アミノ－２－クロロベンゾエートを代わりに用いて製造された：（８５ｍｇ、０.０５６ミリモル、２５％）；ＭＳ（ＥＳＩ）６１９（Ｍ＋Ｈ）

【０４５９】

工程Ｂ．　中間体１７２Ｂ．　メチル　２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボキシレートの製造

【化２２７】



中間体１７２Ａ（６０ｍｇ、０.０９７ミリモル）のトルエン（１ｍＬ）中溶液に、ローソン（Lawesson）試薬（５９ｍｇ、０.１５ミリモル）を添加した。１２０℃で１８時間撹拌した後、反応物を冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮させて表記化合物（４０ｍｇ、０.０６７ミリモル、６９％）を得。それをさらに精製または特徴付けすることなくその後の工程において使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）５９７（Ｍ＋Ｈ）

【０４６０】

工程Ｃ．　実施例１７２

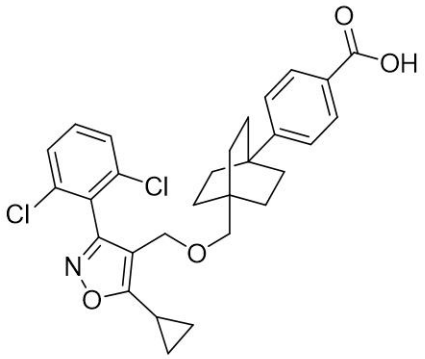
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体１７２Ｂを代わりに用いて製造された：（０.０１３ｇ、収率３４％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.１４（ｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，１Ｈ）、８.０１（ｄ，Ｊ＝６.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.７０－７.６３（ｍ，２Ｈ）、７.６２－７.５１（ｍ，２Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、２.９７（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.３０（ｍ，１Ｈ）、１.９５－１.８２（ｍ，６Ｈ）,１.３８－１.２８（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.０８（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝８９；ＭＳ（ＥＳＩ）５８３（Ｍ＋Ｈ）

【０４６１】

実施例１７４

４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸

【化２２８】

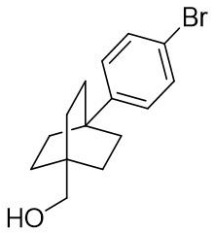


（１７４）

【０４６２】

工程Ａ．　中間体１７４Ａ．　（４－（４－ブロモフェニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造

【化２２９】

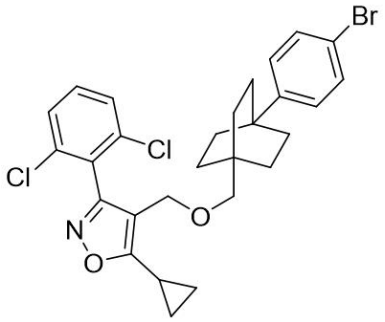


２５ｍＬの丸底フラスコに、ＤＣＭ（５ｍＬ）に溶かしたメチル　４－（４－ブロモフェニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレート（０.６５ｇ、２.０ミリモル）（Velaparthi U.ら、ＵＳ　２０１５／０１３３４２８）を加えた。該溶液を－７８℃に冷却し、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（４.０ｍＬ、４.０ミリモル）（ＤＣＭ中１Ｍ溶液）を添加した。該反応混合物をその同じ温度で３０分間、そして室温で２時間撹拌した。該混合物を０℃にて１.５Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２０ｍＬ）でクエンチさせ、層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１５％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.５９ｇ、収率９９％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　＝７.５５－７.３８（ｍ，２Ｈ）、７.３３－７.１７（ｍ，２Ｈ）、４.３５（ｔ，Ｊ＝５.３Ｈｚ，１Ｈ）、３.０８（ｄ，Ｊ＝５.３Ｈｚ，２Ｈ）、１.８４－１.６３（ｍ，５Ｈ）、１.５６－１.２４（ｍ，６Ｈ）

【０４６３】

工程Ｂ．　中間体１７４Ｂ．　４－（（（４－（４－ブロモフェニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾールの製造

【化２３０】



２０ｍＬの丸底フラスコに、中間体１７４Ａ（２００ｍｇ、０.６８ミリモル）および２,６－ジ－tert－ブチルピリジン（０.６１ｍＬ、２.７ミリモル）を乾燥ＤＣＭ（１ｍＬ）中にて添加した。該混合物を０℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸銀（５２０ｍｇ、２.０ミリモル）を添加し、つづいて４－（ブロモメチル）－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（７１０ｍｇ、２.０ミリモル）をＤＣＭ（２ｍＬ）中にて滴下して加えた。該反応物をN_2でフラッシュさせ、ゆっくりと室温に達するようにさせた。１８時間撹拌した後、該混合物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１：１；４ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～２５％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.１３ｇ、０.２３ミリモル、収率３４％）を無色の残渣として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　＝７.３１（ｓ，５Ｈ）、７.０９（ｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，２Ｈ）、４.３２－４.２３（ｍ，２Ｈ）、２.９８（ｓ，２Ｈ）、１.７６－１.６６（ｍ，７Ｈ）、１.４３－１.３１（ｍ，６Ｈ）、１.３０－１.２２（ｍ，２Ｈ）、１.１８－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５６１（Ｍ＋Ｈ）

【０４６４】

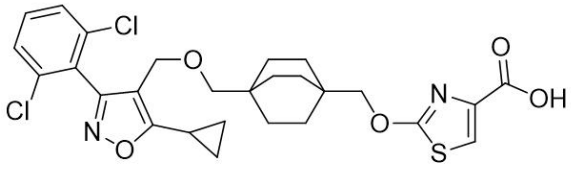
工程Ｃ．　実施例１７４

工程１：２ドラムの圧力放出キャップを備えたバイアルに、中間体１７４Ｂ（２０ｍｇ、０.０３６ミリモル）、シアン化銅（Ｉ）（９.６ｍｇ、０.１１ミリモル）、および乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）を加えた。１５０℃で１８時間撹拌した後、反応物を冷却し、氷水中に注いだ。得られた沈殿物を吸引濾過で集め、生成物を真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０１５ｇ、収率３０％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）５０７（Ｍ＋Ｈ）

【０４６５】

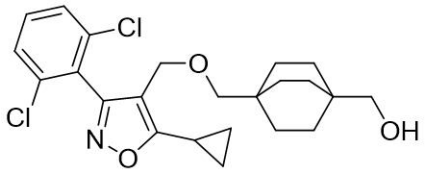
工程２：上記した工程１の生成物をＥｔＯＨ：H_2O（２ｍＬ、１：１）に溶かし、５.９Ｍ　ＫＯＨ（水溶液）（０.０６６ｍＬ、０.３９ミリモル）を添加した。１００℃で８時間撹拌した後、反応物を冷却し、５％クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２０分間にわたって２５－８５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.００２９ｍｇ、収率１４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.９５－７.７３（ｍ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，２Ｈ）、７.６９－７.４９（ｍ，３Ｈ）、７.４７－７.２８（ｍ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，２Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、２.９４（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.７８－１.５０（ｍ，６Ｈ）、１.３７－１.１９（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.００（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２１０；ＭＳ（ＥＳＩ）５２６（Ｍ＋Ｈ）

【０４６６】
実施例１７６
２－（（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）チアゾール－４－カルボン酸
【化２３１】



（１７６）

【０４６７】
工程Ａ．　中間体１７６Ａ．　（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造
【化２３２】



中間体１６２Ａ（２００ｍｇ、０.４３ミリモル）のＴＨＦ（４ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１.１ｍＬ、１.１ミリモル）（ヘプタン中１Ｍ溶液）を－７８℃で添加した。該反応物を室温までの加温に供して撹拌した。２時間後、該混合物を０℃に冷却し、１.５Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（５０ｍＬ）をクエンチさせた。水相をＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出し、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～６０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１６０ｍｇ、０.３７ミリモル、収率８５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.６３－７.５７（ｍ，３Ｈ）、４.２１（ｓ，１Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、２.９７（ｄ，Ｊ＝５.６０Ｈｚ，２Ｈ）、２.８６（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.３３（ｍ，１Ｈ）、１.２０－１.０９（ｍ，１６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３６（Ｍ＋Ｈ）

【０４６８】
工程Ｂ．　実施例１７６
中間体１７６Ａ（３０ｍｇ、０.０６９ミリモル）のＤＭＦ（０.５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、水素化ナトリウム（４.１ｍｇ、０.１０ミリモル）（鉱油中６０％分散液）を０℃で添加した。１０分間撹拌した後、メチル　２－ブロモチアゾール－４－カルボキシレート（２３ｍｇ、０.１０ミリモル）をＤＭＦ（０.３５ｍＬ）に溶かして添加した。該反応混合物を室温までの加温に供し、撹拌した。１８時間後、該反応物を濃縮し、残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、１.５Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で酸性（約ｐＨ３）にし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって１０－３５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.４ｍｇ、２.４マイクロモル、収

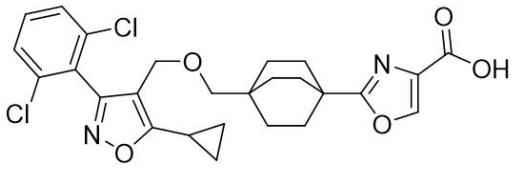
率４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７.７４（ｓ，１Ｈ）、７.６８－７.５９（ｍ，２Ｈ）、７.５９－７.４７（ｍ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、４.０１（ｓ，２Ｈ）、２.９０（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.４５－１.２６（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.０２（ｍ，１０Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝７４０；ＭＳ（ＥＳＩ）５６３（Ｍ＋Ｈ）

【０４６９】

実施例１７７

２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキサゾール－４－カルボン酸

【化２３３】

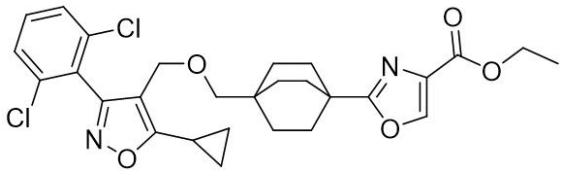


（１７７）

【０４７０】

工程Ａ．　中間体１７７Ａ．　エチル　２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキサゾール－４－カルボキシレートの製造

【化２３４】



中間体１６２Ｃ（３５ｍｇ、０.０７８ミリモル）のＴＨＦ（２ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＮａＨＣＯ$_3$（３３ｍｇ、０.３９ミリモル）を、つづいてブロモピルビン酸エチル（０.０２４ｍＬ、０.２０ミリモル）を加えた。８０℃で１６時間撹拌した後に、該反応混合物を冷却して濾過した。該濾液に、トリフルオロ酢酸無水物（０.１３ｍＬ、０.９４ミリモル）を添加した。２時間撹拌した後、該混合物をＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液）（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮させて表記化合物（４０ｍｇ、０.０７３ミリモル、収率９４％）を暗色の油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）５４５（Ｍ＋Ｈ）

【０４７１】

工程Ｂ．　実施例１７７

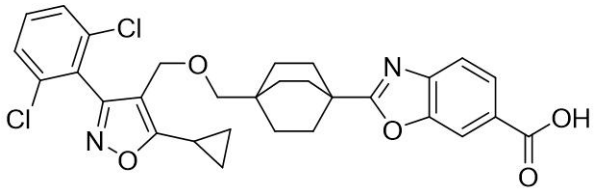
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体１７７Ａを代わりに用いて製造された：（２.７ｍｇ、５.１マイクロモル、収率７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８.２２（ｓ，１Ｈ）、７.７０－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５１（ｍ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、２.９４（ｓ，２Ｈ）、２.２９（ｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、１.８０－１.６３（ｍ，６Ｈ）、１.２９－１.１８（ｍ，７Ｈ）、１.１６－１.０４（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１８００；ＭＳ（ＥＳＩ）５１７（Ｍ＋Ｈ）

【０４７２】

実施例１７８

２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－カルボン酸

【化２３５】

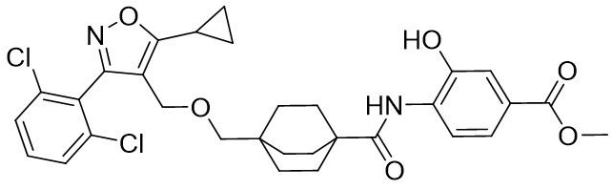


（１７８）

【０４７３】

工程Ａ．　中間体１７８Ａ．　メチル　４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２，６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）－３－ヒドロキシベンゾエートの製造

【化２３６】

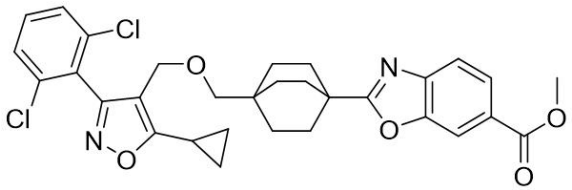


中間体１６２Ｂ（６０ｍｇ、０.１３ミリモル）のＤＭＦ中溶液に、メチル　４－アミノ－３－ヒドロキシベンゾエート（２５ｍｇ、０.１５ミリモル）、ＴＥＡ（５５μＬ、０.４０ミリモル）を、つづいてＢＯＰ（６５ｍｇ、０.１５ミリモル）を添加した。４時間撹拌した後、該混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して表記化合物（５０ｍｇ、０.０８３ミリモル、収率６３％）を淡黄色の油として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.３６（ｓ，１Ｈ）、７.６６－７.５０（ｍ，４Ｈ）、７.２５－７.２３（ｍ，２Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.７５（ｓ，２Ｈ）、３.７２（ｓ，３Ｈ）、２.３３－２.３２（ｍ，１Ｈ）、１.８２－１.７８（ｍ，６Ｈ）、１.２４－１.０９（ｍ，１０Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５９９（Ｍ＋Ｈ）

【０４７４】

工程Ｂ．　中間体１７８Ｂ．　メチル　２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２，６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－カルボキシレートの製造

【化２３７】



中間体１７８Ａ（５０ｍｇ、０.０８３ミリモル）のトルエン（２ｍＬ）中溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸・一水和物（１６ｍｇ、０.０８３ミリモル）を添加した。１２５℃で１８時間撹拌した後、反応物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機相を$NaHCO_3$（飽和水溶液）（２ｘ１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させ、表記化合物（４０ｍｇ、０.０６９ミリモル、収率８２％）を橙色の油として得、それをさらに精製または特徴付けすることなく、その後の工程にて使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）５８１（Ｍ＋Ｈ）

【０４７５】

工程Ｃ．　実施例１７８

表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要

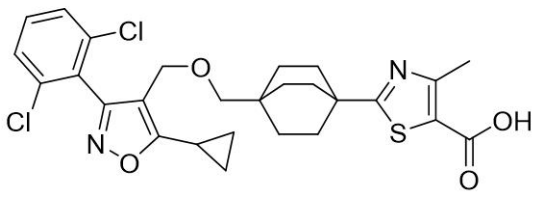
に応じて、中間体１７８Ｂを代わりに用いて製造された：（２.８ｍｇ、４.８マイクロモル、収率８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １３.０６（ｓ，１Ｈ）、８.１３（ｓ，１Ｈ）、７.９４（ｄｄ，Ｊ＝８.３、１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.７４（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.６８－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.６１－７.５３（ｍ，１Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、２.９７（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２５（ｍ，１Ｈ）、１.９２－１.８２（ｍ，６Ｈ）、１.３４－１.２０（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.０７（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝９１０；ＭＳ（ＥＳＩ）５６８（Ｍ＋Ｈ）

【０４７６】

実施例１７９

２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸

【化２３８】

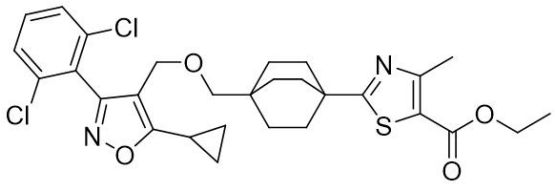


（１７９）

【０４７７】

工程Ａ．　中間体１７９Ａ．　エチル　２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボキシレートの製造

【化２３９】



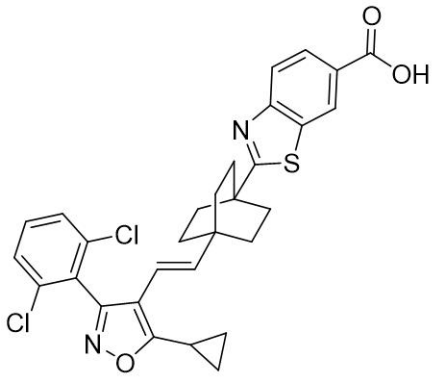
中間体１６２Ａ（４０ｍｇ、０.０８６ミリモル）のエタノール（１.５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、エチル　２－クロロアセトアセテート（１６ｍｇ、０.０９５ミリモル）を添加した。１００℃で１８時間撹拌した後に、反応混合物を冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１０分間の勾配；０％Ｂ～６０％Ｂ；流速＝４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１５ｍｇ、０.０２６ミリモル、収率３０％）を黄色の液体として得、それをさらに精製または特徴付けすることなく、その後の工程に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）５７５（Ｍ＋Ｈ）

【０４７８】

工程Ｂ．　実施例１７９

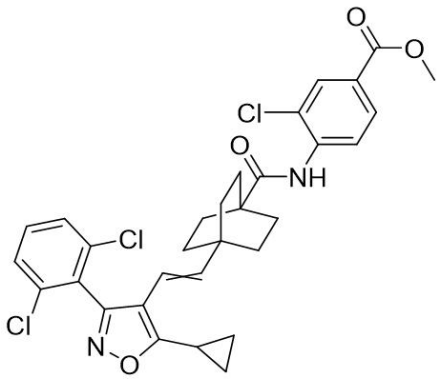
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体１７８Ｂを代わりに用いて製造された：（０.８ｍｇ、１.５マイクロモル、収率７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７.７２－７.６０（ｍ，２Ｈ）、７.５９－７.４８（ｍ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、２.９３（ｓ，２Ｈ）、２.５４（ｓ，３Ｈ）、２.３２－２.２５（ｍ，１Ｈ）、１.８０－１.６３（ｍ，６Ｈ）、１.３３－１.１９（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.００（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝５６０；ＭＳ（ＥＳＩ）５４８（Ｍ＋Ｈ）

【０４７９】
実施例１８０
（Ｅ）－２－（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）ビニル）
ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸
【化２４０】



（１８０）

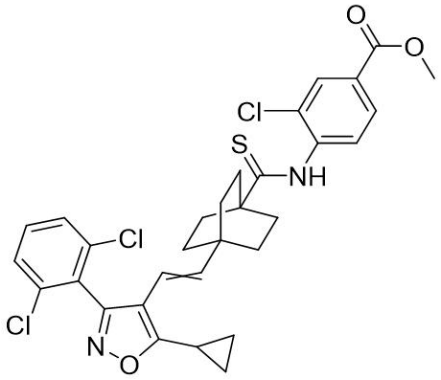
【０４８０】
工程Ａ．　中間体１８０Ａ．　メチル　３－クロロ－４－（４－（２－（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）ベンゾエートの製造
【化２４１】



メチル　４－アミノ－３－クロロベンゾエート（２５ｍｇ、０.１４ミリモル）および中間体１５９Ｅ（５０ｍｇ、０.１０ミリモル）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に、ピリジン（０.０５９ｍＬ、０.３４ミリモル）を添加した。該混合物を０℃に冷却し、オキシ塩化リン（３９ｍｇ、０.２６ミリモル）を添加し、該反応物を室温で撹拌した。１８時間後、該混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０４５ｇ、０.０５７ミリモル、収率５５％）を無色の残渣として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ８.８９（ｓ，１Ｈ）、７.９７（ｓ，１Ｈ）、７.８７－７.８０（ｍ，２Ｈ）、７.６８－７.６２（ｍ，３Ｈ）、６.０１（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.２３（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、１.８１－１.７７（ｍ，７Ｈ）、１.４９－１.３５（ｍ，６Ｈ）、１.２６－１.０８（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６０１（Ｍ＋Ｈ）
【０４８１】
工程Ｂ．　中間体１８０Ｂ．　メチル　３－クロロ－４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボチオアミド）ベンゾエートの製造

【化２４２】



表記化合物は、中間体１６８Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１８０Ａを代わりに用いて製造された：（３０ｍｇ、０.０４９ミリモル、収率９７％）。ＭＳ（ＥＳＩ）６１７.０（Ｍ＋Ｈ）

【０４８２】

工程Ｃ．　実施例１８０

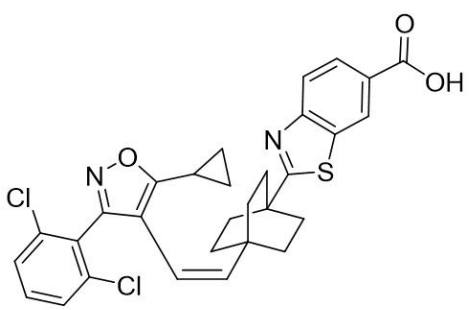
表記化合物は、実施例１６８の合成について記載される方法（工程Ｂ）に従って、必要に応じて、中間体１８０Ｂを代わりに用いて製造された。シス／トランス異性体は分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって１５－７５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）によって分離され、表記化合物（６.７ｍｇ、０.０１１ミリモル、収率１９％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）１３.０７（ｓ，１Ｈ）、８.６６（ｄ，Ｊ＝１.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.０７－７.９１（ｍ，２Ｈ）、７.７３－７.６５（ｍ，２Ｈ）、７.６４－７.５６（ｍ，１Ｈ）、６.０５（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.２７（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、２.４０－２.３４（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.８９（ｍ，６Ｈ）、１.５９－１.４２（ｍ，７Ｈ）、１.２１－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１２－１.０２（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４３；ＭＳ（ＥＳＩ）５６７.２（Ｍ＋Ｈ）。こうして得られた生成物は、^{1}Ｈ　ＮＭＲによって特徴的なプロトンを積分することに基づいて決定されるように、トランス異性体が優勢であった。シス異性体は実施例１８１として下記される。

【０４８３】

実施例１８１

（Ｚ）－２－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸

【化２４３】



（１８１）

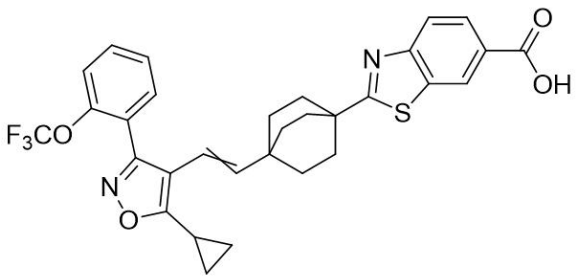
表記化合物は、実施例１８０を製造するための工程Ｃにおいて、トランス／シス異性体を分離することによって得られた：（２.１ｍｇ、３.６マイクロモル、収率６％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.６５（ｓ，１Ｈ）、８.０７－７.９１（ｍ，２Ｈ）、７.７４－７.６２（ｍ，２Ｈ）、７.６１－７.５２（ｍ，１Ｈ）、５.８１（ｄ，Ｊ＝１２.２Ｈｚ，１Ｈ）、５.６３（ｄ，Ｊ＝１２.５Ｈｚ，１Ｈ）、２.１３－２.０４（ｍ，１Ｈ）、１.９７－１.８５（ｍ，６Ｈ）、１.６５－１.５０（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.０１（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝７８０；ＭＳ（ＥＳＩ）５６７.２（Ｍ＋Ｈ）。こうして得られた生成物は、^{1}Ｈ　ＮＭＲによって特徴的なプロトンを積分することに基づいて決定されるように、シス異性体が優勢であった。トランス異性体は実施例１８０として上記される。

【０４８４】

実施例１８２

（Ｅ）－２－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボン酸

【化２４４】

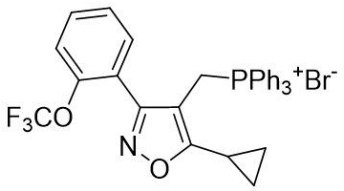


（１８２）

【０４８５】

工程Ａ．　中間体１８２Ａ．　５－シクロプロピル－３－（２－トリフルオロメトキシフェニル）イソキサゾール－４－イル）メチル）トリフェニルホスホニウムブロミドの製造

【化２４５】

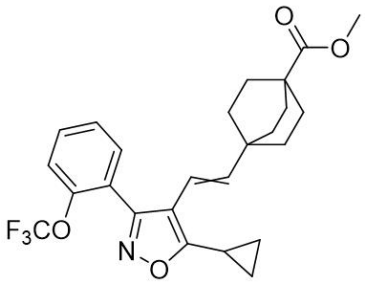


表記化合物は、中間体１５９Ｃの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾールを代わりに用いて製造された：（１.２ｇ、１.７ミリモル、収率８７％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.８４－７.８０（ｍ，３Ｈ）、７.６２－７.４０（ｍ，１３Ｈ）、７.３９－７.２８（ｍ，３Ｈ）、４.９３（ｄ，Ｊ＝１３.６Ｈ，２Ｈ）、１.７６－１.６６（ｍ，１Ｈ）、０.７３－０.５６（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５４４.（Ｍ＋Ｈ）

【０４８６】

工程Ｂ．　中間体１８２Ｂ．　メチル　４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２４６】

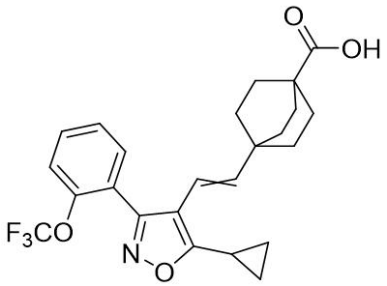


表記化合物は、中間体１５９Ｄの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１８２Ａを代わりに用いて製造された：（０.２２ｇ、０.４２ミリモル、収率５５％）。生成物はトランス／シス異性体の混合物として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.５８－７.５２（ｍ，４Ｈ）、５.９２－５.８６（ｍ，１Ｈ）、５.５４－５.５１（ｍ，１Ｈ）、３.５５（ｓ，３Ｈ）、１.７６－１.１１（ｍ，１７Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４６２（Ｍ＋Ｈ）

【０４８７】

工程Ｃ．　中間体１８２Ｃ．　４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化２４７】

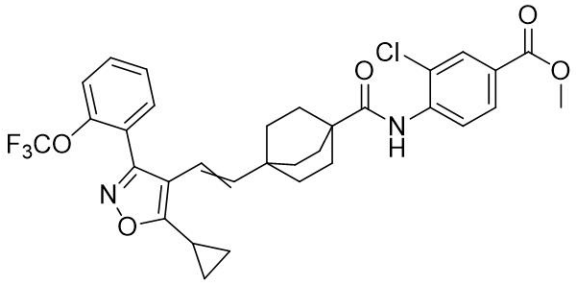


表記化合物は、中間体１５９Ｅの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１８２Ｂを代わりに用いて製造された：（０.１７ｇ、０.３８ミリモル、収率８８％）；ＭＳ（ＥＳＩ）４４８.５（Ｍ＋Ｈ）

【０４８８】

工程Ｄ．　中間体１８２Ｄ．　メチル　３－クロロ－４－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシアミド）ベンゾエートの製造

【化２４８】



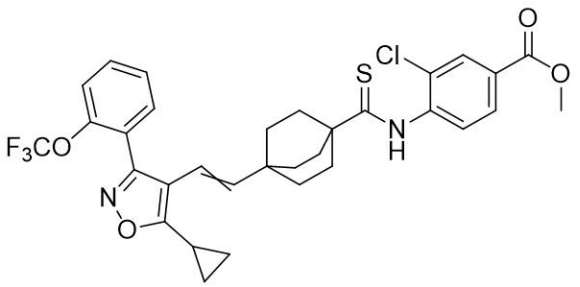
表記化合物は、中間体１７０Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１８２Ｃを代わりに用いて製造された：（２５ｍｇ、０.０１８ミリモル、収率９％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.９２－８.８６

（ｍ，１Ｈ）、７.９７－７.９２（ｍ，１Ｈ）、７.８９－７.７４（ｍ，２Ｈ）、７.５６－７.５２（ｍ，３Ｈ）、５.９２－５.８６（ｍ，１Ｈ）、５.５８－５.５４（ｍ，１Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、１.８５－１.１１（ｍ，１７Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６１７（Ｍ＋Ｈ）

【０４８９】

工程Ｅ．　中間体１８２Ｅ．　メチル　３－クロロ－４－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボチオアミド）ベンゾエートの製造

【化２４９】



表記化合物は、中間体１６８Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１８２Ｄを代わりに用いて製造された：（０.０２０ｇ、０.０３２ミリモル、収率７８％）。ＭＳ（ＥＳＩ）６３１（Ｍ＋Ｈ）

【０４９０】

工程Ｆ．　実施例１８２

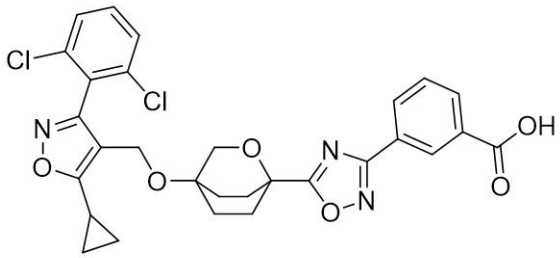
表記化合物は、実施例１６８の合成について記載される方法（工程Ｂ）に従って、必要に応じて、中間体１８２Ｅを代わりに用いて製造された：（２.０ｍｇ、３.３マイクロモル、収率１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.６５（ｄ，Ｊ＝１.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.９９－７.９６（ｍ，２Ｈ）、７.７１－７.６８（ｍ，１Ｈ）、７.５７－７.５５（ｍ，３Ｈ）、５.９７（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.５５（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、２.３２－２.０２（ｍ，１Ｈ）、２.００－１.９６（ｍ，６Ｈ）、１.５７－１.５３（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.１３（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１００；ＭＳ（ＥＳＩ）５８１（Ｍ＋Ｈ）

【０４９１】

実施例１９３

３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化２５０】

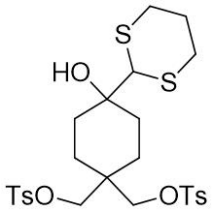


（１９３）

【０４９２】

工程Ａ．　中間体１９３Ａ．　（４－（１,３－ジチアン－２－イル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１,１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）の製造

【化２５１】

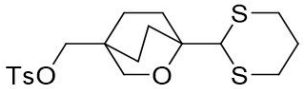


１,３－ジチアン（４.６ｇ、３９ミリモル）のＴＨＦ（９０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ｎ－ブチルリチウム（１７ｍＬ、４２ミリモル）（ヘキサン中２.５Ｍ溶液）を－７８℃で滴下して加えた。該反応物を０℃までの加温にゆっくりと供し、この温度で１時間撹拌した。該反応混合物を－７８℃に冷却し、ＴＨＦ（６０ｍＬ）に溶かした（４－オキソシクロヘキサン－１,１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（１５ｇ、３２ミリモル）（ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614）の溶液を添加した。該反応物を室温までの加温に供して撹拌した。１時間後、該混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ（飽和水溶液）（４００ｍＬ）でクエンチさせ、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＣＨ$_3$Ｃｌ、Ｂ＝ＭｅＯＨ；２５分間の勾配；０％Ｂ～７％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１４ｇ、２０ミリモル、収率６１％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７.７３（ｄｄ，Ｊ＝２.８０、８.２０Ｈｚ，４Ｈ）、７.４８（ｄ，Ｊ＝７.２０Ｈｚ，４Ｈ）、４.５４（ｓ，１Ｈ）、４.０５（ｓ，１Ｈ）、３.８４（ｓ，２Ｈ）、３.６７（ｓ，２Ｈ）、２.７８－２.８４（ｍ，４Ｈ）、２.４２（ｓ，６Ｈ）、１.８０－２.００（ｍ，１Ｈ）、１.５０－１.７０（ｍ，１Ｈ）、１.１９－１.３９（ｍ，８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５８７（Ｍ＋Ｈ）

【０４９３】

工程Ｂ．　中間体１９３Ｂ．　（１－（１,３－ジチアン－２－イル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネートの製造

【化２５２】

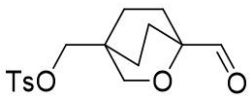


中間体１９３Ａ（３.２ｇ、５.５ミリモル）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の撹拌した溶液に、粉末状ＮａＯＨ（０.６５ｇ、１６ミリモル）を添加した。該反応混合物を還流温度で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、溶媒を濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させ、表記化合物（２.６ｇ、４.５ミリモル、収率８３％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７.７８（ｄ，Ｊ＝８.４０Ｈｚ，２Ｈ）、７.４９（ｄ，Ｊ＝８.００Ｈｚ，２Ｈ）、４.１７（ｓ，１Ｈ）、３.７４（ｓ，２Ｈ）、３.４８（ｓ，２Ｈ）、２.８１－２.８４（ｍ，４Ｈ）、２.３４（ｓ，３Ｈ）、１.９０－２.００（ｍ，１Ｈ）、１.８５－１.８７（ｍ，２Ｈ）、１.６３－１.６５（ｍ，３Ｈ）、１.４２－１.５１（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５８７（Ｍ＋Ｈ）

【０４９４】

工程Ｃ．　中間体１９３Ｃ．　（１－ホルミル－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネートの製造

【化２５３】

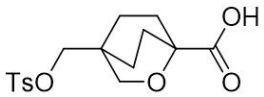


中間体１９３Ｂ（２.４ｇ、５.８ミリモル）のＤＣＭ（１００ｍＬ）および水（１２ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＮＣＳ（２.７ｇ、２０ミリモル）を添加した。１時間撹拌した後、該反応混合物を水（１５０ｍＬ）およびブラインで洗浄した。該有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物を精製することなく後の工程において使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１.０５（ｓ，１Ｈ）、７.７８（ｄ，Ｊ＝８.００Ｈｚ，２Ｈ）、７.４９（ｄ，Ｊ＝８.００Ｈｚ，２Ｈ）、３.７８（ｓ，２Ｈ）、３.４５（ｓ，２Ｈ）、２.４５（ｓ，３Ｈ）、１.８５－１.７５（ｍ，４Ｈ）、１.４９－１.４２（ｍ，４Ｈ）

【０４９５】

工程Ｄ．　中間体１９３Ｄ．　４－（（トシルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化２５４】

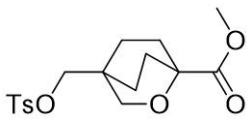


中間体１９３Ｃ（２.４ｇ、７.４ミリモル）のｔ－ブタノール（７２ｍＬ）中溶液に、２－メチル－２－ブテン（２.４ｍＬ、２２ミリモル）を添加した。この混合物に、亜塩素酸ナトリウム（３.４ｇ、３７ミリモル）およびリン酸二水素ナトリウム・一水和物（８.９ｇ、７４ミリモル）を水（２４ｍＬ）に溶かして添加した。１時間撹拌した後、該反応混合物を濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、１.５Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で酸性にした。水相をＥｔＯＡｃ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を精製することなくその後の工程にて使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）３４１（Ｍ＋Ｈ）

【０４９６】

工程Ｅ．　中間体１９３Ｅ．　メチル　４－（（トシルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２５５】

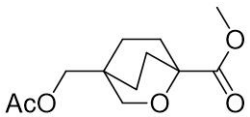


中間体１９３Ｄ（２.８ｇ、８.２ミリモル）のＤＭＦ（４０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、K_2CO_3（２.３ｇ、１７ミリモル）添加した。５分間撹拌した後、ヨードメタン（１.０ｍＬ、１７ミリモル）を添加した。３０分後、溶媒を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.４ｇ、３.９ミリモル、収率４８％）を褐色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.７８（ｄ，Ｊ＝８.４０Ｈｚ，２Ｈ）、７.４９（ｄ，Ｊ＝８.００Ｈｚ，２Ｈ）、３.７６（ｓ，２Ｈ）、３.６０（ｓ，３Ｈ）、３.５５（ｓ，２Ｈ）、２.４３（ｓ，３Ｈ）、１.８２－１.８９（ｍ，４Ｈ）、１.５２－１.５４（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３５５（Ｍ＋Ｈ）

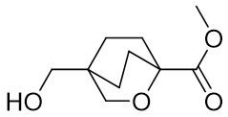
【０４９７】

工程Ｆ．　中間体１９３Ｆ．　メチル　４－（アセトキシメチル）－２－オキサビシクロ［

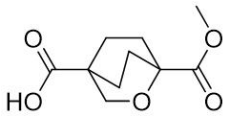
２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造
【化２５６】



中間体１９３Ｅ（１.４ｇ、４.０ミリモル）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、酢酸セシウム（１.９ｇ、９.９ミリモル）を添加した。１２０℃で４時間撹拌した後、反応物を冷却し、溶媒を濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ８０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（０.８５ｇ、３.５ミリモル、収率８９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ３.７６（ｓ，３Ｈ）、３.６２（ｓ，４Ｈ）、２.０２（ｓ，３Ｈ）、１.８５－１.９６（ｍ，４Ｈ）、１.５０－１.７０（ｍ，４Ｈ）
【０４９８】
工程Ｇ． 中間体１９３Ｇ． メチル ４－（ヒドロキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造
【化２５７】

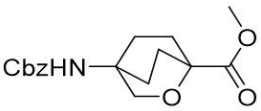


中間体１９３Ｆ（０.８５ｇ、３.５ミリモル）に、ＨＣｌ（８.０ｍＬ、２４ミリモル）（ＭｅＯＨ中３Ｍ）を加え、室温で撹拌した。２時間後、該反応混合物を濃縮し、トルエン（２ｘ２０ｍＬ）と共蒸留させて表記化合物（０.６８ｇ、３.４ミリモル、収率９７％）を褐色の半固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ３.６３（ｓ，２Ｈ）、３.６３（ｓ，３Ｈ）、３.１０（ｓ，２Ｈ）、１.８０－１.９４（ｍ，４Ｈ）、１.５３－１.６１（ｍ，２Ｈ）、１.４２－１.４９（ｍ，２Ｈ）
【０４９９】
工程Ｈ． 中間体１９３Ｈ． １－（メトキシカルボニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－カルボン酸の製造
【化２５８】



中間体１９３Ｇ（６８０ｍｇ、３.４ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、二クロム酸ピリジニウム（４５０ｍｇ、１２ミリモル）を０℃で添加した。該混合物を室温までの加温に供し、４０℃で撹拌した。３時間後、該反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（５８０ｍｇ、２.７ミリモル、収率８０％）を褐色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ １２.５０（ｓ，１Ｈ）、３.８５（ｓ，２Ｈ）、３.６２（ｓ，３Ｈ）、１.９７－１.８５（ｍ，８Ｈ）
【０５００】
工程Ｉ． 中間体１９３Ｉ． メチル ４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２５９】

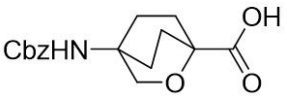


中間体１９３Ｈ（５８０ｍｇ、２.７ミリモル）のトルエン（１２ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＤＩＥＡ（０.９５ｍＬ、５.４ミリモル）を加え、つづいてＤＰＰＡ（０.７０ｍＬ、３.３ミリモル）を１０℃で滴下して加えた。還流温度で２時間撹拌した後、該混合物を６０℃に冷却し、ベンジルアルコール（０.５６ｍＬ、５.４ミリモル）を添加した。撹拌を還流温度で続けた。１８時間後、該混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（２０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４００ｍｇ、１.３ミリモル、収率４６％）を褐色の半固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ７.３１－７.３８（ｍ，５Ｈ）、７.２３（ｓ，１Ｈ）、５.７５（ｓ，２Ｈ）、３.８５（ｓ，２Ｈ）、３.６１（ｓ，３Ｈ）、１.８４－２.００（ｍ，８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３２０（Ｍ＋Ｈ）

【０５０１】

工程Ｊ．　中間体１９３Ｊ．　４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化２６０】

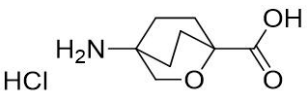


中間体１９３Ｉ（４００ｍｇ、１.３ミリモル）のＭｅＯＨ（８ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＮａＯＨ（１３０ｍｇ、３.１ミリモル）／水（１ｍＬ）を添加した。７５℃で１時間撹拌した後、該反応混合物を冷却し、濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄した。該水層を１.５Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で酸性（約ｐＨ２）にし、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させ、表記化合物（３４０ｍｇ、１.１ミリモル、収率８９％）を褐色の半固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ７.２９－７.３８（ｍ，５Ｈ）、７.１９（ｓ，１Ｈ）、４.９６（ｓ，２Ｈ）、３.８２（ｓ，２Ｈ）、１.８１－１.９９（ｍ，８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３０６（Ｍ＋Ｈ）

【０５０２】

工程Ｋ．　中間体１９３Ｋ．　４－アミノ－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸・塩酸塩の製造

【化２６１】



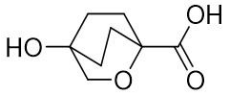
中間体１９３Ｊ（３４０ｍｇ、１.１ミリモル）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、１.２５Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（１.４ｍＬ、１.１ミリモル）を添加した。該反応容器にN_2をパージしてフラッシュさせ、ついでパラジウム炭素（１２０ｍｇ、０.１１ミリモル）（１０重量％ローディング、マトリックス活性化炭素支持体）を添加し、再び該容器にパージしてフラッシュさせた。該反応物を水素（１ａｔｍ、バルーン）下で撹拌した。４時間後、該反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、トルエン（２ｘ１０ｍＬ）と共蒸留さ

せて表記化合物（２３０ｍｇ、１.１ミリモル、収率９９％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８.４３（ｓ，２Ｈ）、３.８０（ｓ，２Ｈ）、１.８５－２.０３（ｍ，８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１７２（Ｍ＋Ｈ）

【０５０３】

工程Ｌ． 中間体１９３Ｌ． ４－ヒドロキシ－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化２６２】

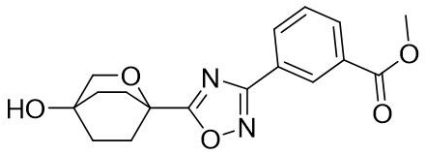


中間体１９３Ｋ（２５０ｍｇ、１.５ミリモル）のＡｃＯＨ（２ｍＬ、１０ｖ／ｖ％）中の撹拌した溶液に、水（１ｍＬ）に溶かした亜硝酸ナトリウム（３００ｍｇ、４.４ミリモル）を０℃で滴下して加えた。添加終了後、該反応混合物を６５℃で撹拌した。１８時間後、該反応混合物を５℃に冷却し、ＭｅＯＨ（０.８ｍＬ）に溶かしたＫＯＨ（７４０ｍｇ、１３ミリモル）の溶液を滴下して加えた。６５℃で４時間撹拌した後、該反応混合物を冷却して濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、濃ＨＣｌで酸性（約ｐＨ２）にし、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させ、表記化合物（１００ｍｇ、０.５８ミリモル、収率３９％）を褐色の半固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ３.５２（ｓ，２Ｈ）、１.９１－１.９７（ｍ，４Ｈ）、１.６０－１.７１（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１７１.０（Ｍ－Ｈ）

【０５０４】

工程Ｍ． 中間体１９３Ｍ． メチル ３－（５－（４－ヒドロキシ－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化２６３】



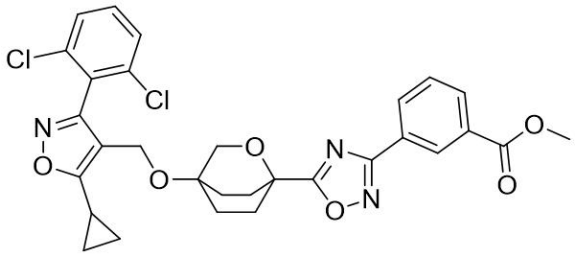
中間体１９３Ｌ（５０ｍｇ、０.２９ミリモル）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＴＥＡ（０.１２ｍＬ、０.８７ミリモル）、メチル ３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエート（１１０ｍｇ、０.５８ミリモル）を、つづいてＢＯＰ（１４０ｍｇ、０.３２ミリモル）を添加した。室温で３０分間撹拌した後、該反応混合物を加熱し、１００℃で撹拌した。２時間後、該反応混合物を冷却し、濃縮し、残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ１０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、水（２０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１２０ｍｇ、０.１６ミリモル、収率５３％）を褐色の半固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）３３１（Ｍ＋Ｈ）

【０５０５】

工程Ｎ． 中間体１９３Ｎ． メチル ３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

の製造

【化２６４】



中間体１９３Ｍ（５０ｍｇ、０.１５ミリモル）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸銀（１２０ｍｇ、０.４５ミリモル）を、つづいて２,６－ジ－tert－ブチルピリジン（１２０ｍｇ、０.６１ミリモル）を添加した。この混合物に、４－（ブロモメチル）－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（１６０ｍｇ、０.４５ミリモル）／ＤＣＭ（０.５ｍＬ）を加え、得られた混合物を室温で撹拌した。１８時間後、該反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、セライトを介して濾過した。有機相を水（１０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（５０ｍｇ、０.０４１ミリモル、収率２７％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）５９６（Ｍ＋Ｈ）

【０５０６】

工程Ｏ．　実施例１９３

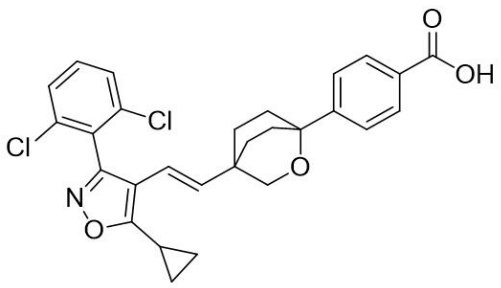
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体１９３Ｎを代わりに用いて製造された：（８.０ｍｇ、０.０１４ミリモル、収率１６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ　８.６６（ｓ，１Ｈ）、８.１３－８.０８（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５１（ｍ，４Ｈ）、４.３４（ｓ，２Ｈ）、３.６５（ｓ，２Ｈ）、２.４０－２.３６（ｍ，２Ｈ）、２.３０－２.２３（ｍ，３Ｈ）、１.９９－１.９３（ｍ，２Ｈ）、１.７１－１.６７（ｍ，２Ｈ）、１.２１－１.１７（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２６；ＭＳ（ＥＳＩ）５８２（Ｍ＋Ｈ）

【０５０７】

実施例１９４

（Ｅ）－４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸

【化２６５】

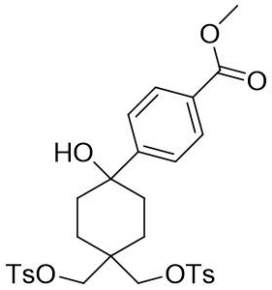


（１９４）

【０５０８】

工程Ａ．　中間体１９４Ａ．　メチル　４－（１－ヒドロキシ－４,４－ビス（（トシルオキシ）メチル）シクロヘキシル）ベンゾエートの製造

【化２６６】

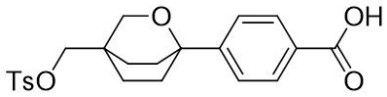


メチル　４－ヨードベンゾエート（１.８ｇ、６.７ミリモル）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム（５.４ｍＬ、７.０ミリモル）を０℃で添加した。該混合物を５℃までの加温に供し、１０分間撹拌した。該反応混合物を０℃に冷却し、（４－オキソシクロヘキサン－１,１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチル ベンゼンスルホネート）（２.５ｇ、５.４ミリモル）（ACS Med. Chem. Lett. 2001 4, 5, 609-614）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を滴下して加えた。該混合物を５℃までの加温に供して撹拌した。１時間後、該反応物をNH_4Cl（飽和水溶液）（１０ｍＬ）でクエンチさせ、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、水（１０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；２５％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２.７ｇ、２.８ミリモル、収率５２％）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）６２０（Ｍ＋Ｈ＋１７）

【０５０９】

工程Ｂ．　中間体１９４Ｂ．　４－（４－（（トシルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸の製造

【化２６７】

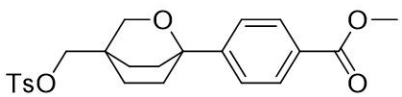


中間体１９４Ａ（２.７ｇ、４.５ミリモル）のＴＨＦ（７５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、粉末状ＮａＯＨ（０.１８ｇ、４.５ミリモル）を添加した。該混合物を還流温度で１８時間撹拌し、室温に冷却して濃縮させた。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、１.５Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で酸性（約ｐＨ２）にし、ＥｔＯＡｃ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させ、表記化合物（１.８ｇ、４.３ミリモル、収率９６％）を得、それをさらに精製または特徴付けすることなく、その後の工程に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）４３４（Ｍ＋Ｈ＋１７）

【０５１０】

工程Ｃ．　中間体１９４Ｃ．　メチル　４－（４－（（トシルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾエートの製造

【化２６８】



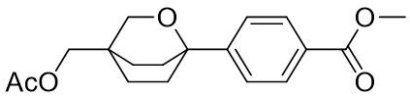
中間体１９４Ｂ（１.８ｇ、４.３ミリモル）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、K_2CO_3（１.２ｇ、８.６ミリモル）を加えた。１０分間撹拌した後に、ヨードメタン（０.５４ｍＬ、８.６ミリモル）を添加した。１時間撹拌した後、該混合物を濃縮し、そ

の粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；２５％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.０ｇ、２.０ミリモル、収率４７％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）４４８（Ｍ＋Ｈ＋１７）

【０５１１】

工程Ｄ．　中間体１９４Ｄ．　メチル　４－（４－（アセトキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾエートの製造

【化２６９】

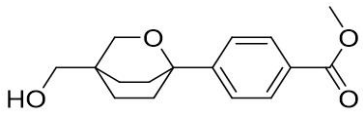


中間体１９４Ｃ（０.９０ｇ、２.１ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、酢酸セシウム（１.０ｇ、５.２ミリモル）を添加した。１２０℃で４時間撹拌した後、該反応混合物を室温に冷却して濃縮させた。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ８０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（６６０ｍｇ、１.６ミリモル、収率７８％）を褐色の半固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.９０（ｄｄ，Ｊ＝１.６０、６.８０Ｈｚ，２Ｈ）、７.５３（ｄｄ，Ｊ＝１.６０、６.８０Ｈｚ，２Ｈ）、３.８４（ｓ，３Ｈ）、３.８２（ｓ，２Ｈ）、２.８４（ｓ，２Ｈ）、２.１４－２.０８（ｍ，２Ｈ）、２.０４（ｓ，３Ｈ）、１.８５－１.６８（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３１９（Ｍ＋Ｈ）

【０５１２】

工程Ｅ．　中間体１９４Ｅ．　メチル　４－（４－（ヒドロキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾエートの製造

【化２７０】

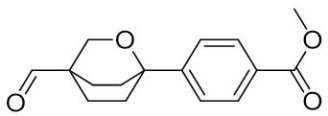


中間体１９４Ｄ（６６０ｍｇ、２.１ミリモル）のＭｅＯＨ（７ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ナトリウムメトキシド（４５ｍｇ、０.２１ミリモル）（ＭｅＯＨ中２５ｗ／ｖ％）を添加した。１時間撹拌した後、該反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物を真空下で乾燥させ、表記化合物（５５０ｍｇ、１.８ミリモル、収率８８％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.８８（ｄｄ，Ｊ＝２.００、５.２０Ｈｚ，２Ｈ）、７.５３（ｄｄ，Ｊ＝４.８０、５.２０Ｈｚ，２Ｈ）、４.５５－４.５２（ｍ，１Ｈ）、３.８３（ｓ，３Ｈ）、３.８０（ｓ，２Ｈ）、３.１７（ｓ，１Ｈ）、３.１５（ｓ，１Ｈ）、２.１１－２.０５（ｍ，２Ｈ）、１.８２－１.５４（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２７７（Ｍ＋Ｈ）

【０５１３】

工程Ｆ．　中間体１９４Ｆ．　メチル　４－（４－ホルミル－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾエートの製造

【化２７１】



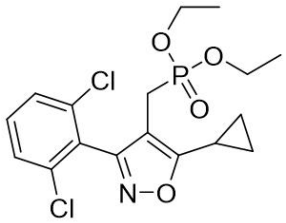
中間体１９４Ｅ（２００ｍｇ、０.７２ミリモル）のＤＣＭ（４ｍＬ）中の撹拌した溶液

に、ＤＭＰ（４６０ｍｇ、１.１ミリモル）を室温で添加した。１時間撹拌した後、該反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、１０％ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）（２ｘ２５ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１７０ｍｇ、０.４７ミリモル、収率６５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９.５２（ｓ，１Ｈ）、７.９２（ｄ，Ｊ＝８.４０Ｈｚ，２Ｈ）、７.５５（ｄ，Ｊ＝８.００Ｈｚ，２Ｈ）、４.０２（ｓ，２Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、２.１８－２.１５（ｍ，２Ｈ）、１.９２－１.９０（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２７５（Ｍ＋Ｈ）

【０５１４】

工程Ｇ．　中間体１９４Ｇ．　ジエチル　（（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－イル）メチル）ホスホネートの製造

【化２７２】

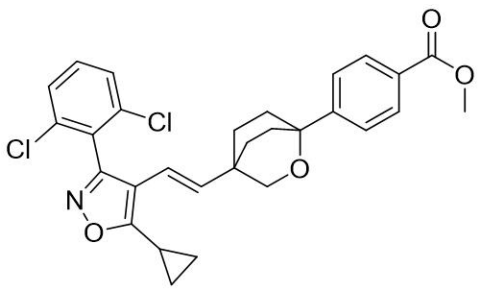


４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール（２.０ｇ、５.８ミリモル）のトリエチルホスファイト（８ｍＬ、４６ミリモル）中溶液を１６０℃で２.５時間撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣に
ヘキサン（５０ｍＬ）を添加し、５分間撹拌した。その得られた沈殿物を真空濾過で集め、濾過ケーキをヘキサン（５ｍＬ）で洗浄し、その固形生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（１.９ｇ、４.７ミリモル、収率８２％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７.６５－７.６３（ｍ，１Ｈ）、７.５９－７.５５（ｍ，２Ｈ）、３.８８－３.７８（ｍ，４Ｈ）、２.８９（ｄ，Ｊ＝２０.４０Ｈｚ，２Ｈ）、２.３６－２.３２（ｍ，１Ｈ）、１.１５－１.１１（ｍ，１０Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４０４（Ｍ＋Ｈ）

【０５１５】

工程Ｈ．　中間体１９４Ｈ．　メチル　（Ｅ）－４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾエートの製造

【化２７３】



中間体１９４Ｇ（８８ｍｇ、０.２２ミリモル）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（０.２３ｍＬ、０.２３ミリモル）（ＴＨＦ

中１Ｍ溶液）を－７８℃で加えた。該混合物を０℃までのゆっくりとした加温に供して撹拌した。３０分後、該反応物を－７８℃に再び冷却した。この混合物に、ＴＨＦ（０.５ｍＬ）に溶かした中間体１９４Ｆ（４０ｍｇ、０.１５ミリモル）の溶液を添加した。該反応物をゆっくりと室温までの加温に供して撹拌した。１８時間後、該反応混合物をNH_4Cl（飽和水溶液）（１０ｍＬ）でクエンチさせ、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２７ｍｇ、０.０４８ミリモル、収率３３％）を褐色の半固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ７.８８（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，２Ｈ）、７.７０－７.６２（ｍ，３Ｈ）、７.４９（ｄ，Ｊ＝８.４Ｈｚ，２Ｈ）、６.１４（ｄ，Ｊ＝１６.８Ｈｚ，１Ｈ）、５.１６（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.８３（ｓ，３Ｈ）、３.６４（ｓ，２Ｈ）、２.０９－２.０４（ｍ，３Ｈ）、１.８１－１.７９（ｍ，２Ｈ）、１.６３－１.６１（ｍ，４Ｈ）、１.１８－１.１０（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５２４（Ｍ＋Ｈ）

【０５１６】

工程Ｉ．　実施例１９４

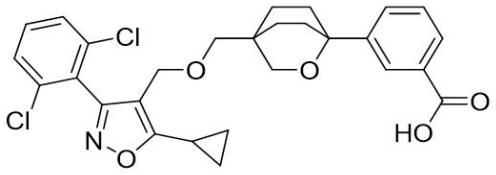
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体１９４Ｈを代わりに用いて製造された：（１１ｍｇ、０.０２２ミリモル、収率４５％）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１２.８０（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.８６（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，２Ｈ）、７.６９－７.６７（ｍ，２Ｈ）、７.６４－７.５９（ｍ，１Ｈ）、７.４６（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，２Ｈ）、６.１３（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.１７（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.６４（ｓ，２Ｈ）、２.４４－２.３５（ｍ，１Ｈ）、２.１６－１.９９（ｍ，２Ｈ）、１.８８－１.７３（ｍ，２Ｈ）、１.６９－１.５２（ｍ，４Ｈ）、１.２２－１.００（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝３４；ＭＳ（ＥＳＩ）５１０（Ｍ＋Ｈ）

【０５１７】

実施例１９５

３－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸

【化２７４】

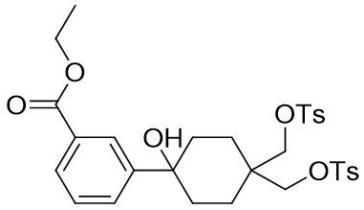


（１９５）

【０５１８】

工程Ａ．　中間体１９５Ａ．　（エチル　３－（１－ヒドロキシ－４,４－ビス（（トシルオキシ）メチル）シクロヘキシル）ベンゾエートの製造

【化２７５】



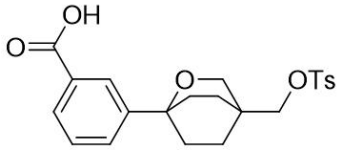
表記化合物は、中間体１９４Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて

、エチル　３－ヨードベンゾエートを代わりに用いて製造された：（１.４ｇ、２.１ミリモル、収率４８％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８.００（ｓ，１Ｈ）、７.７６－７.８３（ｍ，５Ｈ）、７.４４－７.５１（ｍ，６Ｈ）、４.９５（ｓ，１Ｈ）、４.３３（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、４.０４（ｓ，２Ｈ）、３.７４（ｓ，２Ｈ）、２.４４（ｓ，３Ｈ）、２.３３（ｓ，３Ｈ）、１.５８－１.６１（ｍ，２Ｈ）、１.２６－１.３６（ｍ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６３４（Ｍ＋１８）

【０５１９】

工程Ｂ．　中間体１９５Ｂ．　３－（４－（（トシルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸の製造

【化２７６】

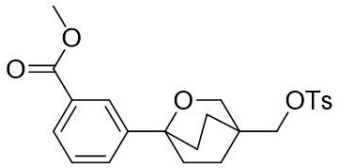


　表記化合物は、中間体１９４Ｂの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１９５Ａを代わりに用いて製造された：（０.７ｇ、１.７ミリモル、収率８７％、褐色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$：δ　１２.８９（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.９６（ｓ，１Ｈ）、７.７７－７.９５（ｍ，３Ｈ）、７.５７－７.５９（ｍ，１Ｈ）、７.４９－７.５１（ｍ，２Ｈ）、７.３９－７.４３（ｍ，１Ｈ）、３.８３（ｓ，２Ｈ）、３.７３（ｓ，２Ｈ）、２.４４（ｓ，３Ｈ）、１.９９－２.１１（ｍ，２Ｈ）、１.７９－１.９１（ｍ，２Ｈ）、１.５０－１.７０（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３４（Ｍ＋１８）

【０５２０】

工程Ｃ．　中間体１９５Ｃ．　メチル　３－（４－（（トシルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾエートの製造

【化２７７】

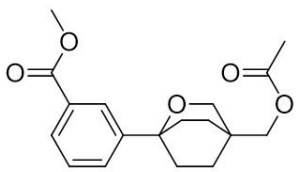


　表記化合物は、中間体１９４Ｃの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１９５Ｂを代わりに用いて製造された：（８２０ｍｇ、１.９ミリモル、収率９２％、淡黄色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$：δ　７.９７－７.９８（ｍ，１Ｈ）、７.８１－７.８３（ｍ，３Ｈ）、７.６１－７.６３（ｍ，１Ｈ）、７.４４－７.５２（ｍ，３Ｈ）、３.８０－３.８４（ｍ，５Ｈ）、３.７４（ｓ，２Ｈ）、２.４４（ｓ，３Ｈ）、２.０８－２.０９（ｍ，２Ｈ）、１.７９－１.８０（ｍ，２Ｈ）、１.５９－１.６２（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４４８（Ｍ＋１８）

【０５２１】

工程Ｄ．　中間体１９５Ｄ．　メチル　３－（４－（アセトキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾエートの製造

【化２７８】



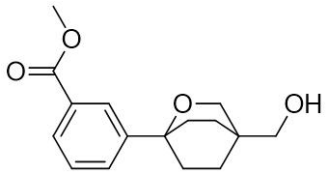
　表記化合物は、中間体１９４Ｄの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１９５Ｃを代わりに用いて製造された：（４５０ｍｇ、１.４ミリモル、収率８７

％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$：δ　８.００－８.０１（ｍ，１Ｈ）、７.８０－７.８３（ｍ，１Ｈ）、７.６３－７.６６（ｍ，１Ｈ）、７.４４－７.４８（ｍ，１Ｈ）、３.８２－３.９４（ｍ，７Ｈ）、２.０９－２.１３（ｍ，２Ｈ）、２.０４（ｓ，３Ｈ）、１.８３－１.８６（ｍ，２Ｈ）、１.６４－１.７１（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３３６（Ｍ＋１８）

【０５２２】

工程Ｅ．　中間体１９５Ｅ．　メチル　３－（４－（ヒドロキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾエートの製造

【化２７９】



表記化合物は、中間体１９４Ｅの合成について記載される方法（工程Ｄ＆Ｅ）に従って、必要に応じて、中間体１９５Ｄを代わりに用いて製造された：（１６０ｍｇ、０.５８ミリモル、収率６１％、黄色のワックス）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.００－８.０１（ｍ，１Ｈ）、７.８０－７.８２（ｍ，１Ｈ）、７.６３－７.６５（ｍ，１Ｈ）、７.４３－７.４７（ｍ，１Ｈ）、４.５３（ｔ，Ｊ＝５.６０Ｈｚ，１Ｈ）、３.８１－３.８６（ｍ，５Ｈ）、３.１６（ｄ，Ｊ＝５.６０Ｈｚ，２Ｈ）、２.０５－２.０９（ｍ，２Ｈ）、１.７８－１.８２（ｍ，２Ｈ）、１.５０－１.７０（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２９４（Ｍ＋１８）

【０５２３】

工程Ｆ．　実施例１９５

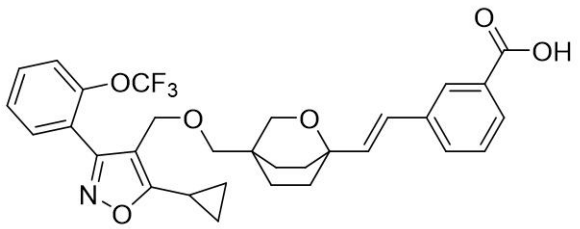
中間体１９５Ｅ（４５ｍｇ、０.１６ミリモル）のＤＭＦ（０.５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、水素化ナトリウム（９.８ｍｇ、０.２４ミリモル）（鉱油中６０％分散液）を０～５℃で添加した。室温で１０分間撹拌した後、４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール（６８ｍｇ、０.２０ミリモル）を添加した。該反応物を室温までの加温に供して撹拌した。１８時間後、該混合物を濃縮し、水（５ｍＬ）で希釈し、１.５Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（０.５ｍＬ）で酸性にし、ＥｔＯＡｃ（２ｘ５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって１０－４５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物を得た：（２.０ｍｇ、３.８マイクロモル、収率２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.９４（ｓ，１Ｈ）、７.７７（ｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.７２－７.６３（ｍ，２Ｈ）、７.６２－７.４７（ｍ，２Ｈ）、７.４５－７.３０（ｍ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、３.６１（ｓ，２Ｈ）、３.０２（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.３１（ｍ，１Ｈ）、２.０６－１.９２（ｍ，２Ｈ）、１.８０－１.６６（ｍ，２Ｈ）、１.５５－１.３１（ｍ，４Ｈ）、１.２２－１.０１（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４７；ＭＳ（ＥＳＩ）５３０（Ｍ＋２）

【０５２４】

実施例１９７

（Ｅ）－３－（２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）安息香酸

【化２８０】

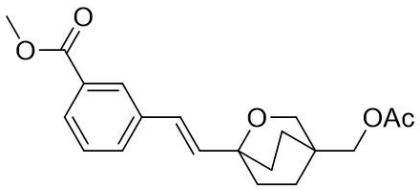


（１９７）

【０５２５】

工程Ａ．　中間体１９７Ａ．　（Ｅ）－エチル　３－（２－（４－（アセトキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ベンゾエートの製造

【化２８１】

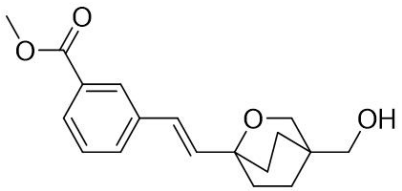


（１－ビニル－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート（６０ｍｇ、０.１９ミリモル）（ACS Med. Chem. Lett., 2014, 5, 609-614）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌した溶液に、エチル　３－ブロモベンゾエート（４７ｍｇ、０.２１ミリモル）、酢酸カリウム（４６ｍｇ、０.４７ミリモル）および臭化テトラブチルアンモニウム（６０ｍｇ、０.１９ミリモル）を添加した。該反応混合物を窒素で１０分間パージし、その後でテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２２ｍｇ、０.０１９ミリモル）を添加した。該バイアルを密封し、該混合物を１１０℃で撹拌した。１８時間後、該反応混合物を室温に冷却して濃縮させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～４０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（５０ｍｇ、０.１３ミリモル、収率７１％、無色の半固体）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.０５（ｓ，１Ｈ）、７.８９（ｄ，Ｊ＝７.８０Ｈｚ，１Ｈ）、７.５３（ｄ，Ｊ＝８.１０Ｈｚ，１Ｈ）、７.３９－７.３４（ｍ，１Ｈ）、６.５７（ｄ，Ｊ＝１６.２０Ｈｚ，１Ｈ）、６.２６（ｄ，Ｊ＝１６.２０Ｈｚ，１Ｈ）、３.８６（ｓ，３Ｈ）、３.８２（ｓ，２Ｈ）、２.０７（ｓ，３Ｈ）、２.０７－１.６１（ｍ，６Ｈ）、１.４０－１.２６（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３５９（Ｍ＋Ｈ）

【０５２６】

工程Ｂ．　中間体１９７Ｂ．　（Ｅ）－メチル　３－（２－（４－（ヒドロキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ベンゾエートの製造

【化２８２】



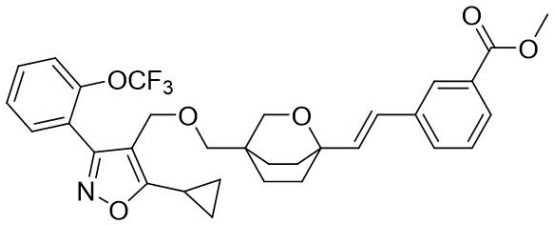
表記化合物は、中間体１９４Ｅの合成について記載される方法（工程Ｄ＆Ｅ）に従って、必要に応じて、中間体１９７Ａを代わりに用いて無色の半固体として製造された：（３０ｍｇ、０.０６３ミリモル、収率５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.９５（ｓ，１Ｈ）、７.８１－７.７９（ｍ，１Ｈ）、７.７０－７.６８（ｍ，１Ｈ）、７.４８－７.４４（ｍ，１Ｈ）、６.５５（ｄ，Ｊ＝１６.００Ｈｚ，１Ｈ）、６.３４

（ｄ，Ｊ＝１６.００Ｈｚ，１Ｈ）、４.５０（ｓ，１Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、３.６９（ｓ，２Ｈ）、３.１２（ｓ，２Ｈ）、１.８２－１.７８（ｍ，４Ｈ）、１.６４－１.４６（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３０３（Ｍ＋Ｈ）

【０５２７】

工程Ｃ．　中間体１９７Ｃ．　（Ｅ）－メチル　３－（２－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）ベンゾエートの製造

【化２８３】



表記化合物は、中間体１９３Ｎの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１９７Ｂで出発し、４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（２トリフルオロメトキシフェニル）イソキサゾールを代わりに用いて無色の半固体として製造された：（４０ｍｇ、０.０５０ミリモル、収率３０％）。ＭＳ（ＥＳＩ）５８４（Ｍ＋Ｈ）

【０５２８】

工程Ｄ．　実施例１９７

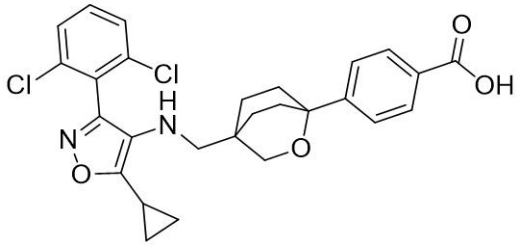
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体１９７Ｃを代わりに用いて製造された：（７.２ｍｇ、０.０１３ミリモル、収率２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７.９２（ｓ，１Ｈ）、７.７７（ｄ，Ｊ＝８.００Ｈｚ，１Ｈ）、７.６８－７.６６（ｍ，１Ｈ）、７.６３－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.５７－７.５５（ｍ，２Ｈ）、７.４２（ｔ，Ｊ＝７.６０Ｈｚ，１Ｈ）、６.５０（ｄ，Ｊ＝１６.００Ｈｚ，１Ｈ）、６.２７（ｄ，Ｊ＝１６.４０Ｈｚ，１Ｈ）、４.２９（ｓ，２Ｈ）、３.４９（ｓ，２Ｈ）、３.００（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.３０（ｍ，１Ｈ）、１.７３－１.７０（ｍ，４Ｈ）、１.４４－１.３４（ｍ，４Ｈ）、１.１４－１.０９（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝９０；ＭＳ（ＥＳＩ）５７０（Ｍ＋Ｈ）

【０５２９】

実施例２０３

４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）安息香酸

【化２８４】

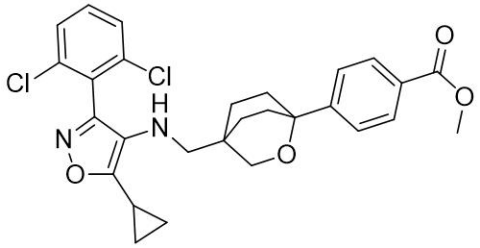


（２０３）

【０５３０】

工程Ａ．　中間体２０３Ａ．　メチル　４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）－２－オキサビシ

クロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾエートの製造
【化２８５】



中間体１６６Ｃ（０.０９８ｇ、０.３７ミリモル）および中間体１９４Ｆ（０.１ｇ、０.３７ミリモル）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＡｃＯＨ（０.０４２ｍＬ、０.７３ミリモル）を、つづいて４Åモレキュラーシーブ（１０ｍｇ）を添加した。６０℃で１８時間撹拌した後、該混合物を０℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０.０４６ｇ、０.７３ミリモル）を添加した。該反応物を室温までの加温に供して撹拌した。２時間後、該混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチさせ、ＥｔＯＡｃ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２０分間にわたって２５－９０％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１１０ｍｇ、０.２１モル、収率５９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.８８－７.８６（ｍ，２Ｈ）、７.６７－７.６４（ｍ，２Ｈ）、７.６１－７.５５（ｍ，１Ｈ）、７.４８－７.４６（ｍ，２Ｈ）、３.８２（ｓ，３Ｈ）、３.７７（ｔ，Ｊ＝７.５Ｈｚ，１Ｈ）、３.５７（ｓ，２Ｈ）、２.５１－２.５３（ｍ，２Ｈ）、２.３３－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０８－１.９４（ｍ，２Ｈ）、１.８２－１.５９（ｍ，２Ｈ）、１.５６－１.３０（ｍ，４Ｈ）、１.１２－１.０３（ｍ，２Ｈ）,１.０２－０.８９（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２８００；ＭＳ（ＥＳＩ）５２７（Ｍ＋Ｈ）

【０５３１】

工程Ｂ．　実施例２０３

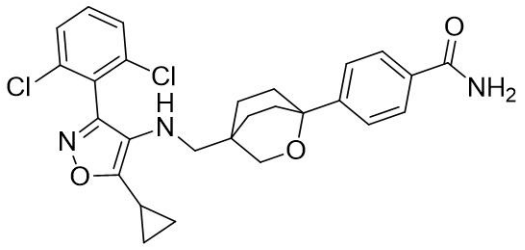
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体２０３Ａを代わりに用いて製造された：（１００ｍｇ、０.２ミリモル、収率９５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１２.７８（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.８４（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，２Ｈ）、７.７４－７.６２（ｍ，２Ｈ）、７.６２－７.５３（ｍ，１Ｈ）、７.４４（ｄ，Ｊ＝８.６Ｈｚ，２Ｈ）、３.８３－３.７０（ｍ，１Ｈ）、３.５７（ｓ，２Ｈ）、２.５３（ｍ，２Ｈ）、２.３２－２.２２（ｍ，１Ｈ）、２.０７－１.９０（ｍ，２Ｈ）、１.７１（ｍ，２Ｈ）、１.５５－１.３３（ｍ，４Ｈ）、１.１４－１.０３（ｍ，２Ｈ）、１.０３－０.９０（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝４２０；ＭＳ（ＥＳＩ）５１３（Ｍ＋Ｈ）

【０５３２】

実施例２０８

４－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）アミノ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンズアミド

【化２８６】



（２０８）

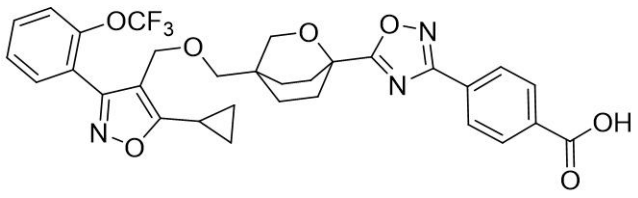
実施例２０３（３０ｍｇ、０.０５８ミリモル）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌した溶液に、NH_4Cl（９.４ｍｇ、０.１８ミリモル）およびＴＥＡ（０.０２４ｍＬ、０.１８ミリモル）を添加した。この混合物に、ＢＯＰ（２８ｍｇ、０.０６４ミリモル）を添加し、該反応物を室温で撹拌した。１時間後、該反応物を濾過し、該濾液を濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分間にわたって１５－５５％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２.７ｍｇ、５.３マイクロモル、収率９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.８７（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.８１－７.７１（ｍ，２Ｈ）、７.７０－７.６２（ｍ，２Ｈ）、７.６１－７.４９（ｍ，１Ｈ）、７.４３－７.３１（ｍ，２Ｈ）、７.２５（ｂｒｓ，１Ｈ）、３.７６（ｔ，Ｊ＝７.５　Ｈｚ,１Ｈ）、３.５７（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２５（ｍ，１Ｈ）、２.０６－１.９０（ｍ，２Ｈ）、１.７１（ｄ，Ｊ＝５.６Ｈｚ，２Ｈ）、１.５５－１.３３（ｍ，４Ｈ）、１.１４－１.０５（ｍ，２Ｈ）、１.０４－０.８９（ｍ，２Ｈ）；溶媒ピークで覆い隠される２Ｈ；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝７１０；ＭＳ（ＥＳＩ）５１２（Ｍ＋Ｈ）

【０５３３】

実施例２０９

４－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化２８７】

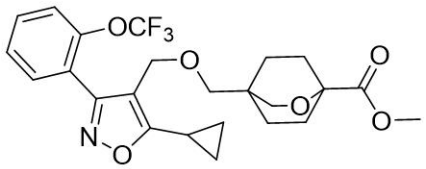


（２０９）

【０５３４】

工程Ａ．　中間体２０９Ａ．　メチル　４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２８８】

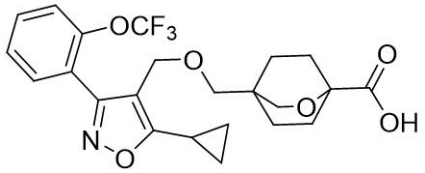


表記化合物は、中間体１９３Ｎの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体１９３Ｇおよび４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾールを代わりに用いて製造された：（７０ｍｇ、０.１３ミリモル、収率２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.７０－７.５２（ｍ，４Ｈ）、４.３０（ｓ，１Ｈ）、４.２８（ｓ，１Ｈ）、３.５９（ｓ，３Ｈ）、３.４２（ｓ，２Ｈ）、２.９８（ｓ，２Ｈ）、２.３１－２.２７（ｍ，１Ｈ）、１.８０－１.７６（ｍ，４Ｈ）、１.４２－１.２６（ｍ，４Ｈ）、１.２０－１.０２（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４８２（Ｍ＋Ｈ）

【０５３５】

工程Ｂ．　中間体２０９Ｂ．　４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化２８９】

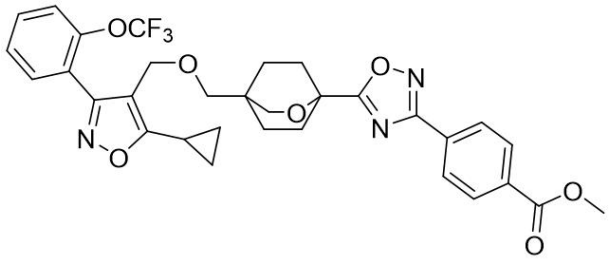


表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体２０９Ａを代わりに用いて製造された：（６０ｍｇ、０.１１ミリモル、収率７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２.３０（ｓ，１Ｈ）、７.６７－７.５４（ｍ，４Ｈ）、４.２８（ｓ，２Ｈ）、３.４２（ｓ，２Ｈ）、２.９８（ｓ，２Ｈ）、２.３０－２.２９（ｍ，１Ｈ）、１.７９－１.７５（ｍ，４Ｈ）、１.３９－１.２４（ｍ，４Ｈ）、１.１４－１.０６（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４６８（Ｍ＋Ｈ）

【０５３６】

工程Ｃ．　中間体２０９Ｃ．　メチル　４－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化２９０】



表記化合物は、実施例１９３の合成について記載される方法（工程Ｍ）に従って、必要に応じて、中間体２０９Ｂで出発し、メチル　４－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエートを代わりに用いて製造された；ＭＳ（ＥＳＩ）６２６（Ｍ＋Ｈ）

【０５３７】

工程Ｄ．　実施例２０９

表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体２０９Ｃを代わりに用いて製造された：（３.６ｍｇ、５.６マイクロモル、収率１４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.１０（ｓ，４Ｈ）、７.７４－７.６６（ｍ，１Ｈ）、７.６５－７.６０（ｍ，１Ｈ）、７.６０－７.４９（ｍ，２Ｈ）、４.３２（ｓ，２Ｈ）、３.５８（ｓ，２Ｈ）、３.０６（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２７（ｍ，１Ｈ）、２.１８－２.２０（ｍ，２Ｈ）、２.１２－１.９８（ｍ，２Ｈ）

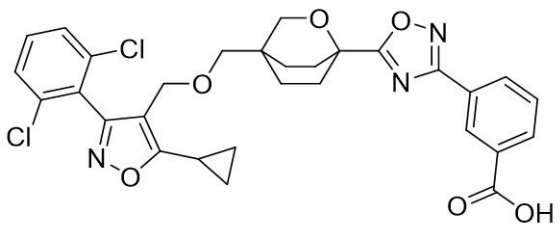
、１.６５－１.３８（ｍ，４Ｈ）、１.２０－１.０２（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４７０；ＭＳ（ＥＳＩ）６１２（Ｍ＋Ｈ）

【０５３８】

実施例２１０

３－（５－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化２９１】

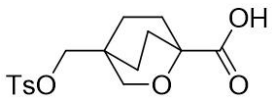


（２１０）

【０５３９】

工程Ａ．　中間体２１０Ａ．　４－（（トシルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化２９２】

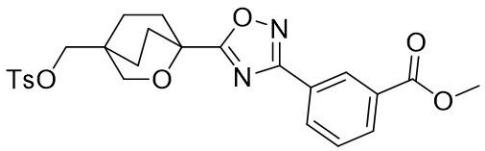


（１－ビニル－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メチル　４－メチル ベンゼンスルホネート（０.４６ｇ、１.４ミリモル）（Singh, S.B.ら、ACS Med. Chem. Lett., 2014, 5, 609-614）の四塩化炭素（１０ｍＬ）およびＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（１.２ｇ、５.７ミリモル）／水（１５ｍＬ）を、つづいて塩化ルテニウム（ＩＩＩ）水和物（０.０１６ｇ、０.０７１ミリモル）を添加した。２時間撹拌した後、該反応混合物をセライトを通して濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（３０ｍＬ）で洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて表記化合物（０.４２ｇ、１.２ミリモル、収率８０％）を褐色の半固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２.４４（ｓ，１Ｈ）、７.７９（ｄ，Ｊ＝８.４０Ｈｚ，２Ｈ）、７.５０（ｄ，Ｊ＝８.００Ｈｚ，２Ｈ）、３.７８（ｓ，２Ｈ）、３.５５（ｓ，２Ｈ）、２.４３（ｓ，３Ｈ）、２.００－１.７８（ｍ，４Ｈ）、１.５１－１.４７（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３５８（Ｍ＋Ｈ＋１７）

【０５４０】

工程Ｂ．　中間体２１０Ｂ．　メチル　３－（５－（４－（（トシルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化２９３】



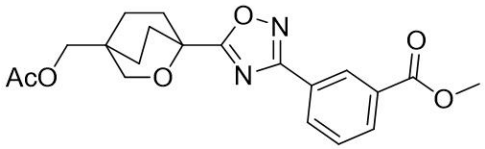
表記化合物は、中間体１Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体２１０Ａを代わりに用いて製造された：（５０ｍｇ、０.０８５ミリモル、収率７％、褐色の半固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.５３（ｓ，１Ｈ）

、８.３０－８.１５（ｍ，２Ｈ）、７.８１（ｄ，Ｊ＝８.４０Ｈｚ，２Ｈ）、７.７６－７.７２（ｍ，１Ｈ）、７.５１（ｄ，Ｊ＝８.００Ｈｚ，２Ｈ）、３.９１（ｓ，３Ｈ）、３.８５（ｓ，２Ｈ）、３.７３（ｓ，２Ｈ）、２.４９（ｓ，３Ｈ）、２.３２－２.１３（ｍ，４Ｈ）、１.７０－１.６２（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４９９（Ｍ＋Ｈ）

【０５４１】

工程Ｃ．　中間体２１０Ｃ．　メチル　３－（５－（４－（アセトキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化２９４】

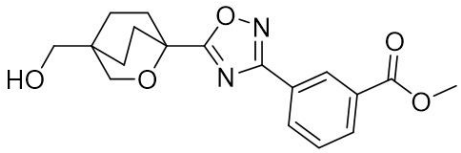


表記化合物は、中間体１９４Ｄの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体２１０Ｂを代わりに用いて製造された：（２５ｍｇ、０.０６０ミリモル、収率６０％、褐色の半固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.５５－８.５４（ｍ，１Ｈ）、８.２８－８.１６（ｍ，２Ｈ）、７.７７－７.７３（ｍ，１Ｈ）、３.９１（ｓ，３Ｈ）、３.８４（ｓ，２Ｈ）、３.８３（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.１８（ｍ，４Ｈ）、２.０５（ｓ，３Ｈ）、１.７７－１.７１（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３８７（Ｍ＋Ｈ）

【０５４２】

工程Ｄ．　中間体２１０Ｄ．　メチル　３－（５－（４－（ヒドロキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化２９５】



表記化合物は、中間体１９４Ｅの合成について記載される方法に従って、中間体２１０Ｃを用いることで製造された：（２０ｍｇ、０.０４８ミリモル、収率９３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.５５－８.５４（ｍ，１Ｈ）、８.２６－８.１６（ｍ，２Ｈ）、７.７４－７.７０（ｍ，１Ｈ）、４.６０（ｓ，１Ｈ）、３.９１（ｓ，３Ｈ）、３.８０（ｓ，２Ｈ）、３.１８（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.１１（ｍ，４Ｈ）、１.７６－１.５７（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３４５（Ｍ＋Ｈ）

【０５４３】

工程Ｅ．　実施例２１０

表記化合物は、実施例１９３の合成について記載される方法（工程ＮおよびＯ）に従って、必要に応じて、中間体２１０Ｄを代わりに用いて製造された：（６.１ｍｇ、１０.０マイクロモル、収率４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.５３－８.５２（ｍ，１Ｈ）、８.１７－８.１１（ｍ，２Ｈ）、７.６９－７.５７（ｍ，４Ｈ）、４.２７（ｓ，２Ｈ）、３.６０（ｓ，２Ｈ）、３.０５（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.３２（ｍ，１Ｈ）、２.２１－２.１９（ｍ，２Ｈ）、２.０９－２.０６（ｍ，２Ｈ）、１.５４－１.４４（ｍ，４Ｈ）、１.１８－１.１０（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝９６０；ＭＳ（ＥＳＩ）５９６（Ｍ＋Ｈ）

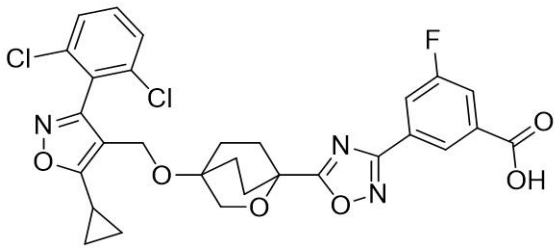
【０５４４】

実施例２１９

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

ール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－フルオロ安息香酸

【化２９６】

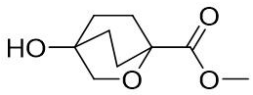


（２１９）

【０５４５】

工程Ａ．　中間体２１９Ａ．　メチル　４－ヒドロキシ－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２９７】

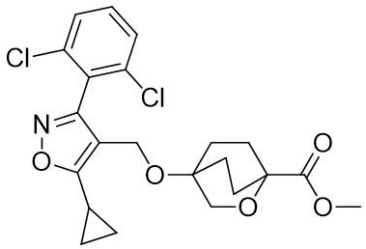


中間体１９３Ｌ（６０ｍｇ、０.３４８ミリモル）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌した溶液に、K_2CO_3（７２.２ｍｇ、０.５２３ミリモル）を、つづいてヨードメタン（０.０３３ｍＬ、０.５２３ミリモル）を加えた。二時間撹拌した後、該反応混合物を濃縮し、残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して表記化合物（６５ｍｇ、０.２５ミリモル、収率７２％）を褐色の半固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　４.８２（ｓ，１Ｈ）、３.６０（ｓ，３Ｈ）、３.３６（ｓ，２Ｈ）、２.００－１.９０（ｍ，４Ｈ）、１.７０－１.５０（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１８７（Ｍ＋Ｈ）

【０５４６】

工程Ｂ．　中間体２１９Ｂ．　メチル　４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化２９８】

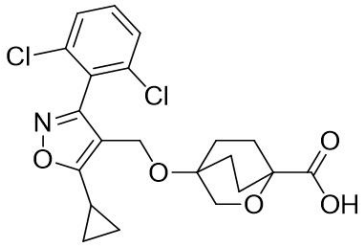


表記化合物は、中間体１９３Ｎの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体２１９Ａを代わりに用いて製造された：（５５ｍｇ、０.１２ミリモル、収率２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.６５－７.５７（ｍ，３Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、３.６５（ｓ，３Ｈ）、３.３１（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.２９（ｍ，１Ｈ）、１.９１－１.８８（ｍ，４Ｈ）、１.７０－１.６０（ｍ，２Ｈ）、１.４５－１.３０（ｍ，２Ｈ）、１.１５－１.０５（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４５２（Ｍ＋Ｈ）

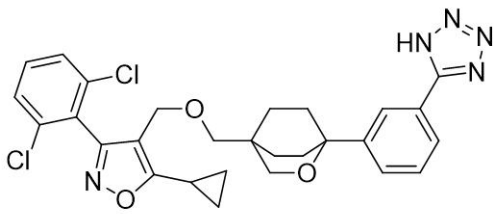
【０５４７】

工程Ｃ．　中間体２１９Ｃ．　４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタ

ン－１－カルボン酸の製造
【化２９９】

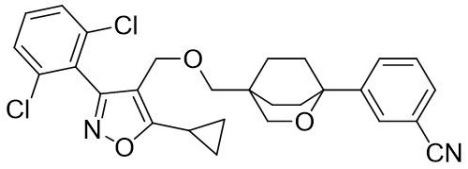


表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体２１９Ｂを代わりに用いて製造された：（４５ｍｇ、０.１０ミリモル、収率９２％）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３８（Ｍ＋Ｈ）
【０５４８】
工程Ｄ．　実施例２１９
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体２１９Ｃおよびメチル　（Ｚ）－３－フルオロ－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエートを反応させることによって製造された：（１.０ｍｇ、１.７マイクロモル、収率７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.３３（ｓ，１Ｈ）、７.８３（ｂｒｓ，２Ｈ）、７.７１－７.５３（ｍ，２Ｈ）、７.２９（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、３.５１（ｓ，２Ｈ）、２.３２－２.２７（ｍ，３Ｈ）、２.１９－２.１５（ｍ，２Ｈ）、１.８２（ｂｒｓ，２Ｈ）、１.５４（ｂｒｓ，２Ｈ）、１.３１－１.２０（ｍ，２Ｈ）、１.１５－１.０８（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝３００；ＭＳ（ＥＳＩ）６００（Ｍ＋Ｈ）
【０５４９】
実施例２２０
４－（（（１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メトキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール
【化３００】



（２２０）

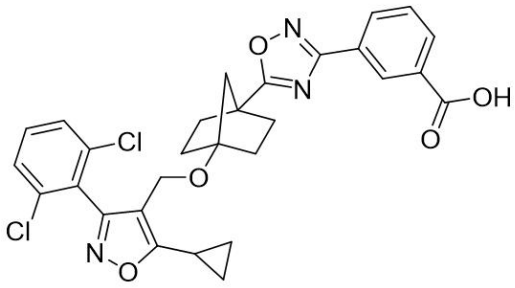
【０５５０】
工程Ａ．　中間体２２０Ａ．　３－（４－（（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾニトリルの製造
【化３０１】



表記化合物は、中間体２０Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、実施例１９５を代わりに用いて製造された：（２５ｍｇ、０.０４９ミリモル、収率６５％）。ＭＳ（ＥＳＩ）５０９（Ｍ＋Ｈ）

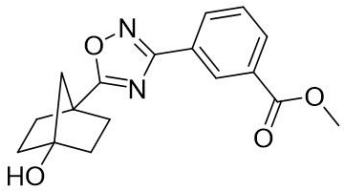
【０５５１】
工程Ｂ．　実施例２２０
　表記化合物は、実施例８の合成について記載される方法（工程Ｂ）に従って、必要に応じて、中間体２２０Ａを代わりに用いて製造された：（２.８ｍｇ、５.０マイクロモル、収率１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.０５（ｓ，１Ｈ）、７.８６（ｄ，Ｊ＝５.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.７２－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５３（ｍ，１Ｈ）、７.５３－７.３９（ｍ，２Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、３.６４（ｓ，２Ｈ）、３.０３（ｓ，２Ｈ）、２.３７－２.２６（ｍ，１Ｈ）、２.０９－１.９５（ｍ，２Ｈ）、１.８５－１.６７（ｍ，２Ｈ）、１.５４－１.３５（ｍ，４Ｈ）、１.２１－１.０４（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝８７０；ＭＳ（ＥＳＩ）５５２（Ｍ＋Ｈ）

【０５５２】
実施例２２１
３－（５－（（１ｒ,４ｒ）－４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸
【化３０２】



（２２１）

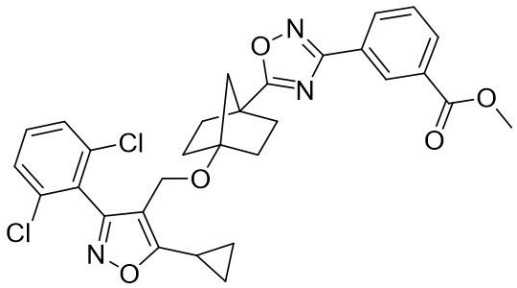
【０５５３】
工程Ａ．　中間体２２１Ａ．　メチル　３－（５－（（１ｒ,４ｒ）－４－ヒドロキシビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造
【化３０３】



　表記化合物は、中間体１５１Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、４－ヒドロキシビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－カルボン酸（Brydon, B.ら、ＷＯ２０１２／１４５５６９）を代わりに用いて製造された：（０.０３０ｇ、収率３４％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　＝８.５３（ｓ，１Ｈ）、８.３８－８.３０（ｍ，１Ｈ）、８.２８－８.２２（ｍ，１Ｈ）,７.７３（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）、５.２（ｓ，１Ｈ）、３.９１（ｓ，３Ｈ）、２.２７－２.２１（ｍ，２Ｈ）、１.９８－１.６２（ｍ，８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３１４（Ｍ＋Ｈ）

【０５５４】
工程Ｂ．　中間体２２１Ｂ．　メチル　３－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化３０４】



表記化合物は、中間体１５１Ｂの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体２２１Ａを代わりに用いて製造された：（０.０２０ｇ、収率３６％、淡黄色の固体）。ＭＳ（ＥＳＩ）５８０（Ｍ＋Ｈ）

【０５５５】

工程Ｃ．　実施例２２１

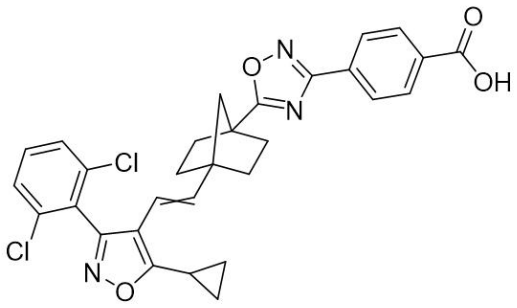
表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体２２１Ｂを代わりに用いて製造された：（７.７ｍｇ、収率２５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.５１（ｓ，１Ｈ）、８.２１（ｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ）、８.１３（ｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.７０（ｔ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.６６－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.６０－７.５４（ｍ，１Ｈ）、４.３１（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.３２（ｓ，１Ｈ）、２.１１－２.０７（ｍ，２Ｈ）、１.９４－１.９０（ｍ，２Ｈ）、１.７６－１.７２（ｍ，２Ｈ）、１.６６－１.６２（ｍ，２Ｈ）、１.５０－１.４６（ｍ，２Ｈ）、１.１７－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０７（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝３００；ＭＳ（ＥＳＩ）５６６（Ｍ＋Ｈ）

【０５５６】

実施例２２６

４－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化３０５】

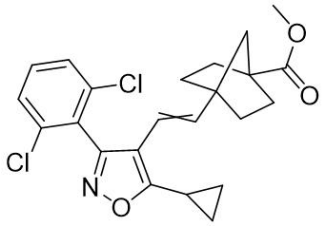


（２２６）

【０５５７】

工程Ａ．　中間体２２６Ａ．　メチル　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）ビニル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－カルボキシレートの製造

【化３０６】

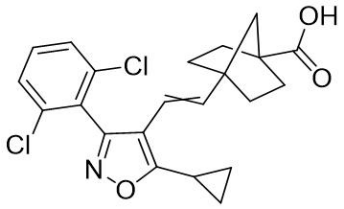


表記化合物は、中間体１５９Ｄの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、メチル　４－ホルミルビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－カルボキシレート（Velaparthi U.ら、ＵＳ２０１５／０１３３４２８）を代わりに用いて製造された：（０.１８ｇ、０.４２ミリモル、収率５４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.６７－７.６１（ｍ，３Ｈ）、６.１２（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.５６（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.６０（ｓ，３Ｈ）、２.４５－２.３５（ｍ，１Ｈ）、１.９１－１.７８（ｍ，２Ｈ）、１.６１－１.０９（ｍ，１２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３２（Ｍ＋Ｈ）

【０５５８】

工程Ｂ．　中間体２２６Ｂ．　（１r,４r）－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）ビニル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－カルボン酸の製造

【化３０７】

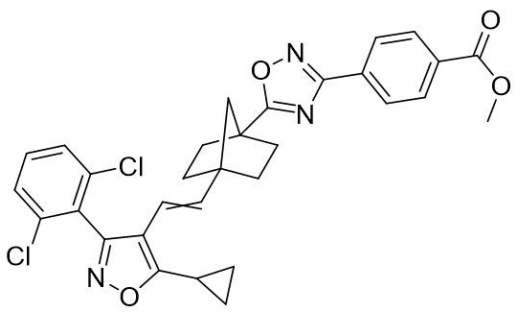


表記化合物は、中間体１５９Ｅの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体２２６Ａを代わりに用いて製造された：（０.０９０ｇ、０.２２ミリモル、収率５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２.１（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.７８－７.５１（ｍ，３Ｈ）、６.１２（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.５５（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、２.４２－２.３６（ｍ，１Ｈ）、１.９１－１.７８（ｍ，２Ｈ）、１.６１－１.０９（ｍ，１２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４１８（Ｍ＋Ｈ）。該生成物はトランス／シス異性体が７：３の割合の混合物として得られた。その割合は^{1}Ｈ　ＮＭＲによって特徴的なプロトンを積分することに基づいて決定された。

【０５５９】

工程Ｃ．　中間体２２６Ｃ．　メチル　４－（５－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.１］ヘプタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化３０８】



表記化合物は、中間体１５９Ｆの合成について記載される方法に従って、必要に応じて

、中間体２２６Ｂを代わりに用いて製造された：（３.０ｍｇ、５.２マイクロモル、収率２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.１２（ｓ，４Ｈ）、７.７０－７.５３（ｍ，３Ｈ）、６.２０（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.６１（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、２.４４－２.３５（ｍ，１Ｈ）、２.２０－２.００（ｍ，２Ｈ）、１.９７－１.７８（ｍ，２Ｈ）、１.７３（ｓ，２Ｈ）、１.７１－１.５４（ｍ，２Ｈ）、１.４９（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，２Ｈ）、１.２１－１.０３（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２５００；ＭＳ（ＥＳＩ）５７６（Ｍ＋Ｈ）。該生成物はトランス／シス異性体が５：１の割合の混合物として得られた。その割合は^{1}Ｈ　ＮＭＲによって特徴的なプロトンを積分することに基づいて決定された。

【０５６０】

工程Ｄ．　実施例２２６

表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体２２６Ｃを代わりに用いて製造された：（１.８ｍｇ、３.１マイクロモル、収率５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.１５－７.９６（ｍ，４Ｈ）、７.７５－７.４９（ｍ，３Ｈ）、６.２１（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.６２（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、２.４５－２.３５（ｍ，１Ｈ）、２.２１－２.００（ｍ，２Ｈ）、１.９６－１.８０（ｍ，２Ｈ）、１.７９－１.５５（ｍ，４Ｈ）、１.５０（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，２Ｈ）、１.２２－１.０１（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４２０；ＭＳ（ＥＳＩ）５６２（Ｍ＋Ｈ）。該生成物はトランス／シス異性体が４：１の割合の混合物として得られた。その割合は^{1}Ｈ　ＮＭＲによって特徴的なプロトンを積分することに基づいて決定された。

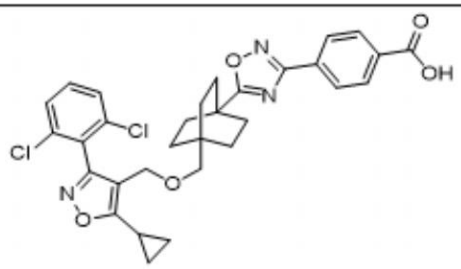
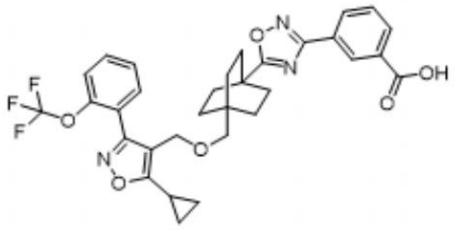
【０５６１】

表４に列挙される以下の実施例は、適切な出発材料、試薬および条件を用い、本明細書の他のいずれかに記載の方法に従って製造された。

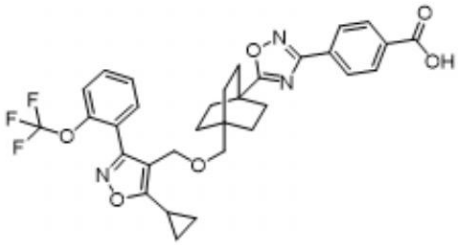
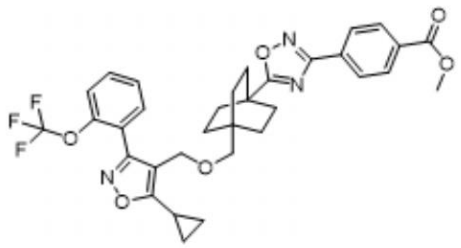
【０５６２】

表４

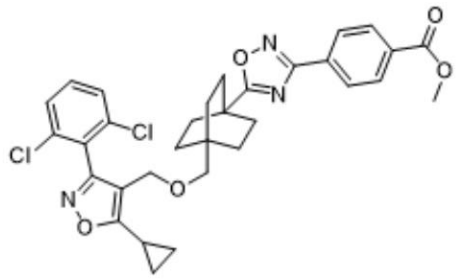
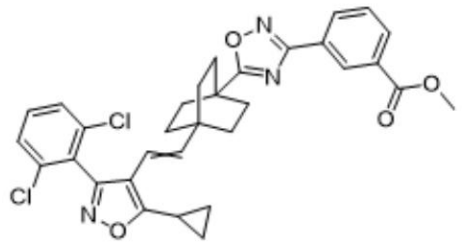
【表５２】

Ex. No.	構造＆名称	^{1}H NMR, FXR EC_{50} & MS (ESI)	方法
152	 4-(5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 4H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.39-1.24 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 151
153	 3-(5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.57-8.48 (m, 1H), 8.18 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 4.31 (s, 2H),2.99 (s, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.19-0.99 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 320. MS (ESI) 610 (M+H).	Ex. 151

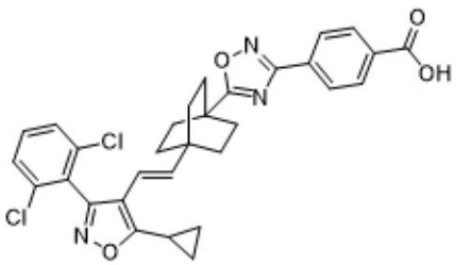
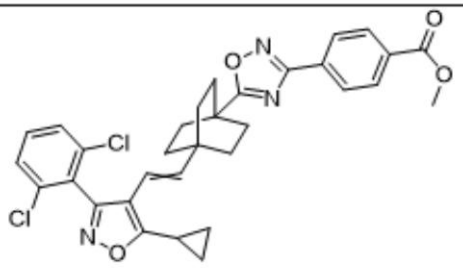
【表５３】

154	 4-(5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (br s, 4H), 7.76-7.48 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.99-1.71 (m, 6H), 1.45-1.23 (m, 6H), 1.19-0.98 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 960. MS (ESI) 610 (M+H)	Ex. 151
155	 メチル 4-(5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59 -7.48 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 6H), 1.45-1.28 (m, 6H), 1.19-1.02 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2500. MS (ESI) 624 (M+H).	Ex. 151

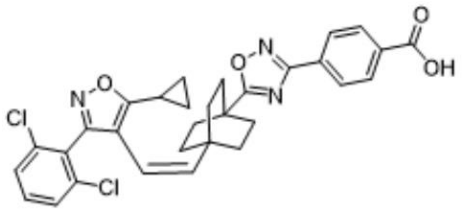
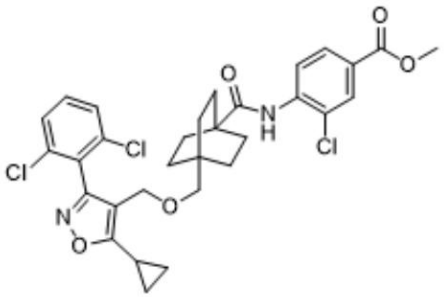
【表５４】

156	 メチル　4-(5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビサイクル[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.01 (m, 4H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.39-1.22 (m, 6H), 1.18-0.98 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1700. MS (ESI). 608 (M+H).	Ex. 151
158	 メチル　3-(5-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.78-7.49 (m, 4H), 6.06 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 4H).　FXR EC_{50} (nM) = 4600. MS (ESI) 590 (M+H).	Ex. 159

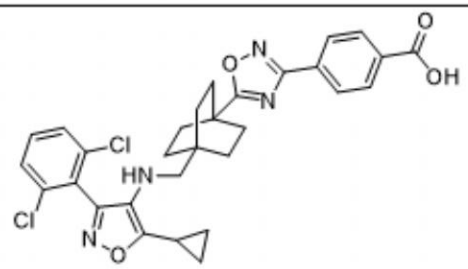
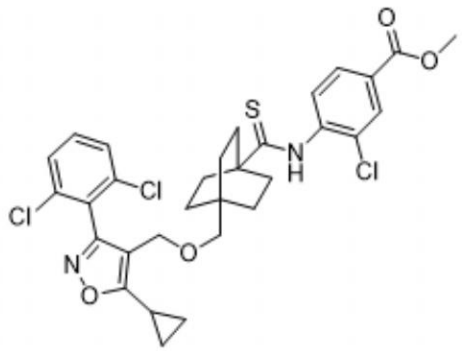
【表５５】

160	 (*E*)-4-(5-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.3 (br s, 1H), 8.09 (s, 4H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.05 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 6H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.14-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 51. MS (ESI) 576 (M+H). 優勢的に *trans* 異性体 (Ex. 164を参照)	Ex. 159
161	 メチル 4-(5-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.76-7.49 (m, 3H), 6.05 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 6H), 1.62-1.36 (m,6H), 1.24-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 950. MS (ESI) 590 (M+H).	Ex. 159

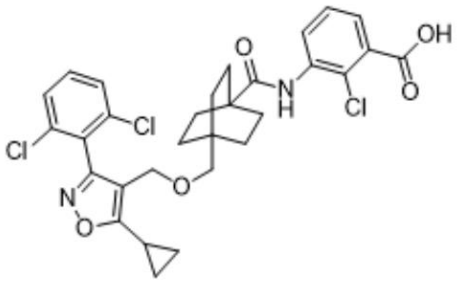
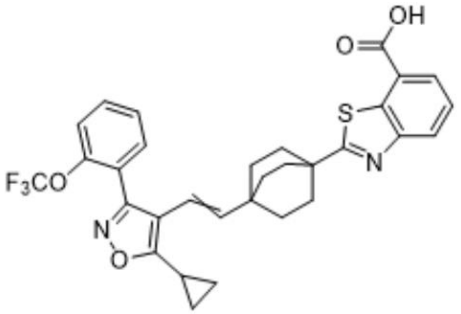
【表５６】

164	 (Z)-4-(5-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 4H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 1H), 5.82 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.22-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1600. MS (ESI) 576 (M+H).優勢的に *cis* 異性体 (Ex. 160 を参照)	Ex. 159
165	 メチル 3-クロロ-4-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)ベンゾエート.	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz,1H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2400. MS (ESI) 619 (M+H).	Ex. 170

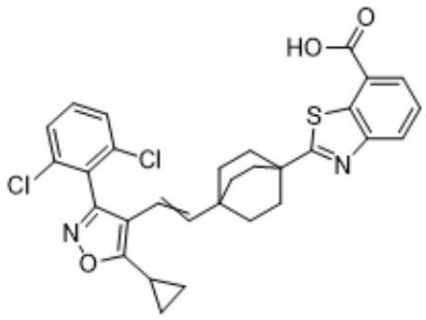
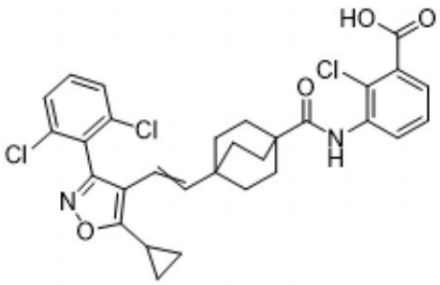
【表５７】

167	 4-(5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)アミノ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-7.97 (m, 4H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 6H), 1.13-1.04 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 530. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex. 166
169	 メチル 3-クロロ-4-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボチオアミド)ベンゾエート	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 4400. MS (ESI) 619 (M+H).	Ex. 168

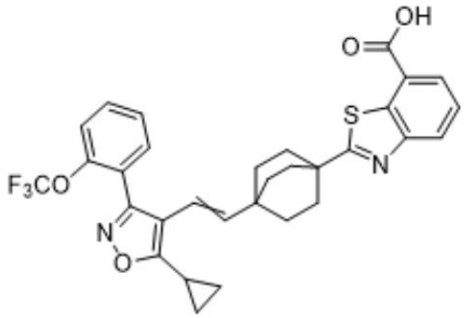
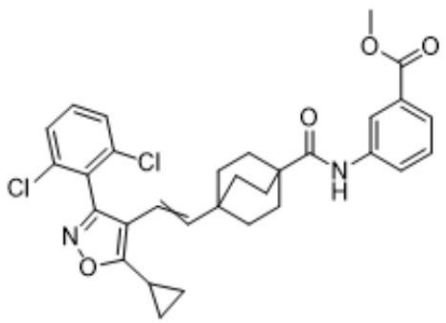
【表５８】

173	 2-クロロ-3-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.39 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.92 (s, 2H),2.32-2.26 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 6H), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.16-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 603 (M+H).	Ex. 170
183	 2-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.71-7.53 (m, 5H), 5.97 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.32-2.31 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 6H), 1.17-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 13. MS (ESI) 581 (M+H). *trans*/*cis* 3:1 割合	Ex. 182

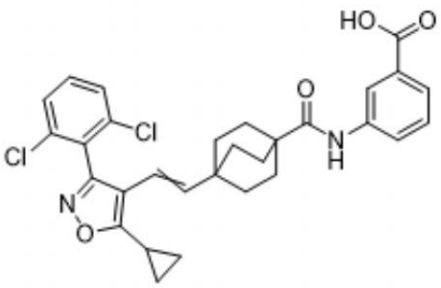
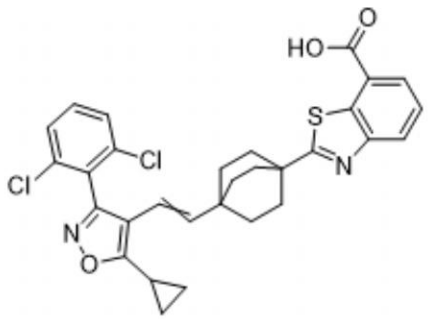
【表５９】

184	 2-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.02-7.82 (m, 2H), 7.76-7.55 (m, 3H), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.05-1.82 (m, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.13-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 565 (M+H).	Ex. 182
185	 2-クロロ-3-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.75-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 6.00 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.44-1.23 (m, 6H), 1.21-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 585 (M+H).	Ex. 170

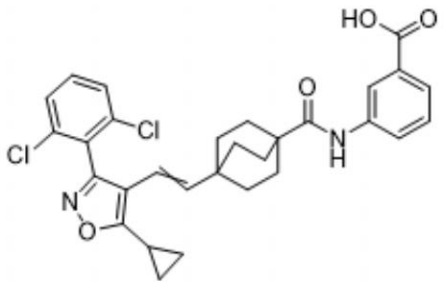
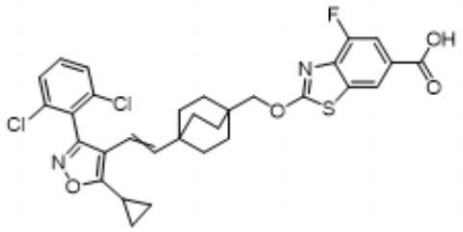
【表６０】

186	 2-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.69-7.53 (m, 5H), 5.93 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 6H), 1.41-1.37 (m, 6H), 1.16-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 67. MS (ESI) 581 (M+H). *trans*/*cis* 1:6 割合	Ex. 182
187	 メチル 3-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)ベンゾエート	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.74-7.52 (m, 3H), 7.41 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 6H), 1.41-1.31 (m, 6H), 1.17- 1.07(m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 3000. MS (ESI) 565 (M+H). *trans*/*cis* 6:1 割合	Ex. 170

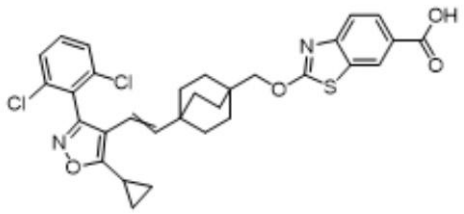
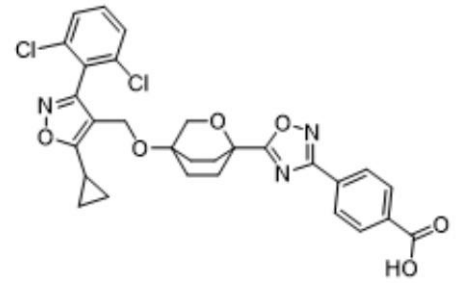
【表６１】

188	 3-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.33 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.77 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 551 (M+H). *trans*/*cis* 6:1 割合	Ex. 170
189	 2-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 5.81 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 6H), 1.66-1.40 (m, 6H), 1.21-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 63. MS (ESI) 565 (M+H). *trans*/*cis* 1:2 割合	Ex. 182

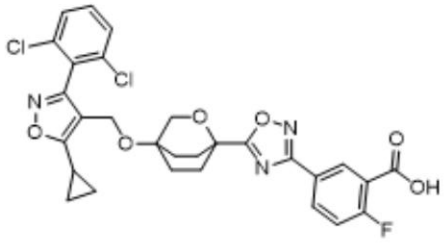
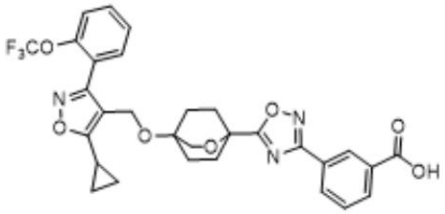
【表６２】

190	 3-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.70-7.51 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.77 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 6H), 1.49-1.43 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 3500. MS (ESI) 553 (M+H). *trans*/*cis* 1:9 割合	Ex. 170
191	 2-((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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.63-7.52 (m, 1H), 5.98 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.33 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.15-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 58. MS (ESI) 613 (M+H). *trans*/*cis* 4:1 割合	Ex. 176

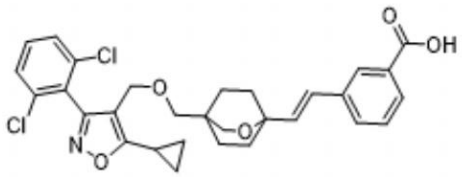
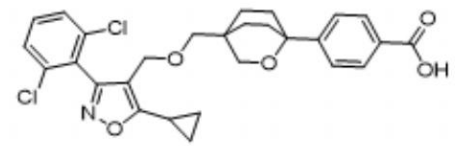
【表６３】

192	 2-((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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.53 (m, 4H), 5.98 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 6H), 1.35-1.32 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 72. MS (ESI) 595 (M+H).	Ex. 176
196	 4-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (br. s., 1H), 8.10 (s, 4H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.55 (td, *J*=10.0, 3.8 Hz, 2H), 1.22-0.98 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 83. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 193

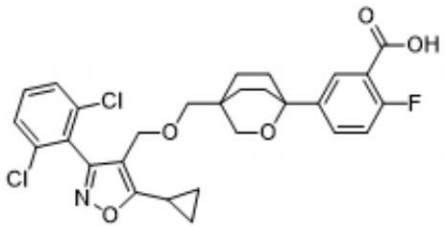
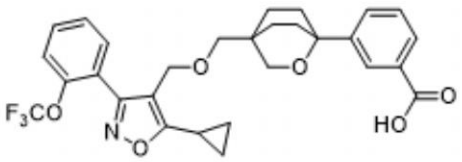
【表６４】

198	 5-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (dd, *J*=7.1, 2.2 Hz, 1H), 8.22-8.84 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.38-2.22 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 98. MS (ESI) 600 (M+H).	Ex. 193
199	 3-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H),7.74-7.64 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 598 (M+H).	Ex. 193

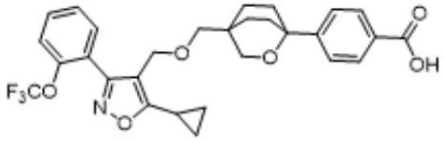
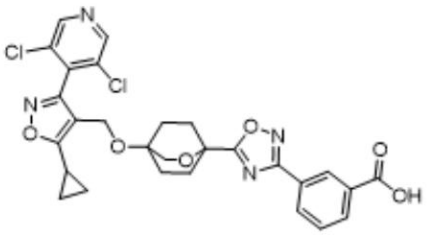
【表６５】

200	 (*E*)-3-(2-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 6.50 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.31-2.28 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.16-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 554 (M+H).	Ex. 197
201	 4-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.79 (br. s., 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.55-1.32 (m, 4H), 1.22-1.02 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 270. MS (ESI) 528 (M+H).	Ex. 195

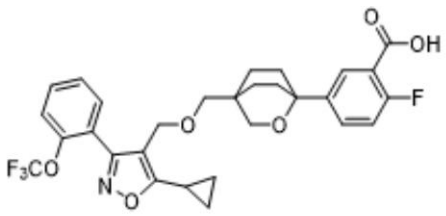
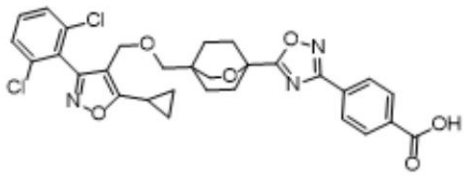
【表６６】

202	 5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ13.18 (br. s., 1H), 7.83 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 4H), 1.21-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 390. MS (ESI) 546 (M+H).	Ex. 195
204	 3-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.62(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 4.31 (s,2H), 3.62 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=5.4 Hz, 2H),1.56-1.36 (m, 4H), 1.17-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 440. MS (ESI) 544 (M+H).	Ex. 195

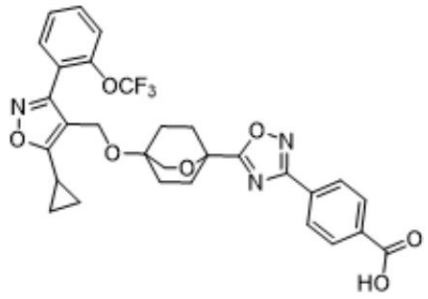
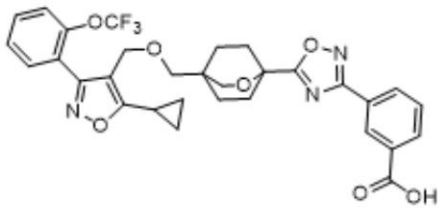
【表６７】

205	 4-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (br. s., 1H), 7.94-7.76 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 450. MS (ESI) 544 (M+H).	Ex. 195
206	 3-(5-(4-((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)メトキシ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.39-2.25 (m, 3H), 2.24-2.14(m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.13 -1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 490. MS (ESI) 583 (M+H).	Ex. 193

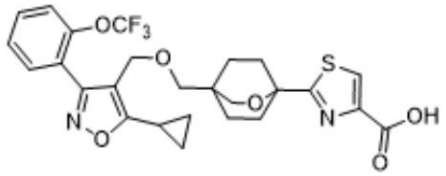
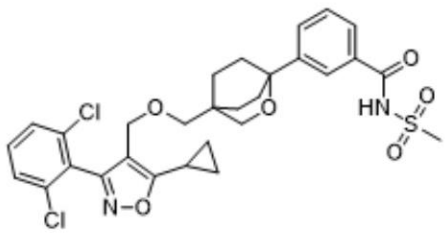
【表６８】

207	 5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (br. s., 1H), 7.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.26-7.11 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.71 (br. s., 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H).). FXR EC_{50} (nM) = 570. MS (ESI) 562 (M+H).	Ex. 195
211	 4-(5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09-7.93 (m, 4H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H),4.26 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.28-2.3 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 4H), 1.20-1.03 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 980. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 209

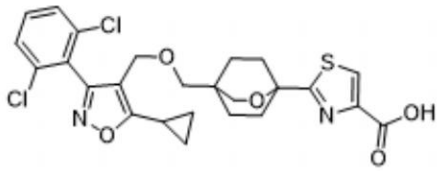
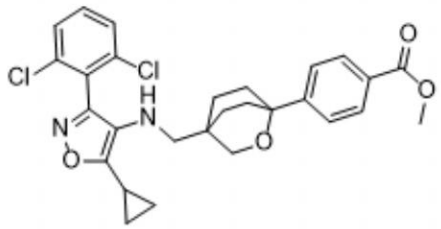
【表６９】

212	 4-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 4H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.39-2.27 (m, 3H), 2.22 (td, *J* = 12.5, 4.2 Hz, 2H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.79 -1.61 (m, 2H), 1.23-0.98 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1000. MS (ESI) 598 (M+H).	Ex. 193
213	 3-(5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.18-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1200. MS (ESI) 612 (M+H).	Ex. 209

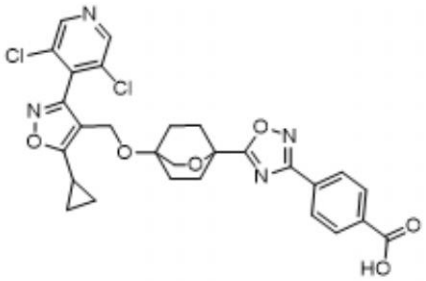
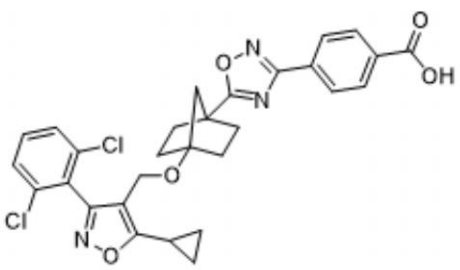
【表７０】

214	 2-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.58 -7.53 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H),1.87-1.82 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 551 (M+H).	Ex. 162
215	 3-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.74 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 1.53-1.29 (m, 4H), 1.22-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1600. MS (ESI) 605 (M+H).	Ex. 3

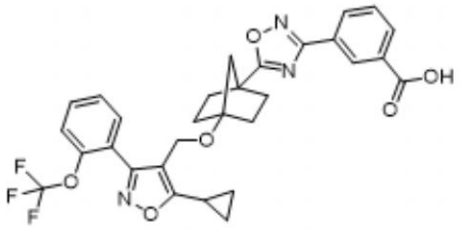
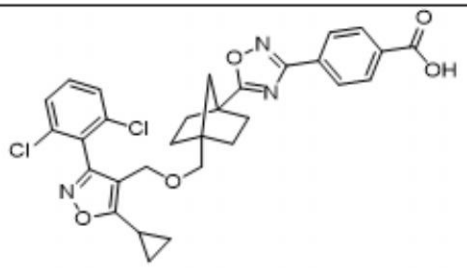
【表７１】

216	 2-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 4H), 1.24-1.16 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2000. MS (ESI) 535 (M+H).	Ex. 162
217	 メチル 4-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)アミノ)メチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾエート	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.56-1.30 (m, 4H), 1.12-1.03 (m, 2H),1.02-0.89 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2800. MS (ESI) 527 (M+H).	Ex. 203

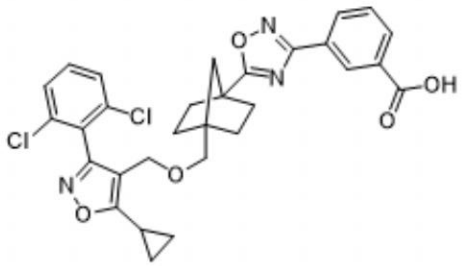
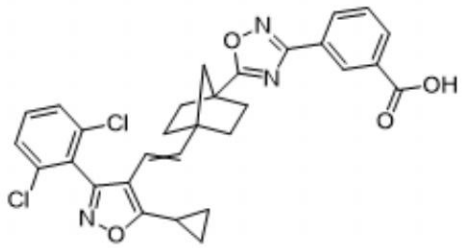
【表７２】

218	 4-(5-(4-((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)メトキシ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (br. s., 1H), 8.86 (s, 2H), 8.10 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.40-2.24 (m, 3H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.82 (br. s., 2H), 1.57 (br. s., 2H), 1.23 -1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 583 (M+H).	Ex. 193
222	 4-(5-((1r,4r)-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-8.05 (m, 4H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.77-1.73 (s, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 710. MS (ESI) 566 (M+H).	Ex. 221

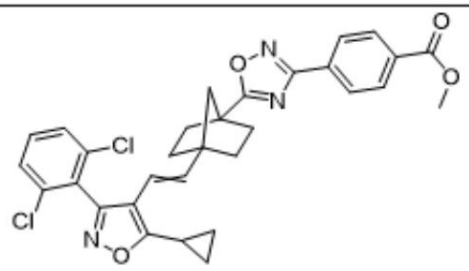
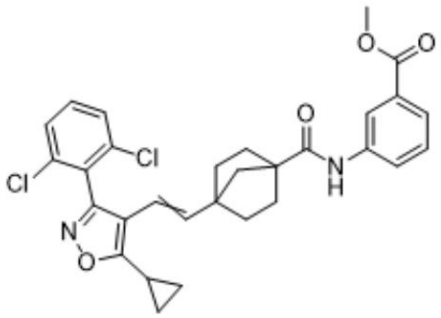
【表７３】

223	 3-(5-((1r,4r)-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.04 (dd, *J*=13.7, 7.8 Hz, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 4H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.61 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 1.18-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 4700. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 221
224	 4-(5-((1r,4r)-4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 1H), 4.32 (s,2H), 3.39 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.81 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H),1.33-1.21 (m, 2H), 1.19-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2000. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 151

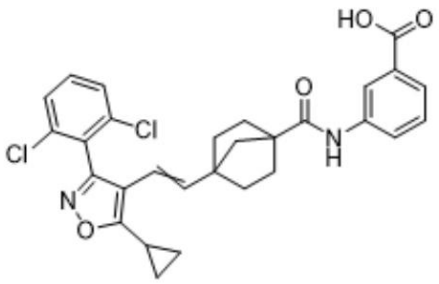
【表７４】

225	 3-(5-((1r,4r)-4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1H),7.70 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.89(s, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.84 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.20-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 310. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 151
227	 4-(5-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 4H), 6.22 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.42 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 2.15-1.5 (m, 11H) 1.21-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 5100. MS (ESI) 562 (M+H).	Ex. 226

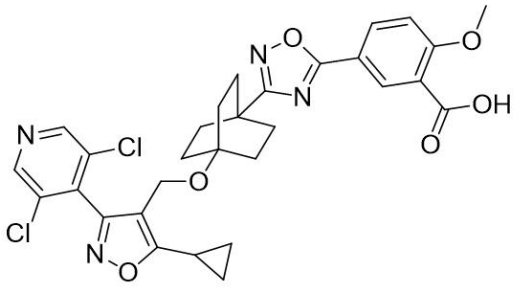
【表７５】

228	 メチル　4-(5-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.53 (m, 3H), 6.20 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.49 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2500. MS (ESI) 576 (M+H).	Ex. 226
229	 メチル　3-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキシアミド)ベンゾエート	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.01-7.82 (m, 1H), 7.76-7.50 (m, 4H), 7.42 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.20-0.96 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 3600. MS (ESI) 551 (M+H). *trans*/*cis* 4:1 割合	Ex. 170

【表７６】

230	 3-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキシアミド)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.23 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.75-7.51 (m, 4H), 7.39 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.00-1.77 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 2H), 1.23-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 890. MS (ESI) 537 (M+H). *trans*/*cis* 5:1 割合	Ex. 170

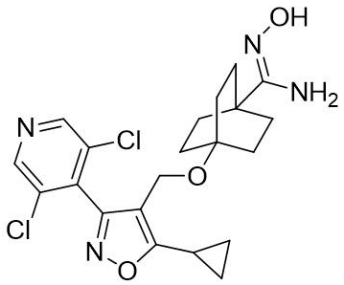
【０５６３】
実施例２３４
５－（３－（４－（（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－５－イル）－２－メトキシ安息香酸
【化３０９】



（２３４）

【０５６４】
工程Ａ．　中間体２３４Ａ．　（Ｚ）－４－（（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）メトキシ）－Ｎ’－ヒドロキシビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシイミダミドの製造

【化３１０】



表記化合物は、中間体７０Ａの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体６９Ｂを用いて製造された：（２３ｍｇ、０.０５１ミリモル、収率７１％、透明な油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６３－８.５８（ｍ，２Ｈ）、４.４５（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.２２－４.１８（ｍ，２Ｈ）、２.１３－２.０６（ｍ，１Ｈ）、１.８０－１.７３（ｍ，６Ｈ）、１.５２－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.２６－１.２２（ｍ，２Ｈ）、１.１６－１.０９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４５１（Ｍ＋Ｈ）

【０５６５】

工程Ｂ．　実施例２３４

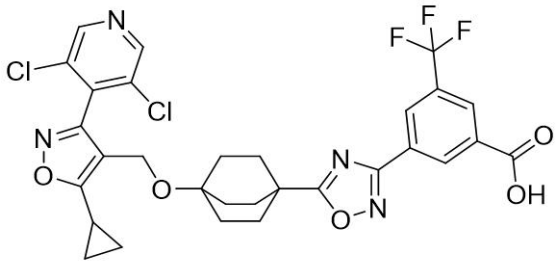
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体２３４Ａおよび４－メトキシ－３－（メトキシカルボニル）安息香酸を反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、８.２６（ｄ，Ｊ＝１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.１５（ｄｄ，Ｊ＝８.９、１.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.３３（ｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.９１（ｓ，３Ｈ）、２.３６－２.２５（ｍ，１Ｈ）、１.９７－１.８２（ｍ，６Ｈ）、１.５０－１.４０（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１９０；ＭＳ（ＥＳＩ）６１１（Ｍ＋Ｈ）

【０５６６】

実施例２３５

３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸

【化３１１】

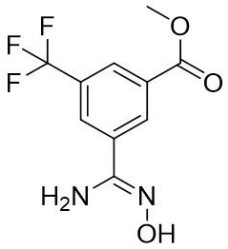


（２３５）

【０５６７】

工程Ａ．　中間体２３５Ａ．　メチル　（Ｚ）－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾエートの製造

【化３１２】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　３－シアノ－５－（トリフルオロメチル）ベンゾエートを用いて製造された：（６０ｍｇ、０.２３ミリモル、収率９７％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０.０２（ｓ，１Ｈ）、８.５７（ｓ，１Ｈ）、８.２７（ｓ，１Ｈ）、８.１７（ｓ，１Ｈ）、６.１６（ｓ，２Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６３（Ｍ＋Ｈ）

【０５６８】

工程Ｂ．　実施例２３５

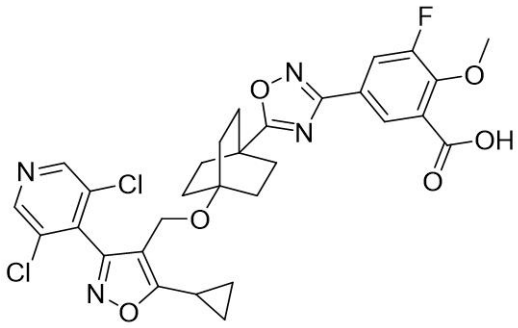
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２３５Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７５（ｓ，２Ｈ）、８.６７（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.３４（ｓ，１Ｈ）、８.３０（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、２.２９－２.２０（ｍ，１Ｈ）、２.０５－１.９３（ｍ，６Ｈ）、１.５２－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０５（ｂｒｄ，Ｊ＝３.４Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２５；ＭＳ（ＥＳＩ）６４９（Ｍ＋Ｈ）

【０５６９】

実施例２３８

５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－３－フルオロ－２－メトキシ安息香酸

【化３１３】

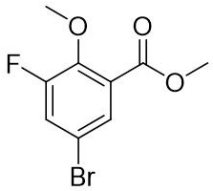


（２３８）

【０５７０】

工程Ａ．　中間体２３８Ａ．　メチル　５－ブロモ－３－フルオロ－２－メトキシベンゾエートの製造

【化３１４】

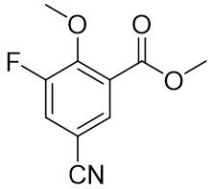


５－ブロモ－３－フルオロ－２－ヒドロキシ安息香酸（０.５０ｇ、２.１ミリモル）およびK_2CO_3（１.５ｇ、１１ミリモル）の０℃でのＤＭＦ（１２ｍＬ）中溶液に、ヨードメタン（０.４０ｍＬ、６.４ミリモル）を添加した。０℃で１時間撹拌した後、該反応物を 室温までの加温に付し、さらに５時間撹拌した。該反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１２分間の勾配；０％Ｂ～２５％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.４８ｇ、１.８ミリモル、収率８６％）を透明な油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.６９（ｔ，Ｊ＝２.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.４１（ｄｄ，Ｊ＝１０.２、２.５Ｈｚ，１Ｈ）、３.９８（ｄ，Ｊ＝１.４Ｈｚ，３Ｈ）、３.９３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６３（Ｍ＋Ｈ）

【０５７１】

工程Ｂ． 中間体２３８Ｂ． メチル ５－シアノ－３－フルオロ－２－メトキシベンゾエートの製造

【化３１５】

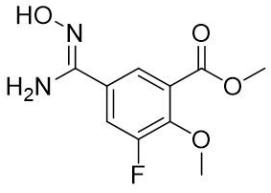


中間体２３８Ａ（５０ｍｇ、０.１９ミリモル）およびシアン化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０.２３ミリモル）のＤＭＦ（１ｍＬ）中混合物を、密封した反応バイアル中にて、１２０℃で撹拌した。１８時間後、反応混合物を冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１０分間の勾配；０％Ｂ～１５％Ｂ；流速＝３０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１０ｍｇ、０.０４９ミリモル、収率２６％）を黄褐色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.８８－７.８３（ｍ，１Ｈ）、７.５３（ｄｄ，Ｊ＝１０.８、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.１０（ｄ，Ｊ＝２.９Ｈｚ，３Ｈ）、３.９５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１０（Ｍ＋Ｈ）

【０５７２】

工程Ｃ． 中間体２３８Ｃ． メチル （Ｚ）－３－フルオロ－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－２－メトキシベンゾエートの製造

【化３１６】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２３８Ｂを用い、オフホワイト色の固体トして製造された：（１１.９ｍｇ、０.０４９ミリモル、収率１００％）。ＭＳ（ＥＳＩ）２４３（Ｍ＋Ｈ）

【０５７３】

工程Ｄ． 実施例２３８

表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２３８Ｃを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５０

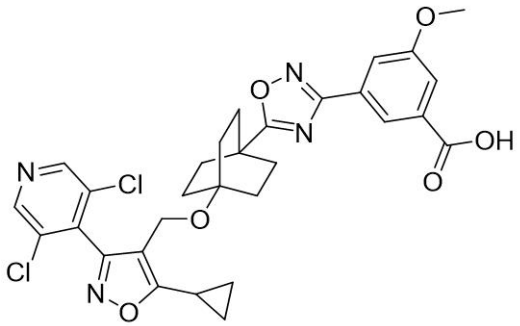
０ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３.６７－１３.２９（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.８３（ｓ，２Ｈ）、８.０６（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.９４（ｄｄ，Ｊ＝１１.６、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、３.９４（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，３Ｈ）、２.３８－２.２８（ｍ，１Ｈ）、２.０２－１.９６（ｍ，６Ｈ）、１.５２－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.１５（ｄｔ，Ｊ＝８.５、２.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.１１－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２１；ＭＳ（ＥＳＩ）６２９（Ｍ＋Ｈ）

【０５７４】

実施例２３９

３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－メトキシ安息香酸

【化３１７】

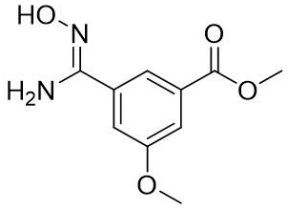


（２３９）

【０５７５】

工程Ａ．　中間体２３９Ａ．　メチル　（Ｚ）－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－５－メトキシベンゾエートの製造

【化３１８】



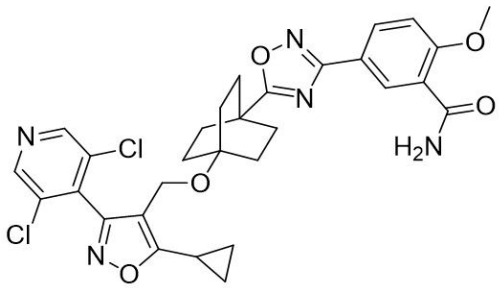
表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、メチル　３－シアノ－５－メトキシベンゾエート（Wensbo, D.ら、ＷＯ　２００４／０１４９０２）を出発材料として用いて製造された：（０.２３ｇ、１.０ミリモル、収率７９％、白色の固体）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９.７６（ｓ，１Ｈ）、７.９１（ｔ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.４９（ｄｄ，Ｊ＝２.４、１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.４３（ｄｄ，Ｊ＝２.５、１.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.９３（ｓ，２Ｈ）、３.８６（ｓ，３Ｈ）、３.８４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２５（Ｍ＋Ｈ）

【０５７６】

工程Ｂ．　実施例２３９

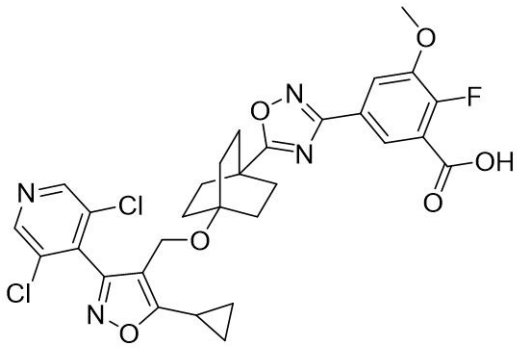
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２３９Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、８.０９（ｓ，１Ｈ）、７.６２（ｂｒｄ，Ｊ＝１７.７Ｈｚ，２Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.８７（ｓ，３Ｈ）、２.３８－２.２７（ｍ，１Ｈ）、２.０５－１.９３（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１４（ｍ，２Ｈ）、１.０９（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝７９；ＭＳ（ＥＳＩ）６１１（Ｍ＋Ｈ）

【０５７７】
実施例２４０
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシベンズアミド
【化３１９】



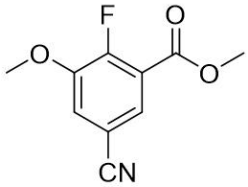
（２４０）

表記化合物は、中間体２０Ａの合成について記載される方法（工程１および２）に従って、出発材料として実施例６９を用いて製造された：（５.２ｍｇ、８.５マイクロモル、収率２１％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.８９（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.６４（ｓ，２Ｈ）、８.２０（ｄｄ，Ｊ＝８.８、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.９０（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.１１（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、６.９７（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、４.０７（ｓ，３Ｈ）、２.１４－２.０３（ｍ，７Ｈ）、１.６３－１.５４（ｍ，６Ｈ）、１.２９－１.２３（ｍ，２Ｈ）、１.１８－１.０８（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１７０；ＭＳ（ＥＳＩ）６１０（Ｍ＋Ｈ）
【０５７８】
実施例２４１
５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ－３－メトキシ安息香酸
【化３２０】



（２４１）

【０５７９】
工程Ａ．　中間体２４１Ａ．　メチル　５－シアノ－２－フルオロ－３－メトキシベンゾエートの製造
【化３２１】

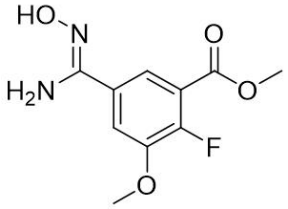


表記化合物は、中間体２３８Ｂの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　５－ブロモ－２－フルオロ－３－メトキシベンゾエートを用いて製造された：（２５ｍｇ、０.１２ミリモル、収率３２％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.８６－７.８０（ｍ，１Ｈ）、７.３４（ｄｄ，Ｊ＝６.９、１.９Ｈｚ，１Ｈ）、３.９７（ｓ，３Ｈ）、３.９６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１０（Ｍ＋Ｈ）

【０５８０】

工程Ｂ．　中間体２４１Ｂ．　メチル　（Ｚ）－２－フルオロ－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－３－メトキシベンゾエートの製造

【化３２２】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２４１Ａを用いて製造された：（２９ｍｇ、０.１２ミリモル、収率９８％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.７５（ｓ，１Ｈ）、７.７４（ｄｄ，Ｊ＝５.９、２.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.６５（ｄｄ，Ｊ＝７.７、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、５.９７（ｂｒｓ，２Ｈ）、３.９０（ｓ，３Ｈ）、３.８６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２４３（Ｍ＋Ｈ）

【０５８１】

工程Ｃ．　実施例２４１

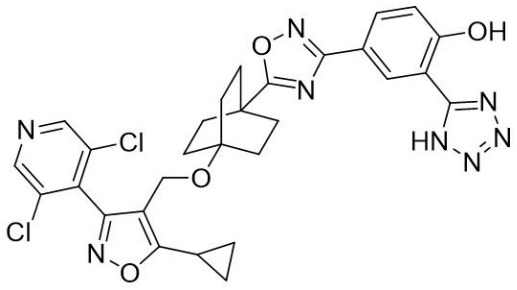
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２４１Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.７９（ｓ，２Ｈ）、７.９２（ｂｒｄ，Ｊ＝４.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.７４（ｂｒｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.９１（ｓ，３Ｈ）、２.３２－２.２２（ｍ，１Ｈ）、２.００－１.９２（ｍ，６Ｈ）、１.４８－１.３９（ｍ，６Ｈ）、１.１４－１.０８（ｍ，２Ｈ）、１.０７－１.０１（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１３０；ＭＳ（ＥＳＩ）６２９（Ｍ＋Ｈ）

【０５８２】

実施例２４２

４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェノール

【化３２３】

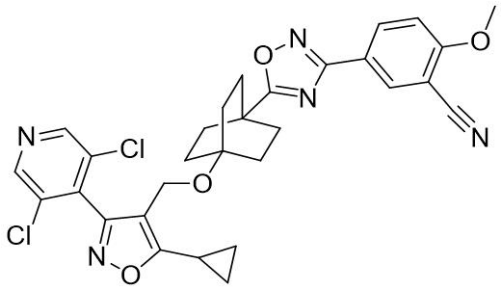


（２４２）

【０５８３】

工程Ａ．　中間体２４２Ａ．　５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシベンゾニトリルの製造

【化３２４】



表記化合物は、中間体２０Ａの合成について記載される方法に従って、出発材料として実施例６９を用いて製造された：（９.１ｍｇ、０.０１５ミリモル、収率３８％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６３（ｓ，２Ｈ）、８.２７（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.２３（ｄｄ，Ｊ＝８.９、２.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.０６（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、４.０１（ｓ，３Ｈ）、２.０９（ｄｔ，Ｊ＝８.６、３.７Ｈｚ，７Ｈ）、１.６３－１.５３（ｍ，６Ｈ）、１.３４－１.２３（ｍ，２Ｈ）、１.１９－１.０８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５９２（Ｍ＋Ｈ）

【０５８４】

工程Ｂ．　実施例２４２

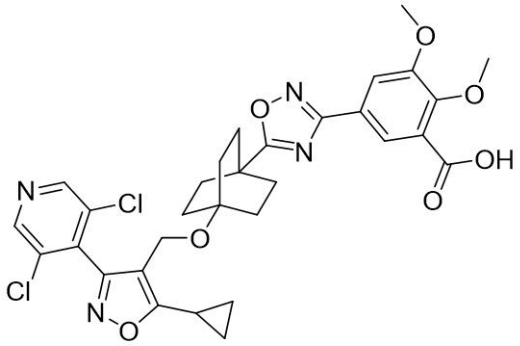
中間体２４２Ａ（９.１ｍｇ、０.０１５ミリモル）、アジ化ナトリウム（６.０ｍｇ、０.０９２ミリモル）およびNH_4Cl（４.９ｍｇ、０.０９２ミリモル）のＮＭＰ（０.１５ｍＬ）中溶液を、密封した反応バイアル中にて１２０℃で撹拌した。１８時間後、さらなるアジ化ナトリウム（５.９９ｍｇ、０.０９２ミリモル）およびNH_4Cl（４.９ｍｇ、０.０９２ミリモル）を添加し、撹拌を１２０℃で続けた。１８時間後、反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：フェノメネックス・ルナ・アキシア（Phenomenex Luna AXIA）５μ　Ｃ１８　２１.２ｘ１００ｍｍ；溶媒Ｂ＝９０％／１０％　ＭｅＯＨ：H_2O＋０.１％ＴＦＡ、溶媒Ａ＝１０％／９０％　ＭｅＯＨ：H_2O＋０.１％ＴＦＡ；勾配：１０分間にわたって１５％～１００％溶媒Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３.４ｍｇ、５.４マイクロモル、収率３５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８４（ｓ，２Ｈ）、８.６１（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.９８（ｄｄ，Ｊ＝８.６、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.２１（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、２.３９－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０６－１.９６（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１４００；ＭＳ（ＥＳＩ）６２１（Ｍ＋Ｈ）

【０５８５】

実施例２４３

５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２,３－ジメトキシ安息香酸

【化３２５】

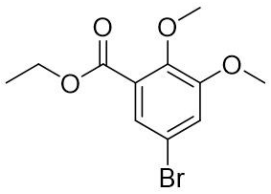


（２４３）

【０５８６】

工程Ａ．　中間体２４３Ａ．　エチル　５－ブロモ－２,３－ジメトキシベンゾエートの製造

【化３２６】

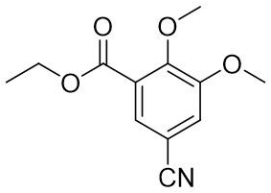


表記化合物は、中間体６４Ａの合成について記載される方法に従って、出発材料として５－ブロモ－２,３－ジメトキシ安息香酸を用いて製造された：（０.５３ｇ、１.９ミリモル、収率９６％、黄色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.４５（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.１５（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.３７（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、３.８９（ｄ，Ｊ＝２.８Ｈｚ，６Ｈ）、１.４０（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２９１（Ｍ＋Ｈ）

【０５８７】

工程Ｂ．　中間体２４３Ｂ．　エチル　５－シアノ－２,３－ジメトキシベンゾエートの製造

【化３２７】



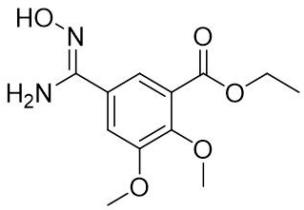
【０５８８】

表記化合物は、中間体２３８Ｂの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２４３Ａを用いて製造された：（５７ｍｇ、０.２４ミリモル、収率７１％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.６６（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.２５－７.２２（ｍ，１Ｈ）、４.４０（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、３.９７（ｓ，３Ｈ）、３.９３（ｓ，３Ｈ）、１.４１（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２３６（Ｍ＋Ｈ）

【０５８９】

工程Ｃ．　中間体２４３Ｃ．　エチル　（Ｚ）－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－２,３－ジメトキシベンゾエートの製造

【化３２８】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２４３Ｂを用いて製造された：（６４ｍｇ、０.２４ミリモル、収率９９％、オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.６６（ｓ，１Ｈ）、７.５０（ｄｄ，Ｊ＝１０.７、１.９Ｈｚ，２Ｈ）、５.８８（ｓ，２Ｈ）、４.２９（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、３.８６（ｓ，３Ｈ）、３.７７（ｓ，３Ｈ）、１.３１（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６９（Ｍ＋Ｈ）

【０５９０】

工程Ｄ．　実施例２４３

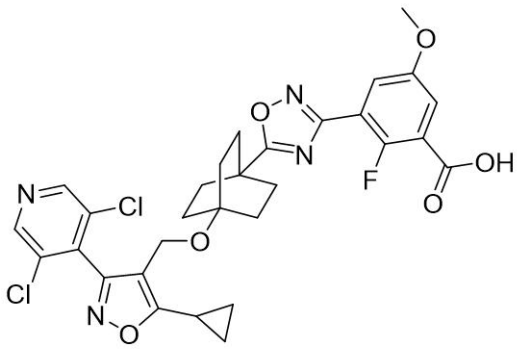
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２４３Ｃを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７７（ｓ，２Ｈ）、７.７６（ｄ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.６３（ｄ，Ｊ＝１.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、３.８１（ｓ，３Ｈ）、２.３３－２.２２（ｍ，１Ｈ）、２.０２－１.９３（ｍ，６Ｈ）、１.５４－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.００（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１２０；ＭＳ（ＥＳＩ）６４１（Ｍ＋Ｈ）

【０５９１】

実施例２４４

３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸

【化３２９】

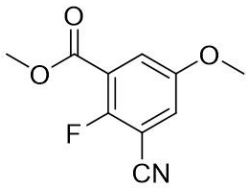


（２４４）

【０５９２】

工程Ａ．　中間体２４４Ａ．　メチル　３－シアノ－２－フルオロ－５－メトキシベンゾエートの製造

【化３３０】

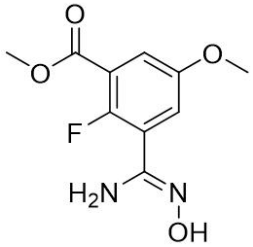


表記化合物は、中間体２３８Ｂの合成について記載される方法に従って、メチル　３－ブロモ－２－フルオロ－５－メトキシベンゾエート（Lu, L.ら、ＷＯ　２０１６／１３４３２０）を出発材料として用いて製造された：（７４ｍｇ、０.３５ミリモル、収率７０％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.８６－７.８０（ｍ，１Ｈ）、７.６５（ｄｄ，Ｊ＝５.８、３.３Ｈｚ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１０（Ｍ＋Ｈ）

【０５９３】

工程Ｂ．　中間体２４４Ｂ．　メチル　（Ｚ）－２－フルオロ－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－５－メトキシベンゾエートの製造

【化３３１】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２４４Ａを用いて製造された：（６７ｍｇ、０.２８ミリモル、収率８１％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.７０（ｓ，１Ｈ）、７.３４（ｄｄ，Ｊ＝５.０、３.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.２３（ｄｄ，Ｊ＝５.１、３.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.８９（ｓ，２Ｈ）、３.８６（ｓ，３Ｈ）、３.８０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２４３（Ｍ＋Ｈ）

【０５９４】

工程Ｃ．　実施例２４４

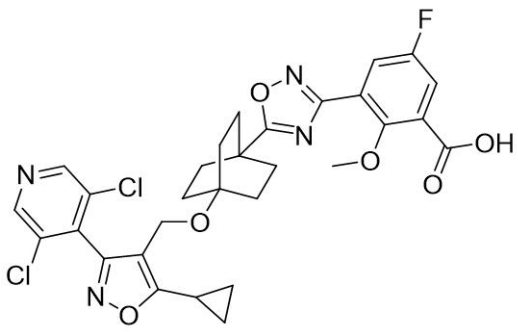
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２４４Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８３（ｓ，２Ｈ）、７.３０（ｔ，Ｊ＝３.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.２５（ｂｒｄ，Ｊ＝４.５Ｈｚ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、３.７８（ｓ，３Ｈ）、２.３７－２.２５（ｍ，１Ｈ）、２.０４－１.９４（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.１５（ｄｔ，Ｊ＝８.１、３.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.１２－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２３０；ＭＳ（ＥＳＩ）６２９（Ｍ＋Ｈ）

【０５９５】

実施例２４５

３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－フルオロ－２－メトキシ安息香酸

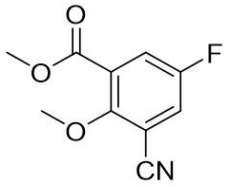
【化３３２】



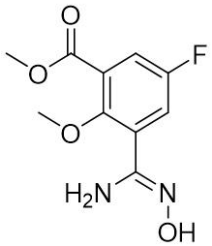
【０５９６】
工程Ａ．　中間体２４５Ａ．　メチル　３－ブロモ－５－フルオロ－２－メトキシベンゾエートの製造
【化３３３】



表記化合物は、中間体２３８Ａの合成について記載される方法に従って、３－ブロモ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ安息香酸（Xu, R.ら、J. Med.Chem. 2010, 53, 7035）を出発材料として用いて製造された：（０.１６ｇ、０.６０ミリモル、収率５６％、黄色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７.６４（ｄｄ，Ｊ＝７.６、３.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.５１（ｄｄ，Ｊ＝８.４、３.２Ｈｚ，１Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）、３.８７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６３（Ｍ＋Ｈ）
【０５９７】
工程Ｂ．　中間体２４５Ｂ．　メチル　３－シアノ－５－フルオロ－２－メトキシベンゾエートの製造
【化３３４】



表記化合物は、中間体２３８Ｂの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２４５Ａを用いて製造された：（８４ｍｇ、０.１２ミリモル、収率６８％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.１１（ｄｄ，Ｊ＝７.８、３.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.９１（ｄｄ，Ｊ＝８.５、３.３Ｈｚ，１Ｈ）、３.９３（ｓ，３Ｈ）、３.８８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１０（Ｍ＋Ｈ）
【０５９８】
工程Ｃ．　中間体２４５Ｃ．　メチル　（Ｚ）－５－フルオロ－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－２－メトキシベンゾエートの製造
【化３３５】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２４５Ｂを用いて製造された：（８８ｍｇ、０.３６ミリモル、収率９２％、明黄色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.７１－９.６１（ｍ，１Ｈ）、７.５２（ｄｄ，Ｊ＝８.５、３.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.３９（ｄｄ，Ｊ＝８.８、３.３Ｈｚ，１Ｈ）、５.８４（ｂｒｓ，２Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、３.７３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２４３（Ｍ＋Ｈ）
【０５９９】

工程Ｄ．　実施例２４５

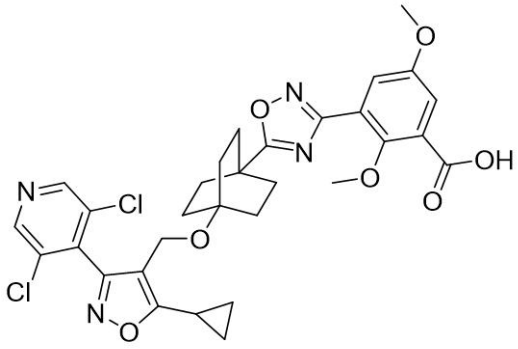
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２４５Ｃを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　8.81（ｓ，２Ｈ）、7.75（ｄｄ，Ｊ＝8.4、3.2Ｈｚ，１Ｈ）、7.65（ｄｄ，Ｊ＝8.2、3.1Ｈｚ，１Ｈ）、4.23（ｓ，２Ｈ）、3.64（ｂｒｓ，３Ｈ）、2.36－2.25（ｍ，１Ｈ）、2.03－1.90（ｍ，６Ｈ）、1.53－1.37（ｍ，６Ｈ）、1.20－1.12（ｍ，２Ｈ）、1.07（ｂｒｄ，Ｊ＝2.4Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４６；ＭＳ（ＥＳＩ）６２９（Ｍ＋Ｈ）

【０６００】

実施例２４６

３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［2.2.2］オクタン－１－イル）－1,2,4－オキサジアゾール－３－イル）－2,5－ジメトキシ安息香酸

【化３３６】

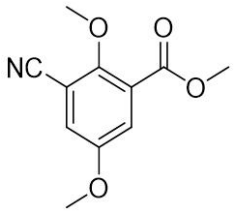


（２４６）

【０６０１】

工程Ａ．　中間体２４６Ａ．　メチル　３－シアノ－2,5－ジメトキシベンゾエートの製造

【化３３７】

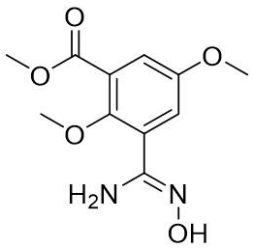


表記化合物は、中間体２３８Ｂの合成について記載される方法に従って、メチル　３－ブロモ－2,5－ジメトキシベンゾエート（Miller, C. P.ら、ＵＳ２００６／０００４０８７）を出発材料として用いて製造された：（３８ｍｇ、0.１７ミリモル、収率７７％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　7.66（ｄ，Ｊ＝3.3Ｈｚ，１Ｈ）、7.53（ｄ，Ｊ＝3.3Ｈｚ，１Ｈ）、3.88（ｓ，３Ｈ）、3.87（ｓ，３Ｈ）、3.82（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２２（Ｍ＋Ｈ）

【０６０２】

工程Ｂ．　中間体２４６Ｂ．　メチル　（Ｚ）－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－2,5－ジメトキシベンゾエートの製造

【化３３８】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２４６Ａを用いて製造された：（４０ｍｇ、０.１６ミリモル、収率９４％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.５６（ｓ，１Ｈ）、７.１９（ｄ，Ｊ＝３.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.１０（ｄ，Ｊ＝３.３Ｈｚ，１Ｈ）、５.７６（ｓ，２Ｈ）、３.８４（ｓ，３Ｈ）、３.７６（ｓ，３Ｈ）、３.６９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５５（Ｍ＋Ｈ）

【０６０３】

工程Ｃ．　実施例２４６

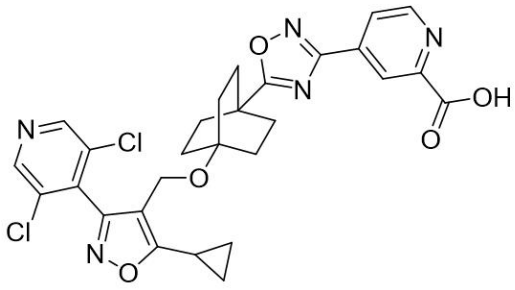
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２４６Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８４（ｓ，２Ｈ）、７.４２（ｄ，Ｊ＝３.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.３２（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、３.８０（ｓ，３Ｈ）、３.７２（ｓ，３Ｈ）、２.３６－２.３０（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.９７（ｍ，６Ｈ）、１.５２－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.１６（ｄｔ，Ｊ＝８.２、２.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.１０（ｂｒｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝９０；ＭＳ（ＥＳＩ）６４１（Ｍ＋Ｈ）

【０６０４】

実施例２４９

４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸

【化３３９】

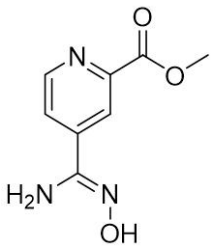


（２４９）

【０６０５】

工程Ａ．　中間体２４９Ａ．　メチル　（Ｚ）－４－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ピコリネートの製造

【化３４０】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　４－シアノピコリネートを用いて黄色の固体として製造された：（７.１ｍｇ、０.０３６ミリモル、収率１００％）。ＭＳ（ＥＳＩ）１９６（Ｍ＋Ｈ）

【０６０６】

工程Ｂ．　実施例２４９

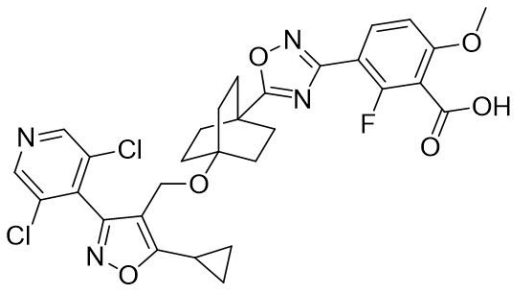
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２４９Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８８（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.８２（ｓ，２Ｈ）、８.４６（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.０７（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、２.３６－２.２７（ｍ，１Ｈ）、２.０４－１.９８（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.１７（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.０９（ｂｒｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２４０；ＭＳ（ＥＳＩ）５８２（Ｍ＋Ｈ）

【０６０７】

実施例２５０

３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－フルオロ－６－メトキシ安息香酸

【化３４１】

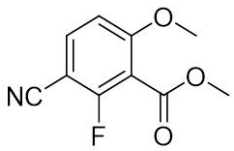


（２５０）

【０６０８】

工程Ａ．　中間体２５０Ａ．　メチル　３－シアノ－２－フルオロ－６－メトキシベンゾエートの製造

【化３４２】



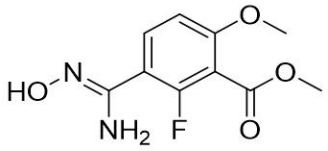
表記化合物は、中間体２３８Ｂの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　３－ブロモ－２－フルオロ－６－メトキシベンゾエートを用いて製造された：（５６ｍｇ、０.２７ミリモル、収率５７％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.０７（ｄｄ，Ｊ＝８.９、７.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.２２（ｄｄ，

Ｊ＝９.０、０.７Ｈｚ，１Ｈ）、３.９４（ｓ，３Ｈ）、３.８７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１０（Ｍ＋Ｈ）

【０６０９】

工程Ｂ．　中間体２５０Ｂ．　メチル　（Ｚ）－２－フルオロ－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－６－メトキシベンゾエートの製造

【化３４３】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２５０Ａを用いて製造された：（６３ｍｇ、０.２６ミリモル、収率１００％、黄色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.５８（ｓ，１Ｈ）、７.５６（ｔ，Ｊ＝８.７Ｈｚ，１Ｈ）、６.９９（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、５.７９（ｓ，２Ｈ）、３.８４（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２４３（Ｍ＋Ｈ）

【０６１０】

工程Ｃ．　実施例２５０

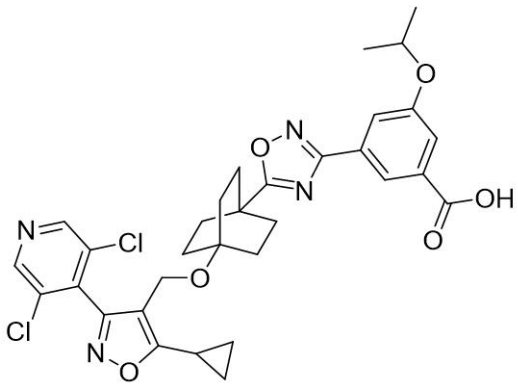
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２５０Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８１（ｂｒｓ，２Ｈ）、７.８９（ｂｒｔ，Ｊ＝８.７Ｈｚ，１Ｈ）、７.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.８８（ｓ，３Ｈ）、２.３７－２.２１（ｍ，１Ｈ）、２.００－１.８８（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.３９（ｍ，６Ｈ）、１.１５（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝２.１Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝７３０；ＭＳ（ＥＳＩ）６２９（Ｍ＋Ｈ）

【０６１１】

実施例２５１

３－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－イソプロポキシ安息香酸

【化３４４】

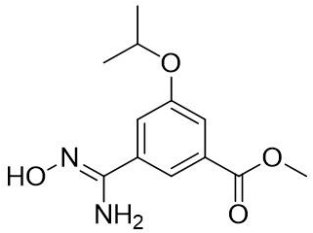


（２５１）

【０６１２】

工程Ａ．　中間体２５１Ａ．　メチル　（Ｚ）－３－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－５－イソプロポキシベンゾエートの製造

【化３４５】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　３－シアノ－５－イソプロポキシベンゾエートを用いて製造された：（６８ｍｇ、０.２７ミリモル、収率１００％、透明な油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.７５（ｓ，１Ｈ）、７.８８（ｔ，Ｊ＝１.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.４７－７.４４（ｍ，１Ｈ）、７.４１－７.３７（ｍ，１Ｈ）、５.９１（ｓ，２Ｈ）、４.７０（ｄｔ，Ｊ＝１２.０、５.９Ｈｚ，１Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、１.２９（ｓ，３Ｈ）、１.２８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５３（Ｍ＋Ｈ）

【０６１３】

工程Ｂ．　実施例２５１

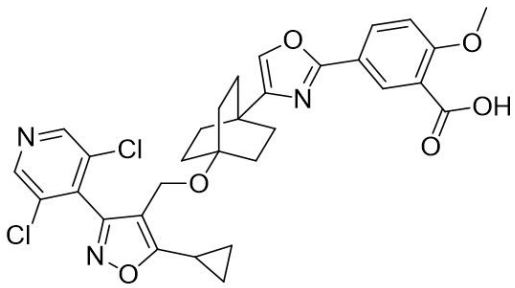
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２５１Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.７４（ｓ，２Ｈ）、８.０３（ｓ，１Ｈ）、７.６０（ｓ，１Ｈ）、７.５５（ｓ，１Ｈ）、４.７４－４.６１（ｍ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、２.３０－２.１７（ｍ，１Ｈ）、２.０１－１.９２（ｍ，６Ｈ）、１.５１－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.２８（ｄ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，６Ｈ）、１.１７－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０５（ｂｒｄ，Ｊ＝２.６Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１６；ＭＳ（ＥＳＩ）６３９（Ｍ＋Ｈ）

【０６１４】

実施例２５２

５－（４－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキサゾール－２－イル）－２－メトキシ安息香酸

【化３４６】

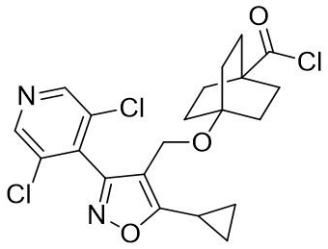


（２５２）

【０６１５】

工程Ａ．　中間体２５２Ａ．　４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボニルクロリドの製造

【化３４７】

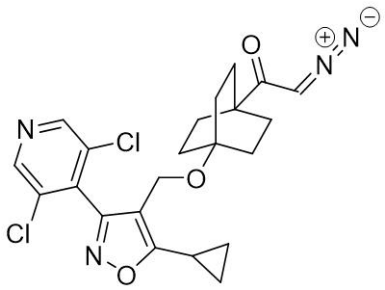


中間体６９Ｂ（１００ｍｇ、０.２３ミリモル）のＤＣＭ（０.５０ｍＬ）中溶液に、塩化オキサリル（０.０３０ｍＬ、０.３４ミリモル）を、つづいてＤＭＦ（１.７μＬ）を添加した。室温で１８時か撹拌した後、溶媒を濃縮し、表記化合物（１００ｍｇ、０.２３ミリモル、収率１００％）を黄色の粗油として得、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）４５１（Ｍ－Ｃｌ＋ＯＭｅ＋Ｈ）

【０６１６】

工程Ｂ．　中間体２５２Ｂ．　１－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－２－ジアゾエタン－１－オンの製造

【化３４８】

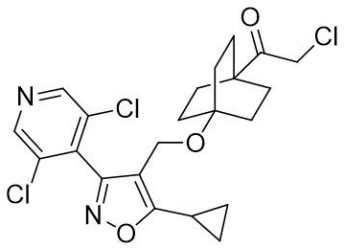


酸化カルシウム（２８ｍｇ、０.５０ミリモル）の０℃でのＴＨＦ（１ｍＬ）およびＭｅＣＮ（１ｍＬ）中溶液に、（トリメチルシリル）ジアゾメタン（０.２３ｍＬ、０.４６ミリモル）（ヘキサン中２.０Ｍ）を添加した。０℃で２０分間撹拌した後、中間体２５２Ａ（１００ｍｇ、０.２３ミリモル）のＴＨＦ（０.１０ｍＬ）およびＭｅＣＮ（０.１０ｍＬ）中溶液を添加した。反応混合物をゆっくりと室温までの加温に供して１８時間撹拌した。該反応物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１１分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１８ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（７９ｍｇ、０.１７ミリモル、収率７５％）を明黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６１（ｓ，２Ｈ）、５.２８（ｓ，１Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、２.１１－２.０５（ｍ，１Ｈ）、１.７８－１.７１（ｍ，６Ｈ）、１.４８－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.２７－１.２２（ｍ，２Ｈ）、１.１７－１.０９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４６１（Ｍ＋Ｈ）

【０６１７】

工程Ｃ．　中間体２５２Ｃ．　２－クロロ－１－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エタン－１－オンの製造

【化３４９】

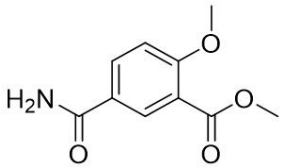


中間体２５２Ｂ（７９ｍｇ、０.１７ミリモル）の０℃でのＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ（０.１３ｍＬ、０.５１ミリモル）（１,４－ジオキサン中４Ｍ）を滴下して加えた。０℃で３０分間撹拌した後、溶媒を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１１分間の勾配；０％Ｂ～７５％Ｂ；流速＝１８ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（６６ｍｇ、０.１４ミリモル、収率８２％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６１（ｓ，２Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、４.２２－４.１９（ｍ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，１Ｈ）、２.１３－２.００（ｍ，１Ｈ）、１.８６－１.７７（ｍ，６Ｈ）、１.５２－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.２９－１.２２（ｍ，２Ｈ）、１.１７－１.０８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４７１（Ｍ＋Ｈ）

【０６１８】

工程Ｄ．　中間体２５２Ｄ．　メチル　５－カルバモイル－２－メトキシベンゾエートの製造

【化３５０】

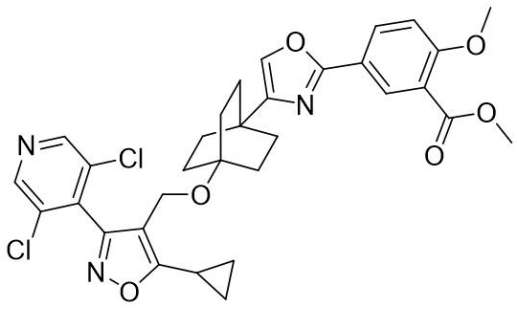


表記化合物は、中間体２０Ａの合成について記載される方法（工程１および工程２）に従って、４－メトキシ－３－（メトキシカルボニル）安息香酸（Casagrande, C.ら、ＥＰ１２７０５５８）を出発材料として用いて製造された：（４０ｍｇ、０.１９ミリモル、収率６２％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.１９（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.０６（ｄｄ，Ｊ＝８.８、２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.９７（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.２９（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.２１（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、３.８８（ｓ，３Ｈ）、３.８１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１０（Ｍ＋Ｈ）

【０６１９】

工程Ｅ．　中間体２５２Ｅ．　メチル　５－（４－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキサゾール－２－イル）－２－メトキシベンゾエートの製造

【化３５１】



中間体２５２Ｃ（１０ｍｇ、０.０２１ミリモル）の１,４－ジオキサン（０.２０ｍＬ）中溶液に、中間体２５２Ｄ（６.７ｍｇ、０.０３２ミリモル）を添加した。密閉した反応バイアル中にて１７５℃で４時間撹拌した後、反応物を室温に冷却して濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：フェノメネックス・ルナ・アキシア　５μ　Ｃ１８　２１.２ｘ１００ｍｍ、移動相Ａ：１０：９０　メタノール：水＋０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９０：１０　メタノール：水＋０.１％ＴＦＡ；勾配：１０分間にわたって１５－１００％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（８.３ｍｇ、０.０１３ミリモル、収率６２％）を褐色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）６２４（Ｍ＋Ｈ）

【０６２０】

工程Ｆ．　実施例２５２

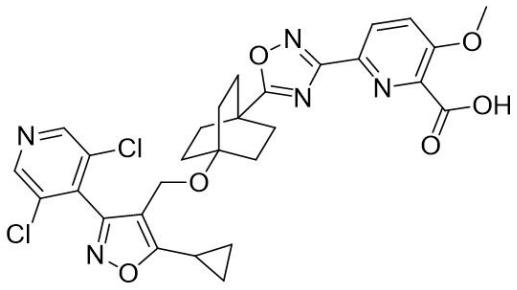
中間体２５２Ｅ（８.４ｍｇ、０.０１３ミリモル）をＴＨＦ（０.５０ｍＬ）および１ＭＮａＯＨ（水溶液）（０.５０ｍＬ）に溶かし、５０℃で撹拌した。６.５時間後、反応物を室温に冷却し、５％クエン酸（水溶液）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：２０分間にわたって２５－６５％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２.９ｍｇ、４.７マイクロモル、収率３５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.７４（ｓ，２Ｈ）、７.９９（ｓ，１Ｈ）、７.８７（ｂｒｄ，Ｊ＝８.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.６２（ｓ，１Ｈ）、７.１２（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.８１（ｓ，３Ｈ）、２.２９－２.１７（ｍ，１Ｈ）、１.８１－１.６９（ｍ，６Ｈ）、１.４７－１.３５（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.００（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝８６；ＭＳ（ＥＳＩ）６１０（Ｍ＋Ｈ）

【０６２１】

実施例２５３

６－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－３－メトキシピコリン酸

【化３５２】

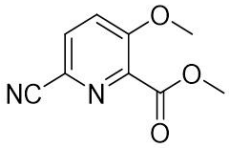


（２５３）

【０６２２】

工程Ａ．　中間体２５３Ａ．　メチル　６－シアノ－３－メトキシピコリネートの製造

【化３５３】

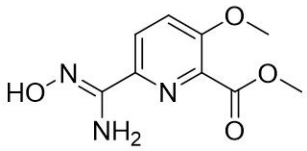


メチル　６－ブロモ－３－メトキシピコリネート（５０ｍｇ、０.２０ミリモル）のＮＭＰ（１ｍＬ）中のパージした溶液に、シアン化亜鉛（４８ｍｇ、０.４１ミリモル）および$Pd(PPh_3)_4$（１２ｍｇ、１０マイクロモル）を添加した。６５℃で２２時間撹拌した後、反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１１分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝３０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３３ｍｇ、０.１７ミリモル、収率８６％）を白色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.２２（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.８６（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、３.９６（ｓ，３Ｈ）、３.８７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９３（Ｍ＋Ｈ）

【０６２３】

工程Ｂ．　中間体２５３Ｂ．　メチル　（Ｚ）－６－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－３－メトキシピコリネートの製造

【化３５４】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２５３Ａを用いて製造された：（２３ｍｇ、０.１０ミリモル、収率６１％、黄色の固体）。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.８４（ｓ，１Ｈ）、７.９６（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.６９（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、５.６９（ｓ，２Ｈ）、３.８８（ｓ，３Ｈ）、３.８６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２６（Ｍ＋Ｈ）

【０６２４】

工程Ｃ．　実施例２５３

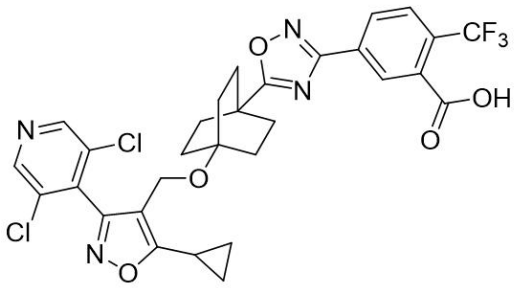
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２５３Ｂを反応させることによって製造された。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８３（ｓ，２Ｈ）、７.９２（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.５７（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、３.９０－３.７７（ｍ，３Ｈ）、２.３２（ｂｒｄｄ，Ｊ＝８.２、４.９Ｈｚ，１Ｈ）、２.００（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.４８（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.１７（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.０９（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝７４０；ＭＳ（ＥＳＩ）６１２（Ｍ＋Ｈ）

【０６２５】

実施例２５４

５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）安息香酸

【化３５５】

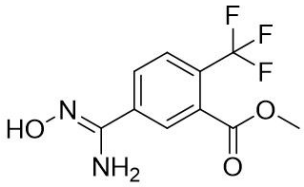


（２５４）

【０６２６】

工程Ａ．　中間体２５４Ａ．　メチル　（Ｚ）－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエートの製造

【化３５６】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　５－シアノ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエートを用いて製造された：（６９ｍｇ、０.２６ミリモル、収率１００％、透明な油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０.０４（ｓ，１Ｈ）、８.１３（ｓ，１Ｈ）、８.０３（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.８９（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、６.０７（ｓ，２Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６３（Ｍ＋Ｈ）

【０６２７】

工程Ｂ．　実施例２５４

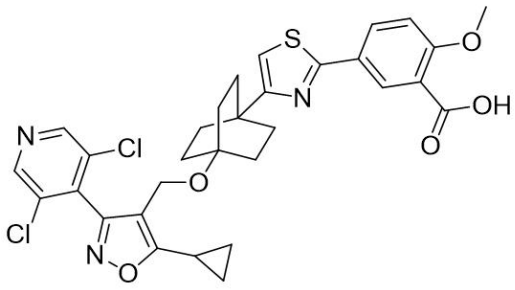
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２５４Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８０（ｓ，２Ｈ）、８.０３（ｓ，１Ｈ）、７.９８（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.７９（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２５（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.９５（ｍ，６Ｈ）、１.５１－１.４１（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２０００；ＭＳ（ＥＳＩ）６４９（Ｍ＋Ｈ）

【０６２８】

実施例２５５

５－（４－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）チアゾール－２－イル）－２－メトキシ安息香酸

【化３５７】

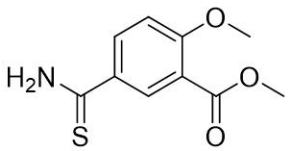


（２５５）

【０６２９】

工程Ａ．　中間体２５５Ａ．　メチル　５－カルバモチオイル－２－メトキシベンゾエートの製造

【化３５８】



ジチオリン酸ジエチル（０.２１ｍＬ、１.３ミリモル）をメチル　５－シアノ－２－メトキシベンゾエート（０.２０ｇ、１.１ミリモル）のＴＨＦ（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液に添加した。該反応物を８０℃で撹拌した。１７時間後、該混合物を室温に冷却し、溶媒を濃縮し、黄色の油を得た。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、その得られた沈殿物を真空濾過で集め、真空下で乾燥させて表記化合物（０.１２ｇ、０.５５ミリモル、収率５３％）を明黄色の粗固体として得、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.７７（ｂｒｓ，１Ｈ）、９.４７（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.３３（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.１２（ｄｄ，Ｊ＝８.８、２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.１９（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、３.８８（ｓ，３Ｈ）、３.８１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２６（Ｍ＋Ｈ）

【０６３０】

工程Ｂ．　実施例２５５

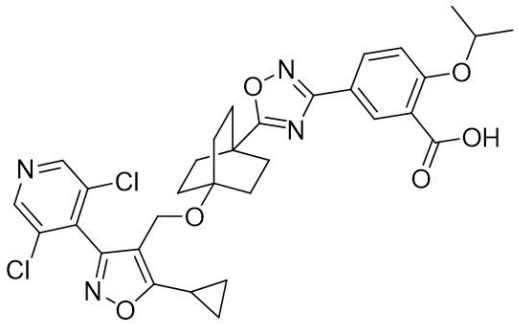
表記化合物は、実施例２５２の合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体２５５Ａを代わりに用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７７（ｓ，２Ｈ）、８.０３（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.９９－７.８０（ｍ，１Ｈ）、７.１６（ｂｒｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.０９（ｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.７９（ｓ，３Ｈ）、２.２６（ｂｒｓ，１Ｈ）、１.８５－１.７７（ｍ，６Ｈ）、１.４４－１.３３（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０４（ｂｒｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１８；ＭＳ（ＥＳＩ）６２６（Ｍ＋Ｈ）

【０６３１】

実施例２５６

５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－イソプロポキシ安息香酸

【化３５９】

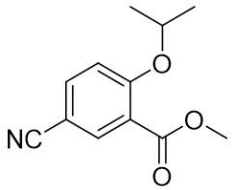


（２５６）

【０６３２】

工程Ａ．　中間体２５６Ａ．　メチル　５－シアノ－２－イソプロポキシベンゾエートの製造

【化３６０】

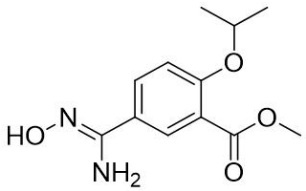


表記化合物は、中間体２３８Ｂの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　５－ブロモ－２－イソプロポキシベンゾエートを用いて製造された：（６５ｍｇ、０.３０ミリモル、収率５４％、透明な油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.０３（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.９５（ｄｄ，Ｊ＝８.８、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.３６（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.８３（ｄｔ，Ｊ＝１２.１、６.１Ｈｚ，１Ｈ）、３.８０（ｓ，３Ｈ）、１.３０（ｓ，３Ｈ）、１.２８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２０（Ｍ＋Ｈ）

【０６３３】

工程Ｂ．　中間体２５６Ｂ．　メチル　（Ｚ）－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－２－イソプロポキシベンゾエートの製造

【化３６１】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２５６Ａを用いて製造された：（６７ｍｇ、０.２７ミリモル、収率９４％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.５３（ｓ，１Ｈ）、７.９３（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.７７（ｄｄ，Ｊ＝８.７、２.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.１６（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、５.７９（ｓ，２Ｈ）、４.６８（ｄｔ，Ｊ＝１２.０、５.９Ｈｚ，１Ｈ）、３.７９（ｓ，３Ｈ）、１.２８（ｓ，３Ｈ）、１.２６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５３（Ｍ＋Ｈ）

【０６３４】

工程Ｃ．　実施例２５６

表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２５６Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７７（ｓ，２Ｈ）、８.１３（ｓ，１Ｈ）、７.９９（ｂｒｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.２６（ｂｒｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.７３（ｄ

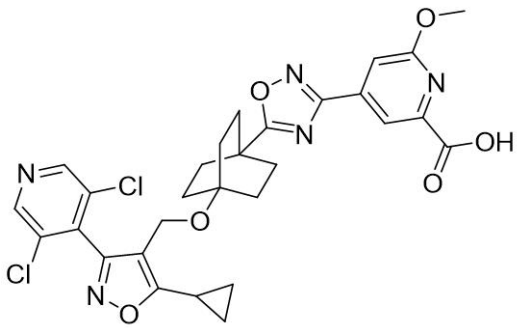
ｔ，Ｊ＝１１.９、６.０Ｈｚ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、２.２７（ｂｒｓ，１Ｈ）、２.０３－１.９３（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.３０（ｓ，３Ｈ）、１.２９（ｓ，３Ｈ）、１.１８－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０２（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２６０；ＭＳ（ＥＳＩ）６３９（Ｍ＋Ｈ）

【０６３５】

実施例２５７

４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－メトキシピコリン酸

【化３６２】

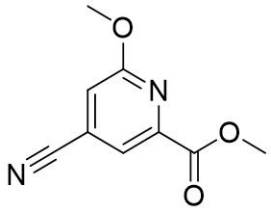


（２５７）

【０６３６】

工程Ａ．　中間体２５７Ａ．　メチル　４－シアノ－６－メトキシピコリネートの製造

【化３６３】

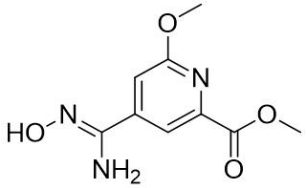


表記化合物は、中間体２０Ａの合成について記載される方法に従って、２－メトキシ－６－（メトキシカルボニル）イソニコチン酸（Bilcer, G.M.ら、ＷＯ　２０１２／０５４５１０）を出発材料として用いて製造された：（９０ｍｇ、０.４７ミリモル、収率７６％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.９９（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.７２（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、３.９６（ｓ，３Ｈ）、３.９０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９３（Ｍ＋Ｈ）

【０６３７】

工程Ｂ．　中間体２５７Ｂ．　メチル　（Ｚ）－４－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－６－メトキシピコリネートの製造

【化３６４】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２５７Ａを用いて製造された：（８１ｍｇ、０.３６ミリモル、収率７９％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０.１６（ｓ，１Ｈ）、８.０

１（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.３３（ｄ，Ｊ＝１.４Ｈｚ，１Ｈ）、６.０９（ｓ，２Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）、３.８７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２６（Ｍ＋Ｈ）

【０６３８】

工程Ｃ．　実施例２５７

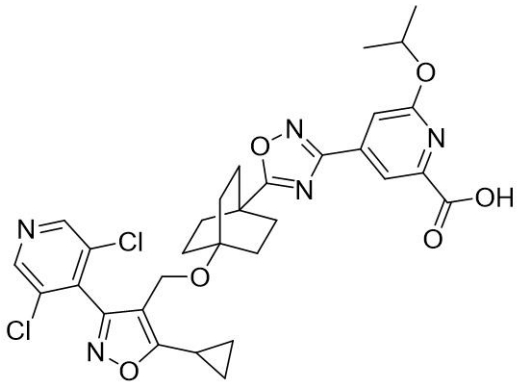
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２５７Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８１（ｓ，２Ｈ）、８.０２（ｓ，１Ｈ）、７.３０（ｓ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.９３（ｓ，３Ｈ）、２.３５－２.２５（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.９４（ｍ，６Ｈ）、１.５２－１.４１（ｍ，６Ｈ）、１.１５（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.０８（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝７９；ＭＳ（ＥＳＩ）６１２（Ｍ＋Ｈ）

【０６３９】

実施例２５８

４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－イソプロポキシピコリン酸

【化３６５】

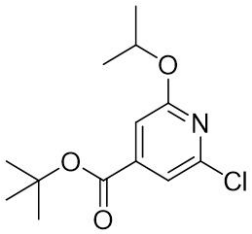


（２５８）

【０６４０】

工程Ａ．　中間体２５８Ａ．　tert－ブチル　２－クロロ－６－イソプロポキシイソニコチネートの製造

【化３６６】



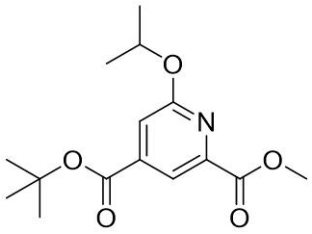
２－クロロ－６－イソプロポキシイソニコチン酸（１.１ｇ、５.０ミリモル）（Bolli, M.ら、ＷＯ　２００８／０２９３７１）およびジ－tert－ブチルジカルボネート（２.７ｍＬ、１１ミリモル）のＮＭＰ（５ｍＬ）中溶液に、ＤＭＡＰ（０.６１ｇ、５.０ミリモル）を添加した。室温で２時間撹拌した後、該反応物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させて濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～５％Ｂ；流速＝６０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.４６ｇ、１.７ミリモル、収率３４％）を透明な油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.３３（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.１１（ｄ，

Ｊ＝０.９Ｈｚ，１Ｈ）、５.３６－５.２６（ｍ，１Ｈ）、１.５８（ｓ，９Ｈ）、１.３６（ｓ，３Ｈ）、１.３５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２７２（Ｍ＋Ｈ）

【０６４１】

工程Ｂ．　中間体２５８Ｂ．　４－（tert－ブチル）　２－メチル　６－イソプロポキシピリジン－２,４－ジカルボキシレートの製造

【化３６７】

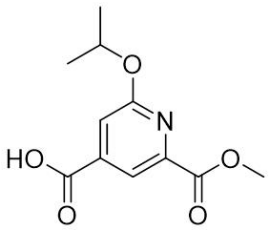


中間体２５８Ａ（０.３３ｇ、１.２ミリモル）およびＴＥＡ（０.５６ｍＬ、４.０ミリモル）のＤＭＳＯ（３ｍＬ）およびＭｅＯＨ（３ｍＬ）中溶液に、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０.０３０ｇ、０.１３ミリモル）を、つづいてｄｐｐｆ（０.０７５ｇ、０.１３ミリモル）を添加した。該反応物を８０℃の一酸化炭素の雰囲気下（１ａｔｍ、バルーン）で９時間撹拌した。室温に冷却した後、該反応物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮してＭｅＯＨを除去した。残渣を含有するＤＭＳＯを水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて濃縮した。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１０分間の勾配；０％Ｂ～１５％Ｂ；流速＝３５ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.３０ｇ、１.０ミリモル、収率８３％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.９１（ｄ，Ｊ＝１.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.３２（ｄ，Ｊ＝１.３Ｈｚ，１Ｈ）、５.３９－５.３０（ｍ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、１.５６（ｓ，９Ｈ）、１.３３（ｓ，３Ｈ）、１.３１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２９６（Ｍ＋Ｈ）

【０６４２】

工程Ｃ．　中間体２５８Ｃ．　２－イソプロポキシ－６－（メトキシカルボニル）イソニコチン酸の製造

【化３６８】

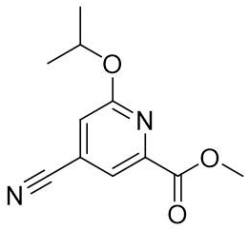


ＴＦＡ（２.８ｍＬ、３６ミリモル）を中間体２５８Ｂ（０.３０ｇ、１.０ミリモル）に加え、反応物を室温で３時間撹拌した。ＴＦＡを濃縮し、残渣を真空下で乾燥させて表記化合物（０.２３ｇ、０.９６ミリモル、収率９６％）をオフホワイト色の粗固体として得、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３.８８（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.９７（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.３３（ｓ，１Ｈ）、５.３４（ｄｔ，Ｊ＝１２.４、６.２Ｈｚ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、１.３３（ｓ，３Ｈ）、１.３２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２４０（Ｍ＋Ｈ）

【０６４３】

工程Ｄ．　中間体２５８Ｄ．　メチル　４－シアノ－６－イソプロポキシピコリネートの製造

【化３６９】

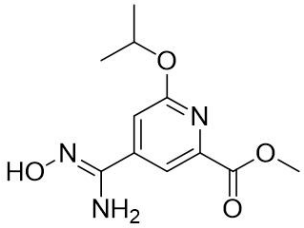


表記化合物は、中間体２０Ａの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２５８Ｃを用いて製造された：（０.１８ｇ、０.８３ミリモル、収率８８％、白色の固体）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７.９３（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.６１（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，１Ｈ）、５.３３（ｄｔ，Ｊ＝１２.４、６.２Ｈｚ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、１.３３（ｓ，３Ｈ）、１.３２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２１（Ｍ＋Ｈ）

【０６４４】

工程Ｅ． 中間体２５８Ｅ． メチル （Ｚ）－４－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－６－イソプロポキシピコリネートの製造

【化３７０】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２５８Ｄを用いて製造された：（７４ｍｇ、０.２９ミリモル、収率３５％、白色の固体）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０.１４（ｓ，１Ｈ）、７.９６（ｄ，Ｊ＝１.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.２９－７.１９（ｍ，１Ｈ）、６.０５（ｓ，２Ｈ）、５.４０－５.１９（ｍ，１Ｈ）、３.８６（ｓ，３Ｈ）、１.３２（ｓ，３Ｈ）、１.３１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５４（Ｍ＋Ｈ）

【０６４５】

工程Ｆ． 実施例２５８

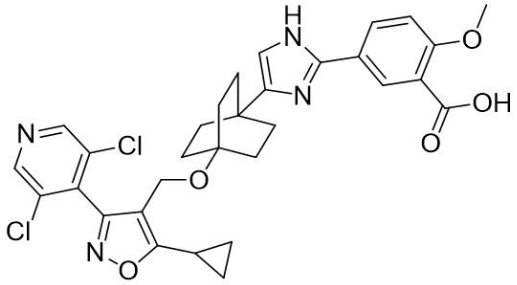
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２５７Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １３.５４－１３.２６（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.８３（ｓ，２Ｈ）、８.０６－８.０１（ｍ，１Ｈ）、７.３７（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、５.４０（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、２.３８－２.２８（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.９５（ｍ，６Ｈ）、１.５６－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.３４（ｓ，３Ｈ）、１.３２（ｓ，３Ｈ）、１.１５（ｄｔ，Ｊ＝８.３、３.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.１１－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝８；ＭＳ（ＥＳＩ）６４０（Ｍ＋Ｈ）

【０６４６】

実施例２５９

５－（４－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾl－２－イル）－２－メトキシ安息香酸

【化３７１】

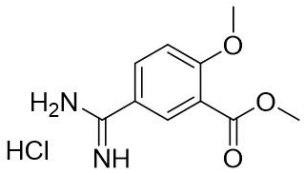


（２５９）

【０６４７】

工程Ａ．　中間体２５９Ａ．　メチル　５－カルバミミドイル－２－メトキシベンゾエート・ＨＣｌの製造

【化３７２】



【０６４８】

工程１：メチル　５－シアノ－２－メトキシベンゾエート（２５０ｍｇ、１.３ミリモル）の０℃でのＭｅＯＨ（０.１４ｍＬ）、水（０.０２９ｍＬ）およびジエチルエーテル（０.１６ｍＬ）中溶液に、塩化チオニル（０.０９５ｍＬ、１.３ミリモル）を添加した。該反応混合物をゆっくりと室温までの加温に供して撹拌した。１８時間後、その得られた沈殿物を真空濾過で集め、濾過ケーキをジエチルエーテルで洗浄し、生成物を真空下、５０℃にて１時間乾燥させ、白色の粗固体を得、それを次の工程に適用させた。

【０６４９】

工程２：上記した工程１の生成物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に懸濁させ、次にアンモニア（０.２４ｍＬ、１.７ミリモル）（ＭｅＯＨ中７Ｍ）を一度に添加した。室温で２４時間撹拌した後、溶媒を濃縮し、残渣を真空下で乾燥させ、表記化合物（０.２６ｇ、１.１ミリモル、収率８０％）を白色の粗固体として得、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.４０－８.９４（ｍ，４Ｈ）、８.１５（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.０４（ｄｄ，Ｊ＝８.９、２.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.４０（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、３.９４（ｓ，３Ｈ）、３.８４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２０９（Ｍ＋Ｈ）

【０６５０】

工程Ｂ．　実施例２５９

工程１：中間体２５９Ａ（５.２ｍｇ、０.０２１ミリモル）および重炭酸カリウム（４.３ｍｇ、０.０４３ミリモル）のＴＨＦ（０.１０ｍＬ）および水（０.１０ｍＬ）中溶液に、中間体２５２Ｃ（１０ｍｇ、０.０２１ミリモル）を添加した。密閉した反応バイアル中にて６５℃で２０時間撹拌した後、該反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈して濾過した。濾液を濃縮し、その粗残渣を次の工程に適用した。

【０６５１】

工程２：上記した工程１の生成物をＴＨＦ（０.５０ｍＬ）および１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（０.５０ｍＬ）に溶かした。６５℃で３時間撹拌した後、反応物を室温に冷却し、５％クエン酸（水溶液）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて濃縮させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、２００ｍｍｘ１９ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニ

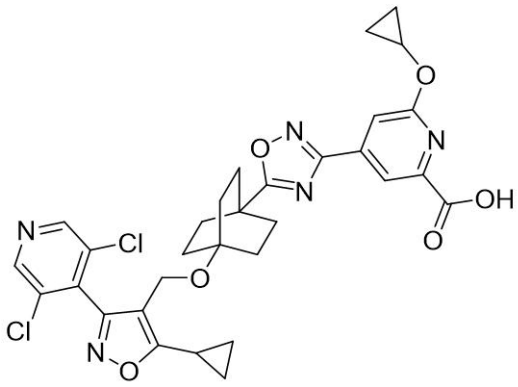
トリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：１８％Ｂで０分間保持し、２０分間にわたって１８－５８％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４.３ｍｇ、７.１マイクロモル、収率３３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７８（ｓ，２Ｈ）、８.１５（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.９７（ｄｄ，Ｊ＝８.７、１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.１５（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、６.６５（ｓ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.８４（ｓ，３Ｈ）、２.３２－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.８７－１.７１（ｍ，６Ｈ）、１.４８－１.３５（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１０－０.９７（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝５５００；ＭＳ（ＥＳＩ）６０９（Ｍ＋Ｈ）

【０６５２】

実施例２６０

６－シクロプロポキシ－４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸

【化３７３】

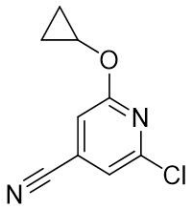


（２６０）

【０６５３】

工程Ａ．　中間体２６０Ａ．　２－クロロ－６－シクロプロポキシイソニコチノニトリルの製造

【化３７４】



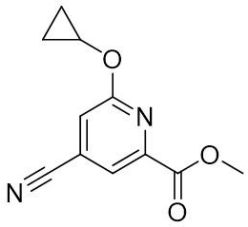
水素化ナトリウム（０.１７ｇ、４.３ミリモル）（鉱油中６０％分散液）をシクロプロパノール（０.１８ｍＬ、２.９ミリモル）の室温での１,４－ジオキサン（４ｍＬ）中溶液にゆっくりと添加した。１０分間撹拌した後、２,６－ジクロロイソニコチノニトリル（０.５０ｇ、２.９ミリモル）を添加し、該反応混合物を６０℃で２.５時間撹拌した。室温に冷却する際に、該反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）およびブラインで洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させて濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１３分間の勾配；０％Ｂ～２５％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.３５ｇ、１.８ミリモル、収率６２％）を明黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）

δ　7.71（d，J＝1.1Hz，1H）、7.49（d，J＝1.1Hz，1H）、4.24（tt，J＝6.2、3.1Hz，1H）、0.87－0.78（m，2H）、0.78－0.68（m，2H）；MS（ESI）195（M＋H）

【0654】

工程B．　中間体260B．　メチル　4－シアノ－6－シクロプロポキシピコリネートの製造

【化375】

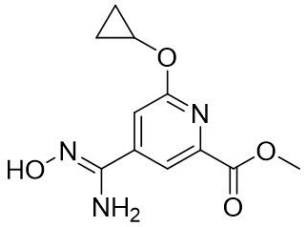


表記化合物は、中間体258Bの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体260Aを用いて製造された：（0.21g、0.96ミリモル、収率53%、白色の固体）。^{1}H　NMR（500MHz、DMSO－d_6）δ　8.06－7.98（m，1H）、7.74（d，J＝0.8Hz，1H）、4.34（tt，J＝6.2、3.1Hz，1H）、3.90（s，3H）、0.88－0.81（m，2H）、0.76－0.69（m，2H）；MS（ESI）219（M＋H）

【0655】

工程C．　中間体260C．　メチル　（Z）－6－シクロプロポキシ－4－（N’－ヒドロキシカルバミミドイル）ピコリネートの製造

【化376】



表記化合物は、中間体4Cの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体260Bを用いて製造された：（0.22mg、0.86ミリモル、収率91%、白色の固体）。^{1}H　NMR（500MHz、DMSO－d_6）δ　10.17（s，1H）、8.03（d，J＝1.1Hz，1H）、7.38（d，J＝1.1Hz，1H）、6.09（s，2H）、4.35－4.26（m，1H）、3.87（s，3H）、0.85－0.76（m，2H）、0.72－0.65（m，2H）；MS（ESI）252（M＋H）

【0656】

工程D．　実施例260

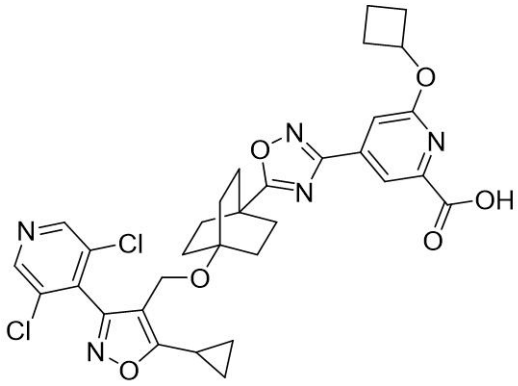
表記化合物は、実施例64の合成について記載される方法（工程C）に従って、中間体69Bおよび中間体260Cを反応させることによって製造された。^{1}H　NMR（500MHz、DMSO－d_6）δ　8.81（s，2H）、8.08（s，1H）、7.46（s，1H）、4.38（brs，1H）、4.24（s，2H）、2.38－2.25（m，1H）、2.05－1.93（m，6H）、1.53－1.40（m，6H）、1.19－1.14（m，2H）、1.08（brd，J＝2.7Hz，2H）、0.81（brd，J＝6.1Hz，2H）、0.72（brs，2H）；FXR　EC_{50}（nM）＝39；MS（ESI）638（M＋H）

【0657】

実施例261

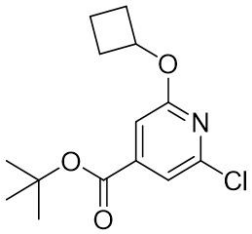
6－シクロブトキシ－4－（5－（4－（（5－シクロプロピル－3－（3,5－ジクロロ

ピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ピコリン酸
【化３７７】

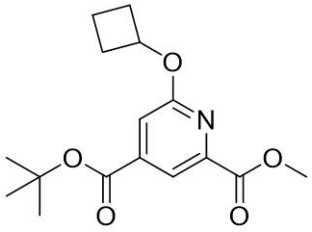


（２６１）

【０６５８】
工程Ａ．　中間体２６１Ａ．　tert－ブチル　２－クロロ－６－シクロブトキシイソニコチネートの製造
【化３７８】



表記化合物は、中間体２５８Ａの合成について記載される方法に従って、２－クロロ－６－シクロブトキシイソニコチン酸（Bolli, M.H.ら、Eur. J. Med. Chem. 2016, 115, 326）を出発材料として用いて製造された：（０.３３ｍｇ、１.２ミリモル、収率８２％、透明な油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７.３５（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.１０（ｄ，Ｊ＝０.９Ｈｚ，１Ｈ）、５.１０（ｄｄ，Ｊ＝７.８、６.９Ｈｚ，１Ｈ）、２.４４－２.３５（ｍ，２Ｈ）、２.１３－２.０１（ｍ，２Ｈ）、１.８４－１.７３（ｍ，１Ｈ）、１.７２－１.６０（ｍ，１Ｈ）、１.５４（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８４（Ｍ＋Ｈ）
【０６５９】
工程Ｂ．　中間体２６１Ｂ．　４－（tert－ブチル）　２－メチル　６－シクロブトキシピリジン－２,４－ジカルボキシレートの製造
【化３７９】



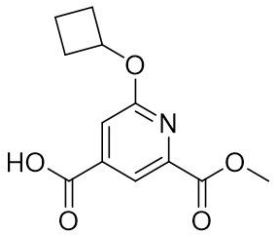
表記化合物は、中間体２５８Ｂの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２６１Ａを用いて製造された：（０.２８ｍｇ、０.９１ミリモル、収率７８％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７.９３（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.３６（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、５.２０（ｔ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、２.４７－２.３７（ｍ，２Ｈ）、２.０８（ｄｄｄ，Ｊ＝９.

８、７.８、２.５Ｈｚ，２Ｈ）、１.８０（ｂｒｄ，Ｊ＝９.９Ｈｚ，１Ｈ）、１.７３－１.６２（ｍ，１Ｈ）、１.５６（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３０８（Ｍ＋Ｈ）

【０６６０】

工程Ｃ．　中間体２６１Ｃ．　２－シクロブトキシ－６－（メトキシカルボニル）イソニコチン酸の製造

【化３８０】

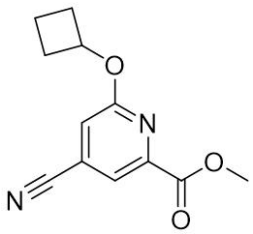


表記化合物は、中間体２５８Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２６１Ｂを用いて製造された：（０.２７ｍｇ、１.１ミリモル、収率１１９％、ＴＦＡ含有の粗オフホワイト色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１４.２６－１３.３１（ｍ，１Ｈ）、７.９９（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.３７（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、５.１９（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、２.４６－２.３９（ｍ，２Ｈ）、２.１９－２.０２（ｍ，２Ｈ）、１.８５－１.７４（ｍ，１Ｈ）、１.７１－１.６３（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５２（Ｍ＋Ｈ）

【０６６１】

工程Ｄ．　中間体２６１Ｄ．　メチル　４－シアノ－６－シクロブトキシピコリネートの製造

【化３８１】

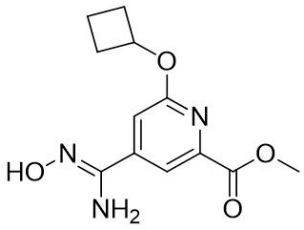


表記化合物は、中間体２０Ａの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２６１Ｃを用いて製造された：（０.１１ｇ、０.４８ミリモル、収率５１％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.９６（ｓ，１Ｈ）、７.６５（ｓ，１Ｈ）、５.１７（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、２.４７－２.３９（ｍ，２Ｈ）、２.１４－２.０３（ｍ，２Ｈ）、１.８０（ｑ，Ｊ＝１０.３Ｈｚ，１Ｈ）、１.７３－１.６１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２３３（Ｍ＋Ｈ）

【０６６２】

工程Ｅ．　中間体２６１Ｅ．　メチル　（Ｚ）－６－シクロブトキシ－４－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ピコリネートの製造

【化３８２】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２６１Ｄを用いて製造された：（０.１２ｇ、０.４６ミリモル、収率９６％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０.１５（ｓ，１Ｈ）、７.

９８（ｄ，Ｊ＝1.1Ｈｚ，１Ｈ）、7.２８（ｄ，Ｊ＝1.1Ｈｚ，１Ｈ）、６.０７（ｓ，２Ｈ）、５.１７（ｑｕｉｎ，Ｊ＝7.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.８６（ｓ，３Ｈ）、２.４６－２.３６（ｍ，２Ｈ）、２.１５－1.９９（ｍ，２Ｈ）、１.８３－1.７５（ｍ，１Ｈ）、１.７２－1.６０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６６（Ｍ＋Ｈ）

【０６６３】

工程Ｆ．　実施例２６１

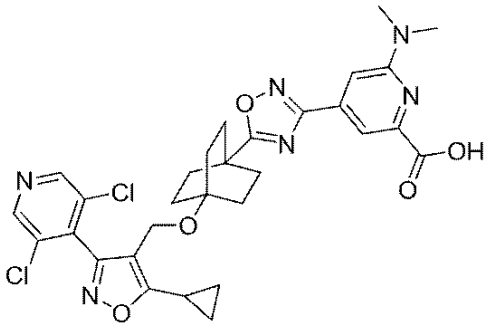
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２６１Ｅを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　8.７８（ｓ，２Ｈ）、８.０３（ｓ，１Ｈ）、７.３５（ｓ，１Ｈ）、５.２６（ｑｕｉｎ，Ｊ＝7.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、２.４４（ｂｒｄ，Ｊ＝7.２Ｈｚ，２Ｈ）、２.３３－２.２３（ｍ，１Ｈ）、２.１４－２.０５（ｍ，２Ｈ）、２.０４－1.９５（ｍ，６Ｈ）、１.８０（ｂｒｄ，Ｊ＝９.８Ｈｚ，１Ｈ）、１.７０－1.６０（ｍ，１Ｈ）、１.５４－1.４３（ｍ，６Ｈ）、１.２１－1.１２（ｍ，２Ｈ）、１.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝３６；ＭＳ（ＥＳＩ）６５２（Ｍ＋Ｈ）

【０６６４】

実施例２６２

４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－（ジメチルアミノ）ピコリン酸

【化３８３】

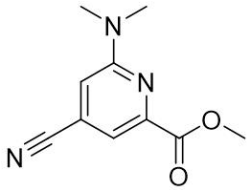


（２６２）

【０６６５】

工程Ａ．　中間体２６２Ａ．　メチル　４－シアノ－６－（ジメチルアミノ）ピコリネートの製造

【化３８４】

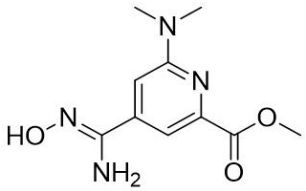


表記化合物は、中間体２５８Ｂの合成について記載される方法に従って、２－クロロ－６－（ジメチルアミノ）イソニコチノニトリル（Fruttardo, F.ら、ＷＯ　２０１４／１３５６１７）を出発材料として用いて製造された：（２８ｍｇ、０.１４ミリモル、収率６６％、黄色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　7.４８－7.４０（ｍ，１Ｈ）、７.３７（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，１Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、３.１０（ｓ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２０６（Ｍ＋Ｈ）

【０６６６】

工程Ｂ．　中間体２６２Ｂ．　メチル　（Ｚ）－６－（ジメチルアミノ）－４－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ピコリネートの製造

【化３８５】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２６２Ａを用いて製造された：（３０ｍｇ、０.１２ミリモル、収率９１％、黄色の油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.９６（ｓ，１Ｈ）、７.５７（ｓ，１Ｈ）、７.１０（ｓ，１Ｈ）、６.０２（ｓ，２Ｈ）、３.８３（ｓ，３Ｈ）、３.０９（ｓ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２３９（Ｍ＋Ｈ）

【０６６７】

工程Ｃ．　実施例２６２

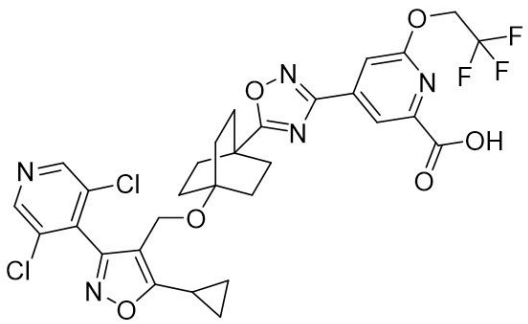
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２６２Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、７.６５（ｓ，１Ｈ）、７.２０（ｓ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.１２（ｓ，６Ｈ）、２.３７－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.９６（ｍ，６Ｈ）、１.５０－１.４０（ｍ，６Ｈ）、１.１５（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.０８（ｂｒｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝５３；ＭＳ（ＥＳＩ）６２５（Ｍ＋Ｈ）

【０６６８】

実施例２６３

４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－（２,２,２－トリフルオロエトキシ）ピコリン酸

【化３８６】

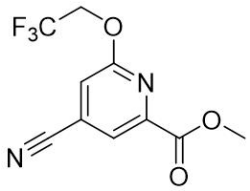


（２６３）

【０６６９】

工程Ａ．　中間体２６３Ａ．　メチル　４－シアノ－６－（２,２,２－トリフルオロエトキシ）ピコリネートの製造

【化３８７】



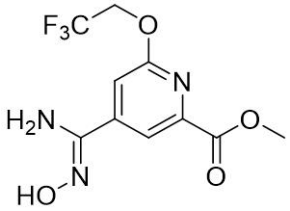
表記化合物は、中間体２５８Ｂの合成について記載される方法に従って、２－クロロ－６－（２,２,２－トリフルオロエトキシ）イソニコチノニトリル（Arvela, R.ら、ＷＯ　２

０１２／１５２９８３）を出発材料として用いて製造された：（０.１９ｇ、０.７４ミリモル、収率６４％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ,クロロホルム－ｄ）δ　７.９９（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.３３（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.９０（ｑ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，２Ｈ）、４.０１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６１（Ｍ＋Ｈ）

【０６７０】

工程Ｂ．　中間体２６３Ｂ．　メチル　（Ｚ）－４－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－６－（２,２,２－トリフルオロエトキシ）ピコリネートの製造

【化３８８】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２６３Ａを用いて製造された：（６９ｍｇ、０.２４ミリモル、収率３２％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０.２６（ｓ，１Ｈ）、８.１３（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.５１（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，１Ｈ）、６.１４（ｓ，２Ｈ）、５.０６（ｑ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，２Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２９４（Ｍ＋Ｈ）

【０６７１】

工程Ｃ．　実施例２６３

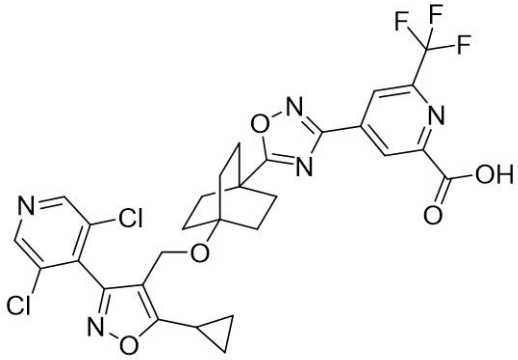
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２６３Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８.８１（ｓ，２Ｈ）、８.１５（ｓ，１Ｈ）、７.５４（ｓ，１Ｈ）、５.１３（ｑ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，２Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２５（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.９５（ｍ，６Ｈ）、１.５１－１.４１（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝９５；ＭＳ（ＥＳＩ）６８０（Ｍ＋Ｈ）

【０６７２】

実施例２６４

４－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピコリン酸

【化３８９】

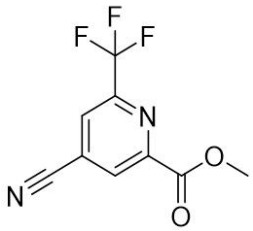


（２６４）

【０６７３】

工程Ａ．　中間体２６４Ａ．　メチル　４－シアノ－６－（トリフルオロメチル）ピコリネートの製造

【化３９０】

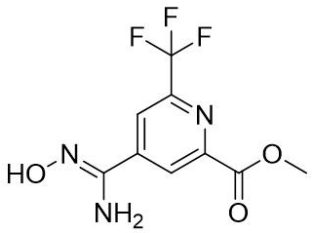


表記化合物は、中間体２５８Ｂの合成について記載される方法に従って、２－クロロ－６－（トリフルオロメチル）イソニコチノニトリル（Rodgers, J.D.ら、ＷＯ ２０１２／０６８４５０）を出発材料として用いて製造された：（１０ｍｇ、０.０４５ミリモル、収率４２％、白色の固体）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.５３（ｓ，１Ｈ）、８.０９（ｓ，１Ｈ）、４.０８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２３１（Ｍ＋Ｈ）

【０６７４】

工程Ｂ． 中間体２６４Ｂ． メチル （Ｚ）－４－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－６－（トリフルオロメチル）ピコリネートの製造

【化３９１】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体２６４Ａを用いて製造された：（６.０ｍｇ、０.０２３ミリモル、収率５１％、白色の固体）。ＭＳ（ＥＳＩ）２６４（Ｍ＋Ｈ）

【０６７５】

工程Ｃ． 実施例２６４

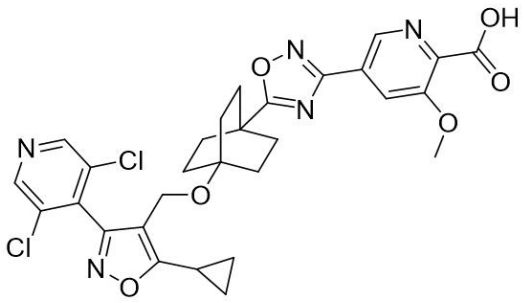
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２６４Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ ８.８０（ｓ，２Ｈ）、８.５８（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.２７－８.１３（ｍ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.２３（ｍ，１Ｈ）、２.０４－１.９６（ｍ，６Ｈ）、１.４９－１.４１（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ $ＥＣ_{50}$（ｎＭ）＝１８０；ＭＳ（ＥＳＩ）６５０（Ｍ＋Ｈ）

【０６７６】

実施例２６５

５－（５－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－３－メトキシピコリン酸

【化３９２】

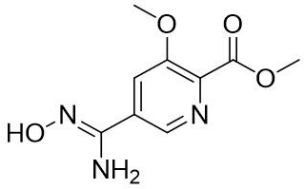


（２６５）

【０６７７】

工程Ａ．　中間体２６５Ａ．　メチル　（Ｚ）－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）－３－メトキシピコリネートの製造

【化３９３】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてメチル　５－シアノ－３－メトキシピコリネートを用いて製造された：（１５ｍｇ、０.０６５ミリモル、収率１００％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.５９（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.４１－８.３９（ｍ，１Ｈ）、４.８４（ｂｒｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，２Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２６（Ｍ＋Ｈ）

【０６７８】

工程Ｂ．　実施例２６５

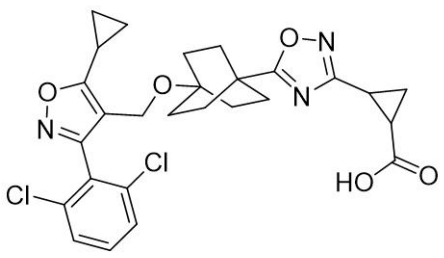
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２６５Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８１（ｓ，２Ｈ）、８.７９（ｂｒｄ，Ｊ＝２.１Ｈｚ，１Ｈ）、８.４３（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.９６（ｓ，３Ｈ）、２.３４－２.２５（ｍ，１Ｈ）、２.０２－１.９４（ｍ，６Ｈ）、１.５０－１.４０（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０１（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１５００；ＭＳ（ＥＳＩ）６１２（Ｍ＋Ｈ）

【０６７９】

実施例２６６

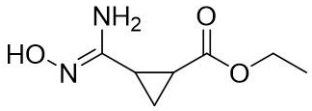
２－（５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸

【化３９４】

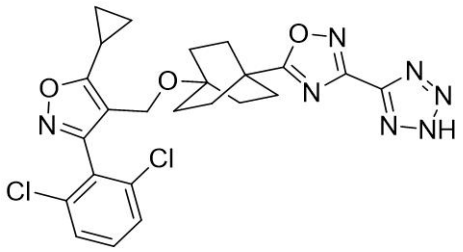


（２６６）

【０６８０】
工程Ａ．　中間体２６６Ａ．　エチル　（Ｚ）－２－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）シクロプロパン－１－カルボキシレートの製造
【化３９５】

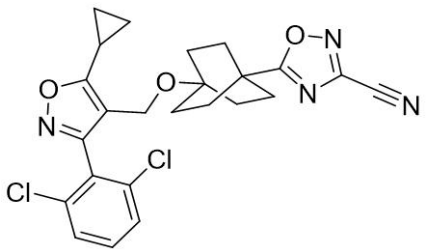


表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料としてエチル　２－シアノシクロプロパン－１－カルボキシレートを用いて製造された：（２３０ｍｇ、１.４ミリモル、収率９５％、透明な油）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.９４（ｓ，１Ｈ）、５.４３（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.１６－３.９９（ｍ，２Ｈ）、１.９３－１.７８（ｍ，２Ｈ）、１.３０－１.２３（ｍ，１Ｈ）、１.２３－１.１６（ｍ，３Ｈ）、１.１５－１.０９（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１７３（Ｍ＋Ｈ）
【０６８１】
工程Ｂ．　実施例２６６
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２６６Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.６４－７.６０（ｍ，２Ｈ）、７.５９－７.５３（ｍ，１Ｈ）、４.１５（ｓ，２Ｈ）、２.４０－２.３４（ｍ，１Ｈ）、２.３３－２.２４（ｍ，１Ｈ）、１.９１－１.８５（ｍ，７Ｈ）、１.４９－１.３９（ｍ，７Ｈ）、１.３３－１.２６（ｍ，１Ｈ）、１.１６－１.０９（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝７２０；ＭＳ（ＥＳＩ）５４４（Ｍ＋Ｈ）
【０６８２】
実施例２６７
５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－１,２,４－オキサジアゾール
【化３９６】



（２６７）

【０６８３】
工程Ａ．　中間体２６７Ａ．　５－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボニトリルの製造
【化３９７】



表記化合物は、中間体２０Ａの合成について記載される方法（工程３）に従って、必要に応じて、実施例７４を代わりに用いて製造された：（９.６ｍｇ、０.０２０ミリモル、収率５９％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.６４－７.６１（ｍ，２Ｈ）、７.５９－７.５４（ｍ，１Ｈ）、４.１６（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.２４（ｍ，１Ｈ）、１.９９－１.９１（ｍ，６Ｈ）、１.５１－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４８５（Ｍ＋Ｈ）

【０６８４】

工程Ｂ．　実施例２６７

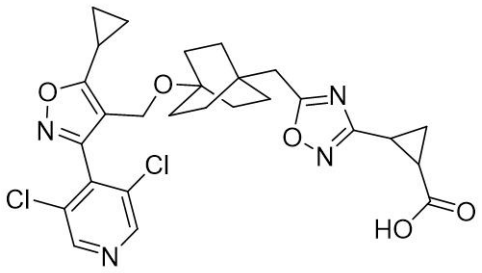
表記化合物は、実施例６６の合成について記載される方法（工程Ｂ）に従って、必要に応じて、中間体２６７Ａを代わりに用いて製造された：（４.３ｍｇ、８.１マイクロモル、収率５６％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.７１－７.６２（ｍ，２Ｈ）、７.６１－７.５５（ｍ，１Ｈ）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、２.３２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３.２、８.３、５.２Ｈｚ，１Ｈ）、２.０４－１.９５（ｍ，６Ｈ）、１.５７－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１２－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４４００；ＭＳ（ＥＳＩ）５２８（Ｍ＋Ｈ）

【０６８５】

実施例２７２

２－（５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸

【化３９８】

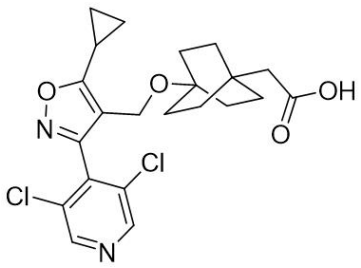


（２７２）

【０６８６】

工程Ａ．　中間体２７２Ａ．　２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）酢酸の製造

【化３９９】



中間体６９Ｂ（３０ｍｇ、０.０６９ミリモル）の塩化チオニル（５.０μＬ、０.０６９ミリモル）中混合物を、６０℃で２時間撹拌して濃縮させた。残渣をアセトニトリル（０.６ｍＬ）に溶かし、トリメチルシリルジアゾメタン（０.０４１ｍＬ、０.０８２ミリモル）（ヘキサン中０.５Ｍ）を添加した。該混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物に、トリフルオロ酢酸銀（２３ｍｇ、０.１０ミリモル）、ＴＥＡ（０.０１９ｍＬ、０.１４ミリモル）およびH_2O（０.０６ｍＬ）を添加した。該混合物を室温で２０時間撹拌し、濾

過した。該濾液を濃縮して表記化合物（３１ｍｇ、０.０６９ミリモル、収率１００％）を黄色の油として得、それをさらに精製することなく、次の工程において用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）４５１（Ｍ＋Ｈ）

【０６８７】

工程Ｂ．　実施例２７２

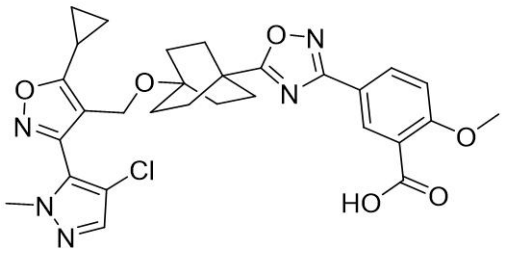
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体２６６Ａおよび中間体２７２Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８.６７（ｓ，２Ｈ）、４.２６－４.１９（ｍ，２Ｈ）、２.６５－２.５５（ｍ，２Ｈ）、２.５１－２.４１（ｍ，１Ｈ）、２.２５－２.１５（ｍ，１Ｈ）、２.０６－１.９９（ｍ，１Ｈ）、１.５６－１.４７（ｍ，６Ｈ）、１.４７－１.３９（ｍ，６Ｈ）、１.３８－１.３１（ｍ，２Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，４Ｈ）；ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４００；ＭＳ（ＥＳＩ）５５９（Ｍ＋Ｈ）

【０６８８】

実施例２７３

５－（５－（４－（（３－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－メトキシ安息香酸

【化４００】

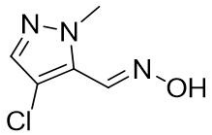


（２７３）

【０６８９】

工程Ａ．　中間体２７３Ａ．　（Ｅ）－４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルバルデヒドオキシムの製造

【化４０１】

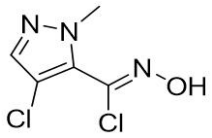


３Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（１.３ｍＬ、３.８ミリモル）をヒドロキシルアミン塩酸塩（２６０ｍｇ、３.８ミリモル）の０℃での水（０.２ｍＬ）中の撹拌した懸濁液に滴下して加えた。この混合物に、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルバルデヒド（５００ｍｇ、３.５ミリモル）のＥｔＯＨ（４ｍＬ）中溶液を滴下して加えた。該反応物を還流温度で１６時間撹拌した。該混合物を冷却し、ＥｔＯＨを濃縮し、残りの水層を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して表記化合物（５５０ｍｇ、３.５ミリモル、収率１００％）をオフホワイト色の固体として得、それをさらに精製することなく、次の工程において用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）１６０（Ｍ＋Ｈ）

【０６９０】

工程Ｂ．　中間体２７３Ｂ．　（Ｚ）－４－クロロ－Ｎ－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルビミドイルクロリドの製造

【化４０２】

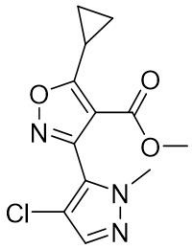


中間体２７３Ａ（５３０ｍｇ、３.３ミリモル）をＤＭＦ（２.５ｍＬ）に溶かし、４０℃に加熱した。ＮＣＳ（５３２ｍｇ、４.０ミリモル）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かし、１０分間にわたって部分的に添加した。該反応物を４０℃で４８時間、ついで室温で１６時間撹拌した。該混合物を氷水中に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機液をブラインで洗浄し、水層を合わせ、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～４０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４３０ｍｇ、２.２ミリモル、収率６７％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）１９２（Ｍ＋Ｈ）

【０６９１】

工程Ｃ．　中間体２７３Ｃ．　メチル　３－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－カルボキシレートの製造

【化４０３】

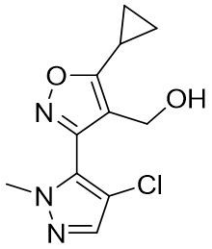


メチル　３－シクロプロピル－３－オキソプロパノエート（０.２７ｍＬ、２.２ミリモル）に、ＴＥＡ（０.６２ｍＬ、４.４ミリモル）を加え、得られた透明な溶液を室温で１５分間撹拌した。反応混合物ををを５℃に冷却した。この溶液に、ＥｔＯＨ（１ｍＬ）に溶かした中間体２７３Ｂ（４３０ｍｇ、２.２ミリモル）を１０分間にわたって添加した（透明な溶液が添加の間に黄色／白色の懸濁液になった）。得られた懸濁液を室温で２時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、得られた残渣をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～４０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３２０ｍｇ、１.１ミリモル、収率５１％）を白色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.５２（ｓ，１Ｈ）、３.８３（ｓ，３Ｈ）、３.７９－３.７６（ｍ，３Ｈ）、２.９１（ｓ，１Ｈ）、１.４３－１.３８（ｍ，２Ｈ）、１.３４－１.２７（ｍ，２Ｈ）；（ＥＳＩ）２８２（Ｍ＋Ｈ）

【０６９２】

工程Ｄ．　中間体２７３Ｄ．　（３－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メタノールの製造

【化４０４】

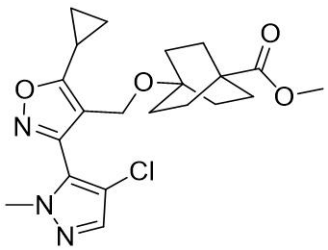


中間体２７３Ｃ（２２０ｍｇ、０.７８ミリモル）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶かし、－１０℃に冷却した。ＤＩＢＡＬ－Ｈ（２.０ｍＬ、２.０ミリモル）（ＤＣＭ中１Ｍ溶液）を、内部反応温度を－５℃未満に維持しながら（約１５分間の添加時間）、滴下して加えた。さらに１５分間撹拌した後、該反応物をＥｔＯＡｃ（０.５ｍＬ）でクエンチさせた。該混合物をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）およびロッシェル塩飽和水溶液（２ｍＬ）で希釈した。該溶液をＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出し、有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝ＤＣＭ、Ｂ＝ＭｅＯＨ；１０分間の勾配；０％Ｂ～１０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１９０ｍｇ、０.７３ミリモル、収率９３％）を白色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.４９（ｓ，１Ｈ）、４.５４（ｓ，２Ｈ）、３.８１（ｓ，３Ｈ）、２.２８－２.１５（ｍ，１Ｈ）、１.２８－１.２１（ｍ，２Ｈ）、１.１８－１.１２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５４（Ｍ＋Ｈ）

【０６９３】

工程Ｅ． 中間体２７３Ｅ． メチル ４－（（３－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化４０５】



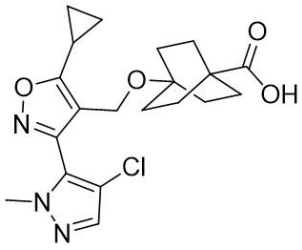
中間体２７３Ｄ（１８０ｍｇ、０.７１ミリモル）および中間体４Ａ（２１０ｍｇ、０.７１ミリモル）のＤＣＥ（０.７０ｍＬ）中溶液に、銀トリフルオロメタンスルホネート（２２０ｍｇ、０.８５ミリモル）および２,６－ジ－tert－ブチルピリジン（０.２３ｍＬ、１.１ミリモル）を添加した。該反応物を１００℃で１時間撹拌した。該反応混合物を冷却し、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１８０ｍｇ、０.４３ミリモル、収率６０％）を透明な油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.４４－７.４０（ｍ，１Ｈ）、４.１６（ｓ，２Ｈ）、３.７２（ｓ，３Ｈ）、３.５４（ｓ，３Ｈ）、２.０６（ｔｔ，Ｊ＝８.５、５.０Ｈｚ，１Ｈ）、１.８３－１.７７（ｍ，６Ｈ）、１.５５－１.４８（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０７－０.９４（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２０（Ｍ＋Ｈ）

【０６９４】

工程Ｅ． 中間体２７３Ｆ． ４－（（３－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール

－５－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化４０６】



中間体２７３Ｅ（１８０ｍｇ、０.４３ミリモル）および１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（４.３ｍＬ、４.３ミリモル）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）およびＴＨＦ（１ｍＬ）中混合物を、室温で２時間撹拌した。有機溶媒を濃縮し、残りの水相を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（５ｍＬ）で酸性にした。沈殿物を真空濾過で集め、真空下で乾燥させ、表記化合物（１７０ｍｇ、０.４２ミリモル、収率９８％）を白色の固体として得、それをさらに精製することなく、次の工程において用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）４０６（Ｍ＋Ｈ）

【０６９５】

工程Ｆ．　実施例２７３

表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体６９Ｂおよび中間体２７３Ｆを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.９６－７.９０（ｍ，１Ｈ）、７.８６－７.８０（ｍ，１Ｈ）、７.７９－７.７４（ｍ，１Ｈ）、７.１６－７.０１（ｍ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、３.８０（ｓ，３Ｈ）、３.７２（ｓ，３Ｈ）、２.３８－２.２９（ｍ，２Ｈ）、２.１２－２.００（ｍ，６Ｈ）、１.６８－１.５５（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１３－１.０７（ｍ，２Ｈ）；ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝３３００；ＭＳ（ＥＳＩ）５８０（Ｍ＋Ｈ）

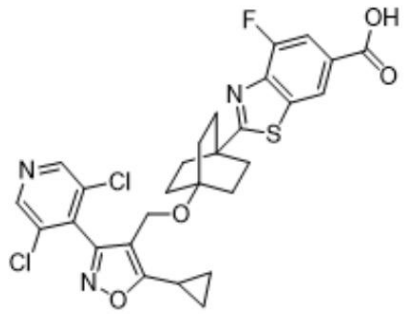
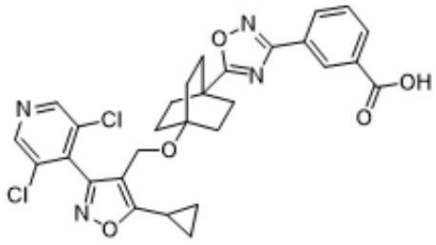
【０６９６】

表５に列挙される以下の実施例は、適切な出発材料、試薬および条件を用い、本明細書の他のいずれかに記載の方法に従って製造された。

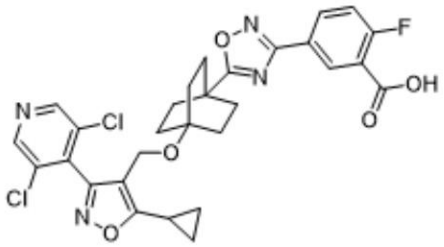
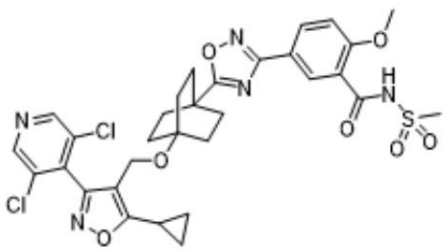
【０６９７】

表５

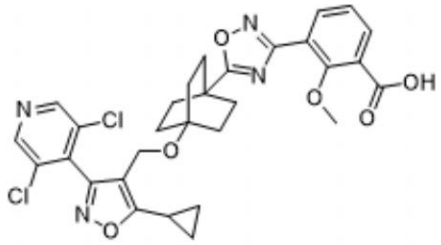
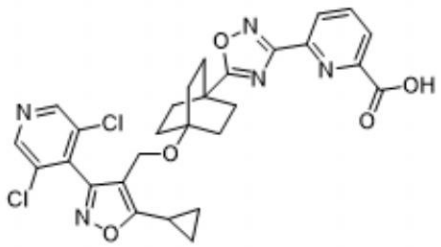
【表７７】

Ex. No.	構造&名称	^{1}H NMR, FXR EC_{50} & MS (ESI)	方法
231	 2-(4-((5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-yl)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 53. MS (ESI) 588 (M+H).	Ex.16
232	 3-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (br s, 2H), 8.49 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20-8.04 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, J = 2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex.64

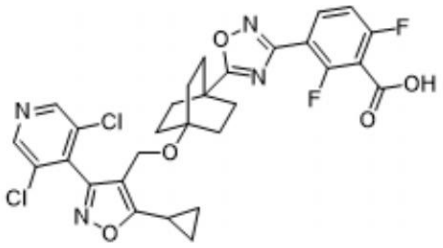
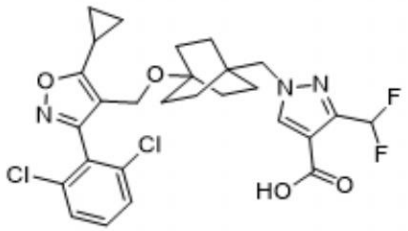
【表７８】

233	 5-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.39 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (br dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 6H), 1.63-1.43 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 92. MS (ESI) 599 (M+H).	Ex.64
236	 5-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.18-7.96 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 26. MS (ESI) 688 (M+H).	Ex. 3

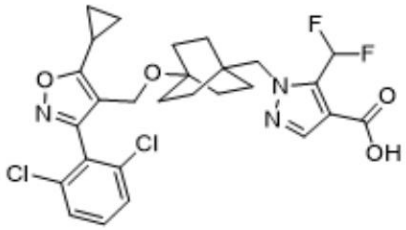
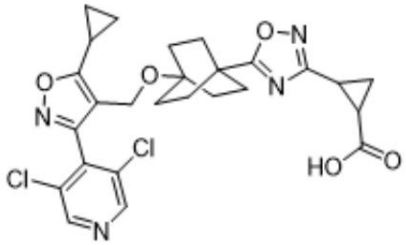
【表７９】

237	 3-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34-12.97 (br s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.16 (dt, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 27. MS (ESI) 611 (M+H).	Ex.64
247	 6-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.23-8.09 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 580. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex.64

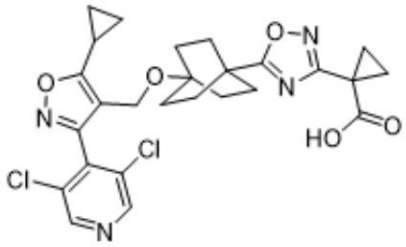
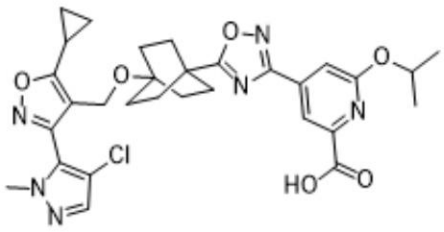
【表８０】

248	 3-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (br s, 2H), 7.85-7.70 (m, 1H), 7.15 (br t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1100. MS (ESI) 617 (M+H).	Ex.64
268	 1-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.36-7.00 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.35 (br d, J=7.7 Hz, 6H), 1.31-1.26 (m, 6H), 1.13-1.08 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 460. MS (ESI) 566 (M+H).	Ex.76

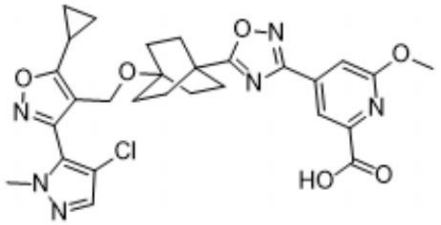
【表８１】

269	 1-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-5-(ジフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, クロロ FORM-d) δ 7.90 (s, 1H), 7.67-7.40 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.44 (br d, *J*=7.4 Hz, 6H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 700. MS (ESI) 566 (M+H).	Ex.76
270	 2-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 6H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.41 (br s, 6H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 545 (M+H).	Ex.64

【表８２】

271	 1-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 6H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 6H), 1.29 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 1100. MS (ESI) 545 (M+H).	Ex.64
274	 4-(5-(4-((3-(4-クロロ-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-イソプロポキシピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 6H), 1.62-1.55 (m, 6H), 1.28 (d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.89- 0.89 (m, 1H). EC_{50} (nM) = 890. MS (ESI) 609 (M+H).	Ex.64

【表８３】

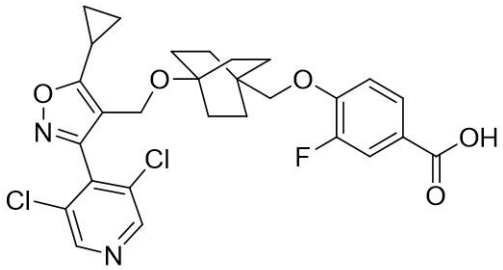
275	 4-(5-(4-((3-(4-クロロ-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メトキシピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.30 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.13-2.01 (m, 6H), 1.70-1.59 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 2500. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex.64

【０６９８】

実施例２７６

４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－フルオロ安息香酸

【化４０７】

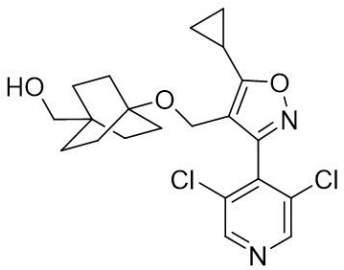


（２７６）

【０６９９】

工程Ａ．　中間体２７６Ａ．　（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造

【化４０８】



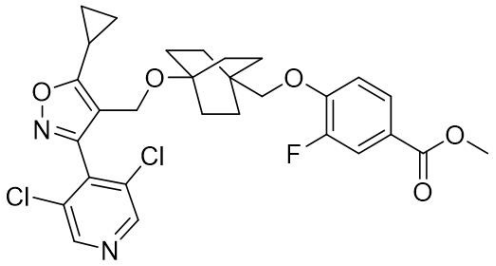
表記化合物は、中間体１６Ａおよび中間体１０４Ａの合成について記載される組み合わせた方法に従って、必要に応じて、（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジ

ン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを代わりに用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６２（ｓ，２Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.２４（ｄ，Ｊ＝５.５Ｈｚ，２Ｈ）、２.１８－２.０８（ｍ，１Ｈ）、１.５３－１.４０（ｍ，１２Ｈ）、１.３４－１.２３（ｍ，２Ｈ）、１.２０－１.０９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２３.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７００】

工程Ｂ．　中間体２７６Ｂ．　メチル　４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－フルオロベンゾエートの製造

【化４０９】



中間体２７６Ａ（３４ｍｇ、０.０８０ミリモル）、メチル　３－フルオロ－４－ヒドロキシベンゾエート（１１ｍｇ、０.０６７ミリモル）、Ph_3P（１７ｍｇ、０.０６４ミリモル）およびジイソプロピル（Ｅ）－ジアゼン－１,２－ジカルボキシレート（０.０１３ｍＬ、０.０６４ミリモル）をＴＨＦ（０.５ｍＬ）に溶かし、密封したバイアル中にて１００℃で撹拌した。１時間後、該混合物を室温に冷却し、溶媒を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～６０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２４ｍｇ、０.０４２ミリモル、収率６２％）を透明な液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）５７５.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７０１】

工程Ｃ．　実施例２７６

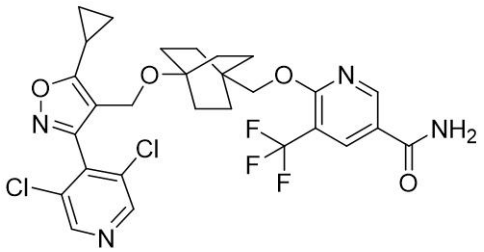
表記化合物は、実施例１０４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、出発材料として中間体２７６Ｂを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、７.９６－７.４８（ｍ，２Ｈ）、７.２０（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.６７（ｓ，２Ｈ）、２.３６－２.２５（ｍ，１Ｈ）、１.５０（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，６Ｈ）、１.４０－１.３０（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　$ＥＣ_{50}$（ｎＭ）＝１７０；ＭＳ（ＥＳＩ）５６１（Ｍ＋Ｈ）

【０７０２】

実施例２７８

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチンアミド

【化４１０】

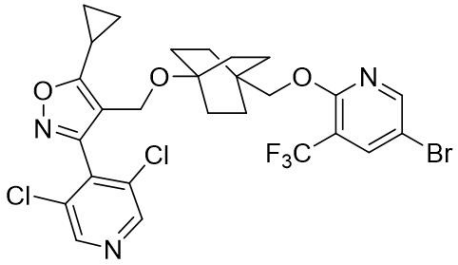


（２７８）

【０７０３】

工程Ａ．　中間体２７８Ａ．　４－（（（４－（（５－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキシ）メチル）－５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾールの製造

【化４１１】

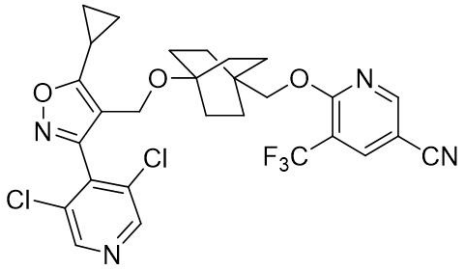


表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび５－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－オールを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６１（ｓ，２Ｈ）、８.３０（ｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.９３（ｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、３.９４（ｓ，２Ｈ）、２.１８－２.００（ｍ，１Ｈ）、１.６７－１.５４（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.４０（ｍ，６Ｈ）、１.３３－１.２１（ｍ，２Ｈ）、１.１８－１.０７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６４５.９（Ｍ＋Ｈ）

【０７０４】

工程Ｂ．　中間体２７８Ｂ．　６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリルの製造

【化４１２】



中間体２７８Ａ（４２ｍｇ、０.０６５ミリモル）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（７.５ｍｇ、０.０１３ミリモル）、$Pd_2(dba)_3$（１２ｍｇ、０.０１３ミリモル）およびシアン化亜鉛（７.６ｍｇ、０.０６５ミリモル）含有の圧力反応バイアルを窒素（３ｘ）でパージした。無水ＤＭＦ（０.５ｍＬ）を添加し、該バイアルに栓をし、該混合物を７０℃で撹拌した。３時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して濃縮した

。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～３０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２０ｍｇ、０.０３４ミリモル、収率５２％）をオフホワイト色の泡沫体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）５９３.１（Ｍ＋Ｈ）

【０７０５】

工程Ｃ．　実施例２７８

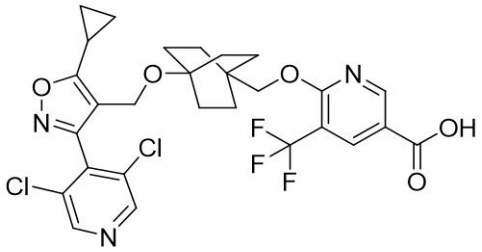
中間体２７８Ｂ（２０ｍｇ、０.０３４ミリモル）をＥｔＯＨ（１ｍＬ）に溶かし、５ＭＮａＯＨ（水溶液）（０.１ｍＬ、０.５ミリモル）を添加した。該反応物を１００℃で３時間撹拌した。該反応混合物を冷却し、濃縮して１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で酸性にした。該水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５分間にわたって５３－７６％Ｂとし、ついで１００％Ｂで２分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（８.０ｍｇ、収率３９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.９１－８.８５（ｍ，１Ｈ）、８.８１（ｓ，２Ｈ）、８.３４（ｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、４.０５（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２３（ｍ，１Ｈ）、１.５８－１.４４（ｍ，６Ｈ）、１.４０－１.２９（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝６２０；ＭＳ（ＥＳＩ）６１１（Ｍ＋Ｈ）

【０７０６】

実施例２７９

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチン酸

【化４１３】



（２７９）

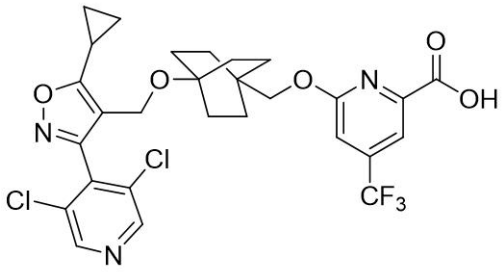
表記化合物は実施例２７８（工程Ｃ）の精製の間に単離された：（７.６ｍｇ、収率３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８５（ｓ，１Ｈ）、８.８２（ｓ，２Ｈ）、８.４６（ｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、４.０３（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２６（ｍ，１Ｈ）、１.５５－１.４６（ｍ，６Ｈ）、１.３８－１.３（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１９０；ＭＳ（ＥＳＩ）６１２（Ｍ＋Ｈ）

【０７０７】

実施例２８０

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピコリン酸

【化４１４】

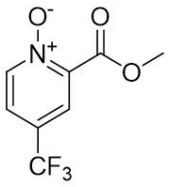


（２８０）

【０７０８】

工程Ａ．　中間体２８０Ａ．　２－（メトキシカルボニル）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン　１－オキシドの製造

【化４１５】

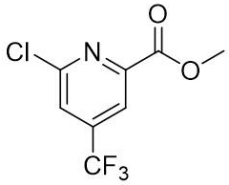


エチル　４－（トリフルオロメチル）ピコリネート（３００ｍｇ、１.４ミリモル）、過酸化水素尿素（２６０ｍｇ、２.７ミリモル）およびトリフルオロ酢酸無水物（０.３９ｍＬ、２.７ミリモル）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液を室温で１６時間撹拌した。該固体を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３００ｍｇ、１.３ミリモル、収率９３％）を白色の泡沫体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）２３５.９（Ｍ＋Ｈ）

【０７０９】

工程Ｂ．　中間体２８０Ｂ．　メチル　６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピコリネートの製造

【化４１６】



中間体２８０Ａ（３００ｍｇ、１.３ミリモル）のオキシ塩化リン（３ｍＬ、３２ミリモル）中懸濁液を還流温度で３０分間撹拌した。室温に冷却した後、該反応混合物を氷中に注ぎ、濃水酸化アンモニウムで塩基性にし、ＤＣＭ（３ｘ）で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～３０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１８０ｍｇ、０.７０ミリモル、収率５５％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２５（ｓ，１Ｈ）、７.７５（ｓ，１Ｈ）、４.５２（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、１.４６（ｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５４（Ｍ＋Ｈ）

【０７１０】

工程Ｃ．　実施例２８０

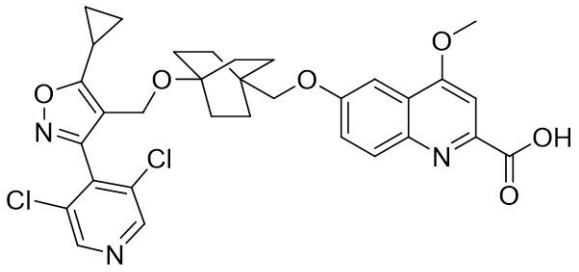
表記化合物は、実施例１０４の合成について記載される方法に従って、中間体２７６Ａおよび中間体２８０Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　8.７７（ｓ，２Ｈ）、7.７１（ｓ，１Ｈ）、7.２４（ｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.９９（ｓ，２Ｈ）、2.３１－2,２１（ｍ，１Ｈ）、1.６０－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.４３－１.３０（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，３Ｈ）、１.０９－１.０１（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２３；ＭＳ（ＥＳＩ）６１２（Ｍ＋Ｈ）

【０７１１】

実施例２８２

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メトキシキノリン－２－カルボン酸

【化４１７】

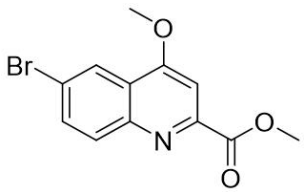


（２８２）

【０７１２】

工程Ａ．　中間体２８２Ａ．　メチル　６－ブロモ－４－メトキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４１８】

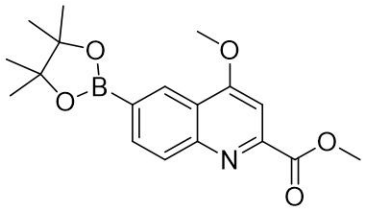


メチル　６－ブロモ－４－ヒドロキシキノリン－２－カルボキシレート（０.６ｇ、２.１ミリモル）のアセトニトリル（５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ヨードメタン（０.２０ｍＬ、３.２ミリモル）およびK_2CO_3（０.４４ｇ、３.２ミリモル）を添加した。該反応物を６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（５３０ｍｇ、１.８ミリモル、収率８４％）をオフホワイト色の固体として得た。

【０７１３】

工程Ｂ．　中間体２８２Ｂ．　メチル　４－メトキシ－６－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４１９】

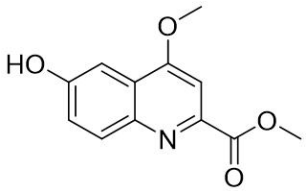


中間体２８２Ａ（５３０ｍｇ、１.８ミリモル）、４,４,４’,４’,５,５,５’,５’－オクタメチル－２,２’－ビ（１,３,２－ジオキサボロラン）（５９０ｍｇ、２.３ミリモル）および酢酸カリウム（５３０ｍｇ、５.４ミリモル）の１,４－ジオキサン（８ｍＬ）中の撹拌混合物に窒素を２分間フラッシュさせた。この混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・CH_2Cl_2アダクツ（２９０ｍｇ、０.３６ミリモル）を添加し、該反応物を９０℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、該反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２７０ｍｇ、０.７７ミリモル、収率４３％）を白色の泡沫体として得た。

【０７１４】

工程Ｃ．　中間体２８２Ｃ．　メチル　６－ヒドロキシ－４－メトキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４２０】



１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（１.５ｍＬ、１.５ミリモル）を、つづいて３０％H_2O_2（水溶液）（０.２４ｍＬ、２.４ミリモル）を、中間体２８２Ｂ（２７０ｍｇ、０.７７ミリモル）の０℃でのＴＨＦ（４ｍＬ）中の撹拌した溶液に添加した。該反応物を０℃で１０分間撹拌した。該反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、１０％Na_2SO_3（水溶液）でクエンチさせ、水、ブラインで洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃで逆抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～６０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１５０ｍｇ、０.６５ミリモル、収率８４％）を白色の固体として得た。

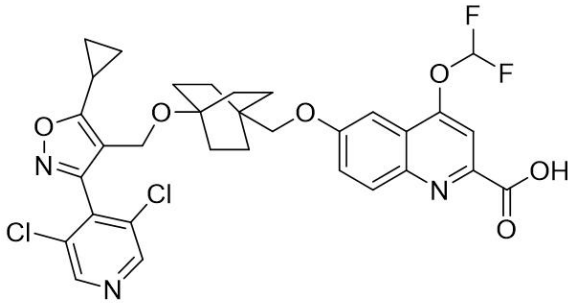
【０７１５】

工程Ｄ．　実施例２８２

表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体２８２Ｃを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８０（ｓ，２Ｈ）、７.９９（ｓ，１Ｈ）、７.５２（ｓ，１Ｈ）、７.４３（ｄｄ，Ｊ＝９.２、２.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.３５（ｄ，Ｊ＝２.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）、３.６８（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２３（ｍ，１Ｈ）、１.６０－１.４９（ｍ，６Ｈ）、１.４０－１.２８（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝６０；ＭＳ（ＥＳＩ）６２４（Ｍ＋Ｈ）

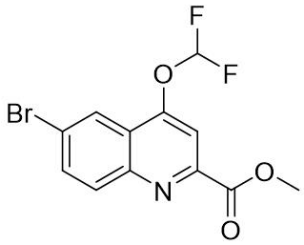
【０７１６】

実施例２８４
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボン酸
【化４２１】

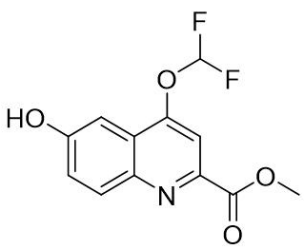


（２８４）

【０７１７】
工程Ａ．　中間体２８４Ａ．　メチル　６－ブロモ－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボキシレートの製造
【化４２２】



Cs_2CO_3（９８０ｍｇ、３.０ミリモル）の０℃でのＤＭＦ（５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、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（２８０ｍｇ、１.０ミリモル）およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム（４６０ｍｇ、３.０ミリモル）を添加した。反応物を８０℃で３０分間撹拌した。該反応混合物を室温に冷却した後、水（２５ｍＬ）を添加した。得られた懸濁液を１時間撹拌した。固体を真空濾過で集め、該濾過ケーキを水（２ｘ５ｍＬ）で洗浄した。固形の生成物を集め、真空下で乾燥させて表記化合物（２８０ｍｇ、０.８１ミリモル、収率８１％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.３８（ｄ，Ｊ＝２.２０Ｈｚ，１Ｈ）、８.１６（ｄ，Ｊ＝９.０２Ｈｚ，１Ｈ）、７.９１（ｄｄ，Ｊ＝２.２０、９.２４Ｈｚ，１Ｈ）、７.８５（ｔ，Ｊ＝１.１０Ｈｚ，１Ｈ）、６.６１－７.１７（ｍ，１Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３３３.９（Ｍ＋Ｈ）
【０７１８】
工程Ｂ．　中間体２８４Ｂ．　メチル　６－ヒドロキシ－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボキシレートの製造
【化４２３】



表記化合物は、中間体２８２Ｃの合成について記載される方法（工程Ｂ＆Ｃ）に従って、出発材料として中間体２８４Ａを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.７０（ｓ，１Ｈ）、８.１５（ｄ，Ｊ＝９.００Ｈｚ，１Ｈ）、７.７３（ｄ，Ｊ＝２.２０Ｈｚ，１Ｈ）、７.４６（ｔ，Ｊ＝１.１０Ｈｚ，１Ｈ）、７.３４（ｄｄ，Ｊ＝２.２０、９.２０Ｈｚ，１Ｈ）、６.６１－７.１７（ｍ，１Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６９.９（Ｍ＋Ｈ）

【０７１９】

工程Ｃ．　実施例２８４

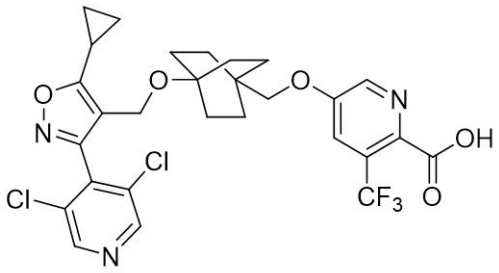
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体２８４Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８１（ｓ，２Ｈ）、８.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.７６（ｓ，１Ｈ）、７.７３（ｔ，Ｊ＝７０Ｈｚ，１Ｈ）、７.５６－７.４７（ｍ，１Ｈ）、７.２９（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、３.７３（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２３（ｍ，１Ｈ）、１.６４－１.４９（ｍ，６Ｈ）、１.４３－１.３０（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝８；ＭＳ（ＥＳＩ）６６０（Ｍ＋Ｈ）

【０７２０】

実施例２８５

５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピコリン酸

【化４２４】

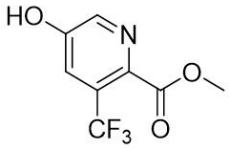


（２８５）

【０７２１】

工程Ａ．　中間体２８５Ａ．　メチル　５－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ピコリネートの製造

【化４２５】



表記化合物は、中間体２８２Ｃの合成について記載される方法（工程Ｂ＆Ｃ）に従って、出発材料としてメチル　５－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）ピコリネートを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.４１（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.５９（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２１.９（Ｍ＋Ｈ）

【０７２２】

工程Ｂ．　実施例２８５

表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体２８５Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８４－８.７７（ｍ，２Ｈ）、８.４４（

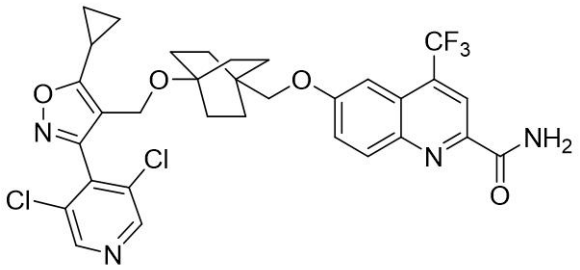
ｂｒｓ，１Ｈ）、7.６５（ｄ，Ｊ＝２.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.７５（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２４（ｍ，１Ｈ）、１.５９－１.４７（ｍ，６Ｈ）、１.４１－１.２８（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０２（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１３０；ＭＳ（ＥＳＩ）６１２（Ｍ＋Ｈ）

【０７２３】

実施例２９１

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボキシアミド

【化４２６】



（２９１）

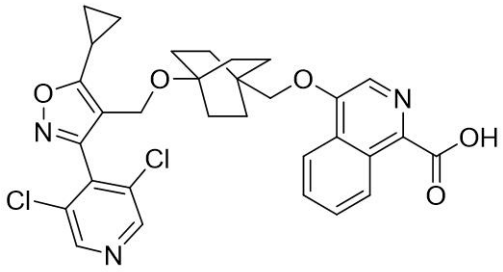
実施例１０５（４０ｍｇ、０.０６０ミリモル）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液に、２,４,６－トリプロピル－１,３,５,２,４,６ トリオキサトリホスホリナン－２,４,６－トリオキシド（０.０７１ｍＬ、０.２４ミリモル）およびヒューニッヒ塩基（０.０４２ｍＬ、０.２４ミリモル）を添加した。該混合物を１５分間撹拌させ、ついで塩化アンモニウム（１３ｍｇ、０.２４ミリモル）を添加した。１６時間撹拌した後、該反応 物をＤＣＭで希釈し、H_2Oで洗浄した。有機層を濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋０.１％トリフルオロ酢酸；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５０－７５％Ｂとし、ついで１００％Ｂで２分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物：（２９ｍｇ、０.０４３ミリモル、収率７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、８.３４（ｓ，２Ｈ）、８.１８（ｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.８８（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.６５（ｄｄ，Ｊ＝９.２、２.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.２５（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、３.７４（ｓ，２Ｈ）、２.３６－２.２６（ｍ，１Ｈ）、１.６４－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.４３－１.３０（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０１（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２３０；ＭＳ（ＥＳＩ）６６１（Ｍ＋Ｈ）

【０７２４】

実施例２９２

４－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）イソキノリン－１－カルボン酸

【化４２７】

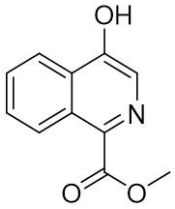


（２９２）

【０７２５】

工程Ａ．　中間体２９２Ａ．　メチル　４－ヒドロキシイソキノリン－１－カルボキシレートの製造

【化４２８】



表記化合物は、中間体２８２Ｃの合成について記載される方法（工程Ｂ＆Ｃ）に従って、出発材料としてメチル　ブロモイソキノリン－１－カルボキシレートを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１.５１－１１.２３（ｍ，１Ｈ）、８.７８－８.６１（ｍ，１Ｈ）、８.３２－８.１９（ｍ，１Ｈ）、８.１５（ｓ，１Ｈ）、７.８４－７.６２（ｍ，２Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２０４.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７２６】

工程Ｂ．　実施例２９２

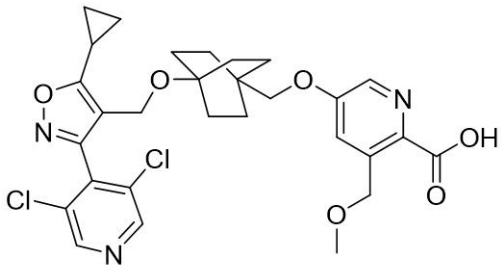
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体２９２Ａを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８０－８.７３（ｍ，２Ｈ）、８.２０（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.１１（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.０５－８.０５（ｍ，１Ｈ）、７.８６－７.７９（ｍ，１Ｈ）、７.７９－７.７２（ｍ，１Ｈ）、４.２０（ｓ，１Ｈ）、３.７７（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.３１－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.６４－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.４３－１.３０（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０１（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝９；ＭＳ（ＥＳＩ）５９４（Ｍ＋Ｈ）

【０７２７】

実施例２９３

５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－（メトキシメチル）ピコリン酸

【化４２９】

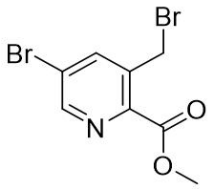


（２９３）

【０７２８】

工程Ａ．　中間体２９３Ａ．　メチル　５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ピコリネートの製造

【化４３０】

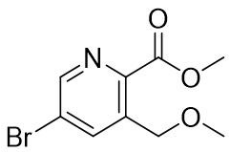


メチル　５－ブロモ－３－メチルピコリネート（４５０ｍｇ、２.０ミリモル）、ＮＢＳ（３５０ｍｇ、２.０ミリモル）およびＡＩＢＮ（３２ｍｇ、０.２０ミリモル）の四塩化炭素（１０ｍＬ）中混合物を、９０℃で撹拌した。１８時間後、反応物を室温に冷却し、濾過し、該固体を四塩化炭素で洗浄した。有機層を合わせ、$NaHCO_3$（飽和水溶液）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～６０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４００ｍｇ、１.３ミリモル、収率６６％）をオフホワイト色の泡沫体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）３０７.８（Ｍ＋Ｈ）

【０７２９】

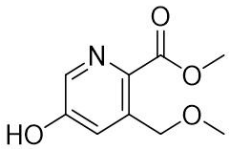
工程Ｂ．　中間体２９３Ｂ．　メチル　５－ブロモ－３－（メトキシメチル）ピコリネートの製造

【化４３１】

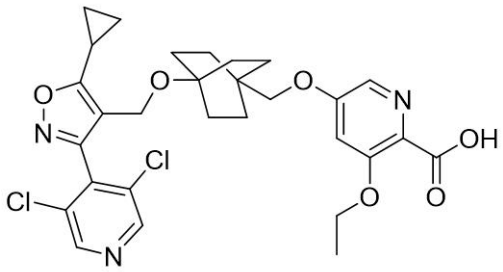


中間体２９３Ａ（３８０ｍｇ、１.２ミリモル）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ナトリウムメトキシド（２.７ｍＬ、１.４ミリモル）（ＭｅＯＨ中０.５Ｍ）を添加した。該反応物を２０分間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣をＤＣＭに溶かした。有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～８０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１４０ｍｇ、０.５２ミリモル、収率４２％）を白色の泡沫体として得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６７（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.３０－８.２８（ｍ，１Ｈ）、４.８６（ｓ，２Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）、３.５２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５９.９（Ｍ＋Ｈ）

【０７３０】
工程Ｃ．　中間体２９３Ｃ．　メチル　５－ヒドロキシ－３－（メトキシメチル）ピコリネートの製造
【化４３２】

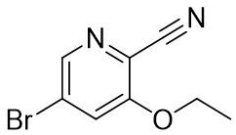


表記化合物は、中間体２８２Ｃの合成について記載される方法（工程Ｂ＆Ｃ）に従って、出発材料として中間体２９３Ｂを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.５０（ｓ，１Ｈ）、８.１７（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.８１－７.７８（ｍ，１Ｈ）、４.９０（ｓ，２Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）、３.５２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９７.９（Ｍ＋Ｈ）
【０７３１】
工程Ｄ．　実施例２９３
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体２９３Ｃを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７６（ｓ，２Ｈ）、８.２０－８.１２（ｍ，１Ｈ）、７.４１（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.７０（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、３.８３－３.６１（ｍ，２Ｈ）、３.３４（ｓ，３Ｈ）、２.３１－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.５６－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.３６－１.２７（ｍ，６Ｈ）、１.１６－１.０９（ｍ，２Ｈ）、１.０８－０.９９（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１６；ＭＳ（ＥＳＩ）５８８（Ｍ＋Ｈ）
【０７３２】
実施例２９４
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－エトキシピコリン酸
【化４３３】



（２９４）

【０７３３】
工程Ａ．　中間体２９４Ａ．　５－ブロモ－３－エトキシピコリノニトリルの製造
【化４３４】



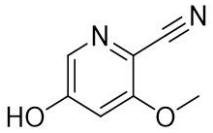
５－ブロモ－３－ニトロピコリノニトリル（１.０ｇ、４.４ミリモル）のＥｔＯＨ（１２ｍＬ）中懸濁液に、ナトリウムエトキシド（１.６ｍＬ、４.４ミリモル）（ＥｔＯＨ中２１ｗ／ｖ％）を添加した。該反応物を２分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡ

ｃで希釈した。有機層をH_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（６７０ｍｇ、３.０ミリモル、収率６７％）をベージュ色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.３３（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.５０（ｄ，Ｊ＝１.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.２０（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、１.５３（ｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２７.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７３４】

工程Ｂ． 中間体２９４Ｂ． ５－ヒドロキシ－３－エトキシピコリノニトリルの製造

【化４３５】



表記化合物は、中間体２８２Ｃの合成について記載される方法（工程Ｂ＆Ｃ）に従って、出発材料として中間体２９４Ａを用いて製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ １１.４４－１１.００（ｍ，１Ｈ）、７.８４（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、６.９９（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.１７（ｑ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.３６（ｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１６５.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７３５】

工程Ｃ． 実施例２９４

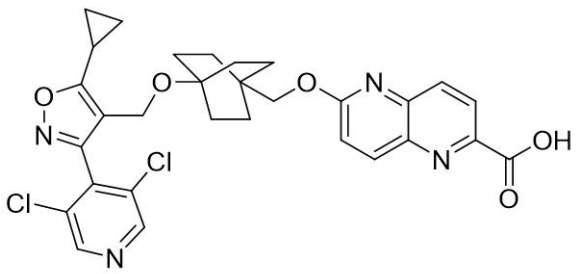
表記化合物は、中間体２７６Ｂおよび実施例２７８（工程Ｃ）の合成について記載される組み合わせ方法に従って、中間体２７６Ａおよび中間体２９４Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ８.８１（ｓ，２Ｈ）、７.８１（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.０５（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、４.１０（ｂｒｄ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、３.６８（ｂｒｓ，１Ｈ）、２.３４－２.２５（ｍ，１Ｈ）、１.５６－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.４２－１.２６（ｍ，９Ｈ）、１.２３－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ EC_{50}（ｎＭ）＝３２；ＭＳ（ＥＳＩ）５８８（Ｍ＋Ｈ）

【０７３６】

実施例２９８

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１,５－ナフチリジン－２－カルボン酸

【化４３６】

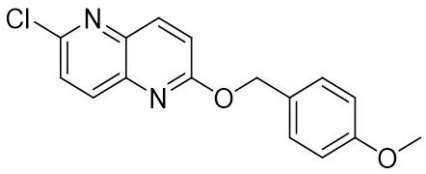


（２９８）

【０７３７】

工程Ａ． 中間体２９８Ａ． ２－クロロ－６－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－１,５－ナフチリジンの製造

【化４３７】

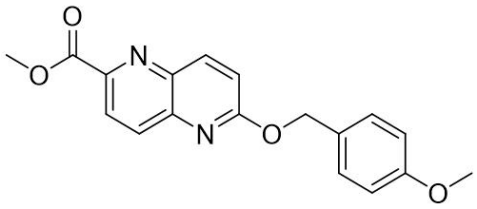


（４－メトキシフェニル）メタノール（１４０ｍｇ、１.０ミリモル）のＮＭＰ（８ｍＬ）中溶液に、水素化ナトリウム（４０ｍｇ、１.０ミリモル）（鉱油中６０％分散液）を数回に分けて添加した。１５分間撹拌した後、２,６－ジクロロ－１,５－ナフチリジン（２００ｍｇ、１.０ミリモル）を添加した。３０分間撹拌した後、該反応物をNH_4Cl（飽和水溶液）でクエンチさせ、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２３０ｍｇ、０.７５ミリモル、収率７５％）を白色の泡沫体として得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.１６－８.０６（ｍ，２Ｈ）、７.５４（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.４５（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，２Ｈ）、７.１７（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、６.９４（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，２Ｈ）、５.４７（ｓ，２Ｈ）、３.８３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３０１.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７３８】

工程Ｂ．　中間体２９８Ｂ．　メチル　６－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－１,５－ナフチリジン－２－カルボキシレートの製造

【化４３８】

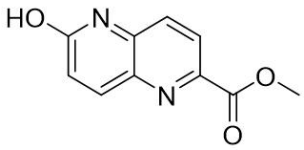


中間体２９８Ａ（２３０ｍｇ、０.７５ミリモル）のＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中懸濁液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2アダクツ（５５ｍｇ、０.０７５ミリモル）を、つづいてEt_3N（０.２１ｍＬ、１.５０ミリモル）を添加した。該反応物を８５℃の一酸化炭素雰囲気下（４０－５０ｐｓｉ）で撹拌した。１６時間後、該反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１８０ｍｇ、０.５５ミリモル、収率７４％）を白色の泡沫体として得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.４２－８.３４（ｍ，２Ｈ）、８.２７（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.４７（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，２Ｈ）、７.２１（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、６.９４（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，２Ｈ）、５.５１（ｓ，２Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）、３.８３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３２５.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７３９】

工程Ｃ．　中間体２９８Ｃ．　メチル　６－ヒドロキシ－１,５－ナフチリジン－２－カルボキシレートの製造

【化４３９】



中間体２９８Ｂ（１２０ｍｇ、０.３７ミリモル）のＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）およびＥｔＯＨ（７ｍＬ）中の撹拌した溶液を窒素でパージかつフラッシュさせた。この混合物にパラジウム炭素（９０ｍｇ、０.０８５ミリモル）（１０重量％ローディング、マトリックス活性化炭素支持体）を加え、該混合物を窒素で再びパージかつフラッシュさせた。該反応物を水素下（１ａｔｍ、バルーン）で撹拌した。１.５時間後、該反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（５３ｍｇ、０.２６ミリモル、収率７０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８.２５（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.１１（ｄ，Ｊ＝９.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.８４（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、６.９３（ｄ，Ｊ＝９.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.０１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２０４.９（Ｍ＋Ｈ）

【０７４０】

工程Ｄ． 実施例２９８

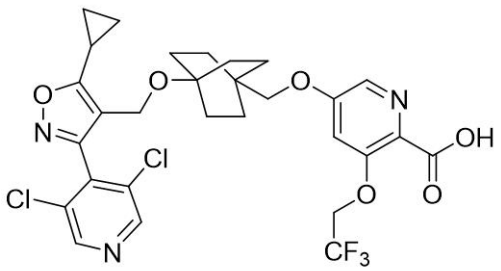
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体２９８Ｃを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８.８１（ｓ，２Ｈ）、８.３４（ｂｒｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.２１（ｓ，２Ｈ）、７.２９（ｂｒｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、４.０４（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２１（ｍ，１Ｈ）、１.６２－１.４８（ｍ，６Ｈ）、１.４３－１.３０（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝６３；ＭＳ（ＥＳＩ）５９５（Ｍ＋Ｈ）

【０７４１】

実施例３００

５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－（２,２,２－トリフルオロエトキシ）ピコリン酸

【化４４０】

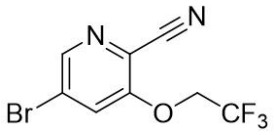


（３００）

【０７４２】

工程Ａ． 中間体３００Ａ． ５－ブロモ－３－（２,２,２－トリフルオロエトキシ）ピコリノニトリルの製造

【化４４１】

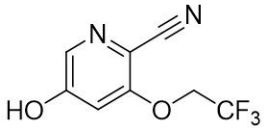


５－ブロモ－３－ニトロピコリノニトリル（０.３４ｇ、１.５ミリモル）および２,２,２－トリフルオロエタン－１－オール（１.５ｇ、１５ミリモル）の撹拌した溶液に、５ＭＮａＯＨ（水溶液）（１.５ｍＬ、７.５ミリモル）を添加した。反応混合物を６０℃で撹拌した。１０分後、該混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１ＭＨＣｌ（水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１７０ｍｇ、０.５９ミリモル、収率３９％）を明黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.３３（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.５０（ｄ，Ｊ＝１.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.４８（ｑ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８０.９（Ｍ＋Ｈ）

【０７４３】

工程Ｂ．　中間体３００Ｂ．　５－ヒドロキシ－３－（２,２,２－トリフルオロエトキシ）ピコリノニトリルの製造

【化４４２】



表記化合物は、中間体３３５Ｂの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体３００Ａを用いて製造された（１１５ｍｇ、０.５２７ミリモル、収率９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.０５（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.２７（ｓ，１Ｈ）、６.８７（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.５０（ｑ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１８.９（Ｍ＋Ｈ）

【０７４４】

工程Ｃ．　実施例３００

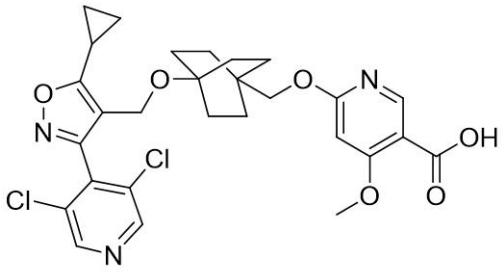
表記化合物は、中間体２７６Ｂおよび実施例２７８（工程Ｃ）の合成について記載される組み合わせ方法に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３００Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.７７（ｓ，２Ｈ）、７.９３（ｄ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.２０（ｓ，１Ｈ）、４.８０（ｑ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，２Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、３.７０（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.３１－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.５７－１.４４（ｍ，６Ｈ）、１.３９－１.２８（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.０８－１.００（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝５７；ＭＳ（ＥＳＩ）６４２（Ｍ＋Ｈ）

【０７４５】

実施例３０１

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メトキシニコチン酸

【化４４３】

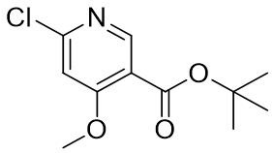


（３０１）

【０７４６】

工程Ａ．　中間体３０１Ａ．　tert－ブチル－６－クロロ－４－メトキシニコチネートの製造

【化４４４】



表記化合物は、中間体３２１Ａの合成について記載される方法に従って、出発材料として６－クロロ－４－メトキシニコチン酸を用いて製造された：（１６０ｍｇ、収率３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６８（ｓ，１Ｈ）、６.９０（ｓ，１Ｈ）、３.９６（ｓ，３Ｈ）、１.５８（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２４３.９（Ｍ＋Ｈ）

【０７４７】

工程Ｂ．　実施例３０１

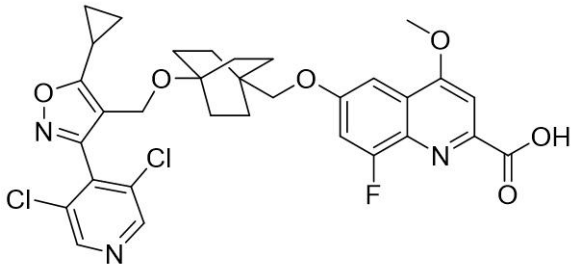
工程１：中間体２７６Ａ（８０ｍｇ、０.１９ミリモル）の無水ＴＨＦ（１ｍＬ）中溶液に、ＫＯｔＢｕ（３２ｍｇ、０.２８ミリモル）を添加した。５分間撹拌した後、中間体３０１Ａ（５５ｍｇ、０.２３ミリモル）を添加した。５分間撹拌した後、該反応物をNH_4Cl（飽和水溶液）でクエンチさせ、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～６０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、ｔ－ブチルエステルの中間体（３０ｍｇ、０.０４８ミリモル、収率２５％）を透明な液体として得た。

【０７４８】

工程２：工程１の生成物（３０ｍｇ、０.０４８ミリモル）を１,４－ジオキサン（１ｍＬ）および１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（０.４８ｍＬ、０.４８ミリモル）に溶かした。該反応物を１００℃で撹拌した。３０分後、該反応混合物を冷却し、濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、３０ｘ２００ｍｍ、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：２０分間にわたって２６－６６％Ｂとし、ついで１００％Ｂで２分間保持した；流速：４５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物：（２.７ｍｇ、収率１０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８３（ｓ，２Ｈ）、８.１３（ｓ，１Ｈ）、６.２６（ｓ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.８４（ｓ，２Ｈ）、３.７７（ｓ，３Ｈ）,２.３５－２.２８（ｍ，１Ｈ）、１.５７－１.４４（ｍ，６Ｈ）、１.３９－１.２８（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.０８－１.００（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝４２；ＭＳ（ＥＳＩ）５７４（Ｍ＋Ｈ）

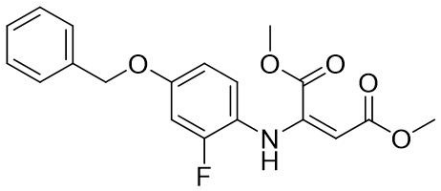
【０７４９】

実施例３０３
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－メトキシキノリン－２－カルボン酸
【化４４５】

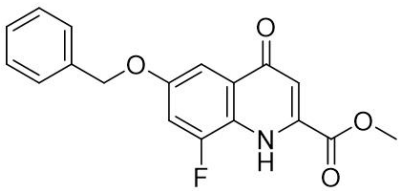


（３０３）

【０７５０】
工程Ａ．　中間体３０３Ａ．　ジメチル　２－（（４－（ベンジルオキシ）－２－フルオロフェニル）アミノ）マレエートの製造
【化４４６】



４－（ベンジルオキシ）－２－フルオロアニリン（１.５ｇ、６.９ミリモル）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中溶液に、ジメチル ブタ－２－インエジオエート（１.３ｇ、９.０ミリモル）を添加した。５分間撹拌した後、該反応物を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；３０分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝８０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.５ｇ、４.０ミリモル、収率５８％）を黄色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.４４（ｓ，１Ｈ）、７.４５－７.３１（ｍ，５Ｈ）、６.９０（ｔ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、６.７４（ｄｄ，Ｊ＝１２.２、２.６Ｈｚ，１Ｈ）、６.６９（ｄｄ，Ｊ＝８.８、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、５.４６（ｓ，１Ｈ）、５.０２（ｓ，２Ｈ）、３.８６（ｓ，１Ｈ）、３.７５（ｓ，３Ｈ）、３.７１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３６０.０（Ｍ＋Ｈ）
【０７５１】
工程Ｂ．　中間体３０３Ｂ．　メチル　６－（ベンジルオキシ）－８－フルオロ－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－２－カルボキシレートの製造
【化４４７】



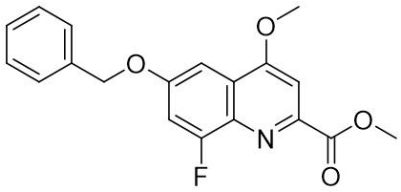
中間体３０３Ａの反応混合物（１.４ｇ、４.０ミリモル）およびジフェニルエーテル（９ｍＬ）を還流温度で撹拌した。３０分後、反応物を室温に冷却し、ヘキサン（１２０ｍＬ）で希釈し、そうするとガム状の固体が形成した。母液をデカントした。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２０ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；３０分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝８０ｍＬ／分）に付して

精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.８５ｇ、２.６ミリモル、収率６５％）をベージュ色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.２０－９.０４（ｍ，１Ｈ）、７.６２（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.４９－７.４５（ｍ，２Ｈ）、７.４２（ｔ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，２Ｈ）、７.３９－７.３４（ｍ，１Ｈ）、７.１８（ｄｄ，Ｊ＝１１.７、２.６Ｈｚ，１Ｈ）、６.９６（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、５.１７（ｓ，２Ｈ）、４.０６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３２８.１（Ｍ＋Ｈ）

【０７５２】

工程Ｃ．　中間体３０３Ｃ．　メチル　６－（ベンジルオキシ）－８－フルオロ－４－メトキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４４８】

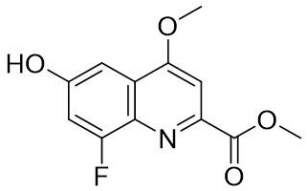


中間体３０３Ｂ（９０ｍｇ、０.２８ミリモル）のアセトニトリル（３ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ヨードメタン（０.０５１ｍＬ、０.８３ミリモル）およびK_2CO_3（１１０ｍｇ、０.８３ミリモル）を添加した。該反応物を６０℃で撹拌した。１時間後、該反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を$NaHCO_3$（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（８６ｍｇ、０.２５ミリモル、収率９２％）を明黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.６４－７.６１（ｍ，１Ｈ）、７.５１－７.４７（ｍ，２Ｈ）、７.４６－７.４１（ｍ，２Ｈ）、７.４０－７.３５（ｍ，２Ｈ）、７.２５－７.１８（ｍ，１Ｈ）、５.２３－５.１８（ｍ，２Ｈ）、４.１３（ｓ，３Ｈ）、４.０６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３４２.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７５３】

工程Ｄ．　中間体３０３Ｄ．　メチル　８－フルオロ－６－ヒドロキシ－４－メトキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４４９】



表記化合物は、中間体３２４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体３０３Ｃを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ　７.５７－７.５１（ｍ，１Ｈ）、７.２３（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.０９（ｂｒｄ，Ｊ＝１１.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.１１（ｓ，３Ｈ）、４.０１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５２.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７５４】

工程Ｅ．　実施例３０３

表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３０３Ｄを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.７８（ｓ，２Ｈ）、７.５５（ｓ，１Ｈ）

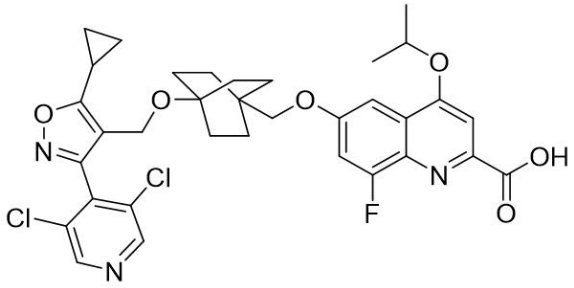
、７.３１（ｂｒｄ，Ｊ＝１１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.２０（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）、３.７１（ｓ，２Ｈ）、２.３６－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.６１－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.４２－１.３２（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２４；ＭＳ（ＥＳＩ）６４２（Ｍ＋Ｈ）

【０７５５】

実施例３０４

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボン酸

【化４５０】

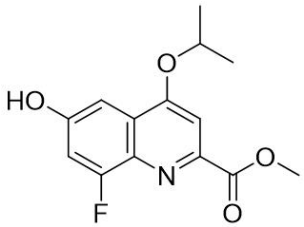


（３０４）

【０７５６】

工程Ａ．　中間体３０４Ａ．　メチル　８－フルオロ－６－ヒドロキシ－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４５１】



表記化合物は、中間体３０３Ｄの合成について記載される方法（工程ＣおよびＤ）に従って、出発材料として中間体３０３Ｂおよび２－ヨードプロパンを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１.５８－１０.１５（ｍ，１Ｈ）、７.４９（ｓ，１Ｈ）、７.３０－６.９３（ｍ，２Ｈ）、５.５８－４.８３（ｍ，１Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）、１.４２（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８０.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７５７】

工程Ｂ．　実施例３０４

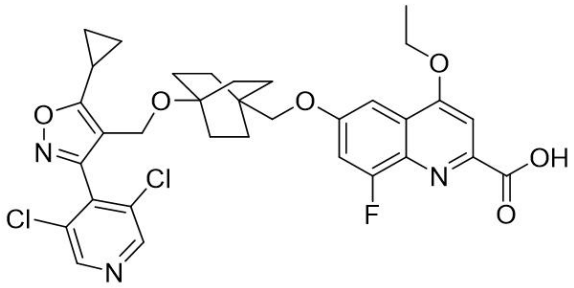
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３０４Ａを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８１（ｓ，２Ｈ）、７.５２（ｓ，１Ｈ）、７.４２－７.３０（ｍ，１Ｈ）、７.１６（ｂｒｓ，１Ｈ）、５.００（ｄｔ，Ｊ＝１１.８、５.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.６８（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.５８－１.４９（ｍ，６Ｈ）、１.４１（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）、１.３７－１.２８（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０２（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１１；ＭＳ（ＥＳＩ）６７０（Ｍ＋Ｈ）

【０７５８】

実施例３０６

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－エトキシ－８－フルオロキノリン－２－カルボン酸

【化４５２】

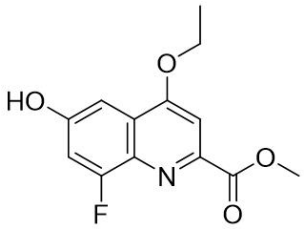


（３０６）

【０７５９】

工程Ａ．　中間体３０６Ａ．　メチル　８－フルオロ－６－ヒドロキシ－４－エトキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４５３】



表記化合物は、中間体３０３Ｄの合成について記載される方法（工程ＣおよびＤ）に従って、出発材料として中間体３０３Ｂおよびヨードエタンを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０.７５（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.４８（ｓ，１Ｈ）、７.３３－７.１１（ｍ，２Ｈ）、４.３６（ｑ，Ｊ＝６.８Ｈｚ，２Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）、１.４８（ｔ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６６.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７６０】

工程Ｂ．　実施例３０６

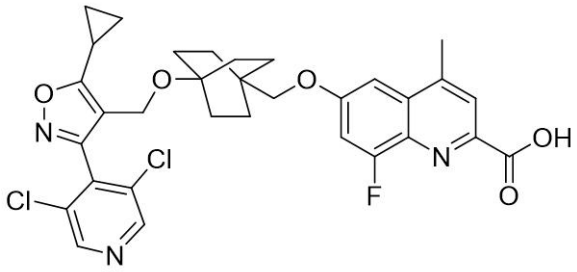
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３０６Ａを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７８（ｓ，２Ｈ）、７.５２（ｄ，Ｊ＝４.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.３３（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.２０（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.３８（ｑ，Ｊ＝６.５Ｈｚ，２Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、３.７０（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.３３－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.６３－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.４８（ｂｒｔ，Ｊ＝６.５Ｈｚ，３Ｈ）、１.４３－１.３３（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１１；ＭＳ（ＥＳＩ）６５６（Ｍ＋Ｈ）

【０７６１】

実施例３０７

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－メチルキノリン－２－カルボン酸

【化４５４】

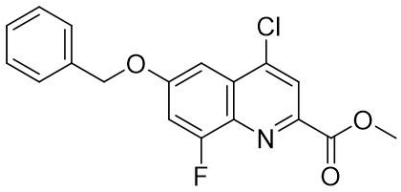


（３０７）

【０７６２】

工程Ａ．　中間体３０７Ａ．　メチル　６－（ベンジルオキシ）－４－クロロ－８－フルオロキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４５５】

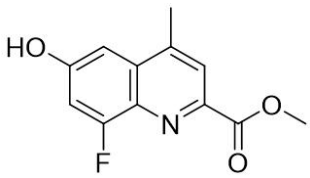


中間体３０３Ｂ（３２０ｍｇ、０.９６ミリモル）のＤＣＭ（８ｍＬ）中の撹拌した溶液に、塩化オキサリル（０.３３ｍＬ、３.９ミリモル）およびＤＭＦ（１滴）を添加した。該反応物を５５℃で撹拌した。１時間後、該混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を$NaHCO_3$（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２９０ｍｇ、０.８４ミリモル、収率８７％）を明黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）３４６.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７６３】

工程Ｂ．　中間体３０７Ｂ．　メチル　８－フルオロ－６－ヒドロキシ－４　メチルキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４５６】



表記化合物は、中間体３２４Ｃの合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、出発材料として中間体３０７Ａおよびメチルボロン酸を用いて製造された。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０.８１（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.９６（ｓ，１Ｈ）、７.２４（ｄｄ，Ｊ＝１２.１、２.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.１１（ｄ，Ｊ＝１.８Ｈｚ，１Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）、２.６３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２３６.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７６４】

工程Ｃ．　実施例３０７

表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３０７Ｂを反応させることによって製造された。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.７７（ｓ，２Ｈ）、７.９３（ｂｒｓ，１

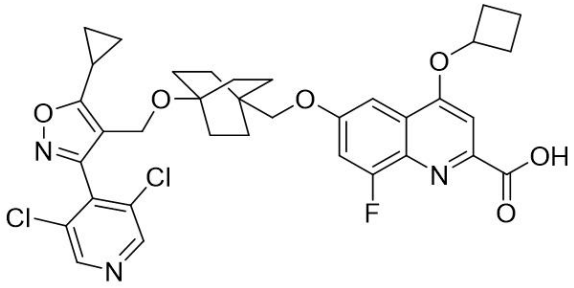
Ｈ）、７.２９（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.１４（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、３.７５（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.６５（ｓ，３Ｈ）、２.３０－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.６３－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.４３－１.３３（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２０；ＭＳ（ＥＳＩ）６２６（Ｍ＋Ｈ）

【０７６５】

実施例３０８

４－シクロブトキシ－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロキノリン－２－カルボン酸

【化４５７】

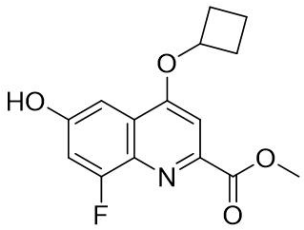


（３０８）

【０７６６】

工程Ａ．　中間体３０８Ａ．　メチル　４－シクロブトキシ－８－フルオロ－６－ヒドロキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４５８】



表記化合物は、中間体３０３Ｄの合成について記載される方法（工程ＣおよびＤ）に従って、出発材料として中間体３０３Ｂおよびブロモシクロブタンを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.３２（ｓ，１Ｈ）、７.２５－７.１９（ｍ，２Ｈ）、５.１２－５.０３（ｍ，１Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）、２.６２－２.５２（ｍ，２Ｈ）、２.２７－２.１３（ｍ，２Ｈ）、１.９６－１.６７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２９２.１（Ｍ＋Ｈ）

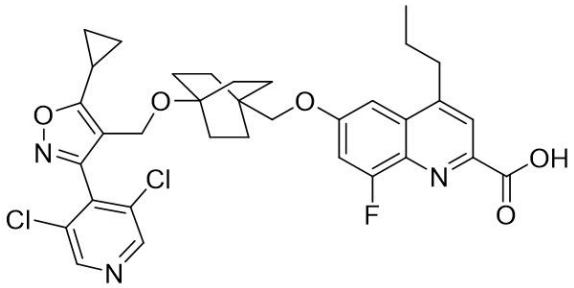
【０７６７】

工程Ｂ．　実施例３０８

表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３０８Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７７（ｓ，２Ｈ）、７.３５（ｓ，１Ｈ）、７.３０（ｂｒｄ，Ｊ＝１１.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.２０（ｂｒｓ，１Ｈ）、５.０５（ｂｒｔ，Ｊ＝６.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、３.７１（ｓ，２Ｈ）、２.６０－２.５２（ｍ，２Ｈ）、２.３２－２.１７（ｍ，３Ｈ）、１.８８（ｑ，Ｊ＝９.９Ｈｚ，１Ｈ）、１.８１－１.７１（ｍ，１Ｈ）、１.６０－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.４２－１.３４（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１２；ＭＳ（ＥＳＩ）６８２（Ｍ＋Ｈ）

【０７６８】

実施例３０９
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－プロピルキノリン－２－カルボン酸
【化４５９】



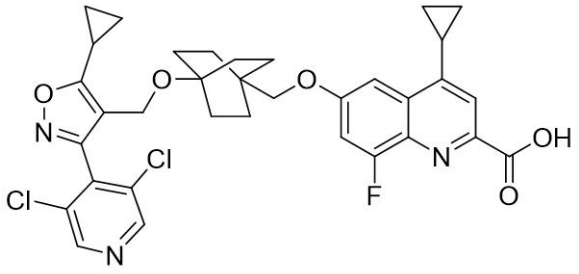
（３０９）

【０７６９】
工程Ａ．　中間体３０９Ａ．　メチル　８－フルオロ－６－ヒドロキシ－４－プロピルキノリン－２－カルボキシレートの製造
【化４６０】



表記化合物は、中間体３２４Ｃの合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、出発材料として中間体３０７Ａおよびプロピルボロン酸を用いて製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.１５－７.９５（ｍ，１Ｈ）、７.２２－７.０９（ｍ，２Ｈ）、４.０５（ｓ，３Ｈ）、３.０７－２.９５（ｍ，２Ｈ）、１.８６－１.７５（ｍ，２Ｈ）、１.０６（ｔ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６４.０（Ｍ＋Ｈ）
【０７７０】
工程Ｂ．　実施例３０９
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３０９Ａを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７７（ｓ，２Ｈ）、７.９２（ｓ，１Ｈ）、７.３１（ｂｒｄ，Ｊ＝１０.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.１８（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.７５（ｓ，２Ｈ）、３.０３（ｂｒｔ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，２Ｈ）、２.３１－２.１８（ｍ，１Ｈ）、１.８０－１.６７（ｍ，２Ｈ）、１.６４－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.４４－１.３３（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０１（ｍ，２Ｈ）、０.９５（ｔ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，３Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１３；ＭＳ（ＥＳＩ）６５４（Ｍ＋Ｈ）
【０７７１】
実施例３１１
４－シクロプロピル－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロキノリン－２－カルボン酸

【化４６１】

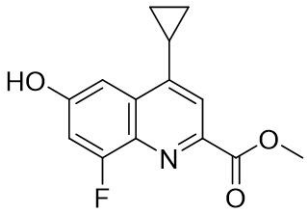


（３１１）

【０７７２】

工程Ａ．　中間体３１１Ａ．　メチル　４－シクロプロピル－８－フルオロ－６－ヒドロキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４６２】



表記化合物は、中間体３２４Ｃの合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、出発材料として中間体３０７Ａおよびシクロプロピルボロン酸を用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　7.92（ｓ，１Ｈ）、7.66（ｓ，１Ｈ）、7.44（ｄ，Ｊ＝2.0Ｈｚ，１Ｈ）、7.25（ｄｄ，Ｊ＝１2.0、6.3、2.4Ｈｚ，２Ｈ）、7.17（ｄ，Ｊ＝2.2Ｈｚ，１Ｈ）、3.92（ｄ，Ｊ＝4.8Ｈｚ，６Ｈ）、3.07－2.91（ｍ，２Ｈ）、1.71（ｄ，Ｊ＝7.7Ｈｚ，２Ｈ）、1.16（ｄｄ，Ｊ＝8.4、2.0Ｈｚ，２Ｈ）、0.98（ｔ，Ｊ＝7.4Ｈｚ，２Ｈ）、0.86（ｄｄ，Ｊ＝5.3、1.8Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６２.1（Ｍ＋Ｈ）

【０７７３】

工程Ｂ．　実施例３１１

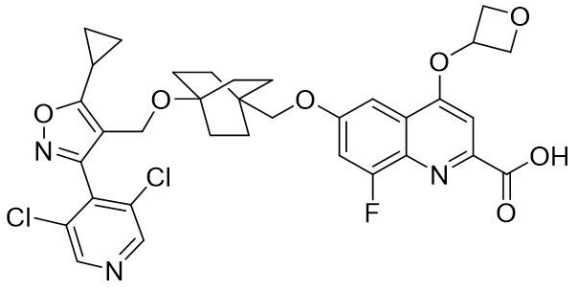
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３１１Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　8.81（ｓ，２Ｈ）、7.63（ｓ，１Ｈ）、7.45（ｓ，１Ｈ）、7.34（ｂｒｄ，Ｊ＝１１.6Ｈｚ，１Ｈ）、4.22（ｓ，２Ｈ）、3.76（ｓ，２Ｈ）、2.59－2.50（ｍ，１Ｈ）、2.37－2.22（ｍ，１Ｈ）、1.63－1.50（ｍ，６Ｈ）、1.44－1.31（ｍ，６Ｈ）、1.22－1.11（ｍ，４Ｈ）、1.10－1.03（ｍ，２Ｈ）、0.89－0.81（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝９；ＭＳ（ＥＳＩ）６５３（Ｍ＋Ｈ）

【０７７４】

実施例３１２

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－（オキセタン－３－イルオキシ）キノリン－２－カルボン酸

【化４６３】

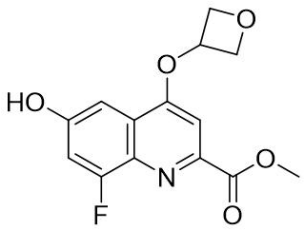


（３１２）

【０７７５】

工程Ａ．　中間体３１２Ａ．　メチル　８－フルオロ－６－ヒドロキシ－４－（オキセタン－３－イルオキシ）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４６４】



表記化合物は、中間体３０３Ｄの合成について記載される方法（工程ＣおよびＤ）に従って、出発材料として中間体３０３Ｂおよび３－ヨードオキセタンを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１.２５－１０.３３（ｍ，１Ｈ）、７.３１（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.２６（ｄｄ，Ｊ＝１２.１、２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.１２（ｓ，１Ｈ）、５.６８（ｔ，Ｊ＝５.１Ｈｚ，１Ｈ）、５.０６（ｔ，Ｊ＝６.７Ｈｚ，２Ｈ）、４.６８（ｄｄ，Ｊ＝７.７、４.７Ｈｚ，２Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２９４.１（Ｍ＋Ｈ）

【０７７６】

工程Ｂ．　実施例３１２

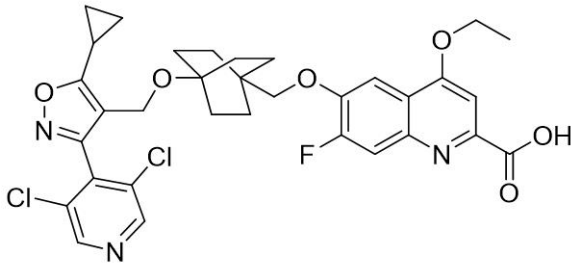
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３１２Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、７.３７（ｂｒｄ，Ｊ＝１１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.３０（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.１３（ｓ，１Ｈ）、５.６８－５.６０（ｍ，１Ｈ）、５.０４（ｂｒｔ，Ｊ＝６.６Ｈｚ，２Ｈ）、４.８２－４.６８（ｍ，２Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.７４（ｓ，２Ｈ）、２.５９－２.５０（ｍ，１Ｈ）、２.３７－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.６３－１.５０（ｍ，６Ｈ）、１.４４－１.３１（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.１１（ｍ，４Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４７；ＭＳ（ＥＳＩ）６８５（Ｍ＋Ｈ）

【０７７７】

実施例３１３

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－エトキシ－７－フルオロキノリン－２－カルボン酸

【化４６５】

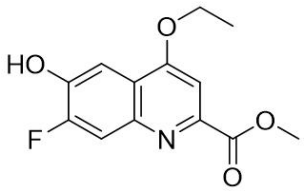


（３１３）

【０７７８】

工程Ａ．　中間体３１３Ａ．　メチル　４－エトキシ－７－フルオロ－６－ヒドロキシ－キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４６６】



表記化合物は、中間体３０３Ｄの合成について記載される方法（工程ＣおよびＤ）に従って、出発材料として４－アミノ－２－フルオロフェノールおよびヨードエタンを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.９８－７.８８（ｍ，１Ｈ）、７.７５（ｄ，Ｊ＝９.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.５１（ｓ，１Ｈ）、４.５４（ｑ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、４.３５（ｑ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.６４－１.５５（ｍ，３Ｈ）、１.４８（ｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８０.１（Ｍ＋Ｈ）

【０７７９】

工程Ｂ．　実施例３１３

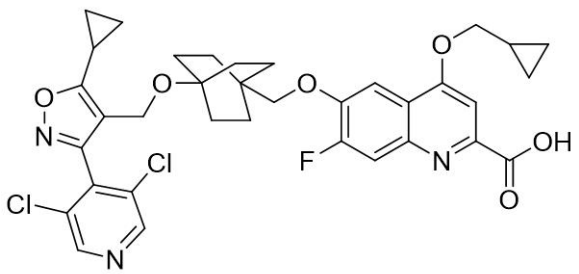
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３１３Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　８.８０（ｓ，２Ｈ）、７.８０（ｂｒｄ，Ｊ＝１２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.５２－７.３７（ｍ，２Ｈ）、４.３４（ｑ，Ｊ＝６.７Ｈｚ，２Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.７５（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２４（ｍ，１Ｈ）、１.６０－１.５１（ｍ，６Ｈ）、１.４６（ｂｒｔ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，３Ｈ）、１.３９－１.３１（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.０２（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　$ＥＣ_{５０}$（ｎＭ）＝４８；ＭＳ（ＥＳＩ）６５７（Ｍ＋Ｈ）

【０７８０】

実施例３１４

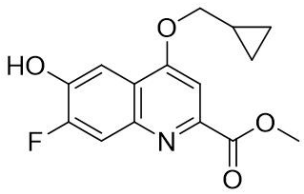
６－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（シクロプロピルメトキシ）－７－フルオロキノリン－２－カルボン酸

【化４６７】

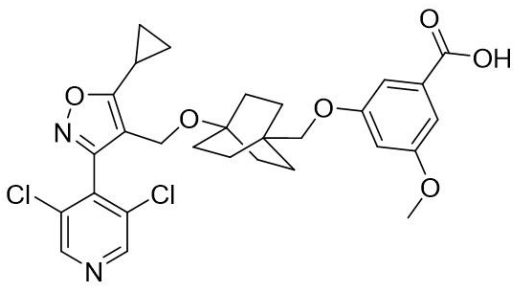


（３１４）

【０７８１】
工程Ａ．　中間体３１４Ａ．　メチル　４－（シクロプロピルメトキシ）－７－フルオロ－６－ヒドロキシ－キノリン－２－カルボキシレートの製造
【化４６８】



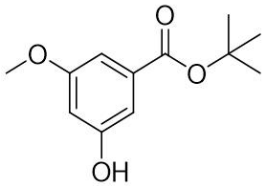
表記化合物は、中間体３０３Ｄの合成について記載される方法（工程ＣおよびＤ）に従って、出発材料として４－アミノ－２－フルオロフェノールおよび（ブロモメチル）シクロプロパンを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.９８－７.８７（ｍ，１Ｈ）、７.８０（ｄ，Ｊ＝９.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.４８（ｓ，１Ｈ）、４.５３（ｑ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、４.１２（ｄ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.４７（ｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）、１.４４－１.３５（ｍ，１Ｈ）、０.７８－０.６８（ｍ，２Ｈ）、０.５２－０.４２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３０６.１（Ｍ＋Ｈ）
【０７８２】
工程Ｂ．　実施例３１４
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３１４Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８１（ｓ，２Ｈ）、７.８５（ｄ，Ｊ＝１１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.５３－７.４７（ｍ，２Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、４.１９（ｂｒｄ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、３.７９（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２５（ｍ，１Ｈ）、１.６２－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.４１－１.３２（ｍ，７Ｈ）、１.１９－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０４（ｍ，２Ｈ）、０.６７－０.６０（ｍ，２Ｈ）、０.４６－０.４０（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝６７；ＭＳ（ＥＳＩ）６８３（Ｍ＋Ｈ）
【０７８３】
実施例３２１
３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－メトキシ安息香酸
【化４６９】



（３２１）

工程Ａ．　中間体３２１Ａ．　tert－ブチル　３－ヒドロキシ－５－メトキシベンゾエートの製造

【化４７０】



３－ヒドロキシ－５－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、０.４８ミリモル）のＴＨＦ（３ｍＬ）およびｔ－ブタノール（０.３０ｍＬ、３.１ミリモル）中溶液に、tert－ブチル （Ｅ）－Ｎ,Ｎ’－ジイソプロピルカルバミデート（１９０ｍｇ、０.９５ミリモル）を滴下して加えた。該反応物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をH_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～８０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４０ｍｇ、０.１８ミリモル、収率３８％）を透明な液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.２０（ｄｄ，Ｊ＝２.３、１.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.１０（ｄｄ，Ｊ＝２.４、１.３Ｈｚ，１Ｈ）、６.６２（ｔ，Ｊ＝２.３Ｈｚ，１Ｈ）、６.３６（ｓ，１Ｈ）、３.８０（ｓ，３Ｈ）、１.５８（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２５.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７８４】

工程Ｂ． 実施例３２１

工程１：中間体２７６Ａ（１８ｍｇ、０.０４３ミリモル）、中間体３２１Ａ（１１ｍｇ、０.０４７ミリモル）、Ph_3P（１７ｍｇ、０.０６４ミリモル）およびジイソプロピル（Ｅ）－ジアゼン－１,２－ジカルボキシレート（０.０１３ｍＬ、０.０６４ミリモル）をＴＨＦ（０.５ｍＬ）に溶かした。該混合物を密封したバイアル中にて１００℃で撹拌した。１時間後、反応物を室温に冷却し、ＤＣＭで希釈し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製し、ｔ－ブチルエステル（１５ｍｇ、０.０２４ミリモル、収率５６％）を透明な液体として得た。

【０７８５】

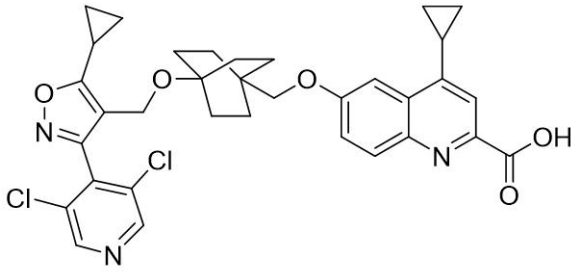
工程２：上記した工程１からのｔ－ブチルエステル（１５ｍｇ、０.０２４ミリモル）を、１,４－ジオキサン（１ｍＬ）および１Ｍ ＨＣｌ（水溶液）（０.２４ｍＬ、０.２４ミリモル）に溶かした。該反応物を１００℃で撹拌した。１時間後、該反応混合物を冷却し、濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ Ｃ１８、３０ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５ アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５ アセトニトリル：水＋１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：２０分間にわたって２６－６６％Ｂとし、次に１００％Ｂで２分間保持した；流速：４５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２.５ｍｇ、収率２０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ８.８２（ｓ，２Ｈ）、７.００（ｂｒｄ，Ｊ＝１７.１Ｈｚ，２Ｈ）、６.５６（ｓ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、３.７４（ｓ，２Ｈ）、３.５３（ｂｒｄ，Ｊ＝１１.３Ｈｚ，３Ｈ）、２.４１－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.６０－１.４４（ｍ，６Ｈ）、１.４０－１.２８（ｍ，６Ｈ）、１.２１－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０１（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ EC_{50}（ｎＭ）＝７；ＭＳ（ＥＳＩ）５７３.２（Ｍ＋Ｈ）

【０７８６】

実施例３２４

４－シクロプロピル－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸

【化４７１】

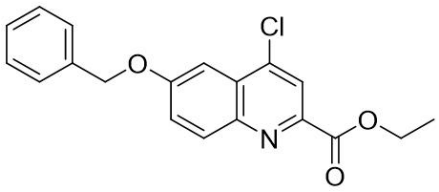


（３２４）

【０７８７】

工程Ａ．　中間体３２４Ａ．　エチル　６－（ベンジルオキシ）－４－クロロキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４７２】

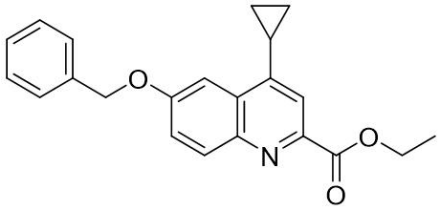


エチル　６－（ベンジルオキシ）－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－２－カルボキシレート（１００ｍｇ、０.３１ミリモル）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、塩化オキサリル（０.６２ｍＬ、１.２ミリモル）およびＤＭＦ（１滴）を添加した。該反応物を５５℃で１時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を$NaHCO_3$（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（９３ｍｇ、０.２７ミリモル、収率８８％）を明黄色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２９－８.２０（ｍ，２Ｈ）、７.６１－７.４９（ｍ，４Ｈ）、７.４８－７.４１（ｍ，２Ｈ）、７.４１－７.３５（ｍ，１Ｈ）、５.２５（ｓ，２Ｈ）、４.５６（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.５０（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３４２.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７８８】

工程Ｂ．　中間体３２４Ｂ．　エチル　６－（ベンジルオキシ）－４－シクロプロピルキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４７３】



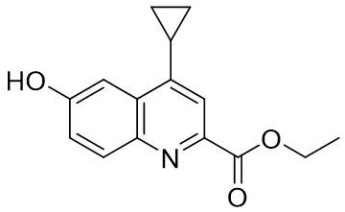
中間体３２４Ａ（４５ｍｇ、０.１３ミリモル）の１,４－ジオキサン（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、シクロプロピルボロン酸（２８ｍｇ、０.３３ミリモル）およびK_2CO_3（６４ｍｇ、０.４６ミリモル）を添加した。該混合物をN_2で５分間にわたって脱気処理に付し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2アダクツ（９.６ｍｇ、０.０１３ミリモル）を添加し、該反応物を１００℃で撹拌した。３時間後、該反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をH_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃

縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２０ｍｇ、０.０５８ミリモル、収率４４％）を透明な液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２５（ｄ，Ｊ＝９.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.８５（ｓ，１Ｈ）、７.６８（ｄ，Ｊ＝２.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.５７－７.５０（ｍ，３Ｈ）、７.４５（ｔ，Ｊ＝７.４Ｈｚ，２Ｈ）、７.４２－７.３５（ｍ，１Ｈ）、５.２８（ｓ，２Ｈ）、４.５６（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、２.３９－２.２７（ｍ，１Ｈ）、１.５０（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）、１.２５－１.１４（ｍ，２Ｈ）、０.９６－０.８６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３４８.０（Ｍ＋Ｈ）

【０７８９】

工程Ｃ．　中間体３２４Ｃ．　エチル　４－シクロプロピル－６－ヒドロキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４７４】



中間体３２４Ｂ（６３ｍｇ、０.１８ミリモル）のＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中の撹拌した溶液をN_2で脱気処理に付した。この混合物にパラジウム炭素（２９ｍｇ、０.００２７ミリモル）（１０重量％ローディング、マトリックス活性化炭素支持体）を添加した。該反応物をH_2（１ａｔｍ、バルーン）下で４時間撹拌した。シクロプロピルおよびｎ－プロピルの生成物の混合物が観察された。該反応混合物を濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２５ｍｇ、０.０９７ミリモル、収率５４％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.８８－８.４２（ｍ，１Ｈ）、８.１１（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.８２（ｓ，１Ｈ）、７.７０（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.３８（ｄｄ，Ｊ＝９.２、２.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.５０（ｑ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、２.４６－２.２１（ｍ，１Ｈ）、１.４１（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）、１.２０－１.０９（ｍ，２Ｈ）、０.９７－０.８２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０７９０】

工程Ｄ．　実施例３２４

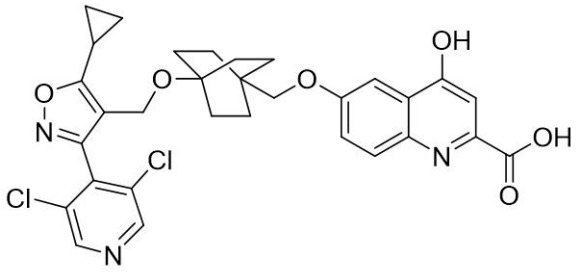
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３２４Ｃを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.７９（ｓ，２Ｈ）、８.０５（ｂｒｄ，Ｊ＝７.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.６２（ｂｒｄ，Ｊ＝１０.３Ｈｚ，２Ｈ）、７.４７（ｂｒｄ，Ｊ＝８.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.７８（ｓ，２Ｈ）、２.３６－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.５９（ｂｒｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，６Ｈ）、１.３９（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.２９－１.１２（ｍ，５Ｈ）、１.０８（ｂｒｓ，２Ｈ）、０.８５（ｂｒｄ，Ｊ＝３.６Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２２；ＭＳ（ＥＳＩ）６３４.２（Ｍ＋Ｈ）

【０７９１】

実施例３２７

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－ヒドロキシキノリン－２－カルボン酸

【化４７５】

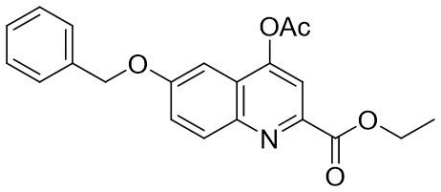


（３２７）

【０７９２】

工程Ａ．　中間体３２７Ａ．　エチル　４－アセトキシ－６－（ベンジルオキシ）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４７６】

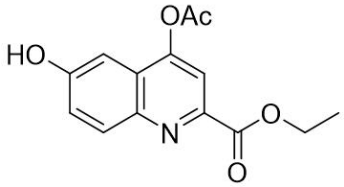


エチル　６－（ベンジルオキシ）－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－２－カルボキシレート（８０ｍｇ、０.２５ミリモル）のアセトニトリル（３ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ヒューニッヒ塩基（０.０８６ｍＬ、０.５０ミリモル）およびアセチルクロリド（０.０２１ｍＬ、０.３０ミリモル）を添加した。該反応物を室温で３時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を$NaHCO_3$（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（９０ｍｇ、０.２７ミリモル、収率１００％）を明黄色の固体として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２４（ｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.０２（ｓ，１Ｈ）、７.５９－７.３４（ｍ，６Ｈ）、７.２２（ｄ，Ｊ＝２.９Ｈｚ，１Ｈ）、５.２１（ｓ，２Ｈ）、４.５４（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、２.４７（ｓ，３Ｈ）、１.４７（ｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３６６.１（Ｍ＋Ｈ）

【０７９３】

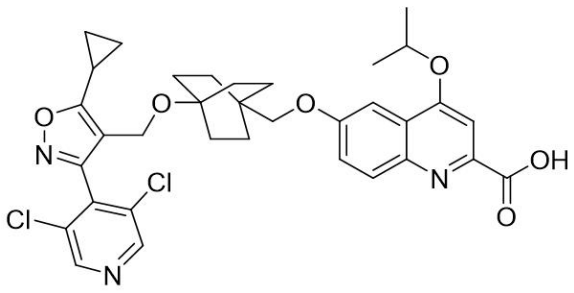
工程Ｂ．　中間体３２７Ｂ．　エチル　４－アセトキシ－６－ヒドロキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４７７】



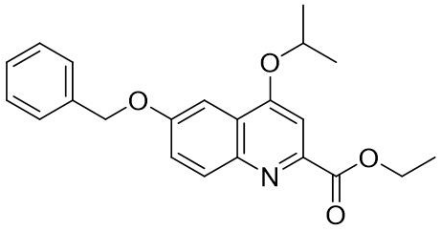
表記化合物は、中間体３２４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体３２７Ａを用いて製造された：（５４ｍｇ、０.１９６ミリモル、収率９０％）。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.６９（ｂｒｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，１Ｈ）、８.０４（ｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.００（ｓ，１Ｈ）、７.４２（ｄｄ，Ｊ＝９.２、２.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.２８（ｄ，Ｊ＝２.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.４６（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、２.３８（ｓ，３Ｈ）、１.３５（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（

ＥＳＩ）２７６.１（Ｍ＋Ｈ）
【０７９４】
工程Ｃ．　実施例３２７
　表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３２７Ｂを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、７.９６（ｂｒｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.４９－７.３３（ｍ，３Ｈ）、４.２６（ｓ，２Ｈ）、３.２４（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２６（ｍ，１Ｈ）、１.７７－１.５８（ｍ，６Ｈ）、１.５３－１.３９（ｍ，６Ｈ）、１.２１－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１０（ｂｒｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１７０；ＭＳ（ＥＳＩ）６１０.３（Ｍ＋Ｈ）
【０７９５】
実施例３２８
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボン酸
【化４７８】



（３２８）

【０７９６】
工程Ａ．　中間体３２８Ａ．　エチル　６－（ベンジルオキシ）－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボキシレートの製造
【化４７９】



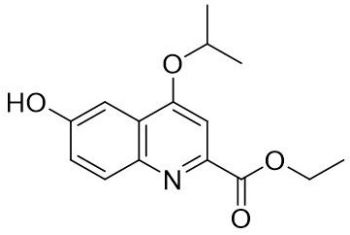
　エチル　６－（ベンジルオキシ）－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－２－カルボキシレート（８０ｍｇ、０.２５ミリモル）のアセトニトリル（３ｍＬ）中の撹拌した溶液に、２－ヨードプロパン（１２６ｍｇ、０.７４ミリモル）およびK_2CO_3（１０３ｍｇ、０.７４ミリモル）を添加した。該反応物を６０℃で３時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を$NaHCO_3$（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（５６ｍｇ、０.１５ミリモル、収率６２％）を明黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.１３（ｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.５６（ｄ，Ｊ＝２.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.５４（ｓ，１Ｈ）、７.５２－７.４８（ｍ，２Ｈ）、７.４７－７.３９（ｍ，３Ｈ）、７.３８－７.３２（ｍ，１Ｈ）、５.２１（ｓ，２Ｈ）、４.９４（ｓｐｔ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，１Ｈ）、

４.５４（ｑ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.５６－１.４５（ｍ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３６６.２（Ｍ＋Ｈ）

【０７９７】

工程Ｂ．　中間体３２８Ｂ．　エチル　６－ヒドロキシ－４－イソプロポキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４８０】



表記化合物は、中間体３２４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体３２８Ａを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６８－８.１９（ｍ，１Ｈ）、７.９９（ｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.５４（ｄ，Ｊ＝２.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.５０（ｓ，１Ｈ）、７.３１（ｄｄ，Ｊ＝９.２、２.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.９１（ｓｐｔ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，１Ｈ）、４.４７（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.４６（ｄ，Ｊ＝６.２Ｈｚ，６Ｈ）、１.３８（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２７６.２（Ｍ＋Ｈ）

【０７９８】

工程Ｃ．　実施例３２８

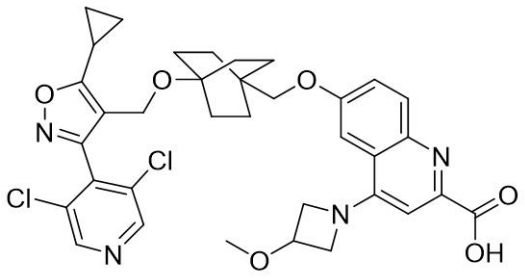
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３２８Ｂを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　８.８１（ｓ，２Ｈ）、８.００（ｄ，Ｊ＝９.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.５０（ｓ，１Ｈ）、７.４６（ｄｄ，Ｊ＝９.２、２.７Ｈｚ，１Ｈ）、７.３８（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、５.１４－４.９８（ｍ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.７２（ｓ，２Ｈ）、２.３７－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.６９－１.５４（ｍ，６Ｈ）、１.４５（ｄ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，６Ｈ）、１.４４－１.３６（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１３－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　$ＥＣ_{５０}$（ｎＭ）＝１５；ＭＳ（ＥＳＩ）６５２.３（Ｍ＋Ｈ）

【０７９９】

実施例３２９

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－２－カルボン酸

【化４８１】

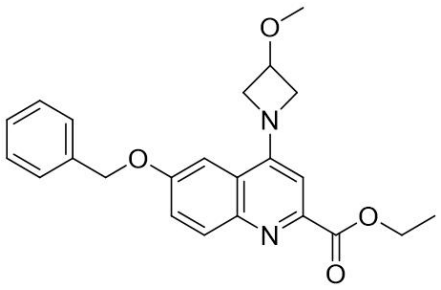


（３２９）

【０８００】

工程Ａ．　中間体３２９Ａ．　エチル　６－（ベンジルオキシ）－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４８２】

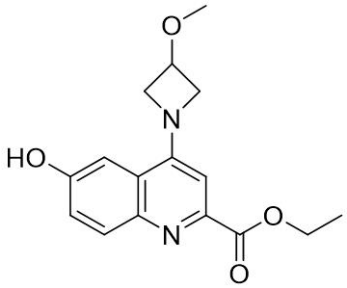


中間体３２４Ａ（４０ｍｇ、０.１２ミリモル）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、３－メトキシアゼチジン（１００ｍｇ、１.２ミリモル）およびヒューニッヒ塩基（０.３１ｍＬ、１.８ミリモル）を添加した。該反応物を１００℃で３０時間撹拌した。該反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を$NaHCO_3$（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２７ｍｇ、０.０６９ミリモル、収率５９％）を透明な液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.１３（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.５２－７.４６（ｍ，２Ｈ）、７.４６－７.４０（ｍ，３Ｈ）、７.４０－７.３３（ｍ，１Ｈ）、７.２１（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.０５（ｓ，１Ｈ）、５.２１（ｓ，２Ｈ）、４.５３（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、４.４８－４.４２（ｍ，２Ｈ）、４.４１－４.３１（ｍ，１Ｈ）、４.１４（ｄｄ，Ｊ＝８.８、３.９Ｈｚ，２Ｈ）、３.３８（ｓ，３Ｈ）、１.４９（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３９３.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８０１】

工程Ｂ． 中間体３２９Ｂ． エチル ６－ヒドロキシ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４８３】



表記化合物は、中間体３２４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体３２９Ａを用いて製造された（１６ｍｇ、０.０５３ミリモル、収率７７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.８７（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.２９（ｄ，Ｊ＝２.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.２３（ｄｄ，Ｊ＝９.２、２.６Ｈｚ，１Ｈ）、６.８５（ｓ，１Ｈ）、４.４４（ｄｄ，Ｊ＝８.８、６.６Ｈｚ，２Ｈ）、４.３８（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、４.３１－４.２２（ｍ，１Ｈ）、４.１８－４.０５（ｍ，２Ｈ）、３.２９（ｓ，３Ｈ）、１.２９（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３０３.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８０２】

工程Ｃ． 実施例３２９

表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３２９Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ

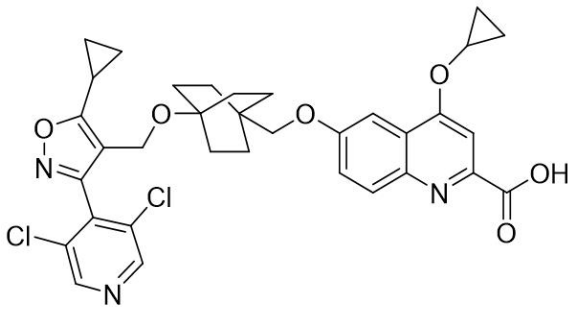
ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　8.８２（ｄ，Ｊ＝1.５Ｈｚ，２Ｈ）、8.１６（ｂｒｄ，Ｊ＝9.３Ｈｚ，１Ｈ）、7.５９（ｂｒｄ，Ｊ＝9.０Ｈｚ，１Ｈ）、7.３２（ｂｒｓ，１Ｈ）、6.８０（ｓ，１Ｈ）、4.４６（ｂｒｓ，１Ｈ）、4.２３（ｓ，２Ｈ）、3.８３－3.５０（ｍ，７Ｈ）、3.４１－3.２８（ｍ，２Ｈ）、2.３５－2.２４（ｍ，１Ｈ）、1.５４（ｂｒｄ，Ｊ＝8.１Ｈｚ，６Ｈ）、1.３５（ｂｒｓ，６Ｈ）、1.２０－1.１２（ｍ，２Ｈ）、1.０８（ｂｒｓ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１４００；ＭＳ（ＥＳＩ）６７９.３（Ｍ＋Ｈ）

【０８０３】

実施例３３１

４－シクロプロポキシ－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［2.2.2］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸

【化４８４】

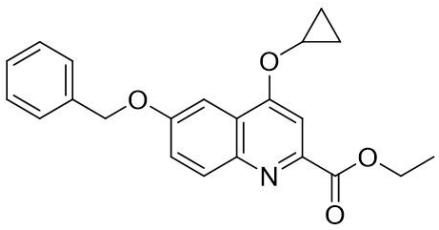


（３３１）

【０８０４】

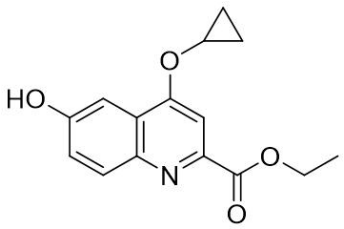
工程Ａ．　中間体３３１Ａ．　エチル　６－（ベンジルオキシ）－４－シクロプロポキシキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４８５】



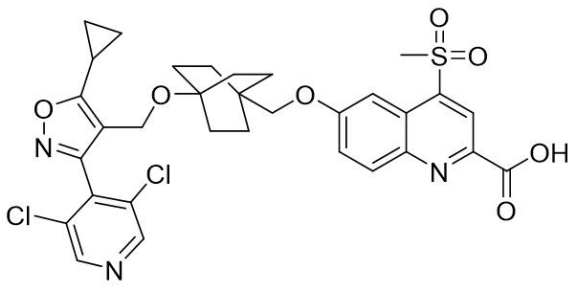
Ｐｄ$_2$ｄｂａ$_3$（6.７ｍｇ、７.３マイクロモル）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（４８ｍｇ、0.１５ミリモル）および2,2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1,1’－ビナフチル（１４ｍｇ、0.０２２ミリモル）のトルエン（１ｍＬ）中混合物を、Ｎ$_2$で５分間脱気処理に付した。中間体３２４Ａ（２５ｍｇ、0.０７３ミリモル）およびシクロプロパノール（８.５ｍｇ、0.１５ミリモル）を加え、該反応物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過して濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（フェノメネックス・ルナ・アキシア５マイクロ　Ｃ１８　３０ｘ１００ｍｍカラム；２２０ｎｍでの検出；流速＝４０ｍＬ／分；１２分間にわたる０％Ｂ～１００％Ｂの連続的勾配＋１００％Ｂでの３分間保持、ここでＡ＝９０：１０：0.１　Ｈ$_2$Ｏ：ＭｅＯＨ：ＴＦＡおよびＢ＝９０：１０：0.１　ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ：ＴＦＡ）に付して精製し、表記化合物（１２ｍｇ、0.０３３ミリモル、収率４５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　8.４１（ｂｒｄ，Ｊ＝9.１Ｈｚ，１Ｈ）、8.０２（ｓ，１Ｈ）、7.６５（ｂｒｄｄ，Ｊ＝8.９、2.１Ｈｚ，１Ｈ）、7.５３（ｄ，Ｊ＝2.５Ｈｚ，１Ｈ）、7.５２－7.４８（ｍ，２Ｈ）、7.４５（ｔ，Ｊ＝7.３Ｈｚ，２Ｈ）、7.４３－7.３８（ｍ，１Ｈ）、5.２４（ｓ，２Ｈ）、4.５９（ｑ，Ｊ＝7.０Ｈｚ，２Ｈ）、4.２２（ｔｔ，Ｊ＝5.９、2.９Ｈｚ，１Ｈ）、1.５１（ｔ，Ｊ＝7.０Ｈｚ，３Ｈ）、1.１８－1.００（ｍ，４Ｈ）

；ＭＳ（ＥＳＩ）３６４.１（Ｍ＋Ｈ）
【０８０５】
工程Ｂ．　中間体３３１Ｂ．　エチル　４－シクロプロポキシ－６－ヒドロキシキノリン－２－カルボキシレートの製造
【化４８６】



10

表記化合物は、中間体３２４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体３３１Ａを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.０６（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.８９（ｓ，１Ｈ）、７.４６（ｄ，Ｊ＝２.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.３５（ｄｄ，Ｊ＝９.１、２.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.５２（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、４.０６（ｔｔ，Ｊ＝５.９、３.０Ｈｚ，１Ｈ）、１.４３（ｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）、１.０５－０.８５（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２７４.１（Ｍ＋Ｈ）
【０８０６】
工程Ｃ．　実施例３３１
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３３１Ｂを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７５（ｓ，２Ｈ）、８.０５（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.８２（ｓ，１Ｈ）、７.４５（ｂｒｄ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.２８（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.８３－３.７２（ｍ，１Ｈ）、３.６０（ｓ，２Ｈ）、２.２５（ｂｒｓ，１Ｈ）、１.５４（ｂｒｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，６Ｈ）、１.３６（ｂｒｄ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，６Ｈ）、１.１５（ｂｒｄ，Ｊ＝５.７Ｈｚ，２Ｈ）、１.０５（ｂｒｓ，２Ｈ）、０.９６（ｂｒｄ，Ｊ＝５.６Ｈｚ，２Ｈ）、０.８６（ｂｒｓ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２３；ＭＳ（ＥＳＩ）６５０.２（Ｍ＋Ｈ）
【０８０７】
実施例３３２
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（メチルスルホニル）キノリン－２－カルボン酸
【化４８７】



（３３２）

【０８０８】
工程Ａ．　中間体３３２Ａ．　メチル　６－（ベンジルオキシ）－４－（メチルチオ）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４８８】



【０８０９】

工程１：中間体３２４Ａ（３５ｍｇ、０.１０ミリモル）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ナトリウムチオメトキシド（１４ｍｇ、０.２１ミリモル）を加えた。該反応物を６０℃で１６時間撹拌した。さらなる量のナトリウムチオメトキシド（７０ｍｇ、１.１ミリモル）を添加し、該反応物を６０℃で２日間撹拌した。該反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮し、その酸を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）３２６.１（Ｍ＋Ｈ）

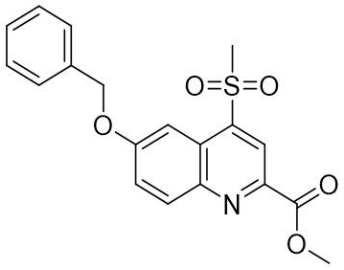
【０８１０】

工程２：上記した工程１の生成物をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶かし、それにK_2CO_3（３８ｍｇ、０.２８ミリモル）およびヨウ化メチル（０.１４ｍＬ、０.２８ミリモル）を添加した。該混合物を室温で１４時間撹拌した。反応混合物をブラインとＥｔＯＡｃとの間に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して表記化合物（４４ｍｇ、０.１３ミリモル、収率１００％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.１９（ｄ，Ｊ＝９.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.９４（ｓ，１Ｈ）、７.５５－７.４８（ｍ，３Ｈ）、７.４７－７.４２（ｍ，３Ｈ）、７.４１－７.３５（ｍ，１Ｈ）、５.２４（ｓ，２Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）、２.７１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３４０.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８１１】

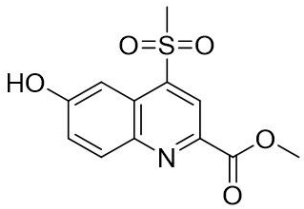
工程Ｂ．　中間体３３２Ｂ．　メチル　６－（ベンジルオキシ）－４－（メチルスルホニル）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４８９】

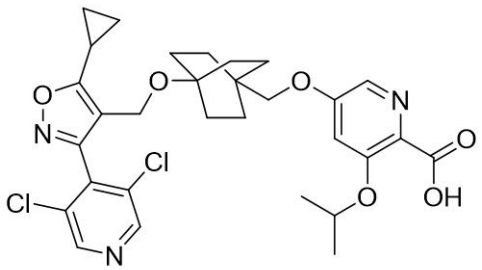


中間体３３２Ａ（４２ｍｇ、０.１２ミリモル）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ｍＣＰＢＡ（１４０ｍｇ、０.６２ミリモル）を添加した。該反応物を室温で４時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を$NaHCO_3$（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３５ｍｇ、０.０９４ミリモル、収率７６％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.７６（ｓ，１Ｈ）、８.３５（ｄ，Ｊ＝９.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.０３（ｄ，Ｊ＝２.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.６４（ｄｄ，Ｊ＝９.４、２.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.５５－７.４７（ｍ，２Ｈ）、７.４６－７.３８（ｍ，２Ｈ）、７.３８－７.３１（ｍ，１Ｈ）、５.３４（ｓ，２Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）、２.９７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３７２.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８１２】
工程Ｃ．　中間体３３２Ｃ．　メチル　６－ヒドロキシ－４－（メチルスルホニル）キノリン－２－カルボキシレートの製造
【化４９０】

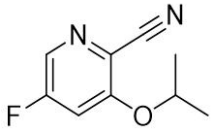


表記化合物は、中間体３２４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体３３２Ａを用いて製造された：（１２ｍｇ、０.０４３ミリモル、収率４５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.７５（ｓ，１Ｈ）、８.３２（ｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.９０（ｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.６０－７.４９（ｍ，１Ｈ）、７.２８（ｄ，Ｊ＝０.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）、３.２４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８２.０（Ｍ＋Ｈ）
【０８１３】
工程Ｄ．　実施例３３２
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３３２Ｃを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８３（ｓ，２Ｈ）、８.５３（ｓ，１Ｈ）、８.２３（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.７９（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.６０（ｂｒｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.７７（ｓ，２Ｈ）、３.４２（ｓ，３Ｈ）、２.３９－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.５８（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，６Ｈ）、１.３７（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.２１－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.０９（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝８３０；ＭＳ（ＥＳＩ）６７２.１（Ｍ＋Ｈ）
【０８１４】
実施例３３４
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－イソプロポキシピコリン酸
【化４９１】



（３３４）

【０８１５】
工程Ａ．　中間体３３４Ａ．　５－フルオロ－３－イソプロポキシピコリノニトリルの製造
【化４９２】

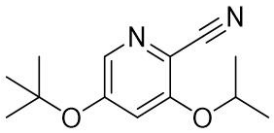


ナトリウムイソプロポキシド（８２ｍｇ、１.０ミリモル）の２－プロパノール（２ｍＬ）中の撹拌した溶液に、３,５－ジフルオロピコリノニトリル（１４０ｍｇ、１.０ミリモル）／２－プロパノール（２ｍＬ）を添加した。該反応物を室温で１時間撹拌した。さらなる量のナトリウムイソプロポキシド（３０ｍｇ）を加え、２０分後に反応を終えた。該反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をH_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（６０ｍｇ、０.３３ミリモル、収率３３％）を透明な液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.１５（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.０９（ｄｄ，Ｊ＝９.６、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.６５（ｄｔ，Ｊ＝１２.１、６.１Ｈｚ，１Ｈ）、１.４７（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１８０.３（Ｍ＋Ｈ）

【０８１６】

工程Ｂ．　中間体３３４Ｂ．　５－（tert－ブトキシ）－３－イソプロポキシピコリノニトリルの製造

【化４９３】

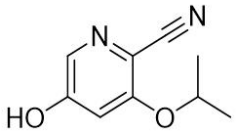


中間体３３４Ａ（６２ｍｇ、０.３４ミリモル）の０℃でのＴＨＦ（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ナトリウムtert－ブトキシド（０.３８ｍＬ、０.３８ミリモル）（ＴＨＦ中１Ｍ）を添加した。該混合物を室温までの加温に供し、２時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をH_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（７０ｍｇ、０.３０ミリモル、収率８７％）を透明な液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.９８（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、６.８７（ｄ，Ｊ＝１.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.６５－４.５２（ｍ，１Ｈ）、１.４５（ｓ，９Ｈ）、１.４２（ｄ，Ｊ＝６.２Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２３５.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８１７】

工程Ｃ．　中間体３３４Ｃ．　５－ヒドロキシ－３－イソプロポキシピコリノニトリルの製造

【化４９４】



中間体３３４Ｂ（７０ｍｇ、０.３０ミリモル）のＤＣＭ（６ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＴＦＡ（０.２３ｍＬ、３.０ミリモル）を添加した。該反応物を２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をH_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４０ｍｇ、０.２２ミリモル、収率７５％）を透明な液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.９３

（ｄ，Ｊ＝１.７Ｈｚ，１Ｈ）、６.９６（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.６８（ｓｐｔ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，１Ｈ）、１.４４（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１７９.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８１８】

工程Ｄ．　実施例３３４

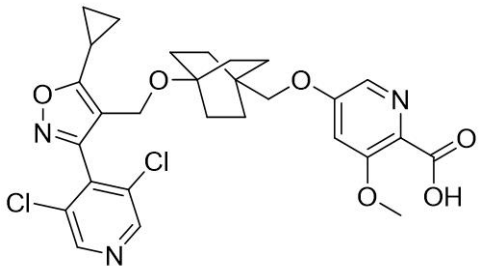
表記化合物は、中間体２７６Ｂおよび実施例２７８（工程Ｃ）の合成について記載される組み合わせ方法に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３３４Ｃを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８０（ｓ，２Ｈ）、７.８３（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.０７（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.８１－４.６１（ｍ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.６９（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２３（ｍ，１Ｈ）、１.５３（ｂｒｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，６Ｈ）、１.４３－１.３４（ｍ，６Ｈ）、１.２７（ｂｒｄ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，６Ｈ）、１.１９－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.０８（ｂｒｄ，Ｊ＝２.９Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２１；ＭＳ（ＥＳＩ）６０２.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８１９】

実施例３３５

５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－メトキシピコリン酸

【化４９５】

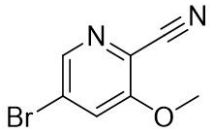


（３３５）

【０８２０】

工程Ａ．　中間体３３５Ａ．　５－ブロモ－３－メトキシピコリノニトリルの製造

【化４９６】

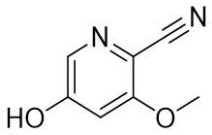


５－ブロモ－３－ニトロピコリノニトリル（５３０ｍｇ、２.３ミリモル）の０℃でのＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ナトリウムメトキシド（０.５８ｍＬ、２.５ミリモル）を添加した。該反応物を室温までの加温に供し、１時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をＨ$_{2}$Ｏで洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３００ｍｇ、１.４ミリモル、収率６１％）を明黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.３８（ｄ，Ｊ＝１.７Ｈｚ，１Ｈ）、７.５５（ｄ，Ｊ＝１.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.０１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１５.０（Ｍ＋Ｈ）

【０８２１】

工程Ｂ．　中間体３３５Ｂ．　５－ヒドロキシ－３－メトキシピコリノニトリルの製造

【化４９７】



中間体３３５Ａ（５４ｍｇ、０.２５ミリモル）のＤＭＳＯ（０.５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、アセトヒドロキサム酸（５７ｍｇ、０.７６ミリモル）およびK_2CO_3（１８０ｍｇ、１.３ミリモル）を添加した。該反応物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をH_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４０ｍｇ、０.２７ミリモル、収率１００％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.８５（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、６.７９（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１５１.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８２２】

工程Ｃ．　実施例３３５

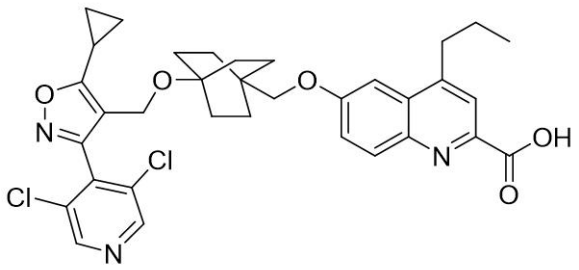
表記化合物は、中間体２７６Ｂおよび実施例２７８（工程Ｃ）の合成について記載される組み合わせ方法に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３３５Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.７９（ｓ，２Ｈ）、７.７５（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.５６（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２２（ｂｒｓ，２Ｈ）、３.７８（ｂｒｓ，３Ｈ）、３.４２（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.２８（ｂｒｓ，１Ｈ）、１.５１（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.３７（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.１５（ｂｒｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.０７（ｂｒｓ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１７０；ＭＳ（ＥＳＩ）５７４.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８２３】

実施例３３８

６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－プロピルキノリン－２－カルボン酸

【化４９８】

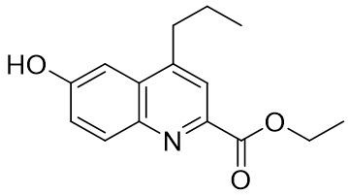


（３３８）

【０８２４】

工程Ａ．　中間体３３８Ａ．　エチル　６－ヒドロキシ－４－プロピルキノリン－２－カルボキシレートの製造

【化４９９】



中間体３２４Ｂ（８５ｍｇ、０.２５ミリモル）のエタノール（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、パラジウム炭素（２６ｍｇ、０.０２４ミリモル）（１０重量％ローディング、マトリックス活性化炭素支持体）およびギ酸アンモニウム（１５０ｍｇ、２.５ミリモル）を添加した。該反応物を５５℃で１時間撹拌した。該混合物を冷却し、セライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；１０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（５５ｍｇ、０.２１ミリモル、収率８７％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.０５（ｄ，Ｊ＝９.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.９９（ｓ，１Ｈ）、７.４４（ｄ，Ｊ＝２.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.３９（ｄｄ，Ｊ＝９.２、２.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.４６（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、３.０３－２.８８（ｍ，２Ｈ）、１.７４（ｓｘｔ，Ｊ＝７.５Ｈｚ，２Ｈ）、１.３６（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）、０.９７（ｔ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６０.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８２５】

工程Ｂ． 実施例３３８

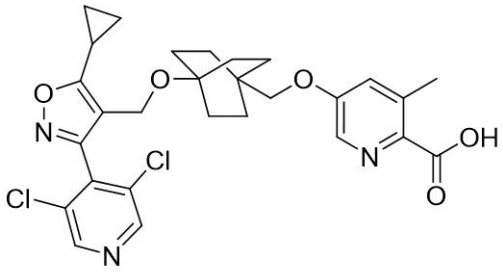
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３３８Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ８.８３（ｓ，２Ｈ）、８.０４（ｂｒｄ，Ｊ＝９.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.９１（ｓ，１Ｈ）、７.４６（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.３６（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、３.７６（ｂｒｓ，２Ｈ）、３.０７（ｂｒｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、２.３２（ｂｒｓ，１Ｈ）、１.８６－１.６９（ｍ，２Ｈ）、１.５８（ｂｒｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）、１.３８（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.１７（ｂｒｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，２Ｈ）、１.０９（ｂｒｓ，２Ｈ）、０.９８（ｂｒｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１７；ＭＳ（ＥＳＩ）６３６.３（Ｍ＋Ｈ）

【０８２６】

実施例３４８

５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－３－メチルピコリン酸

【化５００】

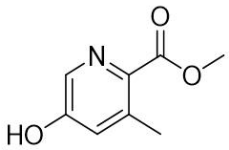


（３４８）

【０８２７】

工程Ａ． 中間体３４８Ａ． メチル ５－ヒドロキシ－３－メチルピコリネートの製造

【化５０１】



メチル　５－ブロモ－３－メチルピコリネート（７０ｍｇ、０.３０ミリモル）のＤＭＳＯ（６００μＬ）中の撹拌した溶液に、アセトヒドロキサム酸（６９ｍｇ、０.９１ミリモル）およびK_2CO_3（２１０ｍｇ、１.５ミリモル）を添加した。該混合物を８０℃で５時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をH_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物 （１７ｍｇ、０.１０ミリモル、収率３３％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、Ａｃｅｔｏｎｅ）δ ９.４６（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.１０（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.１５（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、３.８４（ｓ，３Ｈ）、２.５０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１６８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８２８】

工程Ｂ．　実施例３４８

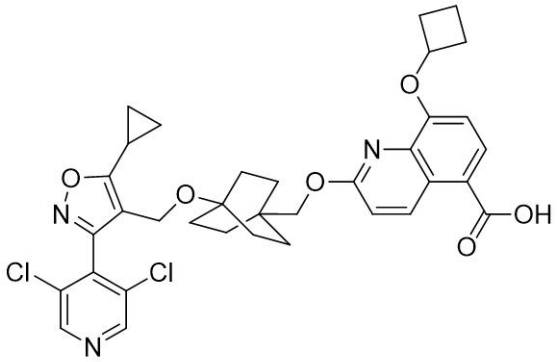
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３４８Ａを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ８.７９（ｓ，２Ｈ）、８.０９（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.２８（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、３.７２（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.４８（ｓ，３Ｈ）、２.３３－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.４９（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，６Ｈ）、１.３３（ｂｒｄ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，６Ｈ）、１.２０－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.０６（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ EC_{50}（ｎＭ）＝５９；ＭＳ（ＥＳＩ）５５８.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８２９】

実施例３４９

８－シクロブトキシ－２－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－５－カルボン酸

【化５０２】

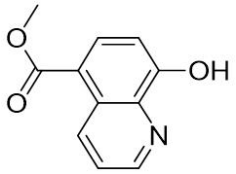


（３４９）

【０８３０】

工程Ａ．　中間体３４９Ａ．　メチル　８－ヒドロキシキノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５０３】



【０８３１】

工程１：３－アミノ－４－ヒドロキシ安息香酸（２.０ｇ、１３ミリモル）の６Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（１０ｍＬ）中の撹拌した懸濁液に、アクリルアルデヒド（１.１ｇ、２０ミリモル）を滴下して加えた。該反応物を１００℃で２時間撹拌した。該反応物を室温に冷却し、濃NH_4OHをｐＨが約９になるまで加え、該反応混合物を濾過して固体を除去した。濾液を氷酢酸でｐＨ４－５の酸性にし、固体を真空濾過で集めた。該固体を１：１　アセトン／水（３０ｍＬ）に懸濁させ、生成物を真空濾過で集め、所望の酸（１.５ｇ）を明褐色の固体として得た。

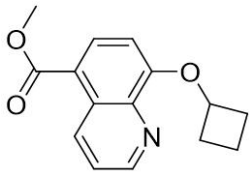
【０８３２】

工程２：該粗酸をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）および１ｍＬの濃H_2SO_4に溶かした。該混合物を８０℃で２４時間撹拌した。該反応混合物を冷却し、濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２９０ｍｇ、１.４ミリモル、収率１１％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.５３（ｄｄ，Ｊ＝８.７、１.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.８４（ｄｄ，Ｊ＝４.１、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.３９（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.６２（ｄｄ，Ｊ＝８.７、４.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.１９（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.００（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２０４.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８３３】

工程Ｂ．　中間体３４９Ｂ．　シクロブチル　８－シクロブトキシキノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５０４】



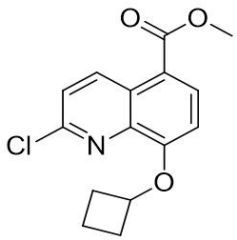
中間体３４９Ａ（８４ｍｇ、０.４１ミリモル）、ブロモシクロブタン（８４ｍｇ、０.６２ミリモル）およびCs_2CO_3（４００ｍｇ、１.２ミリモル）を乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶かし、密封したバイアル中にて９５℃で撹拌した。１６時間後、該反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１０３ｍｇ、０.４０ミリモル、収率９７％）を透明な液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.４５（ｄｄ，Ｊ＝８.８、１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.９７（ｄｄ，Ｊ＝４.２、１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.２７（ｄ，Ｊ＝８.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.５４（ｄｄ，Ｊ＝８.７、４.１Ｈｚ，１Ｈ）、６.８８（ｄ，Ｊ＝８.４Ｈｚ，１Ｈ）、４.９３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，１Ｈ）、３.９５（ｓ，３Ｈ）、２.６７－２.５５（ｍ，２Ｈ）、２.５３－２.４１（

ｍ，２Ｈ）、２.０１－１.８６（ｍ，１Ｈ）、１.８３－１.６８（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８３４】

工程Ｃ．　中間体３４９．　メチル　２－クロロ－８－シクロブトキシキノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５０５】



【０８３５】

工程１：中間体３４９Ｂ（１０３ｍｇ、０.４０ミリモル）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の撹拌した懸濁液に、ｍＣＰＢＡ（１５０ｍｇ、０.５２ミリモル）を添加した。該反応物を室温で２０時間撹拌した。該混合物をＤＣＭで希釈した。有機層をピロ亜硫酸ナトリウム（水溶液）、$NaHCO_3$（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗Ｎ－オキシド（１３０ｍｇ、０.４８ミリモル、収率１１９％）を黄色の固体（ｍＣＰＢＡをいくらか含有する）として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）２７４.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８３６】

工程２：上記した工程１の生成物（１３０ｍｇ、０.４８ミリモル）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、オキシ塩化リン（０.０５３ｍＬ、０.５７ミリモル）およびＤＭＦ（０.０１８ｍＬ、０.２４ミリモル）を０℃で添加した。５分間撹拌した後、該反応物を室温の状態にし、そして７０℃で３時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（５０ｍｇ、０.１７ミリモル、収率３６％）を透明な液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.４５（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.２８（ｄ，Ｊ＝８.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.５３（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、６.９２（ｄ，Ｊ＝８.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.９３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，１Ｈ）、３.９７（ｓ，３Ｈ）、２.７０－２.５６（ｍ，２Ｈ）、２.５４－２.４１（ｍ，２Ｈ）、２.０４－１.８９（ｍ，１Ｈ）、１.８６－１.７１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２９２.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８３７】

工程Ｄ．　実施例３４９

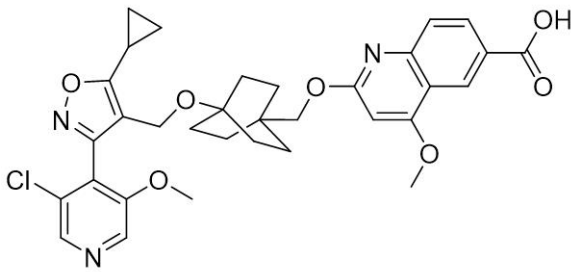
表記化合物は、実施例１０４の合成について記載される方法に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３４９Ｃを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.６０（ｂｒｄ，Ｊ＝９.３Ｈｚ，１Ｈ）、８.８０（ｓ，２Ｈ）、７.７４（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、６.８９（ｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、６.８６（ｄ，Ｊ＝９.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.９０－４.８１（ｍ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、４.０６（ｓ，２Ｈ）、２.４９－２.４１（ｍ，２Ｈ）、２.３４－２.２６（ｍ，１Ｈ）、２.２０－２.０８（ｍ，２Ｈ）、１.９０－１.７７（ｍ，１Ｈ）、１.６７（ｂｒｄ，Ｊ＝１０.４Ｈｚ，１Ｈ）、１.６１－１.５３（ｍ，６Ｈ）、１.４５－１.３３（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.０９（ｂｒｄ，Ｊ＝２.８Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１３０；ＭＳ（ＥＳＩ）６６４.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８３８】

実施例３５０

２－（（４－（（３－（３－クロロ－５－メトキシピリジン－４－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－メトキシキノリン－６－カルボン酸

【化５０６】

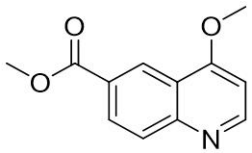


（３５０）

【０８３９】

工程Ａ．　中間体３５０Ａ．　メチル　４－メトキシキノリン－６－カルボキシレートの製造

【化５０７】



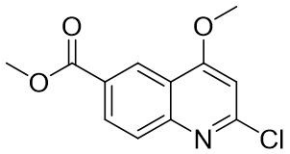
【０８４０】

メチル　４－ブロモキノリン－６－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０.４７ミリモル）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ナトリウムメトキシド（０.２２ｍＬ、０.９４ミリモル）を添加した。該反応物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）で溶かした。この溶液に、濃H_2SO_4（０.５ｍＬ）を加え、該混合物を８０℃で１５時間撹拌した。該反応混合物を冷却し、濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（７４ｍｇ、０.３４ミリモル、収率７３％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.９７（ｄ，Ｊ＝１.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.８４（ｄ，Ｊ＝５.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.２９（ｄｄ，Ｊ＝８.８、１.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.０７（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、６.８０（ｄ，Ｊ＝５.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.１０（ｓ，３Ｈ）、４.００（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８４１】

工程Ｂ．　中間体３５０Ｂ．　メチル　２－クロロ－４－メトキシキノリン－６－カルボキシレートの製造

【化５０８】



表記化合物は、中間体３４９Ｃの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体３５０Ａを代わりに用いて製造された：（４７ｍｇ、０.１９ミリモル、収率２４％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.８９（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.３１（ｄｄ，Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.９８（ｄ，

Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、６.８１（ｓ，１Ｈ）、４.１２（ｓ，３Ｈ）、４.０１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５２.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８４２】

工程Ｃ．　実施例３５０

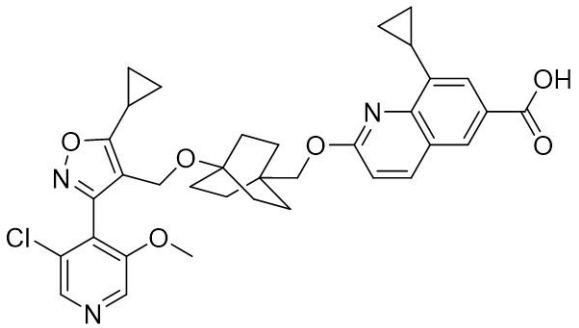
表記化合物は、実施例１０４の合成について記載される方法に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３５０Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.５６（ｓ，１Ｈ）、８.５１（ｓ，１Ｈ）、８.４３（ｓ，１Ｈ）、８.１２（ｂｒｄ，Ｊ＝８.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.５４（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、６.３７（ｓ，１Ｈ）、４.１５（ｓ，２Ｈ）、４.０２（ｓ，３Ｈ）、３.９１（ｓ，２Ｈ）、３.４０（ｓ，３Ｈ）、２.２６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３.２、８.４、４.８Ｈｚ，１Ｈ）、１.６７－１.４９（ｍ，６Ｈ）、１.４７－１.３３（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝３.３Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝８９０；ＭＳ（ＥＳＩ）６２０.４（Ｍ＋Ｈ）

【０８４３】

実施例３５１

２－（（４－（（３－（３－クロロ－５－メトキシピリジン－４－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－８－シクロプロピルキノリン－６－カルボン酸

【化５０９】

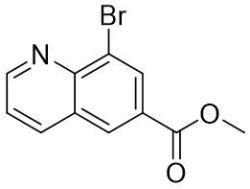


（３５１）

【０８４４】

工程Ａ．　中間体３５１Ａ．　メチル　８－ブロモキノリン－６－カルボキシレートの製造

【化５１０】



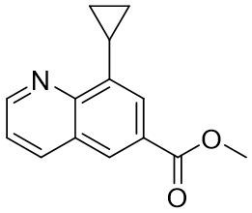
キノリン－６－カルボン酸（３５０ｍｇ、２.０ミリモル）のＴＦＡ（１ｍＬ）および０.３ｍＬの濃Ｈ$_{2}$ＳＯ$_{4}$中の撹拌した懸濁液に、ＮＢＳ（５３０ｍｇ、３.０ミリモル）を添加した。該反応物を８０℃で１６時間撹拌した。該反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（５ｍＬ）および０.５ｍＬの濃Ｈ$_{2}$ＳＯ$_{4}$に溶かした。該混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１７０ｍｇ、０.６４ミリモル、収率３２％）を白色の固体として

得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.９８（ｄｄ，Ｊ＝４.３、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.４８（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.３９（ｄ，Ｊ＝１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.１２（ｄｄ，Ｊ＝８.３、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、７.３９（ｄｄ，Ｊ＝８.１、４.２Ｈｚ，１Ｈ）、３.８６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６８.０（Ｍ＋Ｈ）

【０８４５】

工程Ｂ．　中間体３５１Ｂ．　メチル　８－シクロプロピルキノリン－６－カルボキシレートの製造

【化５１１】

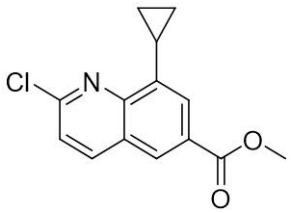


表記化合物は、中間体３２４Ｂの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体３５１Ａを代わりに用いて製造された：（４５ｍｇ、０.３５ミリモル、収率８０％、透明な液体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.０７（ｄｄ，Ｊ＝４.２、１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.３９（ｄ，Ｊ＝１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.２５（ｄｄ，Ｊ＝８.４、１.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.７８（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.４９（ｄｄ，Ｊ＝８.４、４.２Ｈｚ，１Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）、３.２１（ｔｔ，Ｊ＝８.６、５.３Ｈｚ，１Ｈ）、１.２９－１.１８（ｍ，２Ｈ）、１.０１－０.９０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８４６】

工程Ｃ．　中間体３５１Ｃ．　メチル　２－クロロ－８－シクロプロピルキノリン－６－カルボキシレートの製造

【化５１２】



表記化合物は、中間体３４９Ｃの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体３５１Ｂを代わりに用いて製造された：（１３ｍｇ、０.０５０ミリモル、収率３０％、透明な溶液）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.３５（ｄ，Ｊ＝１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.１８（ｄ，Ｊ＝８.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.７５（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.４６（ｄ，Ｊ＝８.６Ｈｚ，１Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）、３.１９（ｔｔ，Ｊ＝８.６、５.３Ｈｚ，１Ｈ）、１.３０－１.１７（ｍ，２Ｈ）、１.００－０.８８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６２.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８４７】

工程Ｄ．　実施例３５１

表記化合物は、実施例１０４の合成について記載される方法に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３５１Ｃを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８.５２（ｓ，１Ｈ）、８.４５（ｓ，１Ｈ）、８.３１（ｂｒｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.２５（ｓ，１Ｈ）、７.６１（ｓ，１Ｈ）、７.０３（ｂｒｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.１４（ｂｒｓ，２Ｈ）、４.１２（ｂｒｓ，２Ｈ）、３.９０（ｓ，３Ｈ）、２.９７（ｂｒｓ，１Ｈ）、２.２８（ｂｒｓ，１Ｈ）、１.５６（ｂｒｄ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，６Ｈ）、１.３８（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.２０－１.００（ｍ，６Ｈ）、０.

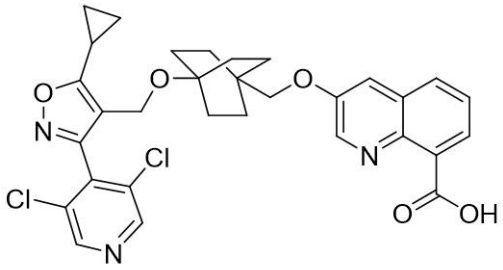
８２（ｂｒｄ，Ｊ＝３.４Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２３；ＭＳ（ＥＳＩ）６３０.３（Ｍ＋Ｈ）

【０８４８】

実施例３５２

３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－８－カルボン酸

【化５１３】

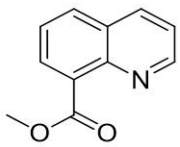


（３５２）

【０８４９】

工程Ａ．　中間体３５２Ａ．　メチル　キノリン－８－カルボキシレートの製造

【化５１４】

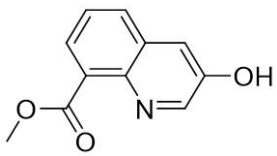


キノリン－８－カルボン酸（１４０ｍｇ、０.７８ミリモル）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の撹拌した溶液に、濃Ｈ$_2$ＳＯ$_4$（０.１ｍＬ）を添加した。該反応物を７０℃で１６時間撹拌した。該反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１１０ｍｇ、０.６０ミリモル、収率７７％）を明黄色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.０７（ｄｄ，Ｊ＝４.３、１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.１９（ｄｄ，Ｊ＝８.３、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.０５（ｄｄ，Ｊ＝７.２、１.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.９５（ｄｄ，Ｊ＝８.１、１.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.６５－７.５３（ｍ，１Ｈ）、７.４７（ｄｄ，Ｊ＝８.３、４.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.０７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１８８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８５０】

工程Ｂ．　中間体３５２Ｂ．　メチル　３－ヒドロキシキノリン－８－カルボキシレートの製造

【化５１５】



中間体３５２Ａ（１１０ｍｇ、０.６０ミリモル）の氷酢酸（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、３０％Ｈ$_2$Ｏ$_2$（０.１２ｍＬ、１.２ミリモル）を添加した。該反応物を７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をＮａＨＣＯ

3（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３０ｍｇ、０.１５ミリモル、収率２４％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.７３（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.９３（ｄｄ，Ｊ＝７.２、０.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.７９－７.７３（ｍ，１Ｈ）、７.５５（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.４８（ｔ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.０１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２０４.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８５１】

工程Ｃ． 実施例３５２

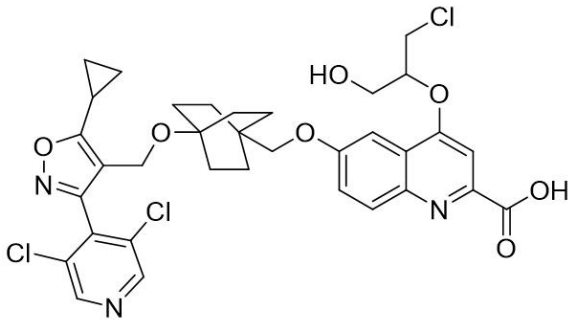
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３５２Ｂを反応させることによって製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ８.８４（ｓ，３Ｈ）、８.２８（ｂｒｄ，Ｊ＝５.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.１８（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.０９（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.７６（ｔ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.２５（ｓ，２Ｈ）、３.８０（ｓ，２Ｈ）、２.３６－２.２６（ｍ，１Ｈ）、１.６９－１.５３（ｍ，６Ｈ）、１.４６－１.３２（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１２－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ EC_{50}（ｎＭ）＝５５；ＭＳ（ＥＳＩ）５９４.３（Ｍ＋Ｈ）

【０８５２】

実施例３５４

４－（（１－クロロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）オキシ）－６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）キノリン－２－カルボン酸

【化５１６】



（３５４）

実施例３６１（２０ｍｇ、０.０２９ミリモル）の１,４－ジオキサン（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、１Ｍ ＨＣｌ（水溶液）（０.１０ｍＬ、０.１０ミリモル）を添加した。１時間撹拌した後、該反応物を濃縮した。その粗材料を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ Ｃ１８、２００ｍｍｘ１９ｍｍ、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：２７％Ｂで０分間保持し、２０分間にわたって２７－６７％Ｂとし、ついで１００％Ｂで４分間保持する；流速：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；フラクションのコレクションをＵＶシグナルによりトリガーさせた）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物：（１２ｍｇ、収率５７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ８.８２（ｓ，２Ｈ）、８.０２（ｂｒｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.５２（ｓ，１Ｈ）、７.４９－７.３９（ｍ，２Ｈ）、４.４２－４.３４（ｍ，１Ｈ）、４.３３－４.２７（ｍ，１Ｈ）、４.２７－４.２３（ｍ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.９０－３.８１（ｍ，１Ｈ）、３.８１－３.７５（ｍ，１Ｈ）、３.７２（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２５（

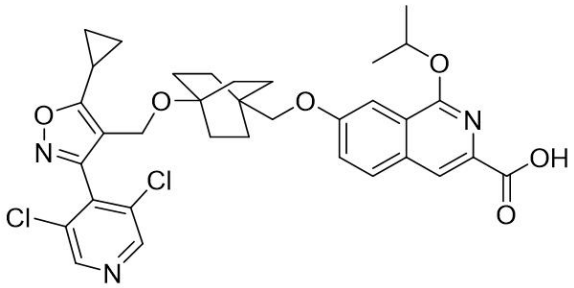
ｍ，１Ｈ）、１.５６（ｂｒｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，６Ｈ）、１.３６（ｂｒｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，６Ｈ）、１.２２－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２００；ＭＳ（ＥＳＩ）７０２.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８５３】

実施例３５７

７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－１－イソプロポキシイソキノリン－３－カルボン酸

【化５１７】

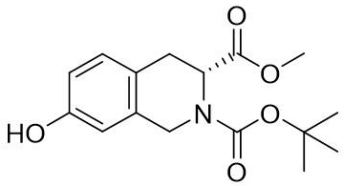


（３５７）

【０８５４】

工程Ａ． 中間体３５７Ａ． ２－（tert－ブチル）３－メチル （Ｒ）－７－ヒドロキシ－３,４－ジヒドロイソキノリン－２,３（１Ｈ）－ジカルボキシレートの製造

【化５１８】

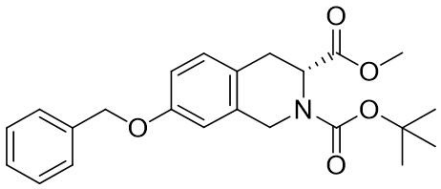


（Ｒ）－２－（tert－ブトキシカルボニル）－７－ヒドロキシ－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸（１.０ｇ、３.４ミリモル）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ヒューニッヒ塩基（１.２ｍＬ、６.８ミリモル）およびヨードメタン（３.４ｍＬ、６.８ミリモル）を添加した。該反応物を６５℃で４８時間撹拌した。該反応混合物を冷却し、NH_4Cl（飽和水溶液）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮し、表記化合物（１.５ｇ、４.９ミリモル、収率１４３％）を暗褐色の液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ６.９８－６.８６（ｍ，１Ｈ）、６.６９－６.４９（ｍ，２Ｈ）、５.０４（ｂｒｄｄ，Ｊ＝５.９、２.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.６３－４.５０（ｍ，１Ｈ）、４.３７（ｂｒｔ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.５７（ｓ，３Ｈ）、３.１８（ｑｄ，Ｊ＝７.４、３.３Ｈｚ，１Ｈ）、３.０１（ｂｒｄ，Ｊ＝４.８Ｈｚ，１Ｈ）、１.３９（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３０８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８５５】

工程Ｂ． 中間体３５７Ｂ． ２－（tert－ブチル） ３－メチル （Ｒ）－７－（ベンジルオキシ）－３,４－ジヒドロイソキノリン－２,３（１Ｈ）－ジカルボキシレートの製造

【化５１９】

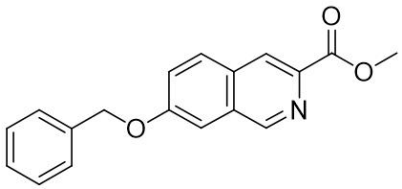


中間体３５７Ａ（１.５ｇ、４.９ミリモル）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、K_2CO_3（１.０ｇ、７.３ミリモル）および臭化ベンジル（０.７６ｍＬ、６.３ミリモル）を添加した。該反応物を７０℃で２４時間撹拌した。該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝６０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.８８ｇ、２.２ミリモル、収率４５％）を明黄色の液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.４９－７.３８（ｍ，４Ｈ）、７.３８－７.３２（ｍ，１Ｈ）、７.０８（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、６.８８－６.７３（ｍ，２Ｈ）、５.２１－５.１１（ｍ，１Ｈ）、５.０６（ｓ，２Ｈ）、４.７６－４.６３（ｍ，１Ｈ）、４.５７－４.４３（ｍ，１Ｈ）、３.６７（ｓ，３Ｈ）、３.２９－３.１８（ｍ，１Ｈ）、３.１６－３.０７（ｍ，１Ｈ）、１.５８（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３９８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８５６】

工程Ｃ． 中間体３５７Ｃ． メチル ７－（ベンジルオキシ）イソキノリン－３－カルボキシレートの製造

【化５２０】

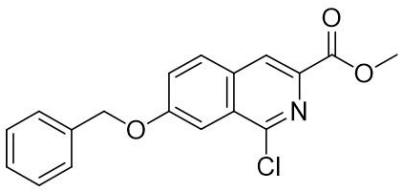


中間体３５７Ｂ（８８０ｍｇ、２.２ミリモル）の０.４Ｍ ＨＣｌ（水溶液）（５.５ｍＬ、２２ミリモル）中の撹拌した溶液を室温で１時間撹拌した。反応物を濃縮し、トルエン（５ｍＬ）に溶かした。この混合物に、ＤＤＱ（１.０ｇ、４.４ミリモル）を添加し、該反応物を還流温度で３０分間撹拌した。該反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝６０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２３０ｍｇ、０.７８ミリモル、収率３５％）を明黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ９.２３（ｓ，１Ｈ）、８.５５（ｓ，１Ｈ）、７.９２（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.５８－７.４９（ｍ，３Ｈ）、７.４７－７.３７（ｍ，４Ｈ）、５.２６（ｓ，２Ｈ）、４.０６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２９４.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８５７】

工程Ｄ． 中間体３５７Ｄ． メチル ７－（ベンジルオキシ）－１－クロロイソキノリン－３－カルボキシレートの製造

【化５２１】



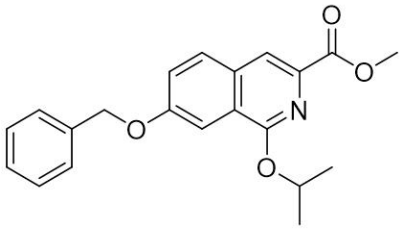
表記化合物は、中間体３４９Ｃの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体３５７Ｃを代わりに用いて製造された：（７４ｍｇ、０.２３ミリモル、収率５８％、白色の固体）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.４８（ｓ，１Ｈ）、７.９３（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.７５（ｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，１Ｈ）、７

.６１－７.５０（ｍ，３Ｈ）、７.４９－７.３６（ｍ，３Ｈ）、５.２９（ｓ，２Ｈ）、４.０５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３２８.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８５８】

工程Ｅ．　中間体３５７Ｅ．　メチル　７－（ベンジルオキシ）－１－イソプロポキシイソキノリン－３－カルボキシレートの製造

【化５２２】



【０８５９】

工程１：中間体３５７Ｄ（６２ｍｇ、０.１９ミリモル）の２－プロパノール（１.９ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ナトリウムイソプロポキシド（６２ｍｇ、０.７６ミリモル）を添加した。該反応物を９０℃で３日間撹拌した。該反応混合物を冷却し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して濃縮し、該酸（１１０ｍｇ）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）３３８.２（Ｍ＋Ｈ）

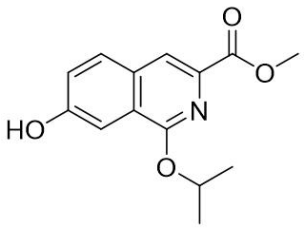
【０８６０】

工程２：上記の工程１の生成物をアセトン（５ｍＬ）に溶かし、その溶液に、K_2CO_3（５３ｍｇ、０.３８ミリモル）およびヨードメタン（４０ｍｇ、０.２８５ミリモル）を添加した。該混合物を６０℃で撹拌した。５時間後、反応物を冷却し、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２０ｍｇ、０.０５７ミリモル、収率３０％）を明黄色の液体として得た。Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.１０（ｓ，１Ｈ）、７.８０（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.７１（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.５３（ｄ，Ｊ＝７.４Ｈｚ，２Ｈ）、７.４９－７.４２（ｍ，３Ｈ）、７.４２－７.３５（ｍ，１Ｈ）、５.７５（ｓｐｔ，Ｊ＝６.２Ｈｚ，１Ｈ）、５.２５（ｓ，２Ｈ）、４.００（ｓ，３Ｈ）、１.５０（ｄ，Ｊ＝６.３Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３５２.２（Ｍ＋Ｈ）

【０８６１】

工程Ｆ．　中間体３５７Ｆ．　メチル　７－ヒドロキシ－１－イソプロポキシイソキノリン－３－カルボキシレートの製造

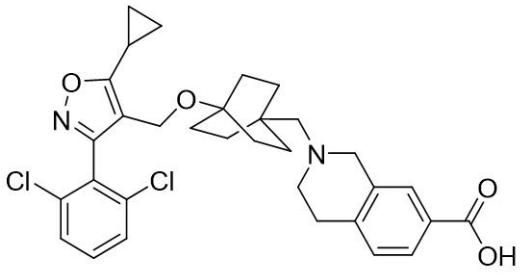
【化５２３】



表記化合物は、中間体３２４Ｃの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体３５７Ｅを代わりに用いて製造された：（１２ｍｇ、０.０４６ミリモル、収率８１％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、アセトン－d_6）δ　８.２０（ｓ，１Ｈ）、７.９９（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.９０（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.６７（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.４８（ｄｄ，Ｊ＝８.８、２.５Ｈｚ，１Ｈ）、５.７２（ｓｐｔ，Ｊ＝６.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.０３（ｓ，３Ｈ）、１.５７（ｄ，Ｊ＝６.３Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６２.２（Ｍ＋Ｈ）

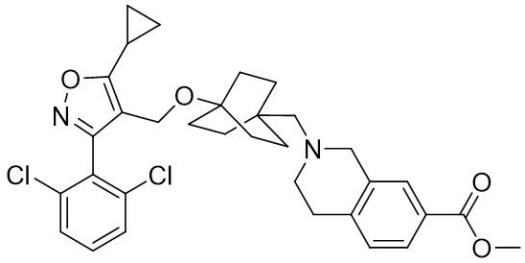
【０８６２】
工程Ｇ．　実施例３５７
表記化合物は、実施例２７６の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体２７６Ａおよび中間体３５２Ｂを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、８.０８（ｓ，１Ｈ）、７.９８（ｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.４３（ｂｒｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.４０（ｓ，１Ｈ）、５.６３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.９０（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２６（ｍ，１Ｈ）、１.６３－１.５１（ｍ，６Ｈ）、１.４０（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）、１.３８－１.３２（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１３；ＭＳ（ＥＳＩ）６５２.３（Ｍ＋Ｈ）

【０８６３】
実施例３６２
２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－７－カルボン酸
【化５２４】



（３６２）

【０８６４】
工程Ａ．　中間体３６２Ａ．　メチル　２－（（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,６－ジクロロフェニル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル）－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－７－カルボキシレートの製造
【化５２５】



中間体１２１Ａ（１５ｍｇ、０.０３６ミリモル）のＤＣＥ（１ｍＬ）中溶液に、メチル１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－７－カルボキシレート・ＨＣｌ（２４ｍｇ、０.１１ミリモル）、氷酢酸（２滴）および３Åモレキュラーシーブ（１００ｍｇ）を、つづいてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４５ｍｇ、０.２１ミリモル）を添加した。該反応物を８５℃で１２時間撹拌した。該反応混合物を冷却し、濾過し、濃縮してＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をＮＨ$_{4}$Ｃｌ（飽和水溶液）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１５ｍｇ、０.０２５ミリモル、収率７１％）を

白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７.７７（ｄｄ，Ｊ＝７.９、１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.６５（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.３９（ｄ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.３７（ｓ，１Ｈ）、７.３４－７.２８（ｍ，１Ｈ）、７.１４（ｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.１５（ｓ，２Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）、３.６５（ｓ，２Ｈ）、２.９４－２.８３（ｍ，２Ｈ）、２.７８－２.６６（ｍ，２Ｈ）、２.３４（ｔ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、２.１３－２.０６（ｍ，２Ｈ）、１.５４－１.３６（ｍ，１２Ｈ）、１.２５－１.１６（ｍ，２Ｈ）、１.１３－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５９５.３（Ｍ＋Ｈ）

【０８６５】

工程Ｂ．　実施例３６２

表記化合物は、実施例１０４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、出発材料として中間体３６２Ａを用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　７.６６（ｂｒｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.６２－７.４８（ｍ，４Ｈ）、７.１８（ｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.１１（ｓ，２Ｈ）、３.５５（ｓ，２Ｈ）、２.７９（ｂｒｄ，Ｊ＝４.９Ｈｚ，２Ｈ）、２.７０－２.６０（ｍ，２Ｈ）、２.３３－２.１８（ｍ，１Ｈ）、２.０９（ｓ，２Ｈ）、１.３８（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，６Ｈ）、１.３２－１.２１（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.０９（ｍ，２Ｈ）、１.０７－０.９８（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　$ＥＣ_{５０}$（ｎＭ）＝１７０；ＭＳ（ＥＳＩ）５８１.３（Ｍ＋Ｈ）

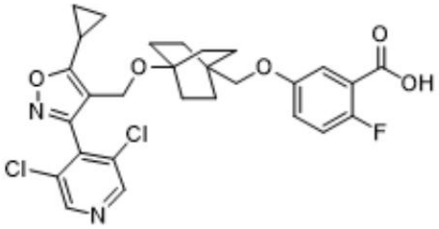
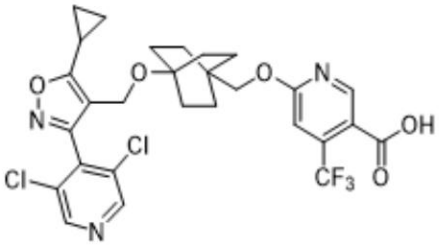
【０８６６】

以下の実施例（表６中）は、適切な出発材料、試薬および条件を用い、本明細書の他のいずれかに記載の方法に従って製造された。

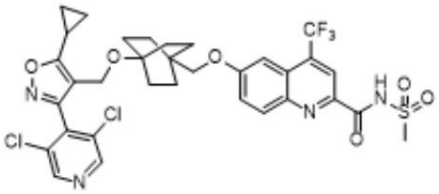
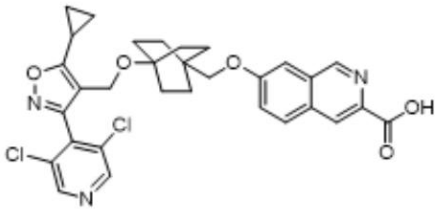
【０８６７】

表６

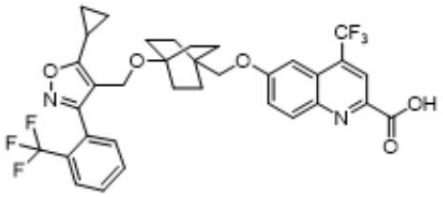
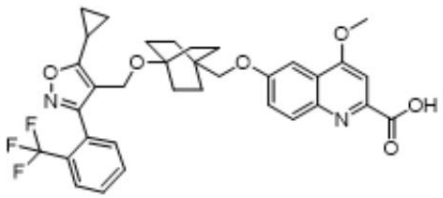
【表８４】

Ex. No.	構造&名称	^{1}H NMR, FXR EC_{50} & MS (ESI)	方法
277	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-2-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.20 (dd, *J*=5.5, 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 47. MS (ESI) 561 (M+H).	Ex. 276
283	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 15. MS (ESI) 612 (M+H).	Ex. 104

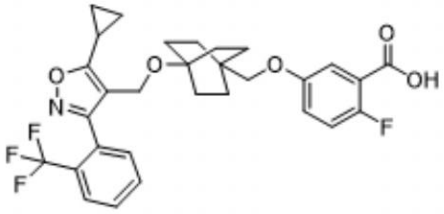
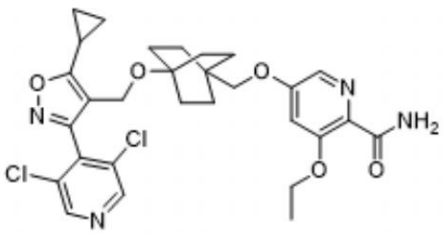
【表８５】

286	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-*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	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.60 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 19. MS (ESI) 739 (M+H).	Ex. 3
287	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.44 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 96. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 276

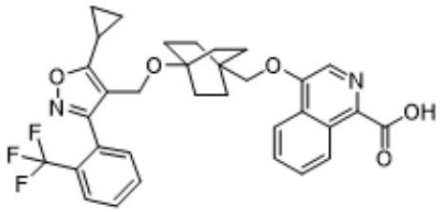
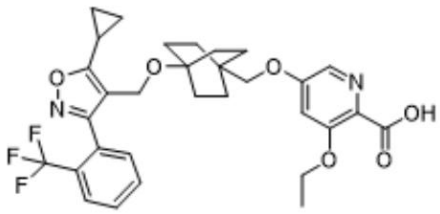
【表８６】

288	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 7.21 (br s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.92-3.64 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 250. MS (ESI) 661 (M+H).	Ex. 276
289	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-メトキシキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02-7.95 (m, 1H), 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.54 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (dd, *J*=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 150. MS (ESI) 623 (M+H)	Ex. 276

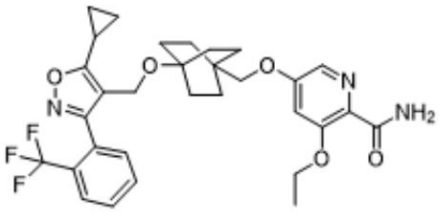
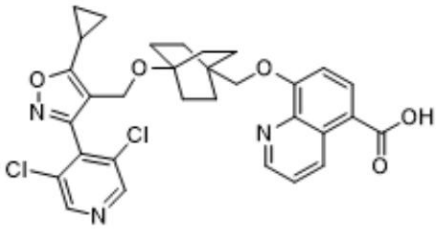
【表８７】

290	 5-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-2-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90-7.84 (m, 1H), 7.76 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.50 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.05-0.97 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 260. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 276
295	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-3-エトキシピコリンアミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.02 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 9H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 230. MS (ESI) 587 (M+H).	Ex. 278 & 279

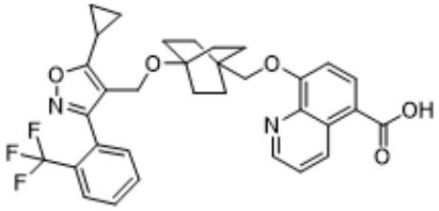
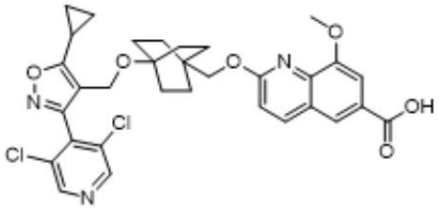
【表８８】

296	 4-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)イソキノリン-1-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.14 (m, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.87 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.78 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.50 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 6H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 62. MS (ESI) 593 (M+H).	Ex. 276
297	 5-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-3-エトキシピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.75 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.54 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 4.17-4.05 (m, 5H), 3.69 (br s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 6H), 1.425-1.36 (m, 6H), 1.30 (br t, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 543. MS (ESI) 587 (M+H).	Ex. 278 & 279

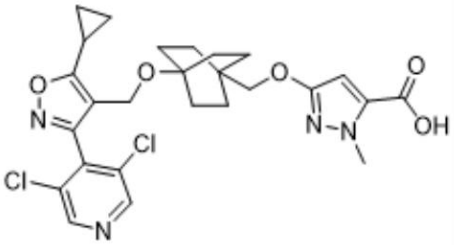
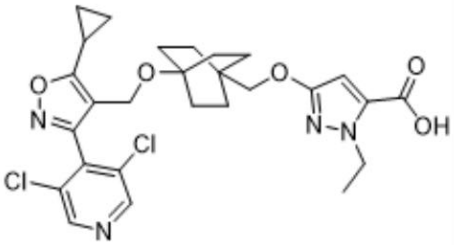
【表８９】

299	 5-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-3-エトキシピコリンアミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.53 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.09 (br s, 4H), 3.67 (br s, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.44-1.37 (m, 6H), 1.31 (br t, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.14-0.90 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM)= 2300. MS (ESI) 586 (M+H).	Ex. 278 & 279
302	 8-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45-9.34 (m, 1H), 8.93 (br d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.24 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 54. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 276

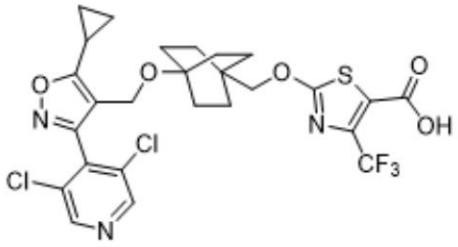
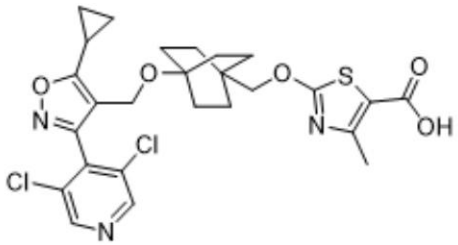
【表９０】

305	 8-((4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.89 (br d, *J*=3.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 104. MS (ESI) 593 (M+H).	Ex. 276
310	 2-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-8-メトキシキノリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.31 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.41-1.29 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 62. MS (ESI) 625 (M+H).	Ex. 276

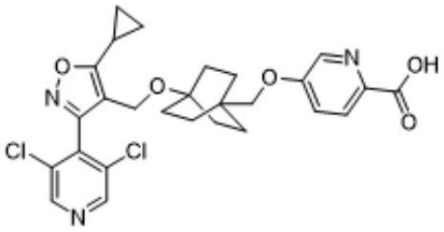
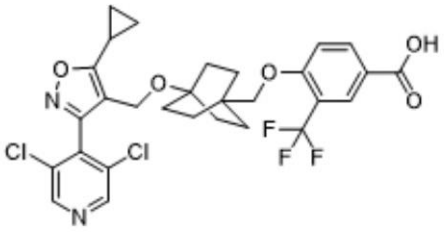
【表９１】

315	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 340. MS (ESI) 547 (M+H).	Ex. 276
316	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.30 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.23 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 64. MS (ESI) 561 (M+H).	Ex. 276

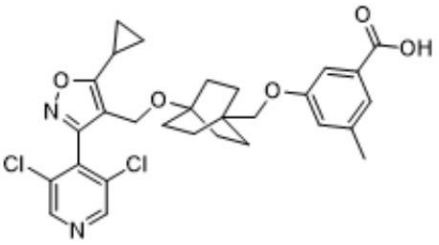
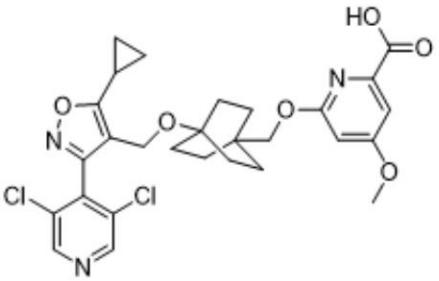
【表９２】

317	 2-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.38-1.26 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 210. MS (ESI) 618 (M+H)	Ex. 104
318	 2-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 6H), 1.36-1.25 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 564 (M+H).	Ex. 104

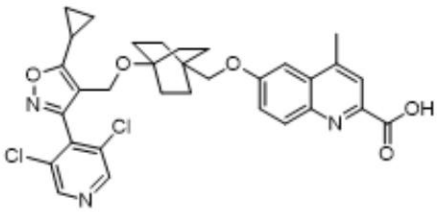
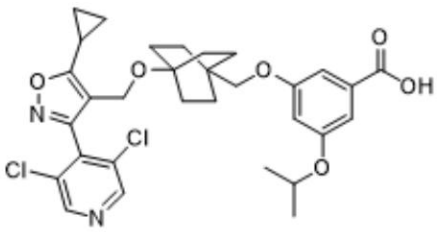
【表９３】

319	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.30 (br s, 1H), 7.97 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.46-1.27 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 270. MS (ESI) 543.9 (M+H).	Ex. 276
320	 4-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.13 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 410. MS (ESI) 611.0 (M+H).	Ex. 276

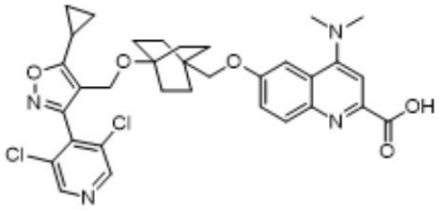
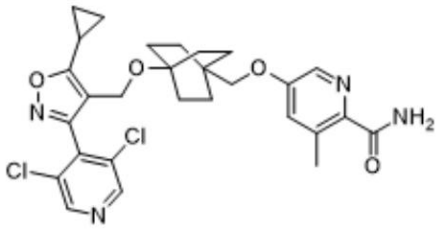
【表９４】

322	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-メチル安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.17 (br s, 3H), 2.40-2.18 (m, 1H), 1.49 (br s, 6H), 1.33 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 7. MS (ESI) 557.2 (M+H).	Ex. 321
323	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-メトキシピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71-3.56 (m, 3H), 2.39-2.20 (m, 1H), 1.49 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.32 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 74. MS (ESI) 574.2 (M+H).	Ex. 104

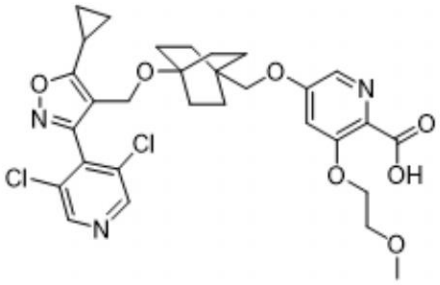
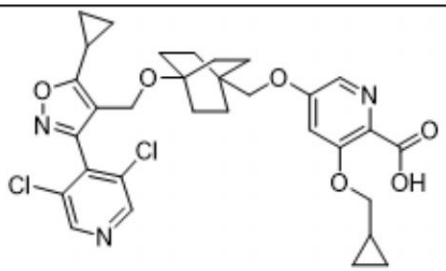
【表９５】

325	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-メチルキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.03 (br d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.43 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 608.4 (M+H).	Ex. 276
326	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (dt, *J*=12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 17. MS (ESI) 601.2 (M+H).	Ex. 276

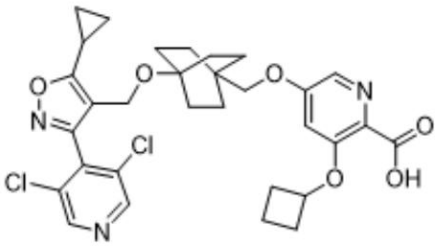
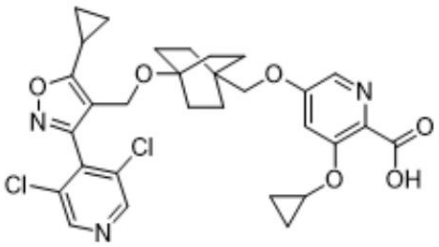
【表９６】

330	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(ジメチルアミノ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.37 (br s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.21 (br s, 6H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.57 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.16 (br dd, *J*=7.5, 2.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 637.1 (M+H).	Ex. 276
333	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-3-メチルピコリンアミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.53 (br s, 3H), 2.33-2.18 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=5.9 Hz, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 540. MS (ESI) 558.0 (M+H).	Ex. 278 & 279

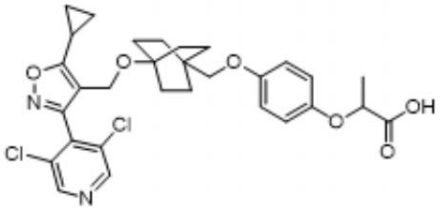
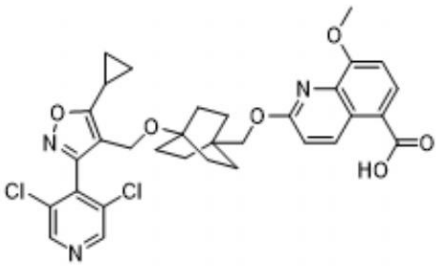
【表９７】

336	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-3-(2-メトキシエトキシ)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.77-3.62 (m, 5H), 3.32 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.52 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 617.9 (M+H).	Ex. 278 & 279
337	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-3-(シクロプロピルメトキシ) ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (br d, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.41 (br s, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.24 (br d, *J*=7.2 Hz, 6H), 1.08 (br s, 6H), 0.99-0.85 (m, 3H), 0.79 (br s, 2H), 0.28 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 0.07 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 27. MS (ESI) 614.1 (M+H).	Ex. 278 & 279

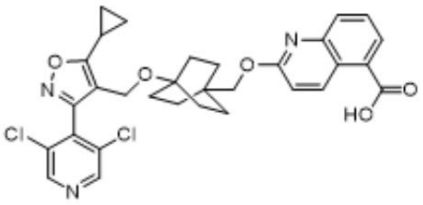
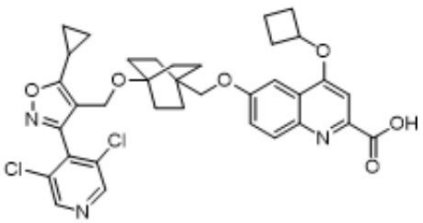
【表９８】

339	 3-シクロブトキシ-5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.79 (quin, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.41 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.52 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.35 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 28. MS (ESI) 614.1 (M+H).	Ex. 278 & 279
340	 3-シクロプロポキシ-5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (dt, *J*=5.7, 3.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.46-1.32 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 2H), 0.68 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 46. MS (ESI) 600.2 (M+H).	Ex. 278 & 279

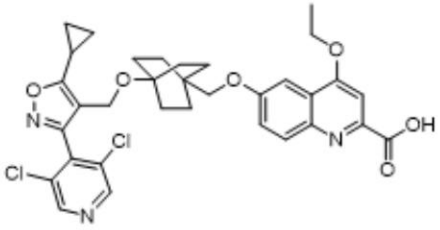
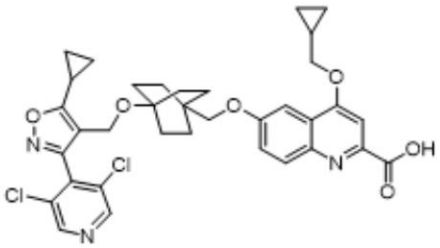
【表９９】

341	 2-(4-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)フェノキシ)プロパン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 6.75 (s, 4H), 4.54 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.48 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.34 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 587.2 (M+H).	Ex. 276
342	 2-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-8-メトキシキノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.91 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (br s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 33. MS (ESI) 624.2 (M+H).	Ex. 104

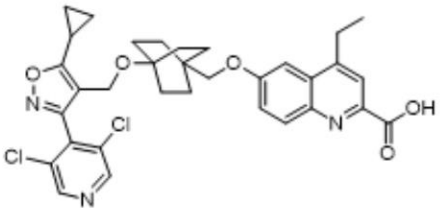
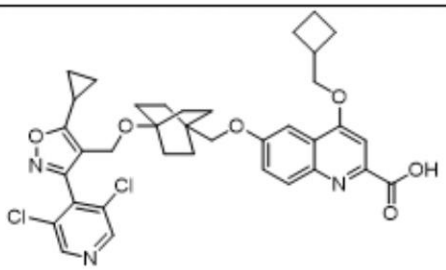
【表１００】

343	 2-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.02 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.93 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.71 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 75. MS (ESI) 594.0 (M+H).	Ex. 104
344	 4-シクロブトキシ-6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.03 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.10 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 3H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 6H), 1.48-1.32 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 17. MS (ESI) 664.3 (M+H).	Ex. 276

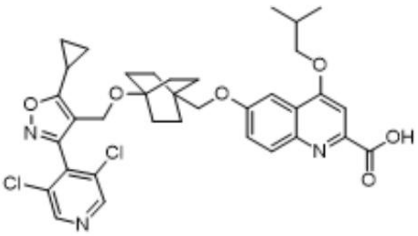
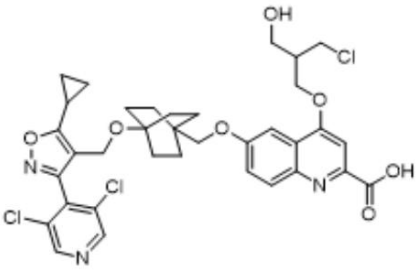
【表１０１】

345	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-エトキシキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.02 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.41 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 6H), 1.50 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 14. MS (ESI) 638.2 (M+H).	Ex. 276
346	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(シクロプロピルメトキシ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.07 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.42 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.24 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.41-2.25 (m, 1H), 1.60 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.40 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.20 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.12 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H), 0.69 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.48 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 664.4 (M+H).	Ex. 276

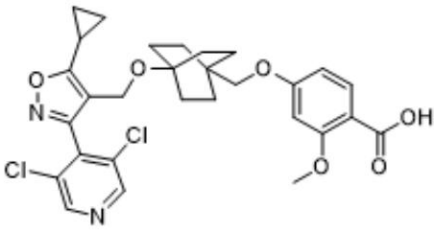
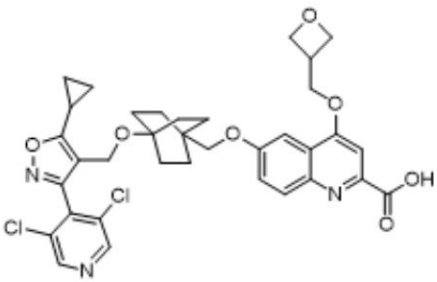
【表１０２】

347	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-エチルキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.45 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.10 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.43-1.27 (m, 9H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 24. MS (ESI) 622.3 (M+H).	Ex. 276
353	 4-(シクロブチルメトキシ)-6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 4.30 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.14 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.92 (br s, 4H), 1.54 (br s, 6H), 1.33 (br s, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 11. MS (ESI) 678.4 (M+H).	Ex. 276

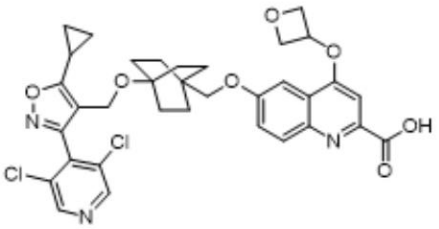
【表１０３】

355	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-イソブトキシキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.07 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.20 (dt, *J*=13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.54 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.34 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 666.1 (M+H).	Ex. 276
356	 4-(3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)-6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.02 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.55 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 110. MS (ESI) 716.2 (M+H).	Ex. 354

【表１０４】

358	 4-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 573.1 (M+H).	Ex. 276
360	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (br s, 2H), 8.04 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (br d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.38 (br d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.20 (dt, *J*=11.6, 5.9 Hz, 1H), 1.58 (br d, *J*=3.4 Hz, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.16 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 680.1 (M+H).	Ex. 276

【表１０５】

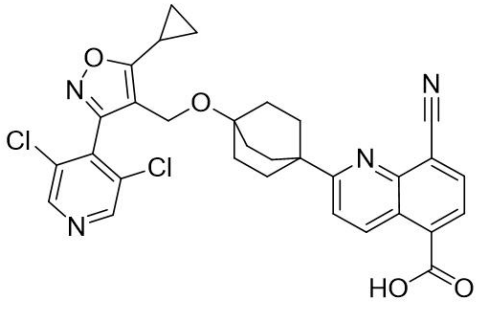
361	 6-((4-((5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.00 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.63 (quin, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.06 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.73 (dd, *J*=7.3, 4.6 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.23-1.12 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 71. MS (ESI) 666.3 (M+H).	Ex. 276

【０８６８】

実施例３８４

８－シアノ－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸

【化５２６】

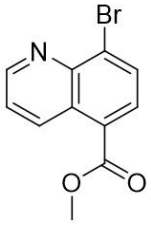


（３８４）

【０８６９】

工程Ａ．　中間体３８４Ａ．　メチル　８－ブロモキノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５２７】



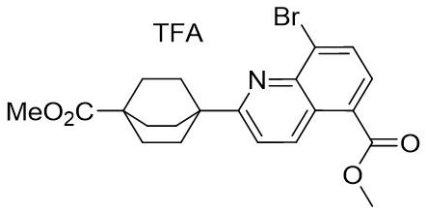
３－アミノ－４－ブロモ安息香酸（３.６ｇ、１７ミリモル）、グリセロール（２.４ｍＬ、３３ミリモル）、および３－ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム（１１ｇ、５０ミ

リモル）の７５％H_2SO_4（水溶液）（４０ｍＬ）中溶液を、１００℃で２時間、および１４０℃で１時間撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）を添加した。該反応物を６０℃で撹拌した。１８時間後、該混合物を室温に冷却し、氷水中に注ぎ、１２Ｍ　NH_4OH（水溶液）で塩基性にした。ＥｔＯＡｃ を添加し、該溶液を濾過した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；３０分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝８０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３.８ｇ、１４ミリモル、収率８５％）を白色の固体として得た。^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.４８－９.３５（ｍ，１Ｈ）、９.１０（ｄｄ，Ｊ＝３.９、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.１７－８.０５（ｍ，２Ｈ）、７.６０（ｄｄ，Ｊ＝８.８、４.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.０２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６５.８、２６７.８（Ｍ＋Ｈ）

【０８７０】

工程Ｂ．　中間体３８４Ｂ．　メチル　８－ブロモ－２－（４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボキシレート・ＴＦＡの製造

【化５２８】

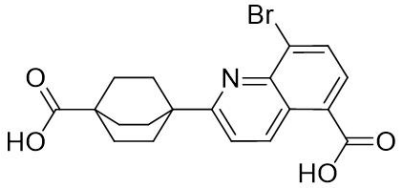


中間体３８４Ａ（１.８ｇ、６.６ミリモル）、硝酸銀（０.８４ｇ、４.９ミリモル）、および４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸（２.１ｇ、９.９ミリモル）の７５℃での１０％H_2SO_4（水溶液）（２７ｍＬ）中の溶液に、過硫酸アンモニウム（２.３ｇ、９.９ミリモル）の水（３０ｍＬ）中溶液を滴下して加えた。反応混合物を７５℃で１０分間撹拌した。該反応混合物を砕氷上に注ぎ、１２Ｍ　NH_4OH（水溶液）で塩基性にした。該溶液をＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濾過して濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：フェノメネックス・ルナ・アキシア（Phenomenex Luna AXIA）　５μ　Ｃ１８　２１.２ｘ１００ｍｍ；移動相Ｂ：９０：１０　ＭｅＯＨ：H_2O＋０.１％ＴＦＡ；移動相Ａ＝１０：９０　ＭｅＯＨ：H_2O＋０.１％ＴＦＡ；勾配：１０分間にわたって４０～１００％Ｂとし、ついで１００％Ｂで５分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製し、表記化合物（１.７ｇ、３.９ミリモル、収率５９％）をベージュ色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）４３２.０、４３４.０（Ｍ＋Ｈ）

【０８７１】

工程Ｃ．　中間体３８４Ｃ．　８－ブロモ－２－（４－カルボキシビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸の製造

【化５２９】



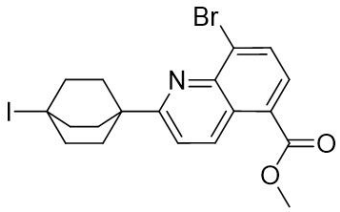
中間体３８４Ｂ（０.７８ｇ、１.４ミリモル）のＴＨＦ（１４ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１４ｍＬ）中溶液に、１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（８.５ｍＬ、８.５ミリモル）を添加した。反応物を７０℃で３時間撹拌した。該混合物を冷却し、濃縮し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液

）で酸性にした。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて表記化合物（０.３４ｇ、０.８３ミリモル、収率５９％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＴＨＦ）δ　７.５９（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、６.３０－６.２５（ｍ，１Ｈ）、６.２４－６.２０（ｍ，１Ｈ）、５.８２（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、０.３０－０.２１（ｍ，６Ｈ）、０.１６－０.０６（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４０３.９、４０５.９（Ｍ＋Ｈ）

【０８７２】

工程Ｄ．　中間体３８４Ｄ．　メチル　８－ブロモ－２－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５３０】

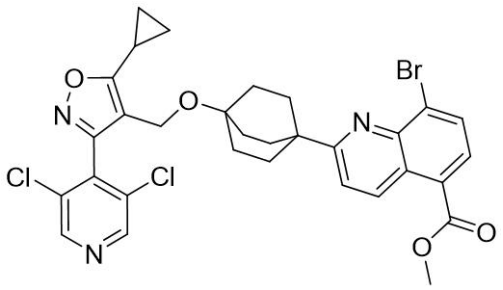


中間体３８４Ｃ（０.３４ｇ、０.８３ミリモル）、ヨードベンゼン ジアセテート（０.３５ｇ、１.１ミリモル）、およびヨウ素（０.５３ｇ、２.１ミリモル）のクロロベンゼン（４２ｍＬ）中溶液を８５℃で撹拌し、青色ＬＥＤを照射した。２時間後、該反応混合物を冷却して濃縮させた。その粗材料をＤＭＦ（９ｍＬ）に溶かし、ついでK_2CO_3（０.３５ｇ、２.５ミリモル）およびヨードメタン（０.１０ｍＬ、１.７ミリモル）を加えた。１８時間撹拌した後、該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、有機層を水（５ｘ）、ブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝８０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.２４ｇ、０.４８ミリモル、収率５８％）を白色の粉末として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）４９９.９、５０１.９（Ｍ＋Ｈ）

【０８７３】

工程Ｅ．　中間体３８４Ｅ．　メチル　８－ブロモ－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５３１】



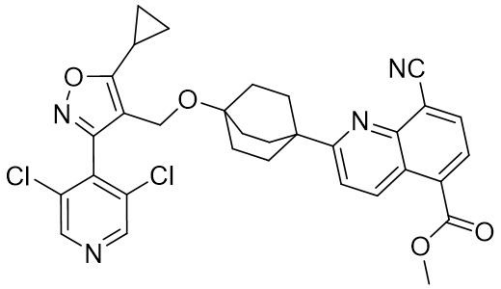
（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）メタノール（０.１０ｇ、０.３６ミリモル）および中間体３８４Ｄ（０.１２ｇ、０.２４ミリモル）のＤＣＥ（０.４７ｍＬ）中溶液に、銀トリフルオロメタンスルホネート（０.１２ｇ、０.４７ミリモル）を、つづいて２,６－ジ－tert－ブチルピリジン（０.２１ｍＬ、０.９５ミリモル）を添加した。該反応混合物を圧力バイアル中にて１００℃で３時間加熱し、室温に冷却した。該粗生成物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇ　Ｃ－１８逆相シリカゲルカートリッジ；Ａ＝水＋０.１％ＴＦＡ、Ｂ＝ＭｅＯＨ

＋０.１％ＴＦＡ；１５分間の勾配；２０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０６１ｇ、０.０９２ミリモル、収率３９％）を無色のガラス状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ９.２３（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、８.６４（ｂｒｓ，２Ｈ）、８.０４（ｓ，２Ｈ）、７.５３（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.２９（ｓ，２Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）、２.２１－２.０１（ｍ，７Ｈ）、１.６８－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.３０－１.２４（ｍ，２Ｈ）、１.１９－１.０９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６５６.０、６５８.０（Ｍ＋Ｈ）

【０８７４】

工程Ｆ． 中間体３８４Ｆ． メチル ８－シアノ－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５３２】



メチル中間体３８４Ｅ（０.０１５ｇ、０.０２３ミリモル）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２.６ｍｇ、４.６マイクロモル）、$Pd_2(dba)_3$（４.２ｍｇ、４.６マイクロモル）、およびシアン化亜鉛（５.４ｍｇ、０.０４６ミリモル）を含有する圧力バイアルを窒素（３ｘ）でパージし、無水ＤＭＦ（０.２３ｍＬ）を添加した。該反応バイアルに栓をし、該混合物を９０℃で撹拌した。１８時間後、反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水（３ｘ）で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濾過して濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく適用した。

【０８７５】

工程Ｇ． 実施例３８４

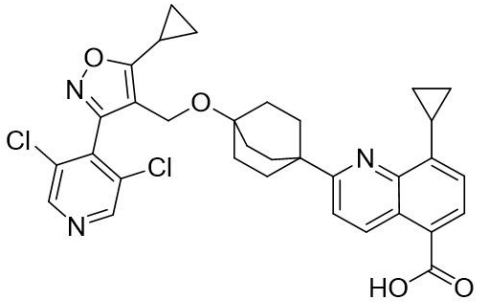
表記化合物は、実施例１３０の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体３８４Ｆを代わりに用いて製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$DMSO-d_6$）δ ９.１５（ｂｒｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.８４（ｓ，２Ｈ）、８.３５（ｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ）、８.１７（ｂｒｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.８１（ｂｒｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.２８（ｓ，２Ｈ）、２.３７－２.２７（ｍ，１Ｈ）、２.０５－１.９３（ｍ，６Ｈ）、１.５５－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.１３－１.０６（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ EC_{50}（ｎＭ）＝８２０；ＭＳ（ＥＳＩ）５８９.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８７６】

実施例３８５

８－シクロプロピル－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸

【化５３３】

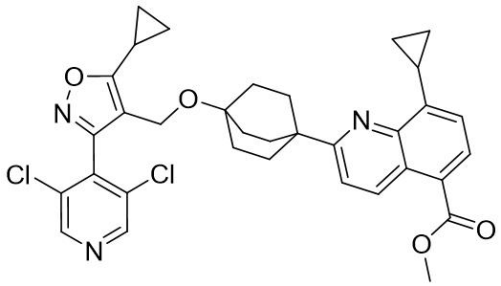


（３８５）

【０８７７】

工程Ａ．　中間体３８５Ａ．　メチル　８－シクロプロピル－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５３４】



圧力バイアルに、シクロプロピルボロン酸（２.９ｍｇ、０.０３４ミリモル）、中間体３８４Ｅ（０.０１５ｇ、０.０２３ミリモル）、K_3PO_4（０.０１５ｇ、０.０６８ミリモル）、および$Pd(Ph_3P)_4$（１.３ｍｇ、１.１マイクロモル）を添加した。該バイアルを窒素（３ｘ）でパージし、次にトルエン（０.２８ｍＬ）および脱気処理に付した水（０.０２８ｍＬ）を添加した。反応バイアルに栓をし、該混合物を９０℃で撹拌した。１８時間後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。層を分離し、有機層を乾燥（$MgSO_4$）させて濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく適用した。

【０８７８】

工程Ｂ．　実施例３８５

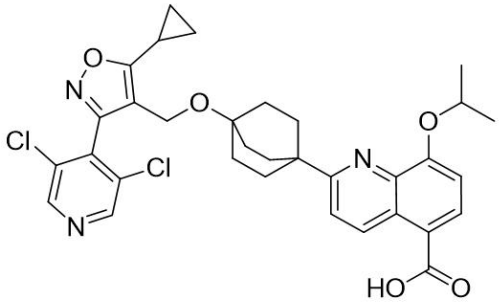
表記化合物は、実施例１３０の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体３８５Ａを代わりに用いて製造された。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　9.54－9.04（ｍ，１Ｈ）、8.86（ｂｒｓ，２Ｈ）、8.25－7.86（ｍ，１Ｈ）、7.63（ｂｒｓ，１Ｈ）、7.28（ｂｒｓ，１Ｈ）、4.27（ｓ，２Ｈ）、3.48（ｂｒｓ，１Ｈ）、2.33（ｂｒｓ，１Ｈ）、1.99（ｂｒｓ，６Ｈ）、1.48（ｂｒｓ，６Ｈ）、1.17（ｂｒｄ，Ｊ＝4.6Ｈｚ，４Ｈ）、1.10（ｂｒｄ，Ｊ＝2.7Ｈｚ，２Ｈ）、0.91（ｂｒｓ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１３；ＭＳ（ＥＳＩ）６０４.３（Ｍ＋Ｈ）

【０８７９】

実施例３９１

２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－イソプロポキシキノリン－５－カルボン酸

【化５３５】

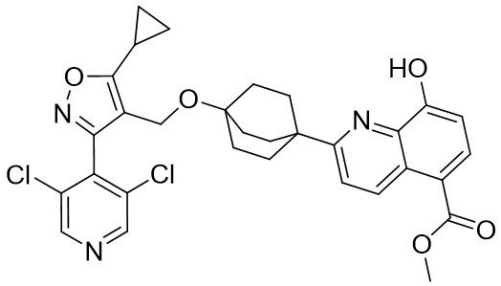


（３９１）

【０８８０】

工程Ａ．　中間体３９１Ａ．　メチル　２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－ヒドロキシキノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５３６】



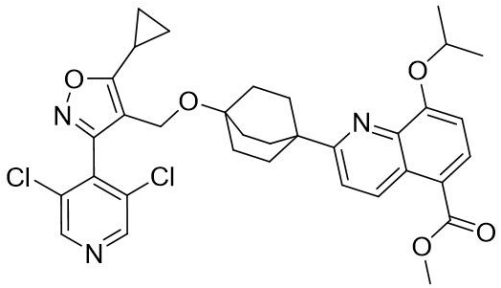
【０８８１】

工程１：圧力バイアルに、中間体３８４Ｅ（０.０５６ｇ、０.０８５ミリモル）、ビス（ピナコラト）ジボロン（０.０４３ｇ、０.１７ミリモル）、酢酸カリウム（０.０３３ｇ、０.３４ミリモル）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$アダクツ（３.５ｍｇ、４.３マイクロモル）を添加した。該バイアルを窒素（３ｘ）でパージした。ＤＭＦ（０.６ｍＬ）を添加し、該バイアルに栓をし、該反応物を９５℃で撹拌した。４時間後、該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）させ、濾過して濃縮した。該粗ボロン酸エステルの生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。

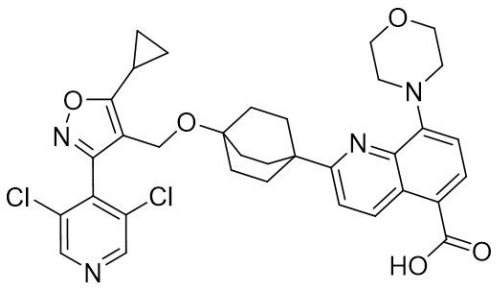
【０８８２】

工程２：上記した工程１の生成物（０.０６０ｇ、０.０８５ミリモル）をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）に溶かし、それに３０％水素ペルオキシド（水溶液）（０.０８７ｍＬ、０.８５ミリモル）を０℃で滴下して加えた。該反応混合物をゆっくりと室温までの加温に供して撹拌した。１８時間後、反応混合物を０℃に冷却し、亜硫酸ナトリウム飽和溶液（水性）でクエンチさせた。該生成物をＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層ををを合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.０３２ｇ、０.０５３ミリモル、収率６３％）を無色のガラス体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.３７（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、８.６４（ｓ，２Ｈ）、８.２８（ｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.５５（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.１３（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.２９（ｓ，２Ｈ）、３.９５（ｓ，３Ｈ）、２.１７－２.１１（ｍ，１Ｈ）、２.１１－２.０５（ｍ，６Ｈ）、１.６９－１.５６（ｍ，６Ｈ）、１.２９－１.２５（ｍ，２Ｈ）、１.１８－１.１０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５９４.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８８３】
工程Ｂ．　中間体３９１Ｂ．　メチル　２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－イソプロポキシキノリン－５－カルボキシレートの製造
【化５３７】



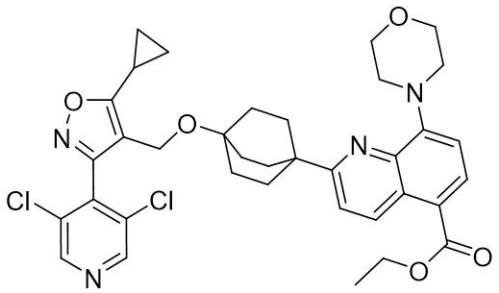
中間体３９１Ａ（０.０１６ｇ、０.０２７ミリモル）のアセトニトリル（０.２７ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（０.０１１ｇ、０.０８１ミリモル）および２－ヨードプロパン（８.１μＬ、０.０８１ミリモル）を添加した。反応混合物を７０℃で撹拌した。１８時間後、該反応混合物を濾過して濃縮し、さらに精製することなく適用した。ＭＳ（ＥＳＩ）６３６.２（Ｍ＋Ｈ）
【０８８４】
工程Ｃ．　実施例３９１
表記化合物は、実施例１３０の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体３９１Ｂを代わりに用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.２６（ｂｒｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.８４（ｓ，２Ｈ）、８.１６（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.６５（ｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.２１（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.９３（ｄｔ，Ｊ＝１１.９、６.０Ｈｚ，１Ｈ）、４.２７（ｓ，２Ｈ）、２.３６－２.２８（ｍ，１Ｈ）、２.０３－１.８９（ｍ，６Ｈ）、１.５４－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.３８（ｄ，Ｊ＝６.１Ｈｚ，６Ｈ）、１.２１－１.１４（ｍ，２Ｈ）、１.１２－１.０６（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１４；ＭＳ（ＥＳＩ）６２２.２（Ｍ＋Ｈ）
【０８８５】
実施例４１０
２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－モルホリノキノリン－５－カルボン酸
【化５３８】



（４１０）

【０８８６】
工程Ａ．　中間体４１０Ａ．　エチル　２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－モルホリノキノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５３９】



圧力バイアルに、中間体３８４Ｅ（０.０２０ｇ、０.０３０ミリモル）、炭酸セシウム（０.０１９ｇ、０.０６０ミリモル）、および第２世代のＲｕＰｈｏｓプレ触媒（１.２ｍｇ、１.５マイクロモル）を添加した。該バイアルを窒素（３ｘ）でパージし、１,４－ジオキサン（０.３０ｍＬ）およびモルホリン（０.０１３ｍＬ、０.１５ミリモル）を添加した。該反応混合物を９０℃で撹拌した。１８時間後、該反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濾過して濃縮した。その粗材料をさらに精製することなく適用させた。ＭＳ（ＥＳＩ）６７７.４（Ｍ＋Ｈ）

【０８８７】

工程Ｂ．　実施例４１０

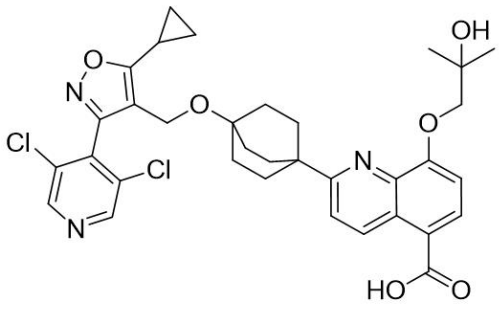
表記化合物は、実施例１３０の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体４１０Ａを代わりに用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.３０（ｂｒｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.８３（ｓ，２Ｈ）、８.１１（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.６２（ｂｒｄ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ）、４.２７（ｓ，２Ｈ）、３.８６（ｂｒｓ，４Ｈ）、３.６３－３.４０（ｍ，２Ｈ）、２.５６（ｓ，２Ｈ）、２.３７－２.２４（ｍ，１Ｈ）、２.０２－１.８７（ｍ，６Ｈ）、１.５５－１.３９（ｍ，６Ｈ）、１.２１－１.１４（ｍ，２Ｈ）、１.１２－１.０５（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝３６；ＭＳ（ＥＳＩ）６４９.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８８８】

実施例４１８

２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）キノリン－５－カルボン酸

【化５４０】

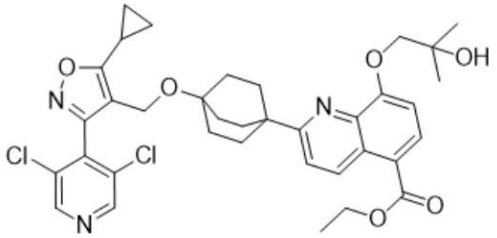


（４１８）

【０８８９】

工程Ａ．　中間体４１８Ａ．　エチル　２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）キノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５４１】



エチル　２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－８－ヒドロキシキノリン－５－カルボキシレート（２１ｍｇ、０.０３５ミリモル）およびK_2CO_3（１９ｍｇ、０.１４ミリモル）のアセトニトリル（０.５ｍＬ）および水（０.０３３ｍＬ）中溶液に、２,２－ジメチルオキシラン（９.２μＬ、０.１０ミリモル）を添加した。反応混合物を１２０℃（マイクロ波）で３５分間照射した。該反応混合物を圧力バイアルに移し、ＤＭＦ（０.３５ｍＬ）を、つづいてさらなる２,２－ジメチルオキシラン（９.２μＬ、０.１０ミリモル）を加えた。該反応混合物を８０℃（従来の加熱方法）で１８時間撹拌した。さらに２,２－ジメチルオキシラン（６２μＬ、０.７０ミリモル）を添加し、該反応物を８０℃で撹拌した。１８時間後、該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濾過して濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく工程を進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）６８０.４（Ｍ＋Ｈ）

【０８９０】

工程Ｂ．　実施例４１８

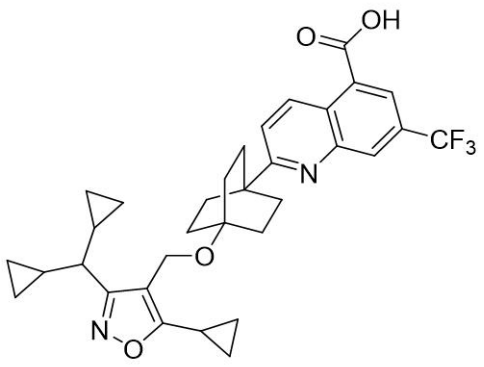
表記化合物は、実施例１３０の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体４１８Ａを代わりに用いて製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.２４（ｂｒｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.８０（ｂｒｓ，２Ｈ）、８.１８（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.６５（ｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.１８（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、４.２７（ｓ，２Ｈ）、３.９８（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２３（ｍ，１Ｈ）、２.０８－１.９５（ｍ，６Ｈ）、１.５９－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.３３（ｓ，６Ｈ）、１.２１－１.１４（ｍ，２Ｈ）、１.１３－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１２０；ＭＳ（ＥＳＩ）６５２.３（Ｍ＋Ｈ）

【０８９１】

実施例４２３

２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－７－（トリフルオロメチル）キノリン－５－カルボン酸

【化５４２】



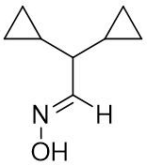
（４２３）

【０８９２】

工程Ａ．　中間体４２３Ａ．　（Ｅ）－２,２－ジシクロプロピルアセトアルデヒドオキシ

ムの製造

【化５４３】

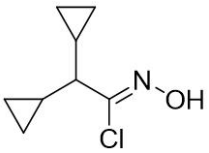


ヒドロキシルアミン塩酸塩（１.７ｇ、２４ミリモル）を２,２－ジシクロプロピルアセトアルデヒド（２.０ｇ、１６ミリモル）のピリジン（８ｍＬ）中溶液に添加した。１時間撹拌した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（１.７ｇ、１２ミリモル、収率７６％）を無色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.４３（ｄｄ，Ｊ＝１.７、０.８Ｈｚ，１Ｈ）、１.７５（ｂｒｓ，１Ｈ）、１.０１－０.９３（ｍ，２Ｈ）、０.３２－０.１１（ｍ，４Ｈ）、０.０９－０.１３（ｍ，４Ｈ）

【０８９３】

工程Ｂ． 中間体４２３Ｂ． （Ｚ）－２,２－ジシクロプロピル－Ｎ－ヒドロキシアセトイミドイルクロリドの製造

【化５４４】

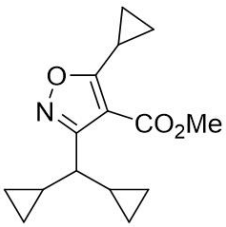


中間体４２３Ａ（１.７ｇ、１２ミリモル）のＤＭＦ（１６ｍＬ）中溶液に、ＮＣＳ（２.０ｇ、１５ミリモル）を数回に分けて添加した。該反応物を４０℃で撹拌した。１.５時間後、該混合物を水中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。該有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.５ｇ、８.９ミリモル、収率７３％）を無色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ７.４６（ｓ，１Ｈ）、０.９３－０.８０（ｍ，２Ｈ）、０.７６－０.６０（ｍ，１Ｈ）、０.４３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝９.１、８.０、５.８、４.５Ｈｚ，２Ｈ）、０.３３－０.２２（ｍ，２Ｈ）、０.１２（ｄｔ，Ｊ＝５.６、４.７Ｈｚ，２Ｈ）、０.０５－－０.０６（ｍ，２Ｈ）

【０８９４】

工程Ｃ． 中間体４２３Ｃ． メチル 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－カルボキシレートの製造

【化５４５】



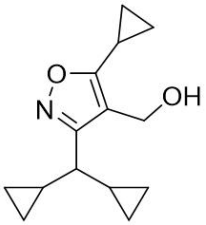
メチル ３－シクロプロピル－３－オキソプロパノエート（０.７５ｇ、５.３ミリモル）を含有する２５ｍＬフラスコに、Et_3N（１.４ｍＬ、１０ミリモル）を添加した。該混合物を室温で３０分間撹拌し、ついで０℃に冷却した。この混合物に、中間体４２３Ｂの

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中溶液を５分間にわたって添加した。該反応物を室温までの加温に供して撹拌した。３時間後、該混合物を水中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.６８ｇ、２.６ミリモル、収率５２％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ３.６９（ｓ，３Ｈ）、２.６６－２.５７（ｍ，１Ｈ）、１.５４（ｄｄ，Ｊ＝２.６、２.０Ｈｚ，１Ｈ）、１.１５－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０１－０.９７（ｍ，４Ｈ）、０.４４－０.３４（ｍ，２Ｈ）、０.２１（ｂｒｄｄ，Ｊ＝８.４、４.４Ｈｚ，２Ｈ）、０.１２（ｄｄ，Ｊ＝９.５、４.６Ｈｚ，２Ｈ）、－０.０１（ｄｄ，Ｊ＝９.６、４.３Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６２.１（Ｍ＋Ｈ）

【０８９５】

工程Ｄ．　中間体４２３Ｄ．　（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）メタノールの製造

【化５４６】



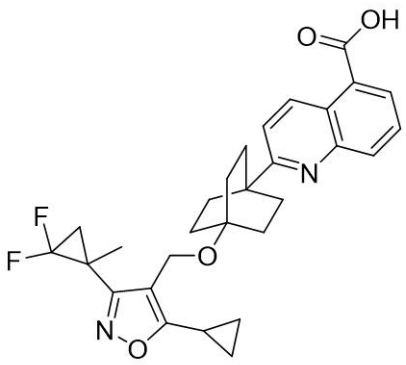
中間体４２３Ｃ（１.２ｇ、４.６ミリモル）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１３ｍＬ、１３ミリモル）（ＤＣＭ中１Ｍ溶液）を－７８℃で添加した。該反応物をこの温度で１時間撹拌した。この混合物に、ロッシェル（Rochelle）塩（水溶液）（約１００ｍＬ）を添加し、該混合物を室温までの加温に供し、撹拌した。４時間後、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.８２ｇ、３.５ミリモル、収率７６％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ４.６２（ｄ，Ｊ＝５.５Ｈｚ，２Ｈ）、２.１１－２.０６（ｍ，１Ｈ）、１.６５（ｔ，Ｊ＝９.２Ｈｚ，１Ｈ）、１.４３（ｔ，Ｊ＝５.４Ｈｚ，１Ｈ）、１.３１－１.２２（ｍ，２Ｈ）、１.１８（ｄｄ，Ｊ＝４.８、２.１Ｈｚ，２Ｈ）、１.０８（ｄｄ，Ｊ＝８.３、２.５Ｈｚ，２Ｈ）、０.６８－０.６１（ｍ，２Ｈ）、０.４８－０.４２（ｍ，２Ｈ）、０.３４（ｄｄ，Ｊ＝９.５、４.８Ｈｚ，２Ｈ）、０.２０（ｄｄ，Ｊ＝９.５、４.８Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２３４.０（Ｍ＋Ｈ）

【０８９６】

工程Ｅ．　実施例４２３

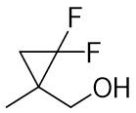
表記化合物は、実施例３８４の合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４２３Ｄおよびメチル ７－（トリフルオロメチル）キノリン－５－カルボキシレートを代わりに用いて製造された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ９.１８（ｂｒｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、８.３９（ｓ，１Ｈ）、８.２３（ｓ，１Ｈ）、７.８５（ｂｒｄ，Ｊ＝９.１Ｈｚ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、２.１３－２.０８（ｍ，１Ｈ）、２.０４（ｂｒｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，６Ｈ）、１.７６（ｂｒｓ，６Ｈ）、１.４８－１.３９（ｍ，１Ｈ）、１.１３（ｂｒｄｄ，Ｊ＝８.２、４.４Ｈｚ，２Ｈ）、１.０２－０.９６（ｍ，２Ｈ）、０.９０（ｂｒｄ，Ｊ＝２.６Ｈｚ，２Ｈ）、０.５３－０.４１（ｍ，２Ｈ）、０.２８－０.２０（ｍ，４Ｈ）、０.０２（ｂｒｄ，Ｊ＝５.５Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ EC_{50}（ｎＭ）＝６７；ＭＳ（ＥＳＩ）５８１.４（Ｍ＋Ｈ）

【０８９７】
実施例４２５
２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２,２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボン酸
【化５４７】

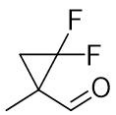


（４２５）

【０８９８】
工程Ａ．　中間体４２５Ａ．　（２,２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）メタノールの製造
【化５４８】

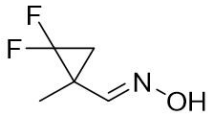


ＬＡＨ（０.１７ｇ、４.５ミリモル）のＴＨＦ（８ｍＬ）中懸濁液に、２,２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロパン－１－カルボン酸（０.６１ｇ、４.５ミリモル）の０℃でのＴＨＦ（８ｍＬ）中溶液を滴下して加えた。該反応物を室温までの加温に供して撹拌した。４時間後、該反応物を水（０.１７ｍＬ）で、つづいて１５％ＮａＯＨ（水溶液）（０.１７ｍＬ）で注意してクエンチさせた。１５分間撹拌した後、固形$MgSO_4$を添加した。さらに１５分間撹拌した後、該反応物を 濾過して濃縮し、表記化合物（０.５３ｇ、４.３ミリモル、収率９７％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　３.７２－３.６８（ｍ，１Ｈ）、３.６２－３.５７（ｍ，１Ｈ）、１.９１－１.８２（ｍ，１Ｈ）、１.３１（ｄｄ，Ｊ＝２.９、１.５Ｈｚ，３Ｈ）、１.２４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３.８、７.６、４.１Ｈｚ，１Ｈ）、１.０７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２.１、７.８、４.１Ｈｚ，１Ｈ）
【０８９９】
工程Ｂ．　中間体４２５Ｂ．　２,２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロパン－１－カルバルデヒドの製造
【化５４９】

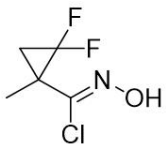


ＰＣＣ（０.６４ｇ、３.０ミリモル）を中間体４２５Ａ（０.３３ｇ、２.７ミリモル）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に添加した。２時間撹拌した後、該混合物をセライトを通して濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄し、得られた濾液をさらに後処理または特徴付けすることなく、その後の工程に適用した。
【０９００】
工程Ｃ．　中間体４２５Ｃ．　（Ｅ）－２,２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロパン－

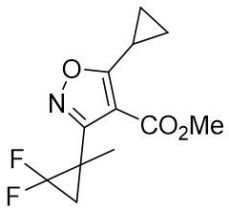
１－カルバルデヒドオキシムの製造
【化５５０】



ピリジン（２.６ｍＬ、３２ミリモル）を中間体４２５Ｂ（０.３２ｇ、２.７ミリモル）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に添加した。この混合物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（０.２８ｇ、４.１ミリモル）を添加した。３.５時間撹拌した後、該反応物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮し、表記化合物（０.２９ｇ、２.１ミリモル、収率７９％）を緑がかった半固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）１３６.０（Ｍ＋Ｈ）
【０９０１】
工程Ｃ．　中間体４２５Ｃ．　（Ｚ）－２,２－ジフルオロ－Ｎ－ヒドロキシ－１－メチルシクロプロパン－１－カルビミドイルクロリドの製造
【化５５１】



中間体４２５Ｂ（０.２９ｇ、２.２ミリモル）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、ＮＣＳ（０.３２ｇ、２.４ミリモル）を数回に分けて添加した。該反応物を４０℃で撹拌した。２.５時間後、該混合物を水中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１５０ｍｇ、０.８８５ミリモル、収率４１％）を無色の油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）１６９.９（Ｍ＋Ｈ）
【０９０２】
工程Ｄ．　中間体４２５Ｄ．　メチル　５－シクロプロピル－３－（２,２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソキサゾール－４－カルボキシレートの製造
【化５５２】



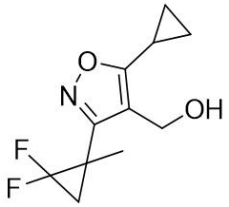
メチル　３－シクロプロピル－３－オキソプロパノエート（１４０ｍｇ、０.９７ミリモル）含有のバイアルに、Et_3N（２５０μＬ、１.８ミリモル）を添加した。該混合物を室温で撹拌した。２０分後、中間体４２５Ｃ（１５０ｍｇ、０.８９ミリモル）のＥｔＯＨ（０.５ｍＬ）中溶液を添加し、すると透明な溶液が懸濁液となった。１時間撹拌した後、該混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１５０ｍｇ、０.５８ミリモル、収率６６％）を無色の油として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　３.９７－３.８５（ｍ

，３Ｈ）、２.９１－２.７３（ｍ，１Ｈ）、１.９６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３.０、８.２、４.３Ｈｚ，１Ｈ）、１.５３（ｄ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，３Ｈ）、１.５０－１.４２（ｍ，１Ｈ）、１.２５－１.１７（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５８.１（Ｍ＋Ｈ）

【０９０３】

工程Ｅ．　中間体４２５Ｅ．　（５－シクロプロピル－３－（２,２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソキサゾール－４－イル）メタノールの製造

【化５５３】



中間体４２５Ｄ（１５０ｍｇ、０.５８ミリモル）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１.６ｍＬ、１.６ミリモル）（ＤＣＭ中１Ｍ溶液）を－７８℃で添加した。該反応物をこの温度で１時間撹拌した。この混合物に、ロッシェル塩の溶液（水性）（約５ｍＬ）を添加し、該混合物を室温までの加温に供し、撹拌した。２時間後、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（９０ｍｇ、０.３９ミリモル、収率６７％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　４.６０（ｄ，Ｊ＝３.７Ｈｚ，２Ｈ）、２.１５－１.９９（ｍ，３Ｈ）、１.５６（ｄｄ，Ｊ＝３.０、１.９Ｈｚ，３Ｈ）、１.４７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２.０、８.０、５.３Ｈｚ，１Ｈ）、１.１４（ｔｄ，Ｊ＝３.１、１.３Ｈｚ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２３０.１（Ｍ＋Ｈ）

【０９０４】

工程Ｆ．　実施例４２５

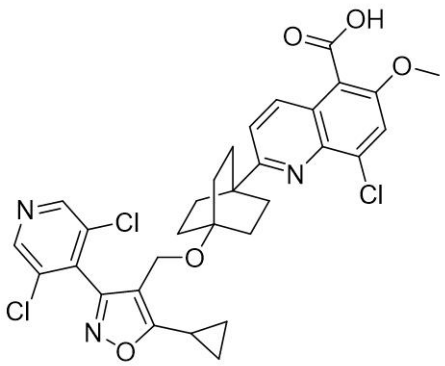
表記化合物は、実施例３８４の合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４２５Ｅおよびメチル　キノリン－５－カルボキシレートを代わりに用いて製造された：（３.７ｍｇ、０.００７０ミリモル、収率１３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.２０（ｂｒｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.１１（ｂｒｔ，Ｊ＝７.５Ｈｚ，２Ｈ）、７.８０－７.５８（ｍ，２Ｈ）、４.４５－４.２４（ｍ，２Ｈ）、２.２３－２.０５（ｍ，７Ｈ）、２.０４－１.９５（ｍ，１Ｈ）、１.８８（ｂｒｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，６Ｈ）、１.７９－１.６９（ｍ，１Ｈ）、１.５２（ｂｒｓ，３Ｈ）、１.０９（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，２Ｈ）、０.９９（ｂｒｄ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝３４００；ＭＳ（ＥＳＩ）５０９.３（Ｍ＋Ｈ）

【０９０５】

実施例４２６

８－クロロ－２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－６－メトキシキノリン－５－カルボン酸

【化５５４】

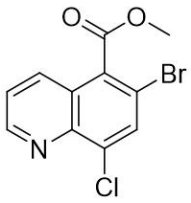


（４２６）

【０９０６】

工程Ａ．　中間体４２６Ａ．　メチル　６－ブロモ－８－クロロキノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５５５】

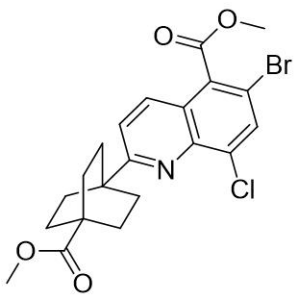


６－ブロモ－８－クロロキノリン－５－カルボン酸（２.６ｇ、９.０ミリモル）のＤＭＦ（１８ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（３.７ｇ、２７ミリモル）およびヨードメタン（６.７ｍＬ、１４ミリモル）（ｔ－ブチルメチルエーテル中２Ｍ溶液）を添加した。３時間撹拌した後、該混合物を水で希釈し、水相をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２.３ｇ、７.５ミリモル、収率８４％）を褐色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ９.０８（ｄｄ，Ｊ＝４.２、１.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.１６（ｄｄ，Ｊ＝８.６、１.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.０４（ｓ，１Ｈ）、７.５６（ｄｄ，Ｊ＝８.６、４.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.０８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３０１.９（Ｍ＋Ｈ）

【０９０７】

工程Ｂ．　中間体４２６Ｂ．　メチル　６－ブロモ－８－クロロ－２－（４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５５６】



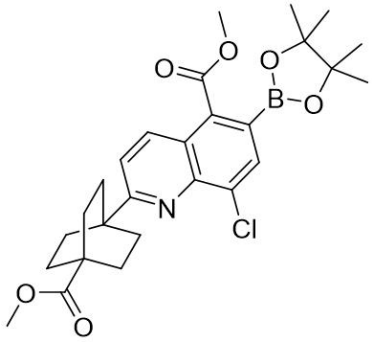
表記化合物は、中間体３８４Ｂの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４２６Ａを代わりに用いて製造された：（０.７９ｇ、１.７ミリモル、収率３９

％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.０６－７.９９（ｍ，１Ｈ）、７.９６（ｓ，１Ｈ）、７.５５（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.０５（ｓ，３Ｈ）、３.６９（ｓ，３Ｈ）、２.１１－２.０４（ｍ，６Ｈ）、２.０１－１.９３（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４６８.１（Ｍ＋Ｈ）

【０９０８】

工程Ｃ．　中間体４２６Ｃ．　メチル　８－クロロ－２－（４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－６－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５５７】

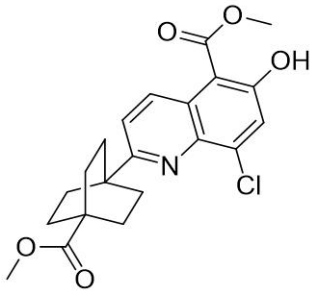


丸底フラスコに、中間体４２６Ｂ（０.７９ｇ、１.７ミリモル）、ビス（ピナコラト）ジボロン（０.６５ｇ、２.５ミリモル）、酢酸カリウム（０.５０ｇ、５.１ミリモル）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$アダクツ（０.０６２ｇ、０.０８５ミリモル）を添加した。該容器を窒素でパージかつフラッシュさせた。この混合物に、１,４－ジオキサン（１１ｍＬ）を添加し、該反応混合物を８０℃で撹拌した。１６時間後、該混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（約１.２ｇ、粗製物）を褐色の泡沫体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）５１４.３（Ｍ＋Ｈ）

【０９０９】

工程Ｄ．　中間体４２６Ｄ．　メチル　８－クロロ－６－ヒドロキシ－２－（４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５５８】



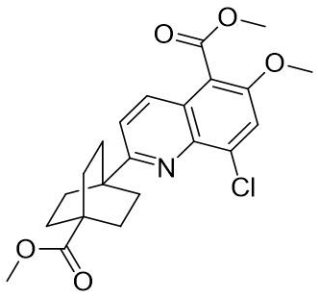
中間体４２６Ｃ（０.８７ｇ、１.７ミリモル）をＥｔＯＡｃ（３４ｍＬ）に溶かし、それに３０％水素ペルオキシド（水溶液）（１.７ｍＬ、１７ミリモル）を０℃で滴下して加えた。該反応物を室温までの加温に供して撹拌した。２時間後、該混合物を０℃に冷却し、二亜硫酸ナトリウム（飽和水溶液）でクエンチさせた。水相をＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（０.６８ｇ、１.７ミリモル、収率１００％）を褐色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭ

Ｒ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.０３－８.９１（ｍ，１Ｈ）、７.５７－７.４１（ｍ，２Ｈ）、４.０９（ｓ，３Ｈ）、３.７４－３.６２（ｍ，４Ｈ）、２.０８－２.０３（ｍ，６Ｈ）、２.００－１.９５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４０４.１（Ｍ＋Ｈ）

【０９１０】

工程Ｅ．　中間体４２６Ｅ．　メチル　８－クロロ－６－メトキシ－２－（４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）キノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５５９】

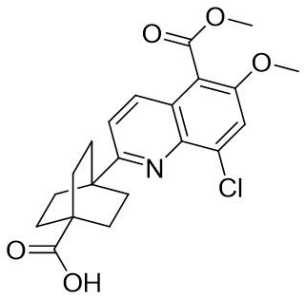


中間体４２６Ｄ（２５０ｍｇ、０.６２ミリモル）およびK_2CO_3（２６０ｍｇ、１.９ミリモル）のＤＭＦ（４ｍＬ）中溶液に、ヨードメタン（４６０μＬ、０.９３ミリモル）（ｔ－ブチルメチルエーテル中２Ｍ溶液）を添加した。１８時間撹拌した後、該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＤＣＭ、Ｂ＝ＭｅＯＨ；１５分間の勾配；１００％Ａ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２００ｍｇ、０.４８ミリモル、収率７７％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.０９（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.６０（ｓ，１Ｈ）、７.５１－７.４４（ｍ，１Ｈ）、４.０１（ｄ，Ｊ＝１.３Ｈｚ，３Ｈ）、３.９８－３.９５（ｍ，３Ｈ）、３.６９（ｄ，Ｊ＝１.３Ｈｚ，３Ｈ）、２.１０－２.０２（ｍ，６Ｈ）、２.００－１.９１（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４１８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０９１１】

工程Ｆ．　中間体４２６Ｆ．　４－（８－クロロ－６－メトキシ－５－（メトキシカルボニル）キノリン－２－イル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化５６０】



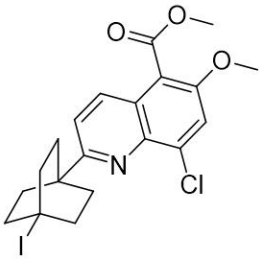
中間体４２６Ｅ（２００ｍｇ、０.４８ミリモル）をＴＨＦ（４ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶かし、それに２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（２.４ｍＬ、４.８ミリモル）を添加した。１８時間撹拌した後、揮発性溶媒を濃縮した。得られた水相を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で酸性（約ｐＨ３）にし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物を真空下で乾燥させて表記化合物（１９０ｍｇ、０.４７ミリモル、収率９８％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.０９（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.６１（ｓ，１

Ｈ）、７.４９（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、４.０１（ｓ，３Ｈ）、３.９８（ｓ，３Ｈ）、２.１０－２.０５（ｍ，６Ｈ）、２.０４－１.９７（ｍ，７Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４１８.２（Ｍ＋Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４０４.２（Ｍ＋Ｈ）

【０９１２】

工程Ｇ．　中間体４２６Ｇ．　メチル　８－クロロ－２－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－６－メトキシキノリン－５－カルボキシレートの製造

【化５６１】



中間体４２６Ｆ（１９０ｍｇ、０.４７ミリモル）のクロロベンゼン（２３ｍＬ）中溶液に、ヨードベンゼンジアセテート（１７０ｍｇ、０.５２ミリモル）およびヨウ素（３６０ｍｇ、１.４ミリモル）を添加した。該反応物を８５℃撹拌し、ブルーＬＥＤ下で照射した。３時間後、該混合物を冷却して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１３０ｍｇ、０.２６ミリモル、収率５５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.０８（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.６０（ｓ，１Ｈ）、７.４２（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ）、４.００（ｓ，３Ｈ）、３.９７（ｓ，３Ｈ）、２.６６－２.６０（ｍ，６Ｈ）、２.２１－２.１５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４８５.７（Ｍ＋Ｈ）

【０９１３】

工程Ｈ．　実施例４２６

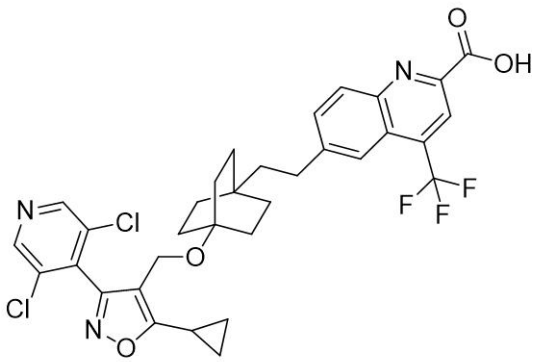
表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体４２６Ｇおよび（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）メタノールを反応させることによって製造された：（３.７ｍｇ、０.００７０ミリモル、収率１３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　８.８０（ｓ，２Ｈ）、８.０６（ｂｒｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.７７（ｓ，１Ｈ）、７.５７（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.２７（ｓ，２Ｈ）、３.９１（ｓ，３Ｈ）、２.３４－２.２６（ｍ，１Ｈ）、１.９７（ｂｒｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，６Ｈ）、１.４９（ｂｒｄ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，６Ｈ）、１.２０－１.１３（ｍ，２Ｈ）、１.０８（ｂｒｓ，２Ｈ）；ＦＸＲ　$ＥＣ_{５０}$（ｎＭ）＝１２；ＭＳ（ＥＳＩ）６２８.３（Ｍ＋Ｈ）

【０９１４】

実施例４３０

６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチル）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボン酸

【化５６２】

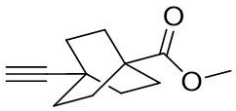


（４３０）

【０９１５】

工程Ａ．　中間体４３０Ａ．　メチル　４－エチニルビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化５６３】

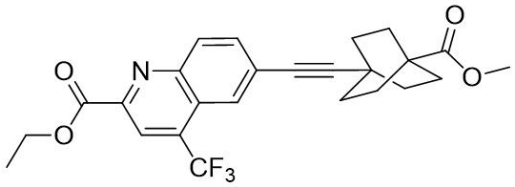


オーブン乾燥させたフラスコに、中間体１５９Ｂ（１２０ｍｇ、０.６１ミリモル）およびK_2CO_3（１７０ｍｇ、１.２ミリモル）を添加した。無水ＭｅＯＨ（２.４ｍＬ）を添加し、該反応物をN_2下で撹拌した。３０分後、ジメチル　（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（１４０ｍｇ、０.７３ミリモル）を加えた。１時間撹拌した後、該混合物をエーテルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（７５ｍｇ、０.３９ミリモル、収率６４％）を白色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　３.６４（ｓ，３Ｈ）、２.０９（ｓ，１Ｈ）、１.８０（ｓ，１２Ｈ）

【０９１６】

工程Ｂ．　中間体４３０Ｂ．　メチル　４－エチニルビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化５６４】



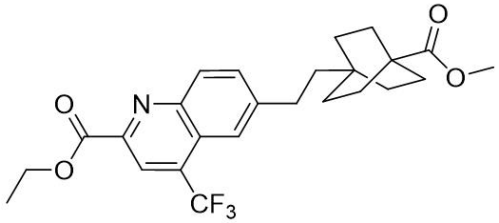
表記化合物は、中間体１３０Ｂの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４３０Ａを代わりに用いて製造された：（１００ｍｇ、０.２２ミリモル、収率９１％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.４５（ｓ，１Ｈ）、８.３０（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.１４（ｓ，１Ｈ）、７.８１（ｄｄ，Ｊ＝８.９、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.５８（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、３.６７（ｓ，３Ｈ）、１.９８－１.８４（ｍ，１２Ｈ）、１.５０（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４６０.６（Ｍ＋Ｈ）

【０９１７】

工程Ｃ．　中間体４３０Ｃ．　エチル　６－（２－（４－（メトキシカルボニル）ビシクロ

［２.２.２］オクタン－１－イル）エチル）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化５６５】

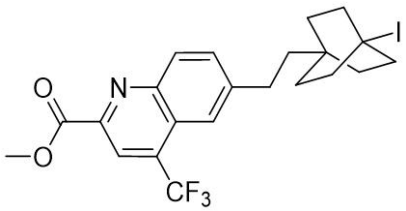


中間体４３０Ｂ（１００ｍｇ、０.２２ミリモル）のＭｅＯＨ（７ｍＬ）中溶液をN_2でパージかつフラッシュさせた。この混合物に、パラジウム炭素（２３ｍｇ、０.０２２ミリモル）（１０重量％ローディング、マトリックス活性化炭素支持体）を添加し、該容器をN_2で再びパージかつフラッシュさせた。該反応を水素（１ａｔｍ、バルーン）下で撹拌させた。１８時間後、該混合物を１,４－ジオキサン（２ｍＬ）で希釈し、ＤＤＱ（１５０ｍｇ、０.６５ミリモル）を添加した。１０分間撹拌した後、該反応物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を２Ｎ　ＮａＯＨ（水溶液）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３０ｍｇ、０.０６５ミリモル、収率３０％）を褐色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.４８－８.４６（ｍ，１Ｈ）、８.３７－８.２９（ｍ，１Ｈ）、７.９２（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.７４（ｄｄ，Ｊ＝８.８、１.４Ｈｚ，１Ｈ）、４.６１（ｄ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、３.６８（ｓ，３Ｈ）、２.８３－２.７５（ｍ，２Ｈ）、１.９４－１.８９（ｍ，２Ｈ）、１.８８－１.８２（ｍ，６Ｈ）、１.５８－１.５２（ｍ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４６４.４（Ｍ＋Ｈ）

【０９１８】

工程Ｄ．　中間体４３０Ｄ．　メチル　６－（２－（４－ヨードビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチル）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化５６６】



表記化合物は、中間体４２６Ｇの合成について記載される方法（工程ＦおよびＧ）に従って、必要に応じて、中間体４３０Ｃを代わりに用いて製造された：（１９ｍｇ、０.０３７ミリモル、収率５３％）（不純物を含む）。ＭＳ（ＥＳＩ）５１８.２（Ｍ＋Ｈ）

【０９１９】

工程Ｆ．　実施例４３０

表記化合物は、実施例４の合成について記載される方法（工程Ｅ）に従って、中間体４３０Ｄおよび（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）メタノールを反応させることによって製造された：（２.４ｍｇ、０.００４０ミリモル、収率２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８７－８.６８（ｍ，２Ｈ）、８.４０－８.０７（ｍ，２Ｈ）、７.８５－７.６３（ｍ，２Ｈ）、４.３３－４.０９（ｍ，２Ｈ）、２.７７－２.６４（ｍ，２Ｈ）、２.３４－２.２１（ｍ，１Ｈ）、１.４７－１.３９（ｍ，６Ｈ）、１.３７（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，２Ｈ）

、１.３１（ｂｒｄ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，６Ｈ）、１.１８－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２４；ＭＳ（ＥＳＩ）６６０.３（Ｍ＋Ｈ）

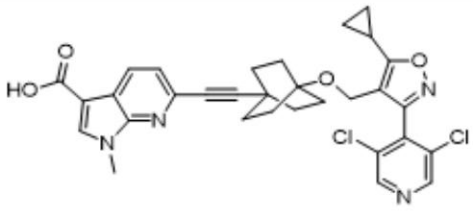
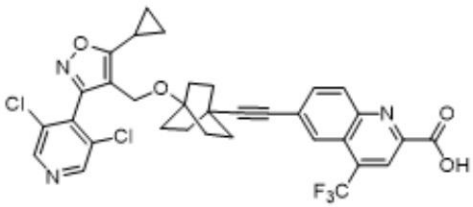
【０９２０】

以下の実施例（表７中）は、適切な出発材料、試薬および条件を用い、本明細書の他のいずれかに記載の方法に従って製造された。

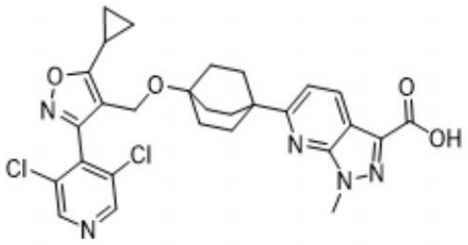
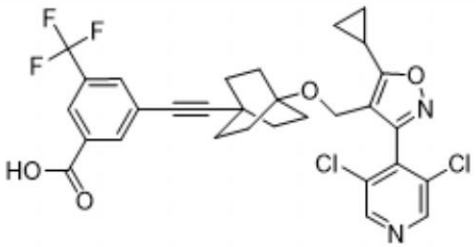
【０９２１】

表７

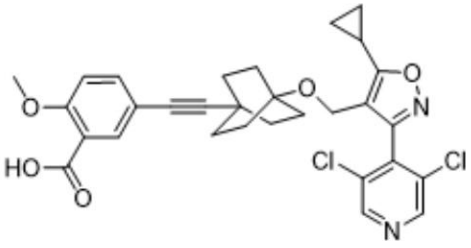
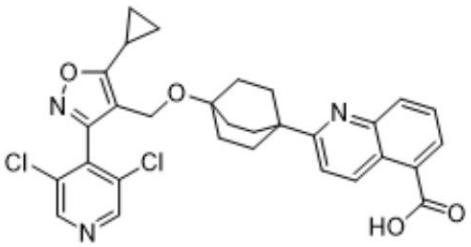
【表１０６】

Ex. No.	構造＆名称	^{1}H NMR, FXR EC_{50} & MS (ESI)	方法
363	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (br s, 2H), 8.25 (br s, 2H), 7.26 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.81 (br s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 6H), 1.49-1.31 (m, 6H), 1.16 (br s, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 260. MS (ESI) 591.2 (M+H).	Ex. 130
364	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-4-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.28 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 6H), 1.56-1.36 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 42. MS (ESI) 656 (M+H).	Ex. 130

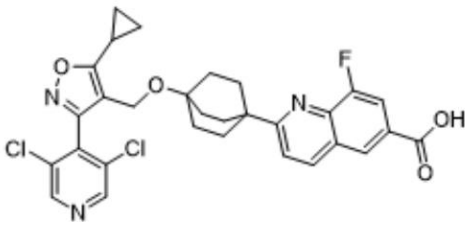
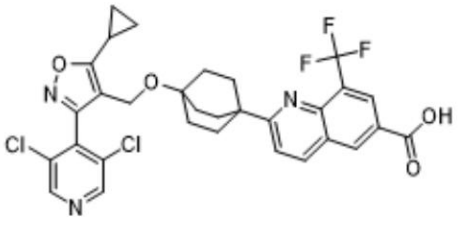
【表１０７】

365	 6-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-メチル-1*H*-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 6H), 1.63-1.42 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=3.0 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 49. MS (ESI) 568.3 (M+H).	Ex. 384
366	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.53-3.27 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 6H), 1.56-1.35 (m, 6H), 1.15 (dt, *J*=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 27. MS (ESI) 605.1 (M+H).	Ex. 130

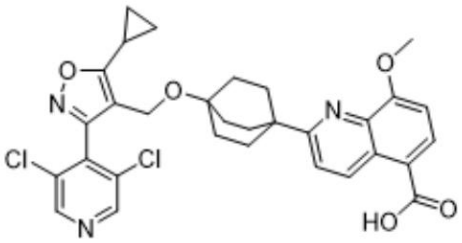
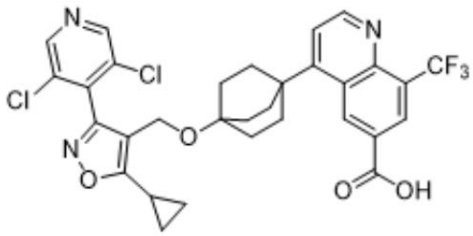
【表１０８】

367	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.52 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 6H), 1.49-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 91. MS (ESI) 567.1 (M+H).	Ex. 130
368	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.15 (br s, 1H), 8.11 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 6H), 1.61-1.45 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 36. MS (ESI) 564.1 (M+H).	Ex. 384

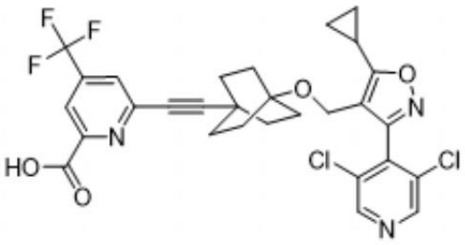
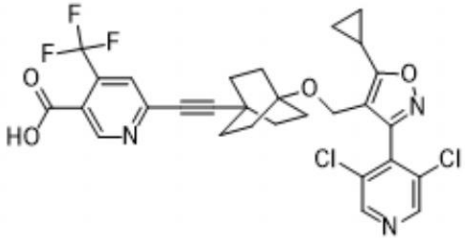
【表１０９】

369	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-フルオロキノリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.41 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 41. MS (ESI) 582.2 (M+H).	Ex. 384
370	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.59 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 6H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 56. MS (ESI) 632.2 (M+H).	Ex. 384

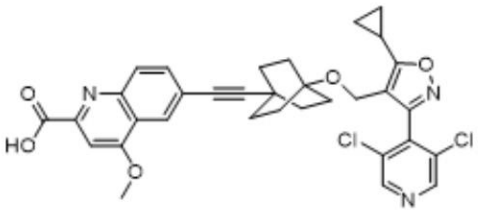
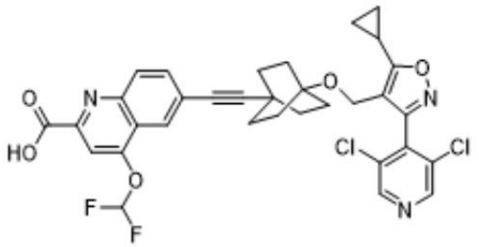
【表１１０】

371	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-メトキシキノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.21 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 594.1 (M+H).	Ex. 384
372	 4-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.97 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.51 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.16 (br s, 6H), 1.63 (br s, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.11 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 570. MS (ESI) 632.1 (M+H).	Ex. 384

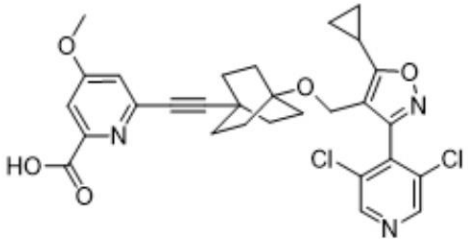
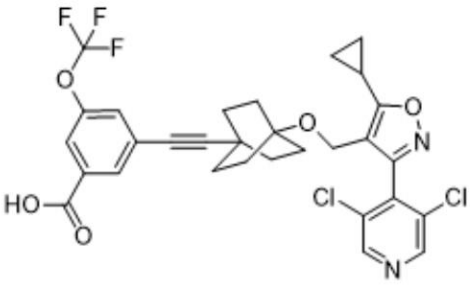
【表１１１】

373	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.22-7.90 (m, 1H), 7.87-7.54 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 460. MS (ESI) 606.2 (M+H).	Ex. 130
374	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 606.1 (M+H).	Ex. 130

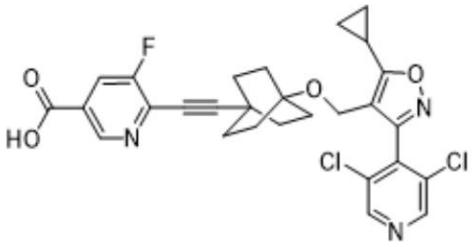
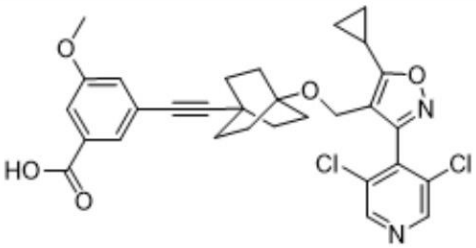
【表１１２】

375	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-4-メトキシキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.69 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.86 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 57. MS (ESI) 618.1 (M+H).	Ex. 130
376	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-4-(ジフルオロメトキシ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.05-1.79 (m, 6H), 1.58-1.34 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.14-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 27. MS (ESI) 654 (M+H).	Ex. 130

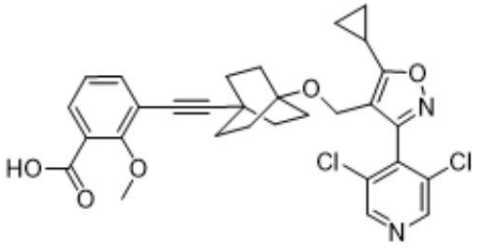
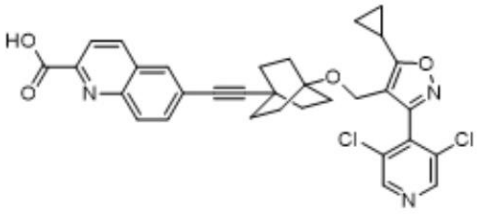
【表１１３】

377	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-4-メトキシピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.45 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.44-1.35 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 390. MS (ESI) 568.3 (M+H).	Ex. 130
378	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 621.1 (M+H).	Ex. 130

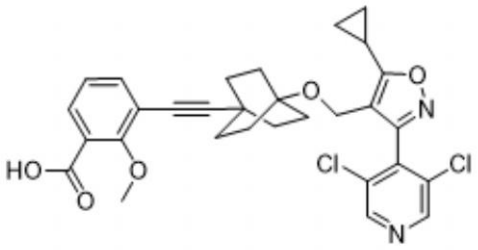
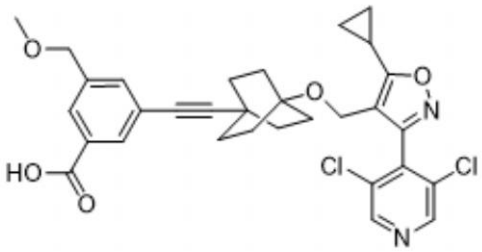
【表１１４】

379	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-5-フルオロニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.78 (br s, 1H), 8.01 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.50-1.38 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 240. MS (ESI) 556.2 (M+H).	Ex. 130
380	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-5-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 24. MS (ESI) 567 (M+H).	Ex. 130

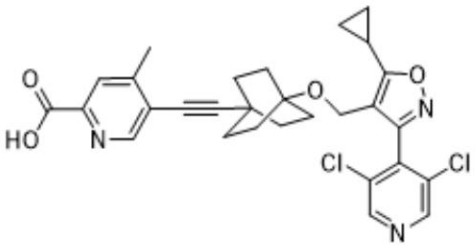
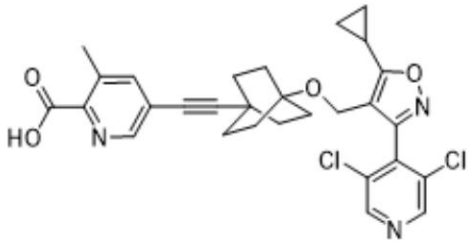
【表１１５】

381	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.54 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 567.1 (M+H).	Ex. 130
382	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.46 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 3H), 7.69 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 62. MS (ESI) 588.2 (M+H).	Ex. 130

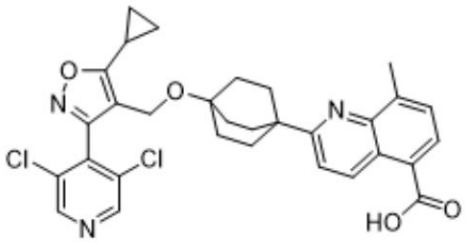
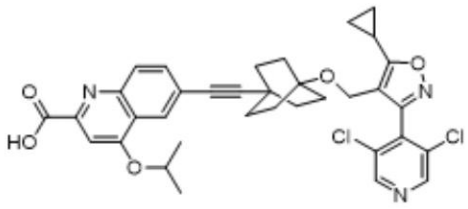
【表１１６】

383	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 820. MS (ESI) 567.1 (M+H).	Ex. 130
386	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-5-(メトキシメチル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 31. MS (ESI) 581.4 (M+H).	Ex. 130

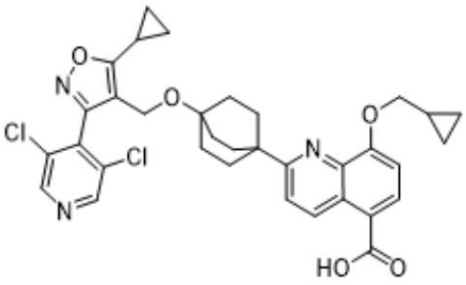
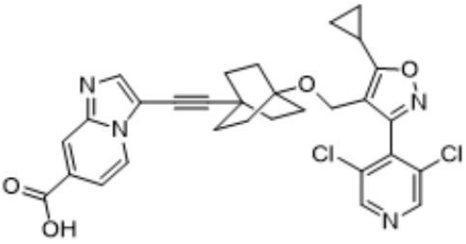
【表１１７】

387	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-4-メチルピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.47 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35 (br s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 57. MS (ESI) 552 (M+H).	Ex. 130
388	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-3-メチルピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (br s, 2H), 7.40-7.06 (m, 2H), 4.13 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.64-1.19 (m, 12H), 1.13 (br s, 2H), 1.03 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 55. MS (ESI) 552.2 (M+H).	Ex. 130

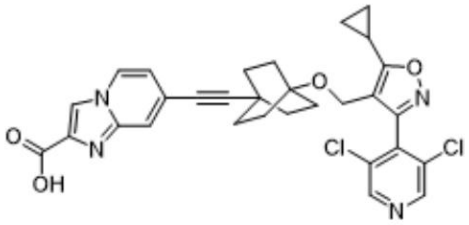
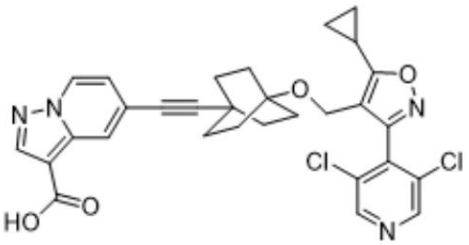
【表１１８】

389	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-メチルキノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.09 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 6. MS (ESI) 578.1 (M+H).	Ex. 385
390	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-4-イソプロポキシキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.85 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.43 (br d, *J*=5.8 Hz, 6H), 1.40 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 646.3 (M+H).	Ex. 130

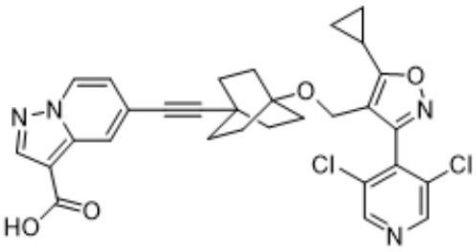
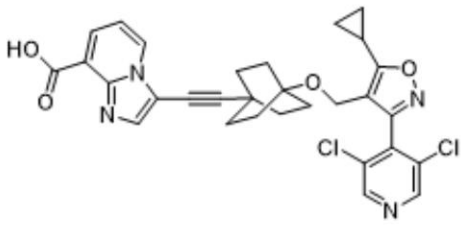
【表１１９】

392	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-(シクロプロピルメトキシ)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.16 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.30 (td, *J*=8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H), 0.67-0.56 (m, 2H), 0.52-0.39 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 24. MS (ESI) 634.1 (M+H).	Ex. 391
393	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.29 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 270. MS (ESI) 577 (M+H).	Ex. 130

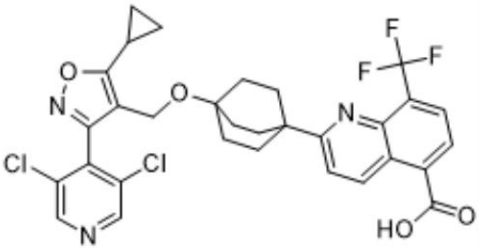
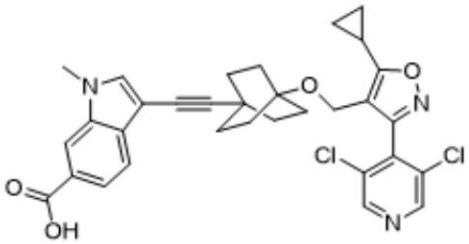
【表１２０】

394	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.58-8.26 (m, 2H), 7.63-7.38 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 577.3 (M+H).	Ex. 130
395	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.76 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 6.96 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 577.2 (M+H).	Ex. 130

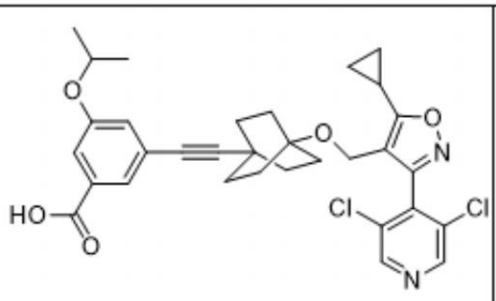
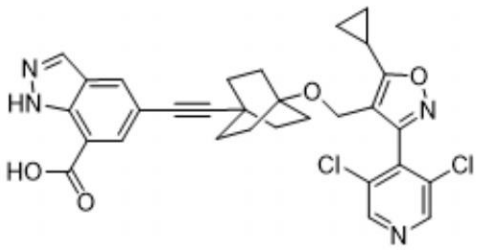
【表１２１】

396	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (br s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1100. MS (ESI) 591.3 (M+H).	Ex. 130
397	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.57 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 48. MS (ESI) 577 (M+H).	Ex. 130

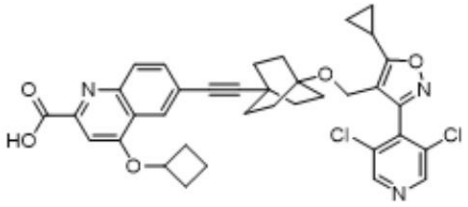
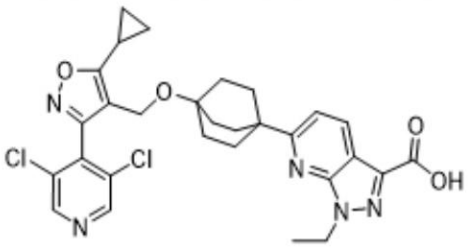
【表１２２】

398	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.12 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.05 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 30. MS (ESI) 632.1 (M+H).	Ex. 384
399	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-メチル-1*H*-インドール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (br s, 1H), 1.86 (br d, *J*=7.5 Hz, 6H), 1.42 (br s, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 83. MS (ESI) 590.1 (M+H).	Ex. 130

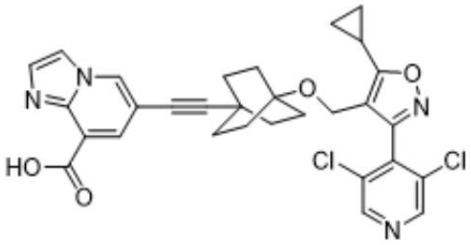
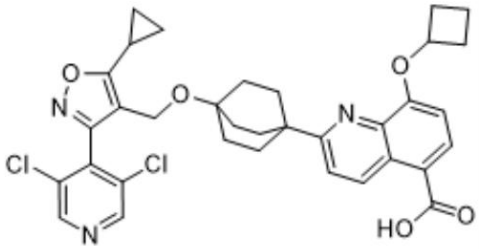
【表１２３】

400	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-5-イソプロポキシ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (br s, 2H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 2.26 (br s, 1H), 1.81 (br s, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.25 (br d, *J*=5.6 Hz, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 29. MS (ESI) 595.3 (M+H).	Ex. 130
401	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1H-インダゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 2.28 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 1.91-1.72 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 74. MS (ESI) 577.2 (M+H).	Ex. 130

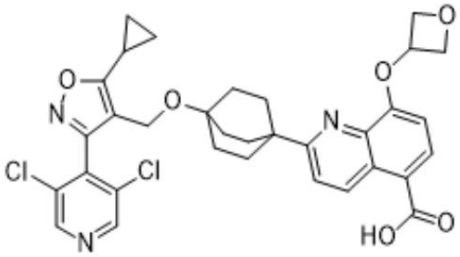
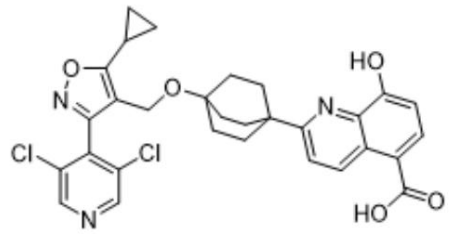
【表１２４】

402	 4-シクロブトキシ-6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.17-5.03 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 7H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 658.1 (M+H).	Ex. 130
403	 6-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 6H), 1.54-1.38 (m, 9H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4. MS (ESI) 582.3 (M+H).	Ex. 384

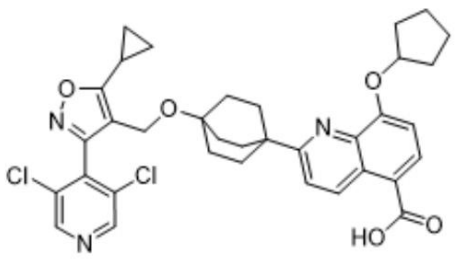
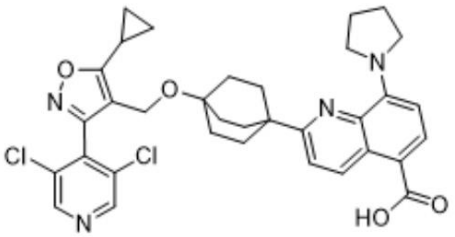
【表１２５】

404	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 6H), 1.48-1.37 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 140. MS (ESI) 577 (M+H).	Ex. 130
405	 8-シクロブトキシ-2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.05-4.88 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 28. MS (ESI) 634.3 (M+H).	Ex. 391

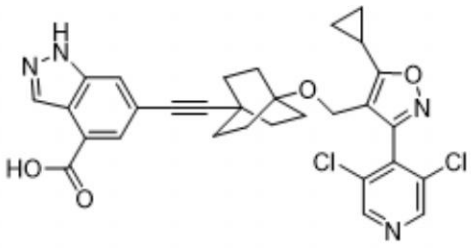
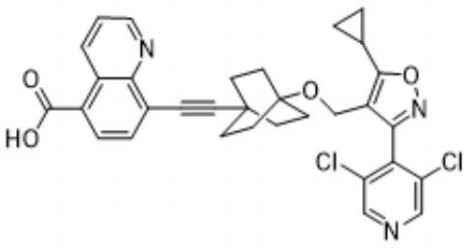
【表１２６】

406	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-(オキセタン-3-イルオキシ)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.71 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.85 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.05 (br t, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.73-4.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 54. MS (ESI) 636.2 (M+H).	Ex. 391
407	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-ヒドロキシキノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.67 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 6H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 19. MS (ESI) 580.3 (M+H).	Ex. 391

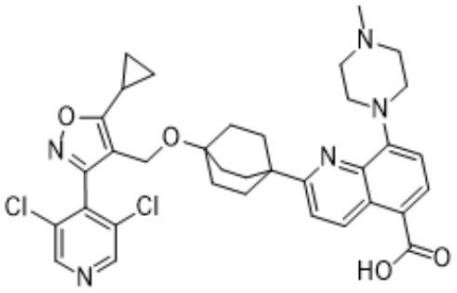
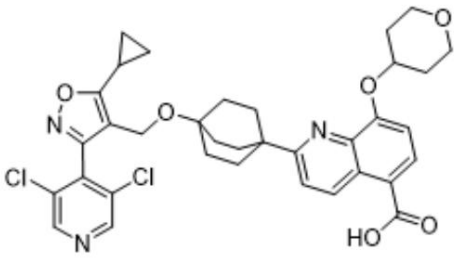
【表１２７】

408	 8-(シクロペンチルオキシ)-2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.17 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 8H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 10. MS (ESI) 648.3 (M+H).	Ex. 391
409	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-(ピロリジン-1-イル)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.01-1.86 (m, 8H), 1.54-1.38 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 81. MS (ESI) 633.1 (M+H).	Ex. 410

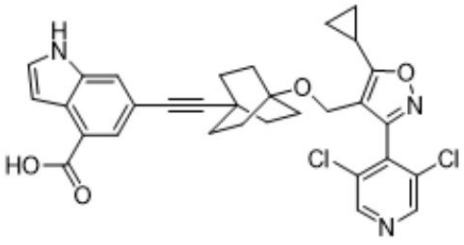
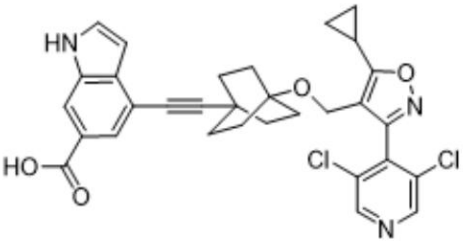
【表１２８】

411	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1*H*-インダゾール-4-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.37 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 89. MS (ESI) 577 (M+H).	Ex. 130
412	 8-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (dd, *J*=8.7, 1.1 Hz, 1H), 8.99 (br d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.16 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.7, 4.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 10. MS (ESI) 588.3 (M+H).	Ex. 130

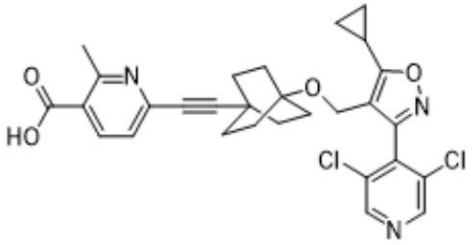
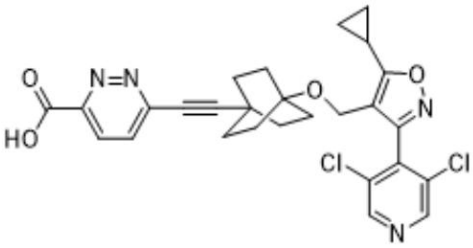
【表１２９】

413	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.85 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.42 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.95 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.64-2.53 (m, 6H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (br s, 6H), 1.83 (br s, 2H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 662.1 (M+H).	Ex. 410
414	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.28 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.10-1.87 (m, 10H), 1.75 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.49 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 29. MS (ESI) 664.3 (M+H).	Ex. 391

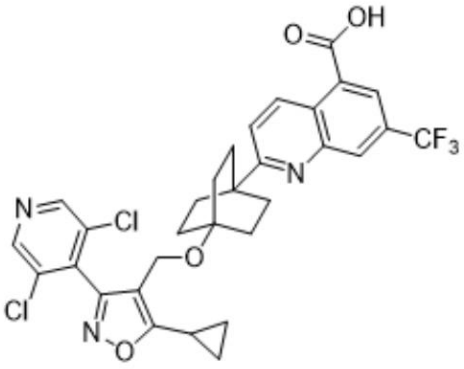
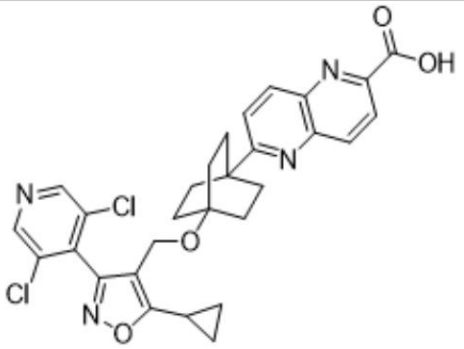
【表１３０】

415	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1H-インドール-4-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (br s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 63. MS (ESI) 576.4 (M+H).	Ex. 130
416	 4-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1H-インドール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (br s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 40. MS (ESI) 576.2 (M+H).	Ex. 130

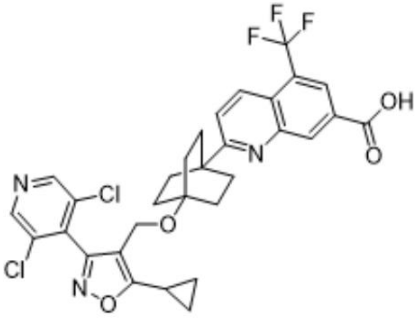
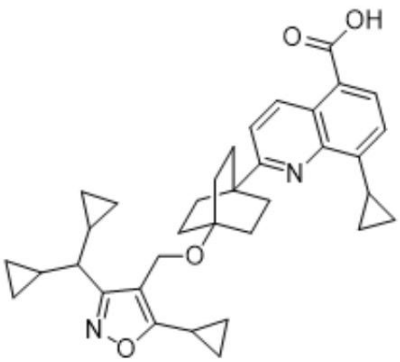
【表１３１】

417	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-2-メチルニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, *J*=2.3 Hz, 2H), 8.08 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.84 (br d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.41 (br s, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 300. MS (ESI) 552.2 (M+H).	Ex. 130
419	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)ピリダジン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.16-7.96 (m, 1H), 7.74 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2000. MS (ESI) 539.2 (M+H).	Ex. 130

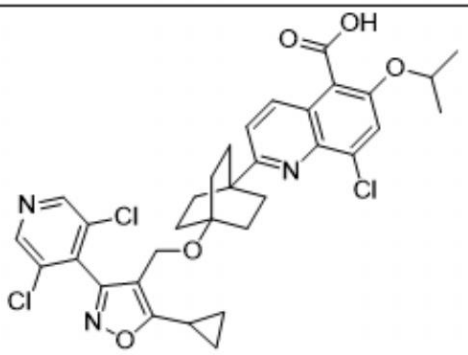
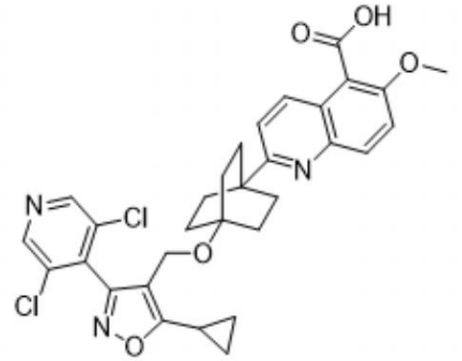
【表１３２】

420	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.17 (br dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3. MS (ESI) 632.1(M+H)	Ex.384
421	 6-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.42 (br dd, *J*=15.6, 8.9 Hz, 2H), 8.28 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.89 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.34 (br t, *J*=4.7 Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.11 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 53. MS (ESI) 565.2 (M+H)	Ex.384

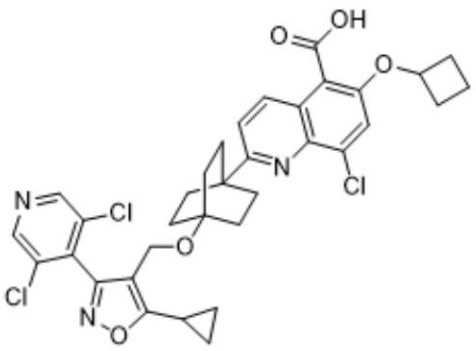
【表１３３】

422	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-7-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.32 (br t, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 360. MS (ESI) 632.1 (M+H)	Ex.384
424	 8-シクロプロピル-2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26-8.95 (m, 1H), 8.01 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.27 (br s, 1H), 2.12-1.98 (m, 7H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.43 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.15-1.07 (m, 4H), 0.98 (br dd, *J*=8.1, 2.6 Hz, 2H), 0.88 (br s, 4H), 0.52-0.40 (m, 2H), 0.28-0.13 (m, 4H), 0.01 (br d, *J*=5.2 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 500. MS (ESI) 553.2 (M+H)	Ex.384

【表１３４】

427	 8-クロロ-2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-6-イソプロポキシキノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.06 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.28 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 5. MS (ESI) 656.1 (M+H)	Ex.426
428	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-6-メトキシキノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.00 (br dd, *J*=11.9, 9.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 6H), 1.48-1.42 (m, 6H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 120. MS (ESI) 594.1 (M+H)	Ex.426

【表１３５】

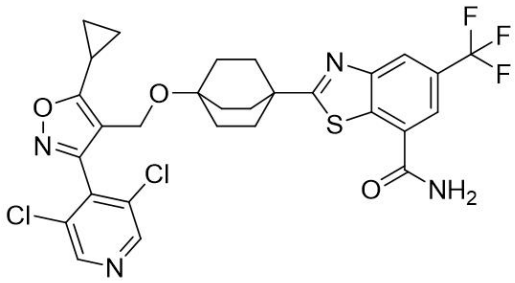
429	 8-クロロ-6-シクロブトキシ-2-(4-((5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)キノリン-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (br s, 2H), 8.08 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.42 (br d, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.98 (br s, 6H), 1.80 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 1.64 (br d, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.50 (br s, 6H), 1.17 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4. MS (ESI) 668.3 (M+H)	Ex.426

【０９２２】

実施例４３５

２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボキシアミド

【化５６７】



（４３５）

実施例４３４（２０ｍｇ、０.０３１ミリモル）およびＤＭＦ（１ｍＬ）の撹拌した溶液に、ＢＯＰ（１７ｍｇ、０.０３８ミリモル）、塩化アンモニウム（１７ｍｇ、０.３１ミリモル）およびＥｔ$_3$Ｎ（０.０２２ｍＬ、０.１６ミリモル）を０℃で添加した。該反応物を室温までの加温に供して撹拌した。１２時間後、溶媒を濃縮し、該粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：２０分間にわたって１０－４０％Ｂとし、次に１００％Ｂで５分間保持する；流速：１５ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４.２ｍｇ、６.６マイクロモル、収率２１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８.８５（ｓ，２Ｈ）、８.５９（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.４３（ｄ，Ｊ＝５.１Ｈｚ，２Ｈ）、７.９２（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.２７（ｓ，２Ｈ）

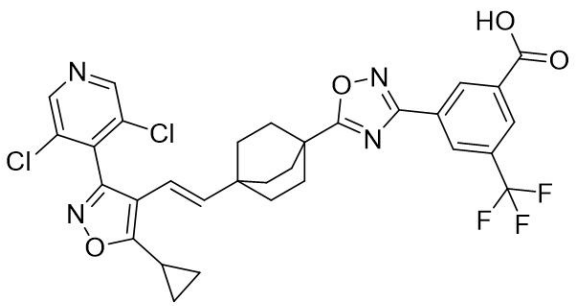
、２.３７－２.３２（ｍ，１Ｈ）、２.１１－１.９８（ｍ，６Ｈ）、１.６３－１.４６（ｍ，６Ｈ）、１.２１－１.０８（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４６０；ＭＳ（ＥＳＩ）６３７（Ｍ＋Ｈ）

【０９２３】

実施例４３６

（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸

【化５６８】

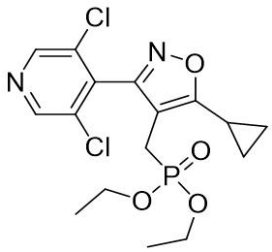


（４３６）

【０９２４】

工程Ａ．　中間体４３６Ａ．　ジエチル　（（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－４－イル）メチル）ホスホネートの製造

【化５６９】

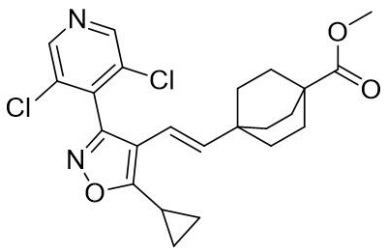


　表記化合物は、中間体１９４Ｇの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾールを代わりに用いて製造された：（８００ｍｇ、２.０ミリモル、収率５２％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８３（ｓ，２Ｈ）、３.８８－３.８３（ｍ，４Ｈ）、２.９７（ｄ，Ｊ＝２０.００Ｈｚ，２Ｈ）、２.４９（ｍ，１Ｈ）、１.１６－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.１２－１.０８（ｍ，８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４０５（Ｍ＋Ｈ）

【０９２５】

工程Ｂ．　中間体４３６Ｂ．　（Ｅ）－メチル　４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化５７０】

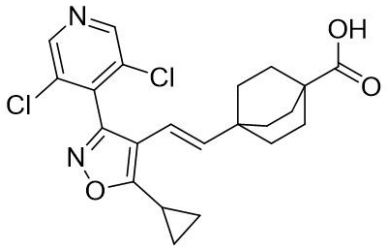


表記化合物は、中間体１９４Ｈの合成について記載される方法に従って、中間体４３６Ａおよび中間体１５９Ｂを反応させることによって製造された：（０.０８５ｇ、０.１９ミリモル、収率７３％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８６（ｓ，２Ｈ）、５.９９（ｄ，Ｊ＝１６.８Ｈｚ，１Ｈ）、５.２４（ｄ，Ｊ＝１６.８Ｈｚ，１Ｈ）、３.５４（ｓ，３Ｈ）、２.３６－２.３３（ｍ，１Ｈ）、１.６８－１.６４（ｍ，６Ｈ）、１.３６－１.３２（ｍ，６Ｈ）、１.２６－１.１４（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４４７（Ｍ＋Ｈ）

【０９２６】

工程Ｃ．　中間体４３６Ｃ．　（Ｅ）－４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化５７１】



表記化合物は、中間体１５９Ｅの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４３６Ｂを代わりに用いて製造された：（０.０６ｇ、０.１３８ミリモル、収率８８％、白色の固体）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３３（Ｍ＋Ｈ）

【０９２７】

工程Ｄ．　実施例４３６

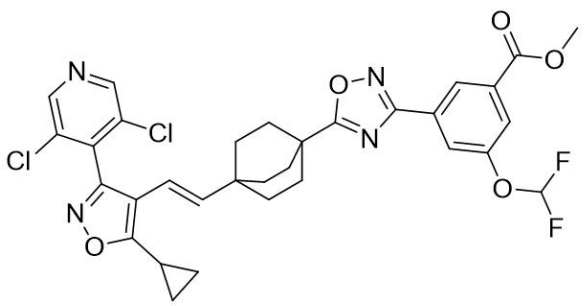
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体４３６Ｃおよび中間体２６４Ｂを反応させることによって製造された：（１０ｍｇ、０.０１６マイクロモル、収率５３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８９（ｓ，２Ｈ）、８.７４（ｓ，１Ｈ）、８.３２（ｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，２Ｈ）、６.０８（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、５.３２（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、２.４５－２.３７（ｍ，１Ｈ）、２.０７－１.９３（ｍ，６Ｈ）、１.５９－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.２３－１.１６（ｍ，２Ｈ）、１.１５－１.０６（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１８；ＭＳ（ＥＳＩ）６４５（Ｍ＋Ｈ）

【０９２８】

実施例４４３

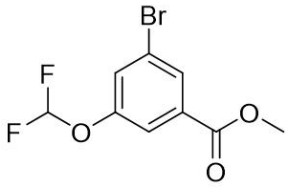
（Ｅ）－メチル　３－（５－（４－（２－（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ベンゾエート

【化５７２】

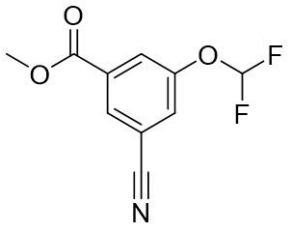


（４４３）

【０９２９】
工程Ａ．　中間体４４３Ａ．　メチル　３－ブロモ－５－（ジフルオロメトキシ）ベンゾエートの製造
【化５７３】

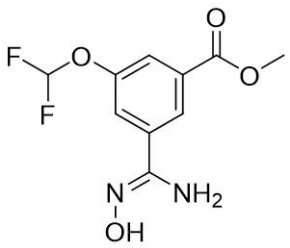


メチル　３－ブロモ－５－ヒドロキシベンゾエート（９００ｍｇ、３.９ミリモル）（Park, K.ら、ＷＯ　２０１４／１１２７９８）のＤＭＦ（１８ｍＬ）中の撹拌した溶液に、炭酸カリウム（５４０ｍｇ、３.９ミリモル）を、つづいてメチル　クロロジフルオロアセテート（５６０ｍｇ、３.９ミリモル）を添加した。該混合物を８０℃で撹拌した。１８時間後、反応物を冷却し、濃縮し、水で希釈して酢酸エチル（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層をを合わせ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３５０ｍｇ、１.２ミリモル、収率３０％）を粘性の油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）２８１（Ｍ＋Ｈ）
【０９３０】
工程Ｂ．　中間体４４３Ｂ．　メチル　３－シアノ－５－（ジフルオロメトキシ）ベンゾエートの製造
【化５７４】



中間体４４３Ａ（３５０ｍｇ、１.３ミリモル）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、シアン化銅（Ｉ）（１７０ｍｇ、１.９ミリモル）を添加した。該混合物を１５０℃で撹拌した。１２時間後、反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１４０ｍｇ、０.６２ミリモル、収率５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.２２（ｔ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.０９（ｄｄ，Ｊ＝２.５、１.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.９９－７.９７（ｍ，１Ｈ）、７.６４－７.２６（ｍ，１Ｈ）、３.９０（ｓ，３Ｈ）
【０９３１】
工程Ｃ．　中間体４４３Ｃ．　メチル　（Ｚ）－３－（ジフルオロメトキシ）－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエートの製造

【化５７５】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、出発材料として中間体４４３Ｂを用いて製造された：（６０ｍｇ、０.２１ミリモル、収率４１％、白色の固体）。ＭＳ（ＥＳＩ）２６１（Ｍ＋Ｈ）

【０９３２】

工程Ｄ．　実施例４４３

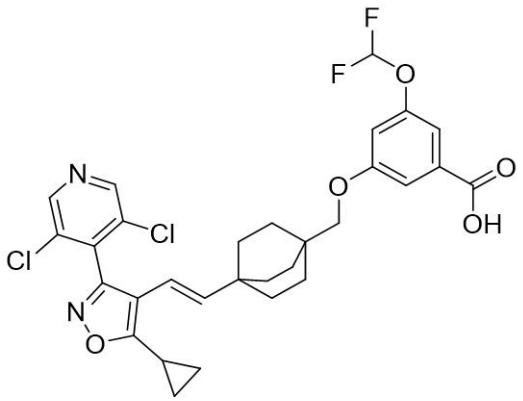
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体４３６Ｃおよび中間体４４３Ｃを反応させることによって製造された：（２０ｍｇ、０.０３１ミリモル、収率４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.９０（ｓ，２Ｈ）、８.３７（ｔ，Ｊ＝１.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.９２（ｓ，１Ｈ）、７.８６（ｓ，１Ｈ）、７.４５（ｔ，Ｊ＝７３.２Ｈｚ，１Ｈ）、６.０８（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.３１（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、２.４７－２.３７（ｍ，１Ｈ）、２.０８－１.８７（ｍ，６Ｈ）、１.６１－１.４１（ｍ，６Ｈ）、１.２３－１.１５（ｍ，２Ｈ）、１.１５－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４９；ＭＳ（ＥＳＩ）６４３（Ｍ＋Ｈ）

【０９３３】

実施例４４４

（Ｅ）－３－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（ジフルオロメトキシ）安息香酸

【化５７６】

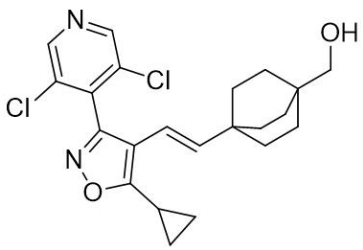


（４４４）

【０９３４】

工程Ａ．　中間体４４４Ａ．　（Ｅ）－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造

【化５７７】

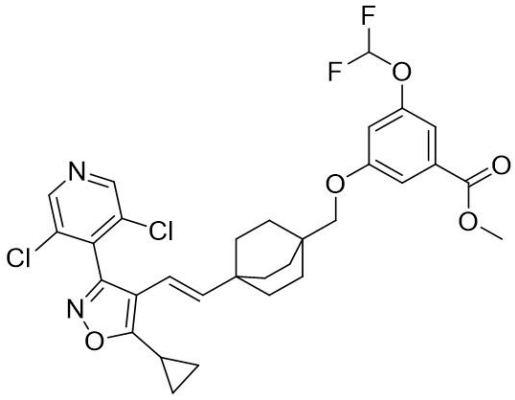


中間体４３６Ｂ（６５ｍｇ、０.１５ミリモル）のＤＣＭ（８ｍＬ）中溶液をＡｒ下で－７８℃に冷却した。この混合物に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（０.３６ｍＬ、０.３６ミリモル）（ヘプタン中１Ｍ溶液）を滴下して加えた。同じ温度で０.５時間撹拌した後、該反応混合物をNH_4Cl（飽和水溶液）（２０ｍＬ）でクエンチさせ、水層をＤＣＭ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４２ｍｇ、０.０９８ミリモル、収率６８％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.６（ｓ，２Ｈ）、５.８３（ｄ，Ｊ＝１６.８Ｈｚ，１Ｈ）、５.３８（ｄ，Ｊ＝１６.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.１２（ｄ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、３.２５（ｍ，１Ｈ）、２.３６－２.３３（ｍ，１Ｈ）、１.６８－１.６４（ｍ，６Ｈ）、１.３６－１.３２（ｍ，６Ｈ）、１.２６－１.１４（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４１９（Ｍ＋Ｈ）

【０９３５】

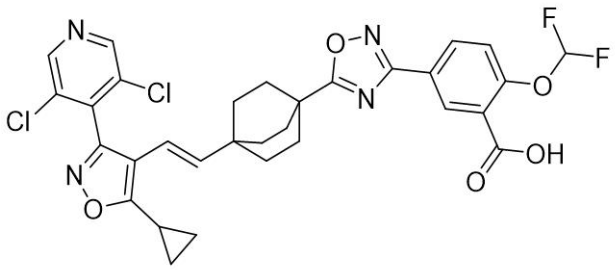
工程Ｂ． 中間体４４４Ｂ． （Ｅ）－メチル ３－（（４－（２－（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（ジフルオロメトキシ）ベンゾエートの製造

【化５７８】



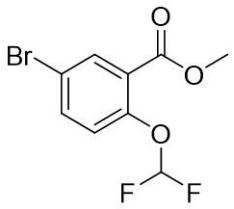
中間体４４４Ａのトルエン（１ｍＬ）中の撹拌した溶液に、メチル ３－（ジフルオロメトキシ）－５－ヒドロキシベンゾエート（１３ｍｇ、０.０５７ミリモル）およびシアノメチレントリブチルホスホラン（２３ｍｇ、０.０９５ミリモル）を添加した。反応混合物を１００℃に加熱して撹拌した。２時間後、該反応混合物を冷却し、氷水中に注ぎ、水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２７ｍｇ、０.０３１ミリモル、収率６４％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）６１９（Ｍ＋Ｈ）

【０９３６】
工程Ｃ．　実施例４４４
　表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体４４４Ｂを代わりに用いて製造された：（１４ｍｇ、０.０２３ミリモル、収率７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８８（ｓ，２Ｈ）、７.３９－７.２４（ｍ，２Ｈ）、７.２２（ｓ，１Ｈ）、６.８９（ｓ，１Ｈ）、６.０１（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、５.２８（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.６４（ｓ，２Ｈ）、２.４１－２.３４（ｍ，１Ｈ）、１.５９－１.４５（ｍ，６Ｈ）、１.４２－１.３２（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.０４（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１６；ＭＳ（ＥＳＩ）６０５（Ｍ＋Ｈ）
【０９３７】
実施例４４６
（Ｅ）－５－（５－（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－２－（ジフルオロメトキシ）安息香酸
【化５７９】



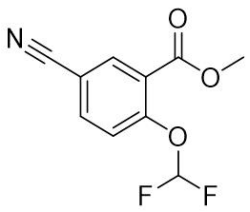
（４４６）

【０９３８】
工程Ａ．　中間体４４６Ａ．　メチル　５－ブロモ－２－（ジフルオロメトキシ）ベンゾエートの製造
【化５８０】



　表記化合物は、中間体４４３Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、メチル　５－ブロモ－２－ヒドロキシベンゾエートを代わりに用いて製造された：（１.０ｇ、３.６ミリモル、収率５５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.０２（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.６６－７.６１（ｍ，１Ｈ）、７.１５（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、６.７４－６.３６（ｍ，１Ｈ）、３.９３（ｓ，３Ｈ）
【０９３９】
工程Ｂ．　中間体４４６Ｂ．　メチル　５－シアノ－２－（ジフルオロメトキシ）ベンゾエートの製造

【化５８１】

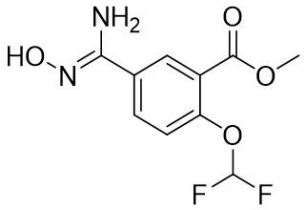


表記化合物は、中間体４４３Ｂの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４４６Ａを代わりに用いて製造された：（３５０ｍｇ、１.５ミリモル、収率６７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８.３０（ｄ，Ｊ＝２.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.１７（ｄｄ，Ｊ＝８.５、２.０Ｈｚ，１Ｈ）、７.５４（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.４（ｔ，Ｊ＝７３Ｈｚ，１Ｈ）、３.８７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２８（Ｍ＋Ｈ）

【０９４０】

工程Ｃ． 中間体４４６Ｃ． メチル （Ｚ）－２－（ジフルオロメトキシ）－５－（Ｎ’－ヒドロキシカルバミミドイル）ベンゾエートの製造

【化５８２】



表記化合物は、中間体４Ｃの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４４６Ｂを代わりに用いて製造された：（１２０ｍｇ、０.４４ミリモル、収率４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９.７８（ｄ，Ｊ＝１.０Ｈｚ，１Ｈ）、８.１６－８.１５（ｍ，１Ｈ）、７.９４－７.９０（ｍ，１Ｈ）、７.４０－７.０２（ｍ，２Ｈ）、５.９４（ｓ，２Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２６１（Ｍ＋Ｈ）

【０９４１】

工程Ｄ． 実施例４４６

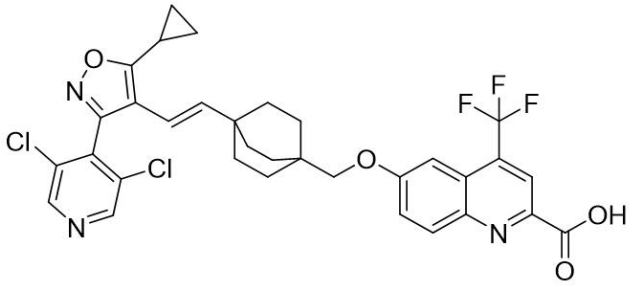
表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体４３６Ｃおよび中間体４４６Ｃを反応させることによって製造された：（１５ｍｇ、０.０２３ミリモル、収率３０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １３.５２（ｓ，１Ｈ）、８.８９（ｓ，２Ｈ）、８.３９（ｄ，Ｊ＝２.２Ｈｚ，１Ｈ）、８.１９（ｄｄ，Ｊ＝８.７、２.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.４９－７.４６（ｍ，１Ｈ）、７.３１（ｔ，Ｊ＝７３.６Ｈｚ，１Ｈ）、６.０７（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、５.３２（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、２.４６－２.３７（ｍ，１Ｈ）、２.０７－１.８６（ｍ，６Ｈ）、１.６２－１.４２（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.０５（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝３５０；ＭＳ（ＥＳＩ）６４３（Ｍ＋Ｈ）

実施例４５２

（Ｅ）－６－（（４－（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）ビニル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－

カルボン酸

【化５８３】

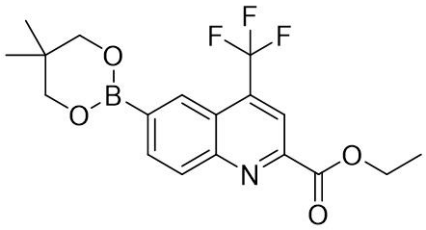


（４５２）

【０９４２】

工程Ａ．　中間体４５２Ａ．　エチル　６－（５,５－ジメチル－１,３,２－ジオキサボリナン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化５８４】

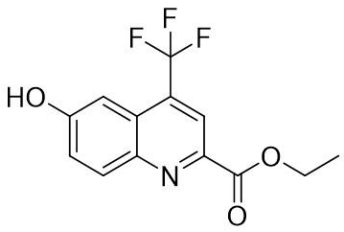


エチル　６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボキシレート（３５０ｍｇ、１.２ミリモル）の１,４－ジオキサン（１４ｍＬ）中の撹拌した溶液に、酢酸カリウム（５１０ｍｇ、５.２ミリモル）および５,５,５’,５’－テトラメチル－２,２’－ビ（１,３,２－ジオキサボリナン）（５２０ｍｇ、２.３ミリモル）を添加した。該反応混合物をＡｒで５分間パージした。この混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４２ｍｇ、０.０５８ミリモル）を添加し、該反応物を１１０℃で撹拌した。４時間後、該反応混合物を濃縮し、水で希釈し、酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；２０分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝６０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（２３０ｍｇ、０.５７ミリモル、収率５０％、黄色の粘性油）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）３８２（Ｍ＋Ｈ）

【０９４３】

工程Ｂ．　中間体４５２Ｂ．　エチル　６－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）キノリン－２－カルボキシレートの製造

【化５８５】



中間体４５２Ａ（２３０ｍｇ、０.６０ミリモル）のH_2O（２ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）中の撹拌した溶液に、過ホウ酸ナトリウム・４水和物（３７０ｍｇ、２.４ミリモル）を添加した。該該反応物を４５℃で撹拌した。３０分後、該反応混合物を濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ

ー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～６０％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１３０ｍｇ、０.４３ミリモル、収率７２％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８.２４（ｓ，１Ｈ）、８.２２（ｄ，Ｊ＝９.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.５７（ｄｄ，Ｊ＝９.５、２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.３６（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.４４（ｑ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，２Ｈ）、１.４５（ｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８６（Ｍ＋Ｈ）

【０９４４】

工程Ｃ． 実施例４５２

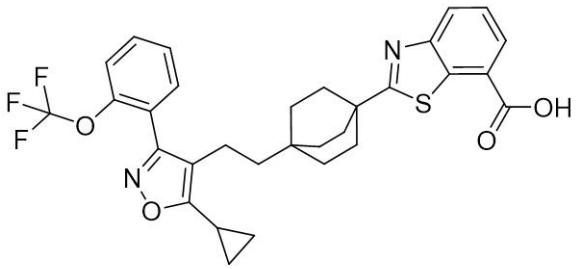
表記化合物は、実施例４４４の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、必要に応じて、中間体４５２Ｂを代わりに用いて製造された：（４.０ｍｇ、６.０マイクロモル、収率１６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８.８９（ｓ，２Ｈ）、８.３１（ｓ，１Ｈ）、８.２１（ｄ，Ｊ＝９.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.６４（ｄｄ，Ｊ＝９.４、２.６Ｈｚ，１Ｈ）、７.２７（ｂｒｓ，１Ｈ）、６.０２（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、５.２９（ｄ，Ｊ＝１６.４Ｈｚ，１Ｈ）、３.８０（ｓ，２Ｈ）、２.４２－２.３４（ｍ，１Ｈ）、１.６３－１.５０（ｍ，６Ｈ）、１.４７－１.３２（ｍ，６Ｈ）、１.１９（ｄｔ，Ｊ＝８.３、３.１Ｈｚ，２Ｈ）、１.１４－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝１４；ＭＳ（ＥＳＩ）６５８（Ｍ＋Ｈ）

【０９４５】

実施例４５６

２－（４－（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）エチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－カルボン酸

【化５８６】

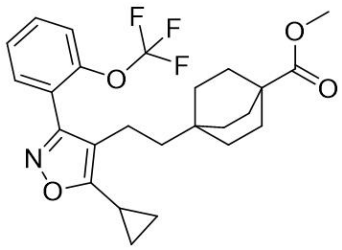


（４５６）

【０９４６】

工程Ａ． 中間体４５６Ａ． メチル ４－（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）エチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化５８７】



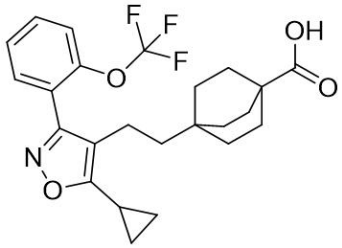
中間体１８２Ｂ（１４０ｍｇ、０.３０ミリモル）のエタノール（２ｍＬ）中の撹拌した溶液を窒素で脱気処理に付した。この混合物に、パラジウム炭素（５２ｍｇ、０.０４９ミリモル）（１０重量％ローディング、マトリックス活性化炭素支持体）を添加した。該反応物を$Ｈ_{2}$（１ａｔｍ、バルーン）下で撹拌した。２時間後、該混合物をメタノール（１

０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１４０ｍｇ、０.２９ミリモル、収率９６％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）４６４（Ｍ＋Ｈ）

【０９４７】

工程Ｂ．　中間体４５６Ｂ．　４－（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）エチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化５８８】



表記化合物は、中間体１５９Ｅの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４５６Ａを代わりに用いて製造された：（１１０ｍｇ、０.２５ミリモル、収率７６％）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２.００（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.６６－７.７０（ｍ，１Ｈ）、７.５４－７.５８（ｍ，３Ｈ）、２.２０－２.３０（ｍ，２Ｈ）、２.１０－２.２０（ｍ，１Ｈ）、１.７０－１.８１（ｍ，６Ｈ）、１.１７－１.２５（ｍ，６Ｈ）、１.０６－１.１０（ｍ，４Ｈ）、０.９７－１.０４（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４５０（Ｍ＋Ｈ）

【０９４８】

工程Ｃ．　実施例４５６

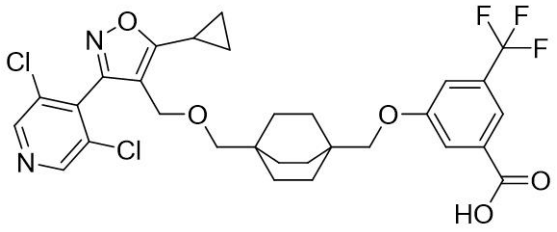
表記化合物は、実施例１８２の合成について記載される方法（工程Ｄ、ＥおよびＦ）に従って、必要に応じて、中間体４５６Ｂを代わりに用いて製造された：（８.５ｍｇ、０.０１５ミリモル、収率９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　ｄ　１３.６１（ｓ，１Ｈ）、８.１６（ｄ，Ｊ＝７.８Ｈｚ，１Ｈ）、８.０２（ｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.７５－７.６４（ｍ，１Ｈ）、７.６３－７.４８（ｍ，４Ｈ）、２.３５－２.２７（ｍ，２Ｈ）、２.２１－２.１２（ｍ，１Ｈ）、２.０１－１.８２（ｍ，６Ｈ）、１.４８－１.３１（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.０６（ｍ，４Ｈ）、１.０４－０.９４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２２；ＭＳ（ＥＳＩ）５８３（Ｍ＋Ｈ）

【０９４９】

実施例４６４

３－（（４－（（（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）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸

【化５８９】

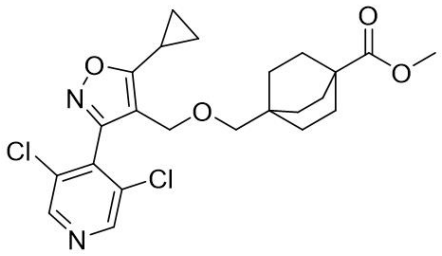


（４６４）

【０９５０】

工程Ａ．　中間体４６４Ａ．　メチル　４－（（（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）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化５９０】

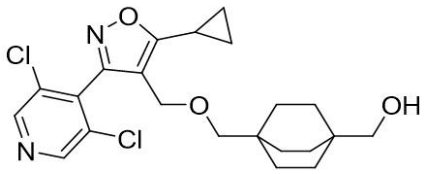


表記化合物は、中間体１６２Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾールを代わりに用いて製造された：（４００ｍｇ、０.８４ミリモル、収率５６％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８.８３（ｓ，２Ｈ）、４.２８（ｓ，２Ｈ）、３.５５（ｓ，３Ｈ）、２.９０（ｓ，２Ｈ）、２.３２（ｓ，１Ｈ）、１.７０－１.６４（ｍ，４Ｈ）、１.５９－１.５２（ｍ，４Ｈ）、１.３７－１.３１（ｍ，４Ｈ）、１.１２－１.０５（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４６５（Ｍ＋Ｈ）

【０９５１】

工程Ｂ．　中間体４６４Ｂ．　（４－（（（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）メトキシ）メチル）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造

【化５９１】



表記化合物は、中間体４４４Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４６４Ａを代わりに用いて製造された：（１００ｍｇ、０.２１ミリモル、収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、４.２８（ｓ，２Ｈ）、４.２４－４.２１（ｍ，１Ｈ）、２.９６（ｄ，Ｊ＝５.５Ｈｚ，２Ｈ）、２.８７（ｓ，２Ｈ）、１.５４－１.５１（ｍ，１Ｈ）、１.３７－１.３５（ｍ，２Ｈ）、１.１７－１.２（ｍ，１０Ｈ）、１.０６－１.０１（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３７（Ｍ＋Ｈ）

【０９５２】

工程Ｃ．　実施例４６４

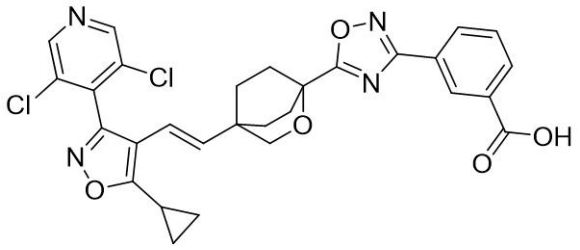
表記化合物は、実施例４４４の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体４６４Ｂおよびメチル　３－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメチル）ベンゾエートを反応させることによって製造された：（３.９ｍｇ、６.２マイクロモル、収率１３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８４（ｓ，２Ｈ）、７.７２（ｓ，１Ｈ）、７.６４（ｓ，１Ｈ）、７.３４（ｓ，１Ｈ）、４.３０（ｓ，２Ｈ）、３.６８（ｓ，２Ｈ）、２.９６（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２８（ｍ，１Ｈ）、１.４８－１.２７（ｍ，６Ｈ）、１.２６－０.９８（ｍ，１０Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝３００；ＭＳ（ＥＳＩ）６２５（Ｍ＋Ｈ）

【０９５３】

実施例４６７

（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）安息香酸

【化５９２】

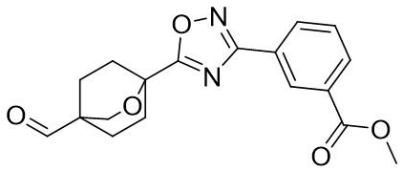


（４６７）

【０９５４】

工程Ａ．　中間体４６７Ａ．　メチル　３－（５－（４－ホルミル－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化５９３】

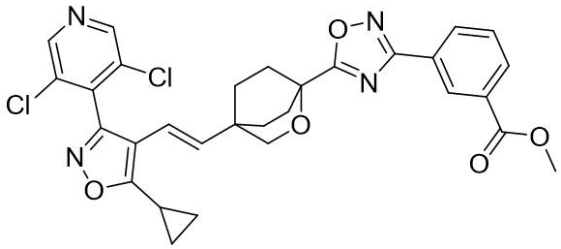


中間体２１０Ｄ（１１０ｍｇ、０.３２ミリモル）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＤＭＰ（２００ｍｇ、０.４８ミリモル）を添加した。３０分間撹拌した後、該反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、１０％$NaHCO_3$（水溶液）（２ｘ２０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～５０％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（９０ｍｇ、０.２６ミリモル、収率８２％）を無色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）３４３（Ｍ＋Ｈ）

【０９５５】

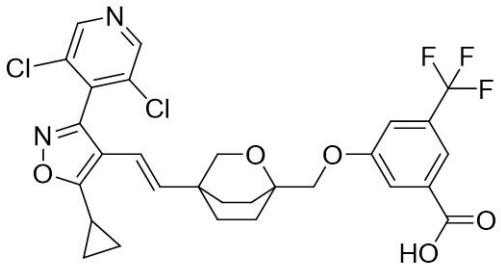
工程Ｂ．　中間体４６７Ｂ．　メチル　（Ｅ）－３－（５－（４－（２－（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）ベンゾエートの製造

【化５９４】



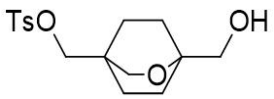
表記化合物は、中間体１９４Ｈの合成について記載される方法に従って、中間体４３６Ａおよび中間体４６７Ａを反応させることによって製造された：（２５ｍｇ、０.０４２ミリモル、収率４８％、褐色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９.５１（ｓ，１Ｈ）、８.５３（ｔ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、８.２８－８.２６（ｍ，１Ｈ）、８.１８－８.１６（ｍ，１Ｈ）、７.７６－７.７３（ｍ，１Ｈ）、４.０２（ｓ，２Ｈ）、３.９１（ｓ，３Ｈ）、２.３８－２.３２（ｍ，２Ｈ）、２.２５－２.１８（ｍ，２Ｈ）、２.００－１.９３（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５９３（Ｍ＋Ｈ）

【０９５６】
工程Ｃ．　実施例４６７
　表記化合物は、実施例１５１の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、必要に応じて、中間体４６７Ｂを代わりに用いて製造された：（５.０ｍｇ、８.６マイクロモル、収率２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.９０（ｓ，２Ｈ）、８.５２（ｓ，１Ｈ）、８.１０（ｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，２Ｈ）、７.６１（ｔ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、６.１８（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、５.２９（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、３.７１（ｓ，２Ｈ）、２.４８－２.４１（ｍ，１Ｈ）、２.３２－２.２４（ｍ，２Ｈ）、２.２０－２.０４（ｍ，２Ｈ）、１.８２－１.５９（ｍ，４Ｈ）、１.２９－１.１０（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２６０；ＭＳ（ＥＳＩ）５７９（Ｍ＋Ｈ）
【０９５７】
実施例４６８
（Ｅ）－３－（（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸
【化５９５】



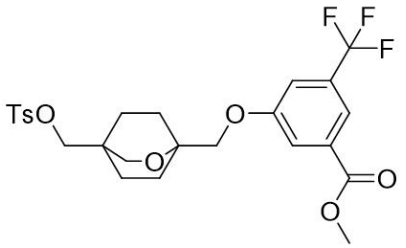
（４６８）

【０９５８】
工程Ａ．　中間体４６８Ａ．　（１－（ヒドロキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネートの製造
【化５９６】



　中間体１９３Ｄ（６.０ｇ、１８ミリモル）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ボランジメチルスルフィド複合体（５.０ｍＬ、５３ミリモル）を０℃で添加した。該反応混合物をゆっくりと室温までの加温に供して撹拌した。２時間後、反応物を０℃に冷却し、ＭｅＯＨでクエンチさせ、室温で撹拌した。２時間後、溶媒を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝１２ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３.７ｇ、１１ミリモル、収率６０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.７９（ｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，２Ｈ）、７.５０（ｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，２Ｈ）、４.４９（ｔ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，１Ｈ）、３.７４（ｓ，２Ｈ）、３.４８（ｓ，２Ｈ）、３.１３（ｄ，Ｊ＝６.００Ｈｚ，２Ｈ）、２.４４（ｓ，３Ｈ）、１.４０－１.６３（ｍ，８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３４４（Ｍ＋ＮＨ$_{3}$）
【０９５９】
工程Ｂ．　中間体４６８Ｂ．　メチル　３－（（４－（（トシルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾエートの製造

【化５９７】

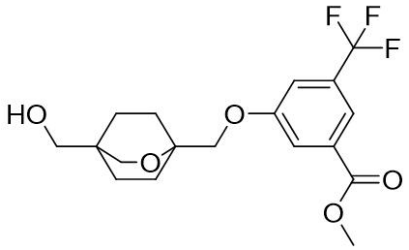


中間体４６８Ａ（２００ｍｇ、０.６１ミリモル）のＴＨＦ（６ｍＬ）中の撹拌した溶液に、メチル　３－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（１６０ｍｇ、０.７４ミリモル）、トリフェニルホスフィン（４００ｍｇ、１.５ミリモル）を、つづいてジイソプロピル アゾジカルボキシレート（０.３０ｍＬ、１.５ミリモル）を添加した。還流温度で１.５時間撹拌した後、反応物を冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した。有機相を水（２０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝４０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４００ｍｇ、０.５５ミリモル、収率９０％）を桃色の半固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）５４６（$M+NH_3$）

【０９６０】

工程Ｃ．　中間体４６８Ｃ．　メチル　３－（（４－（ヒドロキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾエートの製造

【化５９８】

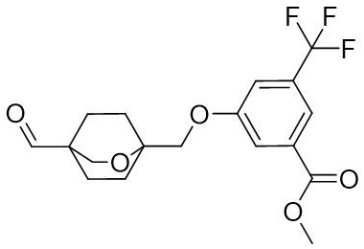


表記化合物は、中間体１９４Ｅの合成について記載される方法（工程Ｄ＆Ｅ）に従って、必要に応じて、中間体４６８Ｂを代わりに用いて製造された：（７０ｍｇ、０.１９ミリモル、収率９７％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７.７６（ｓ，１Ｈ）、７.７２（ｓ，１Ｈ）、７.５８（ｓ，１Ｈ）、４.４９（ｓ，１Ｈ）、３.９５（ｓ，２Ｈ）、３.９０（ｓ，３Ｈ）、３.６３（ｓ，２Ｈ）、３.１２（ｄ，Ｊ＝４.８０Ｈｚ，２Ｈ）、１.８６－１.８９（ｍ，２Ｈ）、１.５８－１.６９（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３９２（$M+NH_3$）

【０９６１】

工程Ｄ．　中間体４６８Ｄ．　メチル　３－（（４－ホルミル－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾエートの製造

【化５９９】



表記化合物は、中間体１９４Ｆの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４６８Ｃを代わりに用いて製造された：（６０ｍｇ、０.１６ミリモル、収率８０％、褐色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.４７（ｓ，１Ｈ）、７.７６（ｓ，１Ｈ）、７.７３（ｓ，１Ｈ）、７.５９（ｓ，１Ｈ）、４.００（ｓ，２Ｈ）、３.９０（ｓ，３Ｈ）、３.８４（ｓ，２Ｈ）、１.８０－１.９９（ｍ，８Ｈ）

【０９６２】

工程Ｅ．　実施例４６８

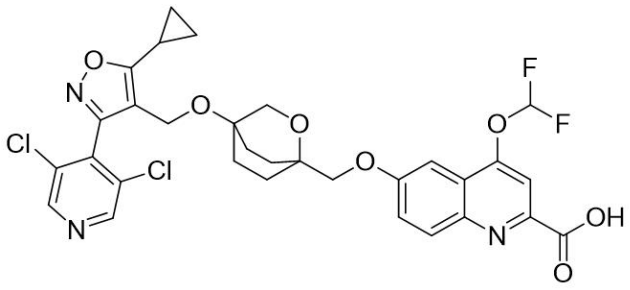
表記化合物は、実施例１９４の合成について記載される方法（工程ＨおよびＩ）に従って、中間体４６８Ｄおよび中間体４３６Ａを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８.７５（ｓ，２Ｈ）、７.８４（ｓ，１Ｈ）、７.７５（ｓ，１Ｈ）、７.２７（ｓ，１Ｈ）、６.１０（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、５.３３（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，２Ｈ）、３.６５（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.２６（ｍ，１Ｈ）、２.１０－２.００（ｍ，２Ｈ）、１.８４－１.７５（ｍ，２Ｈ）、１.７０（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，４Ｈ）、１.２５－１.２１（ｍ，２Ｈ）、１.２０－１.１４（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝７０；ＭＳ（ＥＳＩ）６０９（Ｍ＋Ｈ）

【０９６３】

実施例４７１

６－（（４－（（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）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メトキシ）－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボン酸

【化６００】

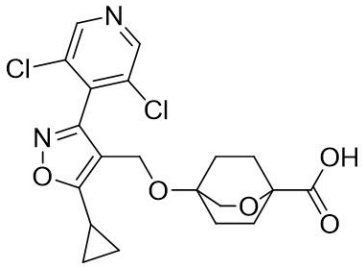


（４７１）

【０９６４】

工程Ａ．　中間体４７１Ａ．　４－（（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）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化６０１】

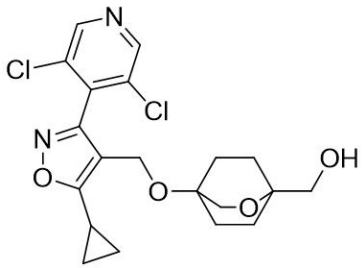


表記化合物は、中間体２１９Ｃの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、４－（ブロモメチル）－５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾールを代わりに用い、無色の固体（１００ｍｇ、０.１８ミリモル、収率５６％）として製造された。ＭＳ（ＥＳＩ）４３９（Ｍ＋Ｈ）

【０９６５】

工程Ｂ．　中間体４７１Ｂ．　（４－（（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）メトキシ）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造

【化６０２】



表記化合物は、中間体４６８Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４７１Ａを代わりに用いて製造された：（５０ｍｇ、０.０９９ミリモル、収率４４％、無色の油）。ＭＳ（ＥＳＩ）４２５（Ｍ＋Ｈ）

【０９６６】

工程Ｃ．　実施例４７１

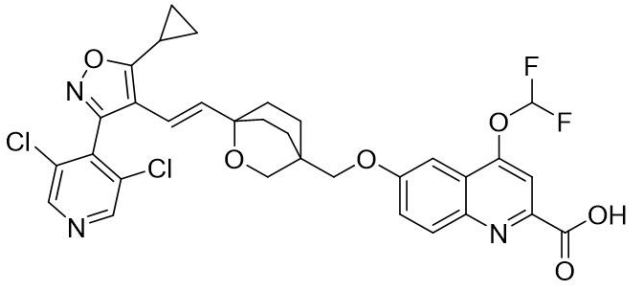
表記化合物は、実施例４４４の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体４７１Ｂおよび中間体２８４Ｂを反応させることによって製造された：（１.６ｍｇ、２.４マイクロモル、収率４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８.８６（ｓ，２Ｈ）、８.０８（ｄ，Ｊ＝９.６０Ｈｚ，１Ｈ）、７.７７－７.９７（ｍ，２Ｈ）、７.５７（ｄ，Ｊ＝１１.６０Ｈｚ，１Ｈ）、７.３５（ｓ，１Ｈ）、４.３１（ｓ，２Ｈ）、３.９５（ｓ，２Ｈ）、２.３４－２.３５（ｍ，１Ｈ）、１.９１－１.９４（ｍ，２Ｈ）、１.６９－１.７７（ｍ，４Ｈ）、１.４２－１.４６（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.１８（ｍ，４Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２００；ＭＳ（ＥＳＩ）６６２（Ｍ＋Ｈ）

【０９６７】

実施例４７２

（Ｅ）－６－（（１－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メトキシ）－４－（ジフルオロメトキシ）キノリン－２－カルボン酸

【化６０３】

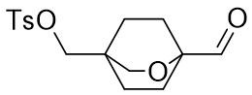


（４７２）

【０９６８】

工程Ａ．　中間体４７２Ａ．　（１－ホルミル－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネートの製造

【化６０４】

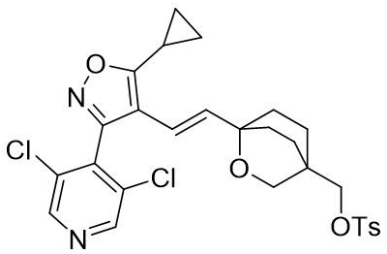


塩化オキサリル（０.６７ｍＬ、７.７ミリモル）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＤＭＳＯ（０.５４ｍＬ、７.７ミリモル）／ＤＣＭ（５ｍＬ）を－７８℃で添加した。この温度で１５分間撹拌した後、中間体４６８Ａ（１.０ｇ、３.１ミリモル）／ＤＣＭ（１０ｍＬ）を添加し、該反応物を－７８℃で撹拌した。この温度で３時間経過した後、ＴＥＡ（３.０ｍＬ、２２ミリモル）を添加し、該反応物を室温までの加温に供し、撹拌した。２時間後、該混合物をＤＣＭ（３５ｍＬ）で希釈し、１０％$NaHCO_3$溶液（水性）（２ｘ３５ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝６０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（８００ｍｇ、２.５ミリモル、収率８０％）を白色の固体として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.４８（ｓ，１Ｈ）、７.７９（ｄ，Ｊ＝６.８０Ｈｚ，２Ｈ）、７.５０（ｄ，Ｊ＝８.４０Ｈｚ，２Ｈ）、３.７８（ｓ，２Ｈ）、３.６２（ｓ，２Ｈ）、２.４４（ｓ，３Ｈ）、１.６７－１.７９（ｍ，４Ｈ）、１.５１－１.５７（ｍ，４Ｈ）

【０９６９】

工程Ｂ．　中間体４７２Ｂ．　（Ｅ）－（１－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネートの製造

【化６０５】



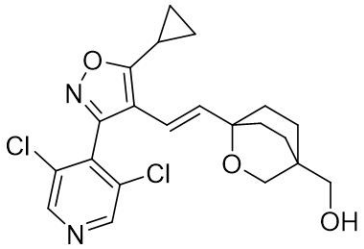
表記化合物は、中間体１９４Ｈの合成について記載される方法に従って、中間体４３６Ａおよび中間体４７２Ａを反応させることによって褐色の半固体として製造された：（６００ｍｇ、１.０ミリモル、収率４８％）。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6

）δ　8.87（ｓ，２Ｈ）、7.85－7.70（ｍ，Ｊ＝8.3Ｈｚ，２Ｈ）、7.55－7.38（ｍ，Ｊ＝8.1Ｈｚ，２Ｈ）、6.18（ｄ，Ｊ＝16.4Ｈｚ，１Ｈ）、5.32（ｄ，Ｊ＝16.4Ｈｚ，１Ｈ）、3.72（ｓ，２Ｈ）、3.51（ｓ，２Ｈ）、2.43（ｓ，３Ｈ）、2.39－2.26（ｍ，１Ｈ）、1.65－1.35（ｍ，８Ｈ）、1.24－1.15（ｍ，２Ｈ）、1.14－1.01（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５７５（Ｍ＋Ｈ）

【０９７０】

工程Ｃ．　中間体４７２Ｃ．　（Ｅ）－（１－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メタノールの製造

【化６０６】



表記化合物は、中間体１９４Ｅの合成について記載される方法（工程Ｄ＆Ｅ）に従って、必要に応じて、中間体４７２Ｄを代わりに用いて製造された：（３３０ｍｇ、０.７８ミリモル、収率７２％、白色の固体）。ＭＳ（ＥＳＩ）４２１（Ｍ＋Ｈ）

【０９７１】

工程Ｄ．　実施例４７２

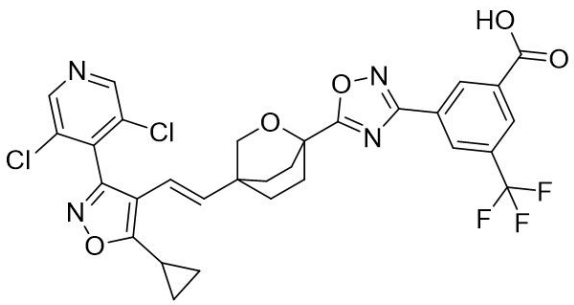
表記化合物は、実施例４４４の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体４７２Ｃおよび中間体２８４Ｂを反応させることによって製造された。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　8.90（ｓ，２Ｈ）、8.00（ｄ，Ｊ＝9.3Ｈｚ，１Ｈ）、7.85－7.45（ｍ，２Ｈ）、７７.43（ｄｄ，Ｊ＝9.5、2.9Ｈｚ，１Ｈ）、7.27（ｄ，Ｊ＝2.9Ｈｚ，１Ｈ）、6.25（ｄ，Ｊ＝16.4Ｈｚ，１Ｈ）、5.40（ｄ，Ｊ＝16.4Ｈｚ，１Ｈ）、3.82（ｓ，２Ｈ）、3.79（ｓ，２Ｈ）、2.41－2.37（ｍ，１Ｈ）、1.76（ｄ，Ｊ＝5.4Ｈｚ，２Ｈ）、1.67（ｂｒｓ，６Ｈ）、1.33－1.17（ｍ，２Ｈ）、1.14－1.10（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝２９０；ＭＳ（ＥＳＩ）６５８（Ｍ＋Ｈ）

【０９７２】

実施例４７８

（Ｅ）－３－（５－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）安息香酸

【化６０７】

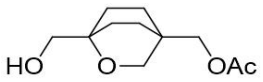


（４７８）

【０９７３】

工程Ａ．　中間体４７８Ａ．　（１－（ヒドロキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メチル　アセテートの製造

【化６０８】

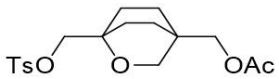


表記化合物は、中間体１９４Ｄの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４６８Ａを代わりに用いて製造された：（１.３ｇ、６.１ミリモル、収率９９％、褐色の半固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　４.４８（ｔ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，１Ｈ）、３.７３（ｓ，２Ｈ）、３.５８（ｓ，２Ｈ）、３.１５（ｄ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，２Ｈ）、２.０１（ｓ，３Ｈ）、１.６６－１.４６（ｍ，８Ｈ）

【０９７４】

工程Ｂ．　中間体４７８Ｂ．　（１－（（トシルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－４－イル）メチル　アセテートの製造

【化６０９】

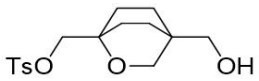


中間体４７８Ａ（１.３ｇ、６.１ミリモル）のピリジン（１５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（１.４ｇ、７.３ミリモル）を０℃で添加した。該反応物を室温までの加温に供して撹拌した。１８時間後、該反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、１.５Ｎ　ＨＣｌ（水溶液）（３ｘ５０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～７０％Ｂ；流速＝６０ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（１.５ｇ、３.５ミリモル、収率５８％）を褐色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７.７６（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，２Ｈ）、７.４７（ｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，２Ｈ）、３.７８（ｓ，２Ｈ）、３.７１（ｓ，２Ｈ）、３.５４（ｓ，２Ｈ）、２.４２（ｓ，３Ｈ）、１.９９（ｓ，３Ｈ）、１.６８－１.４３（ｍ，８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３６９（Ｍ＋Ｈ）

【０９７５】

工程Ｃ．　中間体４７８Ｃ．　（４－（ヒドロキシメチル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネートの製造

【化６１０】

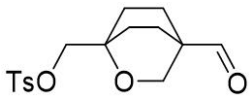


表記化合物は、中間体１９４Ｅの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４７８Ｂを代わりに用いて製造された：（１.２ｇ、３.６ミリモル、収率６７％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７.８０－７.７５（ｍ，２Ｈ）、７.４９（ｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，２Ｈ）、４.４７（ｔ，Ｊ＝５.３Ｈｚ，１Ｈ）、３.７７（ｓ，２Ｈ）、３.５３（ｓ，２Ｈ）、３.０７（ｄ，Ｊ＝５.０Ｈｚ，２Ｈ）、２.４３（ｓ，３Ｈ）、１.６８－１.５９（ｍ，２Ｈ）、１.５２－１.３４（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３２７（Ｍ＋Ｈ）

【０９７６】

工程Ｄ．　中間体４７８Ｄ．（４－ホルミル－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネートの製造

【化６１１】

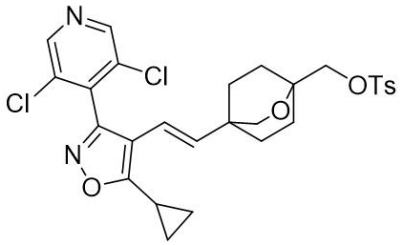


表記化合物は、中間体４７２Ａの合成について記載される方法に従って、必要に応じて、中間体４７８Ｃを代わりに用いて製造された：（６０ｍｇ、０.１９ミリモル、収率８６％、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９.４１（ｓ，１Ｈ）、７.８０－７.７７（ｍ，２Ｈ）、７.４９（ｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，２Ｈ）、３.８２（ｓ，２Ｈ）、３.７４（ｓ，２Ｈ）、２.４３（ｓ，３Ｈ）、１.７８－１.７０（ｍ，５Ｈ）、１.５９－１.５１（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３２５（Ｍ＋Ｈ）

【０９７７】

工程Ｅ．　中間体４７８Ｅ．（Ｅ）－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネートの製造

【化６１２】

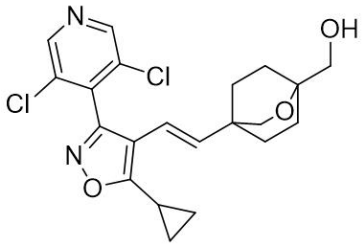


表記化合物は、中間体１９４Ｈの合成について記載される方法に従って、中間体４７８Ｄおよび中間体４３６Ａを反応させることによって製造された：（７０ｍｇ、０.１２ミリモル、収率５６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）５７５（Ｍ＋Ｈ）

【０９７８】

工程Ｆ．　中間体４７８Ｆ．　（Ｅ）－（４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造

【化６１３】



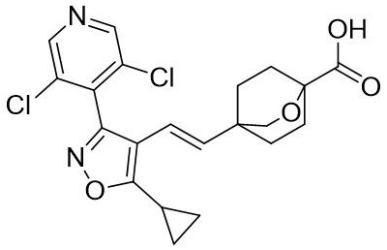
表記化合物は、中間体１９４Ｅの合成について記載される方法（工程Ｄ＆Ｅ）に従って、必要に応じて、中間体４７８Ｅを代わりに用いて製造された：（３４０ｍｇ、０.８０ミリモル、収率６７％）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８７（ｓ，２Ｈ）、６.０５（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、５.１７（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、４.４６（ｔ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，１Ｈ）、３.４４（ｓ，２Ｈ）、３.１２（ｄ，Ｊ＝６.０Ｈｚ，２Ｈ）、２.３３－２.３１（ｍ，１Ｈ）、１.６３－１.５８（ｍ，２Ｈ）、１.５３－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１４（ｍ，２Ｈ）、１.１１－１.０６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２１（Ｍ＋Ｈ）

【０９７９】

工程Ｇ．　中間体４７８Ｇ．　（Ｅ）－４－（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）ビニル）－２－オキサビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボン酸の製造

【化６１４】



中間体４７８Ｆ（１５０ｍｇ、０.３６ミリモル）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＰＤＣ（４００ｍｇ、１.１ミリモル）を０℃で添加した。該反応物を４０℃までの加温に供して撹拌した。３時間後、該混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層ををを合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝ＰＥ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝２４ｍＬ／分）に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（６０ｍｇ、０.０８７ミリモル、収率２４％）を褐色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ １２.４２（ｂｓ，１Ｈ）、８.８８（ｓ，２Ｈ）、６.０８（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、５.１８（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、３.５２（ｓ，２Ｈ）、２.４３－２.３８（ｍ，１Ｈ）、１.９３－１.７９（ｍ，２Ｈ）、１.５６－１.５２（ｍ，６Ｈ）、１.２２－１.０８（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４３５（Ｍ＋Ｈ）

【０９８０】

工程Ｈ． 実施例４７８

表記化合物は、実施例６４の合成について記載される方法（工程Ｃ）に従って、中間体４７８Ｇおよび中間体２３５Ａを反応させることによって製造された：（５.２ｍｇ、７.９マイクロモル、収率２１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ８.９０（ｓ，２Ｈ）、８.７５（ｓ，１Ｈ）、８.４４（ｓ，１Ｈ）、８.３７（ｓ，１Ｈ）、６.１９（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、５.２８（ｄ，Ｊ＝１６.６Ｈｚ，１Ｈ）、３.７２（ｓ，２Ｈ）、２.４８－２.４３（ｍ，１Ｈ）、２.２９（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.１８（ｄ，Ｊ＝１１.５Ｈｚ，２Ｈ）、１.８０－１.６４（ｍ，４Ｈ）、１.３０－１.１８（ｍ，２Ｈ）、１.１６－１.１０（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ EC_{50}（ｎＭ）＝１２０；ＭＳ（ＥＳＩ）６４７（Ｍ＋Ｈ）

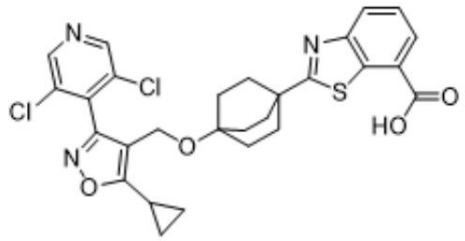
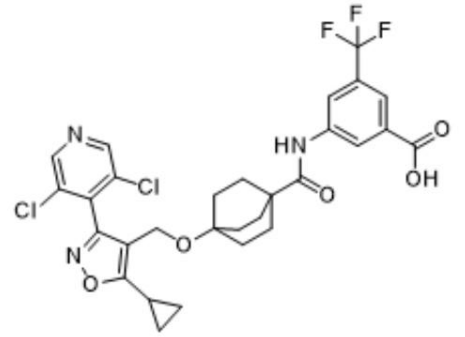
【０９８１】

表８に列挙される以下の実施例は、適切な出発材料、試薬および条件を用い、本明細書の他のいずれかに記載の方法に従って製造された。

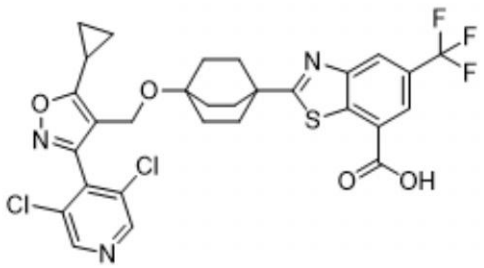
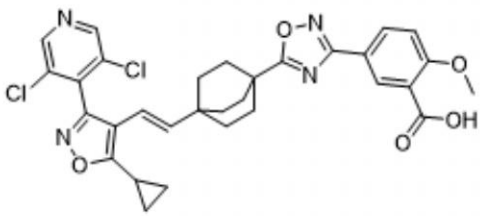
【０９８２】

表８

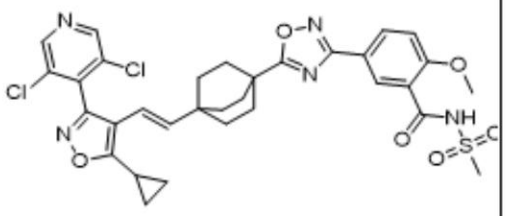
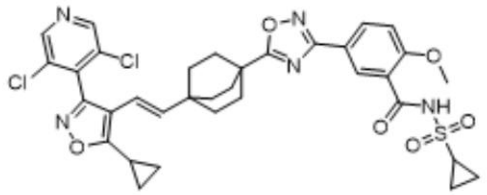
【表１３６】

Ex. No.	構造＆名称	^{1}H NMR, FXR EC_{50} & MS (ESI)	方法
432	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400MHz, クロロFORM-d) δ 8.64 (s, 2H), 8.17 (dd, *J*=15.6, 7.5 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.14 (d, *J*=8.0 Hz, 7H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.31-1.12 (m, 2H), 1.33-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 23. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 168
433	 3-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1300. MS (ESI) 624 (M+H).	Ex. 170

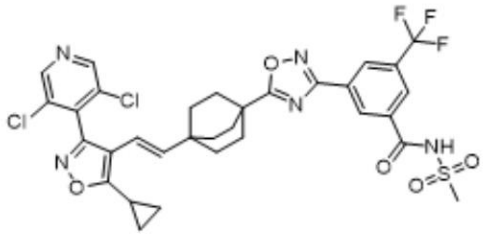
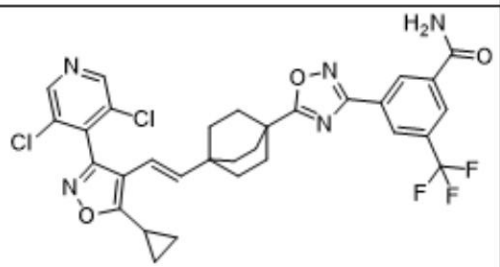
【表１３７】

434	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.06 (d, *J*=7.1 Hz, 6H), 1.54 (br. s., 6H), 1.21-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 638 (M+H).	Ex. 168
437	 (*E*)-5-(5-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.07 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.59-1.39 (m, 6H), 1.23-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 23. MS (ESI) 607 (M+H).	Ex. 436

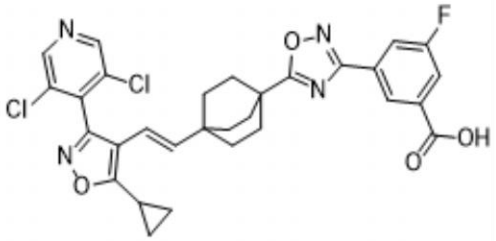
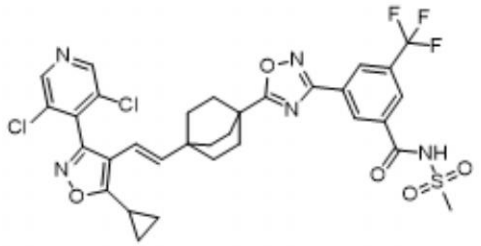
【表１３８】

438	 (*E*)-5-(5-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.21-7.99 (m, 2H), 7.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.08-1.83 (m, 6H), 1.63-1.39 (m, 6H), 1.25-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 33. MS (ESI) 684 (M+H).	Ex.3
439	 (*E*)-5-(5-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.11 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.10 (br. s., 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 6H), 1.62-1.39 (m, 6H), 1.37-1.07 (m, 8H). FXR EC_{50} (nM) = 280. MS (ESI) 710 (M+H)	Ex.3

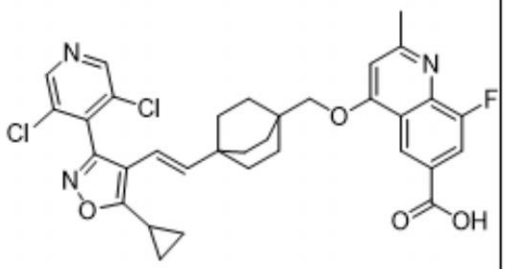
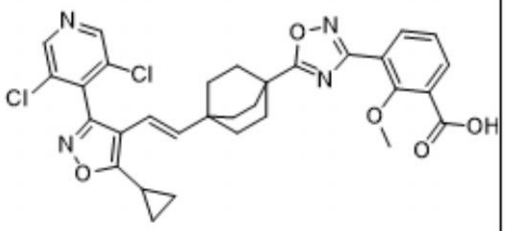
【表１３９】

440	 (*E*)-3-(5-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.07 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.59-1.41 (m, 6H), 1.35-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 400. MS (ESI) 722 (M+H).	Ex.3
441	 (*E*)-3-(5-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (br. s., 2H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 6H), 1.23-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 150. MS (ESI) 644 (M+H).	Ex.435

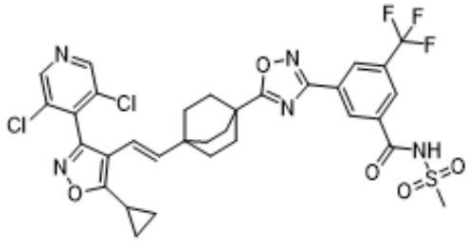
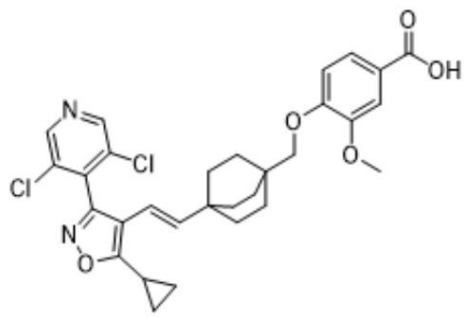
【表１４０】

442	 (*E*)-3-(5-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 6.08 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.04 -1.94 (m, 6H), 1.51-1.44 (m, 6H), 1.21-1.18 (m, 2H), 1.13 -1.09 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 79. MS (ESI) 595 (M+H).	Ex.436
445	 (*E*)-3-(5-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 (*t*, *J* = 73.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 6H), 1.61-1.43 (m, 6H), 1.25 (br s, 2H), 1.12 (d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 720 (M+H)	Ex.3

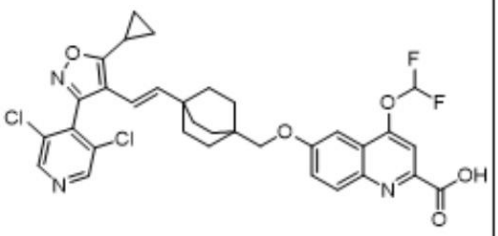
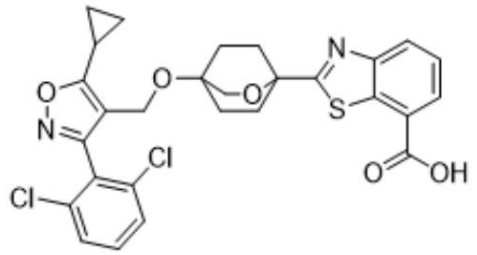
【表１４１】

447	 (*E*)-4-((4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-8-フルオロ-2-メチルキノリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (br. s., 1H), 8.88 (s, 2H), 8.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=11.4, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.04 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 6H), 1.51-1.33 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2400. MS (ESI) 622 (M+H).	Ex.444
448	 (*E*)-3-(5-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.72 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.6 Hz, 1H),7.17 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 6H), 1.62-1.40 (m, 6H), 1.23-1.02 (m,4H). FXR EC_{50} (nM) = 10. MS (ESI) 607 (M+H).	Ex.436

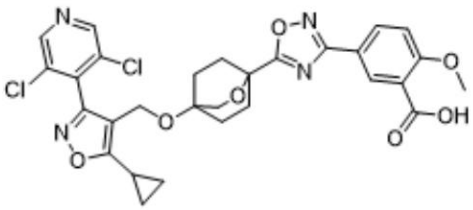
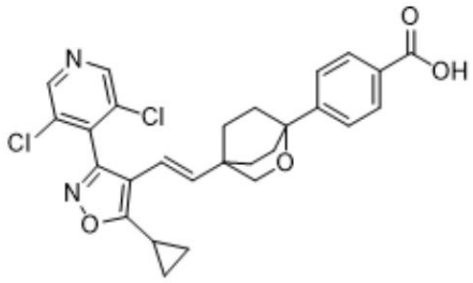
【表１４２】

449	 (*E*)-3-(5-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (br s, 1H), 8.94-8.84 (m, 2H), 7.97 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 16. MS (ESI) 684 (M+H).	Ex.3
450	 (*E*)-4-((4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-3-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.61 (br. s., 1H), 8.88 (s, 2H), 7.54 (dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 569 (M+H).	Ex.444

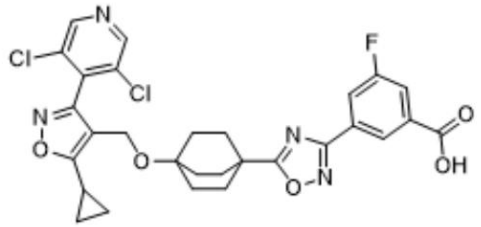
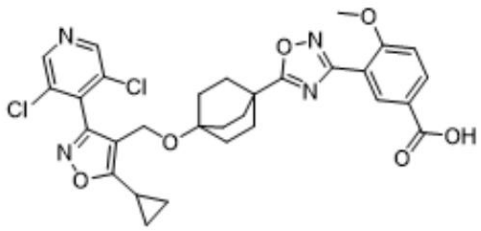
【表１４３】

451	 (*E*)-6-((4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.88-7.69 (m, 1H), 7.76 (t, *J*= 72.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 35. MS (ESI) 656 (M+H).	Ex.444
454	 2-(4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 7.76-7.55 (m, 3H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.05 (d, *J*=15.7 Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.64-1.37 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 1.09 (d, *J*=2.9 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 680. MS (ESI) 571 (M+H).	Ex.168

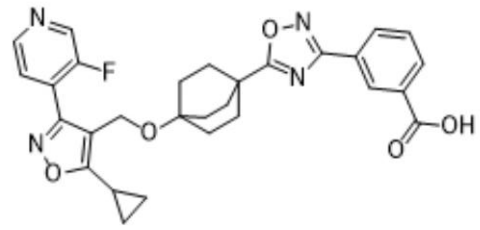
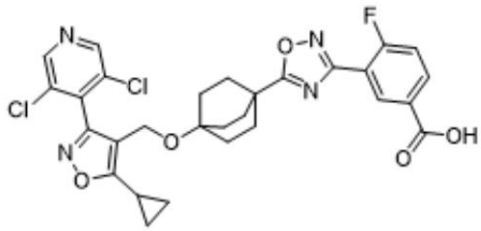
【表１４４】

455	 5-(5-(4-((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)メトキシ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.26 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.16 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.10 (d, *J*=3.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 290. MS (ESI) 613 (M+H).	Ex. 193
457	 (*E*)-4-(4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.14 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 16.80 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 87. MS (ESI) 511 (M+H).	Ex. 194

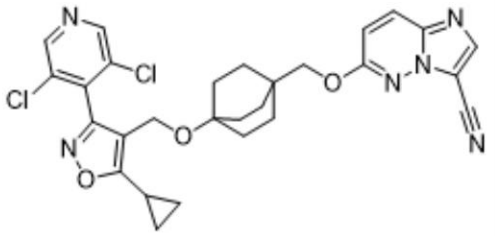
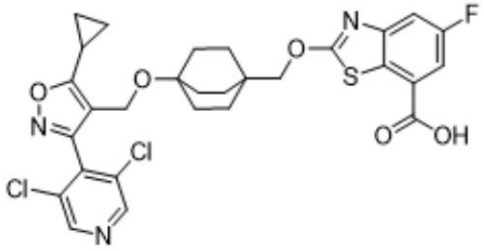
【表１４５】

458	 3-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.96-7.78 (m, 2H), 4.25 (s, 2H),2.36-2.27 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.57 -1.42 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 85. MS (ESI) 599 (M+H).	Ex. 64
459	 3-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 630. MS (ESI) 611 (M+H).	Ex. 64

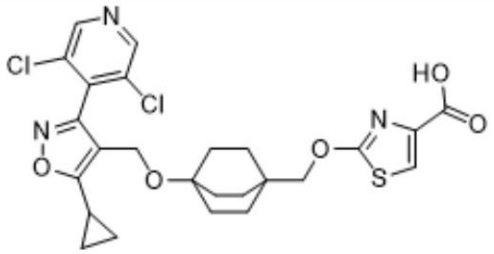
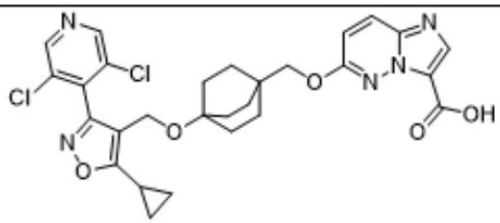
【表１４６】

460	 3-(5-(4-((5-シクロプロピル-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 6H), 1.76-1.50 (m, 6H), 1.21-0.97 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 4500. MS (ESI) 530 (M+H).	Ex. 1
461	 3-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.41 (br. s., 1H), 8.84 (s, 2H), 8.54 (dd, *J*=6.8, 2.2 Hz, 1H), 8.16 (ddd, *J*=8.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=10.1, 8.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.20-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 190. MS (ESI) 599 (M+H)	Ex. 64

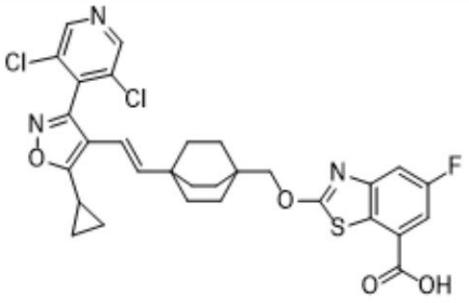
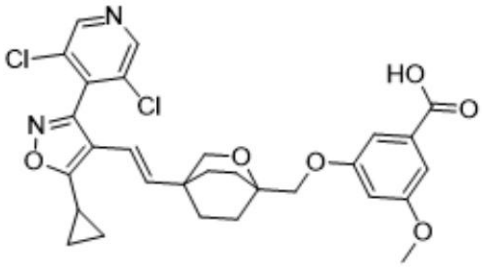
【表１４７】

462	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボニトリル	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.42 -1.23 (m, 6H), 1.20-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 220. MS (ESI) 565 (M+H).	Ex. 104
463	 2-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-フルオロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.76 (dd, *J*=9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=9.4, 2.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.62-1.43 (m, 6H), 1.42-1.24 (m, 6H), 1.19-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 41. MS (ESI) 618 (M+H).	Ex. 176

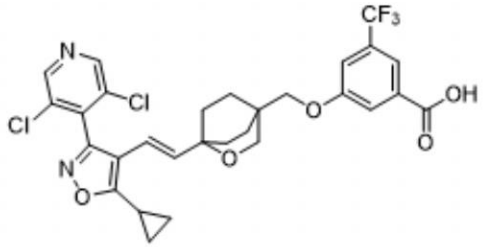
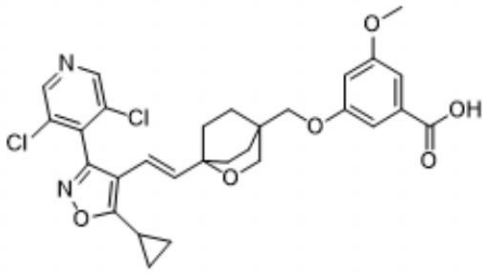
【表１４８】

465	 2-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.44 (br. s., 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 180. MS (ESI) 550 (M+H).	Ex. 176
466	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.9 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.20-7.97 (m, 2H), 7.05 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.63-1.45 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 390. MS (ESI) 584 (M+H).	Ex. 104

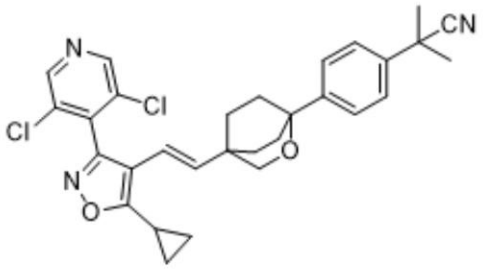
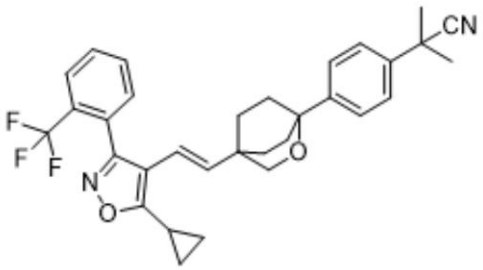
【表１４９】

469	 (*E*)-2-((4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-フルオロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.73 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.37 (br s, 1H), 1.49 (d, *J*=9.0 Hz, 6H), 1.38 (d, *J*=8.6 Hz, 6H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.13-0.96 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 190. MS (ESI) 614 (M+H).	Ex. 176
470	 (*E*)-3-((4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.01 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.10 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 5H), 3.51 (br s, 2H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.72-1.44 (m, 6H), 1.32-1.07 (m, 2H), 1.05 (d, *J*=6.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 110. MS (ESI) 571 (M+H).	Ex. 444

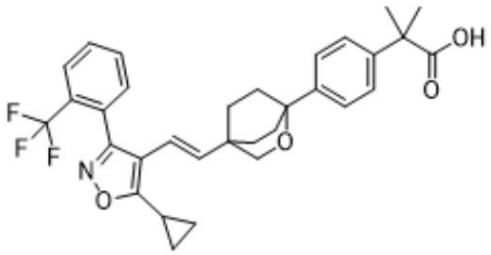
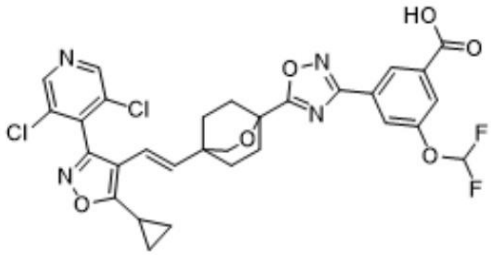
【表１５０】

473	 (*E*)-3-((1-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メトキシ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.23 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.79-1.49 (m, 8H), 1.25-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 320. MS (ESI) 609 (M+H)	Ex.444
474	 (*E*)-3-((1-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メトキシ)-5-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (br s, 1H) 8.90 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.23 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.38 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 8H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.12 (d, *J*=4.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 490. MS (ESI) 571 (M+H)	Ex.444

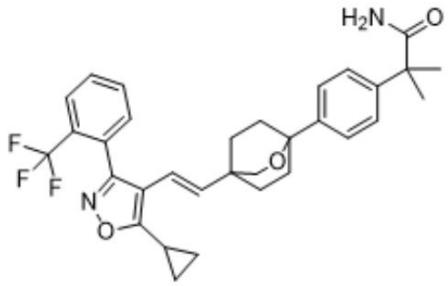
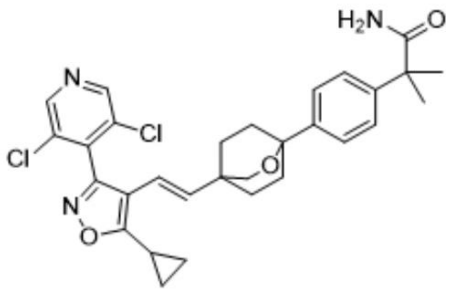
【表１５１】

475	 (*E*)-2-(4-(4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 6.15 (d, *J* = 16.80 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 16.80 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.66-1.61(m, 10H), 1.22-1.1 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 534 (M+H).	Ex. 194
476	 (*E*)-2-(4-(4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.94-7.96 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 4H), 6.03 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.56-1.61 (m, 4H), 1.15-1.18 (m, 2H), 1.07-1.10 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 690. MS (ESI) 532 (M+H).	Ex. 194

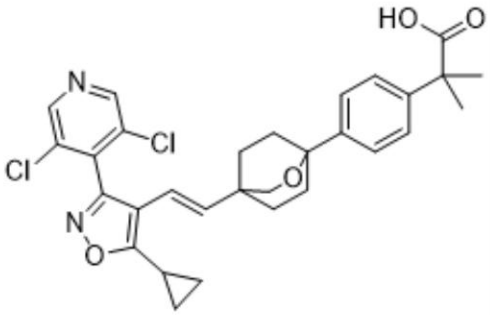
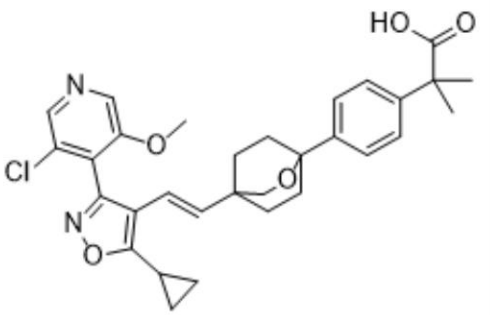
【表１５２】

477	 (*E*)-2-(4-(4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 4H), 6.04 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 552 (M+H).	Ex. 194
479	 (*E*)-3-(5-(4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.71 (br s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 73.20 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.29 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.17-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 360. MS (ESI) 645 (M+H).	Ex. 478

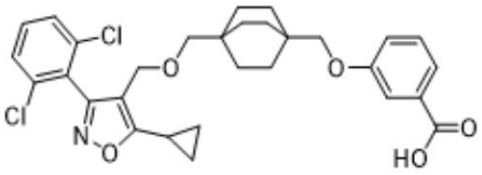
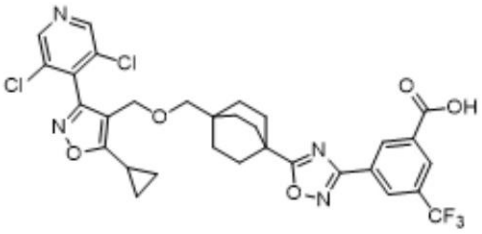
【表１５３】

480	 (*E*)-2-(4-(4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパンアミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 4H), 6.85 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.03 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1000. MS (ESI) 551 (M+H).	Ex. 194
481	 (*E*)-2-(4-(4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパンアミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.27 (q, *J*=8.7 Hz, 4H), 6.86 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 6.15 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 510. MS (ESI) 552 (M+H).	Ex. 194

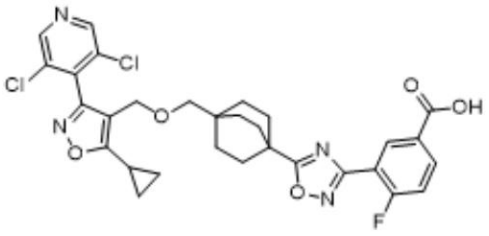
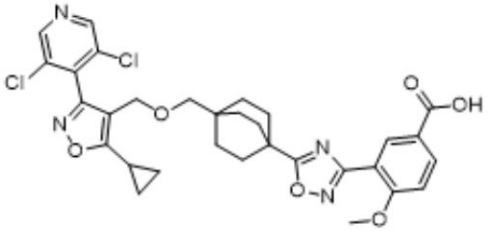
【表１５４】

482	 (*E*)-2-(4-(4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 6.15 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.02 (dd, *J*=13.1, 5.3 Hz, 2H), 1.87 -1.74 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 950. MS (ESI) 553 (M+H).	Ex. 194
483	 (*E*)-2-(4-(4-(2-(3-(3-クロロ-5-メトキシピリジン-4-イル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.27 (q, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.07 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.63 (d, *J*=7.6 Hz, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.17 (dt, *J*=8.4, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4500. MS (ESI) 549 (M+H).	Ex. 194

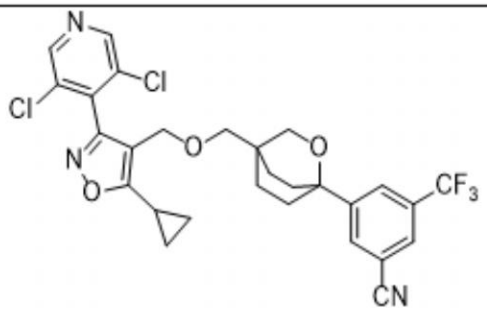
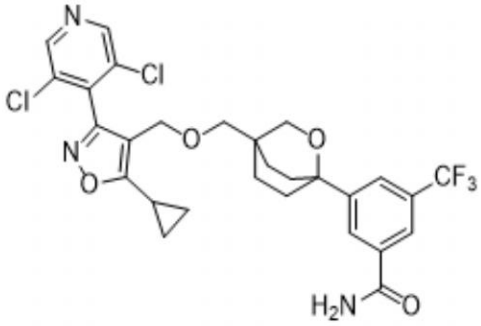
【表１５５】

484	 3-((4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.68-7.60 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.48 (d, *J*=7.8 Hz,1H), 7.41-7.26 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.30 (s, 1H), 1.50 -1.29 (m, 6H), 1.21-0.98 (m, 10H). FXR EC_{50} (nM) = 200. MS (ESI) 556 (M+H).	Ex.464
485	 3-(5-(4-(((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)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.33 (s,2H), 2.99 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 6H), 1.21-1.05 (m,4H). FXR EC_{50} (nM) = 380. MS (ESI) 663 (M+H).	Ex.151

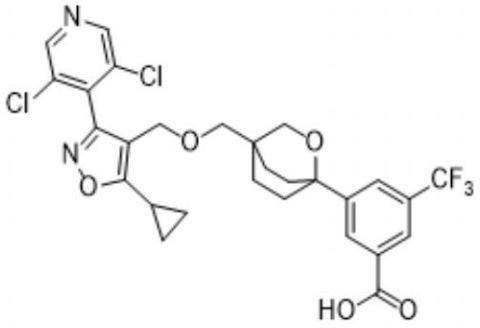
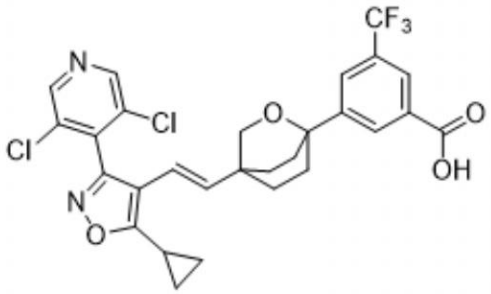
【表１５６】

486	 3-(5-(4-(((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)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-フルオロ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 8.54 (dd, *J*=7.1, 2.0 Hz, 1H), 8.21-8.02 (m, 1H),7.51-7.36 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.91-1.78 (m,6H), 1.32-1.21 (m, 6H), 1.20-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2700. MS (ESI) 613 (M+H).	Ex. 151
487	 3-(5-(4-(((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)メトキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (br s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.44 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.11(dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.37 -2.34 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.35-1.21 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 5400. MS (ESI) 625 (M+H).	Ex. 151

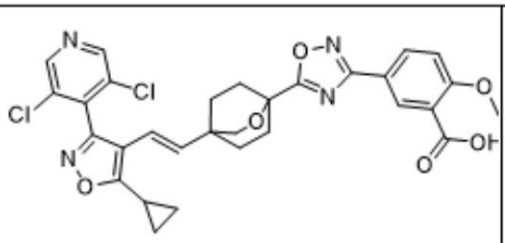
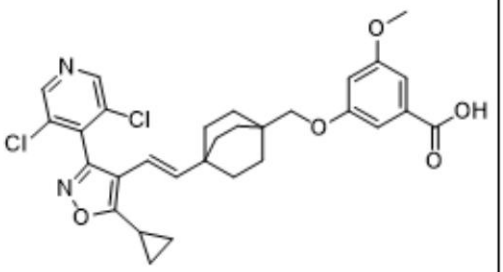
【表１５７】

488	 3-(4-(((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)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.32 (s,2H), 3.61 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 2H),1.48-1.32 (m, 4H), 1.22-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2400. MS (ESI) 578 (M+H).	Ex. 195
489	 3-(4-(((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)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)□δ□ 8.97-8.85 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H),7.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.50-1.32 (m,4H), 1.23-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1400. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 195

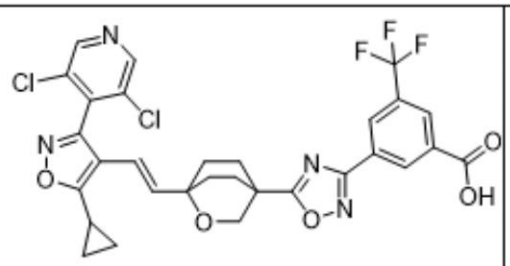
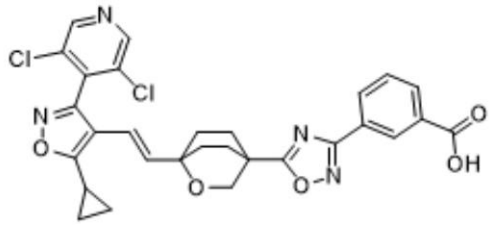
【表１５８】

490	 3-(4-(((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)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.33 (s,2H), 3.62 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.48-1.33 (m, 4H), 1.23-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 96. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 195
491	 (*E*)-3-(4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.16 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.68 (d, *J*=7.5 Hz, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 26. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex. 194

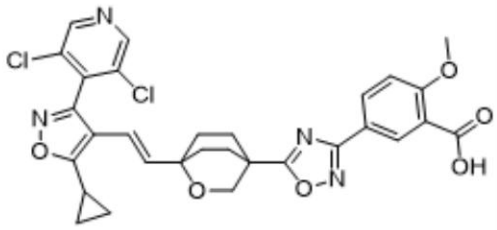
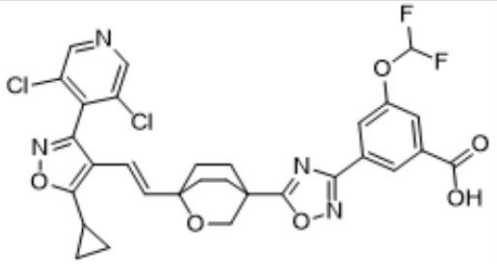
【表１５９】

492	 (*E*)-5-(5-(4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz,1H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.28-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 250. MS (ESI) 609 (M+H).	Ex.478
493	 (*E*)-3-((4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 7.02 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 6.66 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz,1H), 6.00 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 6H), 1.28-1.07 (m, 6H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 569 (M+H).	Ex.444

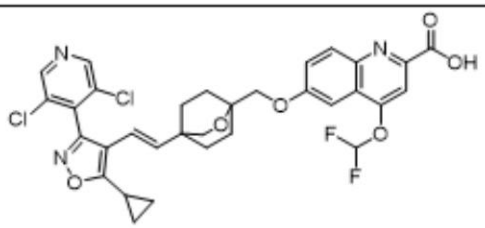
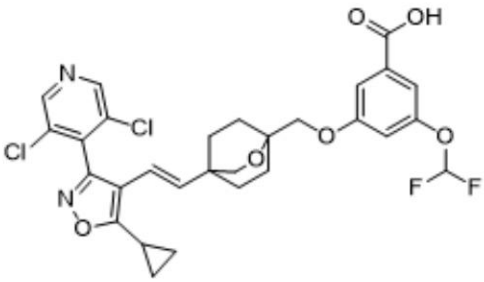
【表１６０】

494	 (*E*)-3-(5-(1-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.30 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 4H),1.89-1.71 (m, 4H), 1.29-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 130. MS (ESI) 647 (M+H).	Ex.478
495	 (*E*)-3-(5-(1-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 2H), 8.52 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=7.8 Hz, 1H),8.17-8.08 (m, 1H), 7.69 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J*=16.4 Hz, 1H),4.11 (s, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.25-2.04 (m, 4H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.31-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1700. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex.478

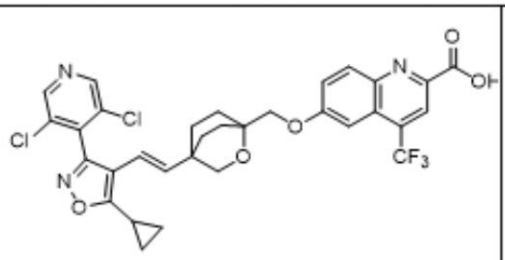
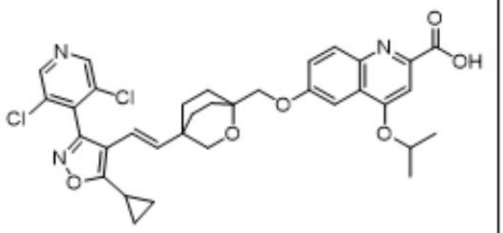
【表１６１】

496	 (*E*)-5-(5-(1-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz,1H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.89(s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.28-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1000. MS (ESI) 609 (M+H).	Ex.478
497	 (*E*)-3-(5-(1-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H),7.46 (t, *J*=73.1 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d,*J*=16.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.45-2.40(m, 1H), 2.23-2.06 (m, 4H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.27 - 1.16 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 460. MS (ESI) 645 (M+H).	Ex.478

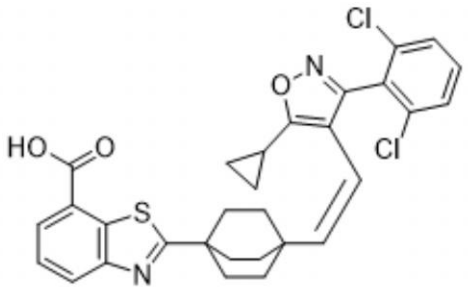
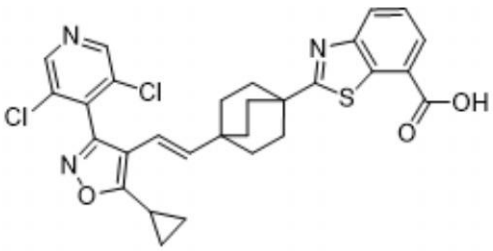
【表１６２】

498	 (*E*)-6-((4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.99-7.52 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 6H), 1.12-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 250. MS (ESI) 658 (M+H)	Ex. 444
499	 (*E*)-3-((4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-(ジフルオロメトキシ)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.52-6.99 (m, 4H), 6.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.20-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 607 (M+H).	Ex. 444

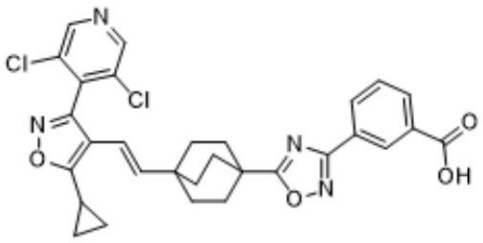
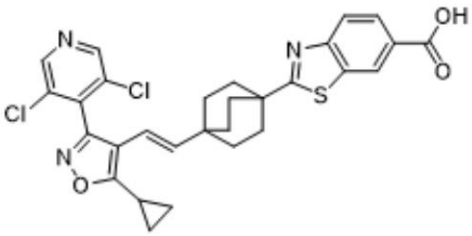
【表１６３】

500	 (*E*)-6-((4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.74-1.54(m, 6H), 1.28-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 660 (M+H).	Ex.444
501	 (*E*)-6-((4-(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)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-イソプロポキシキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)□δ□8.85 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.52-7.5 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 5.18-5.2 (m, 1H), 2.45-2.40 (s, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 6H), 1. 42-1.40 (m,6H), 1.16-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 54. MS (ESI) 650 (M+H).	Ex.444

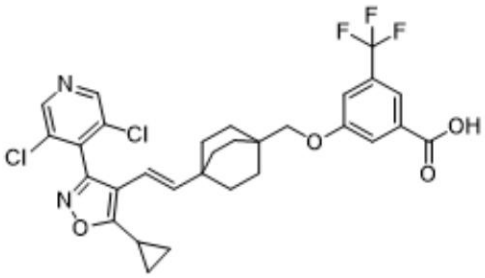
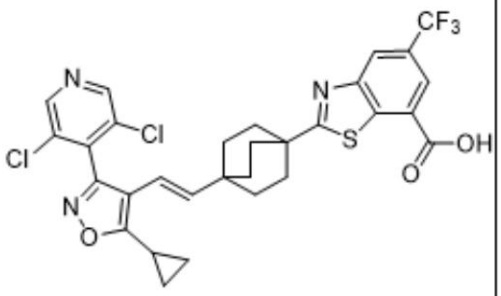
【表１６４】

502	 (*Z*)-2-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (br s, 1H), 7.82 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.38 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.80 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.51-2.49 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 6H), 1.60-1.51 (m, 6H), 1.23-1.10 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 1500. MS (ESI) 565 (M+H).	Ex. 182
503	 (*E*)-2-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (dd, *J*=8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 6H), 1.63-1.44 (m, 6H), 1.23-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 31. MS (ESI) 566 (M+H).	Ex. 182

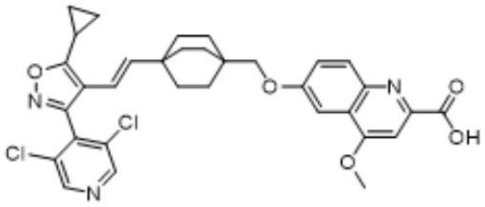
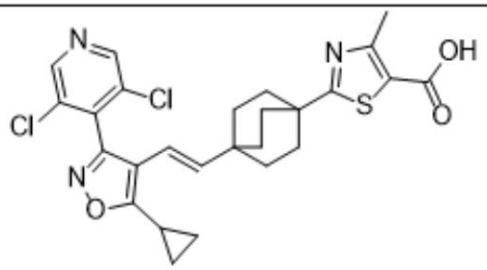
【表１６５】

504	 (*E*)-3-(5-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (br s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.60-1.42 (m, 6H), 1.23-1.07 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 33. MS (ESI) 577 (M+H).	Ex.478
505	 (*E*)-2-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (br s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.68 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.08-7.92 (m, 2H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 6H), 1.60-1.43 (m, 6H), 1.24-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 88. MS (ESI) 566 (M+H).	Ex.478

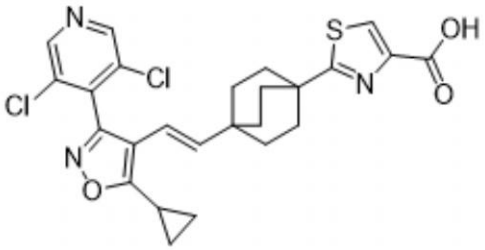
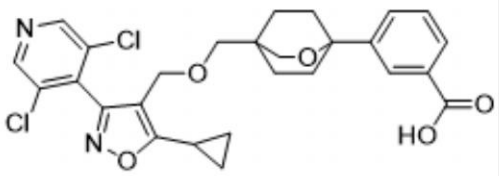
【表１６６】

506	 (*E*)-3-((4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 6. MS (ESI) 607 (M+H).	Ex. 444
507	 (*E*)-2-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 6H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.23-1.08 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 634 (M+H).	Ex. 182

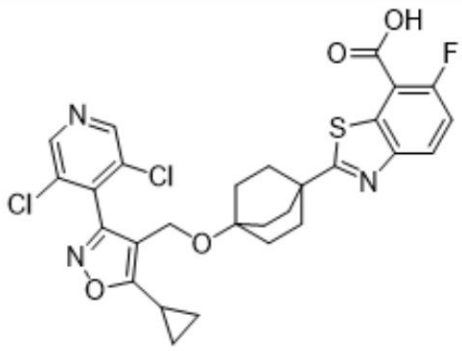
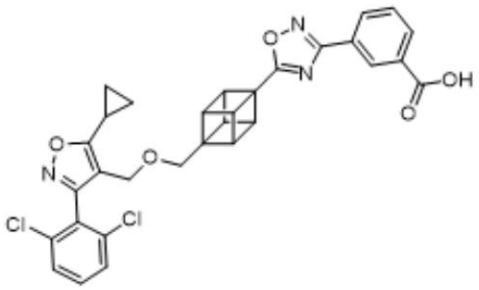
【表１６７】

508	 (*E*)-6-((4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-メトキシキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 620 (M+H).	Ex.444
509	 (*E*)-2-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 6.04 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.35 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.36-1.21 (m, 6H), 1.20-1.16 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 40. MS (ESI) 530 (M+H).	Ex.162

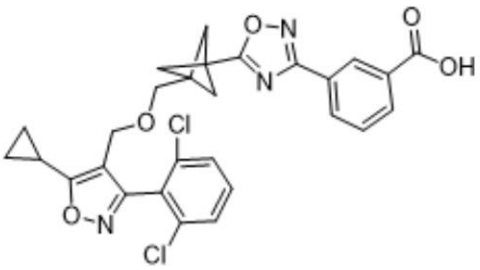
【表１６８】

510	 (*E*)-2-(4-(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)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ□8.89 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 6.05 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 410. MS (ESI) 516 (M+H).	Ex. 162
511	 3-(4-(((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)メトキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)安息香酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.36 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.39 (d, *J*=6.1 Hz, 4H), 1.21-0.97 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 2900. MS (ESI) 529 (M+H).	Ex. 195

【表１６９】

512	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-7-カルボン酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.16 (dd, *J*=8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=11.1, 8.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 6H), 1.62-1.41 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 43. MS (ESI) 588 (M+H).	Ex. 16
513	 3-(5-(4-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)クバン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.73 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.46-3.42 (m, 3H), 3.16 (br s, 1H), 2.37 (br d, *J*=15.0 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.22-1.01 (m, 5H). FXR EC_{50} (nM) = 960. MS (ESI) 588 (M+H)	Ex. 151

【表１７０】

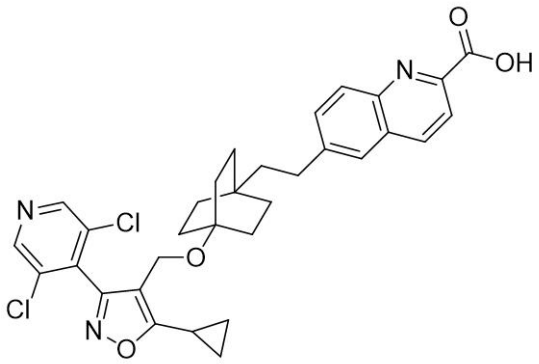
514	 3-(5-(3-(((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 8.19 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). 水抑制に起因して２個のプロトンを見失う FXR EC_{50} (nM) = 1700. MS (ESI) 552 (M+H)	Ex. 151

【０９８３】

実施例５１５

６－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチル）キノリン－２－カルボン酸

【化６１５】

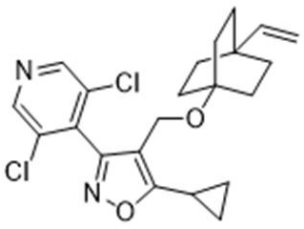


（５１５）

【０９８４】

工程Ａ． 中間体５１５Ａ． ５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）－４－（（（４－ビニルビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキシ）メチル）イソキサゾールの製造

【化６１６】



メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（２.４ｇ、６.７ミリモル）の０℃でのトル

エン（５６ｍＬ）中懸濁液に、ＫＨＭＤＳの溶液（ＴＨＦ中０.５Ｎ）（１３ｍＬ、６.７ミリモル）を添加した。１５分間撹拌した後、中間体５１９Ｄ（１.２ｇ、２.８ミリモル）のトルエン（６ｍＬ）中溶液を添加した。該反応混合物を０℃で１時間撹拌した。該反応物をＮＨ$_4$Ｃｌ飽和水溶液でクエンチさせ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；３０分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝６０ｍＬ／分）に付して精製し、表記化合物を無色の油として得た（０.８４ｇ、２.０ミリモル、収率７２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.７７－８.２９（ｍ，２Ｈ）、５.６６（ｄｄ，Ｊ＝１７.４、１１.０Ｈｚ，１Ｈ）、４.８５－４.７５（ｍ，２Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、２.１２－２.０６（ｍ，１Ｈ）、１.５５－１.５０（ｍ，６Ｈ）、１.４５－１.４１（ｍ，６Ｈ）、１.２４（ｄｄ，Ｊ＝５.０、２.３Ｈｚ，２Ｈ）、１.１１（ｄｄ，Ｊ＝８.３、２.８Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４１９（Ｍ＋Ｈ）

【０９８５】

工程Ｂ． 実施例５１５

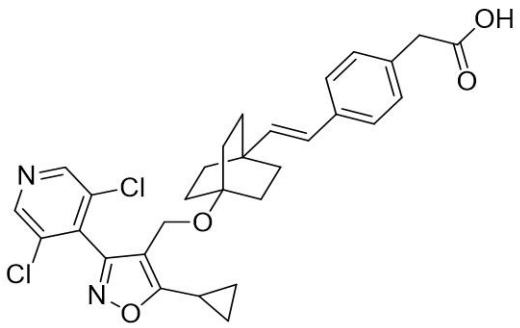
中間体５１５Ａ（６６ｍｇ、０.１６ミリモル）の０℃でのＴＨＦ（５３０μＬ）中の溶液に、９－ＢＢＮの溶液（ＴＨＦ中０.５Ｎ）（７６μＬ、０.３８ミリモル）を添加した。添加した後、該反応混合物を１.５時間撹拌し、ついで０℃に冷却した。水（０.２ｍＬ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、該反応混合物の半分をメチル ６－ブロモキノリン－２－カルボキシレート（ＨＣｌ塩）（２４ｍｇ、０.０７９ミリモル）、三塩基性リン酸カリウム（１１７ｍｇ、０.５５ミリモル）、塩化リチウム（２０ｍｇ、０.４７ミリモル）、およびＰｄ（Ｐｈ$_3$Ｐ）$_4$（２０ｍｇ、０.０１７ミリモル）のＥｔＯＨ（１.０ｍＬ）中溶液に添加した。該反応混合物をＮ$_2$でパージし、８０℃で一夜撹拌した。該反応物をＮＨ$_4$Ｃｌ飽和水溶液でクエンチさせ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で乾燥させた。該粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５ アセトニトリル：水＋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：２０分間にわたって５７－８２％Ｂとし、ついで１００％Ｂで２分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３.２ｍｇ、０.００５ミリモル、収率６.５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８.８６－８.７０（ｍ，２Ｈ）、８.３６（ｂｒｄ，Ｊ＝８.４Ｈｚ，１Ｈ）、８.０３（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，２Ｈ）、７.７６（ｓ，１Ｈ）、７.６４（ｂｒｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、２.７４－２.６１（ｍ，２Ｈ）、２.３５－２.１９（ｍ，１Ｈ）、１.５３－１.４１（ｍ，８Ｈ）、１.３９－１.３０（ｍ，６Ｈ）、１.１５（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，２Ｈ）、１.０８（ｂｒｄ，Ｊ＝３.３Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝８７；ＭＳ（ＥＳＩ）５９２（Ｍ＋Ｈ）

【０９８６】

実施例５１６

（Ｅ）－２－（４－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）フェニル）酢酸

【化６１７】



（５１６）

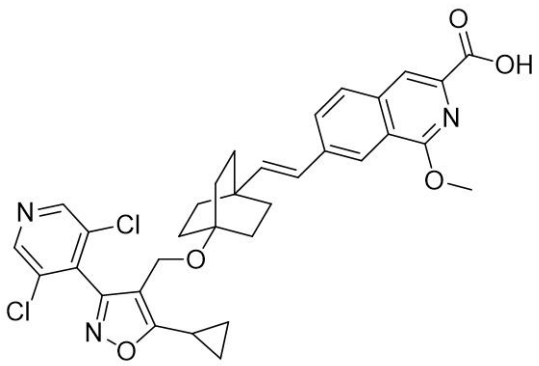
中間体５１５Ａ（４３ｍｇ、０.１０ミリモル）、エチル　２－（４－ブロモフェニル）アセテート（６２ｍｇ、０.２６ミリモル）、およびK_2CO_3（８５ｍｇ、０.６２ミリモル）のN_2をパージしたＤＭＦ（２.０ｍＬ）中の溶液に、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（６.６ｍｇ、９.２マイクロモル）を添加した。反応混合物を１１０℃で一夜撹拌した。該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して暗褐色の油を得た。その暗褐色の油に、ＴＨＦ（１.０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０.５ｍＬ）および２Ｎ　ＮａＯＨ（０.５ｍＬ、１.０ミリモル）を添加した。該反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＭＦに再び溶かし、酢酸（０.０５ｍＬ）で酸性にし、濾過した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋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：２０分間にわたって５７－８２％Ｂとし、ついで１００％Ｂで２分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（４.１ｍｇ、０.００７ミリモル、収率６.８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.９４－８.４５（ｍ，２Ｈ）、７.２６（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，２Ｈ）、７.２０－７.０８（ｍ，２Ｈ）、６.１７（ｄ，Ｊ＝１７.０Ｈｚ，１Ｈ）、６.０９（ｄ，Ｊ＝１７.０Ｈｚ，１Ｈ）、４.２８－４.１４（ｍ，２Ｈ）、３.６４－３.４２（ｍ，２Ｈ）、２.３２－２.１８（ｍ，１Ｈ）、１.６５－１.４６（ｍ，６Ｈ）、１.４３－１.３３（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０９－１.００（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝１７３；ＭＳ（ＥＳＩ）５５３（Ｍ＋Ｈ）

【０９８７】

実施例５１７

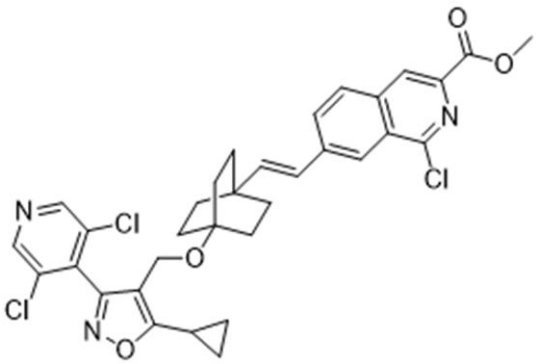
（Ｅ）－７－（２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－メトキシイソキノリン－３－カルボン酸

【化６１８】



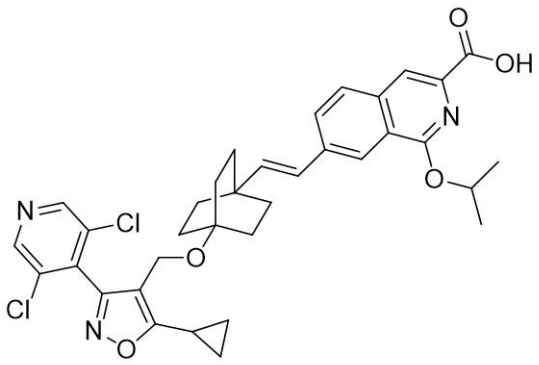
（５１７）

【０９８８】
工程Ａ．　中間体５１７Ａ．　メチル　（Ｅ）－１－クロロ－７－（２－（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）イソキノリン－３－カルボキシレートの製造
【化６１９】



中間体５１５Ａ（１７０ｍｇ、０.４０ミリモル）、メチル　７－ブロモ－１－クロロイソキノリン－３－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０.４２ミリモル）、およびK_2CO_3（２２０ｍｇ、１.６ミリモル）のN_2をパージしたＤＭＦ（４.０ｍＬ）中の溶液に、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１８ｍｇ、０.０２４ミリモル）を添加した。反応混合物を１００℃で一夜撹拌した。該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ；Ａ＝Ｈｅｘ、Ｂ＝ＥｔＯＡｃ；１５分間の勾配；０％Ｂ～１００％Ｂ；流速＝３５ｍＬ／分）に付して精製し、表記化合物（１２０ｍｇ、０.１８８ミリモル、収率４６.９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６９－８.５７（ｍ，２Ｈ）、８.４６（ｄ，Ｊ＝０.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.１７（ｓ，１Ｈ）、７.９６－７.７５（ｍ，２Ｈ）、６.４２（ｄ，Ｊ＝１６.２Ｈｚ，１Ｈ）、６.３４（ｄ，Ｊ＝１６.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、４.０３（ｓ，３Ｈ）、２.１１－２.０９（ｍ，１Ｈ）、１.７３－１.６８（ｍ，６Ｈ）、１.５４－１.４９（ｍ，６Ｈ）、１.２７－１.２４（ｍ，２Ｈ）、１.１５－１.１０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６３８（Ｍ＋Ｈ）
【０９８９】
工程Ｂ．　実施例５１７
中間体５１７Ａ（１７ｍｇ、０.０２７ミリモル）のＭｅＯＨ（０.３０ｍＬ）およびＴＨＦ（０.３０ｍＬ）中溶液に、ＭｅＯＨ中２５％ナトリウムメトキシド溶液（０.０３０ｍＬ、０.１３ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で一夜撹拌した。水（０.１０ｍＬ）を添加し、該反応混合物を０.５時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、ＤＭＦに再び溶かし、酢酸（０.０５ｍＬ）で酸性にして濾過した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋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：２０分間にわたって５７－８２％Ｂとし、次に１００％Ｂで２分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（５.１ｍｇ、０.００８ミリモル、収率３０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８２（ｓ，２Ｈ）、８.１４（ｓ，１Ｈ）、８.０６（ｓ，１Ｈ）、８.００（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.９１（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、６.４４（ｄ，Ｊ＝１６.０Ｈｚ，１Ｈ）、６.３８（ｄ，Ｊ＝１６.０Ｈｚ，１Ｈ）、４.２２（ｓ，２Ｈ）、４.１１（ｓ，３Ｈ）、２.３４－２.２６（ｍ，１Ｈ）、１.６５－１.５６（ｍ，６Ｈ）、１.４２－１.３４（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１２（ｍ，２Ｈ）、１.０８（ｂｒｄ，Ｊ＝２.４Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝４２；ＭＳ（ＥＳＩ）６２０（Ｍ＋Ｈ）

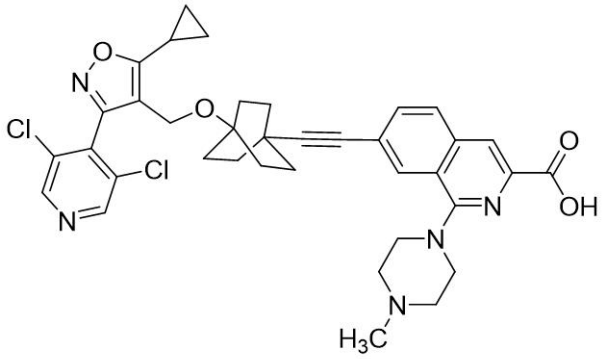
【０９９０】
実施例５１８
（Ｅ）－７－（２－（４－（（５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）イソキサゾール－４－イル）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）ビニル）－１－イソプロポキシイソキノリン－３－カルボン酸
【化６２０】



（５１８）

ｉ－ＰｒＯＨ（２９１μＬ）を含有するバイアルに、６０％ＮａＨ（７.３ｍｇ、０.１８ミリモル）を添加した。１０分後、中間体５１７Ａ（１３ｍｇ、０.０２０ミリモル）を添加した。室温で一夜撹拌した後、さらなる６０％ＮａＨ（７.３ｍｇ、０.１８ミリモル）およびＴＨＦ（０.２ｍＬ）を添加した。反応混合物を７０℃で１時間加熱した。該反応物をNH_4Cl飽和水溶液でクエンチさせ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：エックスブリッジ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５　アセトニトリル：水＋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：２０分間にわたって５７－８２％Ｂとし、ついで１００％Ｂで２分間保持する；流速：２０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（３.４ｍｇ、０.００５ミリモル、収率２４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８４（ｓ，２Ｈ）、８.１０（ｄ，Ｊ＝０.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.０５－７.８６（ｍ，３Ｈ）、６.５５－６.２７（ｍ，２Ｈ）、５.６４（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.２４（ｓ，２Ｈ）、２.３６－２.２３（ｍ，１Ｈ）、１.６９－１.５３（ｍ，６Ｈ）、１.４７－１.３１（ｍ，１２Ｈ）、１.１６（ｄｔ，Ｊ＝８.４、２.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.１１－１.０７（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝６２；ＭＳ（ＥＳＩ）６４８（Ｍ＋Ｈ）
【０９９１】
実施例５１９
７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－（４－メチルピペラジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボン酸

【化６２１】

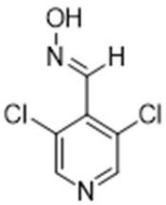


（５１９）

【０９９２】

工程Ａ．　中間体５１９Ａ．　３,５－ジクロロイソニコチンアルデヒドオキシムの製造

【化６２２】

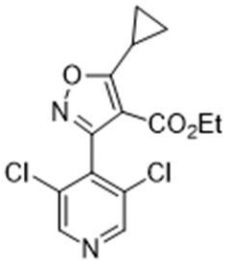


ヒドロキシルアミン塩酸塩（０.５９２ｇ、８.５２ミリモル）を３,５－ジクロロイソニコチンアルデヒド（１.００ｇ、５.６８ミリモル）の室温でのピリジン（２.８ｍＬ）中溶液に添加し、穏やかな発熱を生じさせた。１０分後、過剰量のピリジンを真空下で除去した。残渣を１Ｍ　K_2HPO_4水溶液で塩基性にし、ＥｔＯＡｃで抽出した。白色の固体が形成し、それを濾過で集めた。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。濾過した固体および濃縮した材料を合わせ、表記化合物（１.０７ｇ、５.６０ミリモル、収率９９％）を、２.５：１のＥ：Ｚ割合で白色の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。主生成物の異性体：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２.３３（ｓ，１Ｈ）、８.７１（ｓ，２Ｈ）、８.２８（ｓ，１Ｈ）；副生成物の異性体：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１.８８（ｓ，１Ｈ）、８.６９（ｓ，２Ｈ）、７.７０（ｓ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９０.９（Ｍ＋Ｈ）

【０９９３】

工程Ｂ．　中間体５１９Ｂ．　エチル　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－４－カルボキシレートの製造

【化６２３】



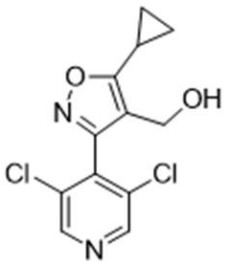
エチル　３－シクロプロピル－３－オキソプロパノエート（１６１ｇ、１０３０ミリモル）含有の５００ｍＬの３ツ口丸底フラスコに、ＴＥＡ（４７０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１５分間撹拌し、ついで５℃に冷却した。中間体５１９Ａ（２３３ｇ、１０３０ミリモル）のＥｔＯＨ（４７０ｍＬ）中溶液を１０分間にわたって添加し、該反応混合物を室温までの加温に供し、１５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルク

ロマトグラフィーに付して精製した。固体を単離し、ｎ－ペンタンに懸濁させ、１０分間撹拌し、濾過してｎ－ペンタンで洗浄し、表記化合物（３００ｇ、９１７ミリモル、収率８９％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６１（ｓ，２Ｈ）、４.１５（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、２.９４（ｔｔ，Ｊ＝８.４、５.１Ｈｚ，１Ｈ）、１.４７－１.３８（ｍ，２Ｈ）、１.３４－１.２６（ｍ，２Ｈ）、１.０６（ｔ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３２７.１（Ｍ＋Ｈ）

【０９９４】

工程Ｃ．　中間体５１９Ｃ．　（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）メタノールの製造

【化６２４】

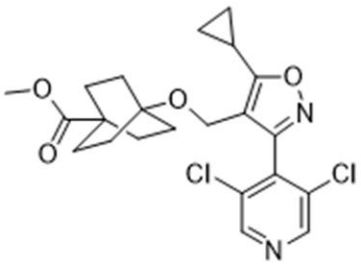


５１９Ｂ（５０.０ｇ、１５３ミリモル）の－７８℃での無水ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０００ｍＬ）中溶液に、ＤＩＢＡＬ－ＨのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の１Ｍ溶液（４２８ｍＬ、４２８ミリモル）を８分間にわたって添加した。５分後、該反応物をロッシェル塩の水溶液（水１Ｌ中に４５０ｇ）でゆっくりとクエンチさせた。該反応混合物を室温で一夜にわたって激しく撹拌した。層を分離し、水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０００Ｌ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（１０００Ｌ）、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）させ、濃縮した。その粗材料をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍＬ）に溶かし、撹拌しながら、ｎ－ペンタン（４００ｍＬ）を添加した。該混合物を３０分間撹拌し、ついで該溶液をデカンテーションに付した。固体をｎ－ペンタン（２００ｍＬ）で洗浄し、それをデカンテーションに付した。該材料を真空下で乾燥させて表記化合物（４１.０ｇ、１３８ミリモル、収率９０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６４（ｓ，２Ｈ）、４.４６（ｓ，２Ｈ）、２.１９（ｔｔ，Ｊ＝８.４、５.１Ｈｚ，１Ｈ）、１.３３－１.２６（ｍ，２Ｈ）、１.２２－１.１４（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８５.２（Ｍ＋Ｈ）

【０９９５】

工程Ｄ．　中間体６９Ａ．　メチル　４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルボキシレートの製造

【化６２５】



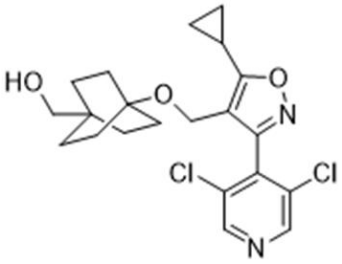
圧力バイアルに、中間体５１９Ｃ（２.５７ｇ、９.００ミリモル）、中間体４Ａ（３.９７ｇ、１３.５ミリモル）、およびトリフルオロメチルトルエン（１８ｍＬ）を添加した。該反応混合物を撹拌して該材料が十分に混合されているものとした。トリフルオロメタンスルホン酸銀（３.４７ｇ、１３.５ミリモル）を加えた。撹拌しながら、２,６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン（３.９６ｍＬ、１８.０ミリモル）を添加した。反応混合物を栓をし、１００℃で一夜加熱した。中間体４Ａ（２.０ｇ）をさらに添加し、反応混合物を１００℃

で２時間加熱した。該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｘ）およびブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、セライトを介して濾過した。その粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、表記化合物（１.８７ｇ、４.１５ミリモル、収率４６％）を無色のガラス体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６１（ｓ，２Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、３.６２（ｓ，３Ｈ）、２.０８（ｔｔ，Ｊ＝８.５、５.０Ｈｚ，１Ｈ）、１.８８－１.７７（ｍ，６Ｈ）、１.４８－１.４０（ｍ，６Ｈ）、１.２７－１.２１（ｍ，２Ｈ）、１.１６－１.０８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４５１.４（Ｍ＋Ｈ）

【０９９６】

工程Ｅ．　中間体２７６Ａ．　（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）メタノールの製造

【化６２６】

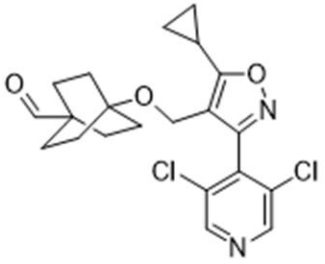


中間体６９Ａ（１.１０ｇ、２.４４ミリモル）の－７８℃でのＴＨＦ（２４ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＬＡＨのＴＨＦ中の２Ｍ溶液（１.０３ｍＬ　２.０７ミリモル）を滴下して加えた。該反応混合物を３０分間にわたって０℃までのゆっくりとした加温に供した。該反応物を水（０.０８ｍＬ）、１５％水性ＮａＯＨ（０.０８ｍＬ）、および水（０.２４ｍＬ）を連続して滴下してクエンチさせた。該反応混合物を１時間激しく撹拌した。$MgSO_4$を添加し、該混合物を濾過して濃縮した。該粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、表記化合物（１.０１ｇ、２.３９ミリモル、収率９８％）を白色の泡沫体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６２（ｓ，２Ｈ）、４.２３（ｓ，２Ｈ）、３.２４（ｄ，Ｊ＝５.５Ｈｚ，２Ｈ）、２.１８－２.０８（ｍ，１Ｈ）、１.５３－１.４０（ｍ，１２Ｈ）、１.３４－１.２３（ｍ，２Ｈ）、１.２０－１.０９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２３.０（Ｍ＋Ｈ）

【０９９７】

工程Ｆ．　中間体５１９Ｄ．　４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－カルバルデヒドの製造

【化６２７】



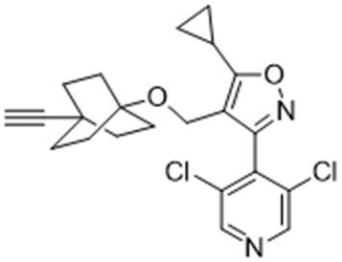
塩化オキサリル（０.０１９ｍＬ、０.２１ミリモル）の－７８℃でのCH_2Cl_2（１.１ｍＬ）中溶液に、ＤＭＳＯ（０.０３５ｍＬ、０.４９ミリモル）のCH_2Cl_2（０.５５ｍＬ）中溶液を滴下して加え、該反応混合物を１０分間撹拌した。次に、中間体２７６Ａ（０.０６９ｇ、０.１６ミリモル）のCH_2Cl_2（１ｍＬ）中溶液をゆっくりと添加し

、該フラスコをCH_2Cl_2（０.５）で濯ぎ、該反応混合物を３０分間撹拌した。ＴＥＡ（０.１１ｍＬ、０.８２ミリモル）を添加し、該反応混合物を室温までの加温に供し、３０分間撹拌した。該反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、水、$NaHCO_3$飽和水溶液、およびブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濃縮して表記化合物（０.０７０ｇ、０.１６ミリモル、収率１００％）を泡沫体として得、それをオフホワイト色の固体に固化させた。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ９.４０（ｓ，１Ｈ）、８.６０（ｓ，２Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、２.０７（ｔｔ，Ｊ＝８.５、５.０Ｈｚ，１Ｈ）、１.７３－１.６３（ｍ，６Ｈ）、１.５１－１.４３（ｍ，６Ｈ）、１.２７－１.２２（ｍ，２Ｈ）、１.１５－１.０９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４２１.０（Ｍ＋Ｈ）

【０９９８】

工程Ｇ． 中間体５１９Ｅ． ５－シクロプロピル－３－（３,５－ジクロロピリジン－４－イル）－４－（（（４－エチニルビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）オキシ）メチル）イソキサゾールの製造

【化６２８】

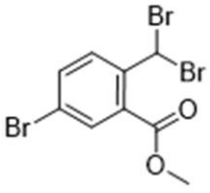


中間体５１９Ｄ（１.８０ｇ、４.２６ミリモル）およびK_2CO_3（１.１８ｇ、８.５２ミリモル）の混合物に、無水ＭｅＯＨ（１７ｍＬ）を添加し、該混合物を室温で３０分間撹拌しした。ジメチル （１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（０.９８ｇ、５.１ミリモル）を添加し、該反応混合物を室温で一夜撹拌した。該反応混合物をEt_2Oで希釈し、１Ｍ K_2HPO_4水溶液で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させて濃縮した。該粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、表記化合物（１.４０ｇ、３.３６ミリモル、収率７９％）を無色のガラスとして得、それを固化させて白色の固体とした。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ ８.６０（ｓ，２Ｈ）、４.１８（ｓ，２Ｈ）、２.１０－２.０３（ｍ，２Ｈ）、１.８７－１.７６（ｍ，６Ｈ）、１.４８－１.３８（ｍ，６Ｈ）、１.２７－１.２１（ｍ，２Ｈ）、１.１５－１.０９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）４１７.４（Ｍ＋Ｈ）

【０９９９】

工程Ｈ． 中間体５１９Ｆ． メチル ５－ブロモ－２－（ジブロモメチル）ベンゾエートの製造

【化６２９】



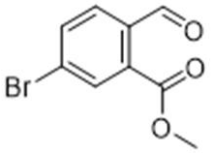
メチル ５－ブロモ－２－メチルベンゾエート（５.００ｇ、２１.８ミリモル）、ＮＢＳ（３.８８ｇ、２１.８ミリモル）、およびＡＩＢＮ（０.１７９ｇ、１.０９ミリモル）の溶液を加熱して６時間還流させ、ついで室温で一夜撹拌した。さらなるＡＩＢＮ（０.１７９ｇ、１.０９１ミリモル）およびＮＢＳ（３.８８ｇ、２１.８ミリモル）を添加し、該反応混合物を２日間還流させた。ＡＩＢＮ（０.１７９ｇ、１.０９ミリモル）およびＮＢＳ（３.８８ｇ、２１.８ミリモル）をさらに添加し、該反応混合物を一夜還流させた。該反応混合物を濾過してCH_2Cl_2で希釈した。有機層を１Ｍ ＮａＯＨ、水性$Na_2S_2O_3$

、およびブラインで洗浄し、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）させ、シリカゲルのプラグを介して濾過し、表記化合物（７.５９ｇ、１９.６ミリモル、収率９０％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.０５（ｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ）、８.０４（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.９８（ｓ，１Ｈ）、７.７５（ｄｄ，Ｊ＝８.５、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、３.９７（ｓ，３Ｈ）

【１０００】

工程Ｉ．　中間体５１９Ｇ．　メチル　５－ブロモ－２－ホルミルベンゾエートの製造

【化６３０】

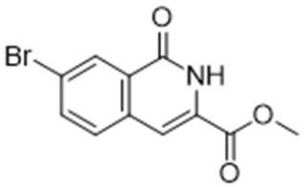


遮光したフラスコ中の、中間体５１９Ｆ（７.３１ｇ、１８.９ミリモル）のｉ－ＰｒＯＨ（１３２ｍＬ）中懸濁液に、硝酸銀（６.５８ｇ、３８.７ミリモル）の水（１３ｍＬ）中溶液を２０分間にわたって滴下して加えた。該反応混合物を還流温度で１時間加熱した。該反応混合物を濾過し、濃縮してｉ－ＰｒＯＨを除去した。該生成物をＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出し、有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）させ、濃縮した。表記化合物（３.２８ｇ、１３.５ミリモル、収率７１％）を単離し、さらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１０.５９（ｓ，１Ｈ）、８.１４（ｄ，Ｊ＝１.７Ｈｚ，１Ｈ）、７.８５－７.８２（ｍ，１Ｈ）、７.８２－７.７８（ｍ，１Ｈ）、４.００（ｓ，３Ｈ）

【１００１】

工程Ｊ．　中間体５１９Ｈ．　メチル　７－ブロモ－１－オキソ－１,２－ジヒドロイソキノリン－３－カルボキシレートの製造

【化６３１】



【１００２】

工程１．　中間体５１９Ｇ（１.６５ｇ、６.７９ミリモル）、ベンゾイルグリシン（１.３４ｇ、７.４７ミリモル）、酢酸ナトリウム（０.６１３ｇ、７.４７ミリモル）、および無水酢酸（３.２ｍＬ、３４ミリモル）の溶液を１００℃で４時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却した。水を加えて生成物を沈殿させ、それを濾過して水で洗浄した。該材料を真空下で乾燥させ、粗メチル　５－ブロモ－２－（（５－オキソ－２－フェニルオキサゾール－４（５Ｈ）－イリデン）メチル）ベンゾエートを暗黄色の固体として得、それをさらに精製することなく次に適用した。

【１００３】

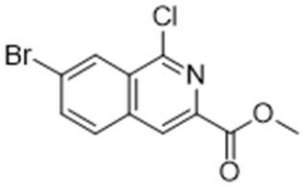
工程２．　上記した工程からの材料（２.６２ｇ、６.７９ミリモル）のＭｅＯＨ（４１ｍＬ）中溶液に、ＫＯＨ（０.７６２ｇ、１３.６ミリモル）を添加した。反応混合物を１時間還流させた。該反応混合物を濃縮し、水／ＥｔＯＡｃに分配した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）させて濃縮した。その粗材料に、１：１　ＣＨ$_3$ＣＮ／水＋０.１％ＴＦＡ（２００ｍＬ）を添加した。該混合物を７５℃で１時間加熱した。該反応混合物を室温に、次に０℃に冷却した。沈殿した生成物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて表記化合物（１.８３ｇ、６.５０ミリモル、収率５３％）をベージュ色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１.４２（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.３２（ｄ，Ｊ＝２

.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.９８（ｄｄ，Ｊ＝８.５、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.８９（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.４６（ｓ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８２.０、２８４.０（Ｍ＋Ｈ）

【１００４】

工程Ｋ．　中間体５１９Ｊ．　メチル　７－ブロモ－１－クロロイソキノリン－３－カルボキシレートの製造

【化６３２】

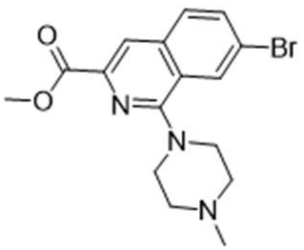


中間体５１９Ｈ（０.７１４０ｇ、２.５３ミリモル）の無水トルエン（７.７ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（０.０４４ｍＬ、０.２５ミリモル）およびＰＯＣｌ$_3$（０.２８ｍＬ、３.０ミリモル）を添加した。反応混合物を還流温度で３.５時間加熱した。該反応混合物を濃縮した。その粗材料をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$に再び溶かし、シリカゲルのプラグを通して濾過し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で洗浄し、濃縮して表記化合物（０.７５０ｇ、２.５０ミリモル、収率９９％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.６２－８.５８（ｍ，１Ｈ）、８.５１（ｓ，１Ｈ）、７.９７－７.９２（ｍ，１Ｈ）、７.９１－７.８６（ｍ，１Ｈ）、４.０６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３００.１、３０２.１（Ｍ＋Ｈ）

【１００５】

工程Ｌ．　中間体５１９Ｋ．　メチル　７－ブロモ－１－（４－メチルピペラジン－１－イル）イソキノリン－３－カルボキシレートの製造

【化６３３】



中間体５１９Ｊ（０.７５０ｇ、２.５０ミリモル）のＤＭＦ（８.９ｍＬ）中溶液に、１－メチルピペラジン（０.８３ｍＬ、７.５ミリモル）を、つづいてＤＩＰＥＡ（１.３ｍＬ、７.５ミリモル）を添加した。反応混合物を１２０℃で２０分間にわたってマイクロ波で処理した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（５ｘ）およびブラインで洗浄し、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）させ、濃縮して表記化合物（０.８６５ｇ、２.３８ミリモル、収率９５％）をベージュ色の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.２５（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、８.０９（ｄ，Ｊ＝０.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.７８－７.７３（ｍ，２Ｈ）、４.００（ｓ，３Ｈ）、３.６１－３.４９（ｍ，４Ｈ）、２.７２（ｂｒｔ，Ｊ＝４.７Ｈｚ，４Ｈ）、２.４３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３６４.２、３６６.２（Ｍ＋Ｈ）

【１００６】

工程Ｍ．　実施例５１９

工程１．　ＣｕＩ（０.１８ｍｇ、０.９４マイクロモル）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（０.６８ｍｇ、０.９４マイクロモル）、中間体５１９Ｋ（０.０１５ｇ、０.０６１ミリモル）および中間体５１９Ｅ（０.０２０ｇ、０.０４７ミリモル）を含む圧力バイアルを窒素でのパージおよび真空処理を３回繰り返した。無水ＴＨＦ（０.３７ｍＬ）およびＴＥＡ

（０.１０ｍＬ）を添加し、反応混合物を７０℃で１.５時間撹拌した。該反応混合物を濾過して濃縮した。

【１００７】

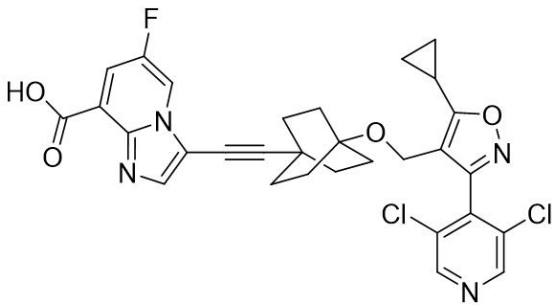
工程２．　その粗材料をＴＨＦ（０.３９ｍＬ）に溶かし、１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（０.２８ｍＬ、０.２８ミリモル）を添加した。反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で酸性にし、生成物をＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、乾燥（$MgSO_4$）させて濃縮した。その粗材料をＲＰ分取ＨＰＬＣに付して精製し、表記化合物（１１ｍｇ、０.０２０ミリモル、収率４３％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８０（ｓ，２Ｈ）、８.０９（ｓ，１Ｈ）、７.９９（ｂｒｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.９１（ｓ，１Ｈ）、７.６０（ｂｒｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、３.６２－３.４３（ｍ，２Ｈ）、３.３６（ｂｒｓ，２Ｈ）、２.６５（ｂｒｓ，４Ｈ）、２.３２（ｓ，３Ｈ）、２.３０－２.２３（ｍ，１Ｈ）、１.８８－１.７９（ｍ，６Ｈ）、１.４２－１.３１（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.１０－１.０３（ｍ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２８；マウス・インビボ（３ｍｇ／ｋｇ、６時間後）：Ｃｙｐａ７ａ１＝－９２％、Ｆｆｇ１５＝＋１.４ｘ；ＭＳ（ＥＳＩ）６８６.３（Ｍ＋Ｈ）

【１００８】

実施例５２０

３－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－６－フルオロイミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－８－カルボン酸

【化６３４】

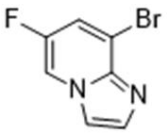


（５２０）

【１００９】

工程Ａ．　中間体５２０Ａ．　８－ブロモ－６－フルオロイミダゾ［１,２－ａ］ピリジン・ＨＣｌの製造

【化６３５】

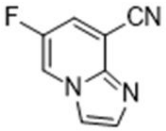


３－ブロモ－５－フルオロピリジン－２－アミン（０.５００ｇ、２.６２ミリモル）および５０％水性クロロアセトアルデヒド（０.６７ｍＬ、５.２ミリモル）を含有する圧力バイアルを８０℃で加熱した。反応混合物を濃縮した。粗固体をCH_2Cl_2に懸濁させ、その黄色の溶液をデカントした（３ｘ）。表記化合物（０.６７４ｇ、２.６２ミリモル、収率１００％）を淡褐色の固体として単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９.１５（ｄｄ，Ｊ＝３.７、２.１Ｈｚ，１Ｈ）、８.４０－８.３１（ｍ，２Ｈ）、８.０９（ｓ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１５.１（Ｍ＋Ｈ）

【１０１０】

工程Ｂ．　中間体５２０Ｂ．　６－フルオロイミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルの製造

【化６３６】

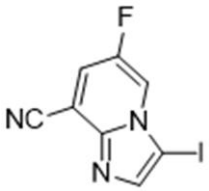


中間体５２０Ａ（０.３００ｇ、１.４０ミリモル）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（０.０４０ｇ、０.０７０ミリモル）、$Pd_2(dba)_3$（０.０３２ｇ、０.０３５ミリモル）、およびシアン化亜鉛（０.３２８ｇ、２.７９ミリモル）を含有するマイクロ波バイアルを窒素（３ｘ）でパージし、次に無水ＤＭＦ（５ｍＬ）を添加した。該反応混合物を１２０℃で１時間マイクロ波処理に付した。試験管の底にある固体から溶液をデカントし、少量のＤＭＦ（２ｘ）で濯いだ。溶液を合わせ、水（２０ｍＬ）を滴下して加えた。褐色の沈殿物を形成した。該沈殿物を濾過して水で洗浄した。その水性濾液をＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出し、ついで有機層を合わせ、水（３ｘ）およびブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させて濃縮した。表記化合物（０.１５８ｇ、０.９８３ミリモル、収率７１％）をベージュ色の固体として単離し、それをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.３４（ｄｄ，Ｊ＝３.４、２.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.８７（ｄ，Ｊ＝１.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.７７（ｄ，Ｊ＝１.４Ｈｚ，１Ｈ）、７.５９（ｄｄ，Ｊ＝７.７、２.２Ｈｚ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１６２.２（Ｍ＋Ｈ）

【１０１１】

工程Ｃ．　中間体５２０Ｃ．　６－フルオロ－３－ヨードイミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルの製造

【化６３７】

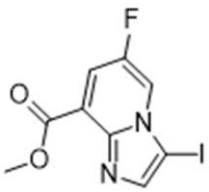


中間体５２０Ｂ（０.１４４ｇ、０.８９２ミリモル）の０℃でのCH_3CN（３.６ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳを一度に添加した。反応混合物をゆっくりと室温までの加温に供し、室温で一夜撹拌した。さらに０.２当量のＮＩＳを室温で添加した。１０分後、該反応混合物を濃縮した。該材料をCH_2Cl_2に懸濁させ、１Ｍ　ＮａＯＨ（２ｘ）、水性$Na_2S_2O_3$、およびブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濃縮させて表記化合物（０.２３６ｇ、０.８２２ミリモル、収率９２％）を得、それをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.３６（ｄｄ，Ｊ＝３.６、２.２Ｈｚ，１Ｈ）、７.９２（ｓ，１Ｈ）、７.６４（ｄｄ，Ｊ＝７.４、２.２Ｈｚ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８８.１（Ｍ＋Ｈ）

【１０１２】

工程Ｄ．　中間体５２０Ｄ．　メチル　６－フルオロ－３－ヨードイミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－８－カルボキシレートの製造

【化６３８】



中間体５２０Ｃ（０.１００ｇ、０.３４８ミリモル）のＭｅＯＨ（３.５ｍＬ）中溶液に、濃H_2SO_4（０.５０ｍＬ、９.４ミリモル）を添加した。該反応混合物を２日間還流させた。反応混合物を濃縮した。該溶液をＥｔＯＡｃと１Ｍ　ＮａＯＨとの間に分配した。

層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、表記化合物（０.０６３５ｇ、０.１９８ミリモル、収率５７％）を黄褐色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.３０（ｄｄ，Ｊ＝３.６、２.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.９４（ｄｄ，Ｊ＝８.４、２.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.８７（ｓ，１Ｈ）、４.０６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３２１.０（Ｍ＋Ｈ）

【１０１３】

工程Ｅ．　実施例５２０

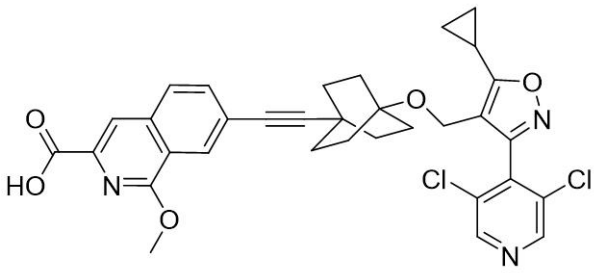
表記化合物は、実施例１３０の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って中間体５２０Ｄおよび中間体５１９Ｅより製造された（９.７ｍｇ、０.０１６ミリモル、収率２８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.７８（ｓ，２Ｈ）、８.６７（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.９９（ｂｒｄ，Ｊ＝８.１Ｈｚ，１Ｈ）、７.９５（ｓ，１Ｈ）、４.２１（ｓ，２Ｈ）、２.３３－２.１９（ｍ，１Ｈ）、２.００－１.８２（ｍ，６Ｈ）、１.５１－１.３２（ｍ，６Ｈ）、１.１９－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０７（ｂｒｄ，Ｊ＝２.３Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝４；ＭＳ（ＥＳＩ）５９５.０（Ｍ＋Ｈ）

【１０１４】

実施例５２１

７－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－１－メトキシイソキノリン－３－カルボン酸

【化６３９】

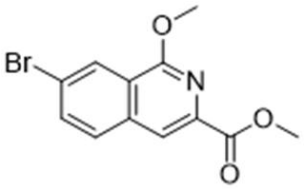


（５２１）

【１０１５】

工程Ａ．　中間体５２１Ａ．　メチル　７－ブロモ－１－メトキシイソキノリン－３－カルボキシレートの製造

【化６４０】

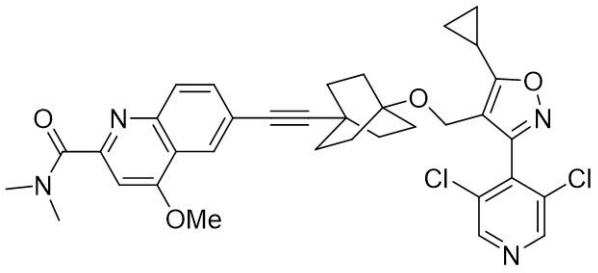


中間体５１９Ｊ（０.１００ｇ、０.３３３ミリモル）を含有する圧力バイアルに、ＭｅＯＨ中２５％ナトリウムメトキシド（０.３８ｍＬ、１.７ミリモル）を添加した。反応混合物を７０℃で２時間加熱した。

【１０１６】

該反応混合物ををを室温に冷却し、水で希釈した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて表記化合物（０.０７５８ｇ、０.２５６ミリモル、収率７７％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.５０－８.４４（ｍ，１Ｈ）、８.１３（ｓ，１Ｈ）、７.８５－７.７９（ｍ，１Ｈ）、７.７８－７.７２（ｍ，１Ｈ）、４.２３（ｓ，３Ｈ）、４.０１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２９６.０、２

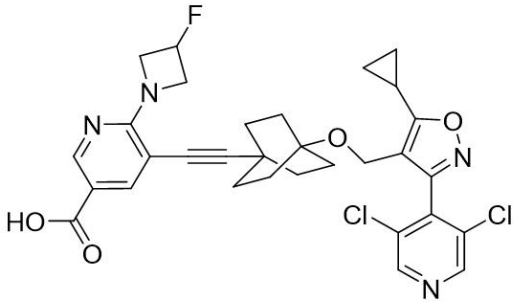
９８.０（Ｍ＋Ｈ）
【１０１７】
工程Ｂ．　実施例５２１
　表記化合物は、中間体５２１Ａおよび中間体５１９Ｅ実施例１３０（工程ＢおよびＣ）より製造された：（１１.８ｍｇ、０.０１９ミリモル、収率５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.７９（ｄ，Ｊ＝１.４Ｈｚ，２Ｈ）、８.１２（ｓ，１Ｈ）、８.０９（ｓ，１Ｈ）、８.００（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ）、７.６６（ｂｒｄ，Ｊ＝８.４Ｈｚ，１Ｈ）、４.２０（ｓ，２Ｈ）、４.１２（ｓ，３Ｈ）、２.３２－２.２１（ｍ，１Ｈ）、１.９５－１.７８（ｍ，６Ｈ）、１.４９－１.３６（ｍ，６Ｈ）、１.１８－１.１１（ｍ，２Ｈ）、１.０８（ｂｒｓ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝４０；ＭＳ（ＥＳＩ）６１８.２（Ｍ＋Ｈ）
【１０１８】
実施例５２２
６－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－４－メトキシ－Ｎ,Ｎ－ジメチルキノリン－２－カルボキシアミド
【化６４１】



（５２２）

　実施例３７５（０.０１２ｇ、０.０１９ミリモル）およびＨＡＴＵ（８.１ｍｇ、０.０２１ミリモル）のＤＭＦ（０.１９ｍＬ）中溶液に、ＭｅＯＨ中ジメチルアミン２Ｍ溶液（０.０１５ｍＬ、０.０２９ミリモル）を、つづいてＴＥＡ（８.１μＬ、０.０５８ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で一夜撹拌した。該反応混合物を濾過し、ＤＭＦで希釈し、ＲＰ分取ＨＰＬＣに付して精製し、表記化合物（１０ｍｇ、０.０１６ミリモル、収率８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８.８０（ｓ，２Ｈ）、８.０３（ｓ，１Ｈ）、７.８７（ｄ，Ｊ＝８.５Ｈｚ，１Ｈ）、７.６３（ｂｒｄ，Ｊ＝８.９Ｈｚ，１Ｈ）、７.０９（ｓ，１Ｈ）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、４.０４（ｓ，３Ｈ）、３.０３（ｓ，３Ｈ）、２.９４（ｓ，３Ｈ）、２.３３－２.２２（ｍ，１Ｈ）、１.８８－１.７７（ｍ，６Ｈ）、１.４５－１.３１（ｍ，６Ｈ）、１.２０－１.１０（ｍ，２Ｈ）、１.０６（ｂｒｄ，Ｊ＝２.１Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）＝５２；ＭＳ（ＥＳＩ）６４５.２（Ｍ＋Ｈ）
【１０１９】
実施例５２３
５－（（４－（（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）メトキシ）ビシクロ［２.２.２］オクタン－１－イル）エチニル）－６－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）ニコチン酸

【化６４２】

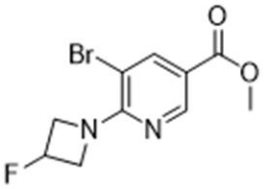


（５２３）

【１０２０】

工程Ａ．　中間体５２３Ａ．　メチル　５－ブロモ－６－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）ニコチネートの製造

【化６４３】



メチル　５－ブロモ－６－クロロニコチネート（０.１３０ｇ、０.５１９ミリモル）のＤＭＦ（１.６ｍＬ）中溶液に、３－フルオロアゼチジン・ＨＣｌ（０.１７４ｇ、１.５６ミリモル）を、つづいてヒューニッヒ塩基（０.５４ｍＬ、３.１ミリモル）を添加した。反応混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波処理に付した。該反応混合物を水で希釈し、暗褐色の沈殿物を形成し、それを濾過して水で洗浄した。該固体をＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2に溶かし、シリカゲルのプラグを介して濾過し、表記化合物（０.１３５ｇ、０.４６８ミリモル、収率９０％）を淡褐色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.７０（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、８.２１（ｄ，Ｊ＝１.９Ｈｚ，１Ｈ）、５.４６－５.２５（ｍ，１Ｈ）、４.６９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１.１、６.０、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.６５（ｄｄｄ，Ｊ＝１１.１、５.９、１.７Ｈｚ，１Ｈ）、４.５２－４.４７（ｍ，１Ｈ）、４.４７－４.４２（ｍ，１Ｈ）、３.８９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８９.０、２９１.０（Ｍ＋Ｈ）

【１０２１】

工程Ｂ．　実施例５２３

表記化合物は、実施例１３０の合成について記載される方法（工程ＢおよびＣ）に従って、中間体５２３Ａおよび中間体５１９Ｅより製造された：（１８.８ｍｇ、０.０３１ミリモル、収率６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８.８１（ｓ，２Ｈ）、８.５０（ｓ，１Ｈ）、７.７６（ｄ，Ｊ＝１.５Ｈｚ，１Ｈ）、５.５５－５.２８（ｍ，１Ｈ）、４.５７（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１６.６、５.３Ｈｚ，２Ｈ）、４.３１－４.２０（ｍ，２Ｈ）、４.１９（ｓ，２Ｈ）、２.３５－２.２１（ｍ，１Ｈ）、１.８７－１.７３（ｍ，６Ｈ）、１.４４－１.２９（ｍ，６Ｈ）、１.１４（ｂｒｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.０８（ｂｒｄ，Ｊ＝２.７Ｈｚ，２Ｈ）；ＦＸＲ　EC_{50}（ｎＭ）＝２４；ＭＳ（ＥＳＩ）６１１.３（Ｍ＋Ｈ）

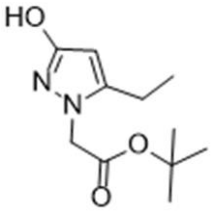
【１０２２】

中間体

実施例５２４用の中間体の製造　tert－ブチル　２－（５－エチル－３－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート

【１０２３】

【化６４４】

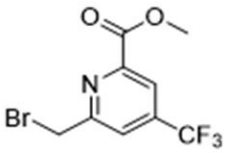


５－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－オール（２００ｍｇ、１.７８４ミリモル）をtert－ブチル　２－ブロモアセテート（０.２３７ｍＬ、１.６０５ミリモル）およびK_2CO_3（２４７ｍｇ、１.７８４ミリモル）とアセトン／ＤＭＦ（８ｍＬ／２ｍＬ、４：１）中で合わせた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。２つの異性体がその反応混合物中にて形成された。該反応物を濃縮し、次にＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して精製し、表記化合物を混合物として得、それをさらに分取ＨＰＬＣ（カラム：フェノメネックス・ルナ・アキシア　５μ　３０ｘ１００（１０分間勾配）；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：１０分間にわたって２０－１００％Ｂとし、次に１００％Ｂで２分間保持する；流速：４０ｍＬ／分）に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して真空下で乾燥させ、表記化合物（７８ｍｇ、０.３４５ミリモル、収率１９.３３％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　＝5.48（ｓ，１Ｈ）、4.49（ｓ，２Ｈ）、2.47（ｑ，Ｊ＝7.4Ｈｚ，２Ｈ）、1.46（ｓ，９Ｈ）、1.25（ｔ，Ｊ＝7.4Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２７.２（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１０２４】

実施例５２７用の中間体の製造　メチル　６－（ブロモメチル）－４－（トリフルオロメチル）ピコリネート

【化６４５】

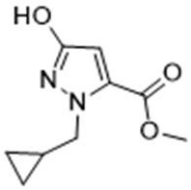


メチル　６－メチル－４－（トリフルオロメチル）ピコリネート（３００ｍｇ、１.３６９ミリモル）、ＮＢＳ（２４４ｍｇ、１.３６９ミリモル）、およびＡＩＢＮ（２２.４８ｍｇ、０.１３７ミリモル）のＣＣｌ４（７ｍＬ）中混合物を、９０℃で一夜撹拌した。室温に冷却した後、固体を濾過してＣＣｌ４で洗浄した。有機層を合わせ、$NaHCO_3$飽和水溶液およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、０－７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して精製し、表記化合物（１６ｍｇ、０.０５４ミリモル、収率３.９２％）をオフホワイト色の泡沫体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　＝8.27（ｓ，１Ｈ）、7.91（ｓ，１Ｈ）、4.70（ｓ，２Ｈ）、4.06（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２９８.０（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１０２５】

実施例５２８用の中間体の製造　メチル　１－（シクロプロピルメチル）－３－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

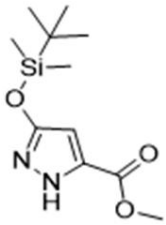
【化６４６】



【１０２６】

工程Ａ．　中間体５２８Ａ．　メチル　３－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレートの製造

【化６４７】

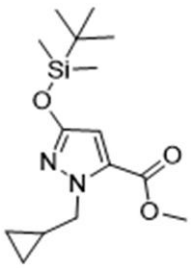


ＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（９８６ｍｇ、６.５４ミリモル）およびイミダゾール（４７５ｍｇ、６.９８ミリモル）を、メチル　３－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（６２０ｍｇ、４.３６ミリモル）のアセトニトリル（１４ｍＬ）中の撹拌した懸濁液に添加した。反応混合物を室温で２０分間撹拌し、ついで濃縮させた。残渣をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、減圧下で濃縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、０－３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して精製し、メチル３－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（９８０ｍｇ、３.８２ミリモル、収率８８％）を白色の固体として得た。^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）６.１８（ｓ，１Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）、１.００（ｓ，９Ｈ）、０.２９（ｓ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２５７.１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１０２７】

工程Ｂ．　中間体５２８Ｂ．　メチル　３－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレートの製造

【化６４８】



メチル　３－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（２００ｍｇ、０.７８０ミリモル）、シクロプロピルメタノール（１１３ｍｇ、１.５６０ミリモル）、Ph_3P（３６８ｍｇ、１.４０４ミリモル）およびジイソプロピル（Ｅ）－ジアゼン－１,２－ジカルボキシレート（２７６μＬ、１.４０４ミリモル）を乾燥ＴＨＦ（３９０１μＬ）に溶かし、密封したバイアル中にて１００℃で１６時間加熱した。室温に冷却した後、該反応混合物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、０－６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して直接精製し、メチル　３－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（１６０ｍｇ、０.５１５ミリモル、収率６６.１％）を無色の油と

して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　６.１４（ｓ，１Ｈ）、４.２７（ｄ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、３.８５（ｓ，３Ｈ）、１.３６－１.２５（ｍ，１Ｈ）、０.９８（ｓ，９Ｈ）、０.５３－０.４５（ｍ，２Ｈ）、０.４２－０.３６（ｍ，２Ｈ）、０.２６（ｓ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）３１１.２（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１０２８】

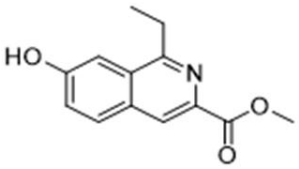
工程Ｃ．　中間体５２８．　メチル　１－（シクロプロピルメチル）－３－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

メチル　３－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（１６０ｍｇ、０.５１５ミリモル）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、ＴＢＡＦ（０.７７３ｍＬ、０.７７３ミリモル）を添加した。該反応物を室温で１６時間撹拌した。該反応物を水で希釈し、酢酸エチル（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過で除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、０－７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して精製し、表記化合物（６９ｍｇ、０.３５２ミリモル、収率６８.２％）を白色の粉末として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１１.４６（ｂｒｓ，１Ｈ）、６.１６（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.５３－３.６１（ｍ，５Ｈ）、１.４９－１.１６（ｍ，１Ｈ）、０.７８－０.２３（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９７.１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１０２９】

実施例５２９用の中間体の製造　メチル　１－エチル－７－ヒドロキシイソキノリン－３－カルボキシレート

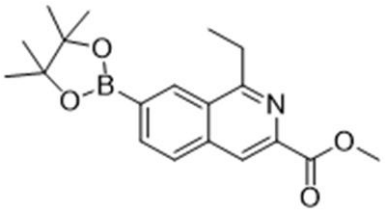
【化６４９】



【１０３０】

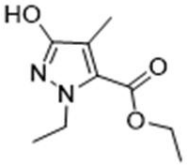
工程Ａ．　中間体５２９Ａ．　メチル　１－エチル－７－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキノリン－３－カルボキシレートの製造

【化６５０】

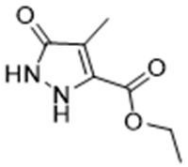


メチル　７－クロロ－１－エチルイソキノリン－３－カルボキシレート（１６０ｍｇ、０.６４１ミリモル）、４,４,４’,４’,５,５,５’,５’－オクタメチル－２,２’－ビ（１,３,２－ジオキサボロラン）（２１２ｍｇ、０.８３３ミリモル）および酢酸カリウム（１８９ｍｇ、１.９２２ミリモル）のジオキサン（３.２ｍＬ）中混合物を、撹拌しながら、窒素で２分間スパージに付した。次に$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（９４ｍｇ、０.１２８ミリモル）を添加し、反応物を１００℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、該反応物を水で希釈し、酢酸エチル（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。還元剤を濾過で除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカートリッジ、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して精製し、メチル　１－エチル－７－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキノリン－３－カルボキシレート（２１９ｍｇ、０.６４５ミリモル、収率１００％）を油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）３４２.２

（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【１０３１】
工程Ｂ．　中間体５２９．　メチル　１－エチル－７－ヒドロキシイソキノリン－３－カルボキシレートの製造
　ＮａＯＨ（１.２９０ｍＬ、１.２９０ミリモル）を、つづいてH_2O_2（０.１９８ｍＬ、１.９３４ミリモル）を、メチル　１－エチル－７－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキノリン－３－カルボキシレート（２１９ｍｇ、０.６４５ミリモル）の０℃でのＴＨＦ（３ｍＬ）中溶液に添加した。該反応物を０℃で維持し、５分後に該反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水性Na_2SO_3でクエンチさせ、水、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、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、０－６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して精製し、メチル　１－エチル－７－ヒドロキシイソキノリン－３－カルボキシレート（７２ｍｇ、０.３１１ミリモル、収率４８.３％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.４１（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.８７（ｂｒｓ，１Ｈ）、７.６６－７.４０（ｍ，２Ｈ）、４.００（ｂｒｓ，３Ｈ）、３.２１（ｂｒｓ，２Ｈ）、１.２８（ｂｒｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２３２.１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【１０３２】
実施例５３０用の中間体の製造　エチル　１－エチル－３－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート
【化６５１】

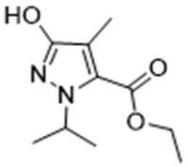


【１０３３】
工程Ａ．　中間体５３０Ａ．　エチル　４－メチル－５－オキソ－２,５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレートの製造
【化６５２】



　表記化合物は、Organic Letters, 16 (23)、6120-6123；2014に記載される方法に従って、製造された。
【１０３４】
工程Ｂ．　中間体５３０Ｂ．　エチル　１－エチル－３－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレートの製造
　表記化合物は、中間体５２８の合成について記載される方法に従って、中間体５３０Ａおよびエタノールより製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１１.００（ｓ，１Ｈ）、４.４０－４.００（ｍ，４Ｈ）、２.１４（ｂｒｓ，３Ｈ）、１.６４－０.９０（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９９.１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【１０３５】
実施例５３１用の中間体の製造　エチル　３－ヒドロキシ－１－イソプロピル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化６５３】

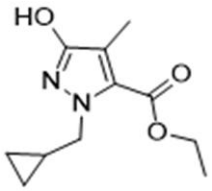


表記化合物は、中間体５２８の合成について記載される方法に従って、中間体５３０Ａおよびイソプロパノールから出発して製造された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　9.88（ｂｒｓ，１Ｈ）、5.28－5.10（ｍ，１Ｈ）、4.27（ｑ，Ｊ＝6.3Ｈｚ，２Ｈ）、1.99（ｂｒｓ，３Ｈ）、1.45－1.1（ｍ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１３.１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１０３６】

実施例５３２用の中間体の製造　エチル　１－（シクロプロピルメチル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化６５４】

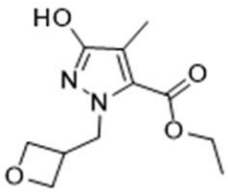


表記化合物は、中間体５２８の合成について記載される方法に従って、中間体５３０Ａおよびシクロプロピルメタノールより出発して製造された。１Ｈ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　＝１１.４４（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.３７（ｑ，Ｊ＝6.9Ｈｚ，２Ｈ）、４.２３（ｂｒｄ，Ｊ＝6.9Ｈｚ，２Ｈ）、２.１６（ｓ，３Ｈ）、１.４０（ｂｒｔ，Ｊ＝7.0Ｈｚ，３Ｈ）、１.３５－１.２２（ｍ，１Ｈ）、０.５５－０.４６（ｍ，２Ｈ）、０.４５－０.３６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２５.０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１０３７】

実施例５３３用の中間体の製造　エチル　３－ヒドロキシ－４－メチル－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化６５５】

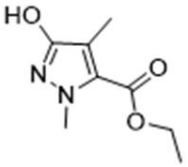


表記化合物は、中間体５２８の合成について記載される方法に従って、中間体５３０Ａおよびオキセタン－３－イルメタノールより出発して製造された。１Ｈ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１１.２（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.７４（ｔ，Ｊ＝7.2Ｈｚ，２Ｈ）、４.６６（ｄ，Ｊ＝7.2Ｈｚ，２Ｈ）、４.５５（ｔ，Ｊ＝6.3Ｈｚ，２Ｈ）、４.３６（ｑ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、３.４６（ｔｄ，Ｊ＝6.9、１４.２Ｈｚ，１Ｈ）、２.１３（ｓ，３Ｈ）、１.４０（ｔ，Ｊ＝7.2Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２４１.１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１０３８】

実施例５３４用の中間体の製造　エチル　３－ヒドロキシ－１,４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化６５６】

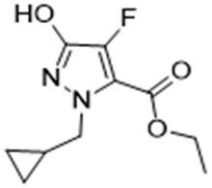


表記化合物は、中間体５２８を合成するための方法に従って、中間体５３０Ａおよびメタノールより出発して製造された。１Ｈ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１１.３（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.３７（ｑ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，２Ｈ）、３.９８（ｓ，３Ｈ）、２.１５（ｓ，３Ｈ）、１.４０（ｂｒｔ，Ｊ＝７.０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１８５.１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１０３９】

実施例５３５用の中間体の製造　エチル　１－（シクロプロピルメチル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化６５７】

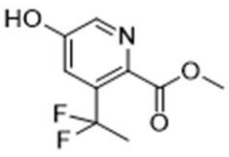


エチル　３－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（中間体５２８Ｂ）（２００ｍｇ、０.６１６ミリモル）およびセレクトフルオール（Selectfluor）（２６２ｍｇ、０.７４０ミリモル）のアセトニトリル（３ｍＬ）中溶液を、密封したバイアル中にて９０℃で３０分間加熱した。冷却した後、該溶液を１Ｍ塩酸と混合し、酢酸エチルで２回抽出した。有機相を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させることで濃縮した。シリカゲルでのクロマトグラフィー精製（２４ｇシリカゲルカートリッジ、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付し、表記化合物（７１ｍｇ、０.３１１ミリモル、収率５０.５％）を白色の固体として得た。１Ｈ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.５０（ｂｒｓ，１Ｈ）、４.５０－４.３０（ｍ，２Ｈ）、４.２７（ｂｒｄ，Ｊ＝６.９Ｈｚ，２Ｈ）、１.４６－１.３５（ｍ，３Ｈ）、１.３４－１.１９（ｍ，１Ｈ）、０.５７－０.４８（ｍ，２Ｈ）、０.４７－０.３６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２２９.１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１０４０】

実施例５３６用の中間体の製造　メチル　３－（１,１－ジフルオロエチル）－５－ヒドロキシピコリネート

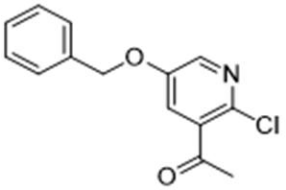
【化６５８】



【１０４１】

工程Ａ．　中間体５３６Ａ．　１－（５－（ベンジルオキシ）－２－クロロピリジン－３－イル）エタン－１－オンの製造

【化６５９】

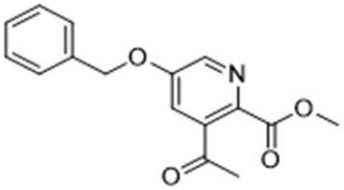


表記化合物は、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、20（2）, 679-683；2010に記載の方法に従って、製造された。

【１０４２】

工程Ｂ．　中間体５３６Ｂ．　メチル　３－アセチル－５－（ベンジルオキシ）ピコリネートの製造

【化６６０】

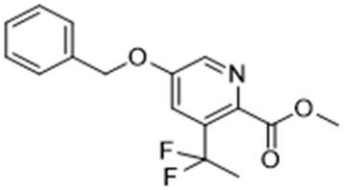


１－（５－（ベンジルオキシ）－２－クロロピリジン－３－イル）エタン－１－オン（２６１ｍｇ、０.９９７ミリモル）のＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中溶液に、［1,1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（７３.０ｍｇ、０.１００ミリモル）を、つづいてＥｔ$_3$Ｎ（０.２７８ｍＬ、１.９９５ミリモル）を添加した。該反応物を一酸化炭素の雰囲気下（４０－５０ｐｓｉ）にて８５℃で１６時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカゲルカートリッジ、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して精製し、メチル　３－アセチル－５－（ベンジルオキシ）ピコリネート（１３１ｍｇ、０.４５９ミリモル、収率４６.０％）を白色の泡沫体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８.５３－８.４０（ｍ，１Ｈ）、７.５１－７.３６（ｍ，５Ｈ）、７.１９（ｄ，Ｊ＝２.８Ｈｚ，１Ｈ）、５.１９（ｓ，２Ｈ）、３.９９（ｓ，３Ｈ）、２.５５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２８６.１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１０４３】

工程Ｃ．　中間体５３６Ｃ．　メチル　５－（ベンジルオキシ）－３－（1,1－ジフルオロエチル）ピコリネートの製造

【化６６１】



メチル　３－アセチル－５－（ベンジルオキシ）ピコリネート（５６ｍｇ、０.１９６ミリモル）および５０％デオキソフルオル（Deoxofluor）のトルエン（１ｍＬ、２.７１ミリモル）中混合物を、Ｎ$_2$下の８０℃で、２時間加熱した。該混合物を室温に冷却し、ＤＣＭで希釈した。有機層をＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液）およびブラインで洗浄し、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）させて濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０－６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して精製し、メチル　５－（ベンジルオキシ）－３－（1,1－ジフルオロエチル）ピコリネート（４２ｍｇ、０.１３７ミリモル、収率６９.６％）を白色の泡沫体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）３０８.１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１０４４】

工程Ｄ．　中間体５３６

メチル　５－（ベンジルオキシ）－３－（１,１－ジフルオロエチル）ピコリネート（３７ｍｇ、０.１２０ミリモル）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の撹拌した溶液に、１０％Ｐｄ－Ｃ（３０ｍｇ、０.０２８ミリモル）を、つづいて２滴の酢酸を添加した。該反応物をH_2バルーン下に１６時間置いた。該反応混合物を濾過して濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して精製し、表記化合物（２１ｍｇ、０.０９７ミリモル、収率８０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９.３０（ｂｒｓ，１Ｈ）、８.２２（ｄ，Ｊ＝２.８Ｈｚ，１Ｈ）、７.４４（ｄ，Ｊ＝２.５Ｈｚ，１Ｈ）、３.９２（ｓ，３Ｈ）、２.０９（ｔ，Ｊ＝１８.４Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）２１８.０（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１０４５】

実施例５３９および５４１用の中間体の製造　エチル　１－シクロプロピル－５－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート＆エチル　１－シクロプロピル－３－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化６６２】



シクロプロピルヒドラジン・ジ塩酸塩（０.５１５ｇ、３.５５ミリモル）のＴＨＦ（３.５５ｍＬ）中懸濁液に、Et_3N（１.０８９ｍＬ、７.８１ミリモル）を添加し、該混合物を室温で３０分間撹拌した。次にジエチル　ブタ－２－インジオネート（０.５７０ｍＬ、３.５５ミリモル）を添加し、該反応物を８０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、塩を濾去し、濾液を濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する）に付して精製し、エチル　１－シクロプロピル－５－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート（中間体５３９）（１５０ｍｇ、０.７６５ミリモル、収率２１.５３％）およびエチル　１－シクロプロピル－３－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（中間体５４１）（８５ｍｇ、０.４３３ミリモル、収率１２.２０％）を得た。

【１０４６】

中間体５３９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１１.０１（ｓ，１Ｈ）,）、６.１６（ｓ，１Ｈ）、４.３５（ｄ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，２Ｈ）、３.９０－３.８０（ｍ，１Ｈ）、１.３７（ｄ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）、１.１３－０.９７（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９７.０（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１０４７】

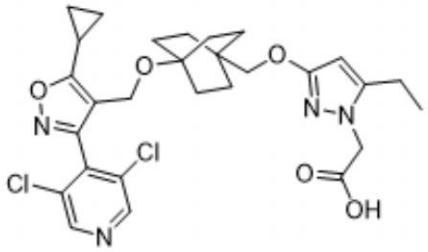
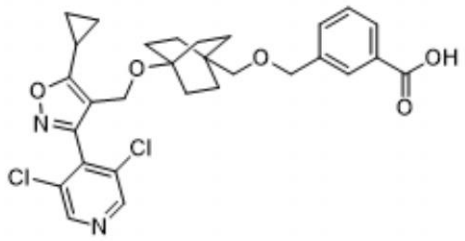
中間体５４１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　＝１１.４４（ｓ，１Ｈ）、５.７５（ｓ，１Ｈ）、４.２０（ｑ，Ｊ＝７.１Ｈｚ，２Ｈ）、３.５２－３.４０（ｍ，１Ｈ）、１.２４（ｔ，Ｊ＝７.２Ｈｚ，３Ｈ）、１.０３－０.８５（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）１９７.０（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１０４８】

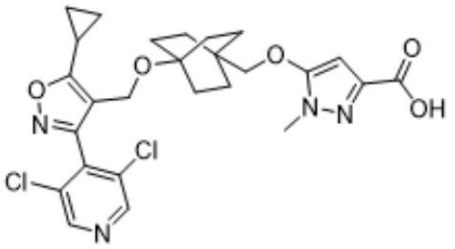
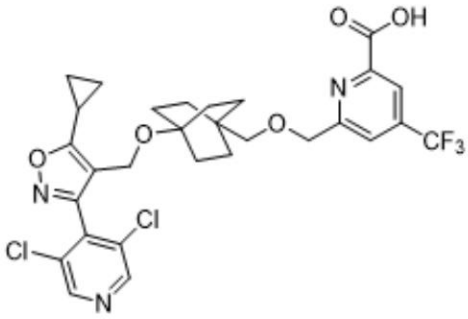
表９にて列挙される次の化合物は、適切な出発材料、試薬および条件を用い、本明細書に記載される方法に従って製造された。

表９

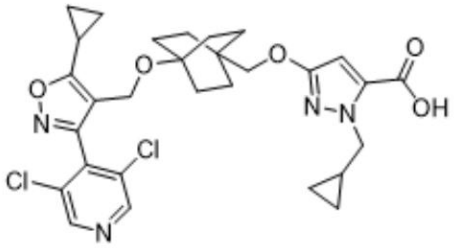
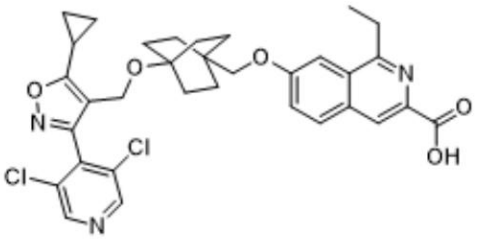
【表１７１】

Ex. No.	構造式	^{1}H NMR, FXR EC_{50} & MS (ESI)	方法
524	 2-(3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-5-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (brs, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.19 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.89 (q, J=6.7 Hz, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.42 (brs, 6H),1.28 (brs, 6H), 1.19-1.09 (m, 5H), 1.07-0.99 (m, 2H).FXR EC_{50} (nM) = 1497. MS (ESI) 575 (M+H).	Ex. 276
525	 3-(((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)メチル)安息香酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.73 (s, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.27-1.18 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.05-0.96 (m, 2H).). FXR EC_{50} (nM) = 167. MS (ESI) 557 (M+H).	Ex. 104

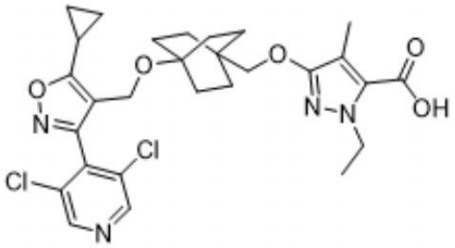
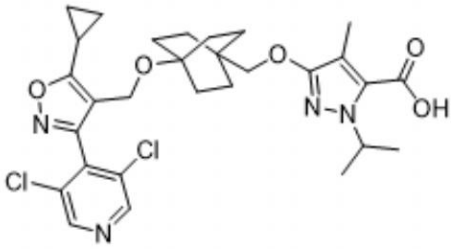
【表１７２】

526	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.72(s, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.58(s, 1H), 2.54(s, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.38-1.26 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 296. MS (ESI) 547 (M+H).	Ex. 276
527	 6-(((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.82 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.35-1.27 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 86. MS (ESI) 626 (M+H).	Ex. 104

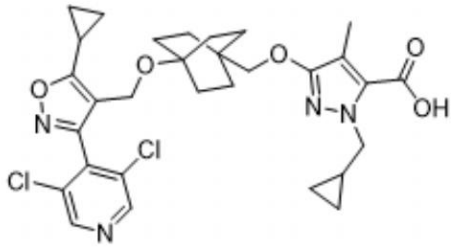
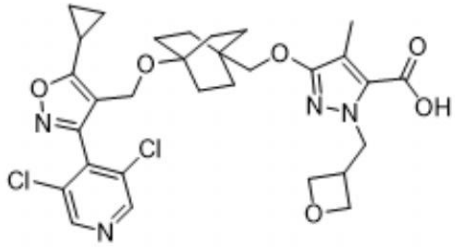
【表１７３】

528	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.33-4.09 (m, 4H), 3.55 (brs, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 3H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.44-0.33 (m, 2H), 0.31-0.22 (m, 2H).). FXR EC_{50} (nM) = 16. MS (ESI) 587 (M+H).	Ex. 276
529	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-エチルイソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.83(s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.59-7.29 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.35-3.18 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.45-1.27 (m,9H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 9.0. MS (ESI) 622 (M+H).	Ex. 276

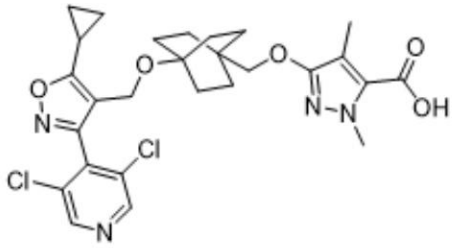
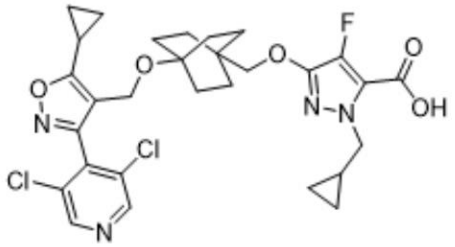
【表１７４】

530	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77 (s, 2H), 4.24 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.51-1.39 (m, 6H), 1.35-1.26 (m, 6H), 1.22-1.10 (m, 5H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 219. MS (ESI) 575 (M+H).	Ex. 276
531	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 (s, 2H), 5.51-5.07 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.36-1.29 (m, 6H), 1.27 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 138. MS (ESI) 589 (M+H).	Ex. 276

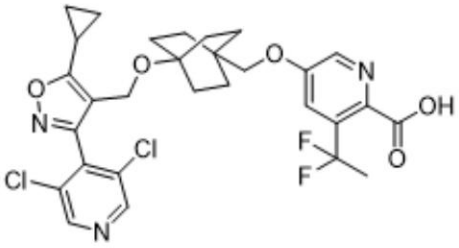
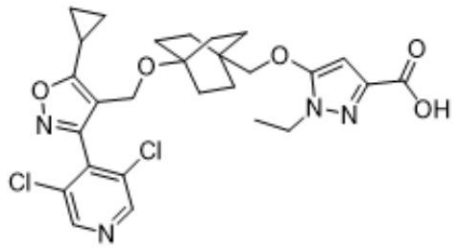
【表１７５】

532	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.40-1.30(m, 6H), 1.20-1.11 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 2H), 0.30-0.20 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 148. MS (ESI) 601 (M+H).	Ex. 276
533	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-4-メチル-1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 (s, 2H), 4.63-4.50 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02(m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1911. MS (ESI) 617 (M+H).	Ex. 276

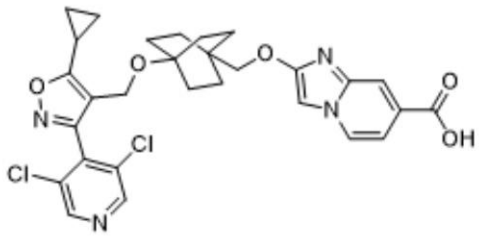
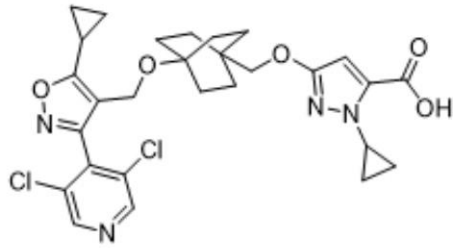
【表１７６】

534	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.75 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 248. MS (ESI) 561 (M+H).	Ex. 276
535	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.80 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 3H), 1.14-1.05 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H), 0.28-0.20 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 50. MS (ESI) 605 (M+H).	Ex. 276

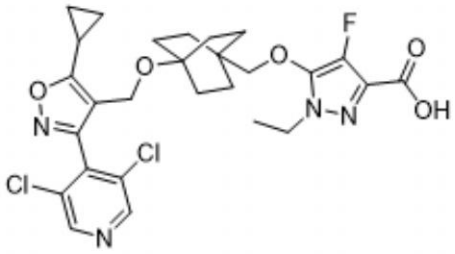
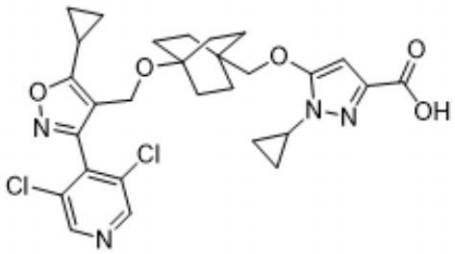
【表１７７】

536	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 2H), 8.20 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.04 (br t, J=19.0 Hz, 3H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 6H), 1.22-1.10 (m, 2H), 1.18-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 55. MS (ESI) 608 (M+H).	Ex. 276
537	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.74 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.38-1.29 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 79. MS (ESI) 561 (M+H).	Ex. 276

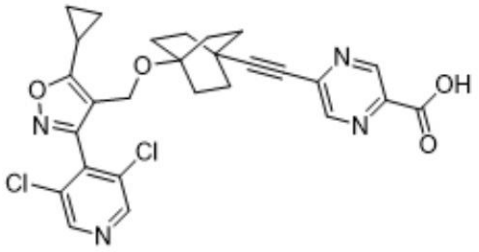
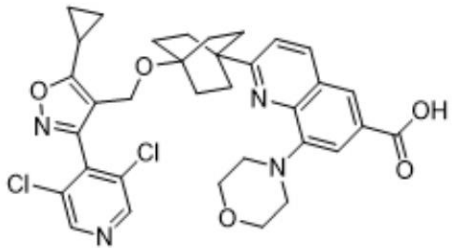
【表１７８】

538	 2-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.79 (s, 2H), 8.38 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 90. MS (ESI) 583 (M+H).	Ex. 276
539	 1-シクロプロピル-3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.45-4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.37-1.29 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 25. MS (ESI) 573 (M+H).	Ex. 276

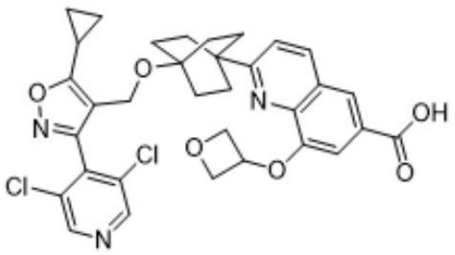
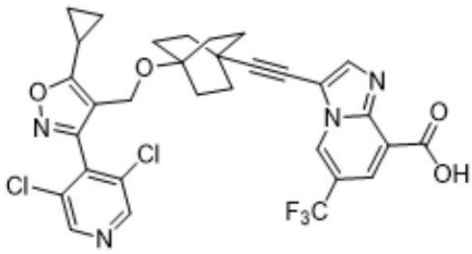
【表１７９】

540	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 345. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex. 276
541	 1-シクロプロピル-5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 59. MS (ESI) 573 (M+H).	Ex. 276

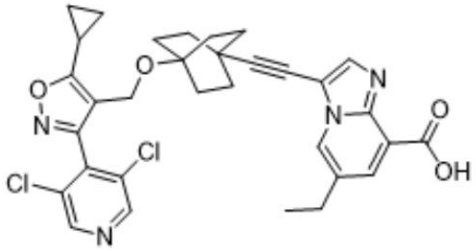
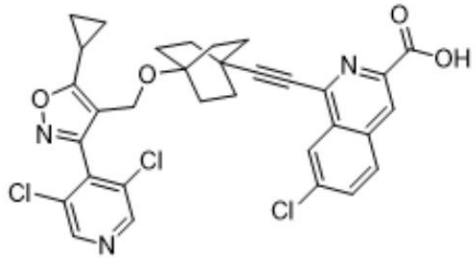
【表１８０】

542	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)ピラジン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (br s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.54 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 4880. MS (ESI) 539.1 (M+H).	Ex. 130
543	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-モルホリノキノリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.30 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 469. MS (ESI) 649.3 (M+H).	Ex. 410

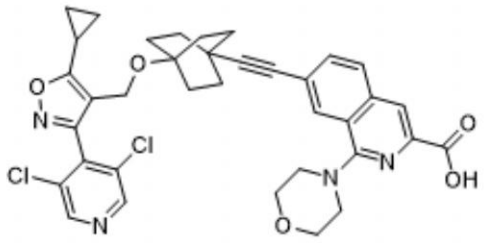
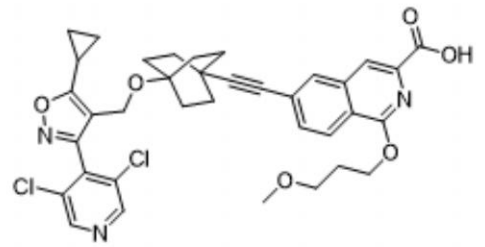
【表１８１】

544	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-(オキセタン-3-イルオキシ)キノリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.33 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.49 (quin, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.00 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.68 (dd, *J*=6.9, 5.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.14 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 118. MS (ESI) 636.3 (M+H).	Ex. 391
545	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83-8.67 (m, 3H), 7.99 (br d, *J*=19.7 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 5. MS (ESI) 645.3 (M+H)	Ex. 130

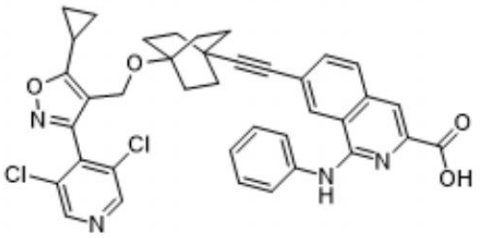
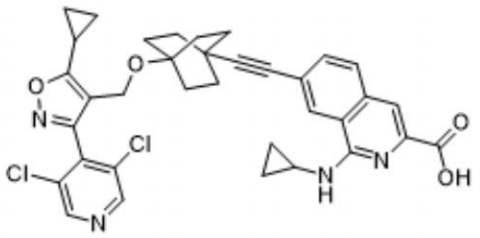
【表１８２】

546	 3-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-6-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.77 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 2.24 (br s, 1H), 1.90 (br s, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.23 (br t, J=6.8 Hz, 3H), 1.14 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 1.04 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 7. MS (ESI) 605.1 (M+H).	Ex. 520
547	 7-クロロ-1-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 251. MS (ESI) 622.4 (M+H).	Ex. 130

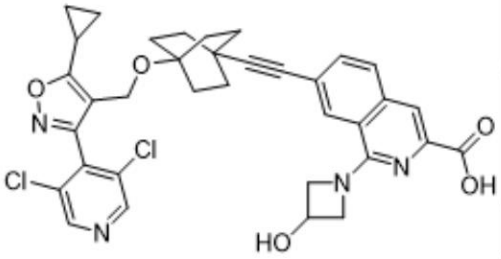
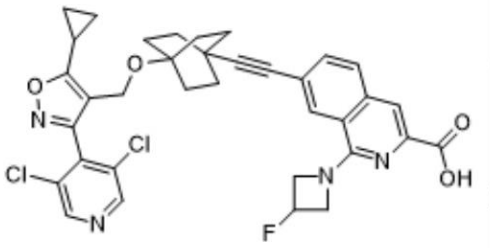
【表１８３】

548	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-モルホリノイソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.62 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.84 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.48-1.35 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 13. MS (ESI) 673.0 (M+H).	Ex. 519
549	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(3-メトキシプロポキシ)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.14 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.57 (br t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.54 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.07 (quin, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.15 (br dd, *J*=8.2, 2.5 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 126. MS (ESI) 676.3 (M+H).	Ex. 519

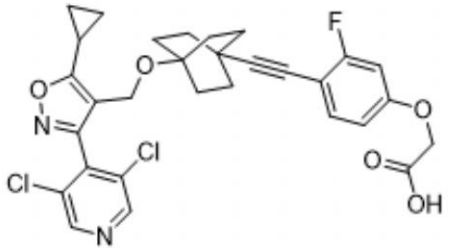
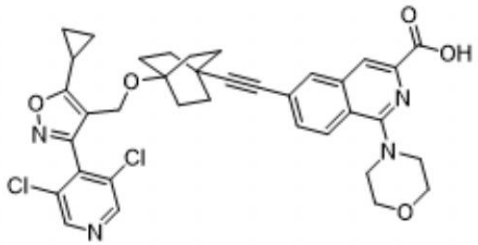
【表１８４】

550	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(フェニルアミノ)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.01 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 186.	Ex. 519
551	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(シクロプロピルアミノ)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.83 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=2.1 Hz, 2H), 0.77 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 0.61 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 406. MS (ESI) 643.1 (M+H).	Ex. 519

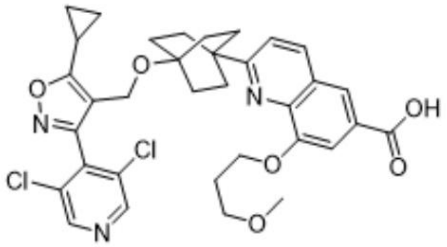
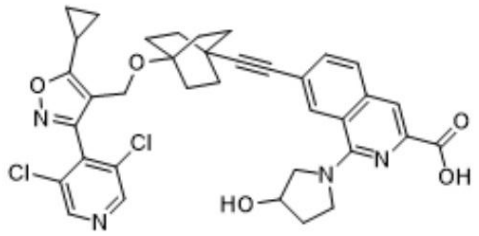
【表１８５】

552	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.88 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.59 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.64 (br s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.05 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 100. MS (ESI) 659.3 (M+H).	Ex. 519
553	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.91 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.57 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.65-5.36 (m, 1H), 4.71 (br d, *J*=17.6 Hz, 2H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=4.5 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 12. MS (ESI) 660.9 (M+H).	Ex. 519

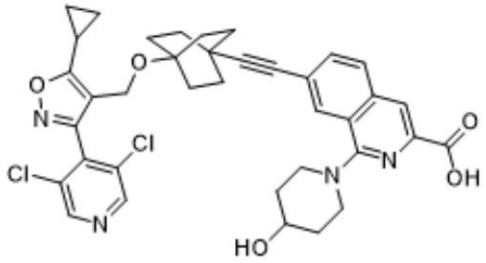
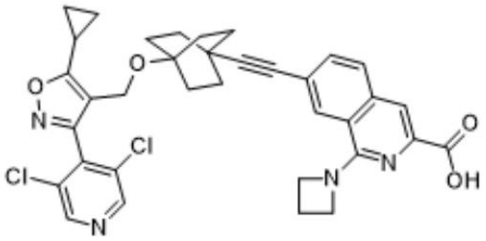
【表１８６】

554	 2-(4-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-3-フルオロフェノキシ)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.22 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 6.63 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.14 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3164. MS (ESI) 585.3 (M+H).	Ex. 130
555	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-モルホリノイソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 3H), 7.54 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.83 (br d, J=4.0 Hz, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 87. MS (ESI) 673.0 (M+H).	Ex. 519

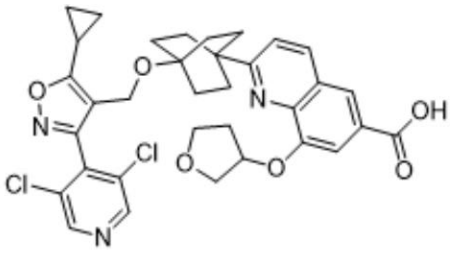
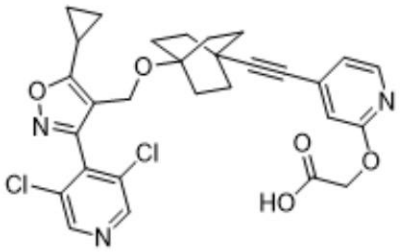
【表１８７】

556	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)キノリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.16 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.62 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.08 (quin, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 30. MS (ESI) 652.1 (M+H).	Ex. 391
557	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 6H), 1.49-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 188. MS (ESI) 673.2 (M+H).	Ex. 519

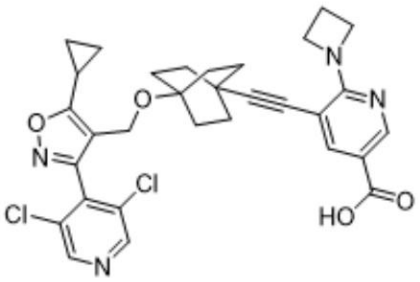
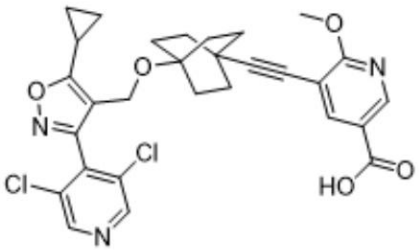
【表１８８】

558	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.80-3.56 (m, 2H), 3.54-3.39 (m, 1H), 3.06 (br t, J=10.8 Hz, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 687.3 (M+H).	Ex. 519
559	 1-(アゼチジン-1-イル)-7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.54 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.40 (br s, 4H), 4.20 (s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 20. MS (ESI) 643.3 (M+H).	Ex. 519

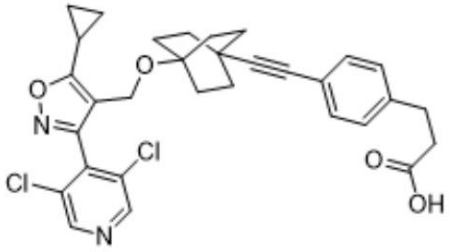
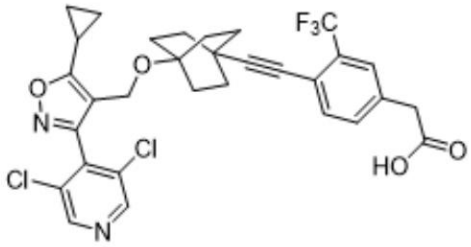
【表１８９】

560	 2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-8-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キノリン-6-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J=1.1 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.81 (td, J=8.1, 4.8 Hz, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 6H), 1.58-1.40 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.9 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 286. MS (ESI) 650.1 (M+H).	Ex. 391
561	 2-((4-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)オキシ)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J=1.4 Hz, 2H), 8.03 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 6.85 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.27 (br dd, J=7.5, 4.1 Hz, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 779. MS (ESI) 568.2 (M+H).	Ex. 130

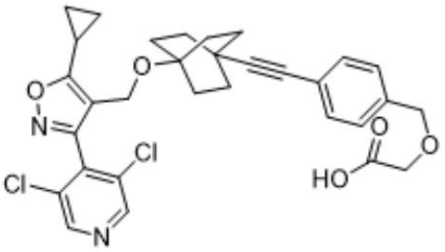
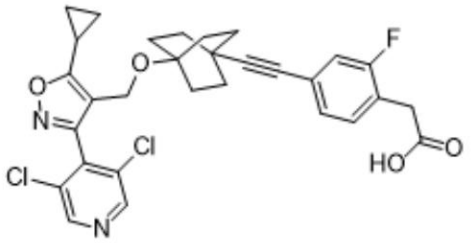
【表１９０】

562	 6-(アゼチジン-1-イル)-5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.45 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.25 (br t, *J*=7.4 Hz, 4H), 4.19 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 21. MS (ESI) 593.4 (M+H).	Ex. 130
563	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-6-メトキシニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.59 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 6H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 16. MS (ESI) 568.2 (M+H).	Ex. 130

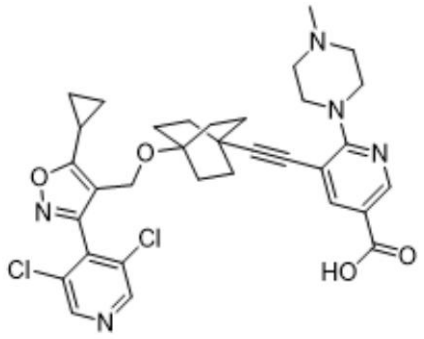
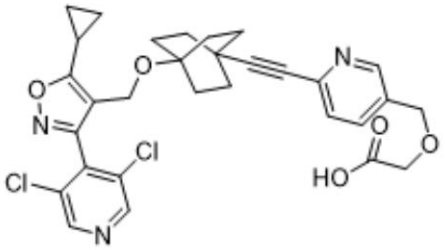
【表１９１】

564	 3-(4-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)フェニル)プロパン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.77 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 2.47 (br s, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 175.	Ex. 130
565	 2-(4-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (br s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.42-1.25 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 115. MS (ESI) 619.3 (M+H).	Ex. 130

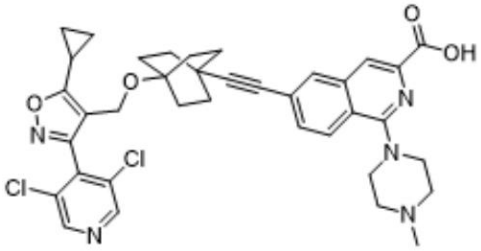
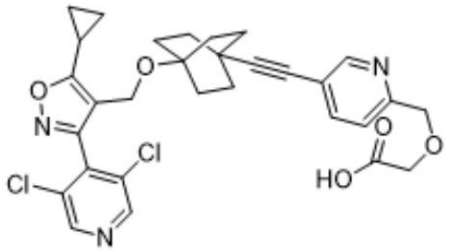
【表１９２】

566	 2-((4-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.27 (s, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 6H), 1.45-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 194. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 130
567	 2-(4-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-2-フルオロフェニル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.19 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 7.00 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 2.25 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 1.75 (br d, J=8.2 Hz, 6H), 1.40-1.26 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 121. MS (ESI) 569.2 (M+H).	Ex. 130

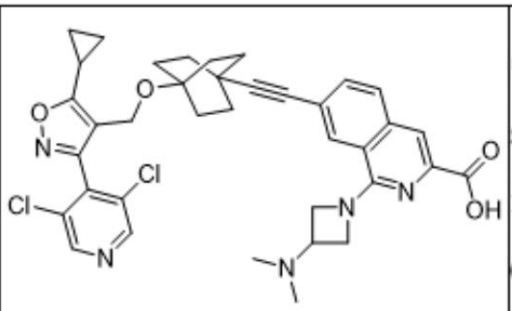
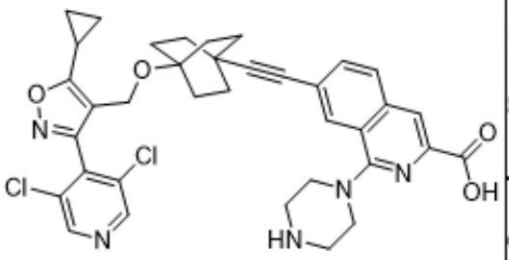
【表１９３】

568	 5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.51-3.24 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.92-2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.80 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 524. MS (ESI) 636.1 (M+H).	Ex. 523
569	 2-((6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.44 (br s, 1H), 7.70 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.35 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.80 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1365. MS (ESI) 582.1 (M+H).	Ex. 130

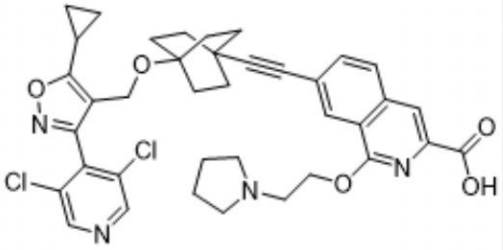
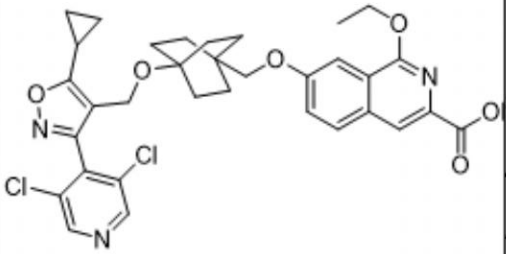
【表１９４】

570	 6-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.58 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 201. MS (ESI) 686.1 (M+H).	Ex. 519
571	 2-((5-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.40 (br s, 1H), 7.73 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.78 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.34 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 272. MS (ESI) 582.2 (M+H).	Ex. 130

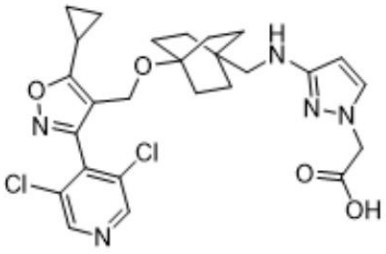
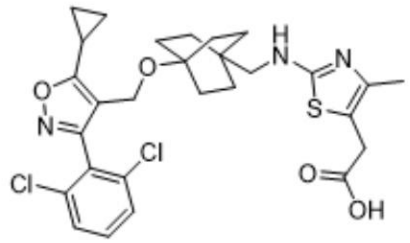
【表１９５】

572	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.96 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.70 (br s, 6H), 2.29 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 1.84 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 61. MS (ESI) 686.2 (M+H).	Ex. 519
573	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(ピペラジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.63-3.34 (m, 8H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.85 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.44-1.32 (m, 6H), 1.16-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1627. MS (ESI) 672.2 (M+H).	Ex. 519

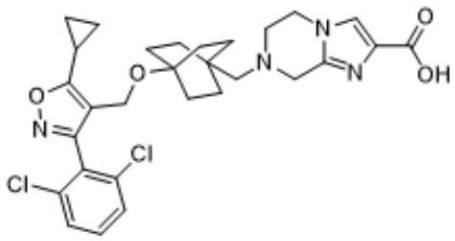
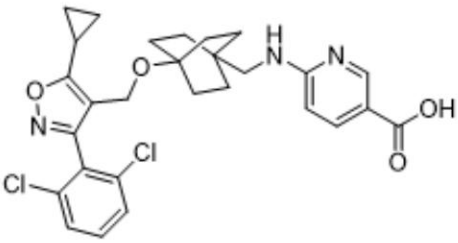
【表１９６】

574	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.64 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.97 (br s, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.84 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1373. MS (ESI) 701.5 (M+H).	Ex. 521
575	 7-((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-1-エトキシイソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.52-7.35 (m, 2H), 4.59 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.43 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 638.1 (M+H).	Ex. 357

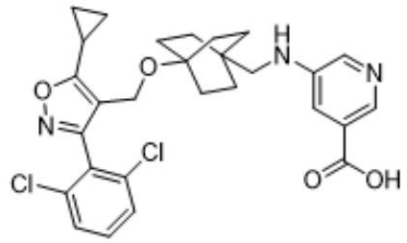
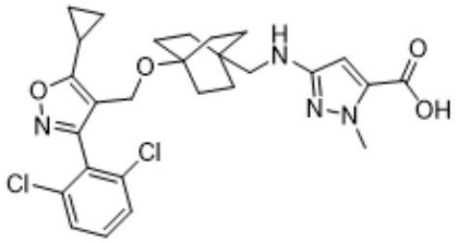
【表１９７】

576	 2-(3-(((4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.38 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.30 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.12 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2737. MS (ESI) 545.4 (M+H).	Ex. 362
577	 2-(2-(((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)-4-メチルチアゾール-5-イル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.86 (br s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 1.46-1.34 (m, 6H), 1.29 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.12 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 860. MS (ESI) 576.4 (M+H).	Ex. 362

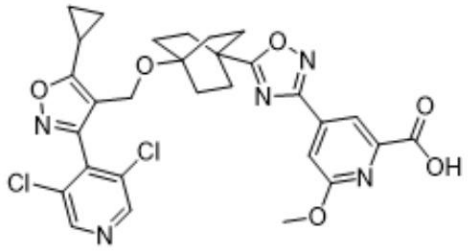
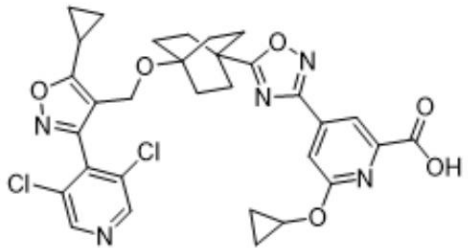
【表１９８】

578	 7-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.73-3.50 (m, 4H), 2.80 (br s, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.37 (br d, J=8.2 Hz, 6H), 1.28 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.04 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 903. MS (ESI) 571.4 (M+H).	Ex. 362
579	 7-((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.73 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.50 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.37 (br d, J=8.2 Hz, 6H), 1.28 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.03 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 70. MS (ESI) 542.1 (M+H).	Ex. 362

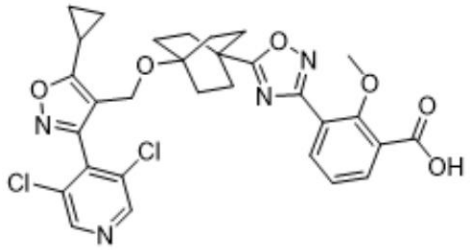
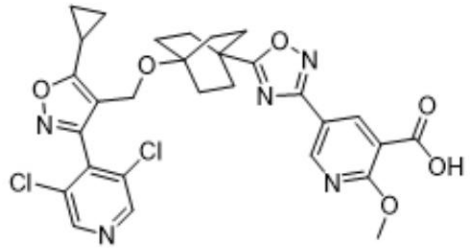
【表１９９】

580	 5-(((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.31 (br s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.73 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 2.33-2.17 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.32 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.12 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 543. MS (ESI) 542.3 (M+H).	Ex. 362
581	 3-(((4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.37 (br d, J=8.5 Hz, 6H), 1.29 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.05 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 265. MS (ESI) 545.3 (M+H).	Ex. 362

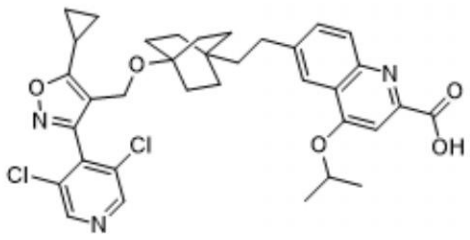
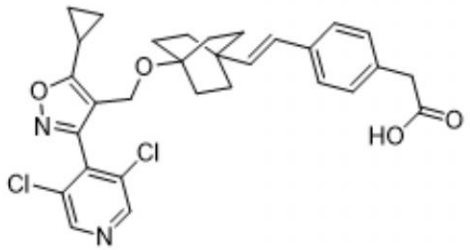
【表２００】

582	 4-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メトキシピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.74 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.57-1.46 (m, 6H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2024. MS (ESI) 611 (M+H).	Ex. 258
583	 6-シクロプロポキシ-4-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.54 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.81 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 0.72 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 955. MS (ESI) 637 (M+H).	Ex. 258

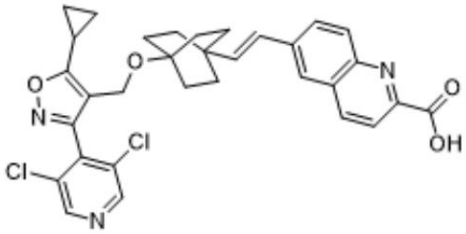
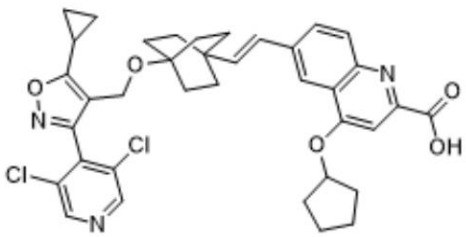
【表２０１】

584	 3-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85-7.64 (m, 4H), 7.53 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 296. MS (ESI) 610 (M+H).	Ex.69
585	 5-(5-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83-8.75 (m, 3H), 8.44 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, J = 2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 114. MS (ESI) 612 (M+H)	Ex.253

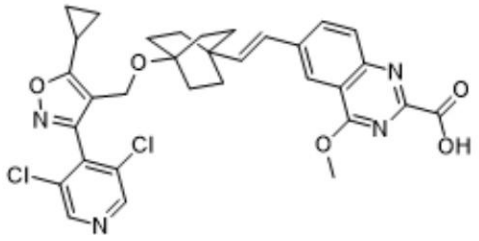
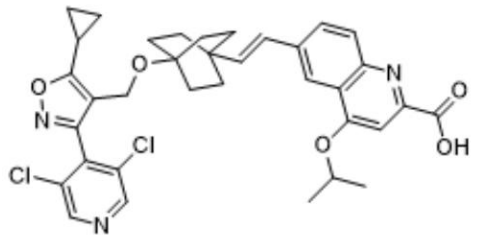
【表２０２】

586	 6-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-4-イソプロポキシキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97-8.53 (m, 2H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 12H), 1.37-1.24 (m, 8H), 1.15 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.06 (br d, J=2.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 30. MS (ESI) 650 (M+H)	Ex. 430
587	 (E)-2-(4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)フェニル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94-8.45 (m, 2H), 7.26 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.17 (d, J=17.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 173. MS (ESI) 553 (M+H).	Ex. 516

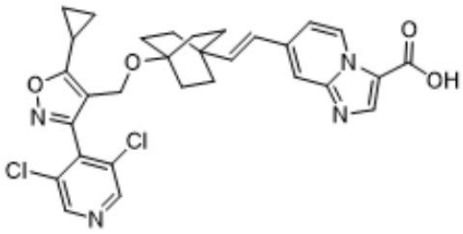
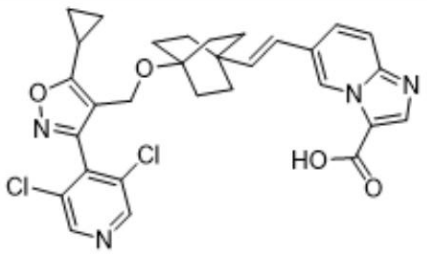
【表２０３】

588	 (E)-6-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91-8.70 (m, 2H), 8.50-8.33 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.97-7.84 (m, 2H), 6.56-6.27 (m, 2H), 4.34-4.11 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 88. MS (ESI) 590 (M+H).	Ex. 516
589	 (E)-4-(シクロペンチルオキシ)-6-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)キノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00-8.68 (m, 2H), 8.17-7.84 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.47 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 6H), 1.44-1.32 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 17. MS (ESI) 674 (M+H).	Ex. 516

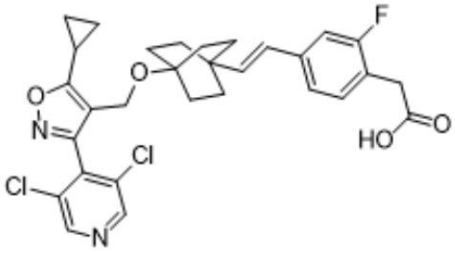
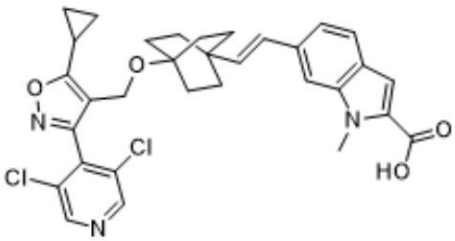
【表２０４】

590	 (E)-6-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-4-メトキシキナゾリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03-8.69 (m, 2H), 8.09-7.89 (m, 1H), 7.76 (dd, *J*=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.45-1.37 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 944. MS (ESI) 621 (M+H).	Ex. 516
591	 (E)-6-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-4-イソプロポキシキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85-8.81 (m, 2H), 8.04-7.88 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 6.44 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 7H), 1.47-1.42 (m, 6H), 1.40 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC50 (nM) = 16. MS (ESI) 648 (M+H).	Ex. 516

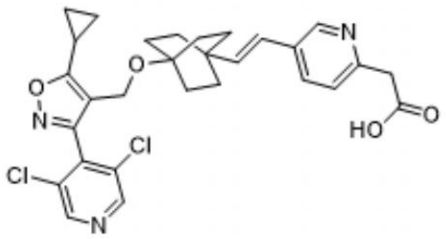
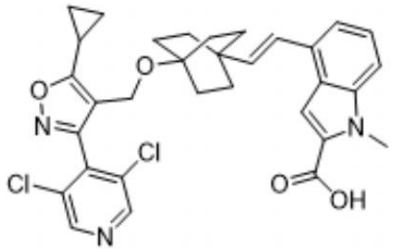
【表２０５】

592	 (E)-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.32 (br t, J=4.3 Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 6H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.16 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 194. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex. 516
593	 (E)-6-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19-9.07 (m, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.79-7.62 (m, 2H), 6.33 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.42-1.33 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1129. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex. 516

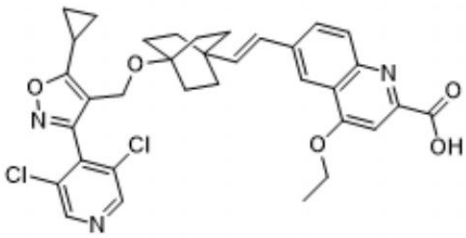
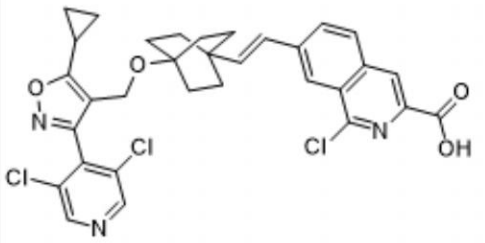
【表２０６】

594	 (E)-2-(4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 7.11 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 153. MS (ESI) 571 (M+H).	Ex. 516
595	 (E)-6-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.32 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 49. MS (ESI) 592 (M+H).	Ex. 516

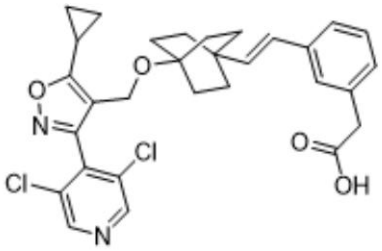
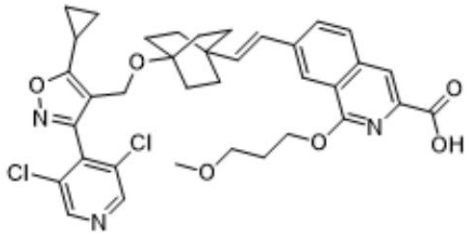
【表２０７】

596	 (E)-2-(5-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85-8.78 (m, 2H), 8.43-8.12 (m, 1H), 7.73-7.46 (m, 2H), 7.27-7.08 (m, 1H), 6.30-6.02 (m, 2H), 4.36-4.05 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.56 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1350. MS (ESI) 554 (M+H).	Ex. 516
597	 (E)-4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 2H), 7.35 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.51 (br d, *J*=16.2 Hz, 1H), 6.24 (br d, *J*=16.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 208. MS (ESI) 592 (M+H).	Ex. 516

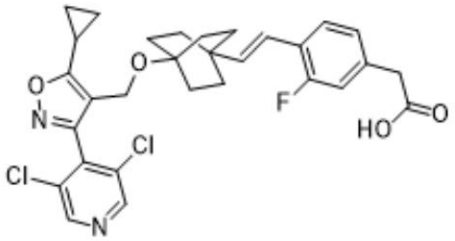
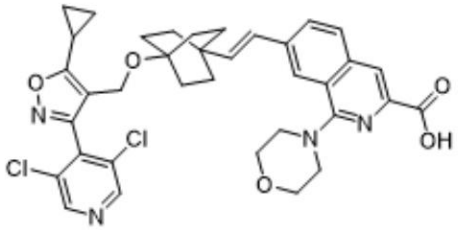
【表２０８】

598	 (E)-6-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-4-エトキシキノリン-2-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.15-7.81 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 6H), 1.50 (br t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.43-1.34 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 11. MS (ESI) 634 (M+H).	Ex. 516
599	 (E)-1-クロロ-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.53 (br d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.20-8.11 (m, 2H), 8.05 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.60-6.45 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 6H), 1.42 (br s, 6H), 1.20-1.13 (m, 3H), 1.07 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 15. MS (ESI) 624 (M+H).	Ex. 516

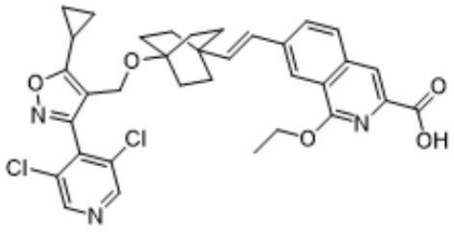
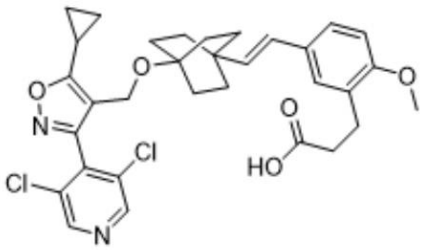
【表２０９】

600	 (E)-2-(3-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)フェニル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.06 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.24-6.06 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 2038. MS (ESI) 553 (M+H).	Ex. 516
601	 (E)-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-1-(3-メトキシプロポキシ)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.99-7.84 (m, 2H), 6.45 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.56 (br t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 678 (M+H).	Ex. 518

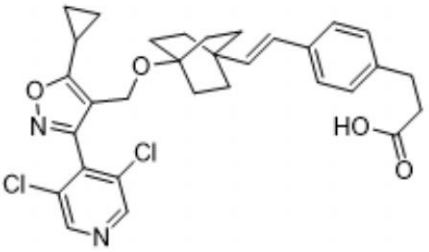
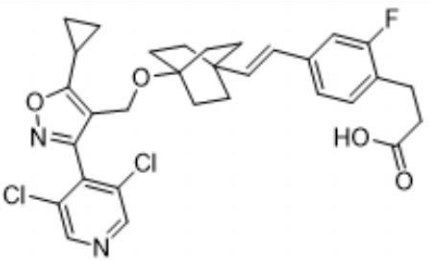
【表２１０】

602	 (E)-2-(4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-3-フルオロフェニル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.50-7.32 (m, 1H), 7.13-6.87 (m, 2H), 6.36-5.95 (m, 2H), 4.29-4.08 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 81. MS (ESI) 571 (M+H).	Ex. 516
603	 (E)-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-1-モルホリノイソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.99-7.83 (m, 3H), 6.51 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.44-3.28 (m, 4H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 6H), 1.49-1.37 (m, 6H), 1.16 (dt, *J*=8.1, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 18. MS (ESI) 675 (M+H).	Ex. 516

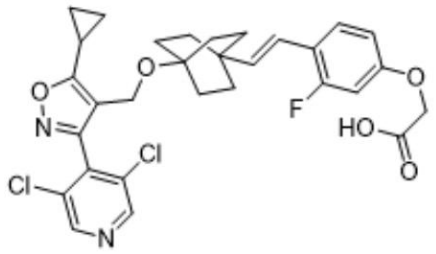
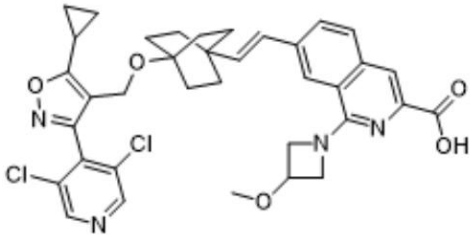
【表２１１】

604	 (E)-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-1-エトキシイソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.96-7.85 (m, 2H), 6.41 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.56 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.26 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.42 (br t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.34 (br s, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.05 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 44.1. MS (ESI) 634.1 (M+H).	Ex. 518
605	 (E)-3-(5-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-2-メトキシフェニル)プロパン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03-8.65 (m, 2H), 7.25-7.05 (m, 2H), 6.85 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.93 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.75 (br s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.29 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.41 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 432. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 516

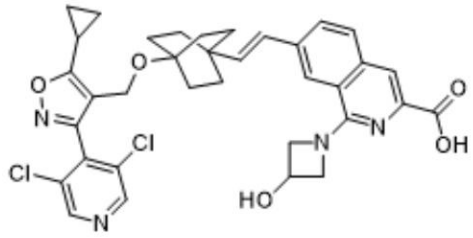
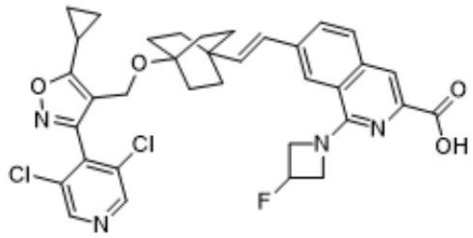
【表２１２】

606	 (E)-3-(4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)フェニル)プロパン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, *J*=1.3 Hz, 2H), 7.32-6.83 (m, 4H), 6.15 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.78 (br t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 160. MS (ESI) 567 (M+H).	Ex. 516
607	 (E)-3-(4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)プロパン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.39-6.70 (m, 3H), 6.16 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.77 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.42-1.29 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 269. MS (ESI) 585 (M+H).	Ex. 516

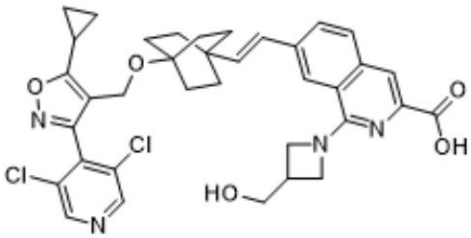
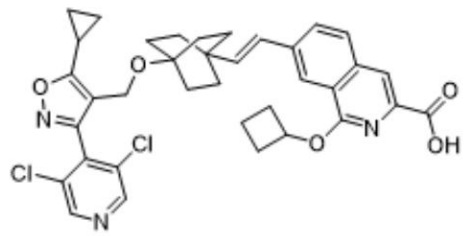
【表２１３】

608	 (E)-2-(4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-3-フルオロフェノキシ)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.36 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.71-6.57 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.54 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1033. MS (ESI) 587 (M+H).	Ex. 516
609	 (E)-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-1-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.97-7.68 (m, 4H), 6.48 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.35 (br s, 1H), 4.23 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.61 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.39 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 67. MS (ESI) 675 (M+H).	Ex. 516

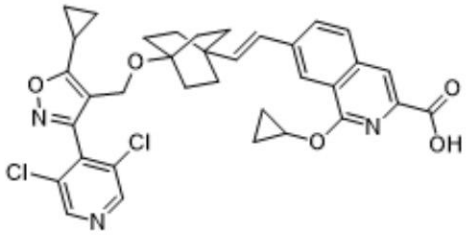
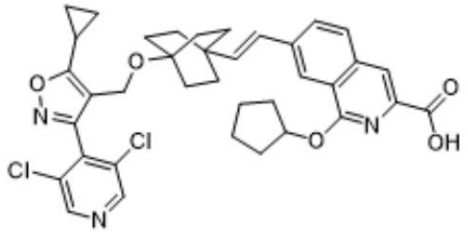
【表２１４】

610	 (E)-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.96-7.65 (m, 4H), 6.48 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.16 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.16 (dt, *J*=8.2, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 77. MS (ESI) 661 (M+H).	Ex. 516
611	 (E)-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-1-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.01-7.66 (m, 4H), 6.49 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.61-5.45 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 2H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 22. MS (ESI) 663 (M+H).	Ex. 516

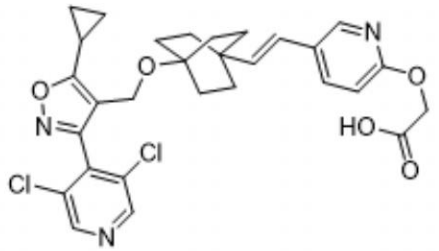
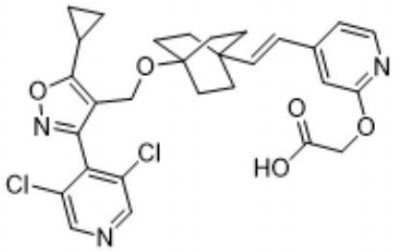
【表２１５】

612	 (E)-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.88-7.63 (m, 4H), 6.46 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.18 (dd, *J*=8.5, 5.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.65 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 6H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 108. MS (ESI) 675 (M+H).	Ex. 516
613	 (E)-1-シクロブトキシ-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 7.96 (br s, 1H), 7.79 (br s, 3H), 6.49-6.23 (m, 2H), 5.57-5.32 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.14 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.81 (br s, 4H), 1.63 (br s, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 298. MS (ESI) 660 (M+H).	Ex. 518

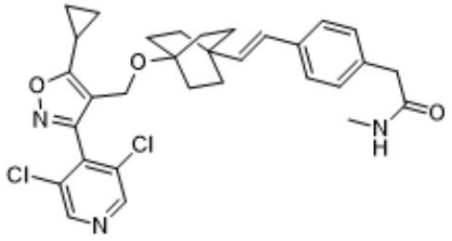
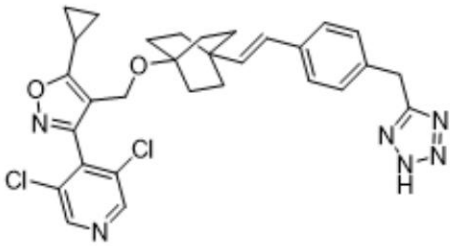
【表２１６】

614	 (E)-1-シクロプロポキシ-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.01-7.86 (m, 3H), 6.54-6.29 (m, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.61 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.4 Hz, 2H), 0.83 (br s, 4H). FXR EC_{50} (nM) = 51. MS (ESI) 646 (M+H).	Ex. 518
615	 (E)-1-(シクロペンチルオキシ)-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92-8.56 (m, 2H), 8.04-7.78 (m, 4H), 6.57-6.24 (m, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.37-4.06 (m, 2H), 2.32 (br t, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.05 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 1.82 (br s, 4H), 1.67-1.58 (m, 8H), 1.43-1.35 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 52. MS (ESI) 674 (M+H).	Ex. 518

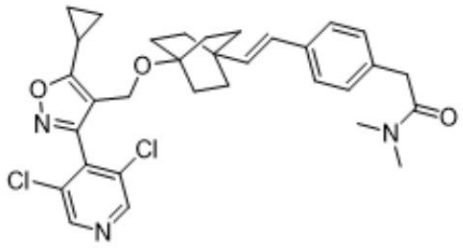
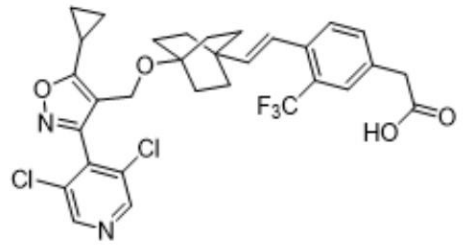
【表２１７】

616	 (E)-2-((5-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)オキシ)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.24-5.92 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 3037. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 516
617	 (E)-2-((4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)オキシ)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03-8.62 (m, 2H), 7.96 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.16 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.43-1.36 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 1465. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 516

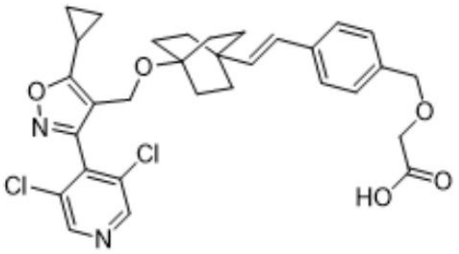
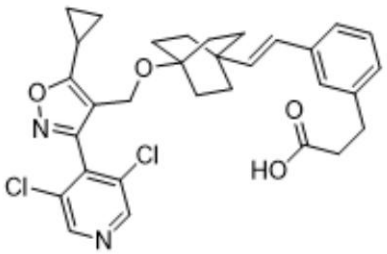
【表２１８】

618	 (E)-2-(4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)フェニル)-N-メチルアセトアミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.85-7.68 (m, 1H), 7.36-6.98 (m, 4H), 6.31-5.73 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.57 (d, *J*=4.6 Hz, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.47-1.36 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 393. MS (ESI) 566 (M+H).	Ex. 516
619	 (E)-4-(((4-(4-((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)スチリル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)オキシ)メチル)-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}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.52-7.11 (m, 4H), 6.26-5.84 (m, 2H), 4.22 (br d, *J*=9.2 Hz, 4H), 2.30 (br t, *J*=4.9 Hz, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 213. MS (ESI) 577 (M+H).	Ex. 516

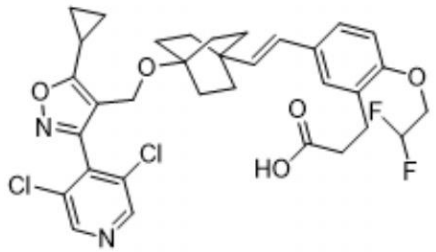
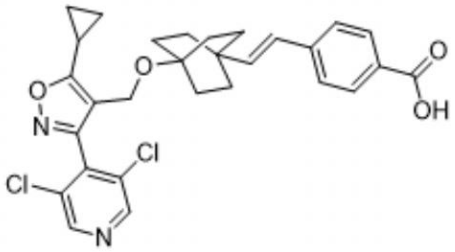
【表２１９】

620	 (E)-2-(4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.14 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 6H), 1.39-1.34 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 382. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 516
621	 (E)-2-(4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.60 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 43. MS (ESI) 621 (M+H).	Ex. 516

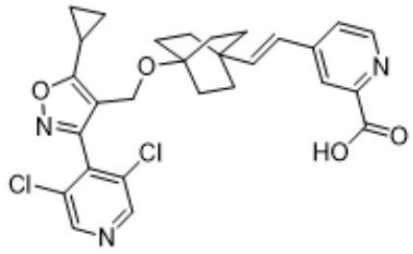
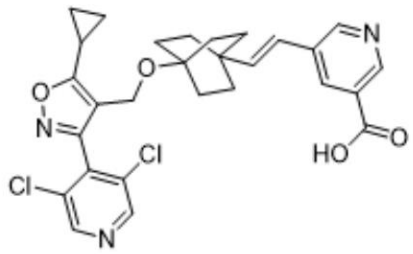
【表２２０】

622	 (E)-2-((4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)ベンジル)オキシ)酢酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.31 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.23 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 6.17 (d, J=15.5 Hz, 1H), 6.13 (d, J=15.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.29 (br dd, J=8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.55 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 176. MS (ESI) 583 (M+H).	Ex. 516
623	 (E)-3-(3-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)フェニル)プロパン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.03 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.13 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.77 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.55 (br d, J=8.2 Hz, 7H), 1.43-1.30 (m, 7H), 1.14 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 843. MS (ESI) 567 (M+H).	Ex. 516

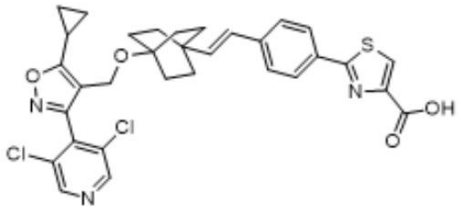
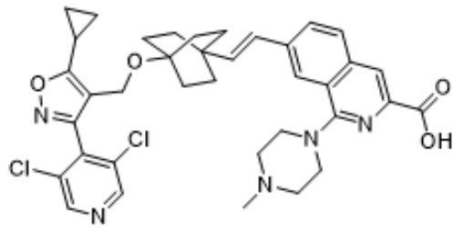
【表２２１】

624	 (E)-3-(5-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)プロパン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.23-7.08 (m, 2H), 6.89 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.51-6.23 (m, 1H), 6.14-5.86 (m, 2H), 4.39-4.04 (m, 4H), 2.76-2.62 (m, 3H), 2.37-2.26 (m, 3H), 1.54 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.36 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.15 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 438. MS (ESI) 647 (M+H).	Ex. 516
625	 (E)-4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)安息香酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.84 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.45 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 6.59-5.74 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 350. MS (ESI) 539 (M+H).	Ex. 516

【表２２２】

626	 (E)-4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)ピコリン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.56 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.59 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.39 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H) . FXR EC_{50} (nM) = 879. MS (ESI) 540 (M+H).	Ex. 516
627	 (E)-5-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)ニコチン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89-8.66 (m, 4H), 8.21 (br s, 1H), 6.41 (d, J=16.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J=16.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.58 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.14 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H) . FXR EC_{50} (nM) = 1153. MS (ESI) 540 (M+H).	Ex. 516

【表２２３】

628	 (E)-2-(4-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)フェニル)チアゾール-4-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.50 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.46-6.15 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.59 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 72. MS (ESI) 622 (M+H).	Ex. 516
629	 (E)-7-(2-(4-((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)メトキシ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン-3-カルボン酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.93 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.52 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.51-3.36 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 1.61 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 35. マウス インビボ (3 mg/kg, @ 6h): *Cyp7a1* = -97%, *Ffg15* = +7.1x. MS (ESI) 688 (M+H).	Ex. 516

【１０４９】

生物学的評価

本発明の代表例としての化合物を一時的なヒトＦＸＲ／Ｇａｌ４－ルシフェラーゼ受容体アッセイにおいて試験し、アッセイ結果を上記した実施例のセクションにて記載した。

【１０５０】

Ｇａｌ４－ｈＦＸＲ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ｃＤＮＡの上流のＧａｌ４プロモーター応答因子の５コピーを含む構築物がＨＥＫ２９３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、５００μｇ／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（ｃｓ－ＦＢＳ）を補足した、ダルベッコ修飾イーグル培地（ＤＭＥＭ；Gibco）中にて３７℃で、加湿５％CO_2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、ｐｃＤＮＡ３.１ベクターにおいて、Ｇａｌ４転写因子からのＤＮＡ結合ドメインをヒトＦＸＲ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ｃＤＮＡの発現を指示するところのプラスミドが構築された。

【１０５１】

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Ｔ７５フラスコにてプレート培養させる。２５μｇのｐｃＤＮＡ３.１－Ｇａｌ４－ＦＸＲプラスミドを１.８７ｍＬのＯｐｔｉ－ＭＥＭ（Thermo-Fisher）中に、４０μＬのリポフェクタミン２０００（Thermo-Fisher）を１.８７ｍＬのＯｐｔｉ－ＭＥＭ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ＤＮＡ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、ＤＭＥＭ、１０％ｃｓ－ＦＢＳ、および１％Ｐ／Ｓからなる１０ｍＬ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℃の加湿した５％CO_2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。

【１０５２】

化合物の試験には、１００ｎＬの化合物（ＤＭＳＯ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、２５μＬ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％CO_2雰囲気下にて３７℃で一夜インキュベートする。翌朝、２５μＬ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。ＤＭＳＯ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８μＭ　ＧＷ－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、EC_{50}値を算定する。

【１０５３】

インビボにおける試験例：急性マウスＰＫ／ＰＤ

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）ＶＩＬＯ　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、ＣＹＰ$_{7A1}$発現がビヒクル対照に対する％減少として表される。

【１０５４】

表Ａ．　マウスＰＤ

【表２２４】

実施例番号	用量 (mg/kg)	Cyp7a1 (ベヒクルと比べた６時間後の倍増変化)	Fgf15 (ベヒクルと比べた６時間後の倍増変化)
27	30	0.10	2.8
101	3	0.06	21

【１０５５】

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。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C07D 413/06 (2006.01)	C07D 471/04 113
C07D 417/08 (2006.01)	C07D 413/06
C07D 413/08 (2006.01)	C07D 417/08
C07D 413/04 (2006.01)	C07D 413/08
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 413/04
A61K 31/4245(2006.01)	C07D 471/04 106Z
A61K 31/428(2006.01)	C07D 471/04 108A
A61K 31/42 (2006.01)	C07D 471/04 106A
A61K 31/422(2006.01)	C07D 487/04 144
A61K 31/455(2006.01)	A61K 31/4245
A61K 31/4439(2006.01)	A61K 31/428
A61K 31/433(2006.01)	A61K 31/42
A61K 31/517(2006.01)	A61K 31/422
A61K 31/4709(2006.01)	A61K 31/455
A61K 31/506(2006.01)	A61K 31/4439
A61K 31/437(2006.01)	A61K 31/433
A61K 31/4725(2006.01)	A61K 31/517
A61K 31/4375(2006.01)	A61K 31/4709
A61K 31/4545(2006.01)	A61K 31/506
A61K 31/424(2006.01)	A61K 31/437
A61K 31/444(2006.01)	A61K 31/4725
A61K 31/5377(2006.01)	A61K 31/4375
A61K 31/497(2006.01)	A61K 31/4545
A61K 31/501(2006.01)	A61K 31/424
A61K 31/5025(2006.01)	A61K 31/444
A61K 31/4985(2006.01)	A61K 31/5377
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/497
A61P 35/00 (2006.01)	A61K 31/501
A61P 29/00 (2006.01)	A61K 31/5025
A61P 3/00 (2006.01)	A61K 31/4985
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 43/00 105
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 35/00
A61P 1/18 (2006.01)	A61P 29/00
C07D 417/14 (2006.01)	A61P 3/00
	A61P 1/16
	A61P 13/12
	A61P 1/18
	C07D 417/14
	C07D 471/04 106C

弁理士　水原 正弘
(74)代理人　100162684
弁理士　呉 英燦
(72)発明者　デイビッド・エス・ユン
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、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ルシト・クマール・アヌムラ
インド５６０　０９９カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
(72)発明者　スリニバス・チェルク
インド５６０　０９９カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノ

ミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
(72)発明者　ヤンティン・ホアン
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、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　エリザベス・アン・ユリカ
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、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ウェイ・メン
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、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　スシール・ジェタナンド・ナラ
インド５６０　０９９カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
(72)発明者　リシケシュ・ナラヤン
インド４０３４０１ゴア、ポンダ、ファーマグディ、ゴア・エンジニアリング・カレッジ（ジーイーシー）・キャンパス内
(72)発明者　ラメシュ・クマール・シストラ
インド５６０　０９９カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド
(72)発明者　シーマオ・ウー
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、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　グオホア・ジャオ
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、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官　小路 杏
(56)参考文献　国際公開第２０１７／１１８２９４（WO，Ａ１）
特表２０１０－５３３７２２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／０９６１１５（WO，Ａ１）
特表２０１４－５００３１７（ＪＰ，Ａ）
特表２０１７－５３７９６０（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）