

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7237078号
(P7237078)

(45)発行日 令和5年3月10日(2023.3.10)

(24)登録日 令和5年3月2日(2023.3.2)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 491/044 (2006.01)

C 0 7 D 491/044

C S P

A 6 1 K 31/4353(2006.01)

A 6 1 K 31/4353

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/12

請求項の数 16 (全51頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-541888(P2020-541888)

(86)(22)出願日 平成31年1月28日(2019.1.28)

(65)公表番号 特表2021-512114(P2021-512114
A)

(43)公表日 令和3年5月13日(2021.5.13)

(86)国際出願番号 PCT/CN2019/073303

(87)国際公開番号 WO2019/149158

(87)国際公開日 令和1年8月8日(2019.8.8)

審査請求日 令和3年11月17日(2021.11.17)

(31)優先権主張番号 201810107007.1

(32)優先日 平成30年2月2日(2018.2.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 515014990

サンシャイン・レイク・ファーマ・カン
パニー・リミテッドSUNSHINE LAKE PHARM
A CO., LTD.中華人民共和国、523000 カント
ン、ドングアン、ソンシャン・レイク、
ノーザン・インダストリアル・エリア(Northern Industrial
Area, Songshan Lake
, Dongguan, Guangdong
g 523000, China

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

最終頁に続く

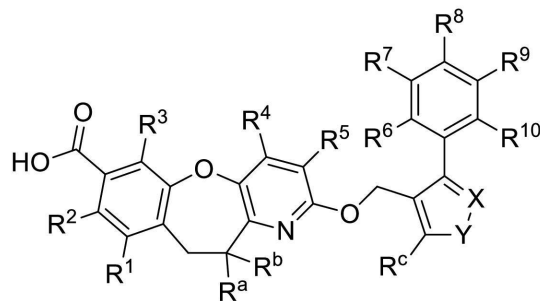
(54)【発明の名称】 窒素含有三環式化合物及び医薬品におけるその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(I)

[式中、

XはN又はCHであり、

YはO、S又はNHであり、

R^a及びR^bはそれぞれ、独立してC₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ヒドロキシアルキル、若しくはC₁~₆アルコキシ-C₁~₆アルキル-であり、又はR^a及びR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒に、C₃~₈シクロアルカン若しく

は3～8員複素環を形成し、

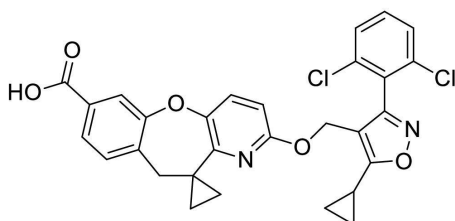
R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵はそれぞれ、独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6アミノアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルキルアミノ、C₁～6ハロアルコキシ、又はC₁～6アルコキシ-C₁～6アルキルであり、

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰はそれぞれ、独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヒドロキシアルキル、C₁～6アミノアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルキルアミノ、C₁～6ハロアルコキシ又はC₁～6アルコキシ-C₁～6アルキル又はC₃～8シクロアルキルであり、

R^cはC₁～4アルキル又はC₃～6シクロアルキルである]

を有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、又は薬学的に許容される塩(但し、式(1)の化合物が

【化2】



ではないことを条件とする)。

【請求項2】

R^a及びR^bがそれぞれ、独立して、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₁～3アルコキシ、C₁～3ヒドロキシアルキル、若しくはC₁～3アルコキシ-C₁～3アルキル-であり、又はR^a及びR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒に、C₃～6シクロアルカン若しくは3～6員複素環を形成している、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^a及びR^bそれぞれが、独立してメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、若しくは2-n-プロポキシエチルであり、又はR^a及びR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、オキサシクロプロパン、トリメチレンオキシド、若しくはアゼチジンを形成している、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵がそれぞれ、独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₁～3ヒドロキシアルキル、C₁～3アミノアルキル、C₁～3アルコキシ、C₁～3アルキルアミノ、C₁～3ハロアルコキシ、又はC₁～3アルコキシ-C₁～3アルキルである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵がそれぞれ、独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、アミノメチル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、1,2-ジフルオロエトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、又は2-n-プロポキシエチルである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

10

20

30

40

50

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰がそれぞれ、独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル、C₁~₃ヒドロキシアルキル、C₁~₃アミノアルキル、C₁~₃アルコキシ、C₁~₃アルキルアミノ、C₁~₃ハロアルコキシ、C₁~₃アルコキシ-C₁~₃アルキル又はC₃~₆シクロアルキルである、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰がそれぞれ、独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、アミノメチル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、1,2-ジフルオロエトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2-n-プロポキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項8】

R^cが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

以下の構造

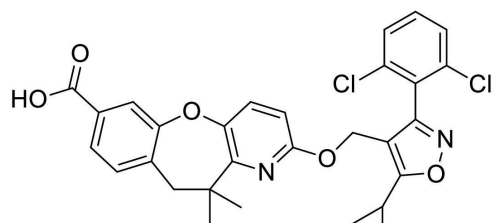
20

30

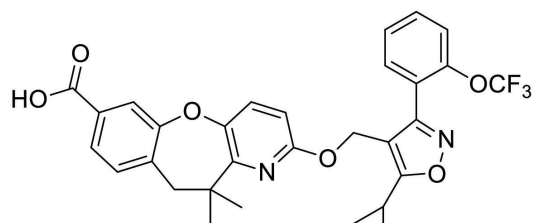
40

50

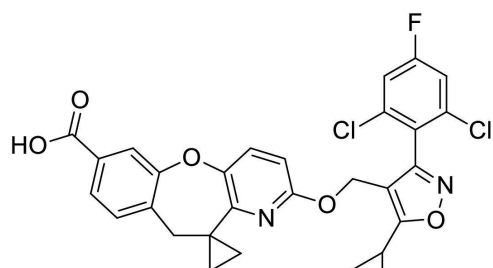
【化 3】



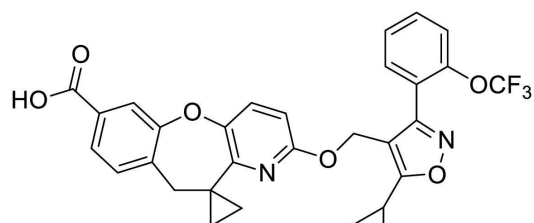
(1),



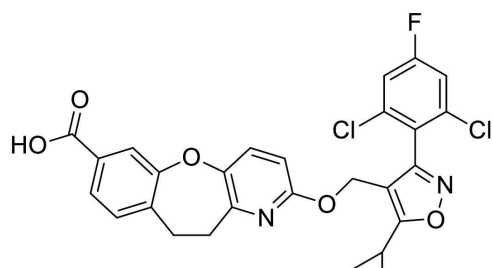
(2),



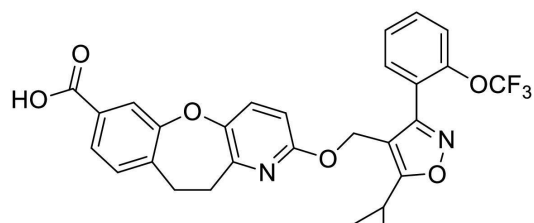
(3),



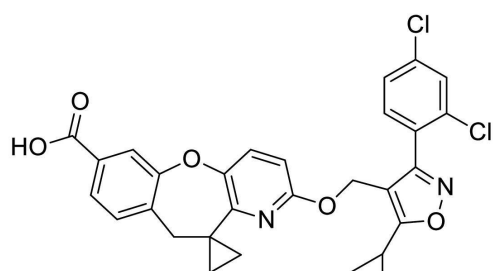
(4),



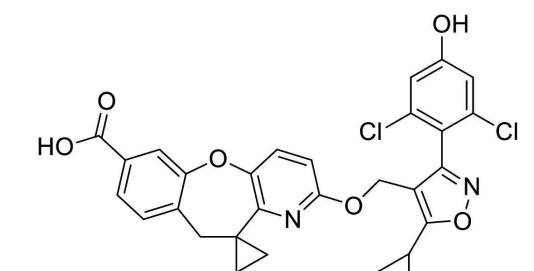
(5),



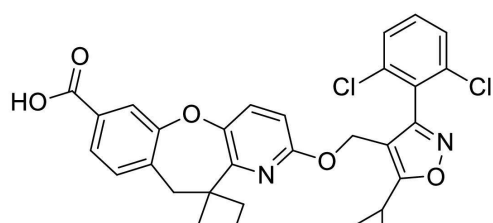
(6),



(8),



(9),



(10)

のうちの1つを有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、及び薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、補助剤、媒体、又はその組合せを含む医薬組成物。

【請求項 11】

FXRが介在する患者の疾患を予防、治療、又は軽減するための医薬の製造における、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 10 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 12】

FXRが介在する前記疾患が、心血管疾患、脂質異常症と関係する疾患、肥満、メタボリ

10

20

30

40

50

ック症候群、過増殖性疾患、線維症、炎症性疾患、又は肝臓及び胆嚢と関係する疾患である、請求項 1 1 に記載の使用。

【請求項 1 3】

前記心血管疾患が、アテローム硬化症、急性心筋梗塞、静脈閉塞性疾患、門脈圧亢進症、肺高血圧症、心不全、末梢動脈閉塞性疾患、性機能不全、脳卒中又は血栓症を含み、

前記肥満及びメタボリック症候群が、インスリン抵抗性、高血糖、高インスリン血症、血液中の脂肪酸又はグリセリン濃度の上昇、高脂血症、肥満、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、X症候群、糖尿病合併症、アテローム硬化症、高血圧症、急性貧血、好中球減少、脂質異常症、II型糖尿病、糖尿病性ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、脂質異常症又は糖尿病及び異常に高いボディーマス・インデックスの合併症を含み、

10

前記過増殖性疾患が、肝細胞癌、大腸腺腫、ポリポージス、結腸腺癌、乳がん、膜質腺癌、Bartlett食道がん、及び胃腸又は肝新生物の他の形を含み、

前記線維症、前記炎症性疾患、及び肝臓及び胆嚢と関係する疾患は、非アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、胆汁鬱滞、肝線維症、原発性胆汁性肝硬変症、原発性硬化性胆管炎、進行性家族性肝内胆汁鬱滞、嚢胞性線維症、薬物誘発性胆管損傷、胆石、肝硬変、B型肝炎、皮脂腺疾患、アルコール誘発性肝硬変、胆道閉塞、胆石症、大腸炎、新生児黄変症、リボフラビアの妨害、又は小腸細菌性異常増殖を含む、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 1 4】

20

FXRが介在する患者の疾患を予防、処置、治療、又は軽減するのに使用するための、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

FXRが介在する前記疾患が、心血管疾患、脂質異常症と関係する疾患、肥満、メタボリック症候群、過増殖性疾患、線維症、炎症性疾患、又は肝臓及び胆嚢と関係する疾患である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記心血管疾患が、アテローム硬化症、急性心筋梗塞、静脈閉塞性疾患、門脈圧亢進症、肺高血圧症、心不全、末梢動脈閉塞性疾患、性機能不全、脳卒中、又は血栓症を含み、

前記肥満及びメタボリック症候群が、インスリン抵抗性、高血糖、高インスリン血症、血液中の脂肪酸又はグリセリン濃度の上昇、高脂血症、肥満、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、X症候群、糖尿病合併症、アテローム硬化症、高血圧症、急性貧血、好中球減少、脂質異常症、II型糖尿病、糖尿病性ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、脂質異常症又は糖尿病及び異常に高いボディーマス・インデックスの合併症を含み、

30

前記過増殖性疾患が、肝細胞癌、大腸腺腫、ポリポージス、結腸腺癌、乳がん、膜質腺癌、Bartlett食道がん、及び胃腸又は肝新生物の他の形を含み、

前記線維症、前記炎症性疾患、及び肝臓及び胆嚢と関係する及び疾患が、非アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、胆汁鬱滞、肝線維症、原発性胆汁性肝硬変症、原発性硬化性胆管炎、進行性家族性肝内胆汁鬱滞、嚢胞性線維症、薬物誘発性胆管損傷、胆石、肝硬変、B型肝炎、皮脂腺疾患、アルコール誘発性肝硬変、胆道閉塞、胆石症、大腸炎、新生児黄変症、リボフラビアの妨害又は小腸細菌性異常増殖を含む、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年2月2日に中国国家知識産権局に出願された中国特許出願第201810107007号に対する優先権を主張し、その全体を参照により本明細書に援用する。

【0002】

50

本発明は、FXRと結合して、FXRレギュレーター及びその医薬組成物として使用される窒素含有三環式化合物、並びにFXRが介在する疾患及び/又は障害を治療するための医薬の製造における化合物及び組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

ファルネソイドX受容体 (FXR) は核ホルモン受容体スーパーファミリーの一員であり、主として肝臓、腎臓及び腸の中で発現される (Seolら Mol.Endocrinol (1995), 9: 72-85頁; Formanら Cell (1995), 81:687-693頁)。それは、レチノイン酸X受容体 (RXR) と共にヘテロ二量体の形で作用し、標的遺伝子促進因子の応答エレメントに結合することにより遺伝子転写を調節する。FXR-RXRヘテロ二量体は最も高い親和性を有する逆向き反復配列-1 (IR-1) 応答エレメントに結合し、ここで、コンセンサス受容体に結合した六量体は1つのヌクレオチドによって分離される。FXRは相関プロセスの一部であり、FXRは胆汁酸 (コレステロール代謝の最終産物) によって活性化され (Makishimaら, Science (1999), 284: 1362-1365頁; Parksら, Science (1999), 284:1365-1368頁; Wangら, Mol.Cell. (1999), 3:543-553頁)、胆汁酸はコレステロールの異化を阻害するために使用された (Urizarら, (2000) J.Biol.Chem. 275:39313-393170頁)。

10

【0004】

FXRは、コレステロールホメオスタシス、トリグリセリド合成及び脂肪産生の重要なレギュレーターである (Crawley, Expert Opinion Ther. Patents (2010), 20:1047-1057頁)。脂質異常症、肥満、ビタミンD関連疾患、腸疾患、薬物誘発性副作用及び肝炎 (Crawley, Expert Opinion Ther. Patents (2010), 20:1047-1057頁) に加えて、FXR関連の徴候は、肝胆道系疾患、慢性肝炎、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)、胆汁鬱滞、肝臓線維症、肝硬変、及びB型肝炎、代謝性疾患、脂質代謝性疾患、炭水化物代謝性疾患、心血管代謝性疾患、アテローム硬化症、II型糖尿病及び糖尿病合併症も含む (Frank G. Schaapら, Journal of Medicinal Chemistry, (2005), 48:5383-5402頁)。

20

【0005】

FXRレギュレーターとして働く小分子化合物は、以下の刊行物で公開されている: 国際公開第2000/037077号、国際公開第2003/015771号、国際公開第2004/048349号、国際公開第2007/076260号、国際公開第2007/092751号、国際公開第2007/140174号、国際公開第2007/140183号、国際公開第2008/051942号、国際公開第2008/157270号、国際公開第2009/005998号、国際公開第2009/012125号、国際公開第2009/149795号、国際公開第2008/025539号、国際公開第2008/025540号、国際公開第2012/087520号、国際公開第2012/087521号、国際公開第2012/087519号、国際公開第2013/007387号及び国際公開第2015/036442号。R.C.Buijsmanらは、更に小分子FXRレギュレーターを概説している (R.C. Buijsmanら, Curr. Med. Chem. 2005, 12, 1017-1075頁)。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】国際公開第2000/037077号パンフレット

国際公開第2003/015771号パンフレット

国際公開第2004/048349号パンフレット

国際公開第2007/076260号パンフレット

国際公開第2007/092751号パンフレット

国際公開第2007/140174号パンフレット

国際公開第2007/140183号パンフレット

国際公開第2008/051942号パンフレット

国際公開第2008/157270号パンフレット

国際公開第2009/005998号パンフレット

40

50

- 国際公開第2009/012125号パンフレット
 国際公開第2009/149795号パンフレット
 国際公開第2008/025539号パンフレット
 国際公開第2008/025540号パンフレット
 国際公開第2012/087520号パンフレット
 国際公開第2012/087521号パンフレット
 国際公開第2012/087519号パンフレット
 国際公開第2013/007387号パンフレット
 国際公開第2015/036442号パンフレット
 国際公開第2016127924号パンフレット 10
- 【非特許文献】
 【0007】
 【文献】Seolら, Mol.Endocrinol (1995), 9:72-85頁
 Formanら, Cell (1995), 81:687-693頁
 Makishimaら, Science (1999), 284: 1362-1365頁
 Parksら, Science (1999), 284:1365-1368頁
 Wangら, Mol.Cell. (1999), 3:543-553頁
 Urizarら, (2000) J.Biol.Chem. 275:39313-393170頁
 Crawley, Expert Opinion Ther. Patents (2010), 20:1047-1057頁
 Frank G. Schaapら, Journal of Medicinal Chemistry, (2005), 48:5383-5402頁 20
 R.C. Buijsmanら, Curr. Med. Chem. 2005, 12, 1017-1075頁
 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York
 Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994
 Bergeら, J. Pharmacol Sci, 1977, 66:1-19頁
 Advanced Organic Chemistiy, by Jerry March, 4版, Wiley Interscience, ページ Syn. Comm. 1977, 7, 509-514
 T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 30
 J. Rautioら, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270頁
 S. J. Heckerら, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345頁
 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991
 P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005
 Dorland,s Illutrated Medical Dictionary,29版、W.B.Saunders PublishingCompany, New York, NY 40
 Troyら, Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 21版, 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
 Swarbrickら, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. 1988-1999頁、Marcel Dekker, New York
- 【発明の概要】
 【発明が解決しようとする課題】
 【0008】
 FXRレギュレーターの開発はある程度進歩したが、改良の余地は依然として極めて大きい。本発明の目的は、公知のFXRレギュレーターより良好な生物学的活性及び薬物動態学的性質を有する、FXRレギュレーターとして新規のクラスの窒素含有三環式化合物を提供 50

することである。

【課題を解決するための手段】

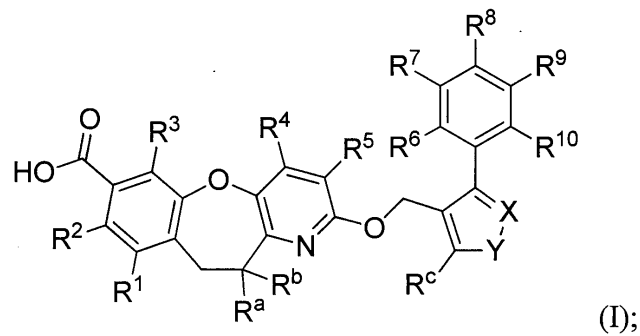
【0009】

本発明は、FXR (又はNR1H4受容体) に結合して、FXR (又はNR1H4受容体) のレギュレーターとして働く化合物、又はその医薬組成物を提供する。本発明は更に、前記化合物、又は前記化合物がFXR核受容体に結合することによって、障害及び/若しくは疾患を治療するための医薬の製造における前記化合物の使用に関する。本発明は更に、化合物の合成法について記述する。本発明の化合物は、薬物動態学的性質の改善された生理活性及び利点を示す。

【0010】

特に、一態様において、式 (I)

【化1】



[式中、

XはN又はCHであり、

YはO、S又はNHであり、

R^a及びR^bはそれぞれ、独立してC₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル若しくはC₁~6アルコキシ-C₁~6アルキル-であり、又はR^a及びR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒に、C₃~8シクロアルカン若しくは3~8員複素環を形成し、

R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵はそれぞれ、独立してH、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6アミノアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキルアミノ、C₁~6ハロアルコキシ又はC₁~6アルコキシ-C₁~6アルキルであり、

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰はそれぞれ、独立してH、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6アミノアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキルアミノ、C₁~6ハロアルコキシ又はC₁~6アルコキシ-C₁~6アルキル又はC₃~8シクロアルキルであり、

R^cはC₁~4アルキル又はC₃~6シクロアルキルである]

を有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが、本明細書において提供される。

【0011】

ただし、式 (I) の化合物は

10

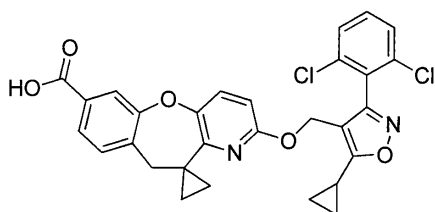
20

30

40

50

【化2】



10

ではない。

【0012】

一部の実施形態において、 R^a 及び R^b はそれぞれ、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ヒドロキシアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシ- $C_1\sim 3$ アルキル-であり、又は R^a 及び R^b は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3\sim 6$ シクロアルカン若しくは3~6員複素環を形成する。

【0013】

他の実施形態において、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル若しくは2-*n*-プロポキシエチルであるか、又は R^a 及び R^b は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、オキサシクロプロパン、トリメチレンオキシド、若しくはアゼチジンを形成している。

20

【0014】

一部の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 はそれぞれ独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim 3$ アミノアルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ ハロアルコキシ、又は $C_1\sim 3$ アルコキシ- $C_1\sim 3$ アルキルである。

30

【0015】

他の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 はそれぞれ独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、アミノメチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、1,2-ジフルオロエトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、又は2-*n*-プロポキシエチルである。

【0016】

一部の実施形態において、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} はそれぞれ独立してH、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim 3$ アミノアルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ ハロアルコキシ又は $C_1\sim 3$ アルコキシ- $C_1\sim 3$ アルキル又は $C_3\sim 6$ シクロアルキルである。

40

【0017】

他の実施形態において、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} はそれぞれ独立してH、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、アミノメチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロ

50

メトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、1,2-ジフルオロエトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2-n-プロポキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

【0018】

一部の実施形態において、R^oは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。

【0019】

一態様において、本明細書において開示される式 (I) の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、補助剤、ビヒクル、若しくはその組合せを含む医薬組成物が本明細書において提供される。

10

【0020】

一態様において、FXRが介在する障害又は疾患を予防、処置、治療又は軽減するための医薬の製造における式 (I) の化合物又はその医薬組成物の使用が本明細書において提供される。

【0021】

一部の実施形態において、FXRが介在する疾患は、心血管疾患、脂質異常症と関係する疾患、肥満、メタボリック症候群、過増殖性疾患、線維症、炎症性疾患、又は肝臓及び胆嚢と関係する疾患である。

【0022】

一部の実施形態において、
心血管疾患は、アテローム硬化症、急性心筋梗塞、静脈閉塞性疾患、門脈圧亢進症、肺高血圧症、心不全、末梢動脈閉塞性疾患、性機能不全、脳卒中又は血栓症を含み、
肥満及びメタボリック症候群は、インスリン抵抗性、高血糖、高インスリン血症、血液中の脂肪酸又はグリセリン濃度の上昇、高脂血症、肥満、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、X症候群、糖尿病合併症、アテローム硬化症、高血圧症、急性貧血、好中球減少、脂質異常症、II型糖尿病、糖尿病性ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、脂質異常症又は糖尿病及び異常に高いボディーマス・インデックスの合併症を含み、

20

過増殖性疾患は、肝細胞癌、大腸腺腫、ポリポージス、結腸腺癌、乳がん、膜質腺癌、Bartlett食道がん、及び胃腸又は肝新生物の他の形を含み、

30

線維症、前記炎症性疾患、肝臓及び胆嚢に關係する及び疾患は、非アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、胆汁鬱滞、肝線維症、原発性胆汁性肝硬変症、原発性硬化性胆管炎、進行性家族性肝内胆汁鬱滞、嚢胞性線維症、薬物誘発性胆管損傷、胆石、肝硬変、B型肝炎、皮脂腺疾患、アルコール誘発性肝硬変、胆道閉塞、胆石症、大腸炎、新生児黄変症、リボフラビア (riboflavia) の妨害又は小腸細菌性異常増殖を含む。

【0023】

一態様において、FXRが介在する疾患を予防、処置、治療、又は軽減する方法であって、本発明の治療有効量の化合物又は医薬組成物を患者に投与することを含む方法が本明細書において提供される。

40

【0024】

一態様において、患者における、FXRが介在する疾患の予防、処置、治療、又は軽減に使用するための、本発明の化合物又は医薬組成物が本明細書において提供される。

【0025】

さらなる態様において、式 (I) の化合物を調製、分離又は精製する方法が本明細書において提供される。

【0026】

前述の記載は、本明細書において開示される特定の態様を単に要約するものであり、本質的に限定することを意図するものではない。これらの態様及び他の態様及び実施形態はより完全に以下に説明される。

50

【発明を実施するための形態】

【0027】

定義及び一般的な用語

本発明の特定の実施形態が詳細に言及され、それらの例は添付の構造及び式で説明される。本発明は、特許請求の範囲に定義される本明細書において開示される範囲内に含まれる全ての代替物、変形及び均等物を包含することが意図される。当業者は、本明細書において記述されるものと同様又は等価である多くの方法及び材料を認識し、これらは本発明の実施に応用されうる。本発明は、決して、本明細書に記載の方法及び材料に限定されない。本明細書に援用する文献、特許及び同様の資料の1つ又は複数が本出願と異なるか又は相容れない場合には、定義された用語、用語の使用法、記載された方法等を含めて、本出願が支配する。

10

【0028】

本明細書において使用される場合、特に断らなければ、以下の定義が適用されるものとする。本明細書において開示される目的のために、化学元素は、元素周期表、CAS版及びthe Handbook of Chemistry and Physics, 75版.1994に従って特定される。更に、有機化学の一般的な原則は、Sorrellら, "Organic Chemistry", University Science Books, Sausalito: 1999、またMichael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007による"March's Advanced Organic Chemistry"に述べられており、そのすべては、参照によりその全体を本明細書に援用する。

【0029】

用語「含む」は限定しない表現であり、本明細書において開示される内容を含むことを意味するが、他の内容を除外するものではない。

20

【0030】

本明細書において記載される場合、本明細書に開示された化合物は、一般に以下に説明される、又は本発明の特定のクラス、サブクラス及び種によって例示されるような1個又は複数の置換基で場合によって置換されていてもよい。語句「場合によって置換されている」は、語句「置換又は非置換」と同義で使用されることが理解されよう。一般に、用語「置換」は、所与の構造の1個又は複数の水素基が指定された置換基で置き換えられていることを指す。特に断らなければ、場合によって置換されている基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有していてもよい。所与の構造中の1つを超える位置が指定された群から選択される1つを超える置換基で置換することができる場合、置換基は各位置で同じであっても異なってもよい。この場合、置換基は、以下を含むことができるがこれらに限定されない: H、F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、オキソ(=O)、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アミノ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル-オキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、-COOH、-アルキレン-C(=O)O-アルキル、-アルキレン-S(=O)₂-アルキル、-アルキレン-S(=O)₂-アミノ、-S(=O)₂-アルキル、-S(=O)₂-アミノ、-S(=O)₂OH、-O-アルキレン-C(=O)O-アルキル、-O-アルキレン-S(=O)₂-アルキル、-O-アルキレン-S(=O)₂-アミノ、-O-アルキレン-S(=O)₂OH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH-アルキル、-C(=O)N(アルキル)-アルキル、-C(=O)NH-S(=O)₂-アルキル、-C(=O)NHS(=O)₂-アミノ、-C(=O)NHS(=O)₂OH、-N(ハロアルキル)-アルキル、-N(アルキル)-S(=O)₂-アルキル、-NHS(=O)₂-アルキル、-NHS(=O)₂-ハロアルキル、-N(アルキル)S(=O)₂-ハロアルキル、-N(アルキル)S(=O)₂-アルキルアミノ、-NHC(=O)-アルキル、-NHC(=O)-ハロアルキル、-N(アルキル)C(=O)-ハロアルキル、-N(アルキル)C(=O)-アルキルアミノ、-N(アルキル)C(=O)O-アルキル、-NHC(=O)O-アルキル、-NHC(=O)O-ハロアルキル、-N(アルキル)C(=O)O-ハロアルキル、-N(アルキル)C(=O)O-アミノアルキル、-NHC(=O)-NH₂、-NHC(=O)NH-(アルキル)、-NHC(=O)NH(ハロアルキル)、-NHC(=O)N(アルキル)-アルキル、-OC(=O)-アルキル、-OC(=O)-アミノ、-OC(=O)-アルキルアミノ、-OC(=O)-アミノアルキル、-OC(=O)-アルコキシ、-C(=O)N(アルキル)S(=O)₂-アルキル、-C(=O)N(アルキル)S(=O)₂-アミノ、-C(=O)NH-S(=O)₂OH、-C(=NH)NH

30

40

50

2、-C(=NH)NH-アルキル、-C(=NH)N(アルキル)-アルキル、-C(=N-アルキル)-NH₂、-C(=O)NH-アルキレン-S(=O)₂OH、-C(=O)NHC(=O)OH、-C(=O)NHC(=O)O-アルキル、-C(=O)N(アルキル)C(=O)O-アルキル、-C(=O)NH-アルキレン-C(=O)OH及び-C(=O)NH-アルキレン-C(=O)O-アルキル等。

【0031】

用語「アルキル」又は「アルキル基」は、1から20個の炭素原子、又は1～10個の炭素原子、又は1～6個の炭素原子、又は1～4個の炭素原子、又は1～3個の炭素原子、又は1～2個の炭素原子の、飽和直鎖状又は分岐鎖状一価炭化水素基を指し、ここで、アルキルは場合によって、独立に、本明細書に記載の1個又は複数の置換基で置換されていてもよい。アルキル基の幾つかの非限定的な例は、以下を更に含む：メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、n-プロピル(n-Pr、-CH₂CH₂CH₃)、イソプロピル(i-Pr、-CH(CH₃)₂)、n-ブチル(n-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、イソブチル(i-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂)、sec-ブチル(s-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、tert-ブチル(t-Bu、-C(CH₃)₃)、n-ペンチル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-メチル-1-ブチル(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-1-ブチル(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、n-ヘキシル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシル(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-ジメチル-2-ブチル(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、n-ヘプチル及びn-オクチル等。用語「アルキル」又は接頭辞「アルキ(alk-)」は、直鎖及び分岐の飽和炭素鎖のどちらも含む。本明細書において使用される用語「アルキリデン」又は「アルキレン」は、2個の水素原子の除去によって直鎖又は分岐鎖状飽和炭化水素に由来した飽和2価炭化水素基を指す。アルキレン基の例は、メチレン、エチレン、イソプロピレン等を含むが、これらに限定されない。

【0032】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの部位が不飽和、すなわち炭素-炭素sp²二重結合である、2から12個の炭素原子、又は2から8個の炭素原子、又は2から6個の炭素原子、又は2から4個の炭素原子の直鎖状又は分岐鎖状一価炭化水素基を指し、ここで、アルケニル基は場合によって独立して非置換でも、本明細書に記載の1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向性、又はそれに代わり「E」及び「Z」配向性を有する基を含む。アルケニル基の例は、ビニル(-CH=CH₂)、アリル(-CH₂CH=CH₂)、プテニル(-CH₂CH₂CH=CH₂)等を含むがこれらに限定されない。

【0033】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの部位が不飽和、すなわち炭素-炭素結合がsp³三重結合である、2から12個の炭素原子、又は2から8個の炭素原子、又は2から6個の炭素原子、又は2から4個の炭素原子の直鎖状又は分岐鎖状一価炭化水素基を指し、この場合、アルキニル基は、本明細書において記載の1個又は複数の置換基で場合によって、独立して置換されていてもよい。アルキニル基の具体的な例は、エチニル(-C≡CH)、プロパルギル(-CH₂C≡CH)を含むがこれらに限定されない。

【0034】

用語「ヘテロ原子」は、酸素(O)、硫黄(S)、窒素(N)、リン(P)及びシリコン(Si)の1つ又は複数を指し、炭素(C)、窒素(N)、硫黄(S)又はリン(P)の任意の酸化形；任意の塩基性窒素の第一級から第三級アミン及び第四級アンモニウム塩の形；又は複素環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)又はNR(N置換ピロリジニルにおけるような)；又は-CH₂-から酸化された複素環の-C(=O)-を含む。

【0035】

用語「ハロゲン」は、F(フッ素)、Cl(塩素)、Br(臭素)、又はI(ヨウ素)を指す。

10

20

30

40

50

【0036】

用語「不飽和」は、1つ又は複数の不飽和単位を有する部分を指す。

【0037】

用語「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」は、酸素原子を介して化合物分子の他の部分に結合した、本明細書に定義されるアルキル基を指す。一部の実施形態において、アルコキシ基は $C_1\sim_4$ アルコキシである。アルコキシ基の幾つかの非限定的な例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシ等を含む。アルコキシ基は、本明細書において開示される1個又は複数の置換基で場合によって、独立して置換されていてもよい。

【0038】

用語「アルコキシアルキル」は、1個又は複数のアルコキシ基で置換されているアルキル基を指し、ここで、アルコキシ及びアルキルは、本明細書において定義された通りである。一部の実施形態において、アルコキシアルキルは $C_1\sim_6$ アルコキシ- $C_1\sim_6$ アルキルである。他の実施形態において、アルコキシアルキルは $C_1\sim_3$ アルコキシ- $C_1\sim_3$ アルキルである。「アルコキシアルキル」基は、本明細書において開示される1個又は複数の置換基で場合によって、独立して置換されていてもよい。

10

【0039】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル、又は「ハロアルコキシ」は、場合によっては1個又は複数のハロゲン原子で置換されている、アルキル、アルケニル又はアルコキシを指す。一部の実施形態において、ハロアルキルはハロ $C_1\sim_6$ アルキルである。他の実施形態において、ハロアルキルはハロ $C_1\sim_3$ アルキルである。一部の実施形態において、ハロアルキルオキシ又はハロアルコキシは、ハロ $C_1\sim_6$ アルキルオキシ又はハロ $C_1\sim_6$ アルコキシである。一部の実施形態において、ハロアルキルオキシ又はハロアルコキシは、ハロ $C_1\sim_3$ アルキルオキシ又はハロ $C_1\sim_3$ アルコキシである。この種の基の幾つかの非限定的な例は、トリフルオロメチル、2-クロロビニル、2,2-ジフルオロエチル及びトリフルオロメトキシ等を含む。そしてこの場合、場合によって、ハロアルキル、ハロアルケニル又はハロアルコキシのそれぞれは、本明細書において記載の1個又は複数の置換基で場合によって、独立して置換されていてもよい。

20

【0040】

用語「アルキルアミノ」は、「N-アルキルアミノ」及び「N,N-ジアルキルアミノ」を指し、この場合、アミノ基は、1個のアルキル基又は2個のアルキル基でそれぞれ独立して置換されている。一部の実施形態において、アルキルアミノは $C_1\sim_6$ アルキルアミノ基である。他の実施形態において、アルキルアミノは $C_1\sim_3$ アルキルアミノ基である。この種の基の幾つかの非限定的な例は、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ等を含む。また、この場合、アルキルアミノ基は、本明細書において記載の1個又は複数の置換基で場合によって置換されている。

30

【0041】

用語「シクロアルキル」又は「シクロアルカン」は、単環、二環又は三環式の環系として3から12個の炭素原子を有する1価又は多価の飽和環を指すが、芳香環は含まない。一部の実施形態において、シクロアルキル基は3から12個の炭素原子を含む。他の実施形態において、シクロアルキル基は3から8個の炭素原子を含む。更に他の実施形態において、シクロアルキル基は3から6個の炭素原子を含む。この種の基の幾つかの非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル等を含む。シクロアルキル基は、本明細書において開示される1個又は複数の置換基で場合によって置換されていてもよい。

40

【0042】

用語「シクロアルキルオキシ」は、酸素原子を介して分子の残りの部分と結合したシクロアルキル基を指し、シクロアルキルは本明細書において定義された通りである。

【0043】

用語「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基を介して分子の残りに結合したシクロアルキル基を指し、シクロアルキル及びアルキルは本明細書において定義された通りであ

50

る。

【0044】

用語「カルボシクリル」、「炭素環 (carbocycle) 」又は「炭素環 (carbocyclic ring) 」は、単環、二環又は三環式の炭化水素として3から12個の炭素原子を有する、1価又は多価、非芳香族、飽和若しくは部分的に不飽和の環を指す。カルボシクリル基は、スピロカルボシクリル基又は縮合カルボシクリル基を含む。適切なカルボシクリル基は、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルを含むがこれらに限定されない。一実施形態においてシクロアルキル基は3から8個の炭素原子を含む。他の実施形態において、シクロアルキル基は3から6個の炭素原子を含む。カルボシクリル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル等を更に含む。シクロアルキル基は、本明細書において開示される1個又は複数の置換基で場合によって、置換されていてもよい。

10

【0045】

本明細書において同義で使用される用語「複素環 (heterocycle) 」、「ヘテロシクリル」又は「複素環 (heterocyclic ring) 」は、少なくとも1個の環原子がヘテロ原子である3~12の環原子を含む、飽和又は部分的に不飽和の、単環、二環又は三環式の環を指すが、芳香環は含まない。特に断らなければ、ヘテロシクリルは炭素基又は窒素基であってもよい。ヘテロ原子は本明細書において記載の定義を有する。ヘテロシクリル基の幾つかの非限定的な例は、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、1,3-ジオキサニル、ジチオラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジチアニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-オキサ-5-アザシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イルを含む。-CH₂-基が-C(=O)-部分に置き換えられたヘテロシクリルの幾つかの非限定的な例は、2-オキソピロリジニル、オキソ-1,3-チアゾリジニル、2-ピペリジノニル、3,5-ジオキソピペリジニル、ピリミジンジオン-イル等を含む。環硫黄原子が酸化されたヘテロシクリルの幾つかの非限定的な例は、スルホラニル及び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルである。ヘテロシクリル基は、本明細書において開示される1個又は複数の置換基で場合によって、置換されていてもよい。

20

30

【0046】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル基を介して分子の残りの部分に結合したヘテロシクリル基を指し、この場合、ヘテロシクリル及びアルキルは本明細書において定義された通りである。

【0047】

用語「アリール」は、合計6から14の環員、又は6から12の環員又は6から10の環員を有する単環式、二環式、三環式の炭素環系を指し、この場合、系の少なくとも1つの環は、芳香族であり、系の各環は3から7の環員を含み、分子の残りの部分に対して1つの結合点又は複数の結合点を有する。用語「アリール」及び「芳香環」は、本明細書において同義で使用することができる。アリール環の例は、フェニル、ナフチル及びアントラセンを含んでもよい。アリール基は、本明細書において開示される1個又は複数の置換基で場合によって、独立して置換されていてもよい。

40

【0048】

用語、「アリールアルキル」又は「アラルキル」は、1個又は複数のアリール基で置換されているアルキル基を指し、ここで、アルキル基及びアリール基は、本明細書において

50

定義された通りである。アリーールアルキル基の幾つかの非限定的な例はフェニルメチル、フェニルエチルを含む。

【0049】

用語「ヘテロアリーール」は、合計5～12の環員、又は5～10の環員又は5～6の環員を有する単環式、二環式及び三環式の炭素環系を指し、この場合、系の少なくとも1つの環は芳香族であり、少なくとも1つの環員はヘテロ原子から選択され、系の各環は5～7の環員を含み、分子の残りの部分に対して1つの結合点又は複数の結合点を有する。用語「ヘテロアリーール」及び「ヘテロ芳香環」又は「ヘテロ芳香族化合物」は、本明細書において同義で使用することができる。ヘテロアリーール基は、本明細書において開示される1個又は複数の置換基で場合によって、置換されている。一実施形態において、5～10員ヘテロアリーールは、O、S及びNから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含み、Nは酸化されていてもよい。

10

【0050】

ヘテロアリーール基の幾つかの非限定的な例は、フラニル及びイミダゾリル (N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル等)、イソオキサゾリル、オキサゾリル (2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル等)、ピロリル (N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル等)、ピリジル、ピリミジニル (2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル等)、ピリダジニル、チアゾリル (2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル等)、テトラゾリル (5-テトラゾリル等)、トリアゾリル、チエニル (2-チエニル、3-チエニル等)、ピラゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、また以下の二環式: ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル (2-インドリル等)、プリニル及びキノリニル (2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル等)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、インドリニル、イソキノリニル (1-イソキノリニル、3-イソキノリニル又は4-イソキノリニル等)、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、又は[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジル等を含む。

20

【0051】

用語「アミノアルキル」は、1個又は複数のアミノ基で置換されているC₁～10直鎖状、又は分岐鎖状アルキル基を指す。一部の実施形態において、アミノアルキルは、1個又は複数のアミノ基で置換されているC₁～6アルキル基である。アミノアルキル基の幾つかの非限定的な例はアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、及びアミノヘキシルを含む。この場合、アミノアルキル基は、本明細書において開示される1個又は複数の置換基で場合によって置換されてもよい。

30

【0052】

用語「ヒドロキシアルキル」又は「ヒドロキシ置換アルキル」は、1個又は複数の水酸基で置換されているアルキル基を指し、この場合、アルキルは本明細書において定義された通りである。幾つかの非限定的な例はヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル等を含む。

40

【0053】

用語「ハロアリーール」は、1個又は複数のハロゲン原子で置換されているアリーール基を指し、この場合、ハロゲン及びアリーール基は本明細書において定義された通りである。基の幾つかの例は、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、トリフルオロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、トリクロロフェニル、プロモフェニル、トリプロモフェニル、ピプロモフェニル、フルオロクロロフェニル、フルオロプロモフェニル、クロロプロモフェニル等を含むがこれらに限定されない。ハロアリーール基は、本明細書において開示される1個又は複数の置換基で場合によって、置換されてもよい。

【0054】

50

用語「アルキレン」は、2個の水素原子の除去による、直鎖状又は分岐鎖状飽和炭化水素に由来する飽和2価炭化水素基を指す。別段の定めがない限り、アルキレン基は1~12個の炭素原子を含む。この場合、アルキレン基は、本明細書において記載の1個又は複数の置換基で場合によって置換されていてもよい。一部の実施形態において、アルキレン基は1~6個の炭素原子を含んでいる。他の実施形態において、アルキレン基は1~4個の炭素原子を含んでいる。更に他の実施形態において、アルキレン基は1~3個の炭素原子を含んでいる。なお他の実施形態において、アルキレン基は1~2個の炭素原子を含んでいる。この種の例は、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、イソプロピレン(-CH(CH₃)CH₂-)等を含む。

【0055】

更に、特に断らない限り、語句「各...は独立して」は、語句「...及び...のそれぞれは独立して」と同義で使用される。同じ記号によって表現される特定の選択肢が異なる基中で相互に独立していること、又は同じ記号によって表現される特定の選択肢が同じ基中で相互に独立していることは広く理解されなければならない。

【0056】

特に断らない限り、本明細書において描かれる構造は、構造の異性体形（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー及び幾何学的異性体）すべて、例えば各不斉中心のR及びSの配置、(Z)及び(E)の二重結合異性体、並びに(Z)及び(E)の配座異性体を含むことを意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体、並びに鏡像異性体、ジアステレオマー又は幾何異性体の混合物は、本明細書において開示される範囲内にある。

【0057】

特に断らない限り、本明細書において描かれる構造及び化合物はまた、すべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー及び幾何異性体（配座異性））形の構造、そのN-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝物、薬学的に許容される塩又はプロドラッグを含むことを意味する。したがって、単一の立体化学異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー異性体、幾何異性体、配座異性体、そのN-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝物、薬学的に許容される塩又は本化合物のプロドラッグは、本明細書において開示される範囲内にある。更に、特に断らない限り、本明細書において描かれる構造はまた、1種又は複数の同位体に富む原子の存在のみが異なる化合物を含むことを意味する。

【0058】

インビボ又はインビトロで式 (I) 又は式 (II) の化合物に伴う同様の活性を示す、本明細書において描かれる「代謝物」は、指定された化合物又はその薬学的に許容される塩、類似物又は派生物の、身体中での代謝によって得られる産生物である。化合物の代謝物は、当業界で公知の常用技法及び本明細書において記載のもの等の試験を使用して決定される活性を使用して特定することができる。この種の産生物は、例えば投与される化合物の、酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素切断等に起因し得る。したがって、本発明は、本明細書において開示される化合物を哺乳動物と十分な時間接触することにより得られる代謝物を含む、本明細書において開示される化合物の代謝物を含む。

【0059】

本明細書において一般に使用される立体化学の定義及び慣例は、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York、及びElieil, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本明細書において開示される化合物は、非対称又はキラル中心を含んでもよく、したがって相異なる立体異性の形が存在する。ジアステレオマー、鏡像体及びアトロプ異性体、並びにラセミ混合物等のその混合物を含むがこれらに限定されない、本明細書において開示される化合物の立体異性の形はすべて、本発明の部分を形成することが意図される。多くの有機化合物が光学活性形で存在する、すなわち、面偏光の面を回転させる能力を持っている。光学活性化合物について記述する際に、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心に関する分子の絶対配

10

20

30

40

50

置を表示するために使用される。接頭辞d及びl、又は (+) 及び (-) は化合物による面偏光の回転の符号を指定するために使用され、(-) 又はlで、化合物は左旋性であることを意味する。(+) 又はdを前に付けた化合物は右旋性である。所与の化学構造については、これらの立体異性体はそれらが互いの鏡像である以外は同一である。特定の立体異性体は鏡像体とも呼ばれてよく、この種の異性体の混合物はしばしば鏡像異性体混合物と呼ばれる。鏡像体の50:50混合物はラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応又はプロセス中で立体選択又は立体特異性が誘発しなくてもよい。用語「ラセミ混合物」又は「ラセミ体」は、光学活性が欠如した2つの鏡像異性体種の等モル混合物を指す。

【0060】

用語「互変異性体」又は「互変異性形」は、低いエネルギー障壁によって互換性がある、異なるエネルギーの構造異性体を指す。プロトン互変異性体(またプロトン性互変異性体としても公知である)の幾つかの非限定的な例は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化等のプロトンの移動を介する相互転換を含む。原子価互変異性体は、結合電子の幾つかの再編成による相互転換を含む。

【0061】

「薬学的に許容される塩」は、本明細書において開示される化合物の有機又は無機の塩を指す。薬学的に許容される塩は、当業界で周知である。例えばBergeらは、J. Pharmacol Sci, 1977, 66:1-19頁に薬学的に許容される塩について詳細に記述しており、それは参照により本明細書に組み込まれている。薬学的に許容される無毒な塩の幾つかの非限定的な例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸等の無機酸を用いて、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及びマロン酸等の有機酸を用いて形成されたアミノ基の塩、又はイオン交換等の当業界で記録された他の方法の使用により得られる塩を含む。他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、リンゴ酸塩、2-ヒドロキシプロピオン酸塩、アルギン酸塩、アスコビル酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を含む。好適な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及び $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩を含む。本発明はまた、窒素を含む化合物のいずれかから形成される第四級アンモニウム塩も構想する。水又は油に溶解性又は分散性の生成物はこの種の四級化によって得ることができる。塩の形成のために使用される代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を含む。更に、薬学的に許容される塩は、適宜、ハライド、ヒドロキシド、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、 C_{1-8} スルホン酸塩又はアリースルホン酸塩等の対イオンを使用して形成された、無毒なアンモニウム、第四級アンモニウム及びアミン陽イオンを含む。

【0062】

用語「水和物」は溶媒分子が水である複合体を指す。

【0063】

用語「溶媒和物」は、1種又は複数の溶媒分子、及び本明細書において開示される化合物の会合物又は複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の幾つかの非限定的な例は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、酢酸及びエタノールアミンを含む。

【0064】

10

20

30

40

50

「エステル」は、ヒドロキシ基を有する式 (I) の化合物のインビボで加水分解可能なエステルを指し、例えば、ヒト又は動物の体内で加水分解されて親アルコールを生成する薬学的に許容されるエステルである。ヒドロキシのインビボで加水分解可能なエステルを形成する基の幾つかの非限定的な例は、リン酸塩、アセトキシメトキシ、2,2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシ、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、アルコキシカルボニル、ジアルキルカルバモイル、N-(ジアルキルアミノエチル)-N-アルキルカルバモイル等を含む。

【0065】

「N-オキシド」は、化合物がいくつかのアミン官能基を含んでいる場合に、酸化されてN-オキシドを形成する1個又は複数の窒素原子を指す。N-オキシドの具体的な例は、第三級アミン又は窒素含有複素環の窒素原子のN-オキシドである。N-オキシドは、酸化剤を用いる、過酸化水素又は過酸（例えばペルオキシカルボン酸）等の対応するアミンの処理によって形成することができる（参照、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4版、Wiley Interscience、ページ）。更に詳しくは、N-オキシドは、例えばジクロロメタン等の不活性溶媒中、アミン化合物をm-クロロペルオキシ安息香酸 (MCPBA) と反応させる、L.W.Deadyの手順 (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) によって作ることができる。

【0066】

用語「プロドラッグ」は、インビボで式 (I) の化合物に変換される化合物を指す。そのような変換は、例えば血液中のプロドラッグ形の加水分解又は血液中又は組織中の親形への酵素的変換によって影響を受けることがある。本明細書において開示される化合物のプロドラッグは、例えばエステルであってもよい。プロドラッグとして使用される幾つかの通常のエステルは、フェニルエステル、(C1~C24)脂肪酸エステル、アシルオキシメチルエステル、カーボネート、カルバメート及びアミノ酸エステルである。例えば、ヒドロキシ基を含む、本明細書において開示される化合物は、そのプロドラッグ形中のこの位置でアシル化することができる。他のプロドラッグ形は、親化合物上でヒドロキシ基のホスホン化 (phosphonation) に由来するそれらのリン酸エステル化合物等のホスファートをを含む。プロドラッグの徹底した議論は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautioら, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270頁、及びS. J. Heckerら, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345頁に提供され、そのすべてを、参照により本明細書にその全体を援用する。

【0067】

用語「保護基」又は「PG」は、その化合物上の他の官能基と反応させる際に特定の官能基を封鎖又は保護するために一般に使用される置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、化合物中のアミノ官能基を封鎖又は保護するアミノ基に結合した置換基である。適切なアミノ保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシ-カルボニル (BOC、Boc)、ベンジルオキシカルボニル (CBZ、Cbz)、9-フルオレニルメチレンオキシ-カルボニル (Fmoc) 等を含む。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能基を封鎖又は保護するヒドロキシ基の置換基を指す。適切な保護基は、メチル、メトキシメチル、アセチル及びシリル等を含む。「カルボキシ保護基」は、カルボキシ官能基を封鎖又は保護するカルボキシ基の置換基を指す。通常のカルボキシ保護基は、-CH₂CH₂SO₂Ph、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシ-メチル、2-(p-トルエンシルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)-エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、ニトロエチル等を含む。保護基及びそれらの使用の一般的な記述については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991、及びP. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005を参照されたい。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 8 】

用語「治療有効量」は、明示された効果を達成するのに十分な式(I)の化合物の量を指す。したがって、FXRが介在する症状の治療に使用される治療有効量の式(I)の化合物は、FXRが介在する症状の治療に十分な量である。

【 0 0 6 9 】

本明細書において使用される用語「脂質異常症」は、血液中の脂質及びリポタンパク質の異常、又は脂質及びリポタンパク質の水準の異常、並びにそのような異常が引き起こす、悪化させる、又は関連する疾患を指す(参照: Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29版、W.B.Saunders Publishing Company, New York, NY)。本明細書において使用される脂質異常症の定義に含まれる疾患状態は、高脂血症、高トリグリセリド血症、低血漿HDL、高血漿LDL、高血漿VLDL、肝臓胆汁鬱滞及び高コレステロール血症を含む。

10

【 0 0 7 0 】

本明細書において使用される用語「脂質異常症に関連する障害」は、アテローム硬化症、血栓症、冠動脈疾患、脳卒中及び高血圧症を含むがこれらに限定されない。脂質異常症に関連する疾患はまた、肥満、糖尿病、インスリン抵抗性及びそれらの合併症等の代謝性疾患を含む。本明細書において使用される用語「胆汁鬱滞」は、肝臓からの胆汁の流れが肝臓内で(すなわち肝内で)、肝臓外で(すなわち肝外で)妨害されるあらゆる疾患を指す。

【 0 0 7 1 】

本明細書において使用される用語「肝臓線維症」は、何らかの理由による肝臓線維症を含み、B型肝炎及びC型肝炎によって引き起こされる肝臓線維症等のウイルス誘発性肝臓線維症; アルコール(アルコール性肝臓疾患)、医薬品化合物、酸化ストレス、がん放射線療法又は工業用化学薬品との接触による肝臓線維症; 及び疾患によって引き起こされた肝臓線維症、例えば原発性胆汁性肝硬変症、脂肪肝、肥満、非アルコール性脂肪性肝炎、嚢胞性線維症、血色素沈着症及び自己免疫性肝炎等を含むがこれらに限定されない。

20

【 0 0 7 2 】

本明細書において使用される用語「非アルコール性脂肪肝(NAFLD)」は、インスリン抵抗性に関連した代謝性疾患を指し、単純な脂肪肝(SFL)、非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)、脂肪肝線維症及び硬変を含む。

【 0 0 7 3 】

本明細書において使用される「FXRレギュレーター」は、FXRに直接結合し、FXRアゴニスト、FXR部分アゴニスト及びFXRアンタゴニストを含むFXR活性を調節する物質を指す。

30

【 0 0 7 4 】

本明細書において使用されるFXRアゴニストは、FXRに直接結合し、FXR活性を上方調節する物質を指す。

【 0 0 7 5 】

用語「a」、「an」、「the」及び本発明の文脈中(特に特許請求の範囲の文脈中)で使用される同様の用語は、本明細書において特に断らなければ、又は文脈と明白に矛盾するのでない限り、単数と複数の両方を包含すると解釈されるべきである。

【 0 0 7 6 】

本発明の化合物の説明

本発明は、FXR(又はNR1H4受容体)に結合し、FXR(又はNR1H4受容体)のレギュレーターとして働く化合物又はその医薬組成物を提供する。本発明は更に、化合物をFXR核受容体と組み合わせることによって障害又は疾患を治療するための医薬の製造における化合物又はその組成物の使用に関する。本発明は更に、化合物の合成方法について記述する。本発明の化合物は、改善された生理活性及び薬物動態学的性質の利点を示す。

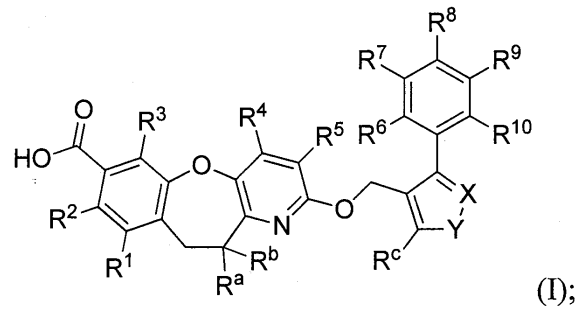
40

【 0 0 7 7 】

一態様において、式(I)

50

【化3】



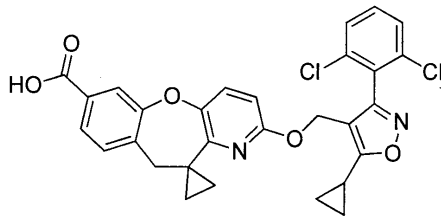
10

[式中、X、Y、R^a、R^b、R^c、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、本明細書において定義された通りである]

を有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ（但し、式 (I) の化合物が、

【化4】

20



ではないことを条件とする) が、本明細書において提供される。

30

【0078】

一部の実施形態において、XはN又はCHである。

【0079】

一部の実施形態において、YはO、S又はNHである。

【0080】

一部の実施形態において、R^a及びR^bはそれぞれ、独立してC₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル若しくはC₁~6アルコキシ-C₁~6アルキル-であり、又はR^aとR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃~8シクロアルカン若しくは3~8員複素環を形成する。

【0081】

他の実施形態において、R^a及びR^bはそれぞれ、独立してC₁~3アルキル、C₁~3ハロアルキル、C₁~3アルコキシ、C₁~3ヒドロキシアルキル若しくはC₁~3アルコキシ-C₁~3アルキル-であり、又はR^aとR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃~6シクロアルカン若しくは3~6員複素環を形成する。

40

【0082】

更に他の実施形態において、R^a及びR^bはそれぞれ、独立してメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル若しくは2-n-プロポキシエチルであり、又はR^aとR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロ

50

パン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、オキサシクロプロパン、トリメチレンオキシド若しくはアゼチジンを形成する。

【0083】

一部の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 はそれぞれ、独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ハロアルコキシ又は C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルである。

【0084】

他の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 はそれぞれ独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{1-3} ハロアルコキシ又は C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキルである。

10

【0085】

更に他の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 はそれぞれ独立してH、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、アミノメチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、1,2-ジフルオロエトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル又は2-*n*-プロポキシエチルである。

20

【0086】

一部の実施形態において、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} はそれぞれ、独立してH、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ハロアルコキシ又は C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキルである。

【0087】

他の実施形態において、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} はそれぞれ独立してH、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{1-3} ハロアルコキシ又は C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである。

30

【0088】

更に他の実施形態において、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} はそれぞれ独立して、H、重水素、F、Cl、Br、I、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、アミノメチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、1,2-ジフルオロエトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2-*n*-プロポキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

40

【0089】

一部の実施形態において、 R^c は、 C_{1-4} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである。

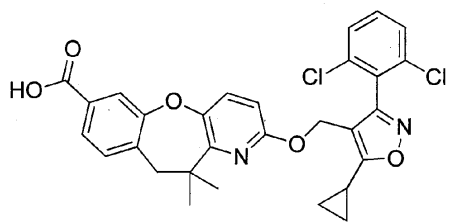
【0090】

他の態様において、以下の構造の1つを有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、水和物、代謝物、エステル、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが本明細書において提供されるが、これらの化合物に限定されるものではない。

【0091】

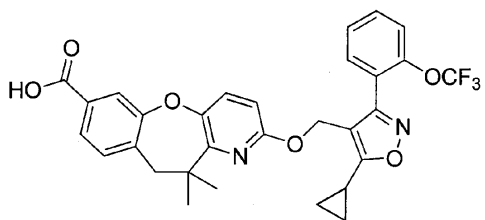
50

【化 5】

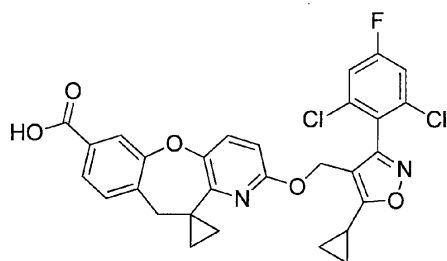


(1),

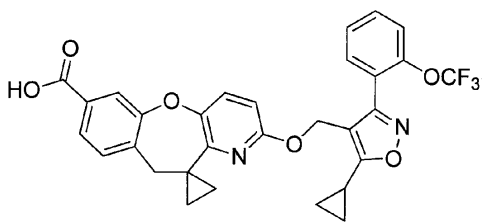
10



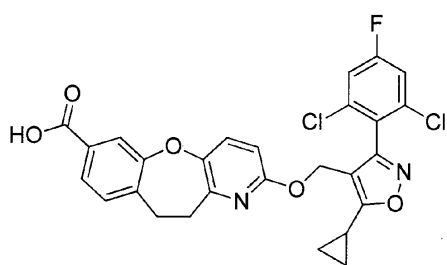
(2),



(3),

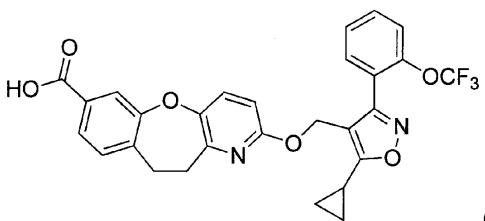


(4),



(5),

20



(6),

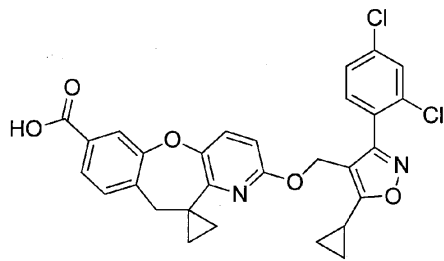
30

【 0 0 9 2 】

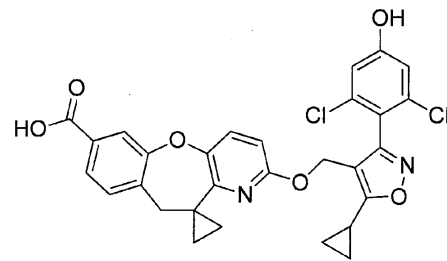
40

50

【化6】

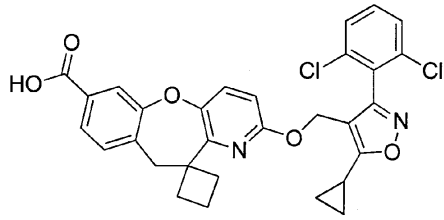


(8),



(9) 又は

10



(10)

【0093】

20

一態様において、式 (I) の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ、及び、薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、補助剤、ピヒクル又はその組合せを含む医薬組成物が本明細書において提供される。

【0094】

一態様において、FXRが介在する障害又は疾患を予防、処置、治療又は軽減するための医薬の製造における、式 (I) の化合物又はその医薬組成物の使用が本明細書において提供される。

【0095】

一部の実施形態において、FXRが介在する疾患は、心血管疾患、脂質異常症と関係する疾患、肥満、メタボリック症候群、過増殖性疾患、線維症、炎症性疾患又は肝臓及び胆嚢と関係する疾患である。

30

【0096】

一部の実施形態において、心血管疾患は、アテローム硬化症、急性心筋梗塞、静脈閉塞性疾患、門脈圧亢進症、肺高血圧症、心不全、末梢動脈閉塞性疾患 (PAOD)、性機能不全、脳卒中又は血栓症を含む。

【0097】

一部の実施形態において、肥満及びメタボリック症候群は、インスリン抵抗性、高血糖、高インスリン血症、血液中の脂肪酸又はグリセリン濃度の上昇、高脂血症、肥満、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、X症候群、糖尿病合併症、アテローム硬化症、高血圧症、急性貧血、好中球減少、脂質異常症、II型糖尿病、糖尿病性ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、脂質異常症又は糖尿病の合併症及び異常に高いボディ・マス・インデックスを含む。

40

【0098】

一部の実施形態において、過増殖性疾患は、肝細胞癌、大腸腺腫、ポリポージス、結腸腺癌、乳がん、膜質腺癌、Bartlett食道がん、及び胃腸又は肝新生物の他の形を含む。

【0099】

一部の実施形態において、線維症、炎症性疾患、及び肝臓及び胆嚢と関係する疾患は、非アルコール性脂肪肝 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、胆汁鬱滞、肝線維症、原発性胆汁性肝硬変症 (PBC)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、進行性家族性肝内胆汁

50

鬱滞 (PFIC)、嚢胞性線維症、薬物誘発性胆管損傷、肝硬変、B型肝炎、皮脂腺疾患、アルコール誘発性肝硬変、胆道閉塞、胆石症、大腸炎、新生児黄変症、リボフラビアの妨害又は小腸細菌性異常増殖を含む。

【0100】

一態様において、患者のFXRが介在する疾患を予防、処置、治療又は軽減する際に使用するための化合物又は本発明の医薬組成物が、本明細書において提供される。

【0101】

一態様において、本発明は、患者の組織又は器官の線維症疾患を予防、処置、治療又は軽減する方法であって、FXRが介在する疾患を患う患者に対し治療有効量の本発明の化合物又は医薬組成物を投与する工程を含む、方法に関する。

10

【0102】

本発明は、患者のFXRが介在する疾患を予防、処置、治療又は軽減する方法であって、治療有効量の薬学的に許容される有効な量の化合物を患者に投与する工程を含む、方法に関する。

【0103】

他の態様において、式 (I) の化合物を調製、分離又は精製する方法が本明細書において提供される。

【0104】

<本発明の化合物の医薬組成物、製剤、投与並びに化合物及び医薬組成物の使用>

他の態様において、本明細書において開示される医薬組成物の特徴は、医薬組成物が、式 (I) を有する化合物、本発明において列挙される化合物、又は実施例1～14の任意の化合物、及び薬学的に許容される担体、賦形剤、又は補助剤を含むことである。本発明の組成物中の化合物の量は、FXRが介在する疾患を効果的に、検出可能な程度に治療又は軽減することができる。

20

【0105】

また、本明細書において開示されるある種の化合物は、治療のために遊離形で、又は適宜、薬学的に許容されるその誘導体として存在しうることが理解されよう。薬学的に許容される誘導体の幾つかの非限定的な例は、薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩又は必要とする患者に投与した後、直接的又は間接的に本明細書に別途記載される化合物、又はその代謝物若しくは残留物を提供することができる、他の任意の付加物又は誘導体を含む。

30

【0106】

上に記載したように、本明細書において開示される薬学的に許容される組成物は更に、薬学的に許容される担体、補助剤又はビヒクルを含み、本明細書において使用される場合、所望の特定の剤形に適するようありとあらゆる溶媒、希釈剤、又は他の液状ビヒクル、分散助剤又は懸濁助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤又は乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤等を含む。以下のものに記載されているとおりである: Troyら, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21版, 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia、及びSwarbrickら, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. 1988-1999頁, Marcel Dekker, New York、その両方は、参照により本明細書にその全体を援用し、薬学的に許容される組成物を製剤化するのに使用される様々な担体及びその調製のための公知の方法を開示している。望ましくなく生じる生物学的作用、又はそうでなければ、薬学的に許容される組成物の他の成分との相互作用で出現する不具合等の、任意の通常の担体媒体が本明細書において開示される化合物と両立困難な範囲に加えて、その使用は本発明の範囲内であることが意図されている。

40

【0107】

本発明の化合物は、通常の製薬の配合方法に従って薬学的担体と緊密に混合して活性成分として組み合わせることができる。担体は、投与に所望される製剤、例えば、経口又は非経口（静脈内を含む）の形に応じて種々様々の形をとることができる。経口投薬形態のための組成物を調製する際、例えば懸濁剤、エリキシル剤及び溶液等の経口の液状製剤の場

50

合には、例えば水、グリコール、油、アルコール、芳香剤、防腐剤、着色剤等；又は例えば散剤、硬及び軟カプセル剤並びに錠剤等の経口固形製剤の場合には、でんぷん、糖、結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等の担体を任意の通常の薬学的媒体を使用することができるが、中実の経口用製剤が液状製剤より好ましい。

【0108】

投与の容易さから、錠剤及びカプセル剤が最も有利な経口単位剤形を表し、その場合には固体の薬学的担体が確実に使用される。所望の場合、錠剤は標準的な水性又は非水性の方法によって被覆されてもよい。そのような組成物及び製剤は、少なくとも0.1パーセントの活性化合物を含むべきである。これらの組成物中の活性化合物の百分率は当然変動してよく、好都合には、約2パーセント～約60パーセントの質量単位の間であってもよい。

10

【0109】

錠剤、丸剤、カプセル剤等はまた、トラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチ又はゼラチン等の結合剤；リン酸二カルシウム等の賦形剤；コーンスターチ、バレイショデンプン、アルギン酸等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤；及びスクロース、ラクトース又はサッカリン等の甘味剤を含んでいてもよい。単位剤形がカプセル剤である場合、それは、上記のタイプの材料に加えて、脂肪油等の液体の担体を含んでいてもよい。

【0110】

様々な他の材料が、コーティングとして、又は投与量単位の物理的形態を変更するために存在してもよい。例えば、錠剤は、シエラック、糖又は両方を用いて被覆することができる。シロップ剤又はエリキシルは、活性成分に加えて、甘味剤としてのスクロース、防腐剤としてのメチル及びプロピルパラベン、染料及びチェリー又はオレンジの風味等の芳香剤を含んでいてもよい。

20

【0111】

眼科の製剤、眼軟膏剤、散剤、液剤等も、本発明の範囲内として意図されている。

【0112】

本発明の化合物はまた、非経口的に投与されてもよい。これらの活性化合物の液剤又は懸濁剤は、ヒドロキシ-プロピルセルロース等の界面活性剤と適切に混じり合った水の中で調製することができる。分散剤はまた、グリセリン、液体のポリエチレングリコール及びその混合物の中で、及び油中で調製することができる。通常の貯蔵及び使用条件の下では、これらの製剤は、微生物の生長を防止するために防腐剤を含んでいる。

30

【0113】

注射可能な使用に適する薬学的形態は、無菌注射用溶液又は分散液の即時調製のための、無菌水性液剤又は分散剤及び無菌散剤を含む。すべての場合に、形態は無菌でなければならないし、容易な注射針通過性が存在する程度まで流動性でなければならない。それは製造及び貯蔵条件の下で安定でなければならないし、バクテリア及び菌類等の微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、溶媒、又は例えば水、エタノール、多価アルコール（例えばグリセリン、プロピレングリコール及び液体のポリエチレングリ

40

【0114】

任意の適切な投与経路が、哺乳動物、特にヒトに、有効用量の本発明の化合物を供給するのに使用されてもよい。例えば、経口、直腸用、局所用、非経口の目、肺、鼻用等が使用されてもよい。剤形としては、錠剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤等を含む。好ましくは、本発明の化合物は経口で投与される。

【0115】

治療上有効な投与量の化合物、医薬組成物又はその組合せは、治療されている対象の種類、体重、年齢及び個々の症状、障害又は疾患又はその重症度に依存する。通常の技術の内

50

科医、臨床医又は獣医は、障害又は疾患の進行を予防、治療又は防止するのに必要な活性成分にそれぞれの有効量を容易に求めることができる。

【0116】

本発明の化合物の適応症である、FXRが介在する症状を治療又は予防する際に、本発明の化合物を、動物の体重1キログラムあたり約0.01ミリグラムから約100ミリグラムを、1日投与量として、優先的には1日の単回用量として、又は1日に2から6回の分割用量として、又は持続放出形態において投与する場合、一般に満足いく結果が得られる。ほとんどの大きな哺乳動物については、1日投与量の総量は、約0.01ミリグラムから約1000ミリグラムであり、好ましくは約0.1ミリグラムから約50ミリグラムである。70 kgの成人の場合、1日用量の総量は一般に、約0.07ミリグラムから約350ミリグラムである。この投薬計画は最適な治療応答が得られるように調節されてもよい。

10

【0117】

本化合物、その組成物又は薬学的に許容される塩又は水和物は、FXRが介在する疾患を患う患者を予防、処置、治療又は軽減するために、特に、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)、肥満、高トリグリセリド血症、アテローム硬化症、慢性肝内胆汁鬱滞、原発性胆汁性肝硬変症 (PBC)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、進行性家族性肝内胆汁鬱滞 (PFIC)、薬物誘発性胆管損傷、胆石、肝硬変、B型肝炎、皮脂腺疾患、アルコール誘発性肝硬変、嚢胞性線維症、胆道閉塞、胆石症、肝臓線維症、脂質異常症、アテローム硬化症、II型糖尿病、糖尿病性ネフロパシー、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、末梢動脈閉塞性疾患 (PAOD)、大腸炎、新生児黄変症、リボフラビアの妨害、静脈閉塞性疾患、門脈圧亢進症、代謝症候群、急性心筋梗塞、急性脳卒中、血栓症、高コレステロール血症、小腸細菌性異常増殖、勃起不全、胃腸管の腫瘍及び肝臓の腫瘍を効果的に治療するために使用することができる。

20

【0118】

<一般的な合成手順>

一般に、本明細書において開示される化合物は、本明細書に記載の方法によって調製することができる。置換基は、更に注記した場合を除き、式 (I) と同じように定義される。以下の非限定的なスキーム及び例が、更に本発明を例示するために提示される。

【0119】

記載した化学反応は、本明細書に開示される他の幾つかの化合物を調製するために容易に適応させることができ、本明細書において開示される化合物を調製するための代替法が、本明細書に開示される範囲内であると見なされることは、当業者に理解されるであろう。例えば、例示されていない、本発明による化合物を合成することは、当業者にとっては自明な改変によって、例えば、干渉する基を適切に保護することによって、記載されるもの以外の当技術分野において公知の他の適切な試薬を用いることによって、又は反応条件に決まりきった改変を行うことによって上手く行うことができる。あるいは、本明細書に開示されているか又は当技術分野で公知の他の反応は、本明細書に開示されている他の化合物を調製するために適用できることが認められよう。

30

【0120】

以下に記載した例において、特に断らなければ、温度はすべて摂氏度で述べられる。試薬はAldrich Chemical Company社、Arco Chemical Company社、及びAlfa Chemical Company社等の販売会社から購入し、別途示されていない限り、さらなる精製を行うことなく用いた。通常の溶媒は、Shantou XiLong Chemical Factory社、Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd.社、Guangzhou Reagent Chemical Factory社、Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd.社、Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd.社及びQingdao Ocean Chemical Factory社等の販売会社から購入した。

40

【0121】

無水のTHF、ジオキサン、トルエン、及びエーテルは、その溶媒をナトリウムと共に還流することによって得られた。無水 CH_2Cl_2 及び CHCl_3 は、溶媒を CaH_2 と共に還流することによって得られた。EtOAc、PE、ヘキサン、DMAC、及びDMFは使用前に無水 Na_2SO_4

50

で処理した。

【 0 1 2 2 】

以下に述べられる反応は、一般に、窒素若しくはアルゴンの陽圧下、又は乾燥管にて（別段の記載がない限り）、無水溶媒中で行い、反応フラスコには一般に、シリンジによって反応原料及び試薬を導入するために、ゴムのセプタムを取り付けた。ガラス器具をオープン乾燥及び/又は加熱乾燥した。

【 0 1 2 3 】

カラムクロマトグラフィーはシリカゲルカラムを用いて行った。シリカゲル（300-400メッシュ）はQingdao Ocean Chemical Factory社から購入した。1H NMRスペクトルはBruker 400MHz又は600MHzのスペクトロメーターを用い、溶媒としてCDCl₃、d₆-DMSO、CD₃OD又はd₆-アセトンを使用し、参照標準としてTMS（0 ppm）又はクロロホルム（7.25 ppm）を用いて記録した（ppmで報告した）。ピーク多重度を報告する場合、以下の短縮形を使用する：s（シングレット）、d（ダブルット）、t（トリプレット）、m（マルチプレット）、br（ブロード）、dd（ダブルットのダブルット）、q（カルテット）、dt（トリプレットのダブルット）、tt（トリプレットのトリプレット）、dddd（ダブルットのダブルットのダブルットのダブルット）、qd（ダブルットのカルテット）、ddd（ダブルットのダブルットのダブルット）、td（ダブルットのトリプレット）、dq（カルテットのダブルット）、ddt（トリプレットのダブルットのダブルットのダブルット）、tdd（ダブルットのダブルットのトリプレットのダブルット）、dtd（ダブルットのトリプレットのダブルットのダブルット）。カップリング定数は、記載する場合、Hertz (Hz) にて報告した。

【 0 1 2 4 】

低分解能マススペクトル（MS）データは、G1312Aバイナリーポンプ及びG1316A TCCを備えたAgilent 6320シリーズLC-MSスペクトロメーターによって測定した（カラムは30 で稼働した。）。G1329Aオートサンプラー及びG1315B DAD検出器を解析に用い、ESI源をLC-MSスペクトロメーターにおいて用いた。

【 0 1 2 5 】

低分解能マススペクトル（MS）データは、G1311Aクウォータナリーポンプ及びG1316A TCCを備えたAgilent 6120シリーズLC-MSスペクトロメーターによって測定した（カラムは30 で稼働した。）。G1329Aオートサンプラー及びG1315D DAD検出器を解析に用い、ESI源をLC-MSスペクトロメーターにおいて用いた。

【 0 1 2 6 】

いずれのLC-MSスペクトロメーターにも、Agilent Zorbax SB-C18、2.1×30 mm、5 μmカラムを装備した。注入量は、サンプルの濃度によって決定した。流速は0.6 mL/分であった。HPLCピークをUV可視波長210 nm及び254 nmで記録した。移動相は0.1 %ギ酸を含むアセトニトリル(A相)及び0.1 %ギ酸を含む超純水 (B相) であった。勾配溶出条件を表 1 に示した。

【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1：低分解能質量スペクトル分析における移動相の勾配溶離条件

時間 (分)	A (CH ₃ CN, 0.1% HCOOH)	B (H ₂ O, 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

10

【0128】

化合物の純度は、Agilent 1100シリーズ高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって210 nm及び254 nmにおいてUV検出を用いて評価した (Zorbax SB-C18、2.1 × 30 mm、4ミクロン、10分、流速0.6 mL/分、5から95 %の (0.1 %ギ酸を含むCH₃CN) / (0.1%ギ酸を含むH₂O))。カラムは40 で運転した。

20

【0129】

以下の短縮形を本明細書の全体にわたって使用する：

CDC1₃ クロロホルム-d
 DMF N,N-ジメチルホルムアミド
 DMSO ジメチルスルホキシド
 DMSO-d₆ ジメチルスルホキシド-d₆
 CD₃OD メチルアルコール-d₄
 MeOH メタノール
 THF テトラヒドロフラン
 DCM ジクロロメタン
 EA、EtOAc 酢酸エチル
 PE 石油エーテル
 Pd/C, Pd-C 活性炭担持パラジウム
 g グラム
 mg ミリグラム
 H₂O 水
 M 1リットル当たりモル数
 mol モル
 mmol ミリモル
 mL ミリリットル
 μL マイクロリットル
 MPa メガパスカル

30

【0130】

開示される本発明の化合物を調製するための典型的な合成の手順は、以下の合成スキームで示される。別段の定めがない限り、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、X、Y、R^a、R^b及びR^cは、本明細書において定義される通りである。

40

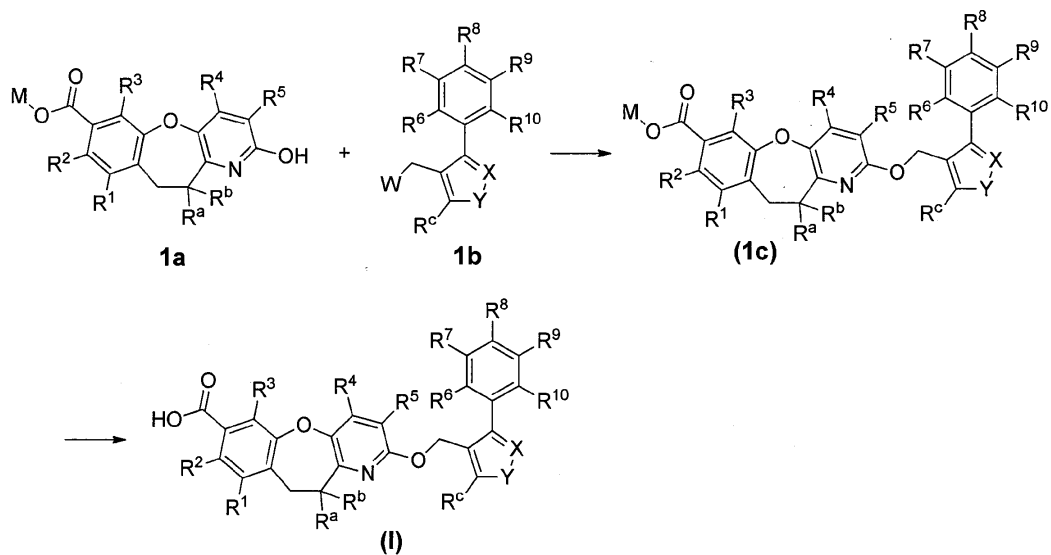
【0131】

<合成法>

50

【化7】

スキーム1



10

20

【0132】

Mはアルキルであり、Wは、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-メチルベンゼンスルホニルオキシ等を含むがこれらに限定されない脱離基である。

【0133】

化合物1a及び化合物1bは塩基の下で置換反応を受けて化合物(1c)を与えることができる。塩基は、リン酸カリウム等を含むがこれらに限定されない。反応は反応用の不活性溶媒中で行なわれる。溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド等を含むがこれらに限定されない。

【0134】

化合物1cの加水分解反応を行って式(I)を得ることができ、加水分解反応は「Protective Groups in Organic Synthesis」を参照して実施することができる。

【0135】

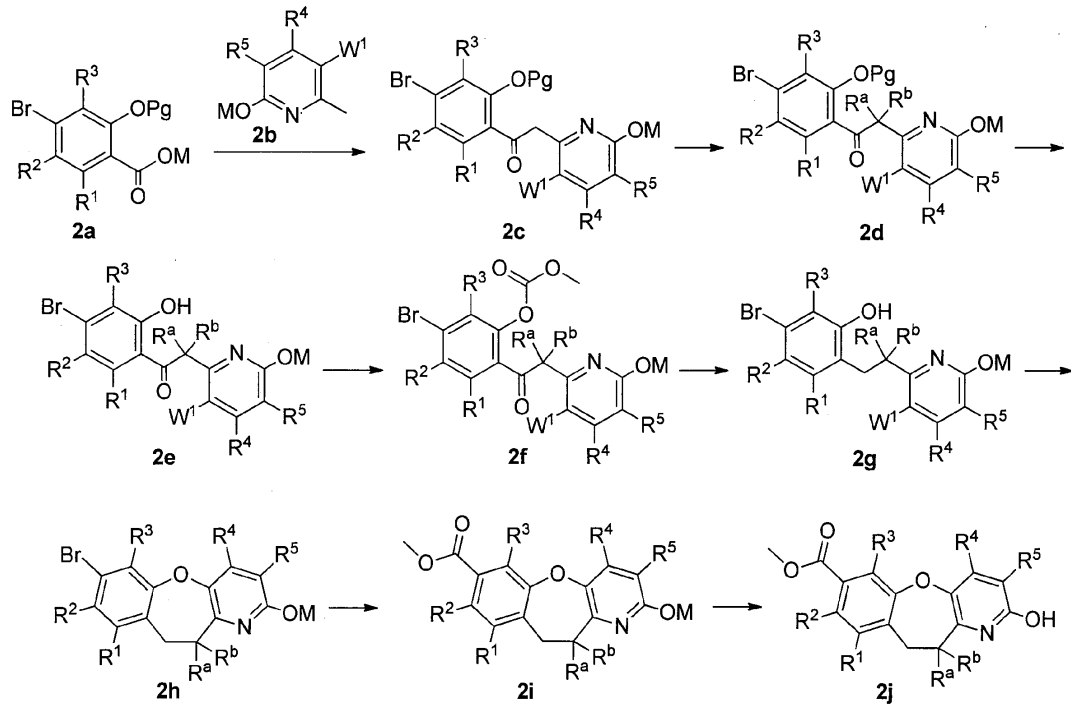
30

40

50

【化8】

スキーム2



【0136】

Mはアルキルであり、Pgは本明細書において記載の保護基であり、W¹は脱離基であり、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-メチルベンゼンスルホニルオキシ等を含むがこれらに限定されない。

30

【0137】

化合物2a及び化合物2bは塩基の下で反応を受けて化合物2cを与えることができる。塩基は、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミノ等を含むがこれらに限定されない。反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン等を含むがこれらに限定されない、反応に不活性な溶媒中で行なわれる。

【0138】

化合物2c及び八口アルカンは塩基の下で置換反応を受けて化合物2dを与えることができる。八口アルカンは、ヨードメタン、1,2-ジプロモメタンを含むがこれらに限定されない。塩基は、水酸化ナトリウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミノ等を含むがこれらに限定されない。反応は、好ましくは、トルエン、テトラヒドロフラン等を含むがこれらに限定されない、反応に不活性な溶媒中で行なわれる。

40

【0139】

化合物2eはヒドロキシ保護基の除去により化合物2dから得ることができ、ヒドロキシ保護基を除去する方法は「Protective Groups in Organic Synthesis」を参照することができる。

【0140】

化合物2e及びクロロギ酸メチルは塩基の下で反応を受けて活性エステル2fを与えることができ、活性エステル2fは、還元剤の下で化合物2gに転換することができる。塩基は、トリエチルアミン等を含むがこれらに限定されない。還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム等を含むがこれらに限定されない。反応は、テトラヒドロフラン等を含むがこれらに限定さ

50

れない、反応に不活性な溶媒中に行なわれる。

【0141】

化合物2hは、触媒及び配位子の下で、化合物2gからカップリング反応によって塩基の存在下で得ることができる。触媒は、ヨウ化第一銅等を含むがこれらに限定されない。配位子は、N,N-ジメチルグリシン等を含むがこれらに限定されない。塩基は、炭酸セシウム等を含むがこれらに限定されない。反応は、1,4-ジオキサン等を含むがこれらに限定されない、反応に不活性な溶媒中に行なわれる。

【0142】

化合物2hは、パラジウム触媒及び塩基の下で高圧の一酸化炭素ガス及びメタノールと反応して化合物2iを得ることができる。

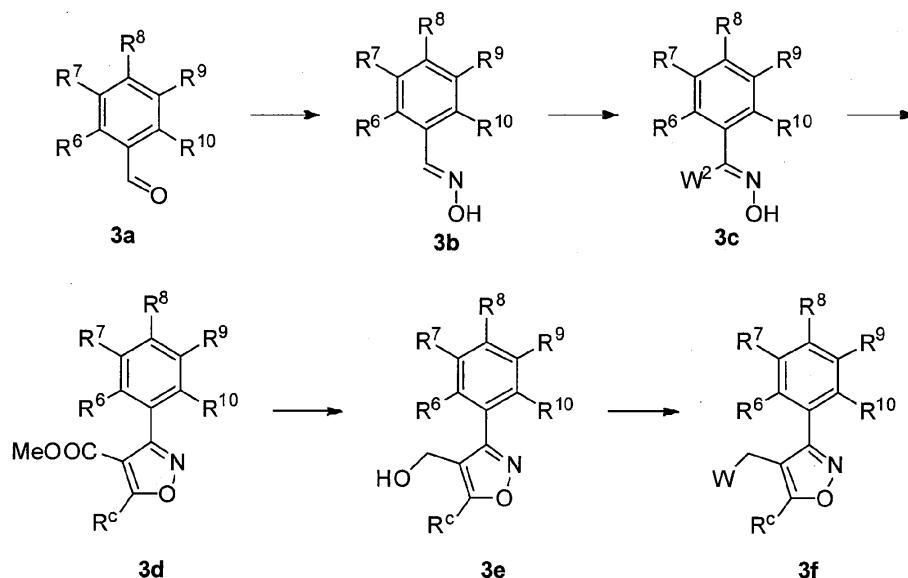
【0143】

化合物2jは、ヒドロキシ保護基の除去により化合物2iから得ることができ、ヒドロキシ保護基を除去する方法は「Protective Groups in Organic Synthesis」を参照することができる。

【0144】

【化9】

スキーム3



【0145】

W²はハロゲン原子を表す。Wは脱離基であり、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-メチルベンゼンスルホニルオキシ等を含むがこれらに限定されない。

【0146】

化合物3bは、縮合反応によって塩基の下で化合物3a及びヒドロキシルアミン塩酸塩から得ることができる。塩基は、水酸化ナトリウム等を含むがこれらに限定されない。反応は、エタノール等を含むがこれらに限定されない、反応に不活性な溶媒中に行なわれる。

【0147】

化合物3cは、ハロゲン化反応によって化合物3b及びハロゲン化試薬から得ることができる。ハロゲン化試薬は、N-クロロスクシンイミドを含むがこれらに限定されない。反応は、N,N-ジメチルホルムアミド等を含むがこれらに限定されない、反応に不活性な溶媒中に行なわれる。

【0148】

10

20

30

40

50

化合物3dは塩基の下で閉環反応によって化合物3c及び3-アルキル-3-オキソプロピオン酸メチルから得ることができる。塩基は、炭酸カリウム等を含むがこれらに限定されない。反応は、テトラヒドロフラン等を含むがこれらに限定されない、反応に不活性な溶媒中で行なわれる。

【0149】

化合物3eは、還元剤の下で還元反応によって化合物3dから得ることができる。還元剤は、水素化アルミニウムリチウム等を含むがこれらに限定されない。反応は、テトラヒドロフラン等を含むがこれらに限定されない、反応に不活性な溶媒中で行なわれる。

【0150】

化合物3fは、活性化試薬の下で反応によって化合物3eから得ることができる。活性化試薬は、塩化チオニル等を含むがこれらに限定されない。反応は、ジクロロメタン等を含むがこれらに限定されない、反応に不活性な溶媒中で行なわれる。

10

【0151】

本明細書において開示される以下の実施例は更に本発明について記述するために提示される。しかしながら、これらの実施例は本発明の範囲を限定するために使用されるべきでない。

【実施例】

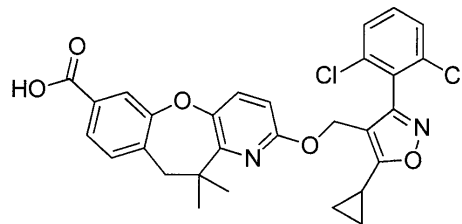
【0152】

<実施例1： 2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸 >

20

【0153】

【化10】



30

【0154】

ステップ1: 4-ブromo-2-(メトキシメトキシ)安息香酸メチル

4-ブromoサリチル酸メチル (10 g、43 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (11.0 mL、65 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶かし、溶液に、氷浴中でクロロメチルメチルエーテル (4.9 mL、65 mmol) を滴下により添加した。添加の後、混合物を終夜攪拌した。水 (200 mL) で反応を止め、結果として得られた混合物をジクロロメタン (150 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EtOAc(v/v)=20/1) によって精製して無色の油状物(10 g、84 %)として表題化合物を得た。

40

【0155】

ステップ2: 1-(4-ブromo-2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-(3-ブromo-6-メトキシピリジン-2-イル)エタノン

窒素下で、4-ブromo-2-(メトキシメトキシ)安息香酸メチル (11 g、40.0 mmol) 及び3-ブromo-6-メトキシ-2-メチル-ピリジン (8.08 g、40.0 mmol) を無水テトラヒドロフラン (100 mL) に溶かし、テトラヒドロフラン (40 mL、80 mmol、2.0 M) 中のナトリ

50

ウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液を氷浴中で滴下により添加し、添加の後に、室温に混合物を温め、3時間攪拌した。混合物を飽和水性塩化アンモニウム (50 mL) で反応を止めた。結果として得られた混合物を水 (100 mL) で希釈して、酢酸エチル (150 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=20/1) によって精製して黄色固形物 (11 g, 62 %) として表題化合物を得た。

【 0 1 5 6 】

ステップ3: 1-(4-プロモ-2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

10

窒素下で、テトラヒドロフラン (500 mL) にカリウムtert-ブトキシド (38.0 g, 339 mmol) を溶かし、次いで、1-(4-プロモ-2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)エタノン (30.0 g, 67.5 mmol) 及びヨードメタン (27.0 mL, 434 mmol) を室温で添加し、室温で混合物を終夜攪拌した。混合物を濾過し、濾液は濃縮し、飽和水性塩化アンモニウム (300 mL) で残渣を洗浄し、酢酸エチル (300 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して黄色の油状物 (30.0 g, 94 %) として表題化合物を得た。

【 0 1 5 7 】

ステップ4: 1-(4-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)-2-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

20

1-(4-プロモ-2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (30.0 g, 63.4 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶かし、塩酸 (6 M, 40 mL, 240 mmol) を添加し、添加の後、室温で8時間混合物を攪拌した。室温に反応混合物を冷却し、水 (30 mL) で希釈し、固体の炭酸カリウムでアルカリ性に調節し、結果として得られた混合物を酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=100/1) によって精製して無色の油状物 (18.0 g, 66 %) として表題化合物を得た。

【 0 1 5 8 】

30

MS (ESI, 陽イオン) m/z: 428.0[M+H]⁺。

【 0 1 5 9 】

ステップ5: 5-プロモ-2-(2-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオニル)フェニルメチルカーボネート

窒素下で、1-(4-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)-2-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (18.0 g, 42 mmol) を無水テトラヒドロフラン (500 mL) に溶かし、トリエチルアミン (9.0 mL, 64 mmol) 及びクロロギ酸メチル (4.0 mL, 52 mmol) を氷浴中で滴下により添加し、添加の後、氷浴で混合物を6時間攪拌した。混合物を濾過して淡黄色溶液 (20.0 g, 98 %) としてテトラヒドロフラン中の表題化合物を得、それ以上の精製をせず次のステップで使用した。

40

【 0 1 6 0 】

ステップ6: 5-プロモ-2-(2-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロピル)フェノール

水 (200 mL) に水素化ホウ素ナトリウム (6.2 g, 160 mmol) を溶かし、テトラヒドロフラン中の5-プロモ-2-(2-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオニル)フェニルメチルカーボネート (20 g, 41 mmol) の溶液を氷浴 (400 mL) 中で滴下により添加し、添加の後、氷浴中で混合物を終夜攪拌した。水 (100 mL) で混合物を希釈し、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=100/1) によって精製して黄色の油状物 (9

50

.0 g、53 %) として表題化合物を得た。

【0161】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 414.0[M+H]⁺。

【0162】

ステップ7: 7-ブromo-2-メトキシ-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン

窒素下で、ヨウ化第一銅 (250 mg、1.3 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (670 mg、6.5 mmol)、炭酸セシウム (7.77 g、23.4 mmol) 及び5-ブromo-2-(2-(3-ブromo-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロピル)フェノール (9.0 g、21.7 mmol) を1,4-ジオキササン (150 mL) に溶かし、混合物を温め、還流によって6時間攪拌した。室温に反応混合物を冷却し、濾過し、真空下で濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=100/1) によって精製して白色固形物 (2.5 g、35 %) として表題化合物を得た。

10

【0163】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 334.0[M+H]⁺。

【0164】

ステップ8: 2-メトキシ-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル

7-ブromo-2-メトキシ-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン (0.64 g、1.9 mmol)、トリエチルアミン (0.55 mL、3.8 mmol) 及び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) (140 mg、0.19 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、一酸化炭素 (3.0 MPa) 下のオートクレーブ中で2日間100 で溶液を攪拌した。室温に混合物を冷却し、真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=30/1) によって精製して無色の油状物 (200 mg、30 %) として表題化合物を得た。

20

【0165】

ステップ9: 2-ヒドロキシ-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル

2-メトキシ-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル (200 mg、0.64 mmol) 及びヨウ化カリウム (190 mg、1.3 mmol) をアセトニトリル (9 mL) に溶かし、室温でクロロトリメチルシラン (0.11 mL、1.3 mmol) を添加し、添加の後、85 に混合物を温めて、3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、飽和水性チオ硫酸ナトリウム (50 mL) で反応を止めた。結果として得られた混合物を酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=15/1、V/V) によって精製して黄色固形物 (190 mg、99 %) として表題化合物を得た。

30

【0166】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 300.1[M+H]⁺。

【0167】

ステップ10: 2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル

4-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール (290 mg、0.95 mmol)、2-ヒドロキシ-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル (190 mg、0.63 mmol) 及びリン酸カリウム (270 mg、1.27 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (9 mL) に溶かし、50 に混合物を温めて、4時間攪拌した。室温に反応混合物を冷却し、水 (10 mL) で希釈し、結果として得られた混合物を酢酸エチル (20 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシ

40

50

リカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=15/1) によって精製して白色固形物 (220 mg、61 %) として表題化合物を得た。

【0168】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 6.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.31 - 1.27 (m, 8H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

【0169】

ステップ11: 2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸

2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル (220 mg、0.40 mmol) をテトラヒドロフラン (12 mL) 及び水 (12 mL) の混合溶媒に溶かし、混合物に水酸化ナトリウム (160 mg、3.88 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を80 に温めて、6時間攪拌した。室温に反応混合物を冷却し、真空下で濃縮してほとんどの溶媒を除去した。水 (10 mL) で混合物を希釈し、塩酸 (2 M、5 mL) で酸性化し、結果として得られた混合物をEtOAc (20 mL×2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得て、粗生成物を磨碎 (メチルト-ブチルエーテル/石油エーテル(V/V)=20/1) して白色固形物 (110 mg、51 %) として表題化合物を得た。

【0170】

MS (ESI, 陽イオン) m/z: 551.2 [M+H]⁺;

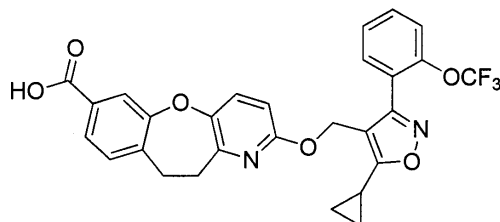
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 6.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.29 - 1.27 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

【0171】

<実施例2: 2-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸>

【0172】

【化11】



【0173】

ステップ1: 2-トリフルオロメトキシベンズアルドキシム

2-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (25.0 g、131.5 mmol) をメタノール (125 mL) に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (11.2 g、160.5 mmol) 及び水 (60 mL) 中の水酸化ナトリウム (6.42 g、161 mmol) の溶液を添加し、78 で混合物を終夜攪拌した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮してエタノールを除去し、水 (200 mL) で残渣を希釈し、酢酸エチル (200 mL) で抽出し、真空下で有機層を濃縮して白色固形物 (22 g、82 %) として表題化合物を得た。

【0174】

ステップ2: 2-トリフルオロメトキシ-N-ヒドロキシ-クロロベンズアルドキシム

N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 中のN-クロロスクシンイミド (18.6 g、139.4 mmol) の溶液を、2-トリフルオロメトキシベンズアルドキシム (22.0 g、107.2 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 中の溶液へ添加し、室温で混合物を終夜撹拌した。水 (1.2 L) で混合物を希釈し、酢酸エチル (300 mL) で抽出し、真空下で有機層を濃縮して黄色の油状物 (25 g、97 %) として表題化合物を得た。

【0175】

ステップ3: 5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸メチル

テトラヒドロフラン (100 mL) 中の炭酸カリウム (15 g、108.5 mmol) の混合物に、3-シクロプロピル-3-オキソプロピオン酸メチル (21 g、147.7 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中の溶液を氷浴中で添加し、30分間氷浴中で混合物を撹拌し、次いで、2-トリフルオロメトキシ-N-ヒドロキシ-クロロベンズアルドキシム (25 g、98.6 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 中の溶液を添加した。添加の後、77時間室温で混合物を撹拌した。真空下で反応混合物を濃縮し、水 (300 mL) で残渣を希釈し、結果として得られた混合物をEtOAc (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液は真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフ (PE/EtOAc(v/v)=200/1) によって精製して赤色の油状物 (32.2 g、100 %) として表題化合物を得た。

【0176】

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

窒素下で、テトラヒドロフラン (100 mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (4.97 g、131 mmol) の混合物を、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-カルボン酸メチル (39 g、119.2 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 中の溶液へゆっくり氷浴中で添加し、添加後、室温に混合物を温めて、50時間室温で撹拌した。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムで反応を止め、水 (300 mL) で希釈し、次いで、濃塩酸 (5 mL) を添加し、結果として得られた混合物をEtOAc (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。真空下で濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=30/1) によって精製して明るい赤色の油状物 (1.54 g、4.3 %) として表題化合物を得た。

【0177】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (m, 2H), 1.13 - 1.09 (m, 2H).

【0178】

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

ジクロロメタン (10 mL) にベンゾトリアゾール (920 mg、7.72 mmol) を溶かし、溶液に氷浴中窒素下で塩化チオニル (0.56 mL、7.72 mmol) を滴下により添加し、添加後、室温に混合物を温めて、1.5時間撹拌した。上記の反応混合物を窒素下で(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 (1.54 g、5.15 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液へ滴下により添加し、結果として得られた混合物を終夜撹拌した。水 (100 mL) で反応混合物を希釈し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。真空内で濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=50/1) によって精製して赤色の油状物 (900 mg、55 %) として表題化合物を得た。

【0179】

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 2H).

【0180】

ステップ6: 2-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル

4-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール (500 mg、1.6 mmol)、2-ヒドロキシ-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル (555 mg、2.1 mmol) (調製方法は、国際公開第2016127924号パンフレットに記載の実施例3のステップ10を参照した。) 及びリン酸カリウム (1.0 g、4.7 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶かし、60 に混合物を温めて、7時間攪拌した。室温に反応混合物を冷却し、水 (200 mL) で希釈し、結果として得られた混合物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=30/1) によって精製して無色の油状物 (771 mg、89 %) として表題化合物を得た。

10

【0181】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 553.0 [M+H]⁺。

【0182】

ステップ7: 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)メトキシ)-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸

20

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)メトキシ)-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル (771 mg、1.4 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) 及びメタノール (15 mL) の混合溶媒に溶かして、混合物に、水酸化ナトリウム (334 mg、8.4 mmol) の水 (15 mL) 中の溶液を添加し、結果として得られた混合物を室温で12時間攪拌した。真空下で反応混合物を濃縮してほとんどの溶媒を除去した。水 (100 mL) で混合物を希釈し、塩酸 (2 M、8 mL) で酸性化し、EtOAc (20 mL × 2) で結果として得られた混合物を抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール(v/v)=200/1) で精製して白色固形物 (530 mg、70 %) として表題化合物を得た。

30

【0183】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 539.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 6.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 1.26 - 1.23 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 2H).

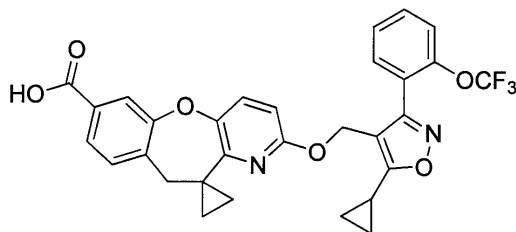
【0184】

<実施例3: 2-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸>

40

【0185】

【化 1 2】



10

【 0 1 8 6 】

ステップ1: (4-プロモ-2-(メトキシメトキシ)フェニル)(1-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)シクロプロピル)ケトン

窒素下で、1-(4-プロモ-2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)エタノン (2.0 g、4.5 mmol) をフェニル (60 mL) に溶かし、その混合物に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (0.15 g、0.45 mmol) 及び水酸化ナトリウム (6.24 g、156 mmol) の水 (6 mL) 中の溶液を添加し、次いで、混合物を室温で10分間撹拌した。反応混合物に、1,2-ジブromoエタン (1.0 mL、11.7 mmol) を滴下により添加し、添加後、室温で混合物を終夜撹拌した。水 (50 mL) で混合物を希釈し、酢酸エチル (60 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=30/1) によって精製して黄色の油状物 (1.9 g、90%) として表題化合物を得た。

20

【 0 1 8 7 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 2H).

【 0 1 8 8 】

ステップ2: (4-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)(1-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)シクロプロピル)ケトン

(4-プロモ-2-(メトキシメトキシ)フェニル)(1-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)シクロプロピル)ケトン (2.24 g、4.8 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶かし、塩酸 (6 M、8 mL、48 mmol) を添加し、添加後、50 に混合物を温め、3時間撹拌した。室温に反応混合物を冷却し、水 (20 mL) で希釈し、固体の炭酸カリウムでアルカリ性に調節し、結果として得られた混合物を酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=20/1) によって精製して黄色の油状物 (1.56 g、77%) として表題化合物を得た。

30

40

【 0 1 8 9 】

ステップ3: 5-プロモ-2-(1-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)シクロプロピルカルボニル)フェニルメチルカーボネート

窒素下で、(4-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)(1-(3-プロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)シクロプロピル)ケトン (1.56 g、3.7 mmol) を無水テトラヒドロフラン (40 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.77 mL、5.5 mmol) 及びクロロギ酸メチル (0.33 mL、4.2 mmol) を氷浴中で滴下により添加し、添加後、1.5時間氷浴で混合物を撹拌した。混合物を濾過して淡黄色溶液 (1.7 g、96%) としてテトラヒドロフラン中の表題化合物を得、それ以上の精製をせず次のステップで使用した。

【 0 1 9 0 】

50

ステップ4: 5-ブromo-2-((1-(3-ブromo-6-メトキシピリジン-2-イル)シクロプロピル)メチル)フェノール

水 (20 mL) に水素化ホウ素ナトリウム (0.552 g、14.6 mmol) を溶かし、5-ブromo-2-(1-(3-ブromo-6-メトキシピリジン-2-イル)シクロプロピルカルボニル)フェニルメチルカーボネート (1.7 g、3.7 mmol) のテトラヒドロフラン中の溶液を氷浴 (40 mL) 中で滴下により添加し、添加後、室温で混合物を終夜攪拌した。水 (100 mL) で混合物を希釈し、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=20/1) によって精製して黄色の油状物 (1.3 g、86 %) として表題化合物を得た。

10

【0191】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 411.9 [M+H]⁺。

【0192】

ステップ5: 7-ブromo-2-メトキシ-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]

窒素下で、ヨウ化第一銅 (28 mg、0.15 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (30 mg、0.30 mmol)、炭酸セシウム (470 mg、1.4 mmol) 及び5-ブromo-2-((1-(3-ブromo-6-メトキシピリジン-2-イル)シクロプロピル)メチル)フェノール (300 mg、0.70 mmol) を1,4-ジオキサン (20 mL) に溶かし、還流するまで混合物を温め、2.5時間攪拌した。室温に反応混合物を冷却し、濾過し、真空下で濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=20/1) によって精製して無色の油状物 (92 mg、40 %) として表題化合物を得た。

20

【0193】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 332.0 [M H]⁺。

【0194】

ステップ6: 2-メトキシ-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル

7-ブromo-2-メトキシ-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン] (0.44 g、1.3 mmol)、トリエチルアミン (0.4 mL、3.0 mmol) 及び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) (10 mg、0.015 mmol) をメタノール (30 mL) に溶かし、オートクレーブ中で一酸化炭素 (3.0 MPa) の下、溶液を100 で2日間攪拌した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=30/1) によって精製して白色固形物 (280 mg、68 %) として表題化合物を得た。

30

【0195】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 1.43 - 1.40 (m, 2H), 0.86 - 0.82 (m, 2H).

【0196】

ステップ7: 2-ヒドロキシ-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル

40

2-メトキシ-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル (280 mg、0.9 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (270 mg、1.8 mmol) をアセトニトリル (9 mL) に溶かし、室温でクロロトリメチルシラン (0.15 mL、1.7 mmol) を添加し、添加後、85 に混合物を温めて、3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、飽和水性チオ硫酸ナトリウム (50 mL) で反応を止めた。結果として得られた混合物を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=15/1、V/V) によって精製して黄色固形物 (230 mg、82 %) として表題化合物を得た。

50

【 0 1 9 7 】

ステップ8: 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)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル

4-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール (400 mg、1.26 mmol)、2-ヒドロキシ-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル (486 mg、1.64 mmol) 及びリン酸カリウム (800 mg、3.76 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶かし、60 に混合物を温め、7時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、結果として得られた混合物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=30/1) によって精製して無色の油状物 (616 mg、85 %) として表題化合物を得た。

10

【 0 1 9 8 】

MS (ESI, 陽イオン) m/z: 580.9 [M+H]⁺。

【 0 1 9 9 】

ステップ9: 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)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸

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)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル (616 mg、1.0 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) 及びメタノール (10 mL) の混合溶媒に溶かし、混合物に、水酸化ナトリウム (225 mg、6.4 mmol) の水 (10 mL) 中の溶液を添加し、結果として得られた混合物を室温で終夜攪拌した。真空下で反応混合物を濃縮してほとんどの溶媒を除去した。水 (10 mL) で混合物を希釈し、塩酸 (2 M、5 mL) で酸性化し、結果として得られた混合物をEtOAc (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1) によって精製して白色固形物 (600 mg、99 %) として表題化合物を得た。

20

30

【 0 2 0 0 】

MS (ESI, 陽イオン) m/z: 565.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.99 - 7.79 (m, 2H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.22 (m, 4H), 6.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 6H), 1.16 - 1.05 (m, 2H).

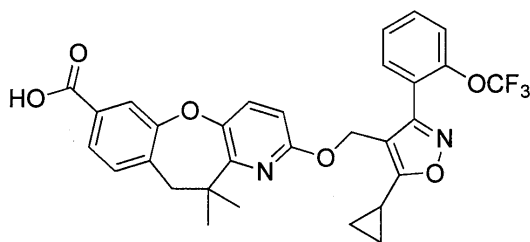
【 0 2 0 1 】

<実施例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)メトキシ)-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸>

【 0 2 0 2 】

40

【化 1 3】



10

【 0 2 0 3】

ステップ1: 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)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル

4-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール (290 mg、0.95 mmol)、2-ヒドロキシ-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル (300 mg、1.0 mmol) 及びリン酸カリウム (638 mg、3.0 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶かし、60 に混合物を温めて、6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (150 mL) で希釈し、結果として得られた混合物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=50/1) によって精製して無色の油状物 (580 mg、100 %) として表題化合物を得た。

20

【 0 2 0 4】

MS (ESI, 陽イオン) m/z: 580.9 [M+H]⁺。

【 0 2 0 5】

ステップ2: 2-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸

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)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-11,11-ジメチル-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル (580 mg、1.0 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) 及びメタノール (15 mL) の混合溶媒に溶かし、その混合物に、水酸化ナトリウム (119 mg、3.0 mmol) の水 (10 mL) 中の溶液を添加し、結果として得られた混合物を室温で終夜攪拌した。真空下で反応混合物を濃縮してほとんどの溶媒を除去した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、塩酸 (2 M、5 mL) で酸性化し、結果として得られた混合物をEtOAc (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール(v/v)=50/1) によって精製して白色固形物 (460 mg、81 %) として表題化合物を得た。

40

【 0 2 0 6】

MS (ESI, 陽イオン) m/z: 566.8 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 6.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.13 - 1.07 (m, 2H).

【 0 2 0 7】

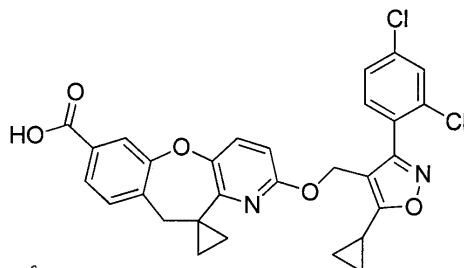
<実施例 5 : 2-((5-シクロプロピル-3-(2,4-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イ

50

ル)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸 >

【0208】

【化14】



10

【0209】

ステップ1: 2,4-ジクロロベンズアルドキシム

2,4-ジクロロベンズアルデヒド (10.0 g、57.1 mmol) をエタノール (80 mL) に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.8 g、70 mmol)、及び炭酸ナトリウム (3.33 g、31.4 mmol) の水 (30 mL) 中の溶液を添加し、その混合物を60 °Cで4時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮してエタノールを除去し、水 (600 mL) で残渣を希釈し、1時間撹拌し、吸引によって混合物を濾過し、濾過ケーキを乾燥して白色固形物 (10.5 g、96.3 %) として表題化合物を得た。

20

【0210】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 190.0 [M+H]⁺。

【0211】

ステップ2: 2,4-ジクロロ-N-ヒドロキシ-クロロベンズアルドキシム

N-クロロスクシンイミド (8.8 g、66.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の溶液を2,4-ジクロロベンズアルドキシム (10.5 g、55.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の溶液へ添加し、室温で混合物を終夜撹拌した。水 (0.3 L) で混合物を希釈し、酢酸エチル (150 mL) で抽出し、真空下で有機層を濃縮して淡黄色油状物 (12.4 g、100 %) として表題化合物を得た。

30

【0212】

ステップ3: 5-シクロプロピル-3-(2,4-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-カルボン酸メチル

2,4-ジクロロ-N-ヒドロキシ-クロロベンズアルドキシム (12.4 g、55.0 mmol) をトリエチルアミン (100 mL) に溶かし、その混合物に3-シクロプロピル-3-オキソプロピオン酸メチル (11.7 g、82.6 mmol) を室温で添加し、次いで、17時間混合物を撹拌した。真空下で反応混合物を濃縮し、水 (300 mL) で残渣を希釈し、結果として得られた混合物をEtOAc (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフ (PE/EtOAc(v/v)=50/1) によって精製して黄色固形物 (17.0 g、99 %) として表題化合物を得た。

40

【0213】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 314.2 [M+H]⁺。

【0214】

ステップ4: (5-シクロプロピル-3-(2,4-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メタノール

窒素下で、水素化アルミニウムリチウム (2.27 g、59.8 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 中の混合物を、5-シクロプロピル-3-(2,4-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-カルボン酸メチル (17.0 g、54.4 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 中の溶液へ

50

氷浴でゆっくり添加し、添加後、室温に混合物を温めて、9時間室温で撹拌した。飽和水性塩化アンモニウムで反応混合物をクエンチし、水 (150 mL) で希釈し、次いで、濃塩酸 (5 mL) を添加し、結果として得られた混合物をEtOAc (80 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。真空下で濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=30/1) によって精製して無色の油状物 (3.32 g、21.5 %) として表題化合物を得た。

【0215】

MS (ESI, 陽イオン) m/z: 284.0[M+H]⁺。

【0216】

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

10

ジクロロメタン (20 mL) にベンゾトリアゾール (2.1 g、18 mmol) を溶かし、その溶液に、氷浴で窒素下、塩化チオニル (1.28 mL、17.6 mmol) を滴下により添加し、添加後、混合物を室温に温め、1.5時間撹拌した。上記の反応混合物を(5-シクロプロピル-3-(2,4-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メタノール (3.34 g、11.8 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液へ窒素下で滴下により添加し、結果として得られた混合物を終夜撹拌した。水 (100 mL) で反応混合物を希釈し、ジクロロメタン (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し濾過した。真空内で濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=50/1) によって精製して無色の油状物 (1.5 g、42 %) として表題化合物を得た。

20

【0217】

ステップ6: 2-((5-シクロプロピル-3-(2,4-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル

4-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-3-(2,4-ジクロロフェニル)イソキサゾール (400 mg、1.3 mmol)、2-ヒドロキシ-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル (393 mg、1.3 mmol) 及びリン酸カリウム (0.84 g、3.9 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶かし、60 °Cに混合物を温め、7時間撹拌した。室温に反応混合物を冷却し、水 (100 mL) で希釈し、結果として得られた混合物を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=50/1) によって精製して無色の油状物 (600 mg、81 %) として表題化合物を得た。

30

【0218】

ステップ7: 2-((5-シクロプロピル-3-(2,4-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸

2-((5-シクロプロピル-3-(2,4-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル (600 mg、1.1 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) 及びメタノール (5 mL) の混合溶媒に溶かし、その混合物に水酸化ナトリウム (127 mg、3.2 mmol) の水 (5 mL) 中の溶液を添加し、結果として得られた混合液を室温で終夜撹拌した。真空下で反応混合物を濃縮してほとんどの溶媒を除去した。その混合物を水 (100 mL) で希釈し、塩酸 (2 M、5 mL) で酸性化し、結果として得られた混合物をEtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1) によって粗生成物を精製して白色固形物 (500 mg、85.5 %) として表題化合物を得た。

40

【0219】

MS (ESI, 陽イオン) m/z: 549.0 [M+H]⁺;

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.88 (dd, $J = 3.9, 2.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 6.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 4H), 1.17 - 1.06 (m, 2H), 0.88 - 0.77 (m, 2H).

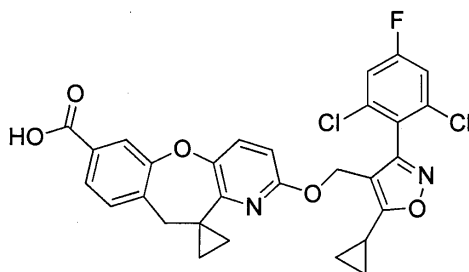
【0220】

<実施例6： 2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸>

【0221】

【化15】

10



20

【0222】

ステップ1: 2,6-ジクロロ-4-フルオロベンズアルドキシム

2,6-ジクロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (10.0 g、52.8 mmol) をエタノール (80 mL) に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.4 g、63 mmol)、及び炭酸ナトリウム (3.1 g、29 mmol) の水 (18 mL) 中の溶液を添加し、60 で混合物を4時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮してエタノールを除去し、水 (300 mL) で残渣を希釈し、1時間攪拌し、吸引によって混合物を濾過し、濾過ケーキを乾燥して白色固形物 (10.7 g、99.3 %) として表題化合物を得た。

【0223】

ステップ2: 2,6-ジクロロ-4-フルオロ-N-ヒドロキシ-クロロベンズアルドキシム

2,6-ジクロロ-4-フルオロベンズアルドキシム (10.8 g、52.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の溶液へN-クロロスクシンイミド (8.3 g、62.5 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の溶液を添加し、室温で混合物を終夜攪拌した。水 (0.5 L) で混合物を希釈し、酢酸エチル (150 mL) で抽出し、真空下で有機層を濃縮して無色の油状物 (12.6 g、100 %) として表題化合物を得た。

【0224】

ステップ3: 5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸メチル

2,6-ジクロロ-4-フルオロ-N-ヒドロキシ-クロロベンズアルドキシム (12.6 g、52.0 mmol) をトリエチルアミン (100 mL) に溶かし、その混合物に、3-シクロプロピル-3-オキソプロピオン酸メチル (11.1 g、78.1 mmol) を室温で添加し、次いで、17時間混合物を攪拌した。真空下で反応混合物を濃縮し、水 (500 mL) で残渣を希釈し、結果として得られた混合物をEtOAc (150 mL x 2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフ (PE/EtOAc(v/v) = 100/1) によって精製して黄色固形物 (11.0 g、64 %) として表題化合物を得た。

40

【0225】

MS (ESI、陽イオン) m/z : 331.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0226】

ステップ4: (5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール

50

ル-4-イル)メタノール

窒素下で、水素化アルミニウムリチウム (1.15 g、30.3 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 中の混合液を5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸メチル (5.0 g、15.2 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 中の溶液へ氷浴中でゆっくり添加し、添加後、室温に混合物を温め、室温で終夜撹拌した。飽和水性塩化アンモニウムで反応混合物をクエンチし、水 (150 mL) で希釈し、次いで、濃塩酸 (3 mL) を添加し、結果として得られた混合物をEtOAc (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。真空内で濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=30/1) によって精製して白色固形物 (4.1 g、90 %) として表題化合物を得た。

10

【0227】

ステップ5: 4-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール

ベンゾトリアゾール (2.4 g、20.4 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に溶かし、その溶液に、氷浴中、窒素下で塩化チオニル (1.48 mL、20.4 mmol) を滴下により添加し、添加後、混合物を室温に温め、1.5時間撹拌した。上記の反応混合物を窒素下で(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メタノール (4.1 g、13.6 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 中の溶液へ滴下により添加し、結果として得られた混合物を16時間撹拌した。水 (200 mL) で反応混合物を希釈し、ジクロロメタン (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。真空下で濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=100/1) によって精製して淡黄色油状物 (2.6 g、60 %) として表題化合物を得た。

20

【0228】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 321.8 [M+H]⁺。

【0229】

ステップ6: 2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル

4-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール (968 mg、3.0 mmol)、2-ヒドロキシ-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル (1.35 g、4.5 mmol) 及びリン酸カリウム (1.93 g、9.1 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶かし、60 に混合物を温め、終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (150 mL) で希釈し、結果として得られた混合物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=50/1) によって精製して無色の油状物 (631 mg、36 %) として表題化合物を得た。

30

【0230】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 581.0 [M+H]⁺。

40

【0231】

ステップ7: 2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸

2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10H-スピロ[ベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-11,1'-シクロプロパン]-7-カルボン酸メチル (631 mg、1.1 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) 及びメタノール (15 mL) の混合溶媒に溶かし、その混合物に、水酸化ナトリウム (130 mg、3.3 mmol) の水 (10 mL) 中の溶液を添加し、結果として得られた混合物を室温で終夜撹拌した。真空下で反応混合物を濃縮してほとんどの溶媒を除去した。水 (100 mL) で混合物を希

50

積し、塩酸 (2 M、5 mL) で酸性化し、結果として得られた混合物を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1) によって粗生成物を精製して白色固形物 (400 mg、65 %) として表題化合物を得た。

【 0 2 3 2 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.28 - 1.23 (m, 4H), 1.16 - 1.09 (m, 2H), 0.86 - 0.79 (m, 2H).

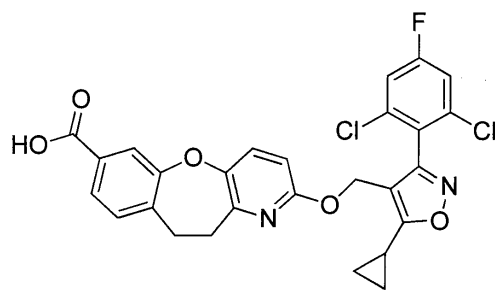
10

【 0 2 3 3 】

<実施例 7 : 2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸 >

【 0 2 3 4 】

【 化 1 6 】



20

【 0 2 3 5 】

ステップ1: 2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル

30

4-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール (1.77 g、5.5 mmol)、2-ヒドロキシ-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル (2.25 g、8.3 mmol) 及びリン酸カリウム (3.52 g、16.6 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶かし、60 °C に混合物を温めて、6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (200 mL) で希釈し、結果として得られた混合物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc(v/v)=50/1) によって精製して無色の油状物 (2.55 g、83 %) として表題化合物を得た。

40

【 0 2 3 6 】

MS (ESI、陽イオン) m/z: 555.1 [M+H]⁺。

【 0 2 3 7 】

ステップ2: 2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸

2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メトキシ)-10,11-ジヒドロベンゾ[6,7]オキセピノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボン酸メチル (2.55 g、4.6 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) 及びメタノール (30 mL) の混合溶媒に溶かし、混合物に、水酸化ナトリウム (550 mg、13.7 mmol) の水 (20 mL) 中

50

の溶液を添加し、次いで、結果として得られた混合物を室温で終夜撹拌した。真空下で反応混合物を濃縮してほとんどの溶媒を除去した。水 (10 mL) で混合物を希釈し、塩酸 (2 M、15 mL) で酸性化し、結果として得られた混合物をEtOAc (100 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1) によって粗生成物を精製して白色固形物 (1.73 g、70 %) として表題化合物を得た。

【0238】

MS (ESI, 陽イオン) m/z: 541.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 1.06 (m, 2H).

【0239】

<実施例 8 : TR-FRETファルネソイドX受容体タンパク質の同時活性化 >

1. テスト方法

Invitrogen PV4833キットの購入。

【0240】

ステップ1、化合物を秤量し、100 %DMSOに溶かし、最大濃度は3000 μMとし、次いで、3倍の連続希釈によってDMSOで希釈して10種の濃度を得た。

【0241】

ステップ2、キット中に準備されている緩衝液で、上記の配合した化合物溶液を100倍希釈し、これをそれぞれ混合し、その10 μLを384ウェルプレートへ順番に添加した。

【0242】

ステップ3、FXR組み換え核受容体タンパク質を緩衝液で希釈して4x濃度を配合し、化合物を含む上記の384ウェルプレートへその5 μLを添加した。

【0243】

ステップ4、緩衝液でフルオレセインSRC2-2及びTb抗GST抗体をそれぞれ希釈し、両方とも濃度を4xとし、2つの試薬を一緒に混合した後、その10 μLを、ステップ3に記載の384ウェルプレートへ添加した。

【0244】

最後に、384ウェルプレート中の溶液を遠心によって混合し、次に、1時間室温でインキュベートした。次いで、TR-FRET終点法により520、495及び337 nmの波長において検出を行い、ER=520 nm/495 nmの波長の検出値を使用して、EC₅₀値を計算した。

2. 結果

【0245】

【表2】

表2: TR-FRET ファルネソイドX受容体タンパク質の同時活性化の結果

No.	EC ₅₀ (nM)
オベチコール酸	75
実施例 1	3.4
実施例 3	8.6
実施例 6	2
実施例 7	7.4

10

20

30

40

50

【 0 2 4 6 】

3. 結論

表 2 に列挙したEC₅₀値から、本発明の化合物はより良好な活性を示し、ファルネソイド X受容体タンパク質に対して良好な活性化を有することがわかる。

【 0 2 4 7 】

<実施例 9 : 哺乳動物中の単一ハイブリッドのデュアルルシフェラーゼレポーター遺伝子のアッセイ>

哺乳動物細胞の単一ハイブリッド化はGAL4キメラ受容体遺伝子検出法としても公知であり、核受容体の機能及びその配位子の生理活性を選別し評価するための新しい方法である。同時に、デュアルルシフェラーゼのレポーター遺伝子は下記のようにFXR活性を検出する。ベクターPBIND-FXR (promega, Promega Biotechnology Co., Ltd.社) は、FXR配位子結合領域のcDNAを含み、GeneBank番号はQ96RI1.2であり、アミノ酸配列は261-481で、またGAL4のDBD結合領域及びウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子を含む。ベクターpG5Luc (promega, Promega Biotechnology Co., Ltd.社) はホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子を含んでいる。GAL4レポーター遺伝子のすべてのアッセイは、HEK293細胞で実施される。

10

【 0 2 4 8 】

細胞培養器中で37、5%のCO₂で細胞を培養した。細胞プレーティング及びトランスフェクション: トランスフェクション試薬はFuGENE HDトランスフェクション溶液である。ステップは以下のとおりである: 2種のプラスミドpBIND-FXR及びpG5Luc、トランスフェクション溶液FuGENE HD、無血清培地、懸濁剤全体、2.5 ml/ウェルをトランスフェクションのために調製した。上記の懸濁剤を激しく振盪し、15分間室温に置いた。1ウェル当たり600000の密度で96ウェルプレートに細胞を入れた。

20

【 0 2 4 9 】

結果の計算: 活性化 %=[(X-Min)/(Max-Min)]×100%; ただし、Xは、化合物ウェル中のホタルの蛍光のウミシイタケルシフェラーゼに対する比を表し、Minは、化合物のない場合の比を表し、Maxは、陽性の薬物の最大濃度の比を表す。

【 0 2 5 0 】

【表 3】

30

表 3: GAL4 レポーター遺伝子アッセイの結果

No.	EC ₅₀ (nM)
オベチコール酸	250
実施例 1	1.64

【 0 2 5 1 】

表 3 に列挙したEC₅₀値から、本発明の化合物はより良好な活性を示し、ファルネソイド X受容体タンパク質を活性化して下流に関係する遺伝子の発現を調節することができることがわかる。

40

【 0 2 5 2 】

<実施例 10 : 肝臓ミクロソーム安定性試験>

DMSO (10 mM) 中の化合物の溶液をアセトニトリル及び水 (1:1、v/v) の混合溶媒で希釈して100 μMの化合物溶液を得、次いで、100 μMの化合物溶液をリン酸カリウム緩衝液 (0.1 M、pH7.4) で希釈し、3 μM化合物溶液を得た。NADPHをリン酸カリウム緩衝液 (0.1 M、pH7.4)と配合して、NADPH溶液 (6 mM)とした。ラット肝臓ミクロソームをリン酸カリウム緩衝液 (0.1 M、pH7.4)と配合して、肝臓ミクロソーム溶液 (1.5 m

50

g/mL)とした。

【0253】

インキュベーション混合物の全体積は45 μ Lであり、15 μ Lラット肝臓ミクロソーム溶液 (1.5 mg/mL)、15 μ L化合物溶液 (3 μ M) 及び15 μ L NADPH溶液 (6 mM) を含み、インキュベーション混合物中の肝臓ミクロソームの最終濃度は0.5 mg/mLであり、化合物濃度は1 μ Mであり、NADPH濃度は2 mMであった。

【0254】

37 でインキュベーション混合物をインキュベートした。反応は、異なる時点 (20分及び60分) で内標準を含む120 μ Lアセトニトリル溶液の添加により終了し、5分間4000 rpmで遠心分離機にかけた。上澄みを取り出し、LC-MS/MSによって分析した。

【0255】

同時に、陰性対照として不活性化ラット肝臓ミクロソーム、及び陽性対照として同じ濃度のベラパミルを使用して、並列インキュベーション試験を設定した。37 で反応をインキュベートし、異なる時点 (20分及び60分) で終了した。

【0256】

LC/MS/MSによる分析によって試料ピーク面積の内標準ピーク面積に対する比を得、陰性対照の薬物含有率を100 %とし、各時点の薬物相対的含有率を計算した。「インキュベート時間」に対する「Log[化合物濃度]」に基づいてプロットすることにより速度定数を得、次いで、化合物の半減期 $T_{1/2}$ 及び固有クリアランス Cl_{Hep} を計算した。

【0257】

【表4】

表4：ラット肝臓ミクロソーム中の本発明の実施例の安定性データ

実施例	ラット		
	濃度 (μ M)	$T_{1/2}$ (分)	Cl_{Hep} (mL/分/kg)
実施例2	1	28.77	86.33
実施例3	1	26.82	92.61
実施例5	1	25.03	99.23

【0258】

<実施例11：薬物動態試験>

1. 試験方法

【0259】

実験動物：6匹の健常な成体オスSDラット (Hunan SJA Laboratory Animal Co.,Ltd 社から購入) を無作為に2つの群に分け、各群のうちの3匹に、静脈内注射と経口でそれぞれ投与した。

【0260】

薬物の調製：化合物の量を計量し、化合物の目標濃縮液を5 %のDMSO、10 %のKollipor HS15及び85 %の食塩水 (0.9 %) の添加によって調製した。

【0261】

投与及び試料採取：動物は投与の12時間前に絶食させ、投与後3時間の時点で再び給餌し、後脚大脳脚静脈からの静脈内注射 (1 mg/kg)、及び経口 (PO、5 mg/kg) によってSDラットに投与した。200-400 μ Lの血液をラット尾静脈から、異なる時点0、0.083、0.

25、0.5、1、2、4、6、8、24時間に採取した。血液採取は各時点当たり200-400 μ Lであった。各時点で採取した血液をK₂EDTAの抗凝固性チューブに装入し、氷嚢で孵卵器に貯蔵した。15分の試料をすべて4 で4600 r/分、5分間遠心分離機にかけ、血漿試料を得、LC/MS/MSによって血漿試料中の化合物の濃度を求め、薬物濃度-時間曲線に基づいて、薬物動態パラメーターを計算した。

【0262】

上記の実施例は、本発明の化合物の薬物動態的性質を試験し、表5に薬物動態パラメーターを示す。

2. 試験結果

【0263】

【表5】

表5 本発明の化合物の薬物動態活性

No.	投与経路	投与量 (mg/kg)	F (%)	AUC _{INF} (h*ng/ml)	AUC _{last} (h*ng/ml)	Cl (ml/分/kg)	C _{max} (ng/ml)	MRT _{IN} _F (h)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	V _{ss} (l/kg)
実施例3	<i>iv</i>	1	71.3	1740	1730	9.62	1660	1.01	0.774	0.083	0.584
	<i>po</i>	5		6210	6170	N/A	2320	1.72	0.891	1	N/A

【0264】

結論：表5から見て、ラットの血漿中濃度及び曝露レベルは、本発明の化合物の経口投与後に高く、クリア-レート (clear rate) は低く、生物学的利用能はより良好で、本発明の化合物は良好な薬物動態特性を有する。

【0265】

最後に、本発明を行う他の方法があることは注目されるべきである。

【0266】

したがって、本発明の実施形態は、例示として記載されるが、本発明は記述された内容に限定されず、さらなる改変を、本発明の範囲又は特許請求に加えられる均等物の範囲内で行うことができる。本明細書において引用された刊行物又は特許はすべて本明細書に参照により援用する。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 シンエ・ヤン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者 シャオジュン・ワン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者 ジュンウェン・ウ

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者 ホン・チェン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者 シェンティアン・カオ

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者 インジュン・ジャン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 1 2 7 9 2 4 (W O , A 1)

特表 2 0 1 4 - 5 0 0 3 1 8 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)