

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-517478

(P2019-517478A)

(43) 公表日 令和1年6月24日 (2019.6.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 359 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-562106 (P2018-562106)	(71) 出願人	517177006
(86) (22) 出願日	平成29年5月25日 (2017.5.25)		アカーナ・セラピューティクス・リミテッ ド
(85) 翻訳文提出日	平成31年1月25日 (2019.1.25)		AKARNA THERAPEUTICS , LTD.
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/034564		英国エスエル7・1ワイエル、バッキンガ ムシャー、マーロウ、ザ・パークウェイ、 マーロウ・インターナショナル、ファース ト・フロア
(87) 国際公開番号	W02017/205684		
(87) 国際公開日	平成29年11月30日 (2017.11.30)		
(31) 優先権主張番号	62/341, 482	(74) 代理人	100145403
(32) 優先日	平成28年5月25日 (2016.5.25)		弁理士 山尾 憲人
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100156144
(31) 優先権主張番号	62/341, 487		弁理士 落合 康
(32) 優先日	平成28年5月25日 (2016.5.25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ファルネソイドXレセプター (FXR) モジュレーターとの併用療法

(57) 【要約】

本明細書で説明するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、FXRモジュレーターと、CCR2/CCR5アンタゴニスト、ASK1インヒビター、DPP-IVインヒビター、カスパーゼプロテアーゼインヒビター、SGLT2インヒビター、アセチル-CoAカルボキシラーゼ (ACC) インヒビター、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1インヒビター、ナトリウム胆汁酸コトランスポーターインヒビター、TLR-4アンタゴニスト、PPAR α / δ アゴニストもしくはGLP-1アゴニスト、またはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、前記対象に、

(a) F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、

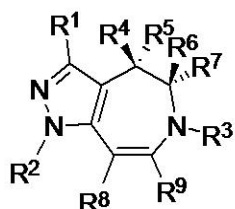
(b) C C R 2 / C C R 5 アンタゴニスト、A S K 1 インヒビター、D P P - I V インヒビター、カスパーゼプロテアーゼインヒビター、S G L T 2 インヒビター、アセチル C o A カルボキシラーゼ (A C C) インヒビター、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ-1 インヒビター、ナトリウム-胆汁酸コトランスポーターインヒビター、T L R - 4 アンタゴニスト、P P A R α / δ アゴニストもしくは G L P - 1 アゴニスト、またはこれらを組み合わせたものである少なくとも 1 つの第 2 の薬剤と、

10

を治療有効量、併用投与することを含み、

前記 F X R モジュレーターが、下記の式 (I) から選択した化合物であって、

【化 1】



式 (I)

20

式中、

R¹ が、水素、ハロゲン、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換された C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (C₃ - C₈ シクロアルキル)、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- O R¹⁰、- S R¹⁰、- N (R¹¹) R¹²、- N (R¹¹) S (O)₂ R¹⁵、- N (R¹³) N (R¹¹) R¹²、- N (R¹³) N (R¹¹) S (O)₂ R¹⁵、- C (O) R¹⁴、- C (O) O R¹⁰、- C (S) O R¹⁰、- C (O) S R¹⁰、- C (O) N (R¹¹) R¹²、- C (S) N (R¹¹) R¹²、- C (O) N (R¹¹) S (O)₂ R¹⁵、- C (S) N (R¹¹) S (O)₂ R¹⁵、- C (O) N (R¹³) N (R¹¹) R¹²、- C (S) N (R¹³) N (R¹¹) R¹² 及び - C (O) N (R¹³) N (R¹¹) S (O)₂ R¹⁵ からなる群から選択されており、

30

R² が、水素、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

40

R³ が、水素、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換された C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール)、- C (O) R²⁰、- C (O) O R²⁰、- S (O)₂ R²⁰、- C (O) N (R²¹) R²²、- C (O) N (R²¹) S (O)₂ R²⁴、- C (O) N (R²³) N (R²¹) R²²、- C (O) N (R²³) N (R²¹) S (O)₂ R²⁴、- N (R²³) C (O) R²⁰、- N (R²³) C (O) N (R²¹) R²²、- N (R²³) C (O) N (R²¹)

50

) $S(O)_2 R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2 R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

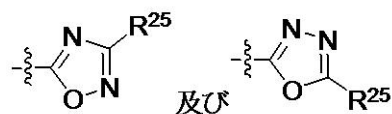
R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環もしくは任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 2】



からなる群から選択されており、

R^9 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^8 と R^9 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{15} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群

から選択されており、

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)ー(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)ー(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R^{21} と R^{22} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)ー(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)ー(ヘテロアリール)からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{21} と R^{22} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{24} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)ー(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)ー(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

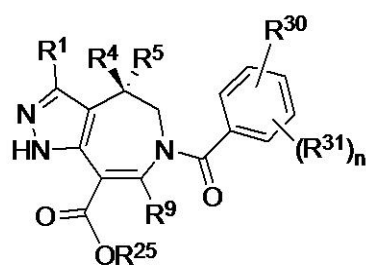
R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)ー(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)ー(ヘテロアリール)からなる群から選択されているか、またはこれらの製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)ー(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)ー(ヘテロアリール)からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している前記化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である前記方法。

【請求項2】

前記FXRモジュレーターが、下記の式(III)の化合物であって、

【化3】



式(III)

式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されたアリー

10

20

30

40

50

ル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (C_3 - C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^9 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

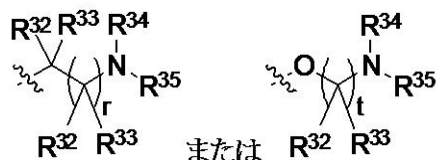
R^{15} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{25} が、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^{30} が、ハロゲン、

【化 4】



であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換さ

れた $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

n が、0、1、2、3または4であり、

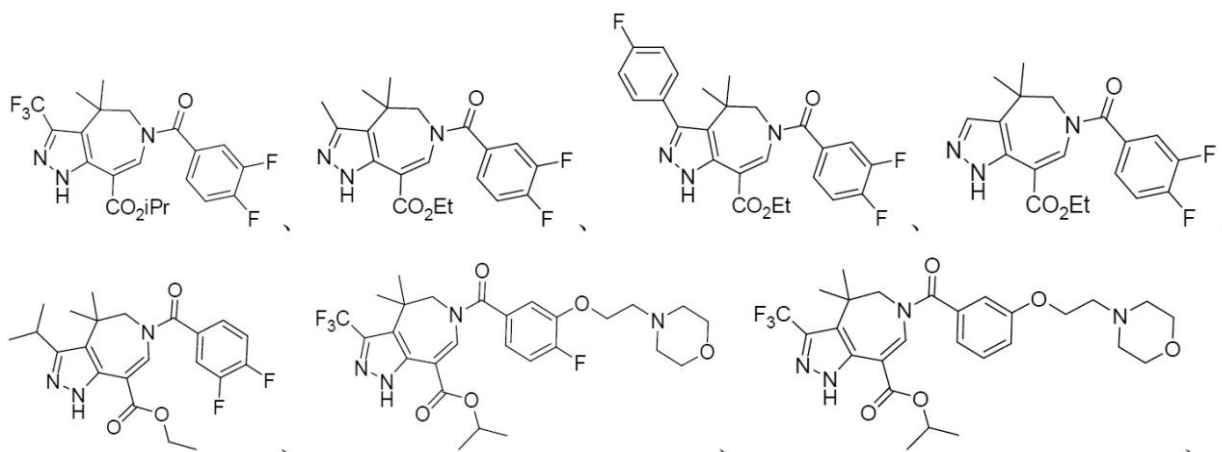
r が、0、1、2、3または4であり、

t が、2、3、または4である前記化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記 F X R モジュレーターが、

【化5】

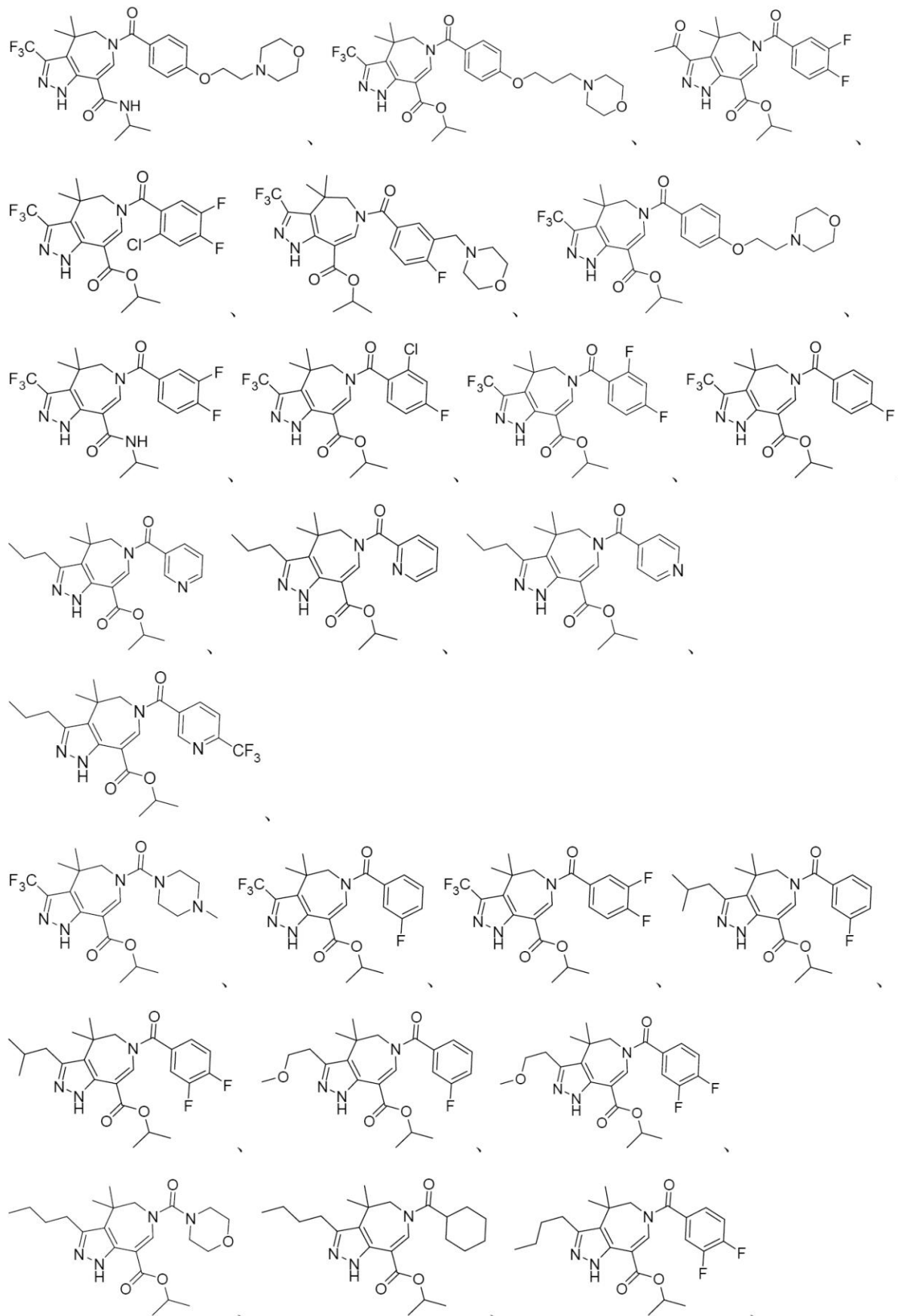


10

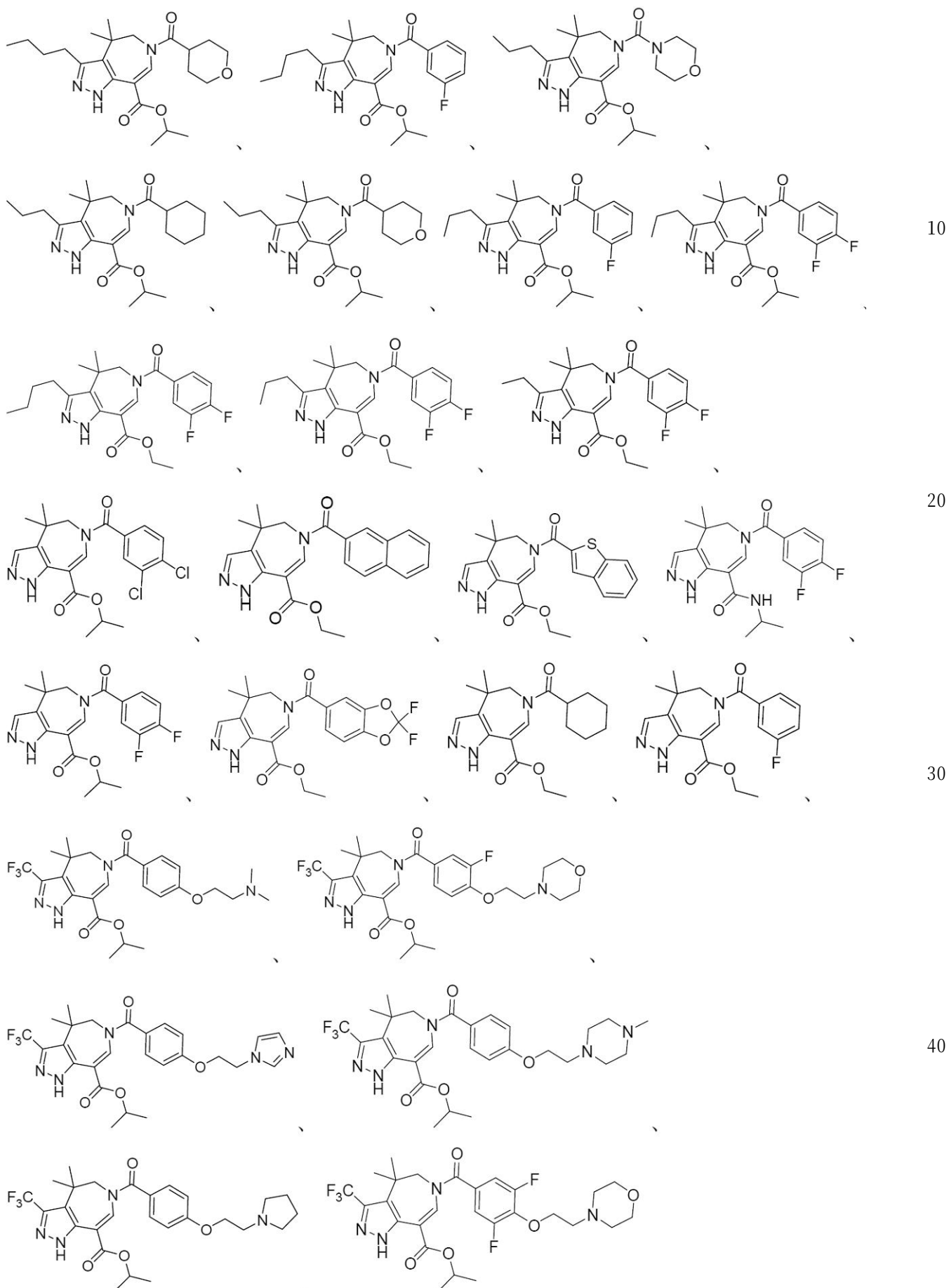
20

30

【化 6】



【化 7】



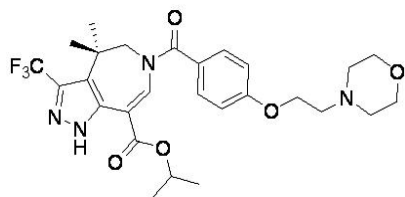
という構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶

媒和物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 F X R モジュレーターが、

【化 8】



10

という構造に従う化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 2 の薬剤が、セニクリビロク (C V C)、アプラビロク、ピクリビロク、マラビロク及びコキリオキノン A からなる群から選択した C C R 2 / C C R 5 アンタゴニストである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 2 の薬剤が、G S - 4 9 9 7 (セロンセルチブ) (5 - (4 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルベンズアミド)、N Q D I - 1 (エチル 2, 7 - ジオキソ - 3, 7 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2, 3 - デ] キノリン - 1 - カルボキシレート)、M L 3 6 5 (2 - メトキシ - N - [3 - [(3 - メチルベンゾイル) アミノ] フェニル] ベンズアミド)、M S C 2 0 3 2 9 6 4 A (N - [5 - (シクロプロピルアミノ) - 7 - (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル] - 3 - ピリジンカルボキサミド) 及び T C A S K 1 0 (4 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] ベンズアミドジヒドロクロリド) からなる群から選択した A S K 1 インヒビターである、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記第 2 の薬剤が、シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、ビルダグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、トレラグリブチン、デュトグリブチン及びオマリグリブチンからなる群から選択した D P P - I V インヒビターである、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記第 2 の薬剤が、エムリカサン、Q - V D - O p h、D E V D - C H O、z V A D - F M K、P r a l n a c a s a n 及び M 8 6 7 からなる群から選択したカスパーゼプロテアーゼインヒビターである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記第 2 の薬剤が、カナグリフロジン、エンバグリフロジン、ダパグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート、レモグリフロジンエタボネート及びエルツグリフロジンからなる群から選択した S G L T 2 インヒビターである、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記第 2 の薬剤が、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスポグルチド及びセマグルチドからなる群から選択した G L P - 1 アゴニストである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記代謝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心

50

血管疾患、シンドローム X、真性糖尿病、I I 型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症またはネフローゼ症候群である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記代謝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

F X R モジュレーターである前記第 1 の薬剤の投与と同時に、前記第 2 の薬剤を投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

F X R モジュレーターである前記第 1 の薬剤の投与前に、前記第 2 の薬剤を投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

F X R モジュレーターである前記第 1 の薬剤の投与後に、前記第 2 の薬剤を投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、前記対象に、

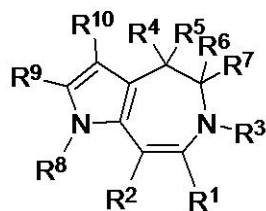
(a) F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、

(b) C C R 2 / C C R 5 アンタゴニスト、A S K 1 インヒビター、D P P - I V インヒビター、カスパーゼプロテアーゼインヒビター、S G L T 2 インヒビター、アセチル C o A カルボキシラーゼ（A C C）インヒビター、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 インヒビター、ナトリウム-胆汁酸コトランスポーターインヒビター、T L R - 4 アンタゴニスト、P P A R α / δ アゴニストもしくは G L P - 1 アゴニスト、またはこれらを組み合わせたものである少なくとも 1 つの第 2 の薬剤と、

を治療有効量、併用投与することを含み、

前記 F X R モジュレーターが、下記の式（V I I）の化合物であって、

【化 9】



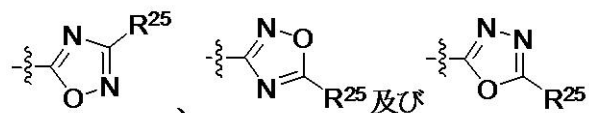
式 (V I I)

式中、

R¹ が、水素、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換された C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R² が、- C N、- C (O) O R^{2 5}、- C (O) N (R^{2 5}) R^{2 6}、

【化 1 0】



からなる群から選択されているか、または R¹ と R² が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換され

たヘテロアリール環を形成しており、

R^3 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環もしくは任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^9 と R^{10} が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された 6 員の含窒素ヘテロアリール環を形成しており、

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{21} と R^{22} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{21} と R^{22} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{24} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリ

ール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)－(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)－(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)－(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)－(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)－(ヘテロアリール)からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している前記化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である前記方法。

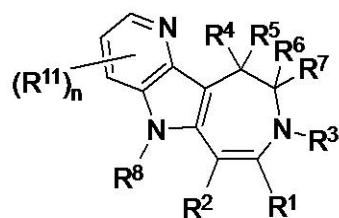
10

【請求項17】

前記FXRモジュレーターが、下記の式(VII d)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化11】

20



式(VII d)

式中、

各 R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

30

各 R^{12} が独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

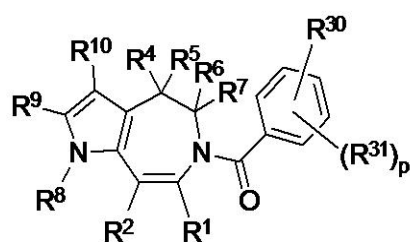
n が、0、1、2または3である、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記FXRモジュレーターが、下記の式(VIII)の化合物であって、

40

【化12】



式(VIII)

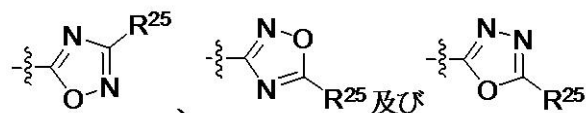
式中、

50

R^1 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{2.5}$ 、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ 、

【化 1 3】



10

からなる群から選択されているか、または R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環もしくは任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており

20

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{2.7})R^{2.8}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

30

R^9 と R^{10} が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された 6 員の含窒素ヘテロアリール環を形成しており、

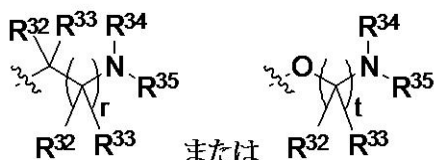
$R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

$R^{2.7}$ と $R^{2.8}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または $R^{2.7}$ と $R^{2.8}$ が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

40

$R^{3.0}$ が、ハロゲン、

【化 1 4】



であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

p が、0、1、2、3 または 4 であり、

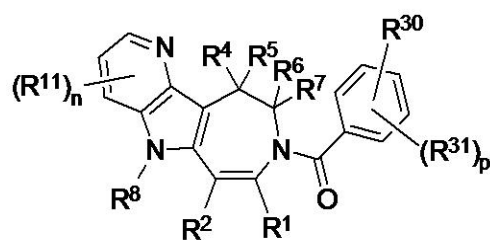
r が、0、1、2、3 または 4 であり、

t が、2、3 または 4 である前記化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 FXR モジュレーターが、下記の式 (VIIId) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 1 5】



式 (VIIId)

式中、

各 R^{11} が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} が独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} 及び R^{14} がそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n が、0、1、2 または 3 である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

前記 FXR モジュレーターが、

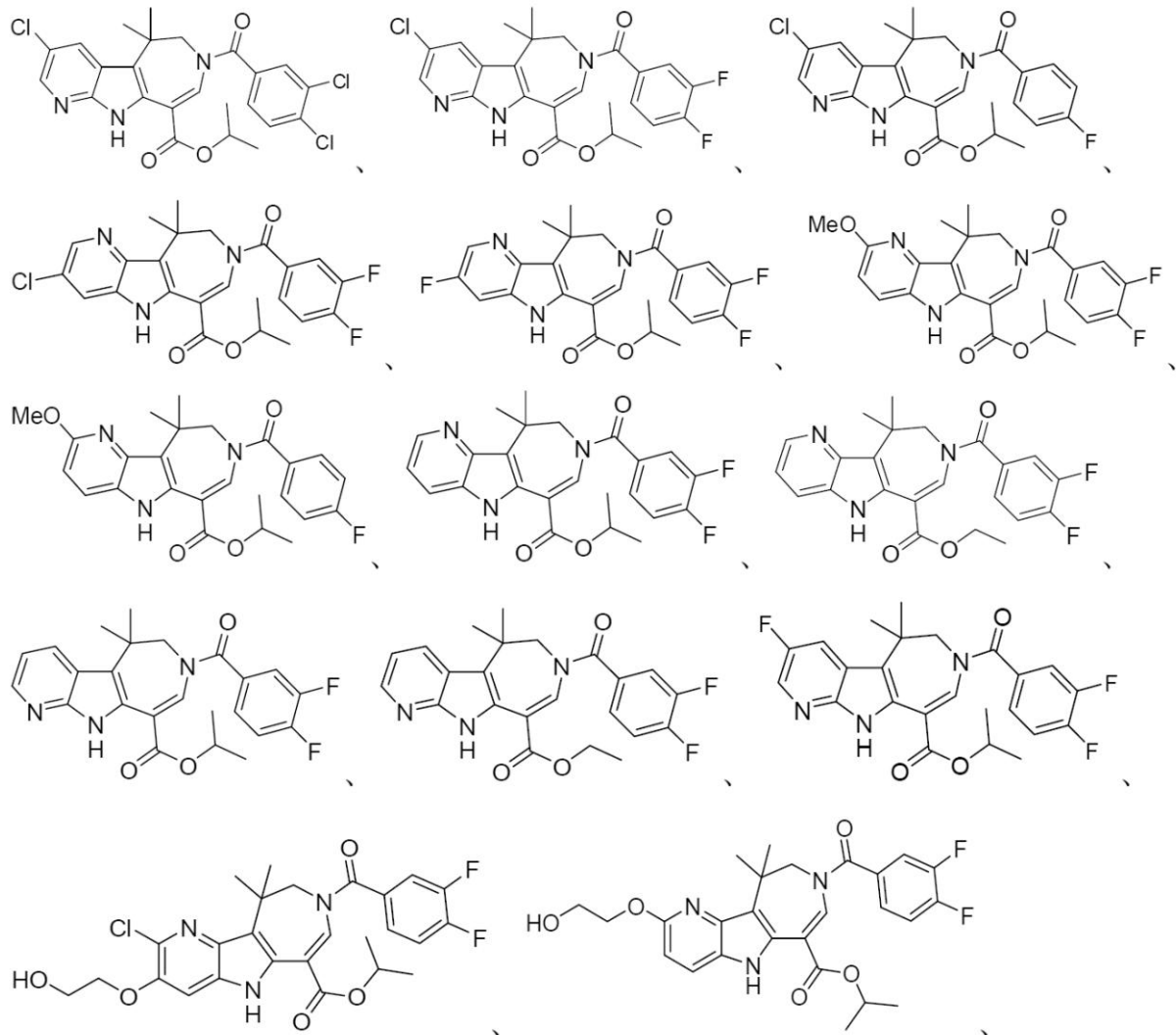
10

20

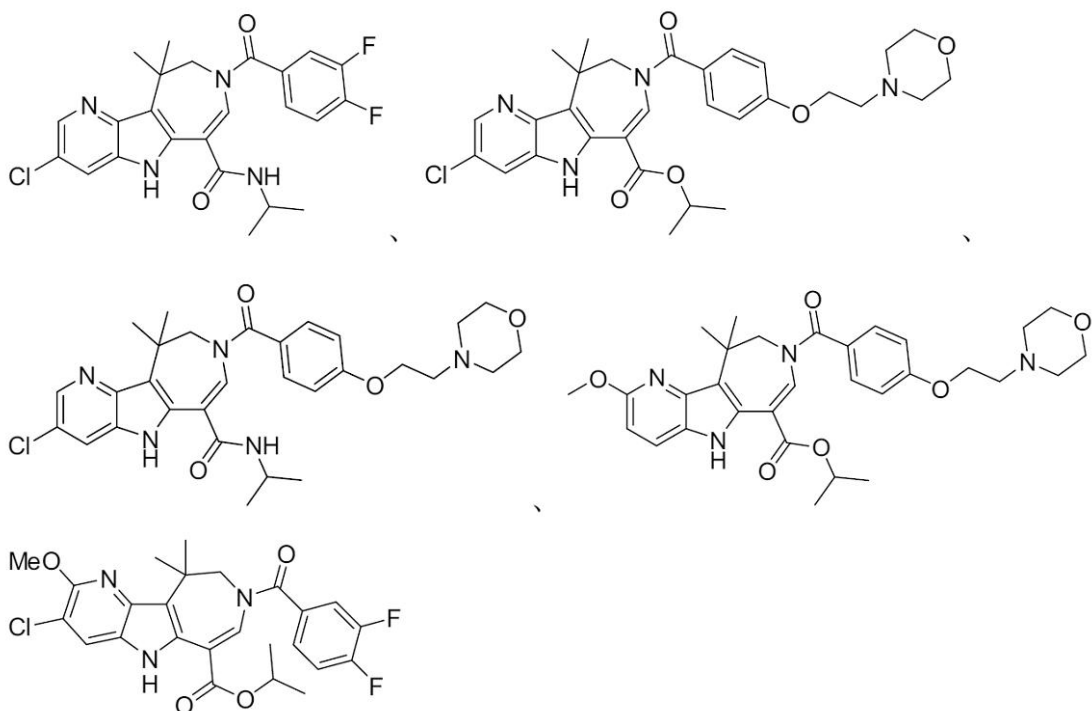
30

40

【化 1 6】



【化 1 7】



もしくは

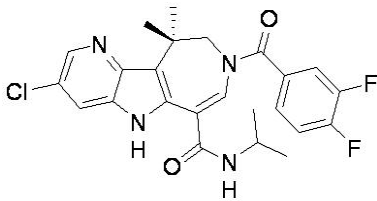
という構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶

媒和物である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

前記 F X R モジュレーターが、

【化 18】



10

という構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 22】

前記第 2 の薬剤が、セニクリビロク (C V C)、アブラビロク、ピクリビロク、マラビロク及びコキリオキノン A からなる群から選択した C C R 2 / C C R 5 アンタゴニストである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 23】

前記第 2 の薬剤が、G S-4997 (セロンセルチブ) (5- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド)、N Q D I-1 (エチル 2, 7-ジオキソ-3, 7-ジヒドロ-2H-ナフト [1, 2, 3-デ] キノリン-1-カルボキシレート)、M L 365 (2-メトキシ-N- [3- [(3-メチルベンゾイル) アミノ] フェニル] ベンズアミド)、M S C 2032964 A (N- [5- (シクロプロピルアミノ)-7- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド) 及び T C A S K 10 (4- (1, 1-ジメチルエチル)-N- [6- (1H-イミダゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] ベンズアミドジヒドロクロリド) から選択した A S K 1 インヒビターである、請求項 16 に記載の方法。

20

【請求項 24】

前記第 2 の薬剤が、シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、ビルダグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、トレラグリブチン、デュトグリブチン及びオマリグリブチンから選択した D P P-I V インヒビターである、請求項 16 に記載の方法。

30

【請求項 25】

前記第 2 の薬剤が、カナグリフロジン、エンパグリフロジン、ダパグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート、レモグリフロジンエタボネート及びエルツグリフロジンから選択した S G L T 2 インヒビターである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 26】

前記第 2 の薬剤が、エムリカサン、Q-V D-O p h、D E V D-CH O、z V A D-F M K、P r a l n a c a s a n 及び M 867 からなる群から選択したカスパーゼプロテアーゼインヒビターである、請求項 16 に記載の方法。

40

【請求項 27】

前記第 2 の薬剤が、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスポグルチド及びセマグルチドから選択した G L P-1 アゴニストである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 28】

前記代謝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心

50

血管疾患、シンドローム X、真性糖尿病、I I 型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症またはネフローゼ症候群である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 29】

前記代謝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 30】

前記 FXR モジュレーターである前記第 1 の薬剤の投与と同時に、前記第 2 の薬剤を投与する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 31】

FXR モジュレーターである前記第 1 の薬剤の投与前に、前記第 2 の薬剤を投与する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 32】

FXR モジュレーターである前記第 1 の薬剤の投与後に、前記第 2 の薬剤を投与する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 33】

代謝障害、胆汁うっ滞性障害、線維症、コレステロール胆石症、門脈圧亢進症、消化器障害または腎障害の治療が必要な対象の代謝障害、胆汁うっ滞性障害、線維症、コレステロール胆石症、門脈圧亢進症、消化器障害または腎障害の治療方法であって、前記治療が必要な前記対象に、（E）-6-（3, 4-ジフルオロベンゾイル）-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキサミド（化合物 1）、（E）-イソプロピル-4, 4-ジメチル-6-（4-（2-モルホリノエトキシ）ベンゾイル）-3-（トリフルオロメチル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート（化合物 2）もしくは（E）-イソプロピル-6-（3-フルオロ-4-（2-モルホリノエトキシ）ベンゾイル）-4, 4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート（化合物 3）、またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む前記方法。

【請求項 34】

前記代謝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドローム X、真性糖尿病、I I 型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞または肥満である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記胆汁うっ滞性障害が、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎または胆道閉鎖症である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 36】

前記線維症が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、慢性ウイルス性肝炎または自己免疫性肝炎と関連する、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 37】

前記消化器障害が、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群または胆汁酸性下痢である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 38】

前記腎障害が、糖尿病性腎症、腎線維症または巣状分節状糸球体硬化症である、請求項 33 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

代謝障害を治療するための新たな療法レジメンに対するニーズが存在する。

【背景技術】

【0002】

肥満、糖尿病、高血圧及び心血管疾患を含む代謝性疾患は、多因子遺伝（俟約遺伝型）と、生活習慣の両方によって引き起こされる疾患であり、今では、先進国において、流行病の割合に達している。高カロリー化の進む食事と、座りがちなライフスタイルとが合わさったことが、これらの疾患の発症率向上の主な寄与因子であると考えられている。重要なことに、高脂質血症は、多くのタイプの代謝性疾患と関連付けられており、American Heart Associationの統計により、米国の成人人口のほぼ半数の血漿中コレステロールレベルが、個体を心血管疾患発症リスクにさらすものであることが示されている（American Heart Association, Heart disease and stroke statistics—2005 update; 2005:1–59）。さらに、Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III; ATP III, National Cholesterol Education Program 2001)では、トリグリセリドレベルの上昇が、心血管疾患発症の独立危険因子として特定されている。米国の成人人口のうち、コレステロールレベルが高い者の約3分の1は、トリグリセリドレベルも上昇している。血漿中トリグリセリドの上昇は、今では、肥満、メタボリック症候群及び糖尿病の患者における脂質異常症の初期症状かつ主要な症状として認識されており、インスリン抵抗性とII型糖尿病の発症の原因となる役割を果たすことが示唆されている（Hegarty et al., Acta Physiol Scand 2003; 178 (4): 373–83、Shulman, J Clin Invest 2000; 106 (2): 171–6）。

【0003】

高脂質血症に対する現在の標準ケアでは、スタチン系のヒドロキシメチルグルタリルCoAレダクターゼインヒビターを用いて、低密度リポタンパク質コレステロール（LDL）を減少させることに焦点が当てられている（National Cholesterol Education Program 2001）。しかしながら、スタチン療法後でも、かなりの数の患者で、高レベルの血漿中トリグリセリドとトリグリセリドリッチリポタンパク質（超低密度リポタンパク質（VLDL）及び中密度リポタンパク質（IDL）を含む）が依然として見られる（Friday, Exp Biol Med (Maywood) 2003, 228 (7): 769–78、Quilliam et al., J Manag Care Pharm 2004, 10 (3): 244–50）。ATP IIIでは、血漿中トリグリセリドレベルが併発的に高いこの集団の患者を治療するには、トリグリセリドリッチコレステロール部分（VLDL+IDL）を減少させることが、薬物療法の二次標的として特定されている（National Cholesterol Education Program 2001）。残念ながら、上記のような患者をフィブレート（トリグリセリド低下薬のうち、認可されている部類のもの）で治療することには、LDLコレステロールが増大する可能性と、致命的な横紋筋融解のリスクを伴うことを含む有害な副作用がある可能性があるため、併用療法は慎重に進める必要がある（National Cholesterol Education Program 2001）。同様に、第2の認可済みトリグリセリド低下剤であるニコチン酸は、インスリン抵抗性とII型糖尿病の患者には使用禁忌である（Capuzzi et al., Curr Atheroscler Rep 2000, 2 (1): 64–71）。これらの観察結果を勘案すると、心血管疾患、糖尿病及びメタボリック症候群の患者において、トリグリセリドと非HDLコレステロールを低下させる有効な治療剤に対する必要性が浮かび上がる。

【0004】

脂質ホメオスタシスの維持には、コレステロールとトリグリセリドの合成、輸送、取り込み及び排泄の協調的な制御が必要になる。興味深いことに、ヒトと動物モデルでの調査により、胆汁酸（コレステロール代謝の最終産物）と脂質ホメオスタシスとの関連性が明らかになった。胆汁酸がコレステロール胆石に及ぼす作用について調べた1970年代後半の臨床試験によって、ケノデオキシコール酸（CDCA）による治療が、血漿中トリグリセリドレベルを低下させることが示された（Bateson et al., Br J Clin Pharmacol 1978, 5（3）：249-54、Iser and Sali, Drugs 1981, 21（2）：90-119）。これに対して、腸内胆汁酸を枯渇させる胆汁酸抑制剤による治療は、トリグリセリドを増大させる（Angelin et al., J Lipid Res 1978; 19（8）：1017-24）。重要なことに、トリグリセリドの胆汁酸依存性の低下は、少なくとも部分的に、VLDL産生の低下を通じて媒介される（Hirokane et al., J Biol Chem 2004, 279（44）：45685-92、Post et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004, 24（4）：768-74、Sirvent et al., FEBS Lett 2004, 566（1-3）：173-7、Kang and Davis, Biochim Biophys Acta 2000, 1529（1-3）：223-30）。

10

【0005】

アテローム性動脈硬化症と、その臨床的帰結（冠動脈性心疾患（CHD）、脳卒中及び末梢血管疾患を含む）は、工業化した世界の医療制度の非常に重い課題となっている。米国のみでも、およそ1300万人の患者が、CHDと診断されており、毎年、50万人超が、CHDにより死亡している。さらに、肥満と糖尿病が広がり続けるにつれて、この死亡数は、今後25年間にわたり上昇すると予測されている。

20

【0006】

哺乳動物では、循環リポタンパク質プロファイルの変動が、アテローム性動脈硬化症とCHDのリスクと相関していることは、長い間認識されている。HMG-CoAレダクターゼインヒビター、特にスタチンが、冠動脈イベントを減少させる臨床成功例は、循環低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）の減少（そのレベルは、アテローム性動脈硬化症リスクの増大と直接相関する）に基づいている。さらに最近では、疫学的研究により、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）レベルとアテローム性動脈硬化症との逆相関が示されており、このことから、血清中HDL-Cレベルが低いことは、CHDリスクの増大と関連するという結論が得られた。

30

【発明の概要】

【0007】

本願は、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）FXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）CCR2/CCR5アンタゴニスト、ASK1インヒビター、DPP-IVインヒビター、カスパーゼプロテアーゼインヒビター、SGLT2インヒビター、アセチル-CoAカルボキシラーゼ（ACC）インヒビター、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1インヒビター、ナトリウム-胆汁酸コトランスポーターインヒビター、TLR-4アンタゴニスト、PPAR α / δ アゴニストもしくはGLP-1アゴニスト、またはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法に関するものである。

40

【0008】

本願は、FXRモジュレーターに関するものでもある。本明細書で開示するのは、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療で用いるFXRモジュレーターと、そのようなFXRモジュレーターを含む医薬組成物である。一態様では、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されているFXRモジュレーターを哺乳動物に投与することである。

50

【0009】

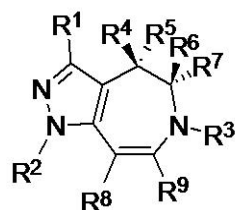
本発明の一態様では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IVインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) SGLT2インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) ASK1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) GLP-1アゴニストである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

10

【0010】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(I)の化合物であって、

【化1】



20

式(I)

式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - $(C_3-C_8$ シクロアルキル)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - $(C_2-C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

30

40

R^2 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^3 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C$ (

50

$O) R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

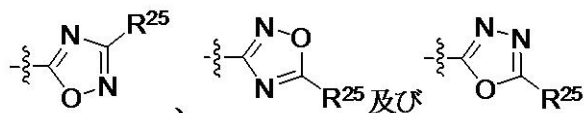
R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環もしくは任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 2】



からなる群から選択されており、

R^9 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-(\text{アリール})$ 、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されているか、または R^8 と R^9 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-(\text{アリール})$ 、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-(\text{アリール})$ 、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されているか、または任意に应じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{15} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケ

ニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{21} と R^{22} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{21} と R^{22} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{24} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【0011】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (I I) の化合物であって、

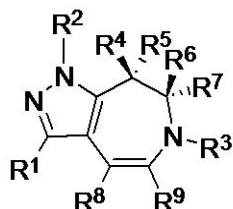
10

20

30

40

【化 3】



式 (II)

式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - $(C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - $(C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

R^2 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^3 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環もしくは任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})$

10

20

30

40

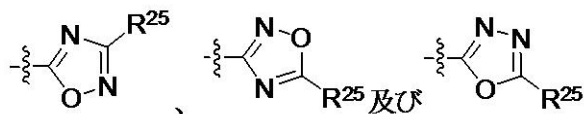
50

) R^{28} からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 4】



10

からなる群から選択されており、

R^9 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されているか、または R^8 と R^9 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

20

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

30

R^{15} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

40

R^{21} と R^{22} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

50

—（ヘテロアリール）からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 $R^{2\ 1}$ と $R^{2\ 2}$ が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

$R^{2\ 4}$ が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された（ C_1-C_2 アルキレン）—（アリール）、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された（ C_1-C_2 アルキレン）—（ヘテロアリール）からなる群から選択されており、

$R^{2\ 5}$ と $R^{2\ 6}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された（ C_1-C_2 アルキレン）—（アリール）、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された（ C_1-C_2 アルキレン）—（ヘテロアリール）からなる群から選択されているか、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

$R^{2\ 7}$ と $R^{2\ 8}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された（ C_1-C_2 アルキレン）—（アリール）、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された（ C_1-C_2 アルキレン）—（ヘテロアリール）からなる群から選択されているか、または $R^{2\ 7}$ と $R^{2\ 8}$ が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である。

【0012】

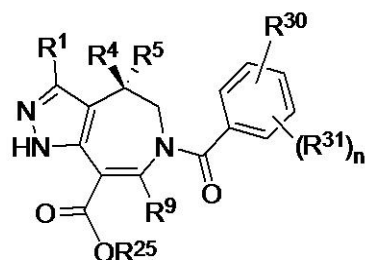
式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は水素である。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 はそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 はメチルである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)R^{2\ 0}$ である。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-S(O)_2R^{2\ 0}$ である。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)R^{2\ 0}$ または $-S(O)_2R^{2\ 0}$ であり、 $R^{2\ 0}$ は、任意に置換されたアリールである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)N(R^{2\ 1})R^{2\ 2}$ である。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)N(R^{2\ 1})R^{2\ 2}$ であり、 $R^{2\ 1}$ は水素であり、 $R^{2\ 2}$ は、任意に置換されたアリールである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、 $-C(O)OR^{2\ 5}$ である。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、 $-C(O)OR^{2\ 5}$ であり、 $R^{2\ 5}$ は、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、 $-C(O)OR^{2\ 5}$ であり、 $R^{2\ 5}$ はメチルである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、 $-C(O)OR^{2\ 5}$ であり、 $R^{2\ 5}$ はエチルである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、水素または任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は水素である。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 C_1-C_6 アルキルである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 はメチルである。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素である。式（I）または（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルまたは任

意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルである。

【0013】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (III) の化合物であって、

【化5】



式 (III)

式中、

R¹ が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

R⁴ と R⁵ がそれぞれ独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R⁹ が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R¹⁰ と R¹³ と R¹⁴ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R¹⁵ が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

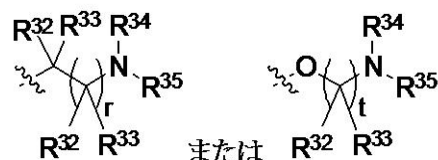
R¹¹ と R¹² がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に

置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{25} が、 C_1-C_6 アルキルであり、

R^{30} が、ハロゲン、

【化6】



であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

n が、0、1、2、3または4であり、

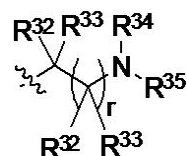
r が、0、1、2、3または4であり、

t が、2、3または4である化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である。

【0014】

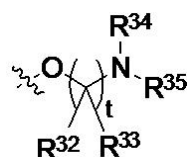
式 (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は F である。式 (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

【化7】



である。式 (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

【化8】



である。式 (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 t は 2 であり、各 R^{32} と R^{33} は水素である。式 (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} と R^{35} は、それらと結合している窒素原子とともに、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し

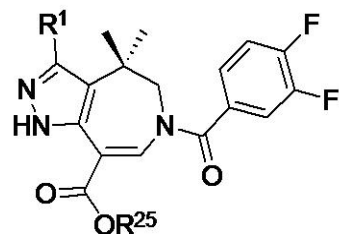
ている。式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} と R^{35} は、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している。式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 である。式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{31} はハロゲンである。式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{31} は F である。式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 はそれぞれメチルである。式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、水素または任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである。式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は水素である。式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである。式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 はメチルである。

10

【0015】

式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (I I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化9】



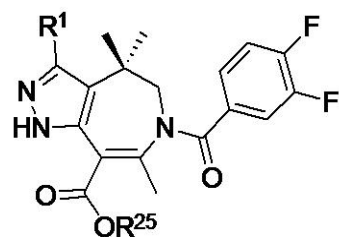
20

式 (I I I a)

【0016】

式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (I I I b) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化10】



30

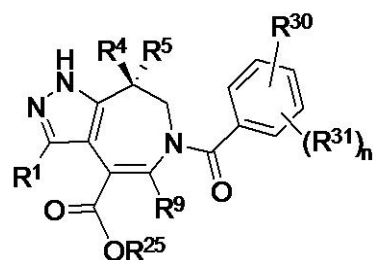
式 (I I I b)

【0017】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (I V) の化合物であって、

40

【化11】



式 (I V)

50

式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (C_3 - C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

10

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^9 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

20

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

R^{15} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

30

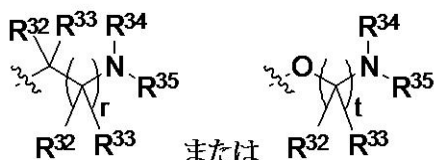
R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

40

R^{25} が、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^{30} が、ハロゲン、

【化 1 2】



であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

n が、0、1、2、3 または 4 であり、

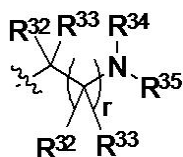
r が、0、1、2、3 または 4 であり、

t が、2、3 または 4 である化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である。

【0018】

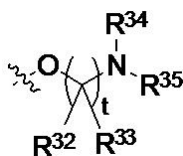
式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は F である。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

【化 1 3】



である。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

【化 1 4】



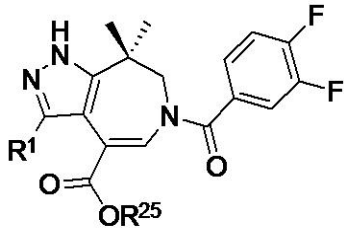
である。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 t は 2 であり、各 R^{32} と R^{33} は水素である。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} と R^{35} は、それらと結合している窒素原子とともに、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} と R^{35} は、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 である。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{31} はハロゲンである。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{31} は F である。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 はそれぞれメチルである。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、水素または任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は水素である。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、任意に置換された C_1-C

₆ アルキルである。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 はメチルである。

【0019】

式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (I V a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化15】

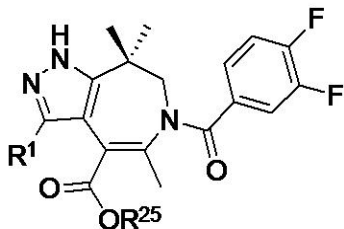


式 (I V a)

【0020】

式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (I V b) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化16】



式 (I V b)

【0021】

式 (I I I) または (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素である。
式 (I I I) または (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニルまたは任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルである。式 (I I I) または (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{25} はメチルである。式 (I I I) または (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{25} はエチルである。式 (I I I) または (I V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{25} はイソプロピルである。

【0022】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (V) の化合物であって、

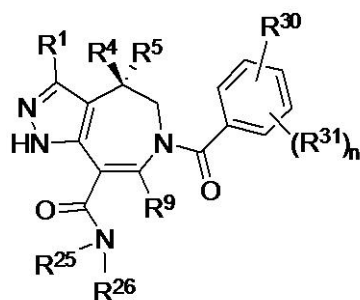
10

20

30

40

【化 17】



式 (V)

式中、

R¹ が、水素、ハロゲン、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換された C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (C₃ - C₈ シクロアルキル)、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹² 及び -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵ からなる群から選択されており、

R⁴ と R⁵ がそれぞれ独立して、任意に置換された C₁ - C₆ アルキルであり、

R⁹ が、水素、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換された C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R¹⁰ と R¹³ と R¹⁴ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換された C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R¹⁵ が、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換された C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R¹¹ と R¹² がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₂ - C₆ アルケニル、任意に置換された C₂ - C₆ アルキニル、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C₁ - C₂ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアル

10

20

30

40

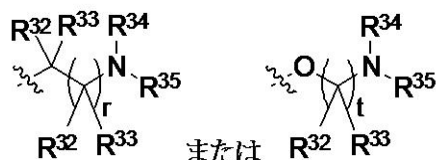
50

キル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されており、

R^{30} が、ハロゲン、

【化 18】



10

であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されており、

20

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

n が、0、1、2、3または4であり、

r が、0、1、2、3または4であり、

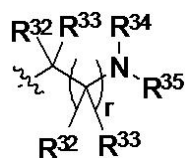
t が、2、3または4である化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である。

30

【0023】

式 (V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は F である。式 (V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

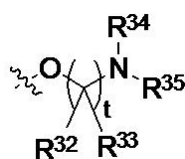
【化 19】



ある。式 (V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

40

【化 20】



である。式 (V) の化合物のいくつかの実施形態では、 t は 2 であり、各 R^{32} と R^{33} は水素である。式 (V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} と R^{35} は、それらと結合している窒素原子とともに、 $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成している。

式 (V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} と R^{35} は、それらと結合している

50

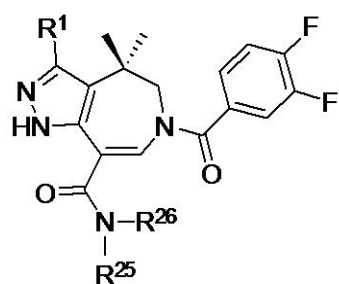
窒素原子とともに、モルホリニルを形成している。式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{3-1} はハロゲンである。式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{3-1} はFである。式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 はそれぞれメチルである。式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、水素または任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は水素である。式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 C_1-C_6 アルキルである。式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 はメチルである。

【0024】

10

式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式（Va）の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化21】



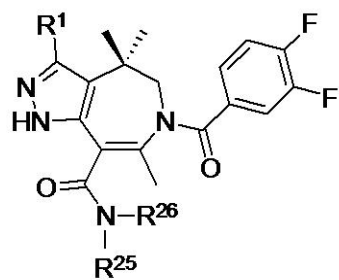
20

式 (Va)

【0025】

式（V）の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式（Vb）の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化22】



30

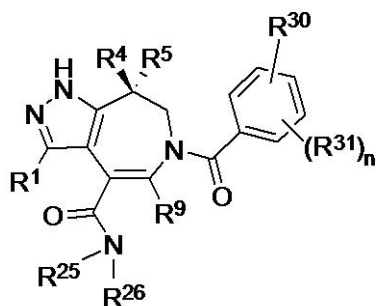
式 (Vb)

【0026】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式（VI）の化合物であって、

40

【化 2 3】



式 (VI)

式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - $(C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - $(C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^9 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{15} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアル

10

20

30

40

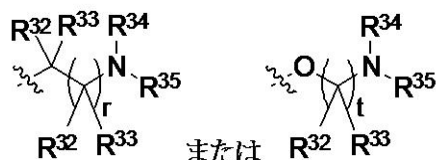
50

キル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されており、

R^{30} が、ハロゲン、

【化 2 4】



10

であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されており、

20

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

n が、0、1、2、3または4であり、

r が、0、1、2、3または4であり、

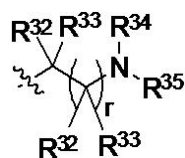
t が、2、3または4である化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

30

【0027】

式 (VI) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は F である。式 (VI) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

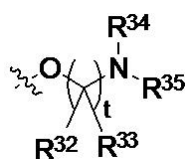
【化 2 5】



である。式 (VI) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

40

【化 2 6】



である。式 (VI) の化合物のいくつかの実施形態では、 t は 2 であり、各 R^{32} と R^{33} は水素である。式 (VI) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} と R^{35} は、それらと結合している窒素原子とともに、 $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成している。式 (VI) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} と R^{35} は、それらと結合し

50

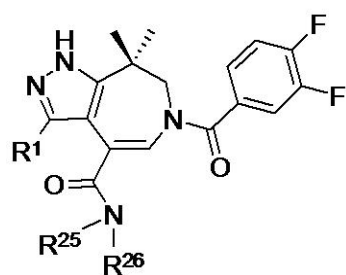
ている窒素原子とともに、モルホリニルを形成している。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{31} はハロゲンである。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{31} はFである。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 はそれぞれメチルである。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、水素または任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は水素である。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 C_1-C_6 アルキルである。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 はメチルである。

【0028】

10

式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(VIa)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化27】



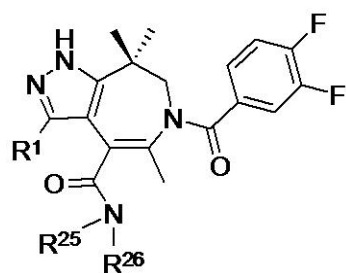
20

式(VIa)

【0029】

式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(VIb)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化28】



30

式(VIb)

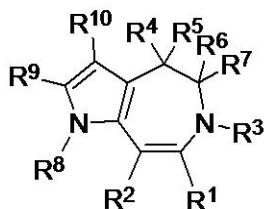
【0030】

式(V)または(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素である。式(V)または(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルまたは任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである。式(V)または(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{25} と R^{26} は独立して、水素または C_1-C_6 アルキルである。式(V)または(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{25} と R^{26} は水素である。式(V)または(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{25} と R^{26} は独立して、 C_1-C_6 アルキルである。

40

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(VII)の化合物であって、

【化 2 9】



式 (VII)

10

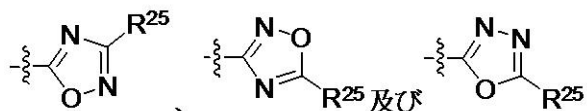
式中、

R^1 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 3 0】

20



からなる群から選択されているか、または R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^3 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

30

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環もしくは任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

40

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された C_2

50

— C_6 アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^9 と R^{10} が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された 6 員の含窒素ヘテロアリール環を形成しており、

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

10

R^{21} と R^{22} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{21} と R^{22} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

20

R^{24} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

30

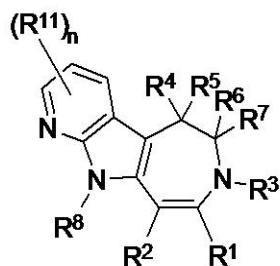
R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) — (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物、あるいは製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である。

40

【0031】

式 (V I I) の化合物のいくつかの実施形態では、F X R モジュレーターは、下記の式 (V I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 3 1】



式 (VII a)

10

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

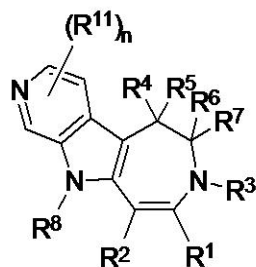
n は、0、1、2 または 3 である。

20

【0032】

式 (VII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VII b) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 3 2】



30

式 (VII b)

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

40

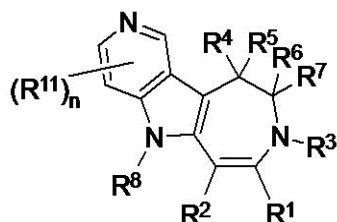
各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n は、0、1、2 または 3 である。

【0033】

式 (VII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VII c) の化合物、または製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 3 3】



式 (VII c)

式中、

10

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

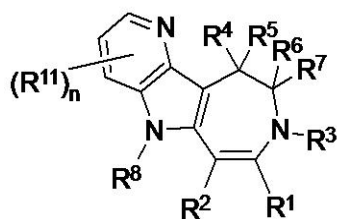
n は、0、1、2 または 3 である。

【0034】

20

式 (VII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VII d) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 3 4】



式 (VII d)

式中、

30

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

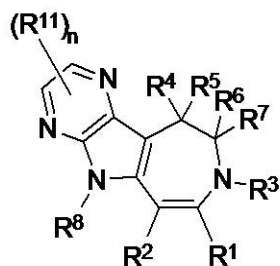
n は、0、1、2 または 3 である。

40

【0035】

式 (VII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VII e) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 3 5】



式 (VII e)

10

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

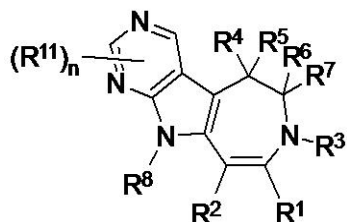
n は、0、1 または 2 である。

20

【0036】

式 (VII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VII f) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 3 6】



式 (VII f)

30

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

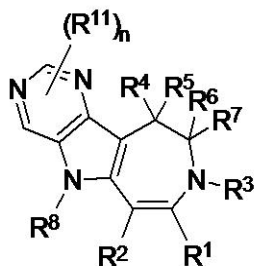
n は、0、1 または 2 である。

40

【0037】

式 (VII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VII g) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 3 7】



式 (VII g)

10

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

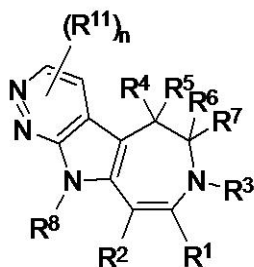
n は、0、1 または 2 である。

20

【0038】

式 (VII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VII h) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 3 8】



30

式 (VII h)

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

40

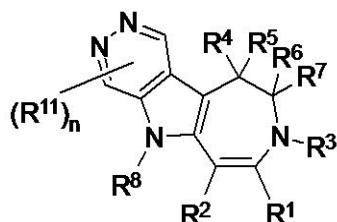
各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n は、0、1 または 2 である。

【0039】

式 (VII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VII i) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 3 9】



式 (VII i)

式中、

10

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

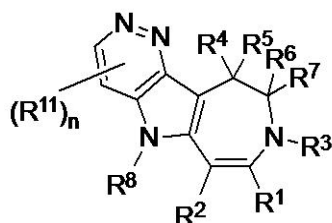
n は、0、1 または 2 である。

【0040】

20

式 (VII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VII j) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 4 0】



式 (VII j)

式中、

30

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

40

n は、0、1 または 2 である。

【0041】

式 (VII a) ~ (VII j) の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 0 である。式 (VII) または (VII a) ~ (VII j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は水素である。式 (VII) または (VII a) ~ (VII j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ である。式 (VII) または (VII a) ~ (VII j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} は水素であり、 R^{22} は、任意に置換されたアリールである。式 (VII) または (VII a) ~ (VII j) の化合物のいくつかの実施形態で

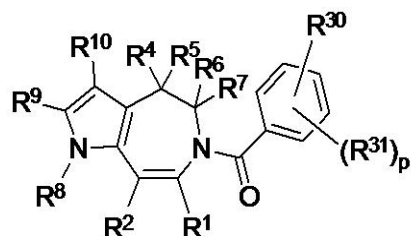
50

は、 R^3 は、 $-C(O)R^{20}$ である。式 (V I I) または (V I I a) ~ (V I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-S(O)_2R^{20}$ である。式 (V I I) または (V I I a) ~ (V I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)R^{20}$ であるか、または R^3 は、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} は、任意に置換されたアリールである。

【0042】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (V I I I) の化合物であって、

【化41】



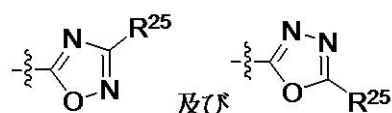
式 (V I I I)

式中、

R^1 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R_2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化42】



からなる群から選択されているか、または R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されており、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環もしくは任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^9 と R^{10} が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された6員の含

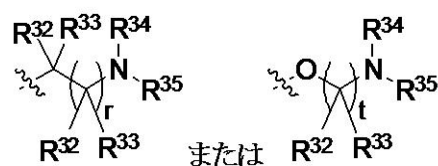
窒素ヘテロアリール環を形成しており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{30} が、ハロゲン、

【化43】



であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

p が、0、1、2、3または4であり、

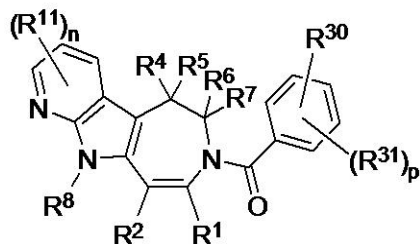
r が、0、1、2、3または4であり、

t が、2、3または4である化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である。

【0043】

式(VIII)の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(VIIIa)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 4 4】



式 (VIIII a)

10

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

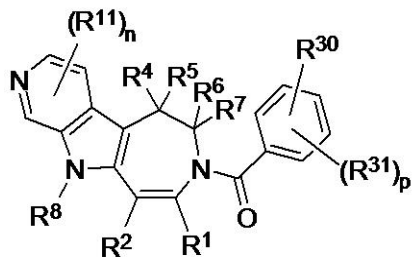
n は、0、1、2 または 3 である。

20

【0044】

式 (VIIII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VIIII b) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 4 5】



30

式 (VIIII b)

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

40

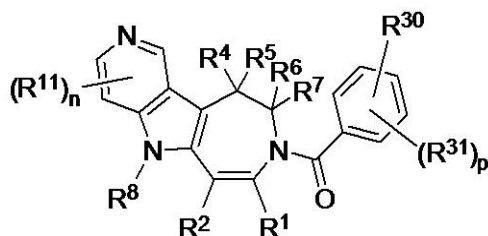
各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} はそれらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n は、0、1、2 または 3 である。

【0045】

式 (VIIII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VIIII c) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 4 6】



式 (VIII c)

式中、

10

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

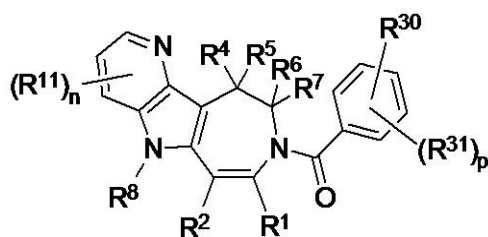
n は、0、1、2 または 3 である。

【0046】

20

式 (VIII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VIII d) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 4 7】



式 (VIII d)

式中、

30

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

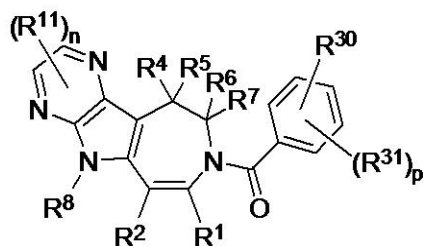
40

n は、0、1、2 または 3 である。

【0047】

式 (VIII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VIII e) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 4 8】



式 (VIII e)

10

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

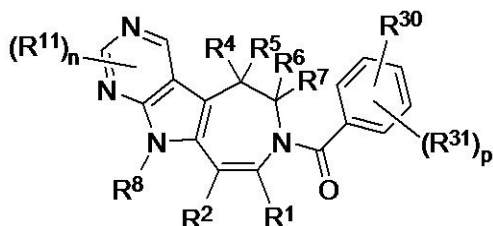
n は、0、1 または 2 である。

20

【0048】

式 (VIII e) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VIII f) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 4 9】



式 (VIII f)

30

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

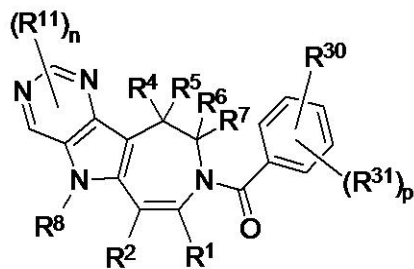
n は、0、1 または 2 である。

40

【0049】

式 (VIII f) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VIII g) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 5 0】



式 (VIII g)

10

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

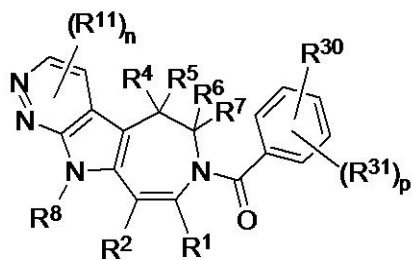
n は、0、1 または 2 である。

20

【0050】

式 (VIII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VIII h) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 5 1】



式 (VIII h)

30

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

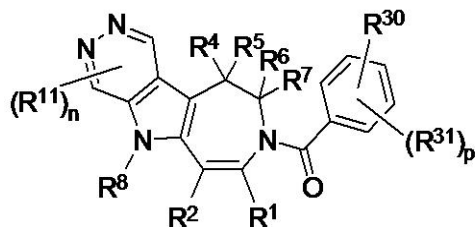
n は、0、1 または 2 である。

40

【0051】

式 (VIII) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VIII i) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 5 2】



式 (VIII i)

式中、

10

各 R^{1 1} は独立して、ハロゲン、-CN、アミノ、アルキルアミノ、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ ハロアルキル、C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₆ ハロアルコキシ、C₃-C₈ シクロアルキル、C₂-C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)OR^{1 2}、-C(O)N(R^{1 3})R^{1 4} からなる群から選択されており、

各 R^{1 2} は独立して、水素及び C₁-C₆ アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{1 3} と R^{1 4} はそれぞれ独立して、水素及び C₁-C₆ アルキルからなる群から選択されているか、または R^{1 3} と R^{1 4} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C₂-C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

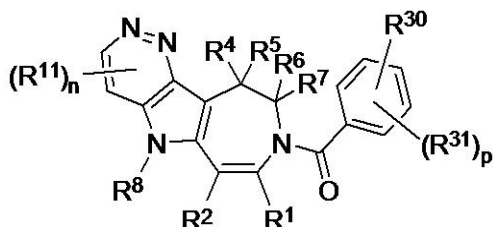
n は、0、1 または 2 である。

【0052】

20

式 (VIII i) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、下記の式 (VIII j) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 5 3】



式 (VIII j)

式中、

30

各 R^{1 1} は独立して、ハロゲン、-CN、アミノ、アルキルアミノ、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ ハロアルキル、C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₆ ハロアルコキシ、C₃-C₈ シクロアルキル、C₂-C₉ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)OR^{1 2}、-C(O)N(R^{1 3})R^{1 4} からなる群から選択されており、

各 R^{1 2} は独立して、水素及び C₁-C₆ アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{1 3} と R^{1 4} はそれぞれ独立して、水素及び C₁-C₆ アルキルからなる群から選択されているか、または R^{1 3} と R^{1 4} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C₂-C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

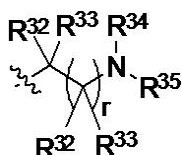
n は、0、1 または 2 である。

40

【0053】

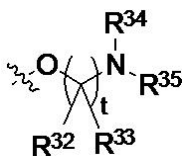
式 (VIII a) ~ (VIII j) の化合物のいくつかの実施形態では、n は 0 である。式 (VIII) または (VIII a) ~ (VIII j) の化合物のいくつかの実施形態では、R^{3 0} は F である。式 (VIII) または (VIII a) ~ (VIII j) の化合物のいくつかの実施形態では、R^{3 0} は、

【化 5 4】



である。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

【化 5 5】



10

である。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 t は 2 であり、各 R^{32} と R^{33} は水素である。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} と R^{35} は、それらと結合している窒素原子とともに、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{34} と R^{35} は、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 である。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{31} はハロゲンである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{31} は F である。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は水素である。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 はそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 はメチルである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)OR^{25}$ である。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} は、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} はメチルである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} はエチルである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} はイソプロピルである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、水素または任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素である。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキルである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 はメチルである。式 (V I I I) または (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は水素である。

20

30

40

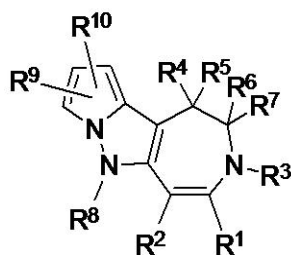
【0054】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (X I) の化合物、また

50

はその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 5 6】



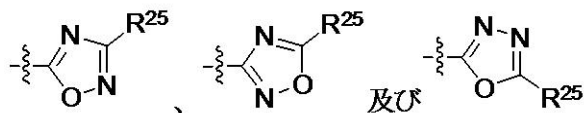
式 (XI)

式中、

R^1 は、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^2 は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 5 7】



からなる群から選択されているか、または R^1 と R^2 は、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^3 は、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

R^4 と R^5 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 は、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環もしくは任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 は、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 は、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された C

R^1 - C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2 - C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2 - C_6 アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 は、水素、任意に置換された C_1 - C_6 アルキル、任意に置換された C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^9 と R^{10} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、アミノ、アルキルアミノ、任意に置換された C_1 - C_6 アルキル、任意に置換された C_1 - C_6 アルコキシ、任意に置換された C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択されており、

10

R^{19} と R^{20} と R^{23} はそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1 - C_6 アルキル、任意に置換された C_2 - C_6 アルケニル、任意に置換された C_2 - C_6 アルキニル、任意に置換された C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{21} と R^{22} はそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1 - C_6 アルキル、任意に置換された C_2 - C_6 アルケニル、任意に置換された C_2 - C_6 アルキニル、任意に置換された C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{21} と R^{22} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

20

R^{24} は、任意に置換された C_1 - C_6 アルキル、任意に置換された C_2 - C_6 アルケニル、任意に置換された C_2 - C_6 アルキニル、任意に置換された C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

30

R^{25} と R^{26} はそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1 - C_6 アルキル、任意に置換された C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

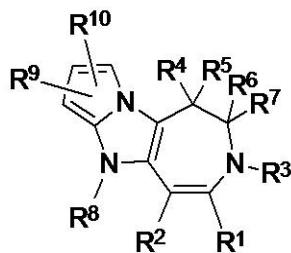
R^{27} と R^{28} はそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1 - C_6 アルキル、任意に置換された C_3 - C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1 - C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2 - C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している。

40

【0055】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(XII)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 5 8】



式 (XII)

10

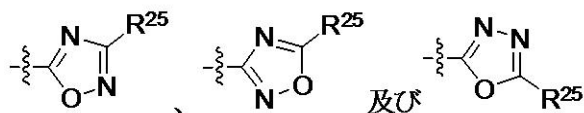
式中、

R^1 は、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^2 は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 5 9】

20



からなる群から選択されているか、または R^1 と R^2 は、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^3 は、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

30

R^4 と R^5 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 は、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環もしくは任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

40

R^6 は、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 は、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された C_2

50

—C₆アルキニルからなる群から選択されており、

R⁸は、水素、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R⁹とR¹⁰はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、—CN、アミノ、アルキルアミノ、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₁—C₆アルコキシ、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択されており、

10

R¹⁹とR²⁰とR²³はそれぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₂—C₆アルケニル、任意に置換されたC₂—C₆アルキニル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R²¹とR²²はそれぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₂—C₆アルケニル、任意に置換されたC₂—C₆アルキニル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されているか、またはR²¹とR²²は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

20

R²⁴は、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₂—C₆アルケニル、任意に置換されたC₂—C₆アルキニル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

30

R²⁵とR²⁶はそれぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R²⁷とR²⁸はそれぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されているか、またはR²⁷とR²⁸は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル環を形成している。

40

【0056】

式(XI)もしくは(XII)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R⁴とR⁵は水素である。式(XI)もしくは(XII)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R⁴とR⁵は、C₁—C₆アルキルである。式(XI)もしくは(XII)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R⁴とR⁵はメチルである。式(XI)もしくは

50

は (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は水素である。式 (X I) または (X I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ であり、 R^7 は水素である。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)OR^{25}$ である。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} は、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} はメチルである。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} はエチルである。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} はイソプロピルである。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素である。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ である。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ である。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} は水素であり、 R^{22} は、任意に置換されたアリールである。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)R^{20}$ である。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} は、任意に置換されたアリールである。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-S(O)_2R^{20}$ である。式 (X I) もしくは (X I I) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} は、任意に置換されたアリールである。

10

20

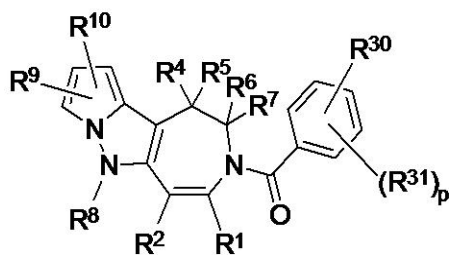
30

【0057】

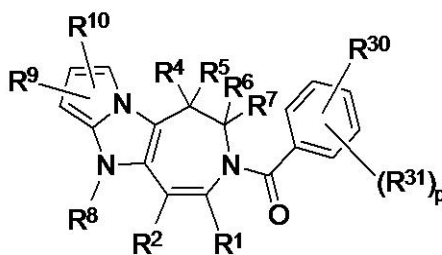
式 (V I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物、あるいは式 (X I I) の化合物であり、FXR モジュレーターは、式 (X I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

40

【化 6 0】



式 (X I a)

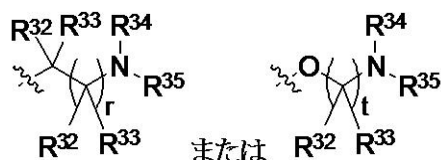


式 (X I I a)

式中、

 R^{30} は、ハロゲン、

【化 6 1】



または

であり、

各 R^{31} は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} はそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

p は、0、1、2、3または4であり、

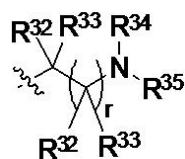
r は、0、1、2、3または4であり、

t は、2、3または4である。

【0058】

式 (X I a) もしくは (X I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{30} はハロゲンである。式 (X I a) もしくは (X I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は F である。式 (X I a) もしくは (X I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

【化 6 2】



である。式 (X I a) もしくは (X I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{30} は、

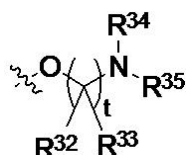
10

20

30

40

【化 6 3】



である。式 (X I a) もしくは (X I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 t は 2 である。式 (X I a) もしくは (X I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 p は 0 である。式 (X I a) もしくは (X I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 p は 1 である。式 (X I a) もしくは (X I I a) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{31} は F である。

10

【0059】

本発明の一態様では、F X R を調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療で用いる F X R モジュレーターと、そのような F X R モジュレーターを含む医薬組成物である。一態様では、F X R を調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されている F X R モジュレーターを哺乳動物に投与することである。いくつかの実施形態では、F X R を調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されている F X R モジュレーターを哺乳動物に投与することであり、その F X R モジュレーターは、(E) - 6 - (3, 4 - ジフルオロベンゾイル) - N - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキサミド (化合物 1)、(E) - イソプロピル 4, 4 - ジメチル - 6 - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) ベンゾイル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキシレート (化合物 2) もしくは (E) - イソプロピル 6 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) ベンゾイル) - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキシレート (化合物 3)、またはその製薬学的に許容可能な塩である。

20

30

【0060】

本発明の一態様では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、ビルダグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、トレラグリブチン、デュトグリブチン及びオマリグリブチンから選択した D P P - I V インヒビターである第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0061】

本発明の一態様では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) カナグリフロジン、エンバグリフロジン、ダバグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート、レモグリフロジンエタボネート及びエルツグリフロジンから選択した S G L T 2 インヒビターである第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

40

【0062】

本発明の一態様では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E) - 6 - (3, 4 - ジフルオロベンゾイル) - N - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキサミド (化合物 1)、(E) - イソプロピル 4, 4 - ジメチル - 6 - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) ベンゾイル) - 3 - (ト

50

リフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) もしくは (E)-イソプロピル6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物3)、またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

【0063】

本発明の一態様では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) GS-4997 (セロンセルチブ) (5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド)、NQDI-1 (エチル2, 7-ジオキソ-3, 7-ジヒドロ-2H-ナフト [1, 2, 3-デ] キノリン-1-カルボキシレート)、ML365 (2-メトキシ-N-[3-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズアミド)、MSC2032964A (N-[5-(シクロプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド) 及び TC ASK10 (4-(1, 1-ジメチルエチル)-N-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル]ベンズアミドジヒドロクロリド) から選択した ASK1 インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0064】

本発明の一態様では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスボグルチド及びセマグルチドから選択した GLP-1 アゴニストである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0065】

本発明の一態様では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IV インヒビター、SGLT2 インヒビター、ASK1 インヒビター、GLP-1 アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法であり、この代謝障害は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD)、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドローム X、真性糖尿病、II 型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症またはネフローゼ症候群である。いくつかの実施形態では、代謝障害は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD) である。

【0066】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1)、(E)-イソプロピル4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) もしくは (E)-イソプロピル6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物3)、またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法であり、この代謝障害は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD)、高脂質

血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドロームX、真性糖尿病、I I型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞または肥満である。

【0067】

関連出願の相互参照

本明細書で言及されているすべての文献、特許及び特許出願は参照により、それぞれの個々の文献、特許または特許出願が参照により援用されることが具体的かつ個々に示されている場合と同程度に、本明細書に援用される。

【発明を実施するための形態】

【0068】

本願は、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療で用いるFXRモジュレーターと、そのようなFXRモジュレーターを含む医薬組成物に関するものである。一態様では、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されているFXRモジュレーターを哺乳動物に投与することである。いくつかの実施形態では、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されているFXRモジュレーターを哺乳動物に投与することであり、このFXRモジュレーターは、(E)-6-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4,4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[3,4-d]アゼピン-8-カルボキサミド(化合物1)、(E)-イソプロピル4,4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[3,4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)もしくは(E)-イソプロピル6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4,4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[3,4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)、またはその製薬学的に許容可能な塩である。

【0069】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0070】

FXRの生体動態

ファルネソイドXレセプター(FXR、NR1H4ともいう。Nuclear Receptor Nomenclature Committee 1999)は、リガンド調節転写因子のステロイド及び甲状腺ホルモン核内レセプタースーパーファミリーのメンバーである。FXRは、肝臓、腎臓、腸及び副腎では高度で発現し、血管系では、これらよりも低いレベルで発現する(Forman et al., Cell 1995, 81(5):687-93)。胆汁酸(コレステロール異化の最終産物)は、FXRのリガンド結合ポケットに直接結合し、アゴニストとして機能して、レセプターが転写を活性化する能力を向上させる(Makishima et al., Science 1999, 284(5418):1362-5 1999、Mi et al., Mol Cell 2003, 11(4):1093-100、Parks et al., Science 1999, 284(5418):1365-8、Wang et al., Mol Cell 1999, 3(5):543-53)。胆汁酸の結合に応答して、FXRは、胆汁酸に加えて、トリグリセリドとコレステロールの合成、輸送及び異化を制御する遺伝子のネットワークを調節する(Chawla et al., Cell 2000, 103(1):1-4、Repa and Mangelsdorf, Annu Rev Cell Dev Biol 2000, 16:459-81)。したがって、FXRは、

コレステロールの代謝と分解の量的変化に応答して遺伝子発現を改変することによって、脂質代謝のレギュレーターとして機能する。この結論の裏付けとして、ヒトと動物における試験によって、胆汁酸レベルを改変すると、血漿中のトリグリセリドとコレステロールのレベルに大きな作用が及び得ることが示されている (Angelini et al., J Lipid Res 1978, 19 (8): 1017-24、Bateson et al., Br J Clin Pharmacol 1978, 5 (3): 249-54、Iser and Sali, Drugs 1981, 21 (2): 90-119、Kuroki et al., Lipids 1999, 34 (8): 817-23)。

【0071】

FXRは最初は、DNAの配列相同性に基づき、核内ホルモンレセプタースーパーファミリーのオーファンメンバーとしてクローニング及び分類された。初期の研究では、ファルネソールが、FXRのリガンドとして同定されたが (Forman et al., Cell 1995, 81 (5): 687-93)、その後の解析により、胆汁酸が、FXRのリガンド結合ドメインに直接結合し、レセプターの転写活性のアクチベーターとして機能することが示された。FXRに対する胆汁酸の結合親和性は、これらの化合物が動物に到達する濃度 (μM) に近く、このことにより、胆汁酸が、インビボで内因性リガンドとして機能するという考えが裏付けられている (Makishima et al., Science 1999, 284 (5418): 1362-5 1999、Mi et al., Mol Cell 2003, 11 (4): 1093-100、Parks et al., Science 1999, 284 (5418): 1365-8、Wang et al., Mol Cell 1999, 3 (5): 543-53)。胆汁酸の結合により、FXRが活性化すると、コレステロール7 α ヒドロキシラーゼ (CYP7A1) (コレステロールが胆汁酸へ変換される際の律速酵素) の転写がダウンレギュレーションされる。胆汁酸によるCYP7A1の阻害は、転写リプレッサーであるスモールヘテロダイマーパートナー (SHP、NR0B2ともいう。Nuclear Receptor Nomenclature Committee 1999) のFXR依存的な誘導を介して行われる。FXRの結合部位は、SHPプロモーターにおいて同定されており、この遺伝子が、FXRの直接的な標的であることが示されている (Lu et al., Mol Cell 2000, 6 (3): 507-15、Goodwin et al., Mol Cell 2000, 6 (3): 517-26)。したがって、CYP7A1の胆汁酸依存的な抑制は間接的であり、FXRによって開始される転写カスケードに起因する。胆汁酸の合成に関与する別の遺伝子CYP8B1 (ステロール12 α ヒドロキシラーゼ、Yang et al., Biochim Biophys Acta 2002, 1583 (1): 63-73) の胆汁酸抑制と、肝臓による胆汁酸の取り込みを担う2つの主要トランスポーターのうちの1つであるナトリウム/タウロコレートコトランスポーターペプチド (NTCP) (Denson et al., Gastroenterology 2001; 121 (1): 140-7) においても、同様のSHP依存的な機序が説明されている。これに対して、胆汁塩輸出ポンプ (BSEP) と多剤耐性タンパク質2 (MDR2) をコードする遺伝子は、上記と同様に、それぞれ対応するプロモーター領域内の結合部位を介して、FXRによって直接誘導される (Ananthanarayanan et al., J Biol Chem 2001, 276 (31): 28857-65、Huang et al., J Biol Chem 2003, 278 (51): 51085-90、Liu et al., J Clin Invest 2003, 112 (11): 1678-87)。これらの2つのトランスポーターは、胆汁酸 (BSEP) とリン脂質 (MDR2) を肝細胞から胆道系に輸送するのに必要である。このパターンのFXR依存的な遺伝子発現によって、高レベルの胆汁酸が、新たな胆汁酸の合成と胆汁酸の取り込みを阻害すると同時に、胆汁酸自体のクリアランスを促す古典的なフィードバックループが定められる。

【0072】

FXRによる、胆汁酸の合成と輸送の調節は、コレステロール代謝にとって重要な意味がある。CYP7A1とCYP8B1の抑制により、胆汁酸合成経路は、2つの重要な点で影響を受ける。第1に、律速酵素のCYP7A1が阻害されると、胆汁酸の合成が低下し、胆汁酸プールのサイズが縮小する。第2に、CYP8B1が阻害されると、CDCA（マウスにおいてはムリコール酸/MCA）のように、より親水性の高い胆汁酸の産生が優勢になることによって、胆汁酸の組成が変化する（Russell, Annu Rev Biochem 2003, 72:137-74）。重要なことに、マウスでの研究により、親水性の高いこれらの胆汁酸の方が、腸コレステロールの吸収を促す効率が低いことが示されている（Wang et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003, 285(3):G494-502）。

10

【0073】

胆汁酸合成の調節が、脂質代謝に対するFXR依存的な作用に寄与している可能性があるものの、遺伝子発現解析によって、FXRも、トリグリセリドの合成とVLDLの産生に直接影響を及ぼすことが示されている。FXRアゴニストは、線維芽細胞成長因子19（Holt et al., Genes Dev 2003, 17(13):1581-91）、アシル化刺激タンパク質（補体C3のタンパク質分解産物、Li et al., J Biol Chem 2005, 280(9):7427-34）、アポリポタンパク質CII（Kast et al., Mol Endocrinol 2001, 15(10):1720-8）及びアポリポタンパク質AV（Prieur et al., J Biol Chem 2003, 278(28):25468-80）（これらはいずれも、トリグリセリドリッチリポタンパク質によって運ばれる脂肪のクリアランスと酸化を促すことが知られている）をコードする遺伝子を誘導する。加えて、FXRは、アポリポタンパク質CIII（Claudel et al., Gastroenterology 2003, 125(2):544-55）（リポタンパク質リパーゼのインヒビター）とステロール応答エレメント結合タンパク質1c（SREBP1c、Watanabe et al., J Clin Invest 2004, 113(10):1408-18）をコードする遺伝子の発現を阻害する。SREBP1c（基本的なヘリックスループヘリックスファミリーの転写因子のメンバー）は、脂肪酸の合成に必要な酵素のマスター転写レギュレーターとして機能する（Osborne, J Biol Chem 2000, 275(42):32379-82）。総合すると、FXRによって制御される遺伝子ネットワークによって、脂肪と炭水化物の食事での摂取による脂質ホメオスタシスの変化に応答するようになっているシグナル伝達系が定められる。肝臓においてコレステロールが高レベルになると、胆汁酸の産生が増加し、その後、FXRが活性化する。この活性化シグナルに応答して、FXRは、腸におけるコレステロールの吸収を低減し、排泄を促し、トリグリセリドのクリアランスと酸化を増大し、脂肪酸の合成を減少させて、VLDLの産生を減少させる。

20

30

【0074】

FXRリガンドが、胆汁酸とリン脂質の肝臓からの輸送を促す能力によって支えられる形で、FXRが、胆汁酸の合成、クリアランス及びホメオスタシスを調節する能力から、そのような化合物が、胆汁酸とコレステロールの流れが阻害される疾患（原発性胆汁性肝硬変及びNASHなど）において有用であることが示唆されている。この関連では、FXRアゴニストは、胆汁うっ滞、胆石及び肝線維症の動物モデルにおいて有効であることが示されている（Liu et al., J Clin Invest 2003, 112(11):1678-87、Fiorocci et al., Gastroenterology 2004, 127(5):1497-512、Fiorocci et al., J Pharmacol Exp Ther 2005, 313(2):604-12、Fiorocci et al., J Pharmacol Exp Ther 2005, 314(2):584-95）。

40

【0075】

50

DPP-IVの生体動態

ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) は、グルコース依存性インスリン分泌ポリペプチド (GIP) とグルカゴン様ペプチド (GLP-1) の最後から2番目の位置から、N末端ジペプチドを選択的に切断して、それらを不活化するセリンプロテアーゼである (Diabetes Obes Metab., 10, 376-387, 2008、Diabetes Care, 30, 1979-1987, 2007)。GLP-1は、食物の摂取に応答して、腸管L細胞によって分泌される内分泌ホルモンである。活性GLP-1は、インスリンの分泌を刺激し、グルカゴンの放出を阻害し、胃排出を遅延し、これらが一体になって、2型糖尿病患者において、有効なグルコースホメオスタシスに寄与する。DPP-IV活性が阻害されると、内因性GLP-1の作用期間が長くなり、それによって、GLP-1の有益な特性がすべて示される (Lancet, 368, 1696-1705, 2006、Horm Metab Res., 36 (11-12), 867-76, 2004)。DPP-IVインヒビターによって、低血糖リスクの軽減、体重増加及び膵β細胞の再生と分化の可能性を含め、既存の糖尿病療法よりも優れた多くの潜在的な利点が見られる (Handbook Exp Pharmacol., 203, 53-74, 2011、Curr Med Res Opin., 23 (4), 919-31, 2007)。GLP-1の媒介によるグルコースホメオスタシスのこれらの複数の利点から、経口投与可能なDPP-IVインヒビターは、2型糖尿病を治療するための有望な治療剤として開発されてきている (Am. J. Ther., 15 (5), 484-91, 2008)。2型糖尿病の治療用としてのDPP-IVインヒビターの治療潜在力について、鋭意、考察及び検討が行われている (Exp. Opin. Invest. Drugs, 12, 87-100, 2003、Exp. Opin. Ther. Patents, 13, 499-510, 2003、Exp. Opin. Investig. Drugs, 13, 1091-1102, 2004、Curr. Opin. Drug Discovery Development, 11, 512-532, 2008及びTrends in Molecular Medicine, 14, 161-168, 2008)。

【0076】

SGLT2の生体動態

ナトリウム依存性グルコースコトランスポーター (SGLT) では、Na⁺を濃度勾配の低い方に輸送すると同時に、グルコースが濃度勾配に逆らって輸送することが組み合わされている。2つの重要なSGLTアイソフォームが、SGLT1及びSGLT2としてクロニング及び同定されている。SGLT1は、消化管、腎臓及び心臓にあり、心臓では、その発現によって、心臓グルコース輸送を調節する。SGLT1は、高親和性の低容量トランスポーターであるので、腎臓でのグルコースの再吸収のほんの一部しか担っていない。これに対して、SGLT2は、前半の近位曲尿細管の上皮細胞のアピカルドメインのみに存在する低親和性の高容量トランスポーターである。健常な個体では、腎糸球体でろ過された血漿グルコースの99%超が再吸収され、その結果、ろ過された全グルコースのうち、尿に排泄されるのは1%未満である。腎臓でのグルコース再吸収の90%は、SGLT2によって促され、残りの10%が、後半の近位直尿細管でSGLT1によって媒介される可能性が高いと推定されている。SGLT2に遺伝子変異があると、炭水化物代謝に明らかな有害作用をもたらさない変異に応じて、腎臓グルコース排泄量が140g/日ほど増加する。SGLT2は、ヒトの変異の研究に基づき、腎臓でのグルコースの再吸収の大半を担っていると見られるので、治療の標的となっている (Lee, J. et al. Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 2178-2194、Vanden Heuvel, L. P. et al. Hum. Genet. 2020, 111, 544-547)。

【0077】

ASK1の生体動態

マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) シグナル伝達カスケードは、細胞内外の様々な合図を細胞の適切なストレス応答 (細胞の増殖、分化、炎症及びアポトーシ

スを含む)に結び付ける(Kumar, S., et al. (2003) Nat. Rev. Drug Dis. 2:717-726、Pimienta, G., et al. (2007) Cell Cycle, 6:2826-2632)。MAPKには、MAP3K、MAP2K及びMAPKという3つのグループがあり、これらは、順次活性化する。MAPK3は、環境シグナルに直接応答して、MAP2Kをリン酸化し、そして、MAP2Kは、特定のMAPKをリン酸化する。続いて、MAPKは、細胞基質(遺伝子発現を調節する転写因子を含む)をリン酸化することによって、細胞の適切な応答を媒介する。アポトーシスシグナル調節キナーゼ1(ASK1)は、c-Jun N末端タンパク質キナーゼ(「JNK」とp38 MAPキナーゼを活性化するマイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ(「MAP3K」)ファミリーのメンバーである(Ichijo, H., et al. (1997) Science, 275, 90-94)。ASK1は、酸化ストレス、活性酸素種(ROS)、LPS、TNF- α 、FasL、ERストレス及び細胞内カルシウム濃度の上昇を含む様々な刺激によって活性化する(Hattori, K., et al. (2009) Cell Comm. Signal. 7:1-10、Takeda, K., et al. (2007) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 48:1-8. 27、Nagai, H., et al. (2007) J. Biochem. Mol. Biol. 40:1-6)。ASK1は、これらのシグナルに応答して、Thr838での自己リン酸化を介して活性化し、そして、MKK3/6及びMKK4/7のようなMAP2Kをリン酸化し、そして、MKK3/6がp38を、MKK4/7がJNK MAPKをリン酸化及び活性化する。ASK2は、ASK1との配列相同性が45%である、関連するMAP3Kである(Wang, X. S., et al. (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun. 253, 33-37)。ASK2の組織分布は限られているが、いくつかのタイプの細胞では、ASK1とASK2が、タンパク質複合体において相互作用して、調和して機能することが報告されている(Takeda, K., et al. (2007) J. Biol. Chem. 282:7522-7531、Iriyama, T., et al. (2009) Embo J. 28:843-853)。非ストレス状態では、ASK1は、そのリプレッサーであるチオレドキシシン(Trx)への結合(Saitoh, M., et al. (1998) Embo J. 17:2596-2606)と、AKTとの会合(Zhang, L., et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 96:8511-8515)を通じて、不活性状態を保つ。ASK1タンパク質のリン酸化により、細胞の種類に応じて、アポトーシスまたはその他の細胞応答を引き起こすことができる。ASK1の活性化とシグナル伝達は、神経変性障害、心血管障害、炎症性障害、自己免疫障害及び代謝障害を含む広範な疾患において、重要な役割を果たすことが報告されている。加えて、ASK1は、心臓、脳及び腎臓の虚血及び再灌流後の臓器損傷の媒介に関与している(Watanabe et al. (2005) BBRC 333, 562-567、Zhang et al., (2003) Life Sci 74-37-43、Terada et al. (2007) BBRC 364:1043-49)。明らかにってきたエビデンスにより、ASK2は、単独でも、ASK1との複合体でも、ヒトの疾患でも有用な役割を果たし得ることが示唆されている。したがって、ASK1及びASK2シグナル伝達複合体のインヒビターとして機能する治療剤には、上記のような状態を患っている患者を治療したり、またはその生活を改善したりする潜在能力がある。

【0078】

GLP-1の生体動態

グルカゴンとGLP-1は、構造的に関連するペプチドホルモンファミリー(セクレチンファミリー)のメンバーである。グルカゴンとGLP-1は、相同性の高いペプチド群から構成されている。これらの2つのホルモンは、共通の前駆体のプレプログルカゴンに起因するからであり、このプレプログルカゴンからは、組織特異的プロセッシングにより、主として、腸ではGLP-1が、膵臓ではグルカゴンが産生される(Jiang, G.,

et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, 284, E671-678)。これらの2つのペプチドに対するレセプターは、相同性があり（同一性58%）、Gマトリックス共役型レセプター（GPCR）のクラスBファミリーに属する。クラスB GPCRは、セクレチンレセプターファミリーともいい、ヒトでは、15個のペプチド結合レセプターからなる。GPCRレセプターは、介在するループとC末端テールを有する7個の膜貫通 α -ヘリックスからなる膜近傍ドメイン（Jドメイン）に連結した100~160個の残基の細胞外N末端ドメインを含む（Brubaker, P. L., et al., Receptors Channels, 2002, 8, 179）。クラスB GPCRは、中度のサイズ、典型的には30~40個のアミノ酸の内因性ペプチドリガンドによって活性化する（Hoare, S. R. J., Drug Discovery Today, 2005, 10, 423、Gether, U., Endocrine Reviews, 2000, 21, 90）。

【0079】

グルカゴンは、PC2によって膵 α 細胞でプログルカゴンからプロセッシングされる29個のアミノ酸のペプチドホルモンである。グルカゴンは、485個のアミノ酸からなる7個の膜貫通GPCRを介して作用する。循環グルコースが低いと、グルカゴンは、血流に放出される。グルカゴンの主な生理学的役割は、肝臓でのグルコースの放出を刺激し、それによって、血糖を上昇させることである（Tan, K., et al., Diabetologia, 1985, 28, 435）。グルカゴンは、インビボでのグルコースホメオスタシスの維持において、インスリンに対する主な拮抗機序をもたらす。グルカゴンとそのレセプターは、真性糖尿病の治療標的となる可能性がある。グルカゴンレセプターにおいて分泌グルカゴンの作用をブロックすることによって（グルカゴンアンタゴニスト）、またはグルカゴンの産生自体を阻害（抑制）することによって、グルカゴンの作用をアンタゴナイズすることは、真性糖尿病と代謝障害の介入の新たな手段となっている（Unson, C. G., et al., Peptides, 1989, 10, 1171、Parker, J. C., Diabetes, 2000, 49, 2079、Johnson, D. G., Science, 1982, 215, 1115）。

【0080】

GLP-1（7-36）アミドは、プレプログルカゴン遺伝子の産物であり、食物の摂取に応答して、腸管L細胞から分泌される。GLP-1の生理学的作用は、大きな関心を集めている。GLP-1は、グルコースに依存する形で、膵 β 細胞からのインスリンの分泌を刺激することによって、複数の作用を示す（インスリン分泌促進作用）。GLP-1は、 α 細胞からのグルカゴンの分泌（産生）を阻害することによって、循環血漿中グルカゴン濃度を低下させる（Drucker D. J., Endocrinology, 2001, 142, 521-527）。GLP-1は、 β 細胞の増殖の刺激、食欲抑制、胃排出の遅延及びインスリン感受性の刺激のような特性も示す（Nauck, M. A., Horm. Metab. Res., 2004, 36, 852）。

【0081】

CCR2/CCR5アンタゴニストの生体動態

このケモカイン系は、Gタンパク質共役型レセプター（GPCR）のクラスAまたはロドプシン様ファミリーに属する20種類超のケモカインレセプターを含む。免疫系において、50個ほどのケモカインリガンドが、重要な役割を果たしており、ホメオスタシスと炎症の際に、免疫細胞の移動と分化を媒介する。この系の異常調節により、炎症性疾患及び自己免疫疾患を含む多種多様な病態が生じ得る（Bot et al. Scientific Reports 7, Article number: 52 (2017) doi: 10.1038/s41598-017-00104-z）。

【0082】

線維症は、慢性的な臓器傷害に対する持続的な炎症応答に起因し、1型及び3型コラーゲンを含む細胞外マトリックスタンパク質の沈着によって特徴付けられる。肝線維症は、肝硬変及び肝細胞癌に寄与する慢性肝疾患（かなりの世界的負担となっている）と関連付

けられている。同様に、腎線維症は、慢性腎疾患の一般的な発現症状である。肝細胞傷害に対する炎症応答は、肝線維化において重要な役割を果たしており、傷害部位への骨髓由来単球とマクロファージの動員を伴い、この動員は、常在マクロファージの活性化によって誘発される。そして、浸潤単球／マクロファージが、炎症性サイトカイン及びケモカインを産生することによって、この免疫応答を増幅し、これにより、炎症性細胞の動員がさらに促されて、肝星細胞（HSC）の活性化がアップレギュレーションされる。活性化マクロファージによって産生される線維形成性サイトカイン（例えば、トランスフォーミング成長因子 β [TGF- β]）は、HSCの筋線維芽細胞への分化転換を促し、この筋線維芽細胞は、1型及び3型線維性コラーゲン、及び収縮タンパク質の α -平滑筋アクチン（ α -SMA）を含む瘢痕形成マトリックスタンパク質の主な供給源である（Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, Richman LP, Thompson M, Hong F, et al. (2016) Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis. PLoS ONE 11 (6) : e0158156 . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158156>）。

【0083】

肝傷害部位への肝外炎症性細胞の動員は主に、ケモカインとそのレセプターとの相互作用によって媒介される。単球、KC及びHSCは、その表面上で、2型C-Cケモカインレセプター（CCR2）及び5型C-Cケモカインレセプター（CCR5）を発現できる（Lefebvre et al. 2016 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158156>）。CCR2/CCR5アンタゴニスト治療剤とみなされている薬物の例としては、セニクリビロク（CVC）、アブラビロク、ピクリビロク（例えば、5-（{4-[(3S)-4-{2-メトキシ-1-[4-（トリフルオロメチル）フェニル]エチル}-3-メチルピペラジン-1-イル]-4-メチルピペリジン-1-イル}カルボニル)-4, 6-ジメチルピリミジン）、マラビロク（例えば、4, 4'-ジフルオロシクロヘキシルアミド）及びコキリオキノンAが挙げられるが、これらに限らない。

【0084】

カスパーゼプロテアーゼインヒビターの生体動態

カスパーゼは、アポトーシスとして知られている生理的な死滅プロセスの重要なエフェクター分子であるが、細胞死ではなく、サイトカインの活性化に関与するものもある。カスパーゼは、約20個のシステインプロテアーゼファミリーのうちの1つである。カスパーゼは、大半の哺乳動物細胞において、活性化されると細胞を殺傷する不活性前駆体（チモーゲン）として存在し、2つの方法で制御することができる。カスパーゼのプロセッシングと活性化は、FADD、APAF-1、Bcl-2ファミリーメンバー、FLIP及びIAPのような分子によって調節できる。活性カスパーゼは、このプロテアーゼと直接相互作用する様々なインヒビターによって制御できる（Ekert, P. G. ; Silke, J. ; Vaux, D. L. Cell Death Differ. 1999; 6 (11) : 1081-6）。カスパーゼプロテアーゼインヒビターとみなされている薬物の例としては、エムリカサン、Q-VD-OPh、DEV D-CHO、zVAD-FMK、Pralnacasan（Vertex）及びM867（Merck）が挙げられるが、これらに限らない。

【0085】

アセチル-CoAカルボキシラーゼ（ACC）インヒビターの生体動態

アセチル-CoAカルボキシラーゼは、アセチル-CoAの不可逆的カルボキシル化を触媒して、ピオチンカルボキシラーゼ（BC）とカルボキシルトランスフェラーゼ（CT）というその2つの触媒活性を通じて、マロニル-CoAを生成させるピオチン依存性酵素である。ACCは、大半の真核生物の小胞体における巨大なマルチドメイン酵素である

。ACCの最も重要な機能は、脂肪酸の生合成のために、マロニル-CoAの基質をもたらすことである。ヒトゲノムは、ACACAとACACBという2つの異なるACCの遺伝子を含む(Widmer, J. Biochem J. 1996, 15: 316-Part 3, 915-922)。薬物の例としては、(R)-2-(1-(2-(2-メトキシフェニル))-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-6-(オキサゾール-2-イル)-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-2-メチルプロパン酸(「NDI-010976」または「GS-0976」)(Gilead)、5-(テトラデシルオキシ)-2-フロ酸(「TOFA」)、Medica16及び(3R)-1'-(9-アントラセニルカルボニル)[1,4'-ビペリジン]-3-イル]-4-モルホリニル-メタノン(「CP-640186」)(Cayman Chemical)が挙げられるが、これらに限らない。

10

【0086】

ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ-1インヒビターの生体動態

ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ-1は、トリグリセリドの形成に関与する酵素であり、腸、肝臓及び脂肪組織のような、ヒトの脂肪代謝部位で高度に発現する。食餌性トリグリセリドは、胃腸管では直接吸収できず、腸で、膵リパーゼによって、遊離脂肪酸とモノグリセロールに分解される。哺乳動物では、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ-1を阻害すると、脂肪の蓄積が低減され、体重が減少することが示されている。薬物の例としては、プラジガスタット(「LCQ908」)、VK5211、A922500、アミデプシンA及びアミデプシンDが挙げられるが、これらに限らない。

20

【0087】

頂膜ナトリウム-胆汁酸コトランスポートインヒビター(ASBT)の生体動態

頂膜ナトリウム依存性胆汁酸トランスporter(ASBTまたはABAT、SLC10A2)は、溶質キャリアタンパク質のSLC10Aファミリーの第2のメンバーであり、胃腸管の管腔から、門脈を介して肝臓へと輸送する胆汁酸トランスporterとして、重要な生理学的機能を有する。治療剤の部類としては、ジヒドロピリジンカルシウムチャネルブロッカー及びHMG-CoAレダクターゼインヒビター(スタチン)が挙げられる。薬物の例としては、ポリキシバット(「LUM-002/SHP626」)、LJN452(Novartis)、GSK2330672(GSK)、AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435またはSC-635が挙げられるが、これらに限らない。

30

【0088】

TLR-4アンタゴニストの生体動態

TLR-4は、ヒトにおいて、TLR4遺伝子によってコードされるタンパク質である。TLR4は、膜貫通タンパク質であり、パターン認識レセプター(PRR)ファミリーに属するトール様レセプターファミリーのメンバーである。TLR-4が活性化すると、細胞内シグナル伝達経路NF-κBと炎症性サイトカインが産生される(この産生は、自然免疫系の活性化を担っている)。TLR-4は、多くのグラム陰性菌(例えばNeisseria spp.)と所定のグラム陽性菌に存在する成分であるリポ多糖(LPS)を認識することで最も知られている。また、そのリガンドには、いくつかのウイルスタンパク質、多糖、ならびに各種の内因性タンパク質(低密度リボタンパク質、β-デフェンシン及びヒートショックタンパク質など)が含まれる。TLR-4アンタゴニストとみなされている薬物の例としては、JKB-121、アミトリプチリン、イミプラミン、ナロキソン、LPS-RS、シクロベンザプリン、ミアンセリン、ナルトレキソン、プロペントフィリン、ケトチフェン、イブジラスト、(+)-ナルトレキソン、タペンタドール及びエリトランが挙げられるが、これらに限らない。

40

【0089】

PPARα/δアゴニストの生体動態

50

P P A R α / δ アゴニストとみなされている薬物の例としては、G F T 5 0 5、両親媒性カルボン酸（例えば、クロフィブレート、ゲムフィブロジル、シプロフィブレート、ベザフィブレート及びフェノフィブレート）、G W 5 0 1 5 1 6、アレグリタザル、ムラグリタザル、テサグリタザル及びサログリタザルが挙げられるが、これらに限らない。

【0090】

スタチン

スタチン（H M G - C o A レダクターゼインヒビターとしても知られている）は、脂肪低下薬の一種である。スタチンは、心血管疾患（C V D）を軽減し、高リスクである者の死亡率を低下させることが分かっている。スタチンは、早期の病期のC V Dの治療（二次予防）と、C V Dではないが、リスクの高い者の治療（一次予防）に有効である。薬物の

10

【0091】

F X R アゴニストと、非アルコール性脂肪肝疾患（N A F L D）及び非アルコール性脂肪肝炎（N A S H）

N A F L D は、メタボリック症候群の中でも十分に認識されている症候であり、脂質及びグルコースの血清中レベルの上昇と、I I 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、高血圧、乳癌及び結腸癌罹患率の上昇によって特徴付けられる。N A F L D の症例の多くは、予後が良好であるが、N A S H、肝線維症、肝硬変及び腫瘍を発現する例もある。マウスでN r 1 h 4 遺伝子を破壊したところ、F X R の欠損により、高コレステロール食を与えた後に脂肪肝が形成されることが示された（S i n a l C J e t a l . C e l l . 2 0 0 0 ; 1 0 2 : 7 3 1 - 7 4 4）。加えて、マウスは、F X R の欠損により、食事性肥満マウスモデルにおいて、N A S H を、より発症しやすくなる（K o n g B e t a l . J P h a r m a c o l E x p T h e r . 2 0 0 9 ; 3 2 8 : 1 1 6 - 1 2 2）。F X R の欠損によって、N A F L D のN A S H への移行を促す正確な機序は、明らかになっていないが、F X R 依存的に、脂質及び胆汁酸ホメオスタシスが崩れて、肝臓において、脂質が蓄積されることと、胆汁酸の誘導による慢性傷害が生じることに関連がある可能性が高い。また、F X R の欠損により、コラーゲンの発現が増加し、コラーゲンの発現増加は、肝線維症発症の際の初期イベントである。これに一致して、F X R の活性化により、肝線維症の発症が抑制されることが示されている。進行性の肝線維症は、肝硬変、門脈圧亢進症及び肝不全につながる。治療選択肢は、肝移植である。肝線維症を食い止めたり、または逆転させたりするのに有効な医薬剤がないからである。

20

30

【0092】

F X R の活性化がN A S H の発症と抑制に及ぼす作用は、動物モデルで研究されている。マウスにメチオニン及びコリン欠乏（M C D）食を与えることは、十分に確立されたN A S H 栄養モデルであり、これにより、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T）とアスパルテートアミノトランスフェラーゼ（A S T）が上昇し、ヒトN A S H と同様に、肝臓の組織学的異常（肝脂肪変性、小葉炎症及び肝細胞周囲性線維化を含む）が見られるようになる。C 5 7 B L / 6 マウスにM C D 食を与え、4 週間、W A Y - 3 6 2 4 5 0（合成F X R アゴニスト）で処置したかまたは処置しなかった。M C D 食によって誘導された、血清中A L T とA S T の上昇は、W A Y - 3 6 2 4 5 0 の処置により、顕著に軽減された。さらに、M C D 食を与えたF X R - / - マウスでは、W A Y - 3 6 2 4 5 0 の肝臓保護作用は無効であった。これらの結果から、F X R アゴニストが、N A S H の治療に有用であり得ることが示されている（Z h a n g S e t a l . J . H e p a t o l 2 0 0 9 ; 5 1 : 3 8 0 - 8）。

40

【0093】

メタボリック症候群のウサギモデルでは、高脂肪食により、内蔵脂肪、空腹時血糖値及び耐糖能異常が増大した。高脂肪食とともに、O C A（I N T - 7 4 7、F X R アゴニスト）で処置したところ、内蔵脂肪、空腹時血糖レベルが正常化し、耐糖能が改善された。O C A がインスリン抵抗性と肝脂肪変性の発症に及ぼす作用については、Z u c k e r

50

f a / f a 肥満ラット（レプチンレセプターの機能欠損変異を有する N A F L D モデル）で調査が行われている（C i p r i a n i S, M e n c a r e l l i A, P a l l a d i n o G, e t a l. J L i p i d R e s 2010; 51: 771-84）。これらのラットでは、摂食亢進と高レプチン血症が見られ、肥満、インスリン抵抗性、真性糖尿病及び肝脂肪変性を発症した。この調査では、通常食を与えた f a / f a ラットでは、l e a n ラットと比べて、インスリン抵抗性と肝脂肪変性を発現した。O C A の投与により、インスリン抵抗性と肝脂肪変性が逆転し、体重増加と、肝臓及び筋肉への脂肪沈着が抑制された。さらに、F X R の活性化により、脂肪酸の合成、脂質生成及び糖新生に關与する遺伝子の肝臓での発現が低下した。筋肉では、F X R の活性化により、遊離脂肪酸の合成が低減した。

10

【0094】

最近、N A S H 治療におけるファルネソイド X 核内レセプターリガンド O C A （F L I N T）試験の成果が報告された（N e u s c h w a n d e r - T e t r i B A e t a l. F a r n e s o i d X n u c l e a r r e c e p t o r l i g a n d o b e t i c h o l i c a c i d f o r n o n - c i r r h o t i c, n o n - a l c o h o l i c s t e a t o h e p a t i t i s (F L I N T): a m u l t i c e n t r e, r a n d o m i s e d, p l a c e b o - c o n t r o l l e d t r i a l. L a n c e t 2014）。この多施設二重盲検プラセボ対照臨床試験では、生検により N A S H と証明された合計 283 人の患者を無作為に分けて、72 週間、O C A を毎日 25mg 経口投与したか、またはプラセボを投与した。主要転帰の尺度は、ベースラインから治療終了まで、線維症の悪化なしに、N A F L D 活性スコアが少なくとも 2 ポイント改善することであった。主要転帰の解析時には、O C A アームの患者 110 人と、プラセボアームの患者 109 人が解析に含まれていた。治療の 72 週目において、組織学的改善が見られた患者の割合は、O C A アームでは 45%、プラセボアームでは 21% であった。O C A アームの患者では、プラセボよりも、高密度リポタンパク質（H D L）の減少と、総コレステロール及び低密度リポタンパク質（L D L）の増加が観察された。これらの結果から、O C A が、N A S H の進行の予防に有益であり得ることが示唆されている。

20

【0095】

F X R と炎症性腸疾患（I B D）

主に潰瘍性結腸炎（U C）とクローン病（C D）を含む I B D は、胃腸管炎症によって特徴付けられる慢性障害の一群である。I B D の多くの詳細について検討されてきているが、I B D の正確な発病機序は、完全には明らかになっていない。現時点では、I B D は概ね、消化管微生物叢のアンバランス、上皮機能障害及び異常な粘膜免疫応答に起因すると考えられている。

30

【0096】

最近では、F X R は、腸における免疫調節とバリア機能に關与するとされている。F X R は、炎症応答の程度を調節し、腸管バリアの一体性と機能を維持し、腸管においてバクテリアルトランスロケーションを防ぐことによって、多くの方法で、炎症を緩和し、腸管上皮バリアの一体性を保つ。

【0097】

第 1 に、F X R は、粘膜免疫応答において重要な役割を果たすことによって、免疫調節に強大な影響を及ぼす。V a v a s s o r i ら（J I m m u n o l. 2009; 183: 6251-6261）によって、F x r^{-/-}マウスの結腸で、炎症誘発性サイトカイン m R N A の発現が有意に増加したことが示された。2 つの補足的マウスモデル（トリニトロベンゼンスルホン酸（T N B S）の直腸内投与と、デキストランナトリウムサルフェート（D S S）の経口投与）において、強力な合成 F X R リガンド 6 - E C D C A の併用投与によって、野生型では、様々な炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン及びそのレセプターの発現が抑制されたが、F x r^{-/-}マウスでは抑制されなかった。加えて、R a y b o u l d ら（J P h y s i o l. 2012; 590: 441-446）によって、I N T - 747 で F X R を活性化したところ、D S S 及び T N B S の誘導による腸管炎症が

40

50

予防され、結腸炎の症状が改善し、上皮透過性が阻害され、杯細胞の喪失が低減されたことが示された。さらに、FXRの活性化により、インビボにおいては、マウス結腸粘膜で、エキソビボにおいては、様々な免疫細胞集団で、炎症誘発性サイトカインの産生が阻害された。これらの結果から、FXRが、自然免疫細胞に対する拮抗作用により、IBDに関与することの強力な裏付けが得られる。FXRリガンドは、部分的に、アクチベータータンパク質-1 (AP-1) とシグナル伝達兼転写活性化因子3 (STAT3) を含む他の転写因子との相互作用を通じて、他のシグナル伝達経路をアンタゴナイズすることによって、抗炎症活性を示す。

【0098】

第2に、FXRは、腸管抗菌微生物の増殖を調節することによって、バリア機能に関与している。消化管微生物叢は、病原体防御、免疫及び栄養の回収において重要な役割を果たしている。最近のエビデンスによって、IBDの発症と消化管微生物叢の変化との間に、調節関係があることが示唆されている。BAと消化管微生物叢が、密接に関係し合っていることが示されている。消化管微生物叢は、BAの脱抱合、脱水酸化及び再抱合を通じて、BAの生体内変換に関与している。BAは、細菌細胞膜を損傷することによる抗菌活性を有するので、細菌のアウトグロースを阻害する。

【0099】

胆汁または抱合BAを腹水肝硬変ラットまたは閉塞性黄疸ラットに投与すると、腸管細菌の異常増殖がなくなり、バクテリアルトランスロケーションと内毒素血症が軽減される。Inagakira (Proc Natl Acad Sci USA, 2006; 103: 3920-3925) は、腸管FXRが、細菌の異常増殖を制限する際に重要な役割を有するので、腸を細菌による損傷から守ることを示すことによって、BAのこの保護作用に対する説明を行っている。彼らによって、FXR欠損マウスでは、細菌の異常増殖が見られ、腸透過性が上昇し、腸間膜リンパ節に、大量の細菌が含まれ、腸壁の炎症が見られることが示されている。しかしながら、GW4064によって腸管FXRを活性化すると、アンジオジェニン、カルボニックアンヒドラーゼ12及び誘導型一酸化窒素シンターゼ（抗菌特性を有することが報告されている）をコードする遺伝子を含め、いくつかの新規な腸管FXR標的遺伝子が認められる。サイトカインのIL-18も、FXRの刺激によって誘導される。IL-18は、細胞内及び細胞外の細菌とマイコバクテリアを含む一連の病原体に対する耐性を刺激し、初期急性期の粘膜免疫応答の際に、保護的な役割を有すると見られる。FXRが、腸管細菌の増殖制御に不可欠である（このことは、コンピテントなバリアの維持に重要な意義を有する）ことによって、腸管炎症の予防に寄与するという見解と、これらの結果は一致している。

【0100】

FXRと、胆汁酸性下痢 (BAD) 及び過敏性腸症候群 (IBS)

胆汁酸は、機能性GI障害の病因への関連付けが進んでいる。最近、過敏性腸症候群、慢性下痢及び慢性突発性便秘において、新たな機序が説明された。ファルネソイドXレセプター (FXR) を通じた胆汁酸のシグナル伝達の同定により、直接作用する新たな治療剤の開発につながった。これらの進歩にもかかわらず、原発性胆汁酸性下痢 (BAD) は部分的には、依然として認識が十分ではない。広く利用可能な診断検査がないからである。機能性消化器障害 (FGID) は、よく見られるものであり、一次治療と二次治療のいずれにおいても、診察のかなりの部分を占めている。最もよく見られるFGIDは、過敏性腸症候群 (IBS) と機能性消化不良であり、集団の国籍にかかわらず、それぞれ有病率は20%ほどである。Rome IIIの基準を用いた最近の調査では、消化器外来受診者の42%が、機能性下部GIの診断基準を満たしたことが明らかになった。これらの患者のうち、24.5%が、IBS-下痢 (IBS-D) の基準、6.1%が、機能性下痢 (FD) の基準、22.1%がIBS-便秘の基準、22.1%が慢性突発性便秘の基準を満たした。この10年間で、これらの状態の病因に対する理解が進み、胆汁酸 (BA) とこれらのFGIDとの明確な関係が明らかになった。

【0101】

オベチコール酸によってFGF-19を刺激すると(Zhang JH et al. Am. J. Physiol. 2013; 304: G940-G948)、その欠損(肝細胞BAを過剰に合成させる因子の1つと考えられている)を逆転させる機会が得られる。この治療は、BAD患者の予備調査において、排便頻度と便の硬さの改善と関連付けられた(Johnston IM et al. Gastroenterology. 2013; 144 (Suppl. 144): S60)。BAは、結腸上皮細胞において、結腸の分泌機能(結腸の正常な吸収機能を促す役割を果たし得る作用)を慢性的にダウンレギュレーションするという観察結果を踏まえると、FXRアゴニストのGW4064が、マウスで、インビボにおいて、T84細胞におけるレセプターの核トランスロケーションを誘導し、Ca²⁺及びcAMP依存性アゴニストの両方に対するCl⁻分泌応答を減弱させ、オポアルブミン誘導性下痢とコレラ毒素の誘導による腸液の蓄積分泌を軽減したことが認められたのは興味深い。これらの観察結果から、FXRアゴニストが、FGF-19の産生を回復させることと、結腸上皮に対して分泌抑制作用を及ぼすことを通じて、BADの治療に有効であり得ることが示唆されている(Mroz MS et al. Gut. 2014 May; 63 (5): 808-17)。

10

【0102】

FXRアゴニストと、胆汁うっ滞性肝疾患(原発性胆汁性肝硬変(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)及び胆道閉鎖症)

PBCは、組織学的には肝内胆管の破壊によって、血清学的には抗ミトコンドリア抗体(AMA)の存在によって特徴付けられる慢性進行性胆汁うっ滞性肝疾患である。AMAは、疾患特異性の高い自己抗体であり、PBCではない個体で見られることはまれである。疫学的研究により、PBCの有病率は、100万人当たり19~365例の範囲であり、罹患率は、年に100万人当たり4~58例であることが報告されている。PBCにより、肝線維症、肝硬変になる場合があり、最終的に肝不全に至ることもある。PBCは、米国と欧州では、重大な肝移植適応症である。現時点では、United States Food and Drug Administration (US FDA)によって認可されている唯一の療法剤は、ウルソデオキシコール酸(UDCA)である。いくつかの無作為化対照比較臨床試験では、PBC患者におけるUDCAの長期投与によって、肝硬変への組織学的進行が遅延し、肝移植なしに、生存期間が延長することが示されている。しかしながら、最大40%のPBC患者において、UDCAに対する応答が不完全であった(158)。したがって、進行性疾患のリスクが高いPBC患者に有効な他の治療剤に対する臨床的ニーズが存在する。

20

30

【0103】

PSCは、胆汁うっ滞と、肝内胆管及び肝外胆管の継続的破壊によって特徴付けられる進行性肝疾患であり、最終的には、線維症、肝硬変及び肝不全に至る。PSCの診断は、胆汁うっ滞の状態と、肝内胆管及び/または肝外胆管の構造化の胆管造影によるエビデンスで行う。小胆管PSCは、PSCの亜型であり、胆汁うっ滞性とPSCの組織学的エビデンスによって特徴付けられるが、胆管造影所見は正常である。PSCは、肝線維症、肝硬変に進行する場合があり、最終的に肝不全に至ることもある。PSCは、胆管癌(CCA)(最も多く見られる原発性胆管悪性腫瘍である)と、HCCに次いで多く見られる原発性肝臓癌の重大な危険因子である。CCAは、非常に侵襲性の強い疾患であり、後期に診断される場合が多い。診断から5年間生存するCCA患者の割合は、わずか10%である。

40

【0104】

胆道閉鎖症は、胆道閉塞により、黄疸のある乳児に見られる進行性閉塞性胆管障害である。肝門部空腸吻合術(HPE)を用いて、胆汁の流れを回復させても、胆道閉鎖症は、80%の患者で、様々な長さの時間をかけて、末期肝疾患に進行する。肝硬変と胆汁うっ滞の合併症(深刻な栄養不良、腹水、門脈圧亢進症及び血液凝固異常を含む)のために、罹患児の約半数で、2歳までに肝移植が必要となる。残りの胆道閉鎖症児は、自身の肝臓でも長い年数、生存できるが、慢性進行性肝硬変の発症が見られる。

50

【0105】

胆汁うっ滞のWistarラットモデルでは、OCAによって、胆汁の流れが促され、肝細胞が、LCAの投与による急性壊死から保護された(Pelliecciarri Ret al. J Med Chem 2002; 45: 3569-72)。別の齧歯動物モデルの胆管結紮(BDL)ラットでは、OCAの投与により、肝線維症が軽減され、 α -コラーゲン1、トランスフォーミング成長因子 β 1(TGF- β 1)及び組織メタロプロテイナーゼインヒビター-1が低減された(Fiorucci Set al. Gastroenterology 2004; 127: 1497-512)。総合すると、これらの結果から、FXRを活性化することは、胆汁うっ滞性肝疾患患者に有益となり得ることが示されている。

10

【0106】

PBC患者におけるOCAの1年間の第III相臨床試験から得た初期結果が、2014年4月にInternational Liver Congressで報告された。以前、UDCAに対する応答が不十分であった合計217人のPBC患者を無作為に割り付け、プラセボを投与するか、毎日OCAを10mg投与するか、または毎日OCAを5mgから10mgまで漸増させて投与するかした。主要評価項目は、血清中ALP活性が正常値上限の1.67倍未満であること、総ビリルビンが正常範囲内であること、血清中ALPが少なくとも15%低下していることの複合評価項目であった。主要評価項目を満たした患者の割合は、10mgのOCA群では47%、5~10mgのOCA群では46%であったのに対して、プラセボ群では10%に過ぎなかった。加えて、OCA投与群の両方とも、他の肝臓機能パラメーター、GG、ALT及び総ビリルビンの改善という副次評価項目を満たした。これらの結果を勘案すると、OCAが、PBC患者に有効な療法剤であり得ることが示されている。現在、PSCにおけるOCAの第II相臨床試験が行われている。

20

【0107】

FXRと、アテローム性動脈硬化症

FXRは、脂質ホメオスタシスを調節するものであり、マウスにおいてFXRを欠損させると、全身及び肝臓の脂質レベルが上昇する。しかしながら、FXRを欠損させると、雄ApoEノックアウトマウスでは、アテローム動脈硬化性プラークの形成が増大するが、雌ApoEマウスでは、アテローム動脈硬化性プラークの形成が抑制されることが示されている(Guo GL et al. Biochim Biophys Acta. 2006; 1761: 1401-1409, Zhang Y et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26: 2316-2321及びHanniman EA et al. J Lipid Res. 2005; 46: 2595-2604)。雌マウスの大動脈区域でアテローム動脈硬化性プラークが低減するのは、CD36の発現が減少し、泡沫細胞が形成されるためとみられる。CD36は、長鎖脂肪酸トランスポーターであり、主に、酸化LDLのマクロファージへの取り込みを担う。脂質を取り込んだマクロファージは、泡沫細胞(アテローム性動脈硬化性プラークの発現の指標)となる。アテローム性動脈硬化症の発現におけるFXRの役割のこの性差によっても、FXRが、エストロゲン関連経路(複数可)と相互作用して、生体応答を調節するとみられることが示されている。

30

40

【0108】

FXRと、高トリグリセライド血症

BA(胆汁酸)とTG(トリグリセリド)の代謝との関係は、1970年代に特定された。第1のエビデンスは、胆石の治療のために、CDCAなどのBAを投与したところ、循環TGレベルが低下したが、これに対して、BA封鎖樹脂で処置した患者では、血清中のTGレベルとVLDLレベルが上昇することが分かった観察結果から得られたものである。さらに、単一遺伝子家族性高トリグリセライド血症患者では、回腸でのBAの吸収の欠損が見られたが、CYP7A1の欠損により、BAの合成が低下している個体では、血清中TG濃度の上昇が見られた。これらの臨床観察結果から、BAとTGの代謝との直接

50

的な関係が示唆されている。TGの代謝におけるFXRの重要性は、FXR欠損マウス（著しい脂肪肝と高トリグリセリド血症が見られた）でさらに確認された。加えて、FXRヘテロ接合型マウスにおいて、高脂肪食（HFD）を短期間与えた後に、脂肪肝と高脂質血症が見られた。内因性FXRアゴニストと合成FXRアゴニストのTG低下作用は、他の齧歯動物モデルでも評価されている。例えば、KK-A(y)マウス（高トリグリセリド血症のマウスモデル）において、CAによって、肝臓でのTGの蓄積とVLDLの分泌が抑制された（Watanabe M et al. J Clin Invest 2004; 113: 1408-18）。さらに、合成FXRアゴニストのGW4064は、肥満マウス（ob/ob及びdb/dbモデルなど）において、肝脂肪変性を予防できた（Zhang Y et al. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 1006-11）。 10

【0109】

FXRと、真性糖尿病、糖尿病性腎症及び糸球体硬化症

真性糖尿病は、先進国における末期腎疾患の主因である。アンジオテンシン変換酵素インヒビター及び／またはアンジオテンシンIIレセプターブロッカーの投与を含め、グルコースと血圧の優れたコントロール方法があるにもかかわらず、糖尿病性腎症は依然として発現及び進行する。糖尿病性腎症は、真性糖尿病で最も多く見られる腎臓合併症であり、末期腎疾患の主因である。糖尿病性腎症の病因は複雑であり、腎臓損傷を引き起こす複数の経路（ポリオール経路を含む）の活性化、終末糖化産物、酸化ストレス、炎症誘発性サイトカイン及び線維化促進増殖因子を伴う。加えて、最近、糖尿病性腎疾患において、脂質代謝を変化させる重要な役割が認識された。この状態では、腎臓でのステロール調節エレメント結合タンパク質1及び2（SREBP-1及びSREBP-2）（脂肪酸とコレステロールの合成の増加を媒介することで、腎臓でトリグリセリドとコレステロールを蓄積させるとともに、炎症、酸化ストレス、線維症、タンパク尿と関連付けられている転写因子）の発現の増加が見られる。SREBP-1トランスジェニックマウスが、血清中グルコースまたは脂質の変化なしに、糸球体硬化症とタンパク尿を発現することと、SREBP-1cノックアウトマウスが、高脂肪食の腎臓に対する作用から保護されることを割り出すことによって、SREBP-1の重要な役割が定められた（Sun L et al. J Biol Chem 2002; 277: 18919-18927及びJiang T et al. J Biol Chem 2005; 280: 32317-32325）。したがって、SREBPを調節することは、糖尿病性腎臓合併症を予防するための合理的アプローチとなり得る。これまでの研究によって、FXRアゴニストが、腎臓においてSREBP-1cの発現を減少させることが示されている（Jiang T et al. Diabetes 2007; 56: 2485-2493及びWang XX et al. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 297: F1587-F1596）。 20 30

【0110】

2型糖尿病のdb/dbマウス（Jiang T et al. Diabetes. 2007; 56: 2485-2493）と、食事性肥満及びインスリン抵抗性のDBA/2Jマウス（Wang XX et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2009; 297: F1587-1596）と、ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病のDBA/2Jマウス（Wang XX, et al. Diabetes 2010; 59: 2916-2927）をFXRアゴニストで処置したところ、腎臓保護作用が示された。これらの糖尿病性腎症実験モデルでは、FXR活性化アゴニストで処置後に、タンパク尿、糸球体硬化症、尿細管間質の線維症及びマクロファージ浸潤の改善が見られた。これらの腎臓保護作用は、脂質代謝、酸化ストレス及び炎症誘発性サイトカインと線維化促進成長因子の産生に対する作用によって媒介される。FXRアゴニストは、腎臓におけるSREBP-1と炭水化物応答エレメント結合タンパク質（ChREBP）の発現を阻害することで、脂肪酸の合成とトリグリセリドの蓄積を低減する。FXRアゴニストは、SREBP-2も阻害することで、腎臓におけるコレステロールの合成と蓄積を 40 50

低減する。これらの調査から、F X R アゴニストが、1 型糖尿病、食事性肥満及びインスリン抵抗性、ならびに 2 型糖尿病のマウスモデルにおいて、腎疾患の進行を予防できることが示唆されている。

【0111】

F X R と、コレステロール胆石症 (C G D)

胆石症は、西洋諸国において、最も頻度が高く、最も費用のかかる消化器疾患の 1 つである。その成人有病率は、10%～15%の範囲であるからである。米国及び西洋化諸国（イタリアを含む）における胆石の約 75%は、コレステロール胆石である。コレステロール胆石は、肥満、2 型糖尿病、脂質異常症及び高インスリン血漿（メタボリック症候群の蔓延の構成要素であることが多い）のような周知の危険因子と関連付けられており、その有病率は、成人集団において 35%超であり、西洋化諸国では上昇し続けている。複雑な遺伝的基礎が、環境因子に応答してコレステロール胆石を発現する個体の素因を判断する際に重要な役割を果たす。ファルネソイド X レセプター (F X R) のような核内胆汁酸レセプターをつかさどるいくつかの遺伝子を含め、いくつかの「胆石遺伝子」も、潜在的な役割を果たすと見られる。

【0112】

M o s c h e t t a ら (N a t M e d 2004; 10: 1352-1358) は、F X R が、コレステロールの胆汁への適切な可溶化の維持を助けることによって、C G D の予防において重要な役割を果たすのではないかという仮説を立てた。このため、合成リガンドを用いて F X R を刺激することが、C G D の予防と治療に有用であると見た。この研究の第 1 の部分では、M o s c h e t t a らによって、C G D の発現における F X R の役割が示された。週齢を適合した野生型マウスと F X R^{-/-}マウスに、結石生成食を 1 週間与え、その後、胆嚢胆汁と、既知の F X R 及び L X R 標的遺伝子の発現を解析した。胆嚢と胆汁の調査により、F X R ヌルマウスにおいて、炎症の増大、胆汁塩の疎水性、胆汁混濁及びコレステロール一水和物結晶の存在が示された（いずれも、C G D の表現型である）。さらに、F X R ヌルマウスにおいては、胆汁塩とリン脂質のレベルが、F X R の媒介による A b c b 11 と A b c b 4 の発現の欠損により、有意に低いことが分かった。逆に、コレステロールレベルには、有意な変化は見られなかった。F X R とは無関係に、L X R を通じて、コレステロールトランスポーターの A b c g 5 と A b c g 8 の調節が行われたからである。その結果、F X R ヌルマウスでは、コレステロール飽和指数が上昇し、コレステロール一水和物結晶の早期発現が誘導された。この調査の第 2 の部分では、M o s c h e t t a らは、合成アゴニストによって F X R を刺激すると、C G D の発症を予防できることを示すことによって、所見を拡大した。第 2 の部分では、C G D 感受性 C 5 7 L マウスと F X R^{-/-}マウスに、合成 F X R リガンドの G W 4064 またはビヒクルコントロールを添加した結石生成食を 1 週間与えた。予想通り、胆嚢と胆汁の調査によって、ビヒクルで処置した C 5 7 L マウス及び F X R ヌルマウスと、G W 4064 で処置した F X R ヌルマウスで、C G D の発症が見られた。興味深いことに、ビヒクルで処置した 5 匹の C 5 7 L マウスのうちの 2 匹では、F X R ヌルマウスよりも、さらに進行した疾患後遺症が見られたことから、F X R によって媒介される機序以外の機序が、これらのマウスの C G D に対する感受性の向上に寄与している可能性が示唆されている。しかしながら、C 5 7 L マウスでは、G W 4064 による処置により、F X R の媒介による A b c b 11 及び A b c b 4 のアップレギュレーションと、胆汁への胆汁塩とリン脂質の輸送の増大と、コレステロール飽和指数の低下と、コレステロール一水和物結晶の形成の抑制の実現を通じて、C G D の発症が予防された。

【0113】

しかしながら、マウスにおけるコレステロール及び胆汁酸ホメオスタシスの維持は、ヒトとは多少異なる。マウスの胆汁酸プールは、ヒトの胆汁酸プールよりも親水性が高いので、F X R を活性化する効果が小さい。マウスにおいて、C Y P 7 A 1 の媒介によって、コレステロールから胆汁酸を合成する働きの制御は、L X R を通じたフィードフォワードな活性化によって支配されているが、ヒトでは、L X R に、この働きにおける機能性はな

い。その代わり、ヒトにおける胆汁酸合成の制御は、FXRなどの手段を通じて、CYP7A1のフィードバック抑制によって支配されている。したがって、ヒトでは、コレステロールからの胆汁酸の合成は主に、胆汁酸ホメオスタシスを維持するための手段であるが、マウスでは、コレステロールを除去するための手段である。

【0114】

定義

下記の用語は、本明細書と添付の請求項で使用する場合、反対の定めのない限り、以下に示す意味を有する。

【0115】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ 基を指す。

10

【0116】

「シアノ」または「ニトリル」とは、 $-CN$ 基を指す。

【0117】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、 $-OH$ 基を指す。

【0118】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ 基を指す。

【0119】

「オキソ」とは、 $=O$ 置換基を指す。

【0120】

「オキシム」とは、 $=N-OH$ 置換基を指す。

20

【0121】

「チオキソ」とは、 $=S$ 置換基を指す。

【0122】

「アルキル」とは、完全飽和であり、1～30個の炭素原子を有し、分子の残部に単結合によって結合している直鎖または分岐鎖状の炭化水素鎖基を指す。アルキルは、直鎖または分岐鎖状である。1～30個のうちのいずれかの数の炭素原子を含むアルキルが含まれる。最大で30個の炭素原子を含むアルキルは、 C_1-C_{30} アルキルといい、同様に、例えば、最大で12個の炭素原子を含むアルキルは、 C_1-C_{12} アルキルである。最大で6個の炭素を含むアルキルは、 C_1-C_6 アルキルである。これ以外の数の炭素原子を含むアルキル（及び本明細書に定められているその他の部分）も、同様に表される。アルキル基としては、 C_1-C_{30} アルキル、 C_1-C_{20} アルキル、 C_1-C_{15} アルキル、 C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_2 アルキル、 C_2-C_8 アルキル、 C_3-C_8 アルキル、 C_4-C_8 アルキル及び C_5-C_{12} アルキルが挙げられるが、これらに限らない。代表的なアルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（*t*-ブチル）、2-エチルプロピルなどが挙げられるが、これらに限らない。代表的な直鎖アルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチルなどが挙げられるが、これらに限らない。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、アルキル基は、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ （この t は、1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （この t は、1または2である）、 $-S(O)_tR^f$ （この t は、1または2である）及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （この t は、1または2である）という置換基であって、各 R^a が独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^f が独立して、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロ

30

40

50

アルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである置換基のうちの1つ以上によって、任意に置換されている。

【0123】

「アルケニル」とは、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖または分岐鎖状の炭化水素鎖基のうち、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、2～12個の炭素原子を有する炭化水素鎖基を指す。特定の実施形態では、アルケニルは、2～8個の炭素原子を含む。特定の実施形態では、アルケニルは、2～6個の炭素原子を含む。別の実施形態では、アルケニルは、2～4個の炭素原子を含む。アルケニルは、分子の残部に、単結合によって結合している（例えば、エテニル（すなわちビニル）、プロプ-1-エニル（すなわちアリル）、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ペンタ-1, 4-ジエニルなど）。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、アルケニル基は、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、オキシモ、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ （このtは、1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （このtは、1または2である）、 $-S(O)_tR^f$ （このtは、1または2である）及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （このtは、1または2である）という置換基であって、各 R^a が独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^f が独立して、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである置換基のうちの1つ以上によって、任意に置換されている。

10

20

【0124】

「アルキニル」とは、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖または分岐鎖状の炭化水素鎖基のうち、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、2～12個の炭素原子を有する炭化水素鎖基を指す。特定の実施形態では、アルキニルは、2～8個の炭素原子を含む。特定の実施形態では、アルキニルは、2～6個の炭素原子を含む。別の実施形態では、アルキニルは、2～4個の炭素原子を有する。アルキニルは、分子の残部に単結合によって結合している（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなど）。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、アルキニル基は、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ （このtは、1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （このtは、1または2である）、 $-S(O)_tR^f$ （このtは、1または2である）及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （このtは、1または2である）という置換基であって、各 R^a が独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^f が独立して、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである置換基のうちの1つ以上によって、任意に置換されている。

30

40

【0125】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、直鎖または分岐鎖状の2価の炭化水素鎖であって、分子の残部をR基に連結しており、炭素と水素のみからなり、不飽和結合を含まず、1～12個の炭素原子を有する炭化水素鎖を指す（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなど）。アルキレン鎖は、分子の残部に単結合を通じて、R基に単結合を通じて結合している。分子の残部とR基へのアルキレン鎖の結合点は、アルキ

50

レン鎖の1つの炭素によるか、またはアルキレン鎖のいずれかの2つの炭素によるものである。特定の実施形態では、アルキレンは、1～8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキレン）。別の実施形態では、アルキレンは、1～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 - C_5$ アルキレン）。別の実施形態では、アルキレンは、1～4個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 - C_4$ アルキレン）。別の実施形態では、アルキレンは、1～3個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 - C_3$ アルキレン）。別の実施形態では、アルキレンは、1～2個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 - C_2$ アルキレン）。別の実施形態では、アルキレンは、1個の炭素原子を含む（例えば、 C_1 アルキレン）。別の実施形態では、アルキレンは、5～8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_5 - C_8$ アルキレン）。別の実施形態では、アルキレンは、2～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_2 - C_5$ アルキレン）。別の実施形態では、アルキレンは、3～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 - C_5$ アルキレン）。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、アルキレン鎖は、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ （この t は、1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （この t は、1または2である）、 $-S(O)_tR^f$ （この t は、1または2である）及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （この t は、1または2である）という置換基であって、各 R^a が独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^f が独立して、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである置換基のうちの1つ以上によって、任意に置換されている。

10

20

30

40

50

【0126】

「アミノアルキル」とは、 $-R^c - N(R^a)_2$ または $-R^c - N(R^a) - R^c$ という式の基であって、各 R^c が独立して、上で定義したようなアルキレン鎖、例えば、メチレン、エチレンなどであり、各 R^a が独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである基を指す。

【0127】

「アルコキシ」とは、 $-OR^a$ という式の基であって、 R^a が、定義したようなアルキル基である基を指す。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、アルコキシ基は、上でアルキルについて定めたように、任意に置換されていてよい。

【0128】

「アリール」とは、炭化水素環系から誘導される基であって、水素と、6～30個の炭素原子と、少なくとも1つの芳香族環を含む基を指す。アリール基は、単環、二環、三環または四環の環系であってよく、その環系には、縮合環系（シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合している場合、そのアリールは、芳香族環原子を通じて結合している）または架橋環系を含めてよい。アリール基としては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、 as -インダセン、 s -インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン及びトリフェニレンの炭化水素環系から誘導されるアリール基が挙げられるが、これらに限らない。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、アリール基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b - OR^a$ 、 $-R^b - OC(O) - R$

^a、ヘテロアリール、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (この t は、1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (この t は、1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (この t は、1または2である) 及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (この t は、1または2である) という置換基であって、各 R^a が独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール (1つ以上のハロ基で任意に置換されている)、アラルキル、ヘテロシクロアルキル (1つ以上のアルキル基で任意に置換されている)、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか、または同じ窒素原子に結合している2つの R^a が一体になって、ヘテロシクロアルキルを形成しており、各 R^b が独立して、直接結合、または直鎖もしくは分岐鎖状のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c が、直鎖または分岐鎖状のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段に示されていない限り、上記の各置換基が非置換である置換基のうちの1つ以上によって任意に置換されている。

10

【0129】

「アリールオキシ」とは、酸素原子を通じて結合している、 $-O-$ アリールという式の基であって、そのアリールが、上で定義されているものである基を指す。

【0130】

20

「アラルキル」とは、 $-R^c-$ アリールという式の基であって、 R^c が、上で定義したようなアルキレン鎖、例えば、メチレン、エチレンなどである基を指す。アラルキル基のアルキレン鎖部分は、上でアルキレン鎖について定義したように、任意に置換されている。アラルキル基のアリール部分は、上でアリール基について定義したように、任意に置換されている。

【0131】

「アラルケニル」とは、 $-R^d-$ アリールという式の基であって、 R^d が、上で定義したようなアルケニレン鎖である基を指す。アラルケニル基のアリール部分は、上でアリール基について定義したように、任意に置換されている。アラルケニル基のアルケニレン鎖部分は、上でアルケニレン基について定義したように、任意に置換されている。

30

【0132】

「アラルキニル」とは、 $-R^e-$ アリールという式の基であって、 R^e が、上で定義したようなアルキニレン鎖である基を指す。アラルキニル基のアリール部分は、上でアリール基について定義したように、任意に置換されている。アラルキニル基のアルキニレン鎖部分は、上でアルキニレン鎖について定義したように、任意に置換されている。

【0133】

「シクロアルキル」または「炭素環」とは、安定した非芳香族の単環または多環の炭素環を指し、その環には、飽和または不飽和である縮合環系 (アリールもしくはヘテロアリール環と縮合している場合、そのシクロアルキルは、非芳香族環原子を通じて結合している) または架橋環系を含めてよい。代表的なシクロアルキルとしては、3～15個の炭素原子を有するシクロアルキル (C_3-C_{15} シクロアルキル)、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル (C_3-C_{10} シクロアルキル)、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル (C_3-C_8 シクロアルキル)、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル (C_3-C_6 シクロアルキル)、3～5個の炭素原子を有するシクロアルキル (C_3-C_5 シクロアルキル) または 3～4個の炭素原子を有するシクロアルキル (C_3-C_4 シクロアルキル) が挙げられるが、これらに限らない。単環シクロアルキルとしては、例えば、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、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。多環シクロアルキルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビスクロ [3. 3. 0] オクタン、ビスクロ [4. 3. 0] ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビスクロ [2. 1. 1] ヘキサン、ビ

40

50

シクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン、ビシクロ〔3. 2. 2〕ノナン、ビシクロ〔3. 3. 2〕デカン及び7, 7-ジメチルビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタニルが挙げられる。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたアラルケニル、任意に置換されたアラルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (このtは、1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (このtは、1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (このtは、1または2である) 及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (このtは、1または2である) から独立して選択した1つ以上の置換基であって、各 R^a が独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^b が独立して、直接結合、または直鎖もしくは分岐鎖状のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c が、直鎖または分岐鎖状のアルキレンまたはアルケニレン鎖である置換基によって任意に置換されており、上記の各置換基は、別段に示されていない限り、置換されていない。

10

20

【0134】

「シクロアルキルアルキル」とは、 $-R^c$ -シクロアルキルという式の基であって、 R^c が、上で定義したようなアルキレン鎖である基を指す。このアルキレン鎖とシクロアルキル基は、上で定義したように、任意に置換されている。

【0135】

「縮合」とは、本明細書に記載されているいずれかの環構造であって、既存の環構造に縮合している環構造を指す。縮合環が、ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環であるときには、その縮合ヘテロシクロアルキル環または縮合ヘテロアリール環の一部となる既存の環構造のいずれかの炭素原子が、窒素原子で置き換えられていてよい。

30

【0136】

「ヘテロアルキル」とは、直鎖または分岐鎖状の炭化水素鎖アルキル基のうち、不飽和結合を含まず、1~15個の炭素原子を有し (例えば、 C_{1-15} アルキル)、炭素原子と、水素原子と、O、N及びSから選択した1個または2個のヘテロ原子とからなり、その窒素原子または硫黄原子が任意に応じて酸化されていてよく、窒素原子が四級化されていてよい基を指す。そのヘテロ原子 (複数可) は、そのヘテロアルキル基の残部と、その残部が結合するフラグメントとの間を含め、ヘテロアルキル基のいずれかの位置にあってよい。ヘテロアルキルは、分子の残部に単結合によって結合している。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、ヘテロアルキル基は、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (このtは、1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (このtは、1または2である)、 $-S(O)_tR^f$ (このtは、1または2である) 及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ (このtは、1または2である) という置換基であって、各 R^a が独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^f が独立して、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテ

40

50

ロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである置換基のうちの1つ以上によって、任意に置換されている。

【0137】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、ブromo、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンとは、クロロまたはフルオロを指す。

【0138】

「ハロアルキル」とは、上で定義したようなアルキル基のうち、上で定義したような1つ以上のハロ基によって置換されているアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブromoエチルなどを指す。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、ハロアルキル基は、任意に応じて置換されていてよい。

【0139】

同様に、「ハロアルコキシ」とは、 $-ORa$ という式の基であって、 Ra が、定義したようなハロアルキル基である基を指す。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、ハロアルコキシ基は、下に定義するように、任意に置換されていてよい。

【0140】

「ヘテロシクロアルキル」または「複素環」とは、2~23個の炭素原子と、窒素、酸素、リン及び硫黄からなる群から選択した1~8個のヘテロ原子とを含む安定した3~24員の非芳香族環基を指す。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、ヘテロシクロアルキル基は、単環、二環、三環または四環の環系であってよく、その環系には、縮合環系（アリールもしくはヘテロアリール環と縮合している場合、そのヘテロシクロアルキルは、非芳香族環原子を通じて結合している）または架橋環系を含めてよく、ヘテロシクロアルキル基の窒素、炭素または硫黄原子は、任意に応じて酸化されていてよく、窒素原子は任意に応じて、四級化されていてよく、ヘテロシクロアルキル基は、部分飽和であっても、完全飽和であってもよい。代表的なヘテロシクロアルキルとしては、2~15個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル (C_2-C_{15} ヘテロシクロアルキル)、2~10個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル (C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル)、2~8個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル (C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル)、2~6個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル (C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル)、2~5個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル (C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル) または2~4個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル (C_2-C_4 ヘテロシクロアルキル) が挙げられるが、これらに限らない。このようなヘテロシクロアルキル基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル、2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル及びテトラヒドロ-2H-ピラニルが挙げられるが、これらに限らない。ヘテロシクロアルキルという用語には、炭水化物のすべての環状形態も含まれ、単糖、二糖及びオリゴ糖が挙げられるが、これらに限らない。特に断りのない限り、ヘテロシクロアルキルは、環に2~8個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキルの炭素原子数に言及するときには、ヘテロシクロアルキルの炭素原子数は、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（ヘテロ原子を含む）（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないこと

が分かる。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、ヘテロシクロアルキル基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたアラルケニル、任意に置換されたアラルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (この t は、1 または 2 である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (この t は、1 または 2 である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (この t は、1 または 2 である) 及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (この t は、1 または 2 である) から選択した置換基であって、各 R^a が独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^b が独立して、直接結合、または直鎖もしくは分岐鎖状のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c が、直鎖または分岐鎖状のアルキレンまたはアルケニレン鎖である 1 つ以上の置換基によって任意に置換されており、上記の各置換基は、別段に示されていない限り、置換されていない。

10

20

【0141】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」とは、 $-R^c$ -ヘテロシクロアルキルという式の基であって、 R^c が、上で定義したようなアルキレン鎖である基を指す。そのヘテロシクロアルキルが、含窒素ヘテロシクロアルキルである場合、そのヘテロシクロアルキルは任意に応じて、その窒素原子において、アルキル基に結合している。ヘテロシクロアルキルアルキル基のアルキレン鎖は、上でアルキレン鎖について定義したように、任意に置換されている。ヘテロシクロアルキルアルキル基のヘテロシクロアルキル部分は、上でヘテロシクロアルキル基について定義したように、任意に置換されている。

【0142】

「ヘテロシクロアルキルアルコキシ」とは、酸素原子を通じて結合している、 $-O-R^c$ -ヘテロシクロアルキルという式の基であって、 R^c が、上で定義したようなアルキレン鎖である基を指す。そのヘテロシクロアルキルが、含窒素ヘテロシクロアルキルである場合、そのヘテロシクロアルキルは任意に応じて、その窒素原子において、アルキル基に結合している。ヘテロシクロアルキルアルコキシ基のアルキレン鎖は、上でアルキレン鎖について定義したように、任意に置換されている。ヘテロシクロアルキルアルコキシ基のヘテロシクロアルキル部分は、上でヘテロシクロアルキル基について定義したように、任意に置換されている。

30

【0143】

「ヘテロアリール」とは、水素原子と、1～13個の炭素原子と、窒素、酸素、リン及び硫黄からなる群から選択した1～6個のヘテロ原子と、少なくとも1つの芳香族環とを含む5～14員の環系基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、6員のヘテロアリールである。本発明の目的においては、ヘテロアリール基は、単環、二環、三環または四環の環系であってよく、その環系には、縮合環系（シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合している場合には、そのヘテロアリールは、芳香族環原子を通じて結合している）または架橋環系を含めてよく、ヘテロアリール基の窒素、炭素または硫黄原子は、任意に応じて酸化されていてよく、窒素原子は任意に応じて、四級化されてよい。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジ

40

50

オキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔4, 6〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル及びチオフェニル（すなわちチエニル）が挙げられるが、これらに限らない。本明細書に別段の具体的な定めのない限り、ヘテロアリール基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたアラルケニル、任意に置換されたアラルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_t$ 、 R^a （このtは、1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （このtは、1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （このtは、1または2である）及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （このtは、1または2である）から選択した置換基であって、各 R^a が独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^b が独立して、直接結合、または直鎖もしくは分岐鎖状のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c が、直鎖または分岐鎖状のアルキレンまたはアルケニレン鎖である置換基の1つ以上によって任意に置換されており、上記の各置換基は、別段に示されていない限り、置換されていない。

10

20

30

【0144】

「N-ヘテロアリール」とは、上で定義したようなヘテロアリール基のうち、少なくとも1つの窒素を含み、分子の残部へのヘテロアリール基の結合点が、そのヘテロアリール基の窒素原子によるものである基を指す。N-ヘテロアリール基は、上でヘテロアリール基について定義したように、任意に置換されている。

【0145】

「C-ヘテロアリール」とは、上で定義したヘテロアリール基のうち、分子の残部へのヘテロアリール基の結合点が、そのヘテロアリール基の炭素原子によるものである基を指す。C-ヘテロアリール基は、上でヘテロアリール基について定義したように、任意に置換されている。

40

【0146】

「ヘテロアリールオキシ」とは、酸素原子を通じて結合している、 $-O-$ ヘテロアリールという式の基であって、ヘテロアリールが、上で定義したようなものである基を指す。

【0147】

「ヘテロアリールアルキル」とは、 $-R^c-$ ヘテロアリールという式の基であって、 R^c が、上で定義したようなアルキレン鎖である基を指す。そのヘテロアリールが、含窒素

50

ヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールは任意に応じて、その窒素原子でアルキル基に結合している。ヘテロアリールアルキル基のアルキレン鎖は、上でアルキレン鎖について定義したように、任意に置換されている。ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分は、上でヘテロアリール基について定義したように、任意に置換されている。

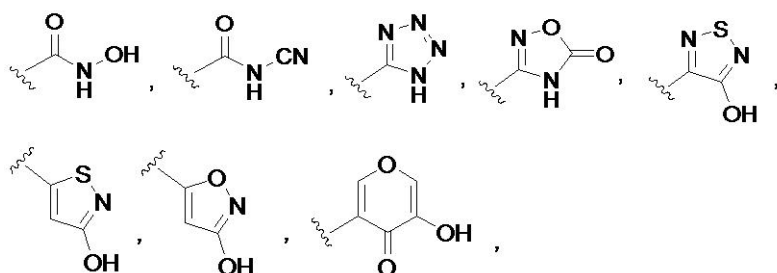
【0148】

「ヘテロアリールアルコキシ」とは、酸素原子を通じて結合している、 $-O-R^c-$ ヘテロアリールという式の基であって、 R^c が、上で定義したようなアルキレン鎖である基を指す。そのヘテロアリールが、含窒素ヘテロアリールである場合、そのヘテロアリールは任意に応じて、その窒素原子でアルキル基に結合している。ヘテロアリールアルコキシ基のアルキレン鎖は、上でアルキレン鎖について定義したように、任意に置換されている。ヘテロアリールアルコキシ基のヘテロアリール部分は、上でヘテロアリール基について定義したように、任意に置換されている。

【0149】

本明細書で使用する場合、「カルボン酸の生物学的等価体」とは、カルボン酸部分と同様の物理的、生物学的及び／または化学的特性を示す官能基または部分を指す。カルボン酸の生物学的等価体の例としては、

【化64】

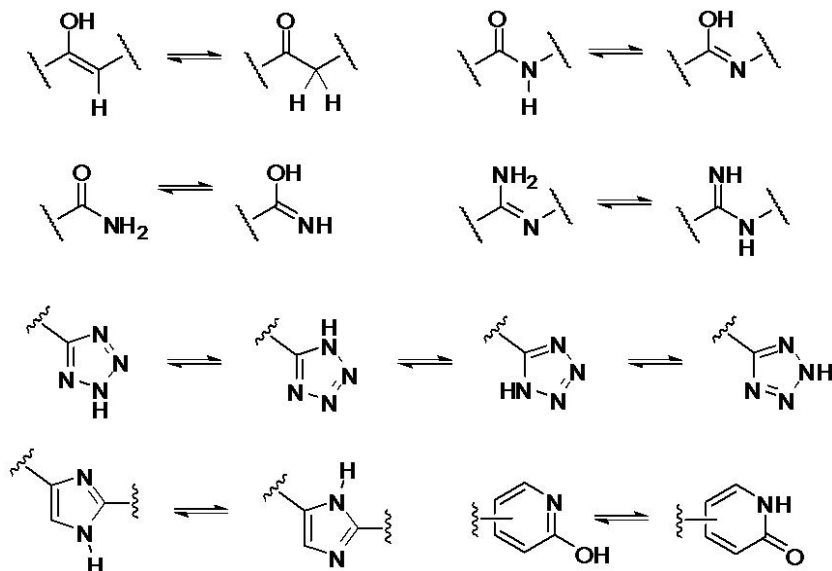


などが挙げられるが、これらに限らない。

【0150】

「互変異性体」とは、分子の1つの原子から、同じ分子の別の原子へのプロトン移動が可能である分子を指す。特定の実施形態では、本明細書に示されている化合物は、互変異性体として存在する。互変異性化が可能である状況では、互変異性体の化学的平衡が存在することになる。正確な互変異性体比は、物理的状态、温度、溶媒及びpHを含むいくつかの要因に左右される。互変性平衡のいくつかの例としては、

【化65】



が挙げられる。

【0151】

10

20

30

40

50

「任意の」または「任意に応じて」とは、その後に記載されている事象または状況が生じても生じなくてもよいこと、その記載に、その事象または状況が生じるケースと、その事象または状況が生じないケースが含まれることを意味する。例えば、「任意に置換されたアリール」とは、アリール基が、置換されていてもいなくてもよいことと、その記載に、置換アリール基と、置換を有さないアリール基の両方が含まれることを意味する。「任意に置換された」、「置換または非置換の」及び「非置換または置換の」は、本明細書では同義的に使用する。

【0152】

「製薬学的に許容可能な塩」には、酸付加塩と塩基付加塩の両方が含まれる。本明細書に記載されている化合物のいずれか1つの製薬学的に許容可能な塩には、あらゆる製薬学的に好適な塩形態が含まれるように意図されている。本明細書に記載されている化合物の好ましい製薬学的に許容可能な塩は、製薬学的に許容可能な酸付加塩と、製薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0153】

「製薬学的に許容可能な酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性と特性を保持する塩であって、生物学的にも別段の形でも有害でないとともに、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、ホスホン酸などのような無機酸と形成されている塩を指す。脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族酸、芳香族スルホン酸などのような有機酸と形成されている塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。したがって、例示的な塩としては、サルフェート、ピロサルフェート、バイサルフェート、サルファイト、バイサルファイト、ニトレート、ホスフェート、一水素ホスフェート、二水素ホスフェート、メタホスフェート、ピロホスフェート、クロリド、ブロミド、アイオダイド、アセテート、トリフルオロアセテート、プロピオネート、カプリレート、イソブチレート、オキサレート、マロネート、サクシネート、スベレート、セバケート、フマレート、マレエート、マンデレート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、フタレート、ベンゼンスルホネート、トルエンスルホネート、フェニルアセテート、シトレート、ラクテート、マレート、タートレート、メタンスルホネートなどが挙げられる。アルギネート、グルコネート及びガラクトースロネートのように、アミノ酸の塩も想定されている（例えば、Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)を参照されたい）。塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形態と、十分な量の所望の酸を接触させて、塩を生成することによって調製する。

【0154】

「製薬学的に許容可能な塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的有効性と特性を保持する塩であって、生物学的にも別段の形でも有害でない塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に付加することによって調製する。いくつかの実施形態では、製薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属または有機アミンのような金属またはアミンと形成されている。無機塩基から誘導される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などが挙げられるが、これらに限らない。有機塩基から誘導される塩としては、1級アミン、2級アミン、3級アミン、置換アミン（天然の置換アミンを含む）、環状アミン及び塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフ

ェイン、プロカイン、N，N－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラルバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N－メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるが、これらに限らない。上記の Bergeらの文献を参照されたい。

【0155】

本明細書と添付の請求項で使用する場合、文脈上明らかに別段に解すべき場合を除き、単数形の「a」、「an」及び「the」には、複数の言及物が含まれる。したがって、例えば、「薬剤」という場合には、複数のそのような薬剤が含まれ、「その細胞」という場合には、1つ以上の細胞（または複数の細胞）及びその等価物への言及が含まれる。

10

【0156】

本明細書において、物理的特性（分子量など）または化学的特性（化学式など）について範囲が用いられているときには、本明細書における範囲及び具体的実施形態のすべての組み合わせと副次的組み合わせが含まれるように意図されている。

【0157】

「約」という用語は、数または数値範囲について言及している場合には、言及している数または数値範囲が、実験的変動内（または統計的実験誤差内）の近似値であり、すなわち、その数または数値範囲は、示されている数または数値範囲の1%～15%間で変動することを意味する。

【0158】

「含む（comprising）」という用語（及び「含む（comprise）」、「含む（comprises）」、「有する」または「含む（including）」のような関連用語）は、別の特定の実施形態、例えば、いずれかの組成物の実施形態において、本明細書に記載されている組成物、方法またはプロセスなどが、記載されている特徴「からなる」かまたは記載されている特徴「から本質的になる」ことを除外するようには意図されていない。

20

【0159】

「対象」または「患者」という用語には、哺乳動物と哺乳動物以外の動物が含まれる。哺乳動物の例としては、哺乳動物綱のいずれかの動物、すなわち、ヒト、ヒト以外の霊長類動物（チンパンジー及びその他の猿人類、ならびにサル種など）、家畜（ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなど）、ペット（ウサギ、イヌ及びネコなど）、齧歯類動物を含む実験動物（ラット、マウス及びモルモットなど）などが挙げられるが、これらに限らない。哺乳動物以外の動物の例としては、鳥、魚などが挙げられるが、これらに限らない。本明細書に示されている方法及び組成物の一実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

30

【0160】

本明細書で使用する場合、「治療」、「治療する」、「緩和する」または「改善する」は、同義的に用いられている。これらの用語は、有益な成果または所望の成果（治療効果及び／または予防効果が挙げられるが、これらに限らない）を得るためのアプローチを指す。「治療効果」とは、治療している基礎障害の根絶または改善を意味する。また、治療効果は、基礎障害と関連する生理学的な症状の1つ以上が根絶または改善されて、患者が、基礎障害に依然として罹患しているかにかかわらず、患者において改善が観察されるようにすることによって得られる。予防効果を得るには、特定の疾患を発現するリスクのある患者、またはその疾患の診断は下されていないが、疾患の生理学的な症状が1つ以上報告されている患者に、組成物を投与する。

40

【0161】

「製薬学的に許容可能な塩」には、酸付加塩と塩基付加塩の両方が含まれる。本明細書に記載されている化合物のいずれか1つの製薬学的に許容可能な塩には、製薬学的に好適なあらゆる塩形態が含まれるように意図されている。本明細書に記載されている化合物の好ましい製薬学的に許容可能な塩は、製薬学的に許容可能な酸付加塩と、製薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

50

【0162】

「製薬学的に許容可能な酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性と特性を保持している塩であって、生物学的にも別段の形でも有害でないとともに、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、ホスホン酸などのような無機酸と形成されている塩を指す。脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族酸、芳香族スルホン酸などのような有機酸と形成されている塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。したがって、例示的な塩としては、サルフェート、ピロサルフェート、バイサルフェート、サルファイト、バイサルファイト、ニトレート、ホスフェート、一水素ホスフェート、二水素ホスフェート、メタホスフェート、ピロホスフェート、クロリド、ブロミド、アイオダイド、アセテート、トリフルオロアセテート、プロピオネート、カプリレート、イソブチレート、オキサレート、マロネート、サクシネート、スベレート、セバケート、フマレート、マレエート、マンデレート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、フタレート、ベンゼンスルホネート、トルエンスルホネート、フェニルアセテート、シトレート、ラクテート、マレート、タートレート、メタンスルホネートなどが挙げられる。アルギネート、グルコネート及びガラクトツロネートのように、アミノ酸の塩も想定されている（例えば、Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)を参照されたい）。塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形態と、十分な量の所望の酸を接触させて、塩を生成することによって調製する。

10

20

【0163】

「製薬学的に許容可能な塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的有効性と特性を保持している塩であって、生物学的にも別段の形でも有害でない塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に付加することによって調製する。いくつかの実施形態では、製薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属または有機アミンのような金属またはアミンと形成されている。無機塩基から誘導される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などが挙げられるが、これらに限らない。有機塩基から誘導される塩としては、1級アミン、2級アミン、3級アミン、置換アミン（天然の置換アミンを含む）、環状アミン及び塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるが、これらに限らない。上記のBergeらの文献を参照されたい。

30

40

【0164】

「併用医薬」という用語は、本明細書で使用する場合、2つ以上の活性成分を混合または組み合わせることによって得られる製品であって、活性成分の固定併用と非固定併用の両方を含む製品を意味する。「固定併用」という用語は、両方の活性成分を単一体または単一用量の形態で、患者に同時に投与することを意味する。「非固定併用」という用語は、活性成分を別々の物体として、患者に同時に、一斉に、または明確な時間間隔的な制限なしに順次に投与することを意味し、このような投与によって、その2つの化合物が有効なレベルで、患者の体内に供給される。非固定併用は、カクテル療法、例えば、3つ以上

50

の活性成分の投与にも適用される。

【0165】

「併用投与」などの用語には、本明細書で使用する場合、所定の治療剤を1人の患者に投与することが含まれるように意図されているとともに、薬剤を同じ投与経路もしくは異なる投与経路によって、または同時もしくは異なる時点に投与する治療レジメンが含まれるように意図されている。

【0166】

「アクチベーター」という用語は、本明細書では、その分子種を局所投与したときに、その分子種自体が、示されているレセプターに結合するか、またはその分子種の代謝物が、示されているレセプターに結合するかを問わず、示されているレセプターを活性化させるいずれかの分子種を示す目的で用いられている。したがって、アクチベーターは、レセプターのリガンドであることも、代謝されると、レセプターのリガンドとなるアクチベーター（すなわち、組織内で形成される代謝物）であることもでき、事実上のリガンドである。

【0167】

「アンタゴニスト」という用語は、本明細書で使用する場合、核内ホルモンレセプターに結合して、その後、その核内ホルモンレセプターのアゴニスト誘導性転写活性を低減する低分子剤を指す。

【0168】

「アゴニスト」という用語は、本明細書で使用する場合、核内ホルモンレセプターに結合して、その後、既知のアゴニストの非存在下で、核内ホルモンレセプターの転写活性を向上させる低分子剤を指す。

【0169】

「逆アゴニスト」という用語は、本明細書で使用する場合、核内ホルモンレセプターに結合して、その後、既知のアゴニストの非存在下で存在する核内ホルモンレセプターの転写活性の基底レベルを低下させる低分子剤を指す。

【0170】

「調節する」という用語は、本明細書で使用する場合、標的タンパク質と直接または間接的に相互作用して、その標的タンパク質の活性を変化させること（ほんの一例としては、標的の活性を阻害すること、または標的の活性を制限もしくは低減することが挙げられる）を意味する。

【0171】

本明細書で使用する場合、「モジュレーター」という用語は、標的の活性を変化させる化合物を指す。例えば、モジュレーターは、標的の特定の活性度を、そのモジュレーターの非存在下における活性度と比べて増減させることができる。特定の実施形態では、モジュレーターは、標的の1つ以上の活性度を低下させるインヒビターである。特定の実施形態では、インヒビターは、標的の1つ以上の活性を完全に阻止する。

【0172】

化合物

FXRモジュレーター

本明細書に記載されているのは、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療で用いるFXRモジュレーターと、そのようなFXRモジュレーターを含む医薬組成物である。いくつかの実施形態では、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されているFXRモジュレーターを哺乳動物に投与することである。いくつかの実施形態では、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されているFXRモジュレーターを哺乳動物に投与することであり、そのFXRモジュレーターは、(E)-6-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4,4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[3,4-d]アゼピン-8-カルボキサミド（化合物1）、(E)-イソプロピル4,4-ジメチル-6-(4-(2-モル

10

20

30

40

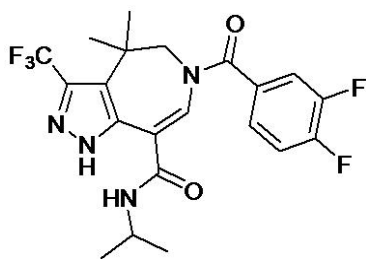
50

ホリノエトキシ) ベンゾイル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキシレート (化合物 2) もしくは (E) - イソプロピル 6 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) ベンゾイル) - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキシレート (化合物 3)、またはその製薬学的に許容可能な塩である。

【0173】

いくつかの実施形態では、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されているFXRモジュレーターを哺乳動物に投与することであり、そのFXRモジュレーターは、(E) - 6 - (3, 4 - ジフルオロベンゾイル) - N - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキサミド (化合物 1) またはその製薬学的に許容可能な塩である。化合物 1 は、下記の構造を有する。

【化66】



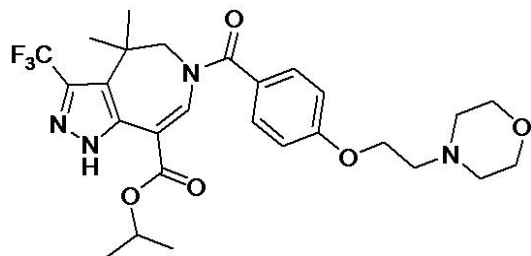
【0174】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の製薬学的に許容可能な塩は、塩酸塩である。さらなる実施形態では、化合物 1 の製薬学的に許容可能な塩は、一塩酸塩である。

【0175】

いくつかの実施形態では、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されているFXRモジュレーターを哺乳動物に投与することであり、そのFXRモジュレーターは、(E) - イソプロピル 4, 4 - ジメチル - 6 - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) ベンゾイル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキシレート (化合物 2) またはその製薬学的に許容可能な塩である。化合物 2 は、下記の構造を有する。

【化67】



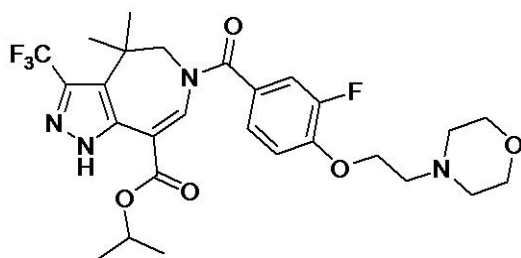
【0176】

いくつかの実施形態では、化合物 2 の製薬学的に許容可能な塩は、塩酸塩である。さらなる実施形態では、化合物 2 の製薬学的に許容可能な塩は、一塩酸塩である。

【0177】

いくつかの実施形態では、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されているFXRモジュレーターを哺乳動物に投与することであり、そのFXRモジュレーターは、(E) - イソプロピル 6 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) ベンゾイル) - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキシレート (化合物 3) またはその製薬学的に許容可能な塩である。化合物 3 は、下記の構造を有する。

【化 68】



【0178】

いくつかの実施形態では、化合物 3 の製薬学的に許容可能な塩は、塩酸塩である。さらなる実施形態では、化合物 3 の製薬学的に許容可能な塩は、一塩酸塩である。

10

【0179】

製薬学的に許容可能な塩

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、その製薬学的に許容可能な塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている方法には、このような製薬学的に許容可能な塩を投与することによって、疾患を治療する方法が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている方法には、このような製薬学的に許容可能な塩を医薬組成物として投与することによって、疾患を治療する方法が含まれる。

【0180】

20

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、酸性基または塩基性基を有するので、多くの無機塩基または有機塩基と、無機酸及び有機酸のいずれかと反応して、製薬学的に許容可能な塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本発明の化合物を最終的に単離及び精製する際にインサイチューで、または別個、遊離形態の精製化合物を好適な酸もしくは塩基と反応させて、その結果形成された塩を単離することによって調製する。

【0181】

溶媒和物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、溶媒和物として存在する。本発明は、このような溶媒和物を投与することによって、疾患を治療する方法を提供する。本発明はさらに、このような溶媒和物を医薬組成物として投与することによって、疾患を治療する方法を提供する。

30

【0182】

溶媒和物は、化学量論的量または非化学量論の量の溶媒を含み、いくつかの実施形態では、製薬学的に許容可能な溶媒（水、エタノールなど）で結晶化させるプロセスの際に形成される。溶媒が水有的时候には、水和物が形成され、溶媒がアルコール有的时候には、アルコールが形成される。本明細書に記載されている化合物の溶媒和物は利便的なことに、本明細書に記載されているプロセスの際に調製または形成される。ほんの一例として、本明細書に記載されている化合物の水和物は利便的なことに、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフランまたはメタノールが挙げられるが、これらに限らない）を用いて、水性／有機溶媒混合物から再結晶化させることによって調製する。加えて、本発明で提供する化合物は、非溶媒和形態でも、溶媒和形態でも存在する。概して、溶媒和形態は、本発明で提供する化合物と方法の目的においては、非溶媒和形態と同等とみなす。

40

【0183】

標識化化合物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、同位体標識化形態で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている方法には、このような同位体標識化化合物を投与することによって、疾患を治療する方法が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている方法には、このような同位体標識化化合物を医薬組成物として投与することによって、疾患を治療する方法が含まれる。したがって、いく

50

つかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物には、通常天然で見られる原子質量または質量数とは原子質量または質量数が異なる原子に、1つ以上の原子が置き換えられている以外は、本明細書に示されている化合物と同じである同位体標識化合物が含まれる。本発明の化合物に導入される同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩化物の同位体 (^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl など) が挙げられる。上記の同位体及び／または他の原子の他の同位体を含む、本明細書に記載されている化合物と、その製薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、水和物または誘導体は、本発明の範囲内である。薬物及び／または基質組織分布アッセイでは、特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体 (^3H 及び ^{14}C など) が導入されている化合物が有用である。調節のしやすさと検出性から、トリチウム、すなわち ^3H と、炭素-14、すなわち ^{14}C という同位体が特に好ましい。さらに、重同位体 (重水素、すなわち ^2H など) で置換すると、代謝安定性の向上、例えば、インビボ半減期の延長または所要用量の低減により、特定の治療上の利点を得られる。重水素の導入レベルの上昇により、天然レベルの重水素を有する化合物1、化合物2または化合物3と比べて、化合物1、化合物2または化合物3の薬物動態パラメーター、薬理パラメーター及び／または毒性パラメーターに影響を及ぼし得る検出可能な速度論的同位体効果 (KIE) が得られる。いくつかの実施形態では、同位体標識化合物またはその製薬学的に許容可能な塩は、いずれかの好適な方法によって調製する。

10

【0184】

20

いくつかの実施形態では、化合物1の少なくとも1つの水素が、重水素で置き換えられている。本明細書に記載されている方法のいくつかの実施形態では、化合物1の少なくとも1つの水素が、重水素で置き換えられている。本明細書に記載されている医薬組成物のいくつかの実施形態では、化合物1の少なくとも1つの水素が、重水素で置き換えられている。

【0185】

いくつかの実施形態では、化合物2の少なくとも1つの水素が、重水素で置き換えられている。本明細書に記載されている方法のいくつかの実施形態では、化合物2の少なくとも1つの水素が、重水素で置き換えられている。本明細書に記載されている医薬組成物のいくつかの実施形態では、化合物2の少なくとも1つの水素が、重水素で置き換えられている。

30

【0186】

いくつかの実施形態では、化合物3の少なくとも1つの水素が、重水素で置き換えられている。本明細書に記載されている方法のいくつかの実施形態では、化合物3の少なくとも1つの水素が、重水素で置き換えられている。本明細書に記載されている医薬組成物のいくつかの実施形態では、化合物3の少なくとも1つの水素が、重水素で置き換えられている。

【0187】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、他の手段 (発色団部分、蛍光部分、生物発光標識または化学発光標識の使用が挙げられるが、これらに限らない) によって標識されている。

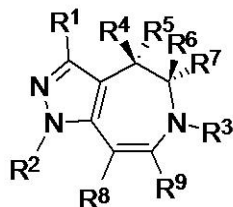
40

【0188】

治療方法

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、下記の式(I)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であって、

【化 6 9】



式 (I)

式中、

10

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - $(C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - $(C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

20

R^2 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

30

R^3 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

40

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環もしくは任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})$

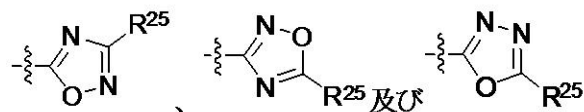
50

) R^{28} からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 70】



10

からなる群から選択されており、

R^9 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されているか、または R^8 と R^9 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

20

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

30

R^{15} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

40

R^{21} と R^{22} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

50

ー（ヘテロアリール）からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{21} と R^{22} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{24} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン）ー（アリール）、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン）ー（ヘテロアリール）からなる群から選択されており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン）ー（アリール）、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン）ー（ヘテロアリール）からなる群から選択されており、

10

R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン）ー（アリール）、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン）ー（ヘテロアリール）からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である方法である。

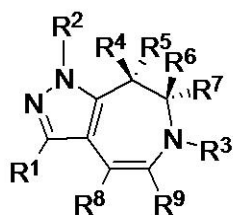
20

【0189】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）FXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、下記の式（II）の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であって、

【化71】

30



式（II）

式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン）ー (C_3-C_8) シクロアルキル）、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン）ー (C_2-C_9) ヘテロシクロアルキル）、任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン）ー（アリール）、任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン）ー（ヘテロアリール）、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2$

40

50

R^{15} 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

R^2 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

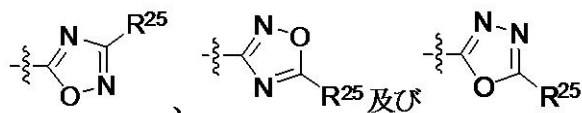
R^3 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環もしくは任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、
【化 7 2】



からなる群から選択されており、

R^9 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^8 と R^9 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル

、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{15} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{21} と R^{22} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{21} と R^{22} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{24} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または

溶媒和物である方法である。

【0190】

一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ水素である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。

10

【0191】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれメチルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ水素である化合物である。

20

【0192】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

30

【0193】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または

40

50

(I I) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2 R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

【0194】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

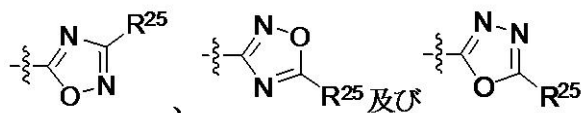
10

【0195】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

20

【化73】



からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^8 が、 $-CN$ である化合物である。

【0196】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)OR^{25}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(I I)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチ

30

40

50

ルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がイソプロピルである化合物である。

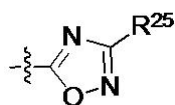
【0197】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)-(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)-(ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がエチルである化合物である。

【0198】

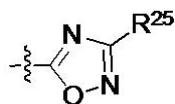
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が

【化74】



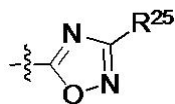
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、

【化75】



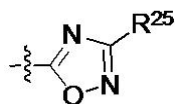
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が

【化76】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が、

【化77】

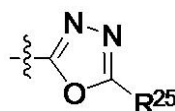


であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0199】

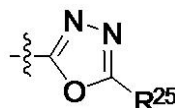
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が

【化78】



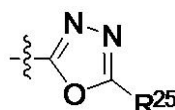
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が

【化79】



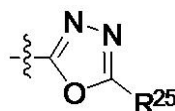
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が

【化80】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が

【化81】

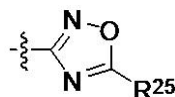


であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0200】

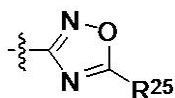
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が

【化82】



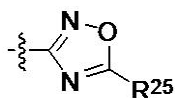
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^8 が

【化 8 3】



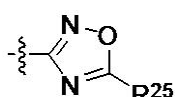
であり、 R^{25} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^8 が

【化 8 4】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^8 が

【化 8 5】



であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0201】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^9 が、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^9 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^9 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^9 が、非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^9 がメチルである化合物である。

【0202】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^8 と R^9 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^8 と R^9 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^8 と R^9 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。

【0203】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^2 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^2 が、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I) または (II) の化合物であって、 R^2 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル

10

20

30

40

50

である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^2 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^2 がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^2 が水素である化合物である。

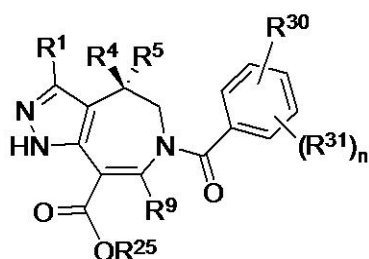
【0204】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (C_3-C_8 シクロアルキル)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) 及び $-OR^{10}$ からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^1 がハロゲンである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I)または(II)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである化合物である。

【0205】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、下記の式(III)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化86】



式(III)

式中、

10

20

30

40

50

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - $(C_3-C_8$ シクロアルキル)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - $(C_2-C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^9 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

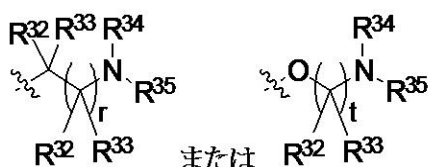
R^{15} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{25} が、 C_1-C_6 アルキルであり、

R^{30} が、ハロゲン、

【化 87】



であり、

各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 $R^{3\ 2}$ と $R^{3\ 3}$ がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

$R^{3\ 4}$ と $R^{3\ 5}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または $R^{3\ 4}$ と $R^{3\ 5}$ が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

n が、0、1、2、3 または 4 であり、

r が、0、1、2、3 または 4 であり、

t が、2、3 または 4 である方法である。

【0206】

一実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 n が 0 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 n が 1 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 n が 2 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 n が 3 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 n が 4 である化合物である。

【0207】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 n が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 n が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 n が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 n が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が F である化合物である。

【0208】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、 n が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、 n が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、 n が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、 n が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が F である化合物である。

【0209】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (I I I) の化合物であって、 n が 1

であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 n が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

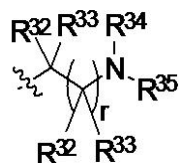
【0210】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 n が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0211】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{30} が

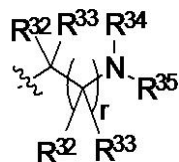
【化88】



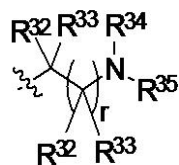
である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 r が0である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 r が1である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 r が2である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 r が3である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 r が4である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、各 R^{32} と R^{33} が水素である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレ

【 0 2 1 2 】

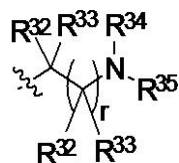
【化 8 9】



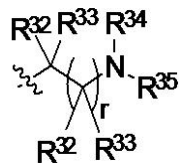
【化 9 0】



【化 9 1】



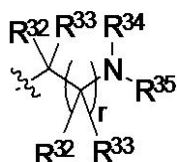
【化 9 2】



【 0 2 1 3 】

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、R^{3 0}が

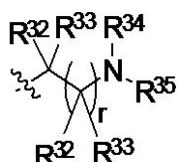
【化 9 3】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(III)の化合物であって、 R^{30} が

10

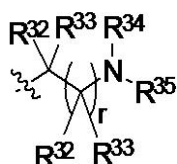
【化 9 4】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(III)の化合物であって、 R^{30} が

20

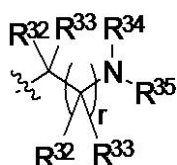
【化 9 5】



であり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(III)の化合物であって、 R^{30} が

30

【化 9 6】



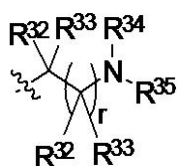
であり、 n が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 1 4】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(III)の化合物であって、 R^{30} が

40

【化 9 7】

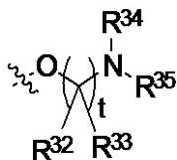


であり、 n が0である化合物である。

【0 2 1 5】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(III)の化合物であって、 R^{30} が

【化 9 8】

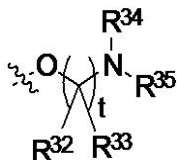


である化合物である。一実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 t が2である化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 t が3である化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 t が4である化合物である。一実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、各 R^{32} と R^{33} が水素である化合物である。一実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリルまたはピロリルを形成している化合物である。

【0 2 1 6】

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{30} が

【化 9 9】



であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{30} が

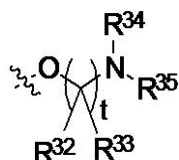
10

20

30

40

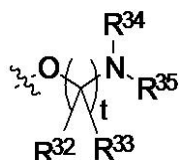
【化 1 0 0】



であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 0 1】

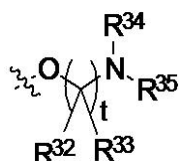
10



であり、 n が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 0 2】

20



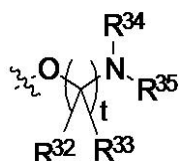
であり、 n が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 1 7】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 0 3】

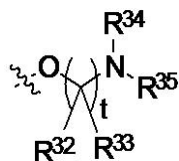
30



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{30} が

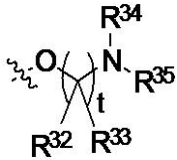
【化 1 0 4】

40



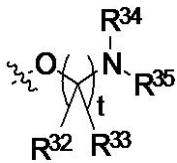
であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 0 5】



であり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 0 6】

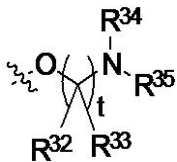


であり、 n が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 1 8】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{30} が、

【化 1 0 7】



であり、 n が0である化合物である。

【0 2 1 9】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^1 がハロゲンである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I I I）の化合物であって、 R^{25} がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I

10

20

30

40

50

I I) の化合物であって、 R^{25} がイソプロピルである化合物である。

【0220】

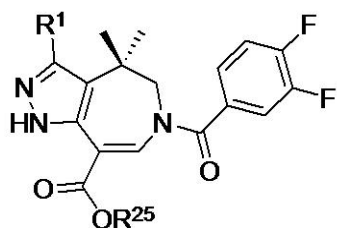
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^9 が、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^9 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^9 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^9 が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I)の化合物であって、 R^9 がメチルである化合物である。

10

【0221】

本発明で提供するさらに別の実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(I I I a)の構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化108】



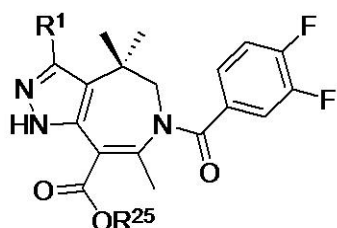
20

式(I I I a)

【0222】

本発明で提供するさらに別の実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(I I I b)の構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化109】



30

式(I I I b)

【0223】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I a)または(I I I b)の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I a)または(I I I b)の化合物であって、 R^1 がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I a)または(I I I b)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I a)または(I I I b)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I a)または(I I I b)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I I I a)または(I I I b)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水

40

50

素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I I I a) または (I I I b) の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I I I a) または (I I I b) の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I I I a) または (I I I b) の化合物であって、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I I I a) または (I I I b) の化合物であって、 R^{25} がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (I I I a) または (I I I b) の化合物であって、 R^{25} がイソプロピルである化合物である。

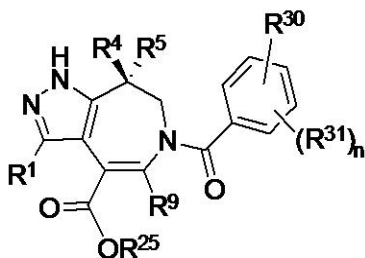
10

【0224】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、下記の式 (I V) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化110】

20



式 (I V)

式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $- (C_3-C_8$ シクロアルキル)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $- (C_2-C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $- ($ アリール)、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $- ($ ヘテロアリール)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

30

40

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^9 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $- ($ アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $- ($ ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

50

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

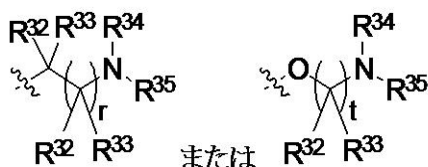
R^{15} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{25} が、 C_1-C_6 アルキルであり、

R^{30} が、ハロゲン、

【化111】



であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

n が、0、1、2、3または4であり、

r が、0、1、2、3または4であり、

t が、2、3または4である方法である。

【0225】

一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(IV)の化合物であって、 n が0である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(IV)の化合物であって、 n が1である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(IV)の化合物であって、 n が2である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(IV)の化合物であって、 n が3である化合物である。別の実施形態では

、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、nが4である化合物である。

【0226】

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、nが2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、任意に置換されたC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されたC₁-C₆アルキルアミン、任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されたC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、nが2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換されたC₁-C₆アルキルである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、nが2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

10

【0227】

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} がFであり、nが2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、任意に置換されたC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されたC₁-C₆アルキルアミン、任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されたC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} がFであり、nが2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換されたC₁-C₆アルキルである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} がFであり、nが2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} がFであり、nが2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

20

【0228】

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、nが1であり、 R^{31} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、任意に置換されたC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されたC₁-C₆アルキルアミン、任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されたC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、nが1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換されたC₁-C₆アルキルである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、nが1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、nが1であり、 R^{31} がFである化合物である。

30

【0229】

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} がFであり、nが1であり、 R^{31} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、任意に置換されたC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されたC₁-C₆アルキルアミン、任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されたC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} がFであり、nが1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換されたC₁-C₆アルキルである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} がFであり、nが1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} がFであり、nが1であり、 R^{31} がFである化合物である。

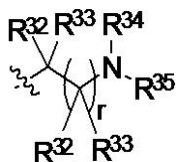
40

【0230】

50

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} が

、
【化112】

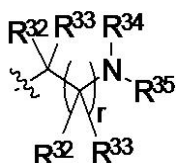


ある化合物である。一実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 r が0である化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 r が1である化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 r が2である化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 r が3である化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 r が4である化合物である。一実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、各 R^{32} と R^{33} が水素である化合物である。一実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリルまたはピロリルを形成している化合物である。

【0231】

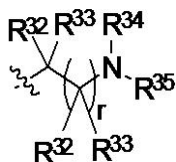
別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} が

【化113】



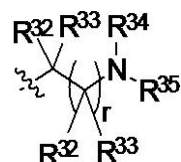
であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 1 4】



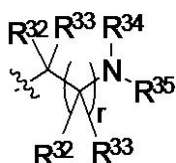
であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(IV)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 1 5】



であり、 n が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(IV)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 1 6】

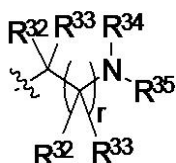


であり、 n が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 3 2】

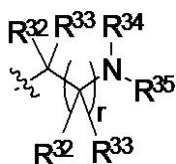
別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(IV)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 1 7】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(IV)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 1 8】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(IV)の化合物であって、 R^{30} が

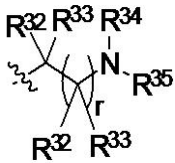
10

20

30

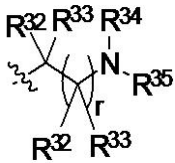
40

【化 1 1 9】



であり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 2 0】

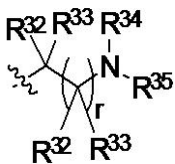


であり、 n が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 3 3】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 2 1】

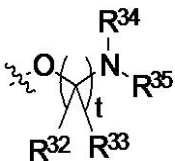


であり、 n が0である化合物である。

【0 2 3 4】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 2 2】

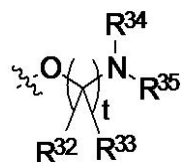


である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 t が2である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 t が3である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 t が4である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、各 R^{32} と R^{33} が水素である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（IV）の化合物であって、 R^{34} と R^{35}

が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリルまたはピロリルを形成している化合物である。

【0235】

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} が

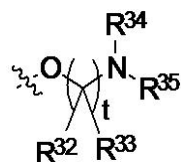


10

であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} が

20

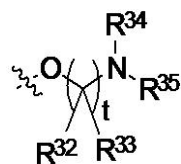
【化124】



であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} が

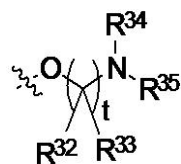
30

【化125】



であり、 n が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} が

【化126】



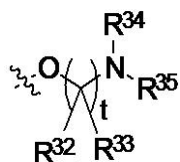
40

であり、 n が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

【0236】

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{30} が

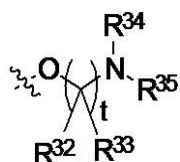
【化 1 2 7】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I V)の化合物であって、 R^{30} が

10

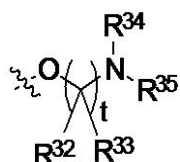
【化 1 2 8】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I V)の化合物であって、 R^{30} が

20

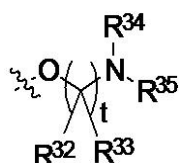
【化 1 2 9】



であり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I V)の化合物であって、 R^{30} が

30

【化 1 3 0】

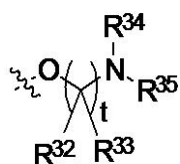


であり、 n が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 3 7】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I V)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 3 1】



であり、 n が0である化合物である。

【0 2 3 8】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I V)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I V)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモ

40

50

ジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^1 がハロゲンである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{25} がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^{25} がイソプロピルである化合物である。

10

20

【0239】

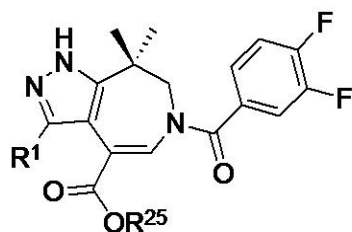
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^9 が、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^9 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^9 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^9 が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（I V）の化合物であって、 R^9 がメチルである化合物である。

30

【0240】

本発明で提供するさらに別の実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式（I V a）の構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化132】



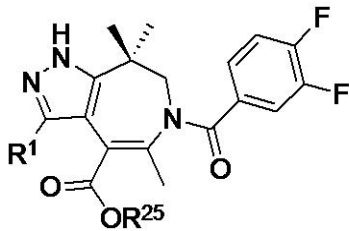
式（IVa）

40

【0241】

本発明で提供するさらに別の実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式（I V b）の構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化 1 3 3】



式 (IVb)

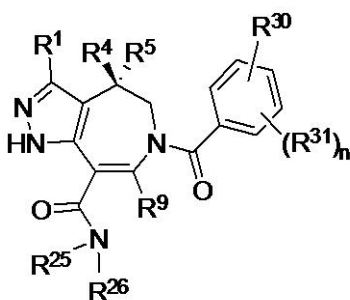
【 0 2 4 2】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^1 がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^{25} がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IVa) または (IVb) の化合物であって、 R^{25} がイソプロピルである化合物である。

【 0 2 4 3】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、下記の式 (V) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 1 3 4】



式 (V)

10

20

30

40

50

式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (C_3 - C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (C_2 - C_9 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

10

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^9 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

20

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

R^{15} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されており、

30

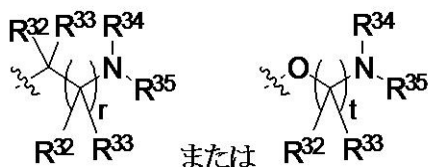
R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{アリール})$ 、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - (\text{ヘテロアリール})$ からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

40

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されており、

R^{30} が、ハロゲン、

【化 1 3 5】



であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

n が、0、1、2、3 または 4 であり、

r が、0、1、2、3 または 4 であり、

t が、2、3 または 4 である方法である。

【0 2 4 4】

一実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 n が 0 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 n が 1 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 n が 2 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 n が 3 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 n が 4 である化合物である。

【0 2 4 5】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 n が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 n が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 n が 2 であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 n が 2 であり、各 R^{31} が F である化合物である。

【0 2 4 6】

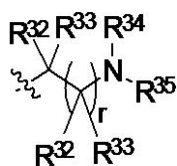
別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 R^{30} が F であり、 n が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V) の化合物であって、 R^{30} が F であり、 n が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュ

【 0 2 4 7 】

【 0 2 4 8 】

【 0 2 4 9 】

【化 1 3 6】



いる窒素原子とともに、任意に置換されたC₁ - C₉ヘテロシクロアルキル環を形成して 50

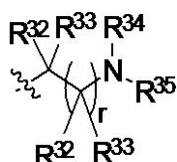
いる化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリルまたはピロリルを形成している化合物である。

10

【0250】

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{30} が

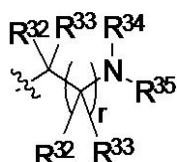
【化137】



であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{30} が

20

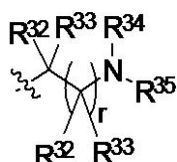
【化138】



であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{30} が

30

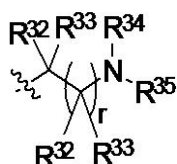
【化139】



であり、 n が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{30} が

40

【化140】



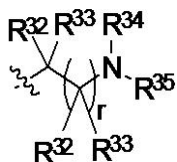
であり、 n が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

【0251】

別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{30} が

50

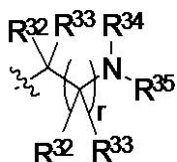
【化 1 4 1】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

10

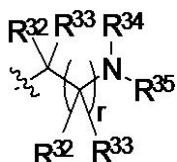
【化 1 4 2】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

20

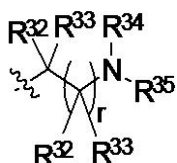
【化 1 4 3】



であり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

30

【化 1 4 4】

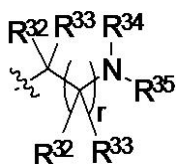


であり、 n が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 5 2】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 4 5】



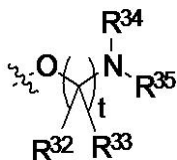
40

であり、 n が0である化合物である。

【0 2 5 3】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 4 6】

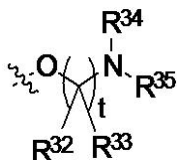


である化合物である。一実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 t が2である化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 t が3である化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 t が4である化合物である。一実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、各 R^{32} と R^{33} が水素である化合物である。一実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリルまたはピロリルを形成している化合物である。

【0 2 5 4】

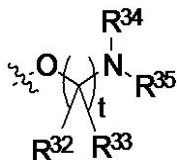
別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 4 7】



であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 4 8】



10

20

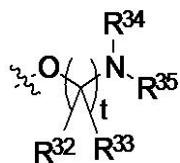
30

40

50

であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

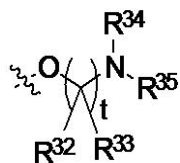
【化149】



であり、 n が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

10

【化150】



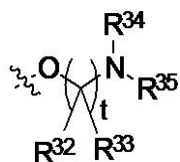
であり、 n が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

【0255】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

20

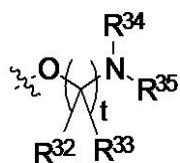
【化151】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

30

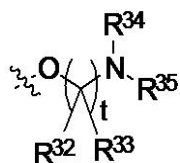
【化152】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

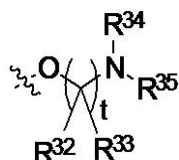
40

【化153】



であり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 5 4】

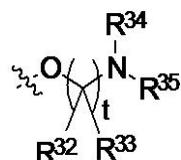


であり、 n が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 5 6】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 5 5】



であり、 n が0である化合物である。

【0 2 5 7】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^1 がハロゲンである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がイソプロピルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレー

10

20

30

40

50

ターは、式（V）の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がエチルである化合物である。

【0258】

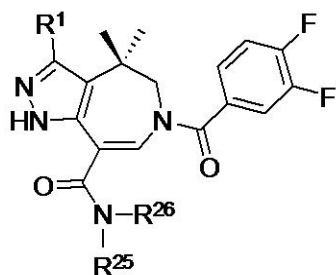
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^9 が、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^9 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^9 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^9 が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V）の化合物であって、 R^9 がメチルである化合物である。

10

【0259】

本発明で提供するさらに別の実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式（Va）の構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化156】



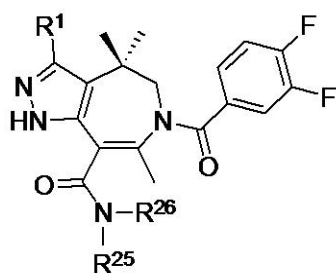
20

式 (Va)

【0260】

本発明で提供するさらに別の実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式（Vb）の構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化157】



30

式 (Vb)

【0261】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式（Va）または（Vb）の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式（Va）または（Vb）の化合物であって、 R^1 がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式（Va）または（Vb）の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式（Va）または（Vb）の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式（Va）または（Vb）の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式（Va）または（Vb）の化合物であって、 R^1

40

50

が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(Va)または(Vb)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(Va)または(Vb)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(Va)または(Vb)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(Va)または(Vb)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(Va)または(Vb)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(Va)または(Vb)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(Va)または(Vb)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がイソプロピルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(Va)または(Vb)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(Va)または(Vb)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(Va)または(Vb)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がエチルである化合物である。

10

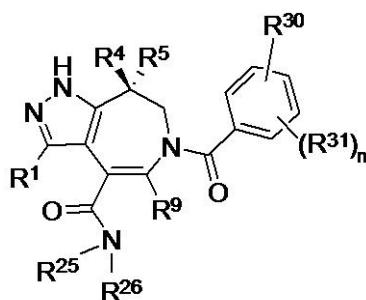
20

【0262】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、下記の式(VI)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化158】

30



式(VI)

40

式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $- (C_3-C_8$ シクロアルキル)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $- (C_2-C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $- ($ アリール) $、任意に置換された$ $(C_1-C_2$ アルキレン) $- ($ ヘテロアリール) $、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{11})R^{12}、-N(R^{11})S(O)_2R^{15}、-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}、-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}、-C(O)$

50

R^{14} 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^9 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

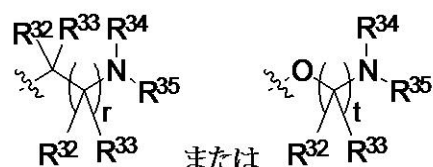
R^{15} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{30} が、ハロゲン、

【化159】



であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任

意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または $R^{3,4}$ と $R^{3,5}$ が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

n が、0、1、2、3 または 4 であり、

r が、0、1、2、3 または 4 であり、

t が、2、3 または 4 である方法である。

【0263】

一実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 0 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 1 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 2 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 3 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 4 である化合物である。

【0264】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 2 であり、各 $R^{3,1}$ が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 2 であり、各 $R^{3,1}$ が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 2 であり、各 $R^{3,1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 2 であり、各 $R^{3,1}$ が F である化合物である。

【0265】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、 $R^{3,0}$ が F であり、n が 2 であり、各 $R^{3,1}$ が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、 $R^{3,0}$ が F であり、n が 2 であり、各 $R^{3,1}$ が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、 $R^{3,0}$ が F であり、n が 2 であり、各 $R^{3,1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、 $R^{3,0}$ が F であり、n が 2 であり、各 $R^{3,1}$ が F である化合物である。

【0266】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 1 であり、 $R^{3,1}$ が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 1 であり、 $R^{3,1}$ が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 1 であり、 $R^{3,1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VI) の化合物であって、n が 1 であり、 $R^{3,1}$ が F である化合物である。

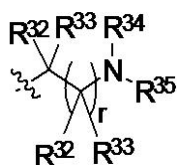
10

20

30

40

50



である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、rが0である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、rが1である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、rが2である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、rが3である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、rが4である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、各R^{3 2}とR^{3 3}が水素である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、R^{3 4}とR^{3 5}がそれぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁ - C₆アルキル、任意に置換されたC₃ - C₈シクロアルキル及び任意に置換されたC₂ - C₉ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、R^{3 4}とR^{3 5}がそれぞれ独立して、水素、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₈シクロアルキル及びC₂ - C₉ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、R^{3 4}とR^{3 5}が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたC₂ - C₉ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、R^{3 4}とR^{3 5}が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、R^{3 4}とR^{3 5}が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、R^{3 4}とR^{3 5}が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、R^{3 4}とR^{3 5}が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリルまたはピロリルを形成している化合物である。

50

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、R³⁰が

10

20

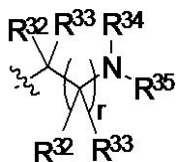
30

【 0 2 7 0 】

【化 1 6 5】

50

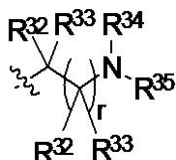
【化 1 6 6】



であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 6 7】

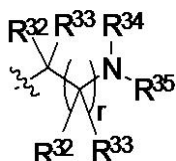
10



であり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{30} が、

【化 1 6 8】

20



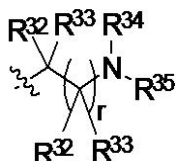
であり、 n が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 7 1】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 6 9】

30



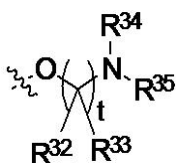
であり、 n が0である化合物である。

【0 2 7 2】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 7 0】

40



である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 t が2である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 t が3である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 t が4である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、各 R^{32} と R^{33} が水素である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジ

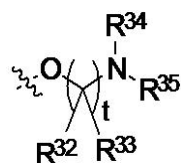
50

ュレーターは、式（V I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V I）の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリルまたはピロリルを形成している化合物である。

10

【0273】

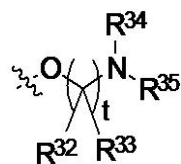
別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V I）の化合物であって、 R^{30} が



20

であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V I）の化合物であって、 R^{30} が

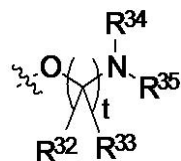
【化172】



30

であり、 n が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V I）の化合物であって、 R^{30} が

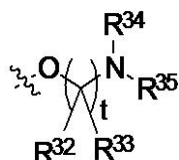
【化173】



40

であり、 n が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式（V I）の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 7 4】

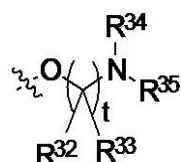


であり、 n が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 7 4】

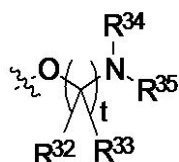
別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 7 5】



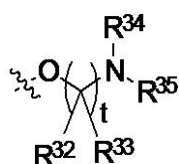
であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 7 6】



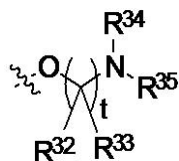
であり、 n が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 7 7】



であり、 n が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{30} が

【化 1 7 8】



であり、 n が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0 2 7 5】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{30} が

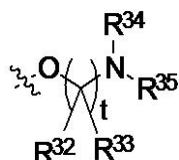
10

20

30

40

【化 1 7 9】



であり、 n が0である化合物である。

【0 2 7 6】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^1 がハロゲンである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がイソプロピルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がエチルである化合物である。

【0 2 7 7】

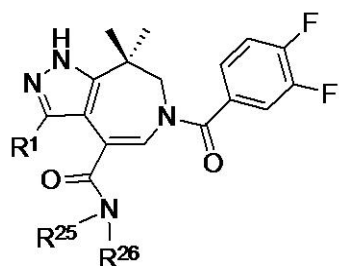
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^9 が、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^9 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^9 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる

実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^9 が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI)の化合物であって、 R^9 がメチルである化合物である。

【0278】

本発明で提供するさらに別の実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(VIa)の構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化180】

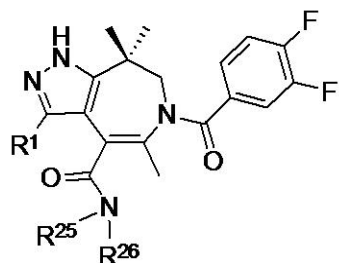


式(VIa)

【0279】

本発明で提供するさらに別の実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(VIb)の構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である。

【化181】



式(VIb)

【0280】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIa)または(VIb)の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIa)または(VIb)の化合物であって、 R^1 がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIa)または(VIb)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIa)または(VIb)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIa)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIa)または(VIb)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIa)または(VIb)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIa)または(VIb)の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIa)または(VIb)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} が水素である化合物である。上記の実施形

10

20

30

40

50

態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI a)または(VI b)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI a)または(VI b)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI a)または(VI b)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI a)または(VI b)の化合物であって、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がイソプロピルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI a)または(VI b)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI a)または(VI b)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI a)または(VI b)の化合物であって、 R^{25} と R^{26} がエチルである化合物である。

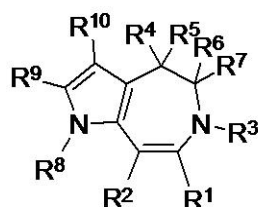
10

【0281】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、下記の式(VII)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

20

【化182】



30

式(VII)

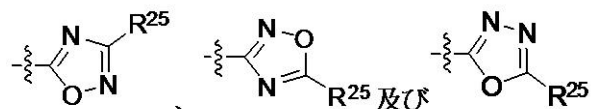
式中、

R^1 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)- (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)- (ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

40

【化183】



からなる群から選択されているか、または R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^3 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロ

50

アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環もしくは任意に置換された $C_2 - C_7$ シクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^9 と R^{10} が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された 6 員の含窒素ヘテロアリール環を形成しており、

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{21} と R^{22} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{21} と R^{22} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{24} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任

10

20

30

40

50

意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している方法である。

10

【0282】

一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ水素である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環または任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。

20

【0283】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれメチルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ水素である化合物である。

30

40

【0284】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態

50

では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

【0285】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

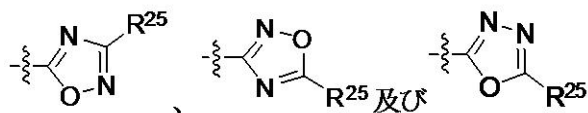
【0286】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

【0287】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(I)の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化184】



からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ である化合物である。

【0288】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)-(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2

アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ がエチルである化合物である。

10

【0289】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素であり、 $R^{2.6}$ が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素であり、 $R^{2.6}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がエチルである化合物である。

20

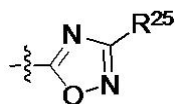
30

40

【0290】

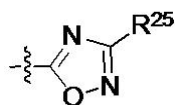
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が

【化 1 8 5】



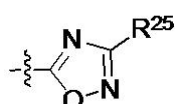
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジューターは、式 (V I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 1 8 6】



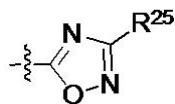
であり、 $R^{2\ 5}$ が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジューターは、式 (V I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 1 8 7】



であり、 $R^{2\ 5}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジューターは、式 (V I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 1 8 8】

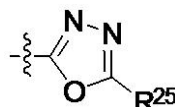


であり、 $R^{2\ 5}$ がエチルである化合物である。

【0 2 9 1】

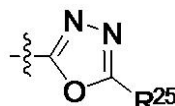
上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジューターは、式 (V I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 1 8 9】



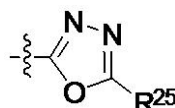
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジューターは、式 (V I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 1 9 0】



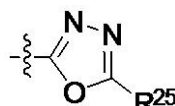
であり、 $R^{2\ 5}$ が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジューターは、式 (V I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 1 9 1】



であり、 $R^{2\ 5}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジューターは、式 (V I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 1 9 2】



10

20

30

40

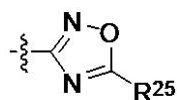
50

であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0292】

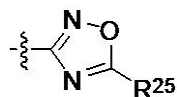
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が

【化193】



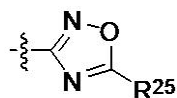
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が

【化194】



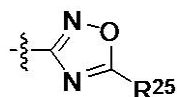
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が

【化195】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^2 が

【化196】



であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0293】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^1 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。

【0294】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは

、式(VII)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。

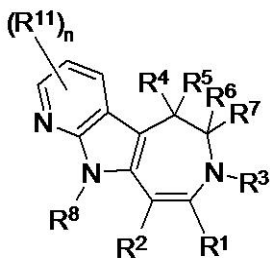
【0295】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^8 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)-(アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)-(ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^8 が、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^8 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^8 がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII)の化合物であって、 R^8 が水素である化合物である。

【0296】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(VII)のFXRモジュレーター化合物は、下記の式(VIIa)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化197】



式(VIIa)

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

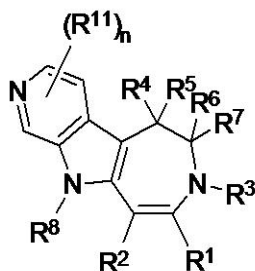
各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n は、0、1、2または3である。

【0297】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(VII)のFXRモジュレーター化合物は、下記の式(VIIb)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化198】



10

式(VIIb)

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

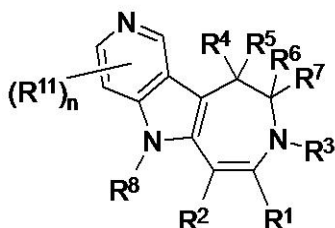
20

n は、0、1、2または3である。

【0298】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(VII)のFXRモジュレーター化合物は、下記の式(VIIc)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化199】



30

式(VIIc)

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

40

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

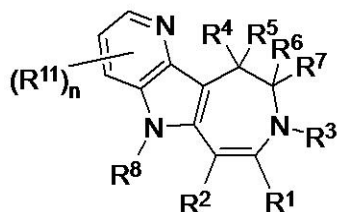
n は、0、1、2または3である。

【0299】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(VII)のFXRモジュレーター化合物は、下記の式(VII d)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

50

【化 2 0 0】



式 (VII d)

式中、

10

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

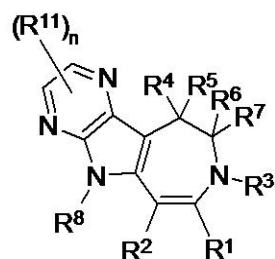
n は、0、1、2 または 3 である。

【0 3 0 0】

20

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (VII) の FXR モジュレーター化合物は、下記の式 (VII e)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化 2 0 1】



式 (VII e)

式中、

30

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

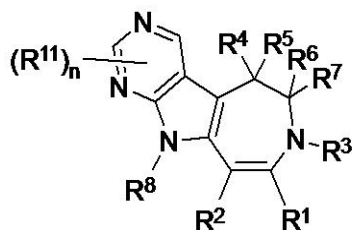
40

n は、0、1 または 2 である。

【0 3 0 1】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (VII) の FXR モジュレーター化合物は、下記の式 (VII f)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化 2 0 2】



式 (VII f)

式中、

10

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

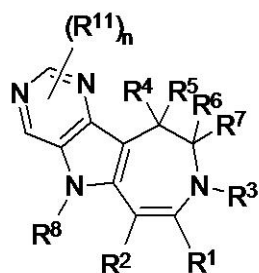
n は、0、1 または 2 である。

【0302】

20

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (VII) の FXR モジュレーター化合物は、下記の式 (VII g)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化 2 0 3】



式 (VII g)

式中、

30

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

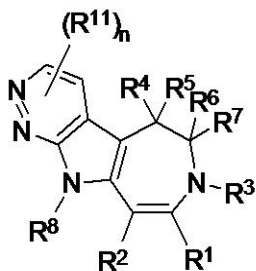
n は、0、1 または 2 である。

40

【0303】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (VII) の FXR モジュレーター化合物は、下記の式 (VII h)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化 2 0 4】



式 (VII h)

10

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

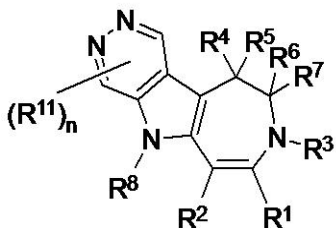
n は、0、1 または 2 である。

20

【0 3 0 4】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (VII) の FXR モジュレーター化合物は、下記の式 (VII i)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化 2 0 5】



式 (VII i)

30

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

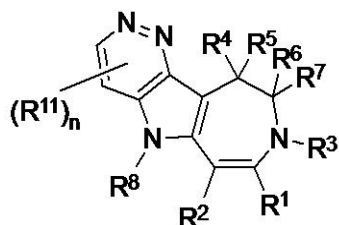
n は、0、1 または 2 である。

40

【0 3 0 5】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (VII) の FXR モジュレーター化合物は、下記の式 (VII j)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化 2 0 6】



式 (VII j)

式中、

10

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n は、0、1 または 2 である。

【0306】

20

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 n が 0 である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 n が 1 である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 n が 2 である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 n が 1 であり、 R^{11} が、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及び C_1-C_6 ハロアルコキシからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 n が 1 であり、 R^{11} が、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 n が 1 であり、 R^{11} がハロゲンである化合物である。

30

【0307】

上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

40

【0308】

50

上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

10

【0309】

上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。上記の実施形態の別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

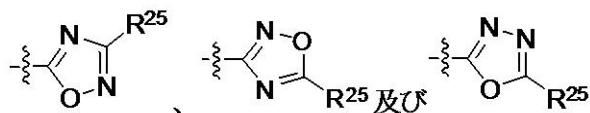
20

30

【0310】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化207】



からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ である化合物である。

40

【0311】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a)～(VII j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)–(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール

50

及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が独立して、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が、非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ がイソプロピルである化合物である。

10

20

【0312】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素であり、 $R^{2.6}$ が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素であり、 $R^{2.6}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N$

30

40

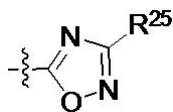
50

(R^{25}) R^{26} であり、 R^{25} と R^{26} がエチルである化合物である。

【0313】

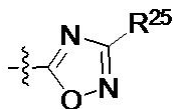
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIIa)～(VIIj)の化合物であって、 R^2 が

【化208】



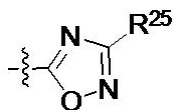
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIIa)～(VIIj)の化合物であって、 R^2 が

【化209】



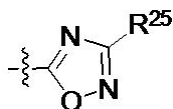
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIIa)～(VIIj)の化合物であって、 R^2 が

【化210】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIIa)～(VIIj)の化合物であって、 R^2 が

【化211】

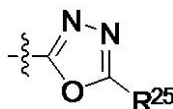


であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0314】

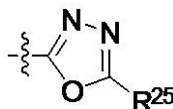
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIIa)～(VIIj)の化合物であって、 R^2 が

【化212】



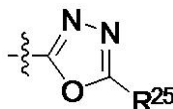
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIIa)～(VIIj)の化合物であって、 R^2 が

【化213】



であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIIa)～(VIIj)の化合物であって、 R^2 が

【化214】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIIa)～(VIIj)の化合物であって、 R^2 が

10

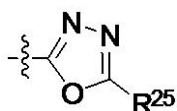
20

30

40

50

【化 2 1 5】

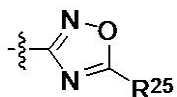


であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 3 1 5】

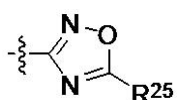
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が

【化 2 1 6】



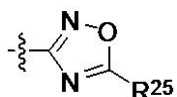
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が

【化 2 1 7】



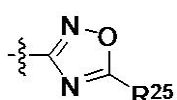
であり、 R^{25} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が

【化 2 1 8】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^2 が

【化 2 1 9】



であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 3 1 6】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^1 が、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^1 が、非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。

【0 3 1 7】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I a) ~ (V I I j) の化合物であって、 R^8 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキ

10

20

30

40

50

レン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^8 が、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^8 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^8 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^8 がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII a) ~ (VII j) の化合物であって、 R^8 が水素である化合物である。

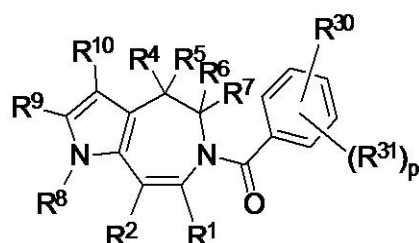
10

【0318】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、下記の式(VIII)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

20

【化220】



30

式(VIII)

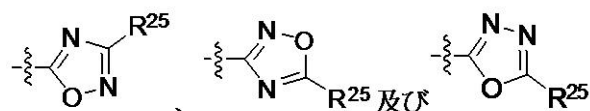
式中、

R^1 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

40

【化221】



からなる群から選択されているか、または R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及

50

び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環もしくは任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されており、

10

R^8 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $-$ (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $-$ (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^9 と R^{10} が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された6員の含窒素ヘテロアリール環を形成しており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $-$ (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $-$ (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

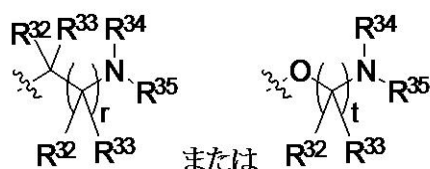
20

R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $-$ (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1-C_2$ アルキレン) $-$ (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{30} が、ハロゲン、

30

【化222】



であり、

各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

40

各 R^{32} と R^{33} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

p が、0、1、2、3または4であり、

50

r が、0、1、2、3 または 4 であり、
t が、2、3 または 4 である方法である。

【0319】

一実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 0 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 1 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 2 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 3 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 4 である化合物である。

10

【0320】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換された C₁-C₆ アルキル、任意に置換された C₁-C₆ アルコキシ、任意に置換された C₁-C₆ アルキルアミン、任意に置換された C₃-C₈ シクロアルキル、任意に置換された C₂-C₉ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C₁-C₆ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が F である化合物である。

20

【0321】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換された C₁-C₆ アルキル、任意に置換された C₁-C₆ アルコキシ、任意に置換された C₁-C₆ アルキルアミン、任意に置換された C₃-C₈ シクロアルキル、任意に置換された C₂-C₉ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C₁-C₆ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が F である化合物である。

30

【0322】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換された C₁-C₆ アルキル、任意に置換された C₁-C₆ アルコキシ、任意に置換された C₁-C₆ アルキルアミン、任意に置換された C₃-C₈ シクロアルキル、任意に置換された C₂-C₉ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ が、ハロゲンまたは任意に置換された C₁-C₆ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ が F である化合物である。

40

【0323】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH

50

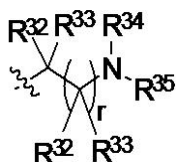
₂、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₁ - C₆ アルコキシ、任意に置換された C₁ - C₆ アルキルアミン、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁰がFであり、pが1であり、R³¹が、ハロゲンまたは任意に置換された C₁ - C₆ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁰がFであり、pが1であり、R³¹がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁰がFであり、pが1であり、R³¹がFである化合物である。

【0324】

10

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁰が

【化223】



である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、rが0である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、rが1である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、rが2である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、rが3である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、rが4である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、各R³²とR³³が水素である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁴とR³⁵がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル及び任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁴とR³⁵がそれぞれ独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル及びC₂ - C₉ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁴とR³⁵が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C₂ - C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁴とR³⁵が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁴とR³⁵が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁴とR³⁵が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁴とR³⁵が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリルまたはピロリルを形成している化合物である。

【0325】

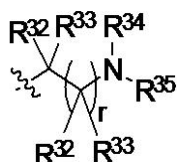
別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、R³⁰が

20

30

40

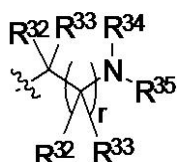
【化 2 2 4】



であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII) の化合物であって、 R^{30} が

10

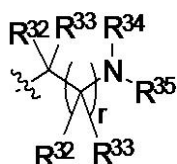
【化 2 2 5】



であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII) の化合物であって、 R^{30} が

20

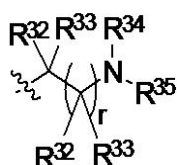
【化 2 2 6】



であり、 p が 2 であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII) の化合物であって、 R^{30} が

30

【化 2 2 7】



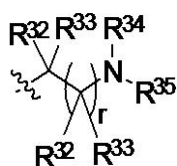
であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が F である化合物である。

【0 3 2 6】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII) の化合物であって、 R^{30} が

40

【化 2 2 8】

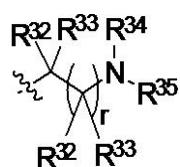


であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII) の化合物であ

50

って、 R^{30} が

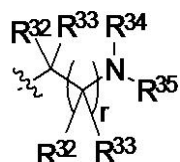
【化229】



であり、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^{30} が

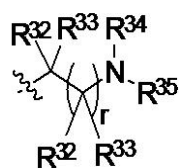
10

【化230】



であり、 p が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^{30} が

【化231】



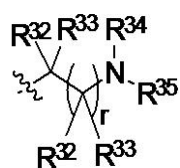
20

であり、 p が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0327】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^{30} が

【化232】



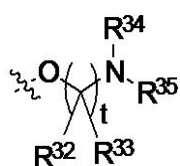
30

であり、 p が0である化合物である。

【0328】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^{30} が

【化233】



40

である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 t が2である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 t が3である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 t が4である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、各 R^{32} と R^{33} が水素である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VI

50

ⅠⅠ) の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VⅠⅠⅠ)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VⅠⅠⅠ)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VⅠⅠⅠ)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VⅠⅠⅠ)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VⅠⅠⅠ)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VⅠⅠⅠ)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリルまたはピロリルを形成している化合物である。

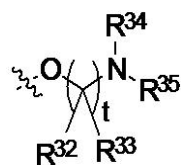
10

【0329】

20

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VⅠⅠⅠ)の化合物であって、 R^{30} が

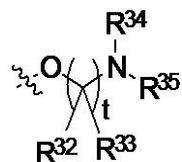
【化234】



であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VⅠⅠⅠ)の化合物であって、 R^{30} が

30

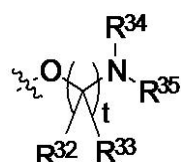
【化235】



40

であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VⅠⅠⅠ)の化合物であって、 R^{30} が

【化236】

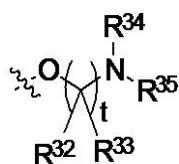


であり、 p が 2 であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、F

50

X Rモジュレーターは、式（V I I I）の化合物であって、 R^{30} が

【化237】

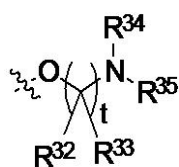


であり、 p が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

【0330】

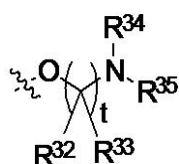
別の実施形態では、FX Rモジュレーターは、式（V I I I）の化合物であって、 R^{30} が

【化238】



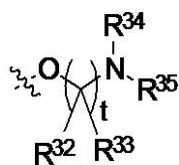
であり、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FX Rモジュレーターは、式（V I I I）の化合物であって、 R^{30} が

【化239】



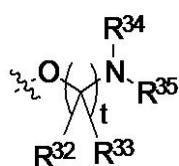
であり、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FX Rモジュレーターは、式（V I I I）の化合物であって、 R^{30} が

【化240】



であり、 p が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FX Rモジュレーターは、式（V I I I）の化合物であって、 R^{30} が

【化241】

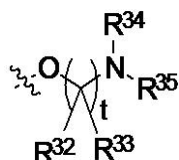


であり、 p が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0331】

別の実施形態では、FX Rモジュレーターは、式（V I I I）の化合物であって、 R^{30} が

【化 2 4 2】



であり、 p が 0 である化合物である。

【0 3 3 2】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ水素である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環または任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。

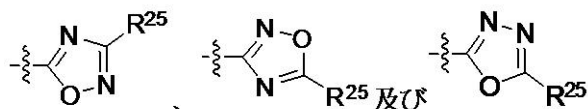
【0 3 3 3】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれメチルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ水素である化合物である。

【0 3 3 4】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 2 4 3】



からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ である化合物である。

【0 3 3 5】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ である化合物である。上記の実施形態のさ

10

20

30

40

50

らなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ がエチルである化合物である。

10

20

【0336】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素であり、 $R^{2.6}$ が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素であり、 $R^{2.6}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がエチルである化合物で

30

40

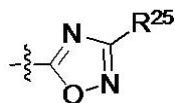
50

ある。

【0337】

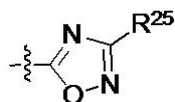
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化244】



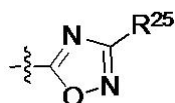
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化245】



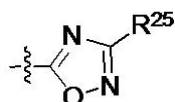
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化246】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化247】

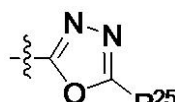


であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0338】

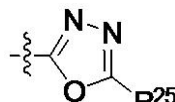
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化248】



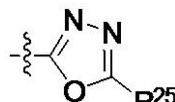
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化249】



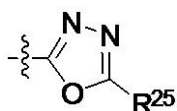
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化250】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化 2 5 1】

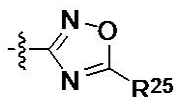


であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 3 3 9】

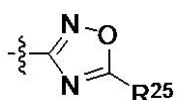
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化 2 5 2】



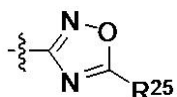
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化 2 5 3】



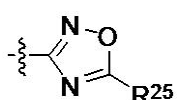
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化 2 5 4】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^2 が

【化 2 5 5】



であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 3 4 0】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^1 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。

【0 3 4 1】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(V I I I)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(V I I I)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(V I I I)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。

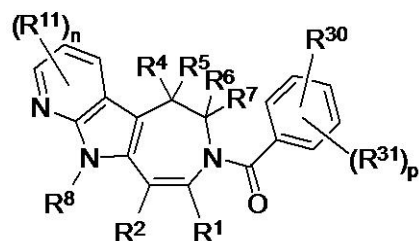
【0342】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(V I I I)の化合物であって、 R^8 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)-(アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)-(ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(V I I I)の化合物であって、 R^8 が、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(V I I I)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(V I I I)の化合物であって、 R^8 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(V I I I)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(V I I I)の化合物であって、 R^8 がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式(V I I I)の化合物であって、 R^8 が水素である化合物である。

【0343】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(V I I I)の化合物のF X Rモジュレーターは、下記の式(V I I I a)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化256】



式(V I I I a)

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、-CN、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)OR¹²、-C(O)N(R¹³)R¹⁴からなる群から選択されており、
各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、
各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選

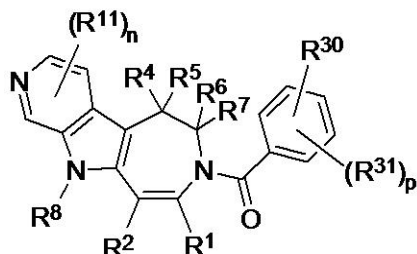
扱われているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n は、0、1、2 または 3 である。

【0344】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (VII I) の FXR モジュレーター化合物は、下記の式 (VII I b)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化257】



式 (VII I b)

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

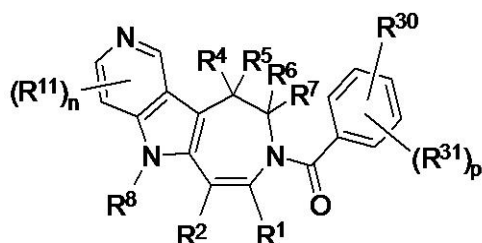
各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n は、0、1、2 または 3 である。

【0345】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (VII I) の FXR モジュレーター化合物は、下記の式 (VII I c)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化258】



式 (VII I c)

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

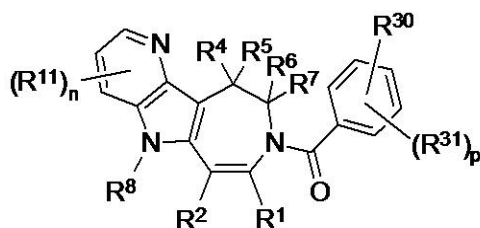
各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n は、0、1、2 または 3 である。

【0346】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(VIII I)の化合物のFXRモジュレーターは、下記の式(VIII I d)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化259】



10

式(VIII I d)

式中、

各R^{1 1}は独立して、ハロゲン、-CN、アミノ、アルキルアミノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₉ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)OR^{1 2}、-C(O)N(R^{1 3})R^{1 4}からなる群から選択されており、

各R^{1 2}は独立して、水素及びC₁-C₆アルキルからなる群から選択されており、

各R^{1 3}とR^{1 4}はそれぞれ独立して、水素及びC₁-C₆アルキルからなる群から選択されているか、またはR^{1 3}とR^{1 4}は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたC₂-C₉ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

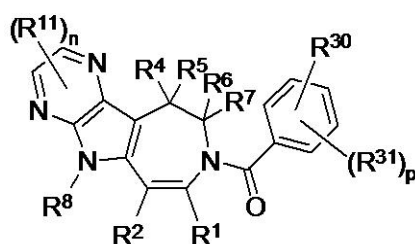
20

nは、0、1、2または3である。

【0347】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(VIII I)のFXRモジュレーター化合物は、下記の式(VIII I e)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化260】



30

式(VIII I e)

式中、

各R^{1 1}は独立して、ハロゲン、-CN、アミノ、アルキルアミノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₉ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)OR^{1 2}、-C(O)N(R^{1 3})R^{1 4}からなる群から選択されており、

40

各R^{1 2}は独立して、水素及びC₁-C₆アルキルからなる群から選択されており、

各R^{1 3}とR^{1 4}はそれぞれ独立して、水素及びC₁-C₆アルキルからなる群から選択されているか、またはR^{1 3}とR^{1 4}は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたC₂-C₉ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

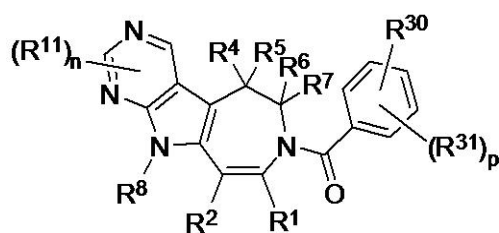
nは、0、1または2である。

【0348】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(VIII I)のFXRモジュレーター化合物は、下記の式(VIII I f)、またはその製薬学的に許容可能な塩、

50

立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、
【化 2 6 1】



式 (VIII f)

10

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

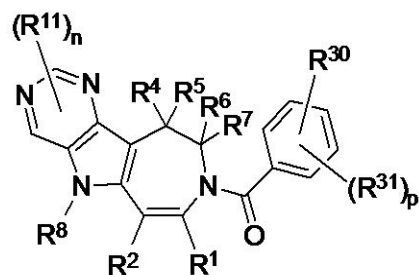
n は、0、1 または 2 である。

20

【0349】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (VIII) の FXR モジュレーター化合物は、下記の式 (VIII g)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化 2 6 2】



式 (VIII g)

30

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

40

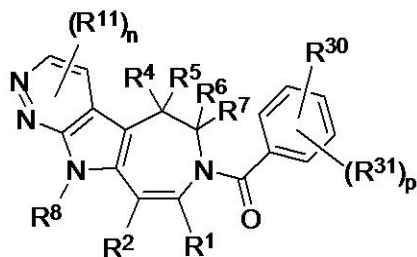
各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n は、0、1 または 2 である。

【0350】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (VIII) の化合物の FXR モジュレーターは、下記の式 (VIII h)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化 2 6 3】



式 (VII I I h)

10

式中、

各 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

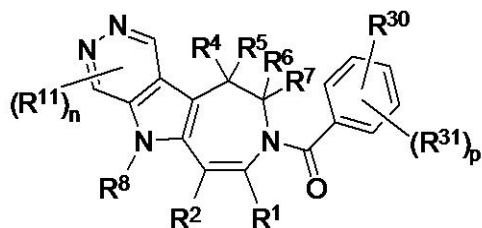
n は、0、1、2 または 3 である。

20

【0 3 5 1】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (V I I I) の F X R モジューレーター化合物は、下記の式 (V I I I i)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化 2 6 4】



式 (VII I I i)

30

式中、

各 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

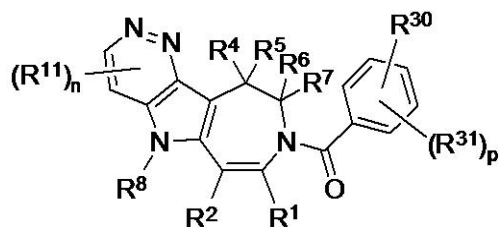
n は、0、1、2 または 3 である。

40

【0 3 5 2】

本発明で提供する上記の実施形態のさらなる実施形態では、式 (V I I I) の F X R モジューレーター化合物は、下記の式 (V I I I j)、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物の構造を有し、

【化 2 6 5】



式 (VII I I j)

式中、

各 R^{11} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ からなる群から選択されており、

各 R^{12} は独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

各 R^{13} と R^{14} はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されているか、または R^{13} と R^{14} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

n は、0、1、2 または 3 である。

【0 3 5 3】

いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 n が 0 である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 n が 1 である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 n が 2 である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 n が 1 であり、 R^{11} が、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及び C_1-C_6 ハロアルコキシからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 n が 1 であり、 R^{11} が、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 n が 1 であり、 R^{11} がハロゲンである化合物である。

【0 3 5 4】

一実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 p が 0 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 p が 1 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 p が 2 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 p が 3 である化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 p が 4 である化合物である。

【0 3 5 5】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I I a) ~ (VII I I j) の化合物であって、 p が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (VII I

I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が F である化合物である。

【0356】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 2 であり、各 $R^{3\ 1}$ が F である化合物である。

【0357】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ が、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ が F である化合物である。

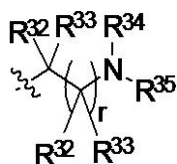
【0358】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ が、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ が、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が F であり、p が 1 であり、 $R^{3\ 1}$ が F である化合物である。

【0359】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 $R^{3\ 0}$ が

【化 2 6 6】

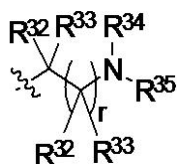


である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 r が0である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 r が1である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 r が2である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 r が3である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 r が4である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、各 R^{32} と R^{33} が水素である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリルまたはピロリルを形成している化合物である。

【0360】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)～(VII j)の化合物であって、 R^{30} が

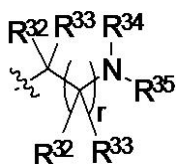
【化 2 6 7】



であり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VII Ia)

～(V I I I j) の化合物であって、 R^{30} が

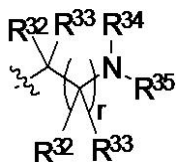
【化 2 6 8】



であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ～ (V I I I j) の化合物であって、 R^{30} が

10

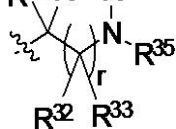
【化 2 6 9】



であり、 p が 2 であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ～ (V I I I j) の化合物であって、 R^{30} が

20

【化 2 7 0】

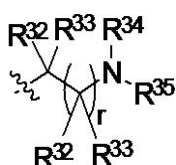


であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が F である化合物である。

【0 3 6 1】

別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ～ (V I I I j) の化合物であって、 R^{30} が

【化 2 7 1】

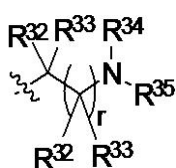


30

であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ～ (V I I I j) の化合物であって、 R^{30} が

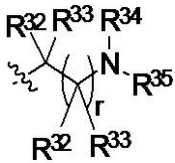
40

【化 2 7 2】



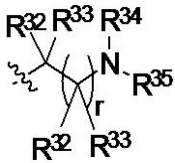
であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (V I I I a) ～ (V I I I j) の化合物であって、 R^{30} が

【化 2 7 3】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^{30} が

【化 2 7 4】

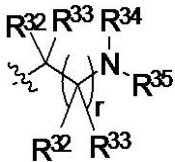


であり、 p が 1 であり、 R^{31} が F である化合物である。

【0 3 6 2】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^{30} が

【化 2 7 5】

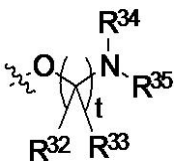


であり、 p が 0 である化合物である。

【0 3 6 3】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^{30} が

【化 2 7 6】



である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 t が 2 である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 t が 3 である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 t が 4 である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、各 R^{32} と R^{33} が水素である化合物である。一実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^{34} と R^{35} がそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。別

10

20

30

40

50

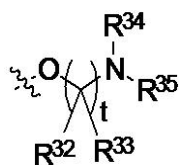
の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはメチルピペラジニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、モルホリニルを形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリアル環を形成している化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^{34} と R^{35} が、それらと結合している窒素原子とともに、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリルを形成している化合物である。

10

【0364】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^{30} が

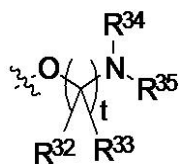
【化277】



20

であり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^{30} が

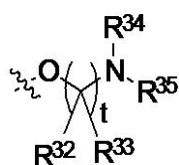
【化278】



30

であり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^{30} が

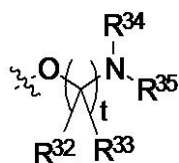
【化279】



40

であり、 p が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^{30} が

【化280】



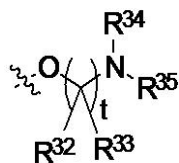
であり、 p が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

50

【0365】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^{30} が

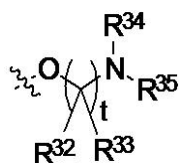
【化281】



であり、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^{30} が

10

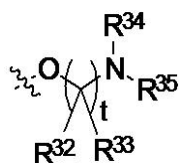
【化282】



20

であり、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^{30} が

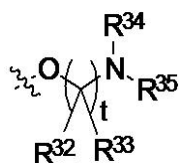
【化283】



30

であり、 p が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^{30} が

【化284】



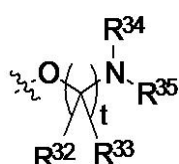
であり、 p が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0366】

40

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^{30} が

【化285】



であり、 p が0である化合物である。

【0367】

50

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ水素である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環または任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。

10

20

30

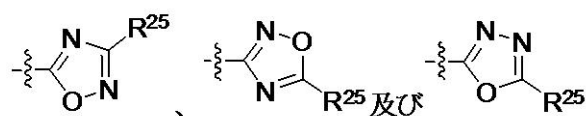
【0368】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれメチルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ水素である化合物である。

【0369】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化286】



40

からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ である化合物である。

【0370】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)～(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)－(ア

50

リール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)–(ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{2.5}$ であり、 $R^{2.5}$ がイソプロピルである化合物である。

10

20

【0371】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)–(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)–(ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素であり、 $R^{2.6}$ が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がそれぞれ独立して、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ が水素であり、 $R^{2.6}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(V I I I a)~(V I I I j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2.5})R^{2.6}$ であり、 $R^{2.5}$ と $R^{2.6}$ がメチルである化合物である。上記の実施形

30

40

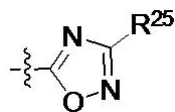
50

態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がエチルである化合物である。

【0372】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

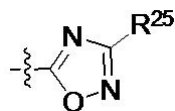
【化287】



10

である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

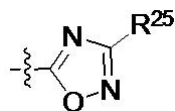
【化288】



であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

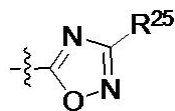
【化289】

20



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

【化290】



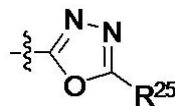
であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

30

【0373】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

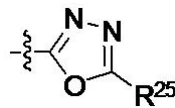
【化291】



である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

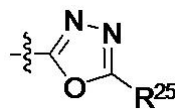
【化292】

40



であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

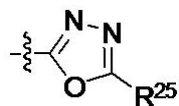
【化293】



50

であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

【化294】



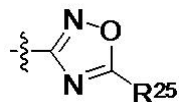
であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0374】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

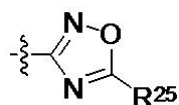
10

【化295】



である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

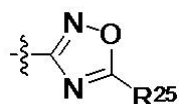
【化296】



20

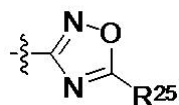
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

【化297】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^2 が

【化298】



30

であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0375】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^1 が、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^1 が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。

40

【0376】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(VIII a)～(VIII j)の化合物であって、 R^8 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置

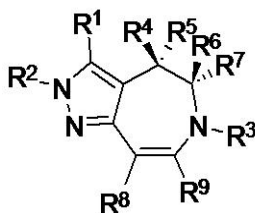
50

換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^8 が、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^8 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^8 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^8 がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (V I I I a) ~ (V I I I j) の化合物であって、 R^8 が水素である化合物である。

【0377】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、下記の式 (IX) の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であって、

【化299】



式 (IX)

式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 及び $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ からなる群から選択されており、

R^2 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン)

ー（アリール）、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された（ $C_1 - C_2$ アルキレン）ー（ヘテロアリール）からなる群から選択されており、

R^3 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された（ $C_1 - C_2$ アルキレン）ー（アリール）、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された（ $C_1 - C_2$ アルキレン）ー（ヘテロアリール）、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

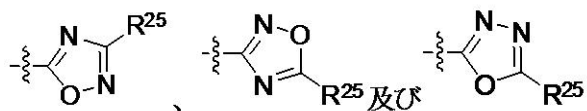
R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環もしくは任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 300】



からなる群から選択されており、

R^9 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された（ $C_1 - C_2$ アルキレン）ー（アリール）、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された（ $C_1 - C_2$ アルキレン）ー（ヘテロアリール）からなる群から選択されているか、または R^8 と R^9 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された（ $C_1 - C_2$ アルキレン）ー（アリール）、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された（ $C_1 - C_2$ アルキレン）ー（ヘテロアリール）からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任

意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{15} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

10

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{21} と R^{22} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R_{21} と R_{22} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

20

R^{24} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

30

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である方法である。

40

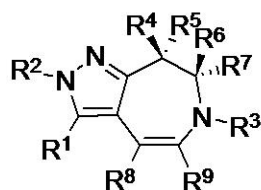
【0378】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IV インヒビター、SGLT2 インヒビター、ASK1 インヒビター、GLP-1 アゴニストま

50

たはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、下記の式(X)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化301】



式(X)

式中、

R¹が、水素、ハロゲン、任意に置換されたC₁－C₆アルキル、任意に置換されたC₂－C₆アルケニル、任意に置換されたC₂－C₆アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたC₃－C₈シクロアルキル、任意に置換された(C₁－C₂アルキレン)－(C₃－C₈シクロアルキル)、任意に置換されたC₂－C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C₁－C₂アルキレン)－(C₂－C₉ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された(C₁－C₂アルキレン)－(アリール)、任意に置換された(C₁－C₂アルキレン)－(ヘテロアリール)、－OR¹⁰、－SR¹⁰、－N(R¹¹)R¹²、－N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、－N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、－N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、－C(O)R¹⁴、－C(O)OR¹⁰、－C(S)OR¹⁰、－C(O)SR¹⁰、－C(O)N(R¹¹)R¹²、－C(S)N(R¹¹)R¹²、－C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、－C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、－C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、－C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²及び－C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵からなる群から選択されており、

R²が、水素、任意に置換されたC₁－C₆アルキル、任意に置換されたC₃－C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁－C₂アルキレン)－(アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたC₂－C₉ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された(C₁－C₂アルキレン)－(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R³が、水素、任意に置換されたC₁－C₆アルキル、任意に置換されたC₂－C₆アルケニル、任意に置換されたC₂－C₆アルキニル、任意に置換されたC₃－C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁－C₂アルキレン)－(アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたC₂－C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C₁－C₂アルキレン)－(ヘテロアリール)、－C(O)R²⁰、－C(O)OR²⁰、－S(O)₂R²⁰、－C(O)N(R²¹)R²²、－C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、－C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、－C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、－N(R²³)C(O)R²⁰、－N(R²³)C(O)N(R²¹)R²²、－N(R²³)C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、－N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、－N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、－N(R²³)C(O)OR²⁰、－P(O)OR²⁰及び－P(O)(OR¹⁹)OR²⁰からなる群から選択されており、

R⁴とR⁵がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたC₁－C₆アルキル、任意に置換されたC₁－C₆アルコキシ、任意に置換されたC₂－C₆アルケニル及び任意に置換されたC₂－C₆アルキニルからなる群から選択されているか、またはR⁴とR⁵が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換されたC₃－C₆シクロアルキル環もしくは任意に置換されたC₂－C₇ヘテロシクロアルキル環を形成しており

10

20

30

40

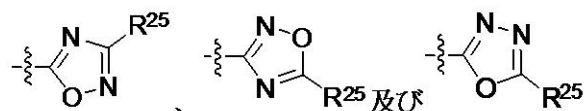
50

、
 R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 302】



からなる群から選択されており、

R^9 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^8 と R^9 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^{10} と R^{13} と R^{14} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{11} と R^{12} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{11} と R^{12} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{15} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された $(C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{21} と R^{22} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に

10

20

30

40

50

置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または任意に応じて、 R^{21} と R^{22} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^{24} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^{27} と R^{28} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または R^{27} と R^{28} が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物、あるいはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体または溶媒和物である方法である。

【0379】

一実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ水素である化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。

【0380】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれメチルである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ水素である化合物である。

【0381】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

10

【0382】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

20

【0383】

別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。別の実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

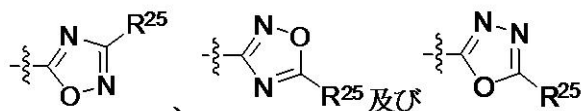
30

40

【0384】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、式(V I I I)の化合物であって、 R^8 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化303】



50

からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-CNである化合物である。

【0385】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)OR^{2 5}である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)OR^{2 5}であり、R^{2 5}が独立して、水素、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁-C₂アルキレン)-(アリール)、任意に置換されたC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁-C₂アルキレン)-(ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)OR^{2 5}であり、R^{2 5}が独立して、水素及び任意に置換されたC₁-C₆アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)OR^{2 5}であり、R^{2 5}が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)OR^{2 5}であり、R^{2 5}が、任意に置換されたC₁-C₆アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)OR^{2 5}であり、R^{2 5}が、非置換のC₁-C₆アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)OR^{2 5}であり、R^{2 5}がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)OR^{2 5}であり、R^{2 5}がエチルである化合物である。

【0386】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}であり、R^{2 5}とR^{2 6}がそれぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁-C₂アルキレン)-(アリール)、任意に置換されたC₂-C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁-C₂アルキレン)-(ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}であり、R^{2 5}とR^{2 6}がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換されたC₁-C₆アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}であり、R^{2 5}とR^{2 6}が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}であり、R^{2 5}とR^{2 6}がそれぞれ独立して、任意に置換されたC₁-C₆アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}であり、R^{2 5}が水素であり、R^{2 6}が、任意に置換されたC₁-C₆アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(I X)または(X)の化合物であって、R⁸が、-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}であり、R^{2 5}とR

10

20

30

40

50

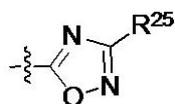
^{2 6} がそれぞれ独立して、非置換の C₁ - C₆ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (I X) または (X) の化合物であって、R⁸ が、-C (O) N (R^{2 5}) R^{2 6} であり、R^{2 5} が水素であり、R^{2 6} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (I X) または (X) の化合物であって、R⁸ が、-C (O) N (R^{2 5}) R^{2 6} であり、R^{2 5} と R^{2 6} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (I X) または (X) の化合物であって、R⁸ が、-C (O) N (R^{2 5}) R^{2 6} であり、R^{2 5} と R^{2 6} がエチルである化合物である。

【 0 3 8 7 】

10

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (I X) または (X) の化合物であって、R⁸ が

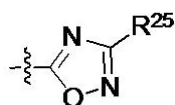
【化 3 0 4】



である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (I X) または (X) の化合物であって、R⁸ が

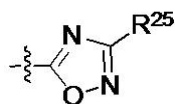
【化 3 0 5】

20



であり、R^{2 5} が、任意に置換された C₁ - C₆ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (I X) または (X) の化合物であって、R⁸ が

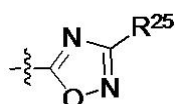
【化 3 0 6】



であり、R^{2 5} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (I X) または (X) の化合物であって、R⁸ が

30

【化 3 0 7】



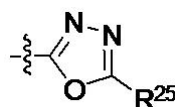
であり、R^{2 5} がエチルである化合物である。

【 0 3 8 8 】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (I X) または (X) の化合物であって、R⁸ が

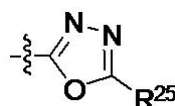
【化 3 0 8】

40



である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (I X) または (X) の化合物であって、R⁸ が

【化 3 0 9】

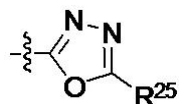


であり、R^{2 5} が、任意に置換された C₁ - C₆ アルキルである化合物である。上記の実

50

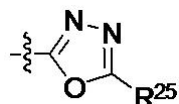
施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I X）または（X）の化合物であって、 R^8 が

【化310】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I X）または（X）の化合物であって、 R^8 が

【化311】

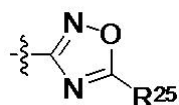


であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0389】

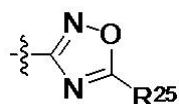
上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I X）または（X）の化合物であって、 R^8 が

【化312】



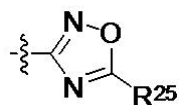
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I X）または（X）の化合物であって、 R^8 が

【化313】



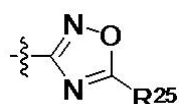
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I X）または（X）の化合物であって、 R^8 が

【化314】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I X）または（X）の化合物であって、 R^8 が

【化315】



であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0390】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I X）または（X）の化合物であって、 R^2 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された（ C_1-C_2 アルキレン）-（アリール）、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された（ C_1-C_2 アルキレン）-（ヘテロアリール）からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式（I X）または（X）の化合物であって、 R^2 が、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式

(IX) または (X) の化合物であって、 R^2 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^2 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^2 がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^2 が水素である化合物である。

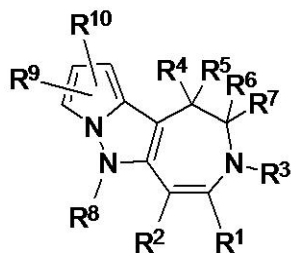
【0391】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^1 が、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - ($C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル)、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) 及び $-OR^{10}$ からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^1 がハロゲンである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (IX) または (X) の化合物であって、 R^1 が、 $-OR^{10}$ であり、 R^{10} がメチルである化合物である。

【0392】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式 (XI) の化合物であって、

【化316】



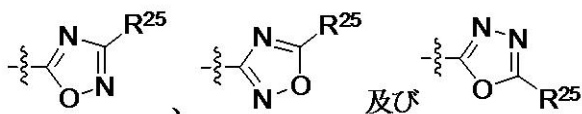
式 (XI)

式中、

R^1 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (

アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、
【化 3 1 7】



からなる群から選択されているか、または R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^3 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_3-C_6 シクロアルキル環もしくは任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R^6 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 が、水素、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル及び任意に置換された C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択されており、

R^8 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された (C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^9 と R^{10} がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、アミノ、アルキルアミノ、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択されており、

R^{19} と R^{20} と R^{23} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換

された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

$R^{2\ 1}$ と $R^{2\ 2}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または $R^{2\ 1}$ と $R^{2\ 2}$ が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

10

$R^{2\ 4}$ が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

$R^{2\ 5}$ と $R^{2\ 6}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

20

$R^{2\ 7}$ と $R^{2\ 8}$ がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されているか、または $R^{2\ 7}$ と $R^{2\ 8}$ が、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。

【0393】

30

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ水素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環または任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、式(XI)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、式(XI)の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。

40

【0394】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル

50

【 0 3 9 5 】

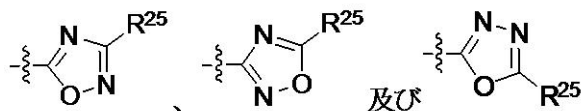
【 0 3 9 6 】

【 0 3 9 7 】

【 0 3 9 8 】

50

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、
【化 3 1 8】



からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ である化合物である。

10

【0 3 9 9】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

20

30

【0 4 0 0】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1

40

50

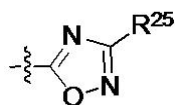
—C₆アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が、—C(O)N(R²⁵)R²⁶であり、R²⁵が水素であり、R²⁶が、任意に置換されたC₁—C₆アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が、—C(O)N(R²⁵)R²⁶であり、R²⁵とR²⁶がそれぞれ独立して、非置換のC₁—C₆アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が、—C(O)N(R²⁵)R²⁶であり、R²⁵が水素であり、R²⁶がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が、—C(O)N(R²⁵)R²⁶であり、R²⁵とR²⁶がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が、—C(O)N(R²⁵)R²⁶であり、R²⁵とR²⁶がエチルである化合物である。

10

【0401】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が

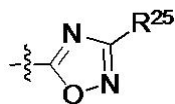
【化319】



20

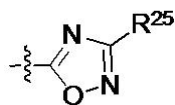
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が

【化320】



であり、R²⁵が、任意に置換されたC₁—C₆アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が

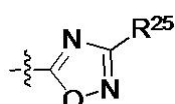
【化321】



30

であり、R²⁵がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が

【化322】



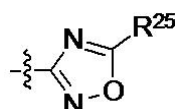
であり、R²⁵がエチルである化合物である。

40

【0402】

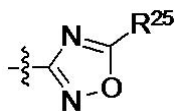
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が

【化323】



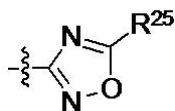
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、R²が

【化 3 2 4】



であり、 R^{25} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^2 が

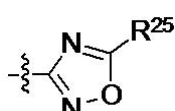
【化 3 2 5】



10

であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^2 が

【化 3 2 6】



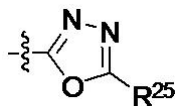
であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 4 0 3】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^2 が

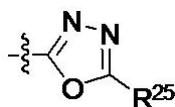
20

【化 3 2 7】



である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^2 が

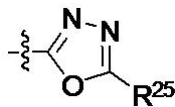
【化 3 2 8】



30

であり、 R^{25} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^2 が

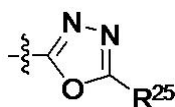
【化 3 2 9】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^2 が

40

【化 3 3 0】



であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 4 0 4】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^1 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 - C_2$ アルキ

50

レン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルである化合物である。

10

【0405】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。

20

【0406】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^8 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^8 が、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^8 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^8 がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI)の化合物であって、 R^8 が水素である化合物である。

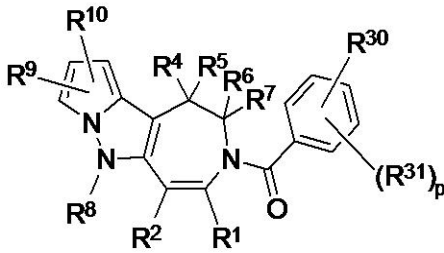
30

40

【0407】

式(XI)の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(XIa)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

【化 3 3 1】

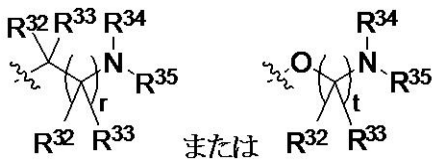


式 (XI a)

式中、

R³⁰ は、ハロゲン、

【化 3 3 2】



であり、

各 R³¹ は独立して、ハロゲン、—OH、—CN、—NO₂、—NH₂、任意に置換された C₁—C₆ アルキル、任意に置換された C₁—C₆ アルコキシ、任意に置換された C₁—C₆ アルキルアミン、任意に置換された C₃—C₈ シクロアルキル、任意に置換された C₂—C₉ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R³² と R³³ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C₁—C₆ アルキルからなる群から選択されており、

R³⁴ と R³⁵ はそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C₁—C₆ アルキル、任意に置換された C₃—C₈ シクロアルキル及び任意に置換された C₂—C₉ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R³⁴ と R³⁵ は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C₂—C₉ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

p は、0、1、2、3 または 4 であり、

r は、0、1、2、3 または 4 であり、

t は、2、3 または 4 である。

【0 4 0 8】

いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (XI a) の化合物であって、R⁴ と R⁵ がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C₁—C₆ アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (XI a) の化合物であって、R⁴ と R⁵ がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C₁—C₆ アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (XI a) の化合物であって、R⁴ と R⁵ がそれぞれ独立して、任意に置換された C₁—C₆ アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (XI a) の化合物であって、R⁴ と R⁵ がそれぞれメチルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (XI a) の化合物であって、R⁴ と R⁵ が、任意に置換された C₃—C₆ シクロアルキル環または任意に置換された C₂—C₇ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、式 (XI a) の化合物であって、R⁴ と R⁵ が、任意に置換された C₃—C₆ シクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、式 (XI a) の化合

10

20

30

40

50

物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。

【0409】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれメチルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ水素である化合物である。

10

【0410】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

20

【0411】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

30

40

【0412】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)$

50

) $N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

【0413】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が0である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が1である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が2である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が3である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が4である化合物である。

10

【0414】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

20

【0415】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

30

【0416】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が1であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 p が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

40

50

【0417】

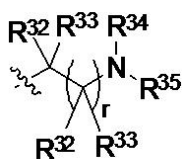
いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

10

【0418】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} が

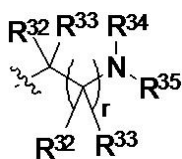
【化333】



20

であり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} が

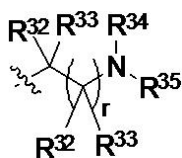
【化334】



30

であり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} が

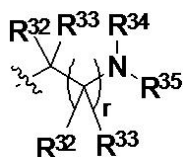
【化335】



40

であり、 p が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIa)の化合物であって、 R^{30} が

【化 3 3 6】



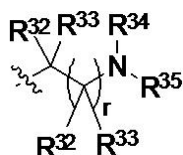
であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が F である化合物である。

【0 4 1 9】

いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^{30} が

10

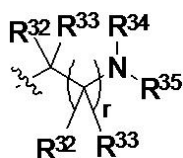
【化 3 3 7】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^{30} が

20

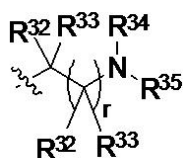
【化 3 3 8】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^{30} が

30

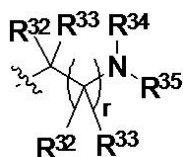
【化 3 3 9】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^{30} が

40

【化 3 4 0】

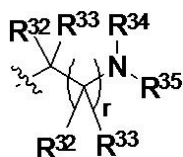


であり、 p が 1 であり、 R^{31} が F である化合物である。

【0 4 2 0】

いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^{30} が

【化 3 4 1】



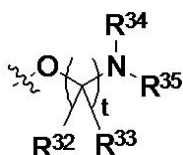
であり、 p が 0 である化合物である。

【0 4 2 1】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^{30} が

10

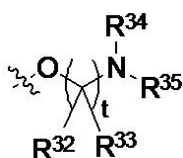
【化 3 4 2】



であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^{30} が

20

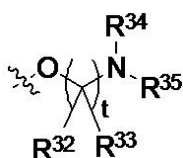
【化 3 4 3】



であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^{30} が

30

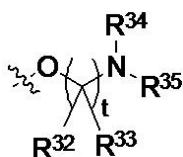
【化 3 4 4】



であり、 p が 2 であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^{30} が

40

【化 3 4 5】

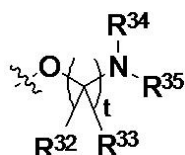


であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が F である化合物である。

【0 4 2 2】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^{30} が

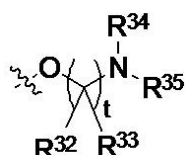
【化 3 4 6】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (XI a) の化合物であって、 R^{30} が

10

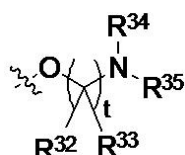
【化 3 4 7】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (XI a) の化合物であって、 R^{30} が

20

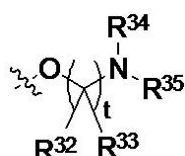
【化 3 4 8】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (XI a) の化合物であって、 R^{30} が

30

【化 3 4 9】

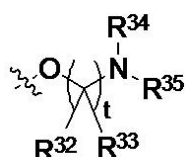


であり、 p が 1 であり、 R^{31} が F である化合物である。

【0 4 2 3】

いくつかの実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (XI a) の化合物であって、 R^{30} が

【化 3 5 0】



であり、 p が 0 である化合物である。

【0 4 2 4】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXR モジュレーターは、式 (XI a) の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

40

【 0 4 2 5 】

【 0 4 2 6 】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)-(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン)-(ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$

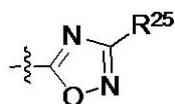
^{2 5}) $R^{2 6}$ であり、 $R^{2 5}$ が水素であり、 $R^{2 6}$ が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I a)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}$ であり、 $R^{2 5}$ と $R^{2 6}$ がそれぞれ独立して、非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I a)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}$ であり、 $R^{2 5}$ が水素であり、 $R^{2 6}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I a)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}$ であり、 $R^{2 5}$ と $R^{2 6}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I a)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{2 5})R^{2 6}$ であり、 $R^{2 5}$ と $R^{2 6}$ がエチルである化合物である。

10

【0 4 2 7】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I a)の化合物であって、 R^2 が

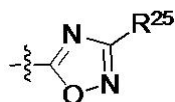
【化 3 5 2】



である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I a)の化合物であって、 R^2 が

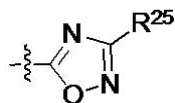
20

【化 3 5 3】



であり、 $R^{2 5}$ が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I a)の化合物であって、 R^2 が

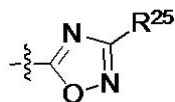
【化 3 5 4】



30

であり、 $R^{2 5}$ がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I a)の化合物であって、 R^2 が

【化 3 5 5】



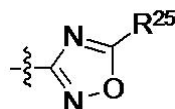
であり、 $R^{2 5}$ がエチルである化合物である。

【0 4 2 8】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I a)の化合物であって、 R^2 が

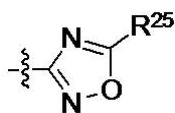
40

【化 3 5 6】



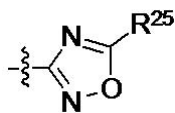
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I a)の化合物であって、 R^2 が

【化 3 5 7】



であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が

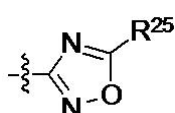
【化 3 5 8】



10

であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が

【化 3 5 9】



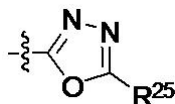
であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 4 2 9】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が

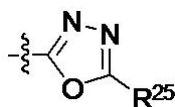
20

【化 3 6 0】



である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が

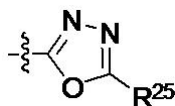
【化 3 6 1】



30

であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が

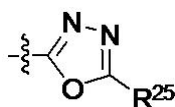
【化 3 6 2】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^2 が

40

【化 3 6 3】



であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 4 3 0】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XI a)の化合物であって、 R^1 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アル

50

キレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルである化合物である。

10

【0431】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。

20

【0432】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^8 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^8 が、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^8 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^8 がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I a) の化合物であって、 R^8 が水素である化合物である。

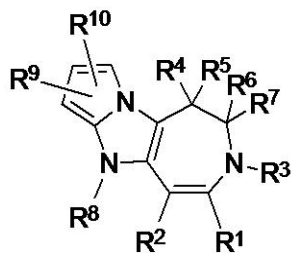
30

40

【0433】

いくつかの実施形態では、F X R モジュレーターは、下記の式 (X I I) の化合物であり、

【化 3 6 4】



式 (XII)

10

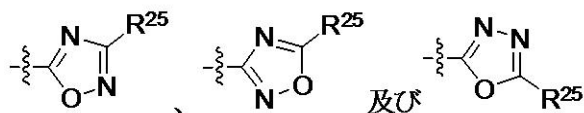
式中、

R^1 は、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されており、

R^2 は、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

【化 3 6 5】

20



からなる群から選択されているか、または R^1 と R^2 は、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環もしくは任意に置換されたヘテロアリール環を形成しており、

R^3 は、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 及び $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ からなる群から選択されており、

30

R^4 と R^5 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択されているか、または R^4 と R^5 は、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環もしくは任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

40

R^6 は、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル及び $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ からなる群から選択されており、

R^7 は、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル及び任意に置換された C_2

50

—C₆アルキニルからなる群から選択されており、

R⁸は、水素、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R⁹とR¹⁰はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、—CN、アミノ、アルキルアミノ、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₁—C₆アルコキシ、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択されており、

10

R¹⁹とR²⁰とR²³はそれぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₂—C₆アルケニル、任意に置換されたC₂—C₆アルキニル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R²¹とR²²はそれぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₂—C₆アルケニル、任意に置換されたC₂—C₆アルキニル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されているか、またはR²¹とR²²は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

20

R²⁴は、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₂—C₆アルケニル、任意に置換されたC₂—C₆アルキニル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

30

R²⁵とR²⁶はそれぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されており、

R²⁷とR²⁸はそれぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁—C₆アルキル、任意に置換されたC₃—C₈シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(アリール)、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C₁—C₂アルキレン)—(ヘテロアリール)からなる群から選択されているか、またはR²⁷とR²⁸は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換されたC₂—C₉ヘテロシクロアルキル環を形成している。

40

【0434】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XII)の化合物であって、R⁴とR⁵がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換されたC₁—C₆アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XII)の化合物であって、R⁴とR⁵がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換されたC₁—C₆アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XII)の化合物であって、R⁴と

50

R⁵がそれぞれ水素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁴とR⁵がそれぞれ独立して、任意に置換されたC₁—C₆アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁴とR⁵がそれぞれメチルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁴とR⁵が、任意に置換されたC₃—C₆シクロアルキル環または任意に置換されたC₂—C₇ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、式(X I I)の化合物であって、R⁴とR⁵が、任意に置換されたC₃—C₆シクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、式(X I I)の化合物であって、R⁴とR⁵が、任意に置換されたC₂—C₇ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。

10

【0435】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換されたC₁—C₆アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換されたC₁—C₆アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷がそれぞれ独立して、任意に置換されたC₁—C₆アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷がそれぞれメチルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷がそれぞれ水素である化合物である。

20

【0436】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷が水素であり、R⁴とR⁵が独立して、任意に置換されたC₁—C₆アルキルであり、R³が、—C(O)R²⁰であり、R²⁰が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷が水素であり、R⁴とR⁵が独立して、任意に置換されたC₁—C₆アルキルであり、R³が、—C(O)R²⁰であり、R²⁰が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷が水素であり、R⁴とR⁵がメチルであり、R³が、—C(O)R²⁰であり、R²⁰が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷が水素であり、R⁴とR⁵がメチルであり、R³が、—C(O)R²⁰であり、R²⁰が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

30

【0437】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷が水素であり、R⁴とR⁵が独立して、任意に置換されたC₁—C₆アルキルであり、R³が、—S(O)₂R²⁰であり、R²⁰が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷が水素であり、R⁴とR⁵が独立して、任意に置換されたC₁—C₆アルキルであり、R³が、—S(O)₂R²⁰であり、R²⁰が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷が水素であり、R⁴とR⁵がメチルであり、R³が、—S(O)₂R²⁰であり、R²⁰が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、R⁶とR⁷が水素であり、R⁴とR⁵がメチルであり、R³が、—S(O)₂R²⁰であり、R²⁰が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

40

【0438】

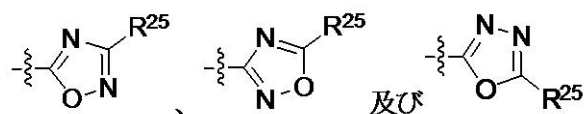
50

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

10

【0439】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、
【化366】



20

からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ である化合物である。

【0440】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

30

40

【0441】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化

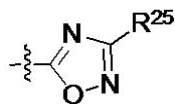
50

合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がエチルである化合物である。

【0442】

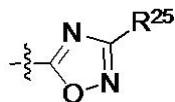
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が

【化367】



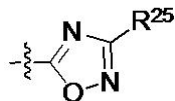
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が

【化368】



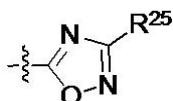
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が

【化369】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I)の化合物であって、 R^2 が

【化 3 7 0】

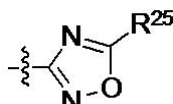


であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 4 4 3】

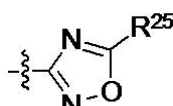
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 3 7 1】



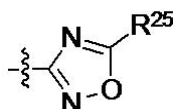
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 3 7 2】



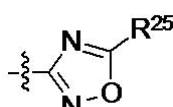
であり、 R^{25} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 3 7 3】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 3 7 4】

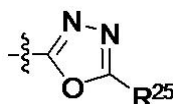


であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 4 4 4】

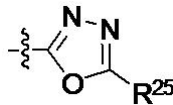
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 3 7 5】



である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 3 7 6】



であり、 R^{25} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^2 が

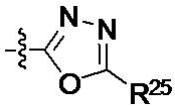
10

20

30

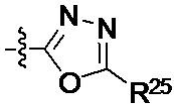
40

【化 3 7 7】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^2 が

【化 3 7 8】



であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 4 4 5】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^1 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルキニルである化合物である。

【0 4 4 6】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。

【0 4 4 7】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^8 が、水素、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された ($C_1 - C_2$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^8 が、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X R モジュレーターは、式 (X I I) の化合物であって

10

20

30

40

50

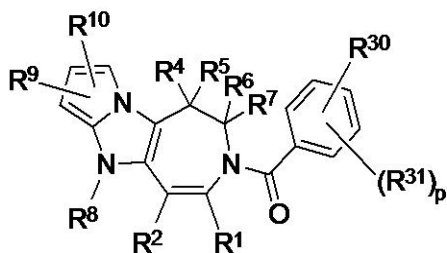
、 R^8 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XII)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XII)の化合物であって、 R^8 がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XII)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XII)の化合物であって、 R^8 が水素である化合物である。

【0448】

式(XII)の化合物のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、下記の式(XIIa)の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物であり、

10

【化379】



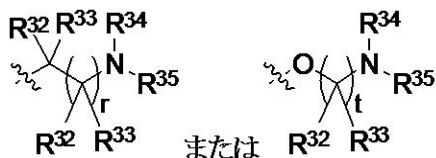
20

式(XIIa)

式中、

R^{30} は、ハロゲン、

【化380】



30

であり、

各 R^{31} は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{32} と R^{33} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されており、

R^{34} と R^{35} はそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル及び任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択されているか、または R^{34} と R^{35} は、それらと結合している窒素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

40

p は、0、1、2、3または4であり、

r は、0、1、2、3または4であり、

t は、2、3または4である。

【0449】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジ

50

ュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ水素である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれ独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^4 と R^5 がそれぞれメチルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環または任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、式 (X I I a) の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成している化合物である。いくつかの実施形態では、式 (X I I a) の化合物であって、 R^4 と R^5 が、任意に置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。

10

【0450】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれメチルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 がそれぞれ水素である化合物である。

20

【0451】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

30

【0452】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a)

40

50

の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-S(O)_2R^{20}$ であり、 R^{20} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

【0453】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 が独立して、任意に置換された C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^6 と R^7 が水素であり、 R^4 と R^5 がメチルであり、 R^3 が、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ であり、 R^{21} が水素であり、 R^{22} が、任意に置換されたヘテロアリールである化合物である。

10

【0454】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が0である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が1である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が2である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が3である化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が4である化合物である。

20

【0455】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

30

【0456】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり

40

50

、 p が2であり、各 R^{31} がFである化合物である。

【0457】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が1であり、 R^{31} がハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 p が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

10

【0458】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が1であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が1であり、 R^{31} がハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^{30} がFであり、 p が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

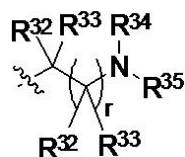
20

【0459】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^{30} が

30

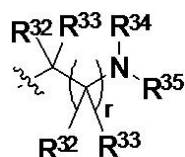
【化381】



であり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^{30} が

40

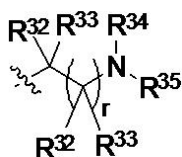
【化382】



であり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^{30} が

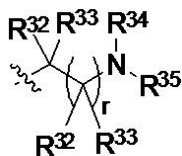
50

【化 3 8 3】



であり、 p が 2 であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^{30} が

【化 3 8 4】



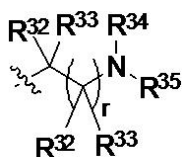
10

であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が F である化合物である。

【0 4 6 0】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^{30} が

【化 3 8 5】

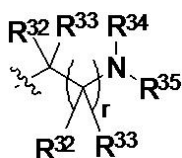


20

であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルアミン、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 - C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^{30} が

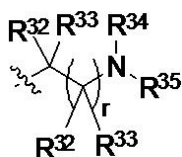
30

【化 3 8 6】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^{30} が

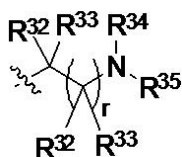
【化 3 8 7】



40

であり、 p が 1 であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^{30} が、

【化 3 8 8】



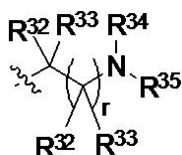
であり、 p が1であり、 R^{31} がFである化合物である。

【0 4 6 1】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^{30} が

10

【化 3 8 9】



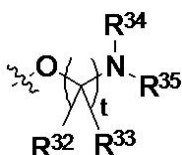
であり、 p が0である化合物である。

【0 4 6 2】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^{30} が

20

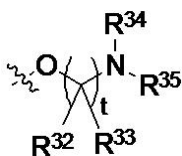
【化 3 9 0】



であり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^{30} が

30

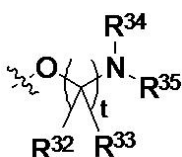
【化 3 9 1】



であり、 p が2であり、各 R^{31} が独立して、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^{30} が

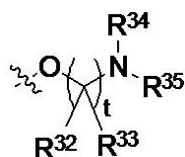
40

【化 3 9 2】



であり、 p が2であり、各 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^{30} が

【化 3 9 3】



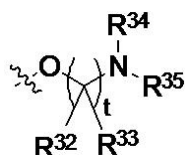
であり、 p が 2 であり、各 R^{31} が F である化合物である。

【0 4 6 3】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^{30} が

10

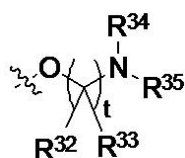
【化 3 9 4】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、任意に置換された C_1-C_6 アルキルアミン、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^{30} が

20

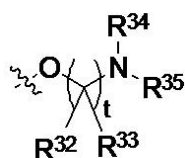
【化 3 9 5】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} が、ハロゲンまたは任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^{30} が

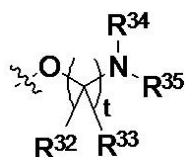
30

【化 3 9 6】



であり、 p が 1 であり、 R^{31} がハロゲンである化合物である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^{30} が

【化 3 9 7】



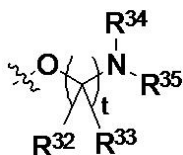
40

であり、 p が 1 であり、 R^{31} が F である化合物である。

【0 4 6 4】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^{30} が

【化 3 9 8】



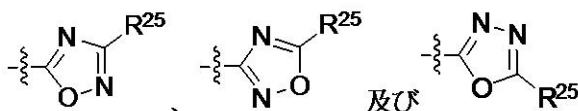
であり、 p が 0 である化合物である。

【0 4 6 5】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、

10

【化 3 9 9】



からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-CN$ である化合物である。

【0 4 6 6】

20

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン)-(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン)-(ヘテロアリール)からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が独立して、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} が、非置換の C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)OR^{25}$ であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

30

40

【0 4 6 7】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された (C_1-C_2) アルキレン)-(アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロ

50

アリール及び任意に置換された ($C_1 - C_6$ アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、水素及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がそれぞれ独立して、非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} が水素であり、 R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ であり、 R^{25} と R^{26} がエチルである化合物である。

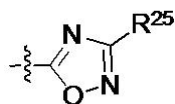
10

20

【0468】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が

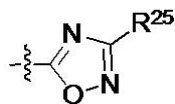
【化400】



30

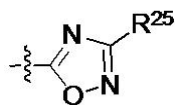
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が

【化401】



であり、 R^{25} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が

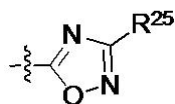
【化402】



40

であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、 R^2 が

【化403】



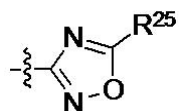
であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

50

【0469】

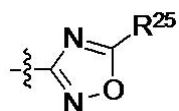
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^2 が

【化404】



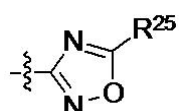
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^2 が

【化405】



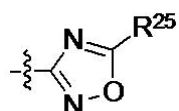
であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^2 が

【化406】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^2 が

【化407】

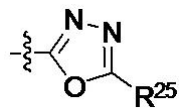


であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0470】

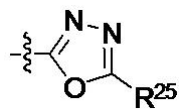
上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^2 が

【化408】



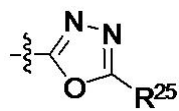
である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^2 が

【化409】



であり、 R^{25} が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^2 が

【化410】



であり、 R^{25} がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(XIIa)の化合物であって、 R^2 が

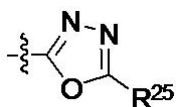
10

20

30

40

【化 4 1 1】



であり、 R^{25} がエチルである化合物である。

【0 4 7 1】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^1 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_2-C_6 アルケニル、任意に置換された C_2-C_6 アルキニル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^1 が水素である化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^1 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルケニルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^1 が、任意に置換された C_2-C_6 アルキニルである化合物である。

【0 4 7 2】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成している化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^1 と R^2 が、それらと結合している炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロアリール環を形成している化合物である。

【0 4 7 3】

上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^8 が、水素、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル及び任意に置換された(C_1-C_2 アルキレン) - (ヘテロアリール) からなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^8 が、水素及び任意に置換された C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されている化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^8 がメチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^8 が任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^8 がエチルである化合物である。上記の実施形態のさらなる実施形態では、FXRモジュレーターは、式(X I I a)の化合物であって、 R^8 が、任意に置換された C_1-C_6 アルキルである化合物である。

上記の実施形態のさらなる実施形態では、F X Rモジュレーターは、式 (X I I a) の化合物であって、R⁸ が水素である化合物である。

【0474】

本発明では、様々な可変部分において上記の基をいずれかに組み合わせたものが想定されている。本明細書の全体を通じて、当業者は、基とその置換基を選択して、安定な部分と化合物をもたらすことができる。

【0475】

本明細書に記載されている方法のいくつかの実施形態では、F X Rモジュレーターは、(E) - 6 - (3, 4 - ジフルオロベンゾイル) - N - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキサミド (化合物 1) またはその製薬学的に許容可能な塩である。

【0476】

いくつかの実施形態では、F X Rを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されているF X Rモジュレーターを哺乳動物に投与することであって、そのF X Rモジュレーターが、(E) - 6 - (3, 4 - ジフルオロベンゾイル) - N - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキサミド (化合物 1) またはその製薬学的に許容可能な塩であるものである。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E) - 6 - (3, 4 - ジフルオロベンゾイル) - N - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキサミド (化合物 1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E) - 6 - (3, 4 - ジフルオロベンゾイル) - N - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキサミド (化合物 1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドローム X、真性糖尿病、I I 型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞または肥満である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E) - 6 - (3, 4 - ジフルオロベンゾイル) - N - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [3, 4 - d] アゼピン - 8 - カルボキサミド (化合物 1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、高脂質血症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E) - 6 - (3, 4 - ジフルオロベンゾイル) - N - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5,

6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、高トリグリセライド血症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、脂質異常症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、リポジストロフィである方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性動脈硬化症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性動脈硬化疾患である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性動脈硬化疾患イベントである方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性心血管疾患である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、シンドローム X である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、真性糖尿病である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキサミド (化合物1) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、I I 型糖尿病である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必

10

20

30

40

50

要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)－6－(3, 4－ジフルオロベンゾイル)－N－イソプロピル－4, 4－ジメチル－3－(トリフルオロメチル)－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピラゾロ[3, 4－d]アゼピン－8－カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、インスリン不応症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)－6－(3, 4－ジフルオロベンゾイル)－N－イソプロピル－4, 4－ジメチル－3－(トリフルオロメチル)－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピラゾロ[3, 4－d]アゼピン－8－カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、高血糖である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)－6－(3, 4－ジフルオロベンゾイル)－N－イソプロピル－4, 4－ジメチル－3－(トリフルオロメチル)－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピラゾロ[3, 4－d]アゼピン－8－カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、胆汁うっ滞である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)－6－(3, 4－ジフルオロベンゾイル)－N－イソプロピル－4, 4－ジメチル－3－(トリフルオロメチル)－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピラゾロ[3, 4－d]アゼピン－8－カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、肥満である方法である。

10

20

【0477】

本明細書でさらに開示するのは、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)－6－(3, 4－ジフルオロベンゾイル)－N－イソプロピル－4, 4－ジメチル－3－(トリフルオロメチル)－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピラゾロ[3, 4－d]アゼピン－8－カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)－6－(3, 4－ジフルオロベンゾイル)－N－イソプロピル－4, 4－ジメチル－3－(トリフルオロメチル)－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピラゾロ[3, 4－d]アゼピン－8－カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その胆汁うっ滞性障害が、原発性胆汁性肝硬変である方法である。いくつかの実施形態では、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)－6－(3, 4－ジフルオロベンゾイル)－N－イソプロピル－4, 4－ジメチル－3－(トリフルオロメチル)－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピラゾロ[3, 4－d]アゼピン－8－カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その胆汁うっ滞性障害が、原発性硬化性胆管炎である方法である。いくつかの実施形態では、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)－6－(3, 4－ジフルオロベンゾイル)－N－イソプロピル－4, 4－ジメチル－3－(トリフルオロメチル)－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピラゾロ[3, 4－d]アゼピン－8－カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その胆汁うっ滞性障害が、胆道閉鎖症である方法である。

30

40

【0478】

本明細書でさらに開示するのは、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、慢性ウイルス性肝炎または自己免疫性肝炎と関連する線維症の治療が必要な対象の、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、慢性ウイルス性肝炎または自己免疫性肝炎と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)－6－(3, 4－ジフルオロベンゾイル)－N－イソプロピル－4, 4－ジメチル－3－(トリフルオロメチル)－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピラゾロ[3, 4－d]アゼピン－8－カルボキサミド(化合物1

50

）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）と関連する線維症の治療が必要な対象の、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）-6-（3，4-ジフルオロベンゾイル）-N-イソプロピル-4，4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1，4，5，6-テトラヒドロピラゾロ〔3，4-d〕アゼピン-8-カルボキサミド（化合物1）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、慢性ウイルス性肝炎と関連する線維症の治療が必要な対象の、慢性ウイルス性肝炎と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）-6-（3，4-ジフルオロベンゾイル）-N-イソプロピル-4，4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1，4，5，6-テトラヒドロピラゾロ〔3，4-d〕アゼピン-8-カルボキサミド（化合物1）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、自己免疫性肝炎と関連する線維症の治療が必要な対象の、自己免疫性肝炎と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）-6-（3，4-ジフルオロベンゾイル）-N-イソプロピル-4，4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1，4，5，6-テトラヒドロピラゾロ〔3，4-d〕アゼピン-8-カルボキサミド（化合物1）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

10

【0479】

本明細書でさらに開示するのは、コレステロール胆石症の治療が必要な対象のコレステロール胆石症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）-6-（3，4-ジフルオロベンゾイル）-N-イソプロピル-4，4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1，4，5，6-テトラヒドロピラゾロ〔3，4-d〕アゼピン-8-カルボキサミド（化合物1）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

20

【0480】

本明細書でさらに開示するのは、門脈圧亢進症の治療が必要な対象の門脈圧亢進症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）-6-（3，4-ジフルオロベンゾイル）-N-イソプロピル-4，4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1，4，5，6-テトラヒドロピラゾロ〔3，4-d〕アゼピン-8-カルボキサミド（化合物1）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

30

【0481】

本明細書でさらに開示するのは、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）-6-（3，4-ジフルオロベンゾイル）-N-イソプロピル-4，4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1，4，5，6-テトラヒドロピラゾロ〔3，4-d〕アゼピン-8-カルボキサミド（化合物1）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）-6-（3，4-ジフルオロベンゾイル）-N-イソプロピル-4，4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1，4，5，6-テトラヒドロピラゾロ〔3，4-d〕アゼピン-8-カルボキサミド（化合物1）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その消化器障害が、炎症性腸疾患である方法である。いくつかの実施形態では、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）-6-（3，4-ジフルオロベンゾイル）-N-イソプロピル-4，4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1，4，5，6-テトラヒドロピラゾロ〔3，4-d〕アゼピン-8-カルボキサミド（化合物1）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その消化器障害が、過敏性腸症候群である方法である。いくつかの実施形態では、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）-6-（3，4-ジフルオロベンゾイル）-N-イソプロピル-4，4-ジメチル-3-（トリフルオロメチル）-1，4，5，6-テトラヒドロピラゾロ〔3，4-d〕アゼピン-8-カルボキサミド（化合物1）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

40

50

)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その消化器障害が、胆汁酸性下痢である方法である。

【0482】

本明細書でさらに開示するのは、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その腎障害が、糖尿病性腎症である方法である。いくつかの実施形態では、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その腎障害が、腎線維症である方法である。いくつかの実施形態では、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-6-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキサミド(化合物1)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その腎障害が、巣状分節状糸球体硬化症である方法である。

【0483】

本明細書に記載されている方法のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、(E)-イソプロピル4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩である。

【0484】

いくつかの実施形態では、FXRを調節すると効果が得られる疾患、障害または状態の治療において、本明細書に記載されているFXRモジュレーターを哺乳動物に投与することであって、そのFXRモジュレーターが、(E)-イソプロピル4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩であるものである。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドロームX、真性糖尿病、II型糖尿病、インスリン不

応症、高血糖、胆汁うっ滞または肥満である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル4, 4ージメチルー6ー(4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル4, 4ージメチルー6ー(4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、高脂質血症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル4, 4ージメチルー6ー(4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、高コレステロール血症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル4, 4ージメチルー6ー(4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、高トリグリセライド血症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル4, 4ージメチルー6ー(4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、脂質異常症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル4, 4ージメチルー6ー(4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、リポジストロフィである方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル4, 4ージメチルー6ー(4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性動脈硬化症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル4, 4ージメチルー6ー(4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性動脈硬化疾患である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル4, 4ージメチルー6ー(4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性動脈硬化疾患イベントである方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その

治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性心血管疾患である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、シンドローム X である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、真性糖尿病である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、I I 型糖尿病である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、インスリン不応症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、高血糖である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、胆汁うっ滞である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、肥満である方法である。

【0485】

本明細書でさらに開示するのは、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その胆汁うっ滞性障害が、原発性胆汁性肝硬変である方法である。いくつかの実施形態では、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その胆汁うっ滞性障害が、原発性硬化性胆管炎である方法である。いくつかの実施形態では、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソ

10

【0486】

本明細書でさらに開示するのは、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、慢性ウイルス性肝炎または自己免疫性肝炎と関連する線維症の治療が必要な対象の、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、慢性ウイルス性肝炎または自己免疫性肝炎と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)と関連する線維症の治療が必要な対象の、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、慢性ウイルス性肝炎と関連する線維症の治療が必要な対象の、慢性ウイルス性肝炎と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソ

20

30

【0487】

本明細書でさらに開示するのは、コレステロール胆石症の治療が必要な対象のコレステロール胆石症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物2)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

40

【0488】

本明細書でさらに開示するのは、門脈圧亢進症の治療が必要な対象の門脈圧亢進症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1,

50

4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

【0489】

本明細書でさらに開示するのは、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その消化器障害が、炎症性腸疾患である方法である。いくつかの実施形態では、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その消化器障害が、過敏性腸症候群である方法である。いくつかの実施形態では、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その消化器障害が、胆汁酸性下痢である方法である。

【0490】

本明細書でさらに開示するのは、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その腎障害が、糖尿病性腎症である方法である。いくつかの実施形態では、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その腎障害が、腎線維症である方法である。いくつかの実施形態では、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 4, 4-ジメチル-6-(4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-d] アゼピン-8-カルボキシレート (化合物2) またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その腎障害が、巣状分節状糸球体硬化症である方法である。

【0491】

本明細書に記載されている方法のいくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、(E)-イソプロピル 6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピ

【 0 4 9 2 】

50

与することを含み、その代謝障害が、脂質異常症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、リポジストロフィである方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性動脈硬化症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性動脈硬化疾患である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性動脈硬化疾患イベントである方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、アテローム性心血管疾患である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、シンドローム X である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、真性糖尿病である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、I I 型糖尿病である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル 6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、インス

リン不応症である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル6ー(3ーフルオロー4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー4, 4ージメチルー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、高血糖である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル6ー(3ーフルオロー4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー4, 4ージメチルー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、胆汁うっ滞である方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な対象の代謝障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル6ー(3ーフルオロー4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー4, 4ージメチルー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その代謝障害が、肥満である方法である。

【0493】

本明細書でさらに開示するのは、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル6ー(3ーフルオロー4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー4, 4ージメチルー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル6ー(3ーフルオロー4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー4, 4ージメチルー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その胆汁うっ滞性障害が、原発性胆汁性肝硬変である方法である。いくつかの実施形態では、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル6ー(3ーフルオロー4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー4, 4ージメチルー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その胆汁うっ滞性障害が、原発性硬化性胆管炎である方法である。いくつかの実施形態では、胆汁うっ滞性障害の治療が必要な対象の胆汁うっ滞性障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル6ー(3ーフルオロー4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー4, 4ージメチルー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その胆汁うっ滞性障害が、胆道閉鎖症である方法である。

【0494】

本明細書でさらに開示するのは、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、慢性ウイルス性肝炎または自己免疫性肝炎と関連する線維症の治療が必要な対象の、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、慢性ウイルス性肝炎または自己免疫性肝炎と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)ーイソプロピル6ー(3ーフルオロー4ー(2ーモルホリノエトキシ)ベンゾイル)ー4, 4ージメチルー3ー(トリフルオロメチル)ー1, 4, 5, 6ーテトラヒドロピラゾロ[3, 4ーd]アゼピンー8ーカルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)と関

10

20

30

40

50

連する線維症の治療が必要な対象の、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）－イソプロピル6－（3－フルオロ－4－（2－モルホリノエトキシ）ベンゾイル）－4，4－ジメチル－3－（トリフルオロメチル）－1，4，5，6－テトラヒドロピラゾロ〔3，4－d〕アゼピン－8－カルボキシレート（化合物3）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、慢性ウイルス性肝炎と関連する線維症の治療が必要な対象の、慢性ウイルス性肝炎と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）－イソプロピル6－（3－フルオロ－4－（2－モルホリノエトキシ）ベンゾイル）－4，4－ジメチル－3－（トリフルオロメチル）－1，4，5，6－テトラヒドロピラゾロ〔3，4－d〕アゼピン－8－カルボキシレート（化合物3）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、自己免疫性肝炎と関連する線維症の治療が必要な対象の、自己免疫性肝炎と関連する線維症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）－イソプロピル6－（3－フルオロ－4－（2－モルホリノエトキシ）ベンゾイル）－4，4－ジメチル－3－（トリフルオロメチル）－1，4，5，6－テトラヒドロピラゾロ〔3，4－d〕アゼピン－8－カルボキシレート（化合物3）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

【0495】

本明細書でさらに開示するのは、コレステロール胆石症の治療が必要な対象のコレステロール胆石症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）－イソプロピル6－（3－フルオロ－4－（2－モルホリノエトキシ）ベンゾイル）－4，4－ジメチル－3－（トリフルオロメチル）－1，4，5，6－テトラヒドロピラゾロ〔3，4－d〕アゼピン－8－カルボキシレート（化合物3）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

【0496】

本明細書でさらに開示するのは、門脈圧亢進症の治療が必要な対象の門脈圧亢進症の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）－イソプロピル6－（3－フルオロ－4－（2－モルホリノエトキシ）ベンゾイル）－4，4－ジメチル－3－（トリフルオロメチル）－1，4，5，6－テトラヒドロピラゾロ〔3，4－d〕アゼピン－8－カルボキシレート（化合物3）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。

【0497】

本明細書でさらに開示するのは、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）－イソプロピル6－（3－フルオロ－4－（2－モルホリノエトキシ）ベンゾイル）－4，4－ジメチル－3－（トリフルオロメチル）－1，4，5，6－テトラヒドロピラゾロ〔3，4－d〕アゼピン－8－カルボキシレート（化合物3）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）－イソプロピル6－（3－フルオロ－4－（2－モルホリノエトキシ）ベンゾイル）－4，4－ジメチル－3－（トリフルオロメチル）－1，4，5，6－テトラヒドロピラゾロ〔3，4－d〕アゼピン－8－カルボキシレート（化合物3）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その消化器障害が、炎症性腸疾患である方法である。いくつかの実施形態では、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）－イソプロピル6－（3－フルオロ－4－（2－モルホリノエトキシ）ベンゾイル）－4，4－ジメチル－3－（トリフルオロメチル）－1，4，5，6－テトラヒドロピラゾロ〔3，4－d〕アゼピン－8－カルボキシレート（化合物3）またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その消化器障害が、過敏性腸症候群である方法である。いくつかの実施形態では、消化器障害の治療が必要な対象の消化器障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、（E）－イソプロピル6－（3－フルオロ－

4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その消化器障害が、胆汁酸性下痢である方法である。

【0498】

本明細書でさらに開示するのは、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その腎障害が、糖尿病性腎症である方法である。いくつかの実施形態では、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その腎障害が、腎線維症である方法である。いくつかの実施形態では、腎障害の治療が必要な腎障害の治療方法であって、その治療が必要な対象に、(E)-イソプロピル6-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル)-4, 4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-d]アゼピン-8-カルボキシレート(化合物3)またはその製薬学的に許容可能な塩を有効用量投与することを含み、その腎障害が、巣状分節状糸球体硬化症である方法である。

【0499】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)CC2/CCR5アンタゴニスト、ASK1インヒビター、DPP-IVインヒビター、カスパーゼプロテアーゼインヒビター、SGLT2インヒビター、アセチル-CoAカルボキシラーゼインヒビター、ナトリウム-胆汁酸コトランスポーターインヒビター、TLR-4アンタゴニスト、PPAR α / δ アゴニスト、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、

10

20

30

The image displays 15 chemical structures of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives, arranged in four rows. Each structure features a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core with a trifluoromethyl group at position 3 and an isopropoxycarbonyl group at position 6. The structures are differentiated by their substituents at positions 2 and 7:

- Structure 1:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 2:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 3:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 4:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 5:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 6:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 7:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 8:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 9:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 10:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 11:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 12:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 13:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 14:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.
- Structure 15:** 2-(3,4-difluorobenzoyl)-7-(3,4-difluorobenzoyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl trifluoromethyl ether.

40

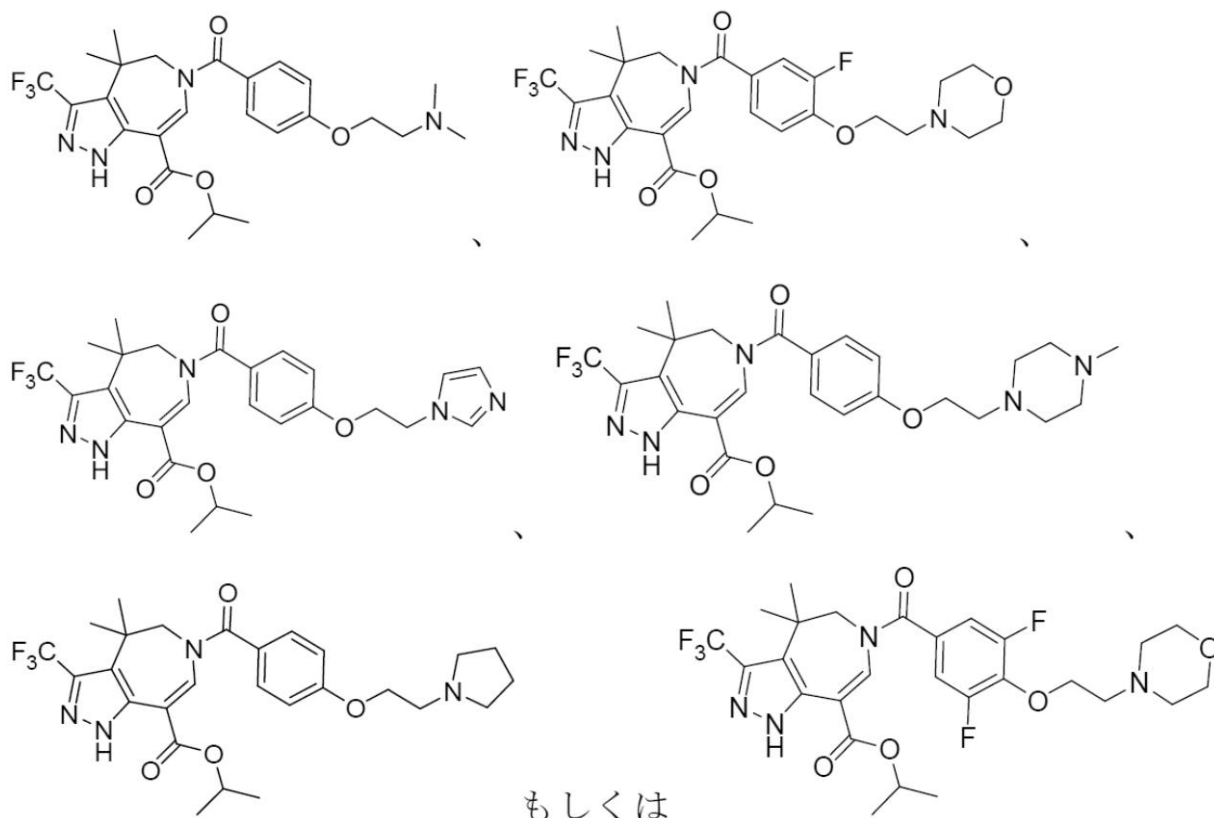
Chemical structures of 15 compounds, numbered 1 to 15, showing various substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives. The structures are arranged in a grid-like fashion, with some compounds having multiple representations (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Key features of the structures include:

- Core structure: 2,3,4,5-tetramethyl-6-(isopropoxycarbonyl)-7H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl.
- Substituents:
 - 1: 4-(trifluoromethyl)phenyl.
 - 2: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 3: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 4: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 5: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 6: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 7: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 8: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 9: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 10: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 11: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 12: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 13: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 14: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.
 - 15: 4-(isopropoxycarbonyl)phenyl.

40

【化 4 1 4】

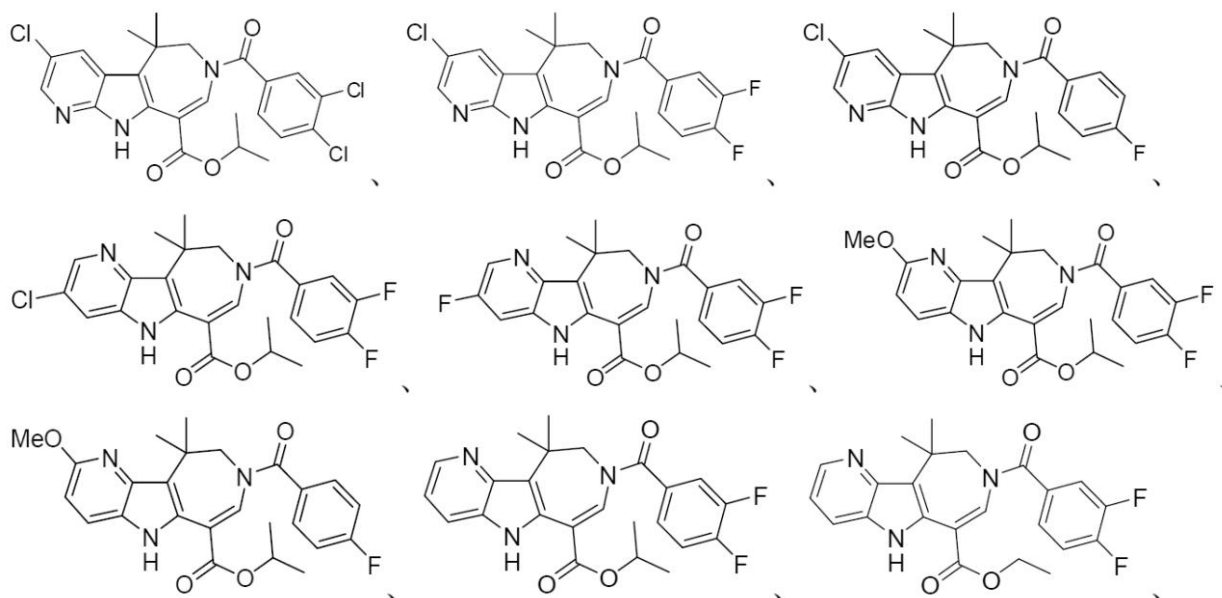


という構造を有する化合物またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶媒和物である方法である。

【0500】

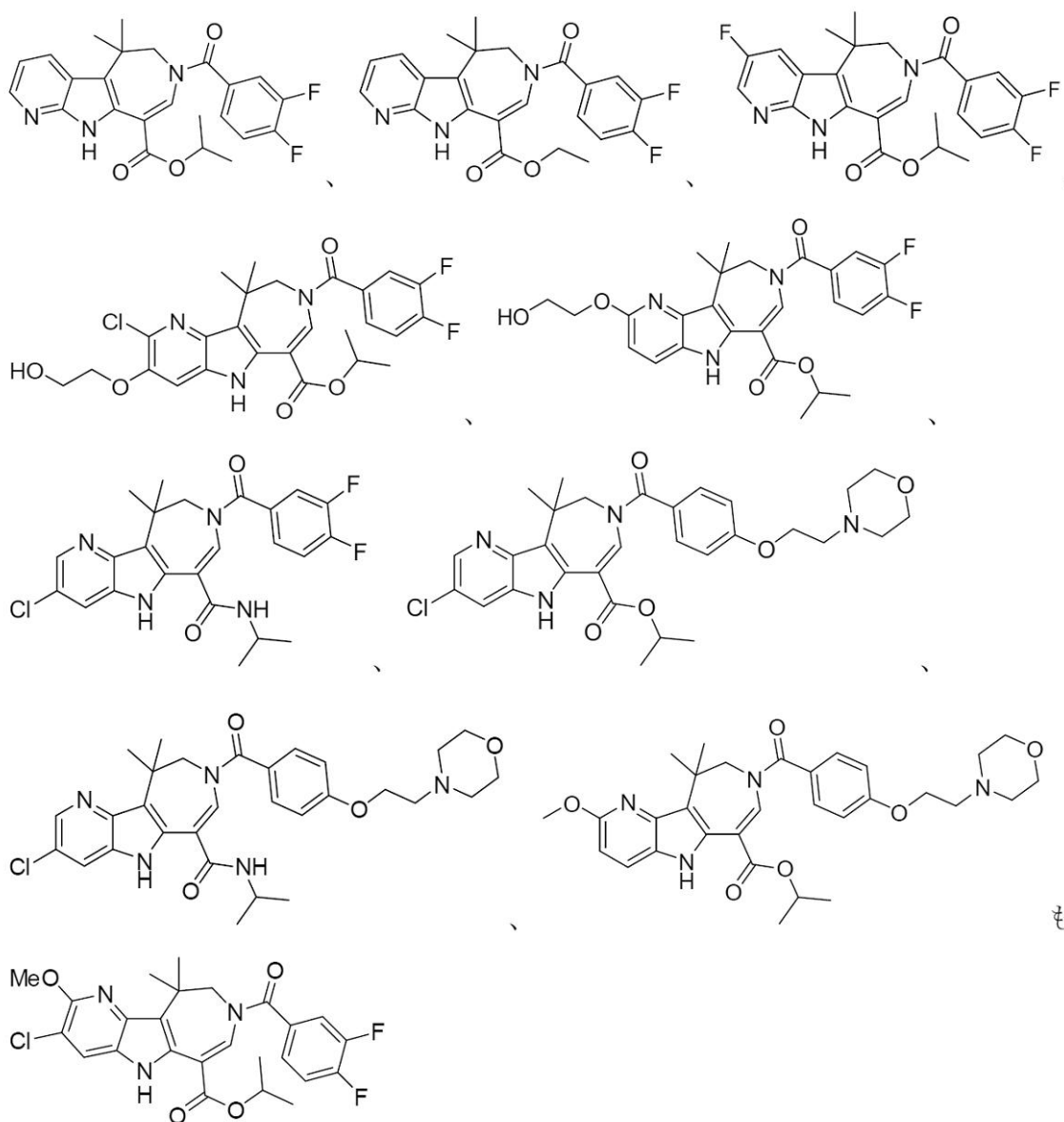
いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) CC2/CCR5アンタゴニスト、ASK1インヒビター、DPP-IVインヒビター、カスパーゼプロテアーゼインヒビター、SGLT2インヒビター、アセチル-CoAカルボキシラーゼインヒビター、ナトリウム-胆汁酸コトランスポーターインヒビター、TLR-4アンタゴニスト、PPAR α / δ アゴニスト、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含み、そのFXRモジュレーターが、

【化 4 1 5】



10

【化 4 1 6】



20

30

40

もしくは

という構造を有する化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、立体異性体もしくは溶

50

媒和物である方法である。

【0501】

CCR2／CCR5アンタゴニスト：

FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるCCR2／CCR5アンタゴニストの実施形態としては、セニクリビロク（CVC）、アブラビロク、ビクリビロク（例えば、5-（{4-[(3S)-4-{2-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-3-メチルピペラジン-1-イル]-4-メチルピペリジン-1-イル}カルボニル)-4,6-ジメチルピリミジン）、マラビロク（例えば、4,4'-ジフルオロシクロヘキシルアミド）及びコキリオキノンAが挙げられる。

【0502】

カスパーゼプロテアーゼインヒビター：

FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるカスパーゼプロテアーゼインヒビターの実施形態としては、エムリカサン、Q-VD-Oph、DEV D-CHO、zVAD-FMK、Pralnacasan及びM867が挙げられる。

【0503】

アセチル-CoAカルボキシラーゼインヒビター：

FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるアセチル-CoAカルボキシラーゼインヒビターの実施形態としては、(R)-2-(1-(2-(2-メトキシフェニル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-6-(オキサゾール-2-イル)-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-2-メチルプロパン酸、5-(テトラデシルオキシ)-2-フロ酸、Medical 6及び(3R)-1'-(9-アントラセニルカルボニル)[1,4'-ビペリジン]-3-イル]-4-モルホリニル-メタノンが挙げられる。

【0504】

ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ-1インヒビター：

FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ-1インヒビターの実施形態としては、ブラジガスタット、VK5211、A922500、アミデプシンA及びアミデプシンDが挙げられる。

【0505】

ナトリウム-胆汁酸コトランスポーターインヒビター：

FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるナトリウム-胆汁酸コトランスポーターインヒビターの実施形態としては、ポリキシバット、LJN452、GSK2330672、AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435及びSC-635が挙げられる。

【0506】

TLR-4アンタゴニスト：

FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるTLR-4アンタゴニストの実施形態としては、JKB-121、アミトリプチリン、イミプラミン、ナロキソン、LPS-RS、シクロベンザプリン、ミアンセリン、ナルトレキソン、プロペントフィリン、ケトチフェン、イブジラスト、(+)-ナルトレキソン、タペンタドール及びエリランが挙げられる。

【0507】

PPAR α / δ アゴニスト：

FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるPPAR α / δ アゴニストの実施形態としては、GFT505、クロフィブレート、ゲムフィブロジル、シプロフィブレート、ベザフィブレート、フェノフィブレート、GW501516、アレグリタザル、ムラグリタザル、テサグリタザル及びサログリタザルが挙げられる。

【0508】

DPP-IVインヒビター：

10

20

30

40

50

本明細書で開示するのは、FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるDPP-IVインヒビターである。いくつかの実施形態では、このDPP-IVインヒビターは、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、ビルダグリプチン、ゲミグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、トレラグリプチン、デュトグリプチン及びオマリグリプチンから選択する。

【0509】

SGLT2インヒビター：

本明細書で開示するのは、FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるSGLT2インヒビターである。いくつかの実施形態では、このSGLT2インヒビターは、カナグリフロジン、エンパグリフロジン、ダバグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート、レモグリフロジンエタボネート及びエルツグリフロジンから選択する。

10

【0510】

ASK1インヒビター：

本明細書で開示するのは、FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるASK1インヒビターである。いくつかの実施形態では、このASK1インヒビターは、GS-4997（セロンセルチブ）（5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-2-フルオロ-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-4-メチルベンズアミド）、NQDI-1（エチル2, 7-ジオキソ-3, 7-ジヒドロ-2H-ナフト[1, 2, 3-d]キノリン-1-カルボキシレート）、ML365（2-メトキシ-N-〔3-〔（3-メチルベンゾイル）アミノ〕フェニル〕ベンズアミド）、MSC2032964A（N-〔5-（シクロプロピルアミノ）-7-（トリフルオロメチル）[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル〕-3-ピリジんカルボキサミド）及びTC-ASK10（4-（1, 1-ジメチルエチル）-N-〔6-（1H-イミダゾール-1-イル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル〕ベンズアミドジヒドロクロリド）から選択する。

20

【0511】

いくつかの実施形態では、ASK1インヒビターは、WO2008/016131、EP2058309、US2010/0029619、WO2016/49069、US2011/0009410、US2013/0197037、US2013/0197037、US2014/0179663及びUS2014/0018370という刊行物（これらはそれぞれ、参照により、その全体が援用される）のいずれかに開示されている化合物から選択する。

30

【0512】

GLP-1アゴニスト：

本明細書で開示するのは、FXRインヒビターである第1の薬剤と組み合わせて用いるGLP-1アゴニストである。いくつかの実施形態では、GLP-1アゴニストは、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスボグルチド及びセマグルチドから選択する。

【0513】

本明細書に開示されている化合物のさらなる形態
異性体

さらに、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、1つ以上の二重結合を有する。本明細書に示されている化合物には、すべてのシス体、トランス体、シン体、アンチ体、エントゲーゲン（E）体及びツザンメン（Z）体、ならびにこれらの対応する混合物が含まれる。状況によっては、化合物は、互変異性体として存在する。本明細書に記載されている化合物には、本明細書に記載されている式の枠内において、あらゆる考え得る互変異性体が含まれる。

40

【0514】

50

状況によっては、本明細書に記載されている化合物は、1つ以上のキラル中心を有し、各キラル中心は、R配置またはS配置で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、3つのキラル中心を有し、各キラル中心は、R配置またはS配置で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、4つのキラル中心を有し、各キラル中心は、R配置またはS配置で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物には、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態及びエピマー形態と、これらの対応する混合物が含まれる。本発明で提供する化合物と方法の追加の実施形態では、本明細書に記載されている用途には、単一の調製工程、組み合わせまたは相互変換から生じる、エナンチオマー及び／またはジアステレオマーの混合物が有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、その化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて、一対のジアステレオマー化合物を形成し、それらのジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、その個々の立体異性体として調製する。いくつかの実施形態では、解離性の複合体が好ましい（例えば、結晶性ジアステレオマー塩）。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、特有の物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解性、反応性など）を有しており、それらの違いを利用することによって分離する。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーによって、または好ましくは、溶解性の違いに基づく分離／分割技法によって分離する。いくつかの実施形態では、その後、ラセミ化を起こさないいずれかの実用的手段によって、分割剤とともに、光学的に純粋なエナンチオマーを回収する。

10

20

【0515】

標識化合物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、その同位体標識化形態で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている方法には、このような同位体標識化合物を投与することによって、疾患を治療する方法が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている方法には、このような同位体標識化合物を医薬組成物として投与することによって、疾患を治療する方法が含まれる。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物には、通常天然で見られる原子質量または原子質量数とは原子質量または原子質量数が異なる原子によって、1つ以上の原子が置き換えられている点以外は、本明細書で示した化合物と同一である同位体標識化合物が含まれる。本発明の化合物に導入する同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及びクロリドの同位体（それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl など）が挙げられる。本明細書に記載されている化合物と、その製薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、水和物または誘導体であって、上記の同位体及び／またはその他の原子のその他の同位体を含むものは、本発明の範囲内である。薬物及び／または基質組織分布アッセイでは、特定の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が導入されている化合物が有用である。調製のしやすさと検出性から、トリチウム、すなわち ^3H と、炭素14、すなわち ^{14}C という同位体が特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H のような重同位体で置換すると、代謝安定性の向上、例えば、インビボ半減期の延長または所要用量の低減により、特定の治療上の利点を得られる。いくつかの実施形態では、同位体標識化合物と、その製薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、水和物または誘導体は、いずれかの好適な方法によって調製する。

30

40

【0516】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、他の手段（発色団部分もしくは蛍光部分の使用、生物発光標識、または化学発光標識が挙げられるが、これらに限らない）によって標識化されている。

【0517】

製薬学的に許容可能な塩

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、その製薬学的に許容可

50

能な塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている方法には、このような製薬学的に許容可能な塩を投与することによって、疾患を治療する方法が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている方法には、このような製薬学的に許容可能な塩を医薬組成物として投与することによって、疾患を治療する方法が含まれる。

【0518】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、酸性基または塩基性基を有するので、多くの無機塩基、有機塩基、無機酸及び有機酸のいずれかと反応して、製薬学的に許容可能な塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、インサイチュで、最終的に本発明の化合物を単離及び精製する際に調製するか、または遊離形態の精製化合物を好適な酸もしくは塩基と別々に反応させて、その結果形成された塩を単離することによって調製する。

10

【0519】

溶媒和物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、溶媒和物として存在する。本発明は、このような溶媒和物を投与することによって、疾患を治療する方法を提供する。本発明はさらに、このような溶媒和物を医薬組成物として投与することによって、疾患を治療する方法を提供する。

【0520】

溶媒和物は、化学量論的量または非化学量論の量の溶媒を含み、いくつかの実施形態では、水、エタノールなどの製薬学的に許容可能な溶媒との結晶化プロセスの際に形成される。溶媒が水のときには、水和物が形成され、溶媒がアルコールのときには、アルコールが形成される。本明細書に記載されている化合物の溶媒和物は利便的なことに、本明細書に記載されているプロセスの際に調製または形成される。ほんの一例として、本明細書に記載されている化合物の水和物は利便的にも、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフランまたはメタノールが挙げられるが、これらに限らない）を用いて、水性／有機溶媒混合物から再結晶化することによって調製する。加えて、本発明で提供する化合物は、非溶媒和形態と溶媒和形態で存在する。概して、本発明で提供する化合物と方法の目的においては、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等とみなす。

20

【0521】

併用治療

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物は、FXRの調節とDPP-IVの阻害を併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療のために、組み合わせて使用する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物は、FXRの調節とSGLT2の阻害を併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療のために、組み合わせて使用する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物は、FXRの調節とASK1の阻害を併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療のために、組み合わせて使用する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物は、FXRの調節とGLP-1の調節を併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療のために、組み合わせて使用する。

30

40

【0522】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) CCR2／CCR5アンタゴニストである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0523】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) ASK1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

50

【0524】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) DPP-IVインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0525】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) カスパーゼプロテアーゼインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0526】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) SGLT2インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0527】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) アセチル-CoAカルボキシラーゼインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0528】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0529】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) セニクリビロク(CVC)、アプラビロク、ビクリビロク(例えば、5-(4-((3S)-4-(2-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)-4,6-ジメチルピリミジン)、マラビロク(例えば、4,4'-ジフルオロシクロヘキシルアミド)及びコキリオキノンAからなる群から選択したCCR2/CCR5アンタゴニストである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0530】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) GLP-1アゴニストである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0531】

いくつかの実施形態では、2つの第2の薬剤を、FXRモジュレーターである第1の薬剤と併用投与する。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターである第1の薬剤と併用投与する2つの第2の薬剤は、DPP-IVインヒビターとSGLT2インヒビターである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターである第1の薬剤と併用投与する2つの第2の薬剤は、DPP-IVインヒビターとASK1インヒビターである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターである第1の薬剤と併用投与する2つの第2の薬剤は、DPP-IVインヒビターとGLP-1アゴニストである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターである第1の薬剤と併用投与する2つの第2の薬剤は、SGLT2インヒビターとASK1インヒビターである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターである第1の薬剤と併用投与する2つの第2の薬剤は、SGLT2インヒビターとGLP-1アゴニストである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターである第1の薬剤と併用投与する2つの第2の薬剤は、ASK1インヒビターとGLP-1アゴニストである。

10

20

30

40

50

【0532】

いくつかの実施形態では、FXRの調節とDPP-IVの阻害を併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療方法であって、本明細書に開示されている化合物を投与することを含み、その哺乳動物の疾患、障害または状態が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドロームX、真性糖尿病、II型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症及びネフローゼ症候群から選択されている方法である。いくつかの実施形態では、FXRの調節とDPP-IVの阻害を併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療方法であって、本明細書に開示されている化合物を投与することを含み、その哺乳動物の疾患、障害または状態が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）である方法である。いくつかの実施形態では、（a）FXRの活性の調製方法であって、FXRまたはその一部を、本明細書に開示されているFXRモジュレーターと接触させることを含む方法と、（b）DPP-IVの活性の阻害方法であって、DPP-IVまたはその一部を、本明細書に開示されているDPP-IVインヒビターと接触させることを含む方法である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターの化合物は、FXRアゴニストである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、FXR部分アゴニストである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、FXRアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、（a）FXRの調節と（b）DPP-IVの阻害を行うと効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態は、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドロームX、真性糖尿病、II型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症及びネフローゼ症候群から選択されている。

【0533】

いくつかの実施形態では、FXRの調節とSGLT2の阻害を併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療方法であって、本明細書に開示されている化合物を投与することを含み、その哺乳動物の疾患、障害または状態が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドロームX、真性糖尿病、II型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症及びネフローゼ症候群から選択されている方法である。いくつかの実施形態では、FXRの調節とSGLT2の阻害を併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療方法であって、本明細書に開示されている化合物を投与することを含み、その哺乳動物の疾患、障害または状態が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）である方法である。いくつかの実施形態では、（a）FXRの活性の調節方法であって、FXRまたはその一部を、本明細書に開示されているFXRモジュレーターと接触させることを含む方法、かつ（b）SGLT2の活性の阻害方法であって、SGLT2またはその一部を、本明細書に開示されているSGLT2インヒビターと接触させることを含む方法である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターの化合物は、FXRアゴニストである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、FXR部分アゴニストである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、FXRアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、（a）FXRの調節と（b）SGLT2の阻害を行うと効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態は、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドロームX、真性糖尿病、II型糖尿病、インスリン不応

症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症及びネフローゼ症候群から選択されている。

【0534】

いくつかの実施形態では、FXRの調節とASK1の阻害を併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療方法であって、本明細書に開示されている化合物を投与することを含み、その哺乳動物の疾患、障害または状態が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドロームX、真性糖尿病、II型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症及びネフローゼ症候群から選択されている方法である。いくつかの実施形態では、FXRの調節とASK1の阻害を併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療方法であって、本明細書に開示されている化合物を投与することを含み、その哺乳動物の疾患、障害または状態が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）である方法である。いくつかの実施形態では、（a）FXRの活性の調節方法であって、FXRまたはその一部を、本明細書に開示されているFXRモジュレーターと接触させることを含む方法、かつ（b）ASK1の活性の阻害方法であって、ASK1またはその一部を、本明細書に開示されているASK1インヒビターと接触させることを含む方法である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターの化合物は、FXRアゴニストである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、FXR部分アゴニストである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、FXRアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、（a）FXRの調節と（b）ASK1の阻害を行うと効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態は、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドロームX、真性糖尿病、II型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症及びネフローゼ症候群から選択されている。

【0535】

いくつかの実施形態では、FXRの調節とGLP-1のアゴナイズを併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療方法であって、本明細書に開示されている化合物を投与することを含み、その哺乳動物の疾患、障害または状態が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドロームX、真性糖尿病、II型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症及びネフローゼ症候群から選択されている方法である。いくつかの実施形態では、FXRの調節とGLP-1のアゴナイズを併用すると効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態の治療方法であって、本明細書に開示されている化合物を投与することを含み、その哺乳動物の疾患、障害または状態が、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）である方法である。いくつかの実施形態では、（a）FXRの活性の調節方法であって、FXRまたはその一部を、本明細書に開示されているFXRモジュレーターと接触させることを含む方法、かつ（b）GLP-1の活性の阻害方法であって、GLP-1またはその一部を、本明細書に開示されているGLP-1アゴニストと接触させることを含む方法である。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターの化合物は、FXRアゴニストである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、FXR部分アゴニストである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターは、FXRアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、（a）FXRの調節と（b）GLP-1のアゴナイズを行うと効果が得られる、哺乳動物の疾患、障害または状態は、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、脂質異常症、リポジストロフィ、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化疾患、アテローム性動脈硬

10

20

30

40

50

化疾患イベント、アテローム性心血管疾患、シンドローム X、真性糖尿病、I I 型糖尿病、インスリン不応症、高血糖、胆汁うっ滞、肥満、糖尿病性腎症及びネフローゼ症候群から選択されている。

【0536】

DPP-IVインヒビターとの組み合わせ：

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、ビルダグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、トレラグリブチン、デュトグリブチン及びオマリグリブチンから選択したDPP-IVインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

10

【0537】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、ビルダグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、トレラグリブチン、デュトグリブチンまたはオマリグリブチンから選択したDPP-IVインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) シタグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) サキサグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) リナグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) アログリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) ビルダグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) ゲミグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) アナグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) テネリグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) トレラグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) デュトグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b) オマリグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

20

30

40

50

【0538】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、ビルダグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、トレラグリブチン、デュトグリブチンまたはオマリグリブチンから選択したDPP-IVインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)シタグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)サキサグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである式(II)の第1の薬剤と、(b)リナグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)アログリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ビルダグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ゲミグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)アナグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)テネリグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)トレラグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)デュトグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)オマリグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

10

20

30

40

【0539】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(III)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、ビルダグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、トレラグリブチン、デュトグリブチンまたはオマリグリブチンから選択したDPP-IVインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(III)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)シタグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の

50

30

40

50

【 0 5 4 1 】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）式（V）のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、ビルダグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、トレラグリブチン、デュトグリブチンまたはオマリグリブチンから選択したDPP-IVインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）式（V）のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）シタグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）式（V）のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）サキサグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）式（V）のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）リナグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）式（V）のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）アログリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）式（V）のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）ビルダグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）式（V）のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）ゲミグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）式（V）のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）アナグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、（a）式（V）のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、（b）テネリグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、

(a) 式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)トレラグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)デュトグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)オマリグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0542】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、ビルダグリプチン、ゲミグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、トレラグリプチン、デュトグリプチンまたはオマリグリプチンから選択したDPP-IVインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)シタグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)サキサグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)リナグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)アログリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ビルダグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ゲミグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである式(VI)の第1の薬剤と、(b)アナグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)テネリグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)トレラグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)デュトグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)オマリグリプチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0543】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって

30

40

50

20

30

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

リブチンまたはオマリグリブチンから選択したDPP-IVインヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)シタグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)サキサグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)リナグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)アログリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ビルダグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ゲミグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)アナグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)テネリグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)トレラグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)デュトグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)オマリグリブチンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0549】

SGLT2インヒビターとの組み合わせ：

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)カナグリフロジン、エンパグリフロジン、ダバグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート、レモグリフロジンエタボネートまたはエルツグリフロジンから選択したSGLT2インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0550】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)カナグリフロジン、エンパグリフロジン、ダバグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート、レモグリフロジンエタボネートまたはエルツグリフロジンから選択したSGLT2インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体

20

30

50

10

20

30

40

50

る第1の薬剤と、(b)ダバグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)イブラグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)トホグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セルグリフロジンエタボネートである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)レモグリフロジンエタボネートである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エルツグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

10

【0554】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)カナグリフロジン、エンバグリフロジン、ダバグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート、レモグリフロジンエタボネートまたはエルツグリフロジンから選択したSGLT2インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)カナグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エンバグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ダバグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)イブラグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)トホグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セルグリフロジンエタボネートである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)レモグリフロジンエタボネートである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エルツグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

20

30

40

【0555】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって

50

20

30

50

10

20

30

40

50

20

30

50

療方法であって、その個体に、(a)式(X)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エルツグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0560】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)カナグリフロジン、エンパグリフロジン、ダバグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート、レモグリフロジンエタボネートまたはエルツグリフロジンから選択したSGLT2インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)カナグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エンパグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ダバグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)イブラグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)トホグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セルグリフロジンエタボネートである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)レモグリフロジンエタボネートである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エルツグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0561】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)カナグリフロジン、エンパグリフロジン、ダバグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボネート、レモグリフロジンエタボネートまたはエルツグリフロジンから選択したSGLT2インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)カナグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エンパグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ダバグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個

10

20

30

40

50

の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のF X Rモジュレーターである第1の薬剤と、(b)イブラグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のF X Rモジュレーターである第1の薬剤と、(b)トホグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のF X Rモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セルグリフロジンエタボネートである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のF X Rモジュレーターである第1の薬剤と、(b)レモグリフロジンエタボネートである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のF X Rモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エルツグリフロジンである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

10

【0562】

A S K 1 インヒビターとの組み合わせ：

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)F X Rモジュレーターである第1の薬剤と、(b)G S - 4 9 9 7 (セロンセルチブ) (5 - (4 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルベンズアミド)、N Q D I - 1 (エチル2, 7 - ジオキソ - 3, 7 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2, 3 - デ] キノリン - 1 - カルボキシレート)、M L 3 6 5 (2 - メトキシ - N - [3 - [(3 - メチルベンゾイル) アミノ] フェニル] ベンズアミド)、M S C 2 0 3 2 9 6 4 A (N - [5 - (シクロプロピルアミノ) - 7 - (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル] - 3 - ピリジんカルボキサミド) 及び T C A S K 1 0 (4 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] ベンズアミドジヒドロクロリド) から選択したA S K 1 インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

20

30

【0563】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I)のF X Rモジュレーターである第1の薬剤と、(b)G S - 4 9 9 7 (セロンセルチブ) (5 - (4 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルベンズアミド)、N Q D I - 1 (エチル2, 7 - ジオキソ - 3, 7 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2, 3 - デ] キノリン - 1 - カルボキシレート)、M L 3 6 5 (2 - メトキシ - N - [3 - [(3 - メチルベンゾイル) アミノ] フェニル] ベンズアミド)、M S C 2 0 3 2 9 6 4 A (N - [5 - (シクロプロピルアミノ) - 7 - (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル] - 3 - ピリジんカルボキサミド) 及び T C A S K 1 0 (4 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] ベンズアミドジヒドロクロリド) から選択したA S K 1 インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I)のF X Rモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セルセルチブである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I)のF X Rモジュレーターである第1の薬剤と、(b)N Q D I - 1 である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では

40

50

、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ML365である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)MSC2032964Aである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)TCASK10である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0564】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)GS-4997(セロンセルチブ)(5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド)、NQDI-1(エチル2,7-ジオキソ-3,7-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2,3-d]キノリン-1-カルボキシレート)、ML365(2-メトキシ-N-[3-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズアミド)、MSC2032964A(N-[5-(シクロプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド)及びTCASK10(4-(1,1-ジメチルエチル)-N-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]ベンズアミドジヒドロクロリド)から選択したASK1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セロンセルチブである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)NQDI-1である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ML365である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)MSC2032964Aである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(II)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)TCASK10である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0565】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(III)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)GS-4997(セロンセルチブ)(5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド)、NQDI-1(エチル2,7-ジオキソ-3,7-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2,3-d]キノリン-1-カルボキシレート)、ML365(2-メトキシ-N-[3-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズアミド)、MSC2032964A(N-[5-(シクロプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド)及びTCASK10(4-(1,1-ジメチルエチル)-N-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ

10

20

30

40

50

〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル〕ベンズアミドジヒドロクロリド〕から選択したASK 1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セロンセルチブである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)NQDI-1である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ML365である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)MSC2032964Aである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)TC ASK10である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

10

【0566】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)GS-4997(セロンセルチブ)(5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド)、NQDI-1(エチル2, 7-ジオキソ-3, 7-ジヒドロ-2H-ナフト[1, 2, 3-デ]キノリン-1-カルボキシレート)、ML365(2-メトキシ-N-[3-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズアミド)、MSC2032964A(N-[5-(シクロプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド)及びTC ASK10(4-(1, 1-ジメチルエチル)-N-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]ベンズアミドジヒドロクロリド)から選択したASK 1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セロンセルチブである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)NQDI-1である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ML365である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)MSC2032964Aである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)TC ASK10である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

20

30

40

【0567】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)GS-4997(セロンセルチブ)(5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-

50

イル) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルベンズアミド) 、 N Q D I - 1 (エチル 2 , 7 - ジオキソ - 3 , 7 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 , 3 - デ] キノリン - 1 - カルボキシレート) 、 M L 3 6 5 (2 - メトキシ - N - [3 - [(3 - メチルベンゾイル) アミノ] フェニル] ベンズアミド) 、 M S C 2 0 3 2 9 6 4 A (N - [5 - (シクロプロピルアミノ) - 7 - (トリフルオロメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] - 3 - ピリジンカルボキサミド) 及び T C A S K 1 0 (4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - N - [6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] ベンズアミドジヒドロクロリド) から選択した A S K 1 インヒビターである第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式 (V) の F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) セロンセルチブである第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式 (V) の F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) N Q D I - 1 である第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式 (V) の F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) M L 3 6 5 である第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式 (V) の F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) M S C 2 0 3 2 9 6 4 A である第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式 (V) の F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) T C A S K 1 0 である第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【 0 5 6 8 】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式 (V I) の F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) G S - 4 9 9 7 (セロンセルチブ) (5 - (4 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロ - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルベンズアミド) 、 N Q D I - 1 (エチル 2 , 7 - ジオキソ - 3 , 7 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 , 3 - デ] キノリン - 1 - カルボキシレート) 、 M L 3 6 5 (2 - メトキシ - N - [3 - [(3 - メチルベンゾイル) アミノ] フェニル] ベンズアミド) 、 M S C 2 0 3 2 9 6 4 A (N - [5 - (シクロプロピルアミノ) - 7 - (トリフルオロメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] - 3 - ピリジンカルボキサミド) 及び T C A S K 1 0 (4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - N - [6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] ベンズアミドジヒドロクロリド) から選択した A S K 1 インヒビターである第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式 (V I) の F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) セロンセルチブである第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式 (V I) の F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) N Q D I - 1 である第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式 (V I) の F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) M L 3 6 5 である第 2 の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式 (V I) の F X R モジュレーターである第 1 の薬剤と、(b) M S C 2 0 3 2 9 6 4 A である第

2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)TCASK10である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0569】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)GS-4997(セロンセルチブ)(5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド)、NQDI-1(エチル2,7-ジオキソ-3,7-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2,3-d]キノリン-1-カルボキシレート)、ML365(2-メトキシ-N-[3-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズアミド)、MSC2032964A(N-[5-(シクロプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド)及びTCASK10(4-(1,1-ジメチルエチル)-N-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]ベンズアミドジヒドロクロリド)から選択したASK1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セロンセルチブである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)NQDI-1である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ML365である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)MSC2032964Aである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)TCASK10である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0570】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VIII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)GS-4997(セロンセルチブ)(5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド)、NQDI-1(エチル2,7-ジオキソ-3,7-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2,3-d]キノリン-1-カルボキシレート)、ML365(2-メトキシ-N-[3-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズアミド)、MSC2032964A(N-[5-(シクロプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド)及びTCASK10(4-(1,1-ジメチルエチル)-N-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]ベンズアミドジヒドロクロリド)から選択したASK1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VIII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セロンセルチブである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V I I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)NQDI-1である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V I I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ML365である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V I I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)MSC2032964Aである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(V I I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)TCASK10である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

10

【0571】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(IX)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)GS-4997(セロンセルチブ)(5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド)、NQDI-1(エチル2,7-ジオキソ-3,7-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2,3-d]キノリン-1-カルボキシレート)、ML365(2-メトキシ-N-[3-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズアミド)、MSC2032964A(N-[5-(シクロプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-ピリジんカルボキサミド)及びTCASK10(4-(1,1-ジメチルエチル)-N-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]ベンズアミドジヒドロクロリド)から選択したASK1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(IX)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セロンセルチブである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(IX)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)NQDI-1である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(IX)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ML365である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(IX)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)MSC2032964Aである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(IX)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)TCASK10である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

20

30

40

【0572】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)GS-4997(セロンセルチブ)(5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド)、NQDI-1(エチル2,7-ジオキソ-3,7-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2,3-d]キノリン-1-カルボキシレート)、ML365(2-メトキシ-N-[3-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズアミド)、MSC2032964A(N-[5-(シクロ

50

プロピルアミノ) -7-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル] -3-ピリジんカルボキサミド) 及び TC ASK10 (4-(1, 1-ジメチルエチル) -N-[6-(1H-イミダゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] ベンズアミドジヒドロクロリド) から選択した ASK1 インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(X) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) セロンセルチブである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(X) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) NQDI-1 である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(X) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) ML365 である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(X) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) MSC2032964A である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(X) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) TC ASK10 である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0573】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(XI) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) GS-4997 (セロンセルチブ) (5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル) -2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -4-メチルベンズアミド)、NQDI-1 (エチル2, 7-ジオキソ-3, 7-ジヒドロ-2H-ナフト [1, 2, 3-デ] キノリン-1-カルボキシレート)、ML365 (2-メトキシ-N-[3-[(3-メチルベンゾイル) アミノ] フェニル] ベンズアミド)、MSC2032964A (N-[5-(シクロプロピルアミノ) -7-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル] -3-ピリジんカルボキサミド) 及び TC ASK10 (4-(1, 1-ジメチルエチル) -N-[6-(1H-イミダゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] ベンズアミドジヒドロクロリド) から選択した ASK1 インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(XI) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) セロンセルチブである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(XI) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) NQDI-1 である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(XI) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) ML365 である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(XI) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) MSC2032964A である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a) 式(XI) の FXR モジュレーターである第1の薬剤と、(b) TC ASK10 である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0574】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)GS-4997(セロンセルチブ)(5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミド)、NQDI-1(エチル2, 7-ジオキソ-3, 7-ジヒドロ-2H-ナフト[1, 2, 3-デ]キノリン-1-カルボキシレート)、ML365(2-メトキシ-N-[3-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズアミド)、MSC2032964A(N-[5-(シクロプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド)及びTC ASK10(4-(1, 1-ジメチルエチル)-N-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]ベンズアミドジヒドロクロリド)から選択したASK1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セロンセルチブである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)NQDI-1である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)ML365である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)MSC2032964Aである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)TC ASK10である第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0575】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)WO2008/016131、EP2058309、US2010/0029619、WO2016/49069、US2011/0009410、US2013/0197037、US2013/0197037、US2014/0179663及びUS2014/0018370という刊行物のうちのいずれかに開示されている化合物から選択したASK1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0576】

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)または(XII)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)WO2008/016131、EP2058309、US2010/0029619、WO2016/49069、US2011/0009410、US2013/0197037、US2013/0197037、US2014/0179663及びUS2014/0018370という刊行物のうちのいずれかに開示されている化合物から選択したASK1インヒビターである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【0577】

GLP-1アゴニストとの組み合わせ：

本明細書で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)FXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エキセナチド、

【 0 5 7 8 】

【 0 5 7 9 】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスポグルチド、セマグルチドから選択したGLP-1アゴニストである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エキセナチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)リラグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)リキシセナチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)アルビグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)デュラグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I I)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスポグルチド、セマグルチドから選択したGLP-1アゴニストである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

【 0 5 8 0 】

【 0 5 8 1 】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスポグルチド、セマグルチドから選択したGLP-1アゴニストである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エキセナチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)リラグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)リキシセナチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(I V)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)アルビグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法

【 0 5 8 2 】

【 0 5 8 3 】

いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスポグルチド、セマグルチドから選択したGLP-1アゴニストである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療に必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)エキセナチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療に必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)リラグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療に必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)リキシセナチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療に必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(VI)のFXRモジュレーターである第1の薬剤

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

1の薬剤と、(b)リラグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)リキシセナチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)アルビグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)デュラグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)タスポグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害の治療方法であって、その個体に、(a)式(X)のFXRモジュレーターである第1の薬剤と、(b)セマグルチドである第2の薬剤を治療有効量、併用投与することを含む方法である。

10

【0588】

医薬組成物と投与方法

本明細書に記載されているようなFXRモジュレーターの投与は、治療有効量の単独のFXRモジュレーターまたは製薬学的に許容可能な担体と組み合わせたFXRモジュレーターを含め、いずれかの薬理学的形態であることができる。

20

【0589】

医薬組成物は、生理学的に許容可能な1つ以上の担体（活性化合物を、薬剤として使用できる調製剤に加工するのを促す賦形剤及び補助剤を含む）を用いて、従来の方式で調合してよい。適切な製剤は、選択する投与経路によって決まる。本明細書に記載されている医薬組成物に適する賦形剤に関するさらなる詳細は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Ninth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に見ることができ、これらは、参照により、上記のような開示内容に関して、本明細書に援用される。

30

【0590】

本明細書で使用する場合、医薬組成物とは、本明細書に記載されている化合物1、化合物2または化合物3と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤及び／または賦形剤のような他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物により、上記の化合物を生物に投与しやすくなる。本発明で提供する治療方法または使用方法を実施する際には、治療すべき疾患、障害または状態である哺乳動物に、本明細書に記載されている化合物を治療有効量、医薬組成物で投与する。いくつかの実施形態では、この哺乳動物はヒトである。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢と相対的な健康状態、使用する化合物の効能及びその他の要因に応じて大きく変動し得る。化合物1、化合物2または化合物3は、単独で用いることも、（併用療法におけるように、）混合物の成分として1つ以上の治療剤と組み合わせて用いることもできる。

40

【0591】

本明細書に記載されている医薬製剤は、複数の投与経路（経口投与経路、非経口投与経

50

路（例えば、静脈内投与経路、皮下投与経路、筋肉内投与経路）、鼻腔内投与経路、口腔内投与経路、局所投与経路、直腸投与経路または経皮投与経路が挙げられるが、これらに限らない）によって、対象に投与できる。さらに、本明細書に記載されている医薬組成物であって、本明細書に記載されている化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を含む医薬組成物は、いずれかの好適な剤形（水性経口分散剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー、懸濁剤、エアゾール剤、放出制御型製剤、速溶性製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、散剤、丸剤、糖衣剤、カプセル剤、遅延放出型製剤、徐放性製剤、パルス放出型製剤、多粒子製剤及び速放・放出制御一体型製剤が挙げられるが、これらに限らない）に調合できる。

【0592】

本明細書に記載されている化合物を含む医薬組成物は、従来の方式（ほんの一例としては、従来の混合プロセス、溶解プロセス、造粒プロセス、糖衣剤作製プロセス、研和プロセス、乳化プロセス、カプセル化プロセス、封入プロセスまたは圧縮プロセスなど）で製造してよい。

【0593】

その用量製剤の薬物動態パラメーターと、用いる投与経路に応じて、用量の投与を反復できる。

【0594】

投与のしやすさと用量の均一性のために、組成物を投与単位形態で調合するのが特に有益である。本明細書で使用する場合、投与単位形態とは、治療する哺乳動物対象に対する単位用量として適する物理的に別個の単位を指し、各単位には、必要な製剤用担体と併せて、所望の治療効果をもたらすように計算した所定量の活性化化合物が含まれる。投与単位形態の仕様は、（a）化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の独自の特徴と、実現される特定の治療効果、及び（b）個体の感受性を治療するために、このような活性化化合物を配合する技術分野に固有の制限によって、かつこれらに直接依存して定める。当業者は、例えば、患者の大まかな体重もしくは体表面積、または身体空間占有体積に従って、具体的な用量を容易に計算できる。用量は、選択した具体的な投与経路に応じて計算することにもなる。さらに、当業者は、治療のために適切な用量を定めるのに必要な計算の精密化を日常的に行っている。当業者は、標的細胞のアッセイ用調製物における、本明細書に記載されている化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の活性を踏まえて、過度の実験なしに、このような計算を行うことができる。正確な用量は、標準的な用量反応性試験と併せて定める。実際に投与する組成物の量は、治療する 1 つまたは複数の状態、投与する組成物の選択、個々の患者の年齢、体重及び応答、患者の症状の重症度、ならびに選択した投与経路を含め、関連する状況を踏まえて、施術者が定めることになることは分かるであろう。

【0595】

特定の実施形態では、本発明で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害を治療するための組成物であって、FXR モジュレーターである第 1 の薬剤と、CC2 /CCR5 アンタゴニスト、ASK1 インヒビター、DPP-IV インヒビター、カスパーゼプロテアーゼインヒビター、SGLT2 インヒビター、アセチル CoA カルボキシラーゼインヒビター、ナトリウム-胆汁酸コトランスポーターインヒビター、TLR-4 アンタゴニスト、PPAR α / δ アゴニスト、GLP-1 アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも 1 つの第 2 の薬剤を含む組成物である。特定の実施形態では、本発明で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害を治療するための組成物であって、FXR モジュレーターである第 1 の薬剤と、DPP-IV インヒビターである第 2 の薬剤を含む組成物である。特定の実施形態では、本発明で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害を治療するための組成物であって、FXR モジュレーターである第 1 の薬剤と、SGLT2 インヒビターである第 2 の薬剤を含む組成物である。特定の実施形態では、本発明で開示するのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害を治療するための組成物であって、FXR モジュレーターである第 1 の薬剤と、ASK1 インヒビターである第 2 の薬剤を含む組成物である。特定の実施形態では、本発明で開示す

10

20

30

40

50

るのは、代謝障害の治療が必要な個体の代謝障害を治療するための組成物であって、FXRモジュレーターである第1の薬剤と、GLP-1インヒビターである第2の薬剤を含む組成物である。

【0596】

FXRモジュレーターである第1の薬剤と、DPP-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、ASK1インヒビター、GLP-1アゴニストまたはこれらを組み合わせたものである少なくとも1つの第2の薬剤との医薬組成物は、1つ以上の生理学的に許容可能な担体（活性化合物を、薬剤として使用できる調製剤に加工するのを促す賦形剤及び補助剤を含む）を用いて、従来方式で調合する。適切な製剤は、選択する投与経路によって決まる。本明細書に記載されている医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twentysecond Ed (Pharmaceutical Press, 2012)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に見られる。

【0597】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターである第1の薬剤と、DPP-IVインヒビターである第2の薬剤は、疾患の本質、患者の状態及び用いる化合物の実際の選択に応じて、一斉に（同時に、本質的に同時に、もしくは同じ治療プロトコル内で）、または順次に投与する。

【0598】

投与方法と治療レジメン

特定の実施形態では、治療プロトコルの際に、各治療剤の投与順と投与反復回数を決定するのは、治療する疾患と患者の状態の評価に基づいている。

【0599】

本明細書に記載されている化合物は、FXRを調節するため、またはFXRを調節すると、少なくとも部分的に効果が得られる疾患もしくは状態を治療するための医薬の調製に用いることができる。加えて、本明細書に記載されている疾患または状態のいずれかの治療が必要な対象の、その疾患または状態の治療方法には、少なくとも1つの本明細書に記載されている化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩、製薬学的に許容可能な溶媒和物もしくは水和物を含む医薬組成物を治療有効量で、前記対象に投与することが伴う。

【0600】

本明細書に記載されている化合物（複数可）を含む組成物は、予防的及び／または治療的処置のために投与できる。治療用途では、この組成物は、疾患または状態をすでに罹患している患者に、疾患または状態の症状を治癒させるか、または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与する。この用途に有効な量は、疾患または状態の重症度と経過、治療歴、患者の健康状態、体重及び薬物に対する応答性、ならびに治療に当たる医師の判断によって決まることになる。

【0601】

予防用途では、本明細書に記載されている化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害または状態に罹患しやすいか、または別段に特定の疾患、障害または状態に対するリスクのある患者に投与する。その量は、「予防効果のある量または用量」になるように定める。この用途では、正確な量は、患者の健康状態、体重などにも左右される。患者に使用するときには、この用途における有効量は、疾患、障害または状態の重症度と経過、治療歴、患者の健康状態及び薬物に対する応答性、ならびに治療に当たる医師の判断によって決ま

ることになる。特定の実施形態では、F X Rモジュレーターである第1の薬剤と、第2の薬剤は、同じ組成物の一部である（固定併用）。いくつかの実施形態では、F X Rモジュレーターと第2の薬剤は、異なる組成物で投与する（非固定併用）。別の実施形態では、F X Rモジュレーターは、第2の薬剤の前に投与する。いくつかの実施形態では、D P P-I VインヒビターをF X Rモジュレーターの前に投与する。本発明の化合物と組成物が治療に有用である障害の多くは、慢性障害であるので、一実施形態では、併用療法には、例えば、特定の薬物に関連する毒性を最小限にするために、F X Rモジュレーターと第2の薬剤の投与を交互に繰り返すことが伴う。各薬物または治療剤の投与期間は、1日、1週間、1カ月、3カ月、6カ月または1年であることができる。

【0602】

いくつかの実施形態では、F X Rモジュレーターと第2の薬剤の初期投与は、いずれかの実用的な経路（例えば、静脈内注射、ボラス注射、5分～約5時間の注入、丸剤、カプセル剤、経皮パッチ、口腔内送達など、またはこれらを組み合わせた経路など）によるものである。

【0603】

F X Rモジュレーターと第2の薬剤は、障害の発症後、実施可能になるか、検出されるか、または罹患が疑われるかしたらずぐに、かつ、その疾患を治療するのに必要な期間（例えば、約1カ月～約3カ月、またはその個体の一生にわたってずっとなど）投与しなければならない。治療の長さは、各対象によって異なることができ、その長さは、既知の基準を用いて定めることができる。いくつかの実施形態では、F X Rモジュレーターと第2の薬剤は、少なくとも2週間、約1カ月～約5年間または約1カ月～約3年間投与する。いくつかの実施形態では、F X Rモジュレーターと第2の薬剤は、その個体の一生にわたって投与する。

【0604】

治療有効量は、障害の重症度と経過、治療歴、患者の健康状態、体重及び薬物に対する応答性、ならびに治療に当たる医師の判断によって決まることになる。予防効果のある量は、患者の健康状態、体重、疾患の重症度と経過、治療歴、薬物に対する応答性、及び治療に当たる医師の判断によって決まる。

【0605】

いくつかの実施形態では、F X Rモジュレーターと第2の薬剤は、患者に、定期的に、例えば、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おきまたは3日に1回投与する。別の実施形態では、F X Rモジュレーターと第2の薬剤は、患者に間欠的に投与し、例えば、1日に2回の後、1日に1回とし、その後、1日に3回投与するか、毎週、最初の2日間投与するか、または、1週間のうち最初の3日間投与する。いくつかの実施形態では、間欠的な投与は、定期的な投与と同様に有効である。さらなる実施形態または代替的な実施形態では、F X Rモジュレーターと第2の薬剤は、患者に、特定の症状、例えば、疼痛の発現、発熱、炎症の発現または皮膚障害の発現が見られる場合のみに投与する。各化合物の投与スケジュールは、他方の化合物に左右されることもあれば、他方の化合物の影響を受けないこともある。

【0606】

患者の状態が改善しない場合には、医師の裁量で、化合物の投与を長期にわたり、すなわち、患者の障害の症状を改善するか、または別段に制御もしくは制限するために、患者の一生涯を含む長期間にわたって行っていく。

【0607】

患者の状態が改善している場合には、医師の裁量で、化合物の投与は、連続的に行っていく、あるいは、特定の期間にわたって、投与する薬物の用量を一時的に低減したり、または一時的に中断したりしてもよい（すなわち「休薬期間」）。休薬期間の長さは、2日間～1年の間で変動できる（ほんの一例として、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、10日間、12日間、15日間、20日間、28日間、35日間、50日間、70日間、100日間、120日間、150日間、180日間、200日間、250日

10

20

30

40

50

間、280日間、300日間、320日間、350日間または365日間が挙げられる)。休業期間中の用量の低減は、10%~100%であってよい(ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または100%が挙げられる)。

【0608】

患者の状態に改善が見られたら、必要に応じて維持レジメンを行う。その後、症状に応じて、個体の改善した状態を保つレベルまで、FXRモジュレーターと第2の薬剤の用量もしくは投与頻度、またはその両方を低減できる。しかしながら、症状が少しでも再発したら、個体には、長期的に間欠的な治療が必要となることがある。

10

【0609】

FXRモジュレーターと第2の薬剤の量は、具体的な化合物、疾患とその重症度、治療が必要な対象または被治療者の特徴(例えば体重)などの要因に応じて変動することになり、その症例を取り巻く具体的な状況(例えば、投与する具体的な薬剤、投与経路、及び治療する対象または被治療者が挙げられる)に従って定める。概して、しかしながら、成人のヒトの治療に用いる用量は典型的には、1日当たり0.02~5000mgの範囲となる。

【0610】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターの有効用量は、約1mg~約1500mg、約1mg~約1400mg、約1mg~約1300mg、約1mg~約1200mg、約1mg~約1100mg、約1mg~約1000mg、1mg~約900mg、約1mg~約800mg、約1mg~約700mgである。いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターの有効用量は、約1mg~約600mg、約1mg~約500mg、約1mg~約400mg、約1mg~約300mg、約1mg~約200mg、約1mg~約100mg、約1mg~約90mg、約1mg~約80mg、約1mg~約70mg、約1mg~約60mg、約1mg~約50mg、約1mg~約40mg、約1mg~約30mg、約1mg~約20mg、約1mg~約10mgまたは約1mg~約5mgである。

20

【0611】

いくつかの実施形態では、FXRモジュレーターの有効用量は、約10mg~約1500mg、約20mg~約1500mg、約30mg~約1500mg、約40mg~約1500mg、約50mg~約1500mg、約60mg~約1500mg、約70mg~約1500mg、約80mg~約1500mg、約90mg~約1500mg、約100mg~約1500mg、約200mg~約1500mg、約300mg~約1500mg、約400mg~約1500mg、約500mg~約1500mg、約600mg~約1500mg、約700mg~約1500mg、約800mg~約1500mg、約900mg~約1500mg、約1000mg~約1500mg、約1100mg~約1500mg、約1200mg~約1500mg、約1300mg~約1500mgまたは約1400mg~約1500mgである。いくつかの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)または(XII)のFXRモジュレーターの有効用量は、約10mg~約450mg、約10mg~約50mg、約50mg~約100mg、約100mg~約200mg、約200mg~約300mgまたは約300mg~約450mgである。いくつかの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)または(XII)のFXRモジュレーターの有効用量は、約1mg~約100mg、約1mg~約5mg、約5mg~約10mg、約10mg~約25mg、約25mg~約50mg、約50mg~約75mgまたは約75mg~約100mgである。いくつかの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)または(XII)のFXRモジュレーターの有効用量は、約10mg~約250

30

40

50

mg、約10mg～約50mg、約50mg～約100mg、約100mg～約150mg、約150mg～約200mgまたは約200mg～約250mgである。いくつかの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)または(XII)のFXRモジュレーターの有効用量は、約500mg～約1500mg、約500mg～約600mg、約600mg～約700mg、約700mg～約800mg、約800mg～約900mg、約900mg～約1000mg、約1000mg～約1200mgまたは約1200mg～約1500mgである。

【0612】

いくつかの実施形態では、DPP-IVインヒビターの有効用量は、約1mg～約1000mgである。いくつかの実施形態では、DPP-IVインヒビターの有効用量は、約1mg、約1.5mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約4mg、約4.5mg、約5mg、約5.5mg、約6mg、約6.5mg、約7mg、約7.5mg、約8mg、約8.5mg、約9mg、約9.5mg、約10mg、約10.5mg、約11mg、約11.5mg、約12mg、約12.5mg、約13mg、約13.5mg、約14mg、約14.5mg、約15mg、約15.5mg、約16mg、約16.5mg、約17mg、約17.5mg、約18mg、約18.5mg、約19mg、約19.5mg、約20mg、約20.5mg、約21mg、約21.5mg、約22mg、約22.5mg、約23mg、約23.5mg、約24mg、約24.5mg、約25mg、約25.5mg、約26mg、約26.5mg、約27mg、約27.5mg、約28mg、約28.5mg、約29mg、約29.5mg、約30mg、約30.5mg、約31mg、約31.5mg、約32mg、約32.5mg、約33mg、約33.5mg、約34mg、約34.5mg、約35mg、約35.5mg、約36mg、約36.5mg、約37mg、約37.5mg、約38mg、約38.5mg、約39mg、約39.5mg、約40mg、約41mg、約42mg、約43mg、約44mg、約45mg、約46mg、約47mg、約48mg、約49mg、約50mg、約51mg、約52mg、約53mg、約54mg、約55mg、約56mg、約57mg、約58mg、約59mg、約60mg、約61mg、約62mg、約63mg、約64mg、約65mg、約66mg、約67mg、約68mg、約69mg、約70mg、約71mg、約72mg、約73mg、約74mg、約75mg、約76mg、約77mg、約78mg、約79mg、約80mg、約81mg、約82mg、約83mg、約84mg、約85mg、約86mg、約87mg、約88mg、約89mg、約90mg、約91mg、約92mg、約93mg、約94mg、約95mg、約96mg、約97mg、約98mg、約99mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mgまたは約950mg、約1000mgである。特定の実施形態では、この段落に書かれた用量のうちのいずれか2つを組み合わせ、本開示内に含まれる範囲の用量を形成してよく、例えば、局所組成物には、約2mg～約100mg、約10mg～約150mg、約50mg～約200mgまたは約100mg～約300mg含まれる。

【0613】

いくつかの実施形態では、SGLT2インヒビターの有効用量は、約1mg～約1000mgである。いくつかの実施形態では、SGLT2インヒビターの有効用量は、約1mg、約1.5mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約4mg、約4.5mg、約5mg、約5.5mg、約6mg、約6.5mg、約7mg、約7.5mg、約8mg、約8.5mg、約9mg、約9.5mg、約10mg、約10.5mg、約11mg、約11.5mg、約12mg、約12.5mg、約13mg、約13.5mg、約14mg、約14.5mg、約15mg、約15.5mg、約16mg、約16.5

10

20

30

40

50

mg、約17mg、約17.5mg、約18mg、約18.5mg、約19mg、約19.5mg、約20mg、約20.5mg、約21mg、約21.5mg、約22mg、約22.5mg、約23mg、約23.5mg、約24mg、約24.5mg、約25mg、約25.5mg、約26mg、約26.5mg、約27mg、約27.5mg、約28mg、約28.5mg、約29mg、約29.5mg、約30mg、約30.5mg、約31mg、約31.5mg、約32mg、約32.5mg、約33mg、約33.5mg、約34mg、約34.5mg、約35mg、約35.5mg、約36mg、約36.5mg、約37mg、約37.5mg、約38mg、約38.5mg、約39mg、約39.5mg、約40mg、約41mg、約42mg、約43mg、約44mg、約45mg、約46mg、約47mg、約48mg、約49mg、約50mg、約51mg、約52mg、約53mg、約54mg、約55mg、約56mg、約57mg、約58mg、約59mg、約60mg、約61mg、約62mg、約63mg、約64mg、約65mg、約66mg、約67mg、約68mg、約69mg、約70mg、約71mg、約72mg、約73mg、約74mg、約75mg、約76mg、約77mg、約78mg、約79mg、約80mg、約81mg、約82mg、約83mg、約84mg、約85mg、約86mg、約87mg、約88mg、約89mg、約90mg、約91mg、約92mg、約93mg、約94mg、約95mg、約96mg、約97mg、約98mg、約99mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mgまたは約1000mgである。特定の実施形態では、この段落に書かれた用量のうちのいずれか2つを組み合わせて、本開示内に含まれる範囲の用量を形成してよく、例えば、局所組成物には、約2mg～約100mg、約10mg～約150mg、約50mg～約200mgまたは約100mg～約300mgが含まれる。

10

20

【0614】

いくつかの実施形態では、ASK1インヒビターの有効用量は、約1mg～約1000mgである。いくつかの実施形態では、ASK1インヒビターの有効用量は、約1mg、約1.5mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約4mg、約4.5mg、約5mg、約5.5mg、約6mg、約6.5mg、約7mg、約7.5mg、約8mg、約8.5mg、約9mg、約9.5mg、約10mg、約10.5mg、約11mg、約11.5mg、約12mg、約12.5mg、約13mg、約13.5mg、約14mg、約14.5mg、約15mg、約15.5mg、約16mg、約16.5mg、約17mg、約17.5mg、約18mg、約18.5mg、約19mg、約19.5mg、約20mg、約20.5mg、約21mg、約21.5mg、約22mg、約22.5mg、約23mg、約23.5mg、約24mg、約24.5mg、約25mg、約25.5mg、約26mg、約26.5mg、約27mg、約27.5mg、約28mg、約28.5mg、約29mg、約29.5mg、約30mg、約30.5mg、約31mg、約31.5mg、約32mg、約32.5mg、約33mg、約33.5mg、約34mg、約34.5mg、約35mg、約35.5mg、約36mg、約36.5mg、約37mg、約37.5mg、約38mg、約38.5mg、約39mg、約39.5mg、約40mg、約41mg、約42mg、約43mg、約44mg、約45mg、約46mg、約47mg、約48mg、約49mg、約50mg、約51mg、約52mg、約53mg、約54mg、約55mg、約56mg、約57mg、約58mg、約59mg、約60mg、約61mg、約62mg、約63mg、約64mg、約65mg、約66mg、約67mg、約68mg、約69mg、約70mg、約71mg、約72mg、約73mg、約74mg、約75mg、約76mg、約77mg、約78mg、約79mg、約80mg、約81mg、約82mg、約83mg、約84mg、約85mg、約86mg、約87mg、約88mg、約89mg、約90mg、約91mg、約92mg

30

40

50

、約 93 mg、約 94 mg、約 95 mg、約 96 mg、約 97 mg、約 98 mg、約 99 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg または約 1000 mg である。特定の実施形態では、この段落に書かれた用量のうちのいずれか 2 つを組み合わせ、本開示内に含まれる範囲の用量を形成してよく、例えば、局所組成物には、約 2 mg～約 100 mg、約 10 mg～約 150 mg、約 50 mg～約 200 mg または約 100 mg～約 300 mg が含まれる。

10

【0615】

いくつかの実施形態では、GLP-1 アゴニストの有効用量は、約 1 mg～約 1000 mg である。いくつかの実施形態では、GLP-1 アゴニストの有効用量は、約 1 mg、約 1.5 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 3.5 mg、約 4 mg、約 4.5 mg、約 5 mg、約 5.5 mg、約 6 mg、約 6.5 mg、約 7 mg、約 7.5 mg、約 8 mg、約 8.5 mg、約 9 mg、約 9.5 mg、約 10 mg、約 10.5 mg、約 11 mg、約 11.5 mg、約 12 mg、約 12.5 mg、約 13 mg、約 13.5 mg、約 14 mg、約 14.5 mg、約 15 mg、約 15.5 mg、約 16 mg、約 16.5 mg、約 17 mg、約 17.5 mg、約 18 mg、約 18.5 mg、約 19 mg、約 19.5 mg、約 20 mg、約 20.5 mg、約 21 mg、約 21.5 mg、約 22 mg、約 22.5 mg、約 23 mg、約 23.5 mg、約 24 mg、約 24.5 mg、約 25 mg、約 25.5 mg、約 26 mg、約 26.5 mg、約 27 mg、約 27.5 mg、約 28 mg、約 28.5 mg、約 29 mg、約 29.5 mg、約 30 mg、約 30.5 mg、約 31 mg、約 31.5 mg、約 32 mg、約 32.5 mg、約 33 mg、約 33.5 mg、約 34 mg、約 34.5 mg、約 35 mg、約 35.5 mg、約 36 mg、約 36.5 mg、約 37 mg、約 37.5 mg、約 38 mg、約 38.5 mg、約 39 mg、約 39.5 mg、約 40 mg、約 41 mg、約 42 mg、約 43 mg、約 44 mg、約 45 mg、約 46 mg、約 47 mg、約 48 mg、約 49 mg、約 50 mg、約 51 mg、約 52 mg、約 53 mg、約 54 mg、約 55 mg、約 56 mg、約 57 mg、約 58 mg、約 59 mg、約 60 mg、約 61 mg、約 62 mg、約 63 mg、約 64 mg、約 65 mg、約 66 mg、約 67 mg、約 68 mg、約 69 mg、約 70 mg、約 71 mg、約 72 mg、約 73 mg、約 74 mg、約 75 mg、約 76 mg、約 77 mg、約 78 mg、約 79 mg、約 80 mg、約 81 mg、約 82 mg、約 83 mg、約 84 mg、約 85 mg、約 86 mg、約 87 mg、約 88 mg、約 89 mg、約 90 mg、約 91 mg、約 92 mg、約 93 mg、約 94 mg、約 95 mg、約 96 mg、約 97 mg、約 98 mg、約 99 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg または約 1000 mg である。特定の実施形態では、この段落に書かれた用量のうちのいずれか 2 つを組み合わせ、本開示内に含まれる範囲の用量を形成してよく、例えば、局所組成物には、約 2 mg～約 100 mg、約 10 mg～約 150 mg、約 50 mg～約 200 mg または約 100 mg～約 300 mg が含まれる。

20

30

40

【0616】

医療専門家が様々な要因に従って、用量レジメンを定めることになることが分かる。これらの要因としては、対象の年齢、体重、性別、食事及び医学的状态が挙げられる。このような量に対応することになる所定の薬剤の量は、具体的な化合物、疾患または状態とその重症度、治療が必要な対象または被治療者の身体的特徴（例えば体重）などの要因に応じて変動することになるが、しかしその一方で、当該分野において認識されている方式で

50

、その症例を取り巻く具体的な状況（例えば、投与する具体的な薬剤、投与経路、治療する状態、及び治療する対象または被治療者が挙げられる）に従って定めることができる。概して、しかしながら、成人のヒトの治療に用いる用量は典型的には、1日当たり約0.01mg～1日当たり約5000mg、いくつかの実施形態では、1日当たり約1mg～1日当たり約1500mgの範囲となる。所望の用量は利便的なことに、単回用量で、または用量を分割して同時に（もしくは短期間で）または適切な間隔で（例えば、1日に2回、3回、4回または5回以上のサブ用量で）投与するものとして提供してよい。

【0617】

本明細書に記載されている医薬組成物は、正確な用量の単回投与に適する単位剤形であってよい。単位剤形では、製剤が、1つ以上の化合物を適切な量含む単位用量に分けられている。単位用量は、製剤を個別の量含むパッケージの形態であってよい。非限定的な例は、包装錠剤、包装カプセル剤、及びバイアルまたはアンプルに入った散剤である。水性懸濁組成物は、単回用量用の再封不能容器に包装できる。あるいは、複数回用量用の再封可能容器を用いることができ、この場合には、その組成物に保存剤を含めるのが典型的である。ほんの一例としては、非経口注射用製剤を単位剤形で提供してよく、その剤形としては、アンプル、または保存剤を加えた複数回用量用容器に入ったものが挙げられるが、これらに限らない。

【0618】

いくつかの実施形態では、医薬組成物とは、FXRモジュレーター及び第2の薬剤と、その他の化学成分（担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤及び／または賦形剤など）との混合物を指す。いくつかの実施形態では、医薬組成物とは、FXRモジュレーターと、その他の化学成分（担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤及び／または賦形剤など）とを合わせたものを指す。いくつかの実施形態では、医薬組成物とは、DPP-IVインヒビターと、その他の化学成分（担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤及び／または賦形剤など）とを合わせたものを指す。いくつかの実施形態では、医薬組成物とは、SGLT2インヒビターと、その他の化学成分（担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤及び／または賦形剤など）とを合わせたものを指す。いくつかの実施形態では、医薬組成物とは、ASK1インヒビターと、その他の化学成分（担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤及び／または賦形剤など）とを合わせたものを指す。いくつかの実施形態では、医薬組成物とは、GLP-1アゴニストと、その他の化学成分（担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤及び／または賦形剤など）とを合わせたものを指す。

【0619】

医薬組成物は任意に応じて、従来の方式で（ほんの一例としては、従来の混合プロセス、溶解プロセス、造粒プロセス、糖衣剤作製プロセス、研和プロセス、乳化プロセス、カプセル化プロセス、封入プロセスまたは圧縮プロセスなどによって）製造する。

【0620】

特定の実施形態では、組成物は、1つ以上のpH調整剤または緩衝剤（酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸及び塩酸などの酸、水酸化ナトリウム、ナトリウムホスフェート、ナトリウムボレート、ナトリウムシトレート、ナトリウムアセテート、ナトリウムラクテート及びトリス-ヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基、ならびにシトレート／デキストロース、ナトリウムバイカーボネート及びアンモニウムクロリドなどの緩衝剤が挙げられる）も含んでよい。このような酸、塩基及び緩衝剤は、組成物のpHを許容可能な範囲に維持するのに必要な量で含まれている。

【0621】

別の実施形態では、組成物は、その組成物の浸透圧を許容可能な範囲にするのに必要な量で、1つ以上の塩も含んでよい。このような塩としては、ナトリウムカチオン、カリウムカチオンまたはアンモニウムカチオンと、クロリドアニオン、シトレートアニオン、アスコルベートアニオン、ボレートアニオン、ホスフェートアニオン、バイカーボネートアニオン、サルフェートアニオン、チオサルフェートアニオンまたはバイサルファイトアニ

10

20

30

40

50

オンを有するものが挙げられ、好適な塩としては、ナトリウムクロリド、カリウムクロリド、ナトリウムチオサルフェート、ナトリウムバイサルファイト及びアンモニウムサルフェートが挙げられる。

【0622】

本明細書に記載されている医薬製剤は、いずれかの好適な投与経路によって投与し、その経路としては、経口経路、非経口経路（例えば、静脈内経路、皮下経路、筋肉内経路）、鼻腔内経路、口腔内経路、局所経路、直腸経路または経皮投与経路が挙げられるが、これらに限らない。

【0623】

本明細書に記載されている医薬組成物は、いずれかの好適な剤形に調合し、その剤形としては、治療する個体が経口摂取するための水性経口分散剤、溶液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー、懸濁剤など、固体の経口用剤形、エアゾール剤、放出制御型製剤、速溶性製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、散剤、丸剤、糖衣剤、カプセル剤、遅延放出型製剤、徐放性製剤、パルス放出型製剤、多粒子製剤及び速放・放出制御一体型製剤が挙げられるが、これらに限らない。いくつかの実施形態では、組成物は、カプセル剤に調合する。いくつかの実施形態では、組成物は、（例えば、I V投与用）溶液剤に調合する。

【0624】

本明細書に記載されている医薬組成物は、正確な用量の単回投与に適する単位剤形に調合する。単位剤形では、1つまたは両方の化合物を適切な量含む単位用量に、製剤を分割する。単位用量は、製剤を個別の量含むパッケージの形態であってよい。非限定的な例は、包装錠剤、包装カプセル剤、及びバイアルまたはアンプルに入った散剤である。水性懸濁組成物は、単回用量用の再封不能容器に包装できる。あるいは、複数回用量用の再封可能容器を用いることができ、この場合には、組成物に保存剤を含めるのが典型的である。ほんの一例として、非経口注射用製剤を単位剤形で提供してもよく、その剤形としては、アンプル、または保存剤を加えた複数回用量用容器に入ったものが挙げられるが、これらに限らない。

【0625】

本明細書に記載されている医薬固形剤形は任意に応じて、本明細書に記載されている化合物と、1つ以上の製薬学的に許容可能な添加剤（適合する担体、結合剤、充填剤、懸濁化剤、矯味矯臭剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、保湿剤、可塑剤、安定剤、透過促進剤、湿潤剤、消泡剤、抗酸化剤、保存剤またはこれらを1つ以上組み合わせたものなど）を含む。

【0626】

さらに別の態様では、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されているような標準的なコーティング手順を用いて、組成物の周囲にフィルムコーティングを施す。いくつかの実施形態では、組成物は、（例えば、カプセル剤によって投与するために、）粒子に調合し、その粒子の一部または全部をコーティングする。いくつかの実施形態では、組成物は、（例えば、カプセル剤によって投与するために、）粒子に調合し、その粒子の一部または全部をマイクロカプセル化する。いくつかの実施形態では、組成物は、（例えば、カプセル剤によって投与するために、）粒子に調合し、その粒子の一部または全部をマイクロカプセル化せず、コーティングも施さない。

【0627】

特定の実施形態では、本発明で提供する組成物は、微生物活性を阻害するために、1つ以上の保存剤も含んでよい。好適な保存剤としては、水銀含有物質（メルフェン及びチオマーサルなど）、安定化二酸化塩素、ならびに4級アンモニウム化合物（ベンザルコニウムクロリド、セチルトリメチルアンモニウムブロミド及びセチルピリジニウムクロリドなど）が挙げられる。

【0628】

「消泡剤」は、水性分散剤を凝固させたり、完成したフィルム内に気泡を作ったり、または概して加工を阻害したりすることのある発泡を加工中に低減する。例示的な消泡剤としては、シリコンエマルジョンまたはソルビタンセスキオレエートが挙げられる。

【0629】

「抗酸化剤」としては、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ナトリウムアスコルベート、アスコルビン酸、ナトリウムメタバイサルファイト及びトコフェロールが挙げられる。特定の実施形態では、抗酸化剤は、必要な場合に、化学的安定性を高める。

【0630】

本明細書に記載されている製剤は、抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物及びその他の一般的な安定化剤から利益を得ることがある。このような安定化剤の例としては、（a）約0.5%～約2%（w/v）のグリセロール、（b）約0.1%～約1%（w/v）のメチオニン、（c）約0.1%～約2%（w/v）のモノチオグリセロール、（d）約1mM～約10mMのEDTA、（e）約0.01%～約2%（w/v）のアスコルビン酸、（f）0.003%～約0.02%（w/v）のポリソルベート80、（g）0.001%～約0.05%（w/v）のポリソルベート20、（h）アルギニン、（i）ヘパリン、（j）デキストランサルフェート、（k）シクロデキストリン、（l）ペントサンポリサルフェート及びその他のヘパリノイド、（m）2価のカチオン（マグネシウム及び亜鉛など）または（n）これらを組み合わせたものが挙げられるが、これらに限らない。

【0631】

「結合剤」は、粘着性を付与するものであり、結合剤としては、例えば、アルギン酸とその塩、セルロース誘導体（カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えばMethocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えばKlucel（登録商標））、エチルセルロース（例えばEthocel（登録商標））及び微結晶性セルロース（例えばAvicel（登録商標））など）、微結晶性デキストロース、アミロース、マグネシウムアルミニウムシリケート、多糖酸、ペントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／ビニルアセテートコポリマー、クロスボビドン、ボビドン、デンプン、アルファ化デンプン、トラガカント、デキストリン、糖（スクロース（例えばDipac（登録商標）など）、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えばXylitab（登録商標））及びラクトースなど）、天然または合成ガム（アカシアガム、トラガカントガム、ガティガム、イサポール皮粘液、ポリビニルピロリドン（例えばPolyvidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyp lasdone（登録商標）XL-10）、カラマツアラボガラクタン、Veegum（登録商標）など）、ポリエチレングリコール、ろう、ナトリウムアルギネートなどが挙げられる。

【0632】

「担体」または「担体物質」には、製剤学において、一般的に用いられているいずれかの賦形剤が含まれ、「担体」または「担体物質」は、本明細書に開示されている化合物との適合性と、所望の剤形の放出プロファイル特性に基づき選択する必要がある。例示的な担体物質としては、例えば、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤沢剤、湿潤剤、希釈剤などが挙げられる。「製薬学的に適合する担体物質」としては、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、カルシウムグリセロホスフェート、カルシウムラクテート、マルトデキストリン、グリセリン、マグネシウムシリケート、ポリビニルピロリドン（PVP）、コレステロール、コレステロールエステル、ナトリウムカゼイネート、ダイズレシチン、タウロコール酸、ホスホチジルコリン、ナトリウムクロリド、トリカルシウムホスフェート、ジカリウムホスフェート、セルロース及びセルロースコンジュゲート、糖、ナトリウムステアロイルラクチレート、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンプンなどを挙げてよいが、これらに限らな

い。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)を参照されたい。

10

【0633】

「分散剤」及び／または「粘度調整剤」には、液体媒体、または造粒方法もしくはブレンド方法を通じた薬物の拡散と均質性を制御する物質が含まれる。いくつかの実施形態では、これらの作用剤は、コーティングまたは分解性マトリックスの有効性も促進する。例示的な拡散促進剤／分散剤としては、例えば、親水性ポリマー、電解質、Tween（登録商標）60、Tween（登録商標）80、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP、商品としてはPlasdone（登録商標）として知られている）、炭水化物系分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、HPC、HPC-SL及びHPC-L）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M及びHPMC K100M）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート（HPMCAS）、非結晶性セルロースなど）、マグネシウムアルミニウムシリケート、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、ビニルピロリドン／ビニルアセテートコポリマー（S630）、エチレンオキシド及びホルムアルデヒドとの4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）-フェノールポリマー（チロキサポールとしても知られている）、ポロキサマー（例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるPluronic F68（登録商標）、Pluronic F88（登録商標）及びPluronic F108（登録商標））、ポロキサミン（例えば、プロピレンオキシドとエチレンオキシドをエチレンジアミンに連続添加することによって得られる4官能性ブロックコポリマーであるTetronic 908（登録商標）（Poloxamine 908（登録商標）としても知られている）（BASF Corporation, Parsippany, N. J.））、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK30、ポリビニルピロリドン／ビニルアセテートコポリマー（S-630）、ポリエチレングリコール、例えば、分子量が約300～約6000、約3350～約4000または約7000～約5400であるポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリソルベート-80、ナトリウムアルギネート、ガム（例えば、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタンなど）、糖、セルロース系物質（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなど）、ポリソルベート-80、ナトリウムアルギネート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドン、カルボマー、ポリビニルアルコール（PVA）、アルギネート、キトサン、ならびにこれらを組み合わせたものが挙げられる。セルロースまたはトリエチルセルロースのような可塑剤も、分散剤として使用できる。リポソーム分散剤及び自己乳化分散剤において特に有用である分散剤は、ジミリスティルホスファチジルコリン、卵から得られる天然のホスファチジルコリン、卵から得られる天然のホスファチジルグリセロール、コレステロール及びイソプロピルミリステートである。

20

30

40

50

【0634】

「希釈剤」という用語は、目的の化合物を送達前に希釈するのに使用する化学的化合物を指す。希釈剤は、化合物を安定化するのに用いることもできる。希釈剤は、より安定した環境をもたらすことができるからである。当該技術分野においては、緩衝化液（pHの制御または維持も行うことができる）で希釈した塩が、希釈剤として用いられており、リン酸緩衝生理食塩水が挙げられるが、これに限らない。特定の実施形態では、希釈剤は、組成物の嵩を増大させて、カプセル充填材の均質なブレンドのために、圧縮を促したり、十分な嵩をもたらしたりする。このような化合物としては、例えば、ラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、微結晶性セルロース（Avicel（登録商標）など）、2塩基性カルシウムホスフェート、ジカルシウムホスフェートジハイドレート、トリカルシウムホスフェート、カルシウムホスフェート、無水ラクトース、噴霧乾燥ラクトース、アルファ化デンプン、圧縮性糖（Dī-Pac（登録商標）（Amstar）など）、マンニトール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、スクロース系希釈剤、粉糖、1塩基性カルシウムサルフェートモノハイドレート、カルシウムサルフェートジハイドレート、カルシウムラクテートトリハイドレート、デキストレート、加水分解穀物固体、アミロース、粉末セルロース、カルシウムカーボネート、グリシン、カオリン、マンニトール、ナトリウムクロリド、イノシトール、ベントナイトなどが挙げられる。

【0635】

「崩壊する」という用語には、剤形が、胃腸液と接触すると溶解することと分散することの両方が含まれる。「崩壊剤（Disintegration agent）または崩壊剤（disintegrant）」は、物質の分解または崩壊を促す。崩壊剤の例としては、デンプン、例えば、天然のデンプン（コーンスターチまたはバレイショデンプンなど）、アルファ化デンプン（National 1551またはAmijel（登録商標）など）、ナトリウムデンプングリコレート（Promogel（登録商標）またはExploTab（登録商標）など）、セルロース（木材生成物、結晶性メチルセルロース、例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Mingtia（登録商標）及びSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、または架橋セルロース（架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロースまたは架橋クロスカルメロースなど）など）、架橋デンプン（ナトリウムデンプングリコレートなど）、架橋ポリマー（クロスボイドン、架橋ポリビニルピロリドンなど）、アルギネート（アルギン酸など）またはアルギン酸の塩（ナトリウムアルギネートなど）、粘土（Vee gum（登録商標）HV（マグネシウムアルミニウムシリケート）など）、ガム（寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチンまたはトラガカントなど）、ナトリウムデンプングリコレート、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、樹脂（カチオン交換樹脂など）、柑橘果肉、ナトリウムラウリルサルフェート、デンプンと合わせたナトリウムラウリルサルフェートなどが挙げられる。

【0636】

「薬物吸収」または「吸収」とは典型的に、薬物が、薬物投与部位からバリアを越えて、血管または作用部位に移動するプロセス、例えば、薬物が、胃腸管から門脈またはリンパ系に移動するプロセスを指す。

【0637】

「腸溶性コーティング」は、胃内では実質的にインタクトな状態のままであるが、小腸または結腸で溶解して、薬物を放出する物質である。概して、腸溶性コーティングは、胃の低pH環境では放出を防ぐが、胃内よりも高いpH、典型的にはpH6～7でイオン化して、その結果、小腸または結腸では十分に溶解して、小腸または結腸内で活性剤を放出するポリマー材を含む。

【0638】

「分解促進剤」には、胃腸液において、特定の物質の分解を制御する物質が含まれる。分解促進剤は概して、当業者に知られている。例示的な分解促進剤としては、例えば、親水性ポリマー、電解質、マトリックス、ペプチド及びアミノ酸が挙げられる。本発明の組成物では、1つ以上の分解促進剤を1つ以上の拡散促進剤と組み合わせたものを用いることもできる。

【0639】

「充填剤」としては、ラクトース、カルシウムカーボネート、カルシウムホスフェート、第2リン酸カルシウム、カルシウムサルフェート、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート、デキストラン、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、ナトリウムクロリド、ポリエチレングリコールなどのような化合物が挙げられる。

【0640】

本明細書に記載されている製剤に有用な「矯味矯臭剤」及び／または「甘味剤」としては、例えば、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、バナナ、ババロア、ベリー、クロフサスグリ、バタースコッチ、カルシウムシトレート、カンフル、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、シトラス、シトラスポンチ、シトラスクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、シラメート、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツポンチ、ジンジャー、グリシルレチネート、カンゾウ（リコリス）シロップ、グレープ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、モノアンモニウムグリシルリチネート（Magn a Sweet（登録商標））、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテム、オレンジ、セイヨウナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet（登録商標）Powder、ラズベリー、ルートビアー、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、ストロベリー、ストロベリークリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、ナトリウムサッカリン、サッカリン、アスパルテム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、シリトール、スクラロース、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、ワイルドチェリー、ウィンターグリーン、キシリトール、またはこれらの矯味矯臭成分をいずれかに組み合わせたもの、例えば、アニスメントール、チェリーーアニス、シナモンーオレンジ、チェリーーシナモン、チョコレートミント、ハチミツーレモン、レモンーライム、レモンーミント、メントールーユーカリ、オレンジークリーム、バニラーミント、及びこれらの混合物が挙げられる。

【0641】

「潤沢剤」と「流動化剤」は、物質の粘着性または摩擦を阻止、低減または阻害する化合物である。例示的な潤沢剤としては、例えば、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、ナトリウムステアシルマレート、炭化水素（鉱油など）、硬化植物油（硬化ダイズ油（Sterotex（登録商標）など）、高級脂肪酸と、そのアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩（アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛など）、ステアリン酸、ナトリウムステアレート、グリセロール、タルク、ろう、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、ナトリウムベンゾエート、ナトリウムアセテート、ナトリウムクロリド、ロイシン、ポリエチレングリコール（例えば、PEG-4000）、メトキシポリエチレングリコール（Carbowax（商標）など）、ナトリウムオレエート、ナトリウムベンゾエート、グリセリルベヘネート、ポリエチレングリコール、マグネシウムラウリルサルフェート、ナトリウムラウリルサルフェート、コロイダルシリカ（Sylolid（商標））、Cab-O-Sil（登録商標）など）、デンプン（コーンスターチなど）、シリコン油、界面活性剤などが挙げられる。

【0642】

「可塑剤」は、マイクロカプセル化物質またはフィルムコーティングを軟らかくして、それらの脆性を低下させるのに用いる化合物である。好適な可塑剤としては、例えば、ポリエチレングリコール（PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及びPEG 800など）、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、トリエチルセルロース、ならびにトリアセチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、可塑剤は、分散剤または湿潤剤としても機能できる。

【0643】

「可溶化剤」としては、トリアセチン、トリエチルシトレート、エチルオレエート、エチルカプリレート、ナトリウムラウリルサルフェート、ナトリウムドキュセート、ビタミンE TP GS、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、n-ブタノール、イソプロピルアルコール、コレステロール、胆汁塩、ポリエチレングリコール200-600、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール及びジメチルイソソルビドなどのような化合物が挙げられる。

10

【0644】

「安定剤」としては、いずれかの抗酸化剤、緩衝剤、酸、保存剤などのような化合物が挙げられる。

【0645】

「定常状態」とは、本明細書で使用する場合、1回の投与間隔内で、投与する薬物の量が、消失する薬物の量と等しくなり、その結果、血漿中薬剤暴露がプラトーまたは一定になっていることである。

20

【0646】

「懸濁化剤」としては、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25またはポリビニルピロリドンK30、ビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマー（S630）、ポリエチレングリコール、例えば、分子量が約300~約6000、約3350~約4000または約7000~約5400であるポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースアセテートステアレート、ポリソルベート-80、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムアルギネート、ガム（例えば、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム、キサントガムを含むキサントガムなど）、糖、セルロース系物質（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど）、ポリソルベート-80、ナトリウムアルギネート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドンなどのような化合物が挙げられる。

30

【0647】

「界面活性剤」としては、ナトリウムラウリルサルフェート、ナトリウムドキュセート、Tween 60、Tween 80、トリアセチン、ビタミンE TP GS、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁塩、グリセリルモノステアレート、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などのような化合物が挙げられる。いくつかの他の界面活性剤としては、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド、植物油、例えば、ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル及びアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40が挙げられる。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、物理的安定性を高めるためか、またはその他の目的で含めてよい。

40

【0648】

「増粘剤」としては、例えば、メチルセルロース、キサントガム、カルボキシメチル

50

セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギネート、アカシア、キトサン及びこれらを組み合わせたものが挙げられる。

【0649】

「湿潤剤」としては、オレイン酸、グリセリルモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ナトリウムドキュセート、ナトリウムオレエート、ナトリウムラウリルサルフェート、ナトリウムドキュセート、トリアセチン、Tween 80、ビタミンE TPGS、アンモニウム塩などのような化合物が挙げられる。

10

【0650】

当然のことながら、本明細書に記載されている固体剤形で使用する添加剤には、かなり重複がみられる。したがって、上に列挙した添加剤は、本明細書に記載されている固体剤形に含めることのできる添加剤の種類の単なる例示であり、限定するものではないと解釈すべきである。当業者は、このような添加剤の量を、所望される特定の特性に従って容易に定めることができる。

【0651】

従来の薬理的な技法としては、例えば、(1)乾式混合、(2)直接圧縮、(3)粉碎、(4)乾式または非水系造粒、(5)湿式造粒もしくは(6)融解のうちの1つ、またはこれらを組み合わせたものが挙げられる。例えば、Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)を参照されたい。その他の方法としては、例えば、スプレードライ、パンコーティング、溶融造粒、造粒、流動床スプレードライまたはコーティング(例えば、ワースターコーティング)、タンジェンシャルコーティング、トップスプレー、製錠、押出などが挙げられる。

20

【0652】

圧縮錠は、上記の製剤のバルクブレンドを圧縮することによって調製した固体剤形である。様々な実施形態では、口内で溶解するように設計されている圧縮錠には、1つ以上の矯味矯臭剤を含めることになる。別の実施形態では、圧縮錠は、最終的な圧縮錠を覆うフィルムを含むことになる。いくつかの実施形態では、このフィルムコーティングは、第2の薬剤と一緒に、または第2の薬剤とは別々に、製剤からFXRモジュレーターを遅延放出させることができる。別の実施形態では、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスをサポートする(例えば、Opadry(登録商標)コーティングまたは糖衣)。Opadry(登録商標)を含むフィルムコーティングは典型的には、錠剤重量の約1%~約3%の範囲である。別の実施形態では、圧縮錠には、1つ以上の賦形剤が含まれている。

30

【0653】

カプセル剤は、例えば、本明細書に記載されている化合物の製剤のバルクブレンドをカプセル剤の中に入れることによって調製してよい。いくつかの実施形態では、製剤(非水性懸濁剤及び溶液剤)は、軟ゼラチンカプセルの中に入れる。別の実施形態では、製剤は、標準的なゼラチンカプセルまたは非ゼラチンカプセル(HPMCを含むカプセルなど)の中に入れる。別の実施形態では、製剤は、スプリンクルカプセルの中に入れ、このカプセルは、全部飲み込んでもよく、またはこのカプセルは、開いて、摂取前に食べ物にふりかけてもよい。いくつかの実施形態では、治療薬量を複数の(例えば、2個、3個または4個の)カプセルに分ける。いくつかの実施形態では、製剤の全量をカプセル剤形の中に入れる。

40

【0654】

様々な実施形態では、本明細書に記載されている化合物の粒子と、1つ以上の賦形剤をドライブレンドし、経口投与から約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分

50

未満、約 50 分未満、約 55 分未満または約 60 分未満で実質的に崩壊して、それによって製剤を胃腸液に放出する医薬組成物をもたらすのに十分な硬度の塊（錠剤など）に圧縮する。

【0655】

別の態様では、剤形としては、マイクロカプセル化製剤を挙げてよい。いくつかの実施形態では、このマイクロカプセル化物質に、1つ以上のその他の適合性物質が存在する。例示的な物質としては、pH調整剤、分解促進剤、消泡剤、抗酸化剤、矯味矯臭剤、ならびに担体物質（結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤沢剤、湿潤剤及び希釈剤など）が挙げられるが、これらに限らない。

【0656】

本明細書に記載されているマイクロカプセル化に有用な物質としては、本明細書に記載されている化合物と適合可能な物質であって、その化合物を他の非適合性賦形剤から十分に隔離する物質である。FXRモジュレーターのいずれかの化合物と第2の薬剤と適合可能な物質は、インビボにおいて、FXRモジュレーターのいずれかの化合物と第2の薬剤の放出を遅延する物質である。

【0657】

本明細書に記載されている化合物を含む製剤の放出を遅延するのに有用である例示的なマイクロカプセル化物質としては、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル（HPC）（Klucel（登録商標）またはNisso HPCなど）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースエーテル（L-HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル（HPMC）（Seppifilm-LC、Pharmacoat（登録商標）、Metolose SR、Methocel（登録商標）-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824及びBenecel MP843など）、メチルセルロースポリマー（Methocel（登録商標）-A、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレートAqoat（HF-LS、HF-LG、HF-MS）及びMetolose（登録商標）など）、エチルセルロース（EC）及びその混合物（E461、Ethocel（登録商標）、Aqualon（登録商標）-EC、Surelease（登録商標）など）、ポリビニルアルコール（PVA）（Opadry AMBなど）、ヒドロキシエチルセルロース（Nattrosol（登録商標）など）、カルボキシメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース（CMC）の塩（Aqualon（登録商標）-CMCなど）、ポリビニルアルコールとポリエチレングリコールのコポリマー（Kollicoat IR（登録商標）など）、モノグリセリド（Myverol）、トリグリセリド（KLX）、ポリエチレングリコール、食品用変性デンプン、アクリルポリマー及びアクリルポリマーとセルロースエーテルとの混合物（Eudragit（登録商標）EPO、Eudragit（登録商標）L30D-55、Eudragit（登録商標）FS 30D、Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L100、Eudragit（登録商標）S100、Eudragit（登録商標）RD100、Eudragit（登録商標）E100、Eudragit（登録商標）L12.5、Eudragit（登録商標）S12.5、Eudragit（登録商標）NE30D及びEudragit（登録商標）NE 40Dなど）、セルロースアセテートフタレート、セピフィルム（HPMCとステアリン酸の混合物など）、シクロデキストリン、ならびにこれらの物質の混合物が挙げられるが、これらに限らない。

【0658】

さらに別の実施形態では、ポリエチレングリコール、例えば、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350及びPEG800、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、ならびにトリアセチンのような可塑剤をマイクロカプセル化物質に組み込む。別の実施形態では、医薬組成物の放出を遅延するのに有用なマイクロカプセル化物質は、USPまたはNational Formulary（NF）に記載の物質である。さらに別の実施形態では、マイクロカプセル化物質は、Klucelである。さらに別の実施形態では、マイクロカプセル化物質は、Methocelで

10

20

30

40

50

ある。

【0659】

本明細書に記載されている化合物のマイクロカプセル化化合物は、当業者に知られている方法によって調合してよい。このような既知の方法としては、例えば、スプレードライプロセス、スピニングディスク溶媒プロセス、加熱溶融プロセス、スプレーチリング法、流動床、静電沈着、遠心押出、回転懸濁分離、液体－気体界面または固体－気体界面での重合、加圧押出またはスプレー溶媒抽出槽が挙げられる。これらに加えて、いくつかの化学的技法、例えば、複合コアセルベーション、溶媒蒸発、ポリマー間の非相溶性、液体媒体での界面重合、インサイチュー重合、液中乾燥及び液体媒体での脱溶媒も用いることができる。さらに、ローラー圧縮、押出／造粒、コアセルベーションまたはナノ粒子コーティングのような他の方法を用いてもよい。

10

【0660】

一実施形態では、本明細書に記載されている化合物の粒子は、上記の形態のうちの1つに調合する前に、マイクロカプセル化する。さらに別の実施形態では、その粒子の一部または大半は、さらに調合する前に、標準的なコーティング手順 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)) に記載されているようなものを用いることによって、コーティングする。

【0661】

さらに別の実施形態では、本開示に従って、発泡性散剤も調製する。経口投与用に、医薬を水に分散させるのには、発泡性塩が用いられてきている。発泡性塩は、乾燥混合物（通常、ナトリウムバイカーボネート、クエン酸及び／または酒石酸で構成されている）に医薬剤を含む顆粒または粗粒子である。本明細書に記載されている組成物の塩を水に加えると、酸と塩基が反応して、二酸化炭素ガスを遊離させ、これによって「発泡」する。発泡性塩の例としては、例えば、ナトリウムバイカーボネート、またはナトリウムバイカーボネート、ナトリウムカーボネート、クエン酸及び／または酒石酸との混合物という成分が挙げられる。その成分が、医薬用途に適するとともに、pHを約6.0以上にするものである限りは、ナトリウムバイカーボネートと、クエン酸及び酒石酸とを組み合わせたものの代わりに、酸と塩基をいずれかに組み合わせたものであって、二酸化炭素を遊離させるものを用いることができる。

20

【0662】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている固体剤形は、遅延放出型の腸溶性被覆経口剤形として、すなわち、本明細書に記載されているような医薬組成物の経口剤形であって、腸溶性コーティングを利用して、胃腸管の小腸で放出を行う経口剤形として調合できる。腸溶性被覆剤形は、活性成分及び／またはその他の組成物成分の顆粒、粉末、ペレット、ビーズまたは粒子（これら自体は、被覆されているか、または被覆されていない）を含む圧縮、成形または押出錠剤／成形剤（被覆されているか、または被覆されていない）であってよい。腸溶性被覆経口剤形は、固体担体または本発明の組成物のペレット、ビーズまたは顆粒（これら自体は、被覆されているか、または被覆されていない）を含むカプセル剤（被覆されているか、または被覆されていない）であってよい。

30

【0663】

「遅延放出型」という用語は、本明細書で使用する場合、腸管内の概ね予測可能ないずれかの位置であって、遅延放出用の改変が行われていない場合に放出される位置よりも遠位の位置で放出できるように送達することを指す。いくつかの実施形態では、放出の遅延方法は、コーティングである。いずれのコーティングも、コーティング全体が、pH約5未満の胃腸液には溶解しないが、pH約5以上では溶解するように、十分な厚さで施す必要がある。本明細書に記載されている方法と組成物では、胃腸管下部に送達するために、pH依存性の溶解プロファイルを示すいずれのアニオン性ポリマーも、腸溶性コーティングとして使用されることが予測される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているポリマーは、アニオン性カルボキシルポリマーである。別の実施形態では、ポリマーと、その適合性混合物と、それらの特性のいくつかとしては、下記のものが挙げられるが

40

50

、これらに限らない。

【0664】

セラック（精製ラックともいう）：昆虫の樹脂状の分泌物から得られる精製物である。このコーティングは、 $pH > 7$ の媒体に溶解する。

【0665】

アクリルポリマー：アクリルポリマーの性能（主に、生体液への溶解性）は、置換度と置換の種類によって変動し得る。好適なアクリルポリマーの例としては、メタクリル酸コポリマーとアンモニウムメタクリレートコポリマーが挙げられる。EudragitシリーズのE、L、S、RL、RS及びNE（Roehm Pharma）は、有機溶媒に可溶化したもの、水性分散剤、乾燥散剤として入手可能である。EudragitシリーズR 10
L、NE及びRSは、胃腸管では不溶性であるが、主に結腸標的用として、透過性があるとともに、使用されている。EudragitシリーズEは、胃で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D及びSは、胃では不溶性であり、腸で溶解する。

【0666】

セルロース誘導体：好適なセルロース誘導体の例は、エチルセルロース、セルロースの部分アセテートエステルと無水フタル酸との反応混合物である。その性能は、置換度と置換の種類によって変動し得る。セルロースアセテートフタレート（CAP）は、 $pH > 6$ で溶解する。Aquateric（FMC）は、水性ベースの系であり、粒径 $< 1 \mu m$ のラテックス様のスプレードライCAPである。Aquatericのその他の成分としては、Pluronic、Tween及びアセチル化モノグリセリドを挙げることができる。その他の好適なセルロース誘導体としては、セルロースアセテートトリメリテート（Eastman）、メチルセルロース（Pharmacoat、Methocel）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート（HPMCS）及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（例えば、AQOAT（Shin Etsu））が挙げられる。その性能は、置換度と置換の種類によって変動し得る。例えば、HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55FのグレードのようなHPMCPが好適である。その性能は、置換度と置換の種類によって変動し得る。例えば、好適なグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートとしては、AS-LG（LF）（ $pH 5$ で溶解する）、AS-MG（MF）（ $pH 5.5$ で溶解する）及びAS-HG（HF）（これらより 20
30
高い pH で溶解する）が挙げられるが、これらに限らない。これらのポリマーは、顆粒、水性分散剤用微粒子、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）として提供されている。PVAPは、 $pH > 5$ で溶解し、水蒸気と胃液に対する透過性がかなり低めである。

【0667】

いくつかの実施形態では、コーティングは、可塑剤と、考え得るその他のコーティング賦形剤であって、当該技術分野において周知である賦形剤（着色剤、タルク及び／またはマグネシウムステアレートなど）を含むことができ、通常は含む。好適な可塑剤としては、トリエチルシトレート（Citroflex 2）、トリアセチン（グリセリルトリアセテート）、アセチルトリエチルシトレート（Citroflex A2）、Carbowax 400（ポリエチレングリコール400）、ジエチルフタレート、トリブチルシトレート、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール及びジブチルフタレートが挙げられる。特に、アニオン性カルボキシルアクリルポリマーは通常、可塑剤、特にジブチルフタレート、ポリエチレングリコール、トリエチルシトレート及びトリアセチンを10～25重量%含むことになる。従来のコーティング技法（スプレーコーティングまたはパンコーティングなど）を用いて、コーティングを施す。経口剤形が、腸管における所望の局所送達部位に達するまでインタクトなままになるように、コーティング厚は十分でなければならない。

【0668】

可塑剤に加えて、着色剤、粘着防止剤、界面活性剤、消泡剤、潤沢剤（例えば、カルナ 50

パウックスまたはPEG)をコーティングに加えて、コーティング物質を可溶化もしくは分散させたり、コーティング性能と被覆製品を向上させたりしてよい。

【0669】

別の実施形態では、本明細書に記載されている製剤であって、本明細書に記載されている化合物を含む製剤は、パルス剤形を用いて送達する。パルス剤形は、制御されたラグタイムの後、所定の時点に、または特定の部位で、1回以上の速放性パルスをもたらしことができる。その他のタイプの放出制御型系の多くは、当業者に知られており、本明細書に記載されている製剤との使用に適している。このような送達系の例としては、例えば、ポリマーベースの系（ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリアンハイドライド及びポリカプロラクトンなど）、多孔性マトリックス、ステロール（コレステロール、コレステロールエステルなど）及び脂肪酸、または中性脂肪（モノグリセリド、ジグリセリド及びトリグリセリドなど）を含む脂質である非ポリマーベースの系、ヒドロゲル放出系、サイラスティック系、ペプチドベースの系、ワックスコーティング、生体内分解性剤形、従来の結合剤を用いた圧縮錠などが挙げられる。例えば、L i b e r m a n e t a l . , P h a r m a c e u t i c a l D o s a g e F o r m s , 2 E d . , V o l . 1 , p p . 2 0 9 - 2 1 4 (1 9 9 0) 、 S i n g h e t a l . , E n c y c l o p e d i a o f P h a r m a c e u t i c a l T e c h n o l o g y , 2 ^{n d} E d . , p p . 7 5 1 - 7 5 3 (2 0 0 2) 、 米国特許第 4 , 3 2 7 , 7 2 5 号、同第 4 , 6 2 4 , 8 4 8 号、同第 4 , 9 6 8 , 5 0 9 号、同第 5 , 4 6 1 , 1 4 0 号、同第 5 , 4 5 6 , 9 2 3 号、同第 5 , 5 1 6 , 5 2 7 号、同第 5 , 6 2 2 , 7 2 1 号、同第 5 , 6 8 6 , 1 0 5 号、同第 5 , 7 0 0 , 4 1 0 号、同第 5 , 9 7 7 , 1 7 5 号、同第 6 , 4 6 5 , 0 1 4 号及び同第 6 , 9 3 2 , 9 8 3 号を参照されたい。

【0670】

いくつかの実施形態では、対象に経口投与するために、本明細書に記載されている化合物の粒子と、少なくとも1つの分散剤または懸濁化剤とを含む医薬製剤を提供する。この製剤は、懸濁用の粉末及び／または顆粒であってよく、水と添加混合すると、実質的に均一な懸濁剤が得られる。

【0671】

経口投与用の液体製剤剤形は、製薬学的に許容可能な水性経口分散剤、乳剤、溶液剤、エリキシル剤、ゲル剤及びシロップ剤を含む（ただし、これらに限らない）群から選択した水性懸濁剤であることができる。例えば、S i n g h e t a l . , E n c y c l o p e d i a o f P h a r m a c e u t i c a l T e c h n o l o g y , 2 ^{n d} E d . , p p . 7 5 4 - 7 5 7 (2 0 0 2) を参照されたい。加えて、液体剤形は、(a) 崩壊剤、(b) 分散剤、(c) 湿潤剤、(d) 少なくとも1つの保存剤、(e) 増粘剤、(f) 少なくとも1つの甘味剤及び(g) 少なくとも1つの矯味矯臭剤のような添加剤を含んでよい。いくつかの実施形態では、水性分散剤は、結晶抑制剤をさらに含むことができる。

【0672】

本明細書に記載されている水性懸濁剤と分散剤は、The U S P P h a r m a c i s t s ' P h a r m a c o p e i a (2 0 0 5 年版、9 0 5 章) に定められているように、少なくとも4時間、均質な状態を維持できる。均質性は、組成物全体の均質性の判断に関して整合性のあるサンプリング方法によって判断する必要がある。一実施形態では、水性懸濁剤は、物理的攪拌を1分未満続けることによって、均質な懸濁液に再懸濁できる。別の実施形態では、水性懸濁剤は、物理的攪拌を45秒未満続けることによって、均質な懸濁液に再懸濁できる。さらに別の実施形態では、水性懸濁剤は、物理的攪拌を30秒未満続けることによって、均質な懸濁液に再懸濁できる。さらに別の実施形態では、均質な水性分散剤を維持するのに、攪拌は不要である。

【0673】

鼻腔内製剤

鼻腔内製剤は、当該技術分野において知られており、例えば、米国特許第 4 , 4 7 6 ,

10

20

30

40

50

116号、同第5, 116, 817号及び同第6, 391, 452号（それぞれ、参照により、具体的に援用される）に記載されている。第2の薬剤と組み合わせて、または第2の薬剤とは別に、FXRモジュレーターを含む製剤であって、上記の技法及び当該技術分野において周知のその他の技法に従って調製する製剤は、ベンジルアルコールまたはその他の好適な保存剤、フルオロ炭素及び／または当該技術分野において知られているその他の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水溶液として調製する。例えば、Ansel, H. C. et al., *Pharmaceutical Doage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995)を参照されたい。好ましくは、これらの組成物と製剤は、好適な非毒性の製薬学的に許容可能な成分とともに調製する。これらの成分は、経鼻剤形の調製における当業者に知られており、それらのいくつかは、当該技術分野における標準的な参考文献であるREMITINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22nd edition, 2012で見ることができる。好適な担体の選択は、所望の経鼻剤形（例えば、溶液剤、懸濁剤、軟膏剤またはゲル剤）の厳密な性質に大きく依存する。経鼻剤形は概して、活性成分に加えて、水を大量に含む。少量の他の成分（pH調整剤、乳化剤もしくは分散剤、保存剤、界面活性剤、ゲル化剤、または緩衝剤、及びその他の安定化剤及び可溶化剤など）も存在してよい。経鼻剤形は、鼻汁と等張である必要がある。

10

【0674】

本明細書に記載されている吸入投与用には、エアゾール剤、ミストまたは散剤としての形態であってよい。本明細書に記載されている医薬組成物は利便的にも、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の好適な気体を用いて、圧縮パックまたはネブライザーからエアゾールスプレーを吹き付ける形態で送達する。圧縮エアゾール剤の場合、用量単位は、バルブを設けて、定量した量を送達することによって定めてよい。カプセル剤と、ほんの一例として、ゼラチンなどのカートリッジであって、吸入器または注入器で使用するためのカートリッジは、本明細書に記載されている化合物と、好適な粉末基剤（ラクトースまたはデンプンなど）との粉末ミックスを含むように調合してよい。

20

【0675】

口腔内製剤

口腔内製剤は、当該技術分野において知られている様々な製剤を用いて投与してよい。例えば、このような製剤としては、米国特許第4, 229, 447号、同第4, 596, 795号、同第4, 755, 386号及び同第5, 739, 136号（それぞれ、参照により、具体的に援用される）が挙げられるが、これらに限らない。加えて、本明細書に記載されている口腔内剤形はさらに、その剤形を口腔内粘膜に付着させる役割も果たす生体内分解性（加水分解性）ポリマー担体を含むことができる。口腔内剤形は、所定の時間をかけて徐々に分解するように作製し、その送達は、本質的に終始行われる。当業者には分かるであろうが、口腔内薬物送達によって、経口薬物投与で見られる課題、例えば、吸収の遅さ、胃腸管に存在する液体による、活性剤の分解及び／または初回通過による、肝臓での不活性化が回避される。生体内分解性（加水分解性）ポリマー担体に関しては、所望の薬物放出プロファイルが損なわれなるとともに、その担体が、FXRモジュレーター及び第2の薬剤、ならびに口腔内用量単位に存在し得るいずれかの他の成分と適合可能である限りは、実質的に、このような担体のいずれも用いることができることは明らかであろう。概して、ポリマー担体は、口腔内粘膜の湿潤表面に付着する親水性（水溶性及び水膨潤性）ポリマーを含む。この製剤で有用なポリマー担体の例としては、アクリル酸ポリマー及びコポリマー、例えば、「カルボマー」として知られているものが挙げられる（B. F. Goodrichから入手できるCarbopol（登録商標）が、このようなポリマーの1つである）。他の成分も、本明細書に記載されている口腔内剤形に組み込んでよく、他の成分としては、崩壊剤、希釈剤、結合剤、潤沢剤、矯味矯臭剤、着色剤、保存剤などが挙げられるが、これらに限らない。口腔内投与または舌下投与用では、本発明の組

30

40

50

成物は、従来の方式で調合した錠剤、ロゼンジ剤またはゲル剤の形態を取ってよい。

【0676】

経皮製剤

本明細書に記載されている経皮製剤は、当該技術分野において説明されてきている様々な用具を用いて投与してよい。例えば、このような用具としては、米国特許第3,598,122号、同第3,598,123号、同第3,710,795号、同第3,731,683号、同第3,742,951号、同第3,814,097号、同第3,921,636号、同第3,972,995号、同第3,993,072号、同第3,993,073号、同第3,996,934号、同第4,031,894号、同第4,060,084号、同第4,069,307号、同第4,077,407号、同第4,201,211号、同第4,230,105号、同第4,292,299号、同第4,292,303号、同第5,336,168号、同第5,665,378号、同第5,837,280号、同第5,869,090号、同第6,923,983号、同第6,929,801号及び同第6,946,144号（それぞれ、参照により、その全体が具体的に援用される）が挙げられるが、これらに限らない。

10

【0677】

本明細書に記載されている経皮剤形には、特定の製薬学的に許容可能な賦形剤であって、当該技術分野において従来のものである賦形剤を組み込んでよい。一実施形態では、本明細書に記載されている経皮製剤は、（1）本明細書に記載されている化合物の製剤と、（2）透過促進剤と、（3）水性アジュバントという少なくとも3つの成分を含む。加えて、経皮製剤は、追加の成分（ゲル化剤、クリーム及び軟膏基剤などであるが、これらに限らない）を含むことができる。いくつかの実施形態では、経皮製剤は、吸収を高めるとともに、経皮製剤が皮膚から剥がれるのを防ぐために、織物または不織物の裏打ち材をさらに含むことができる。別の実施形態では、本明細書に記載されている経皮製剤は、飽和または超飽和状態を維持して、皮膚への拡散を促すことができる。

20

【0678】

本明細書に記載されている化合物の経皮投与に適する製剤では、経皮送達用具と経皮送達パッチを使用してよく、この製剤は、ポリマーまたは接着剤に溶解及び／または分散した親油性乳剤または緩衝化水溶液剤であることができる。このようなパッチは、医薬剤の持続送達、パルス送達またはオンデマンド送達用に構築してよい。さらに、本明細書に記載されている化合物の経皮送達は、イオントフォレシスパッチなどによって行うことができる。加えて、経皮パッチは、本明細書に記載されている化合物の制御送達を行うことができる。速度制御膜を用いることによって、または化合物をポリマーマトリックスまたはゲル内に捕捉することによって、吸収速度を遅くできる。逆に、吸収促進剤を用いて、吸収を高めることもできる。吸収促進剤または担体としては、皮膚への通過を補助する製薬学的に許容可能な吸収性溶媒を挙げることができる。例えば、経皮用具は、裏打ち部材と、任意に応じて担体とともに化合物を含むリザーバーと、任意に応じて、被治療者の皮膚に、制御した所定の速度で、化合物を長期間にわたって送達する速度制御バリアと、その用具を皮膚に固定するための手段とを含む包帯の形態である。

30

【0679】

注射製剤

本明細書に記載されている化合物を含む製剤であって、筋肉内注射、皮下注射または静脈内注射に適する製剤としては、生理学的に許容可能な滅菌水性製剤、非水溶液剤、分散剤、懸濁剤もしくは乳剤と、滅菌溶液性または分散性注射剤に再構成するための滅菌散剤を挙げてよい。好適な水性担体、非水性担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモフォアなど）、これらの好適な混合物、植物油（オリーブ油など）及び注射用有機エステル（エチルオレエートなど）が挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングを用いたり、分散剤の場合には、所要の粒径を維持したり、界面活性剤を用いたりすることによって維持できる。皮下注射に適する製剤は、保存剤

40

50

、湿潤剤、乳化剤及び分注剤のような添加剤も含んでよい。様々な抗細菌剤と抗真菌剤（パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸など）によって、微生物の増殖を防ぐようにできる。等張化剤（糖、ナトリウムクロリドなど）を含めるのが望ましいこともある。注射用医薬形態の持続的な吸収は、吸収を遅らせる作用剤（アルミニウムモノステアレート及びゼラチンなど）を用いることによってもたらしすることができる。

【0680】

静脈内注射用では、本明細書に記載されている化合物は、水溶液、好ましくは生理学的に適合可能な緩衝液（ハंकス液、リンゲル液または生理食塩緩衝液など）で調合してよい。経粘膜投与用では、製剤において、透過させるバリアに適する透過剤を用いる。このような透過剤は概して、当該技術分野において知られている。その他の非経口注射用では、適切な製剤としては、生理学的に適合可能な緩衝剤または賦形剤を好ましくは含む水溶液剤または非水溶液剤を挙げてよい。このような賦形剤は概して、当該技術分野において知られている。

10

【0681】

非経口注射は、ボーラス注射または持続注入を含んでよい。注射用製剤は、例えば、アンプル、または保存剤を加えた複数回用量用容器に入った単位剤形で提供してよい。本明細書に記載されている医薬組成物は、油性または水性ビヒクルにおける滅菌懸濁剤、溶液剤または乳剤として、非経口注射に適する形態であってよく、懸濁化剤、可溶化剤及び／または分散剤のような製剤化剤を含んでよい。非経口投与用医薬製剤としては、水溶性形態の活性化化合物水溶液剤が挙げられる。加えて、適切な油性懸濁性注射剤として、活性化化合物の懸濁剤を調製してもよい。好適な親油性溶媒またはビヒクルとしては、脂肪油（ゴマ油など）、合成脂肪酸エステル（エチルオレエートもしくはトリグリセリドなど）またはリポソームが挙げられる。水性懸濁性注射剤は、その懸濁剤の粘度を向上させる物質（ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランなど）を含んでよい。任意に応じて、この懸濁剤は、好適な安定剤、または高濃縮溶液を調製できるように、化合物の溶解性を向上させる作用剤も含んでよい。あるいは、活性成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌パイロジェンフリー水で構成するための散剤形態であってもよい。

20

【0682】

その他の製剤

30

特定の実施形態では、例えば、リポソームと乳剤のような、医薬化合物用の送達系を用いてよい。特定の実施形態では、本発明で提供する組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／ブチルアクリレートコポリマー、ナトリウムアルギネート及びデキストランから選択した粘膜付着性ポリマーも含むことができる。

【0683】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、局所投与してよく、様々な局所投与用組成物（溶液剤、懸濁剤、ローション剤、ゲル剤、パスタ剤、薬用スティック、バーム、クリームまたは軟膏剤など）に調合できる。このような医薬化合物は、可溶化剤、安定剤、等張化促進剤、緩衝剤及び保存剤を含むことができる。

40

【0684】

本明細書に記載されている化合物は、従来の坐剤基剤（ココアバターまたはその他のグリセリドなど）と、合成ポリマー（ポリビニルピロリドン、PEGなど）などを含む直腸用組成物（注腸剤、直腸用ゲル剤、直腸用発泡剤、直腸用エアゾール剤、坐剤、ゼリー坐剤または保持型注腸剤など）で調合してもよい。坐剤形態の組成物では、低融点ワックス（脂肪酸グリセリドの混合物などであるが、これに限らない）が、任意に応じてココアバターと合わせて、最初に融解する。

【0685】

化合物の合成

50

【0686】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物の合成は、化学の文献に記載されている手段を用いることによって、本明細書に記載されている方法によって、またはこれらを組み合わせたものによって行う。加えて、本明細書に示されている溶媒、温度及びその他の反応条件は変化し得る。

【0687】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物の合成で用いる出発物質と試薬は、合成するか、または供給業者 (Sigma-Aldrich、Fischer Scientific (Fischer Chemicals) 及び Acros Organics などであるが、これらに限らない) から入手する。

10

【0688】

さらなる実施形態では、本明細書に記載されている化合物と、置換基が異なるその他の関連する化合物は、本明細書に記載されている技法及び材料と、当該技術分野において認識されている技法及び材料 (例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodde's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)、March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992)、Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) 及び Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (いずれも、参照により、その開示内容について援用される) に記載されているものなど) を用いて合成する。本明細書に開示されているような化合物の一般的な調製方法は、反応に由来してよく、その反応は、本明細書に示されているような式に見られる様々な部分の導入のために、適切な試薬と条件を用いることによって修正してよい。

20

30

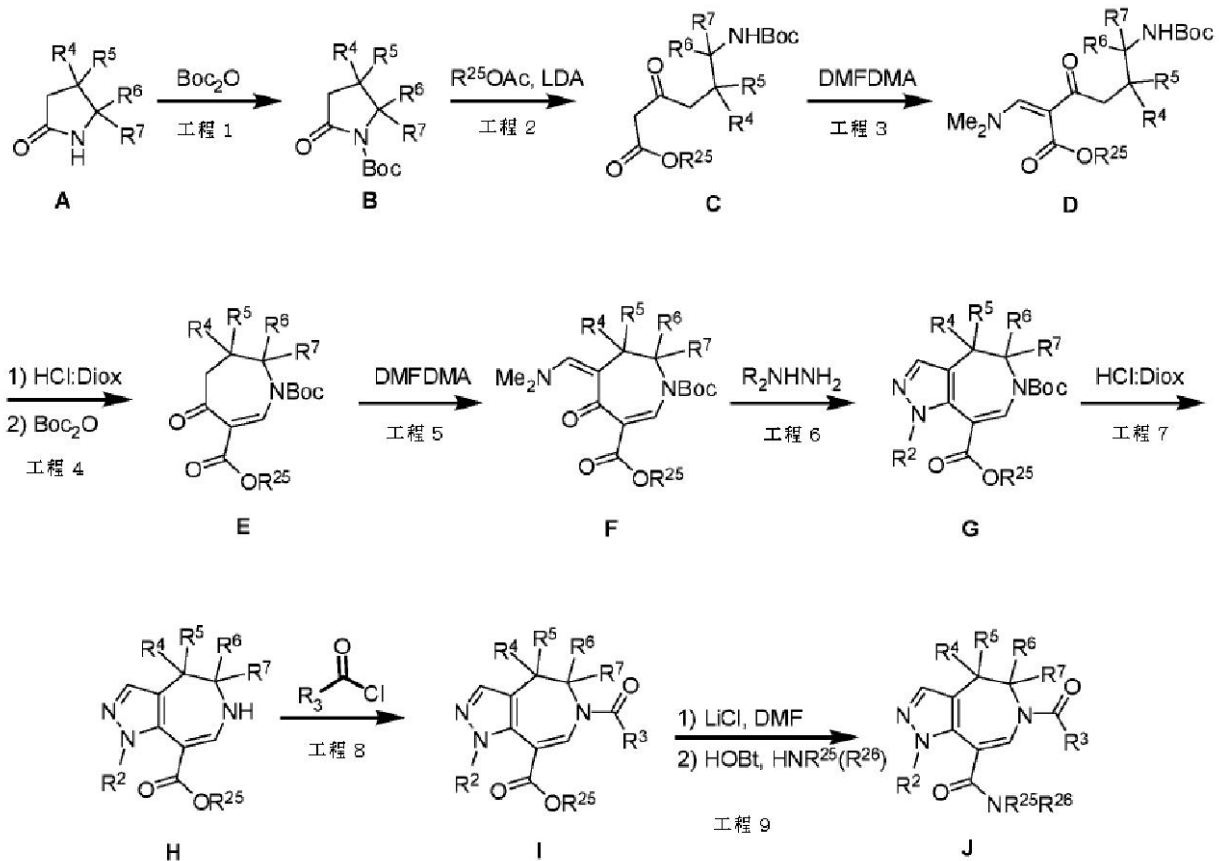
【0689】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、下記のスキームに概説されているようにして調製する。

【0690】

スキーム 1 には、本明細書及びその他の文献 (例えば、PCT/US 2015/062017 (参照により、その全体が本明細書に援用される) に見られる手順に従って、式 (I) 及び (III) の化合物を合成するのに概ね適用可能な合成手順が示されている。

【化 4 1 7】



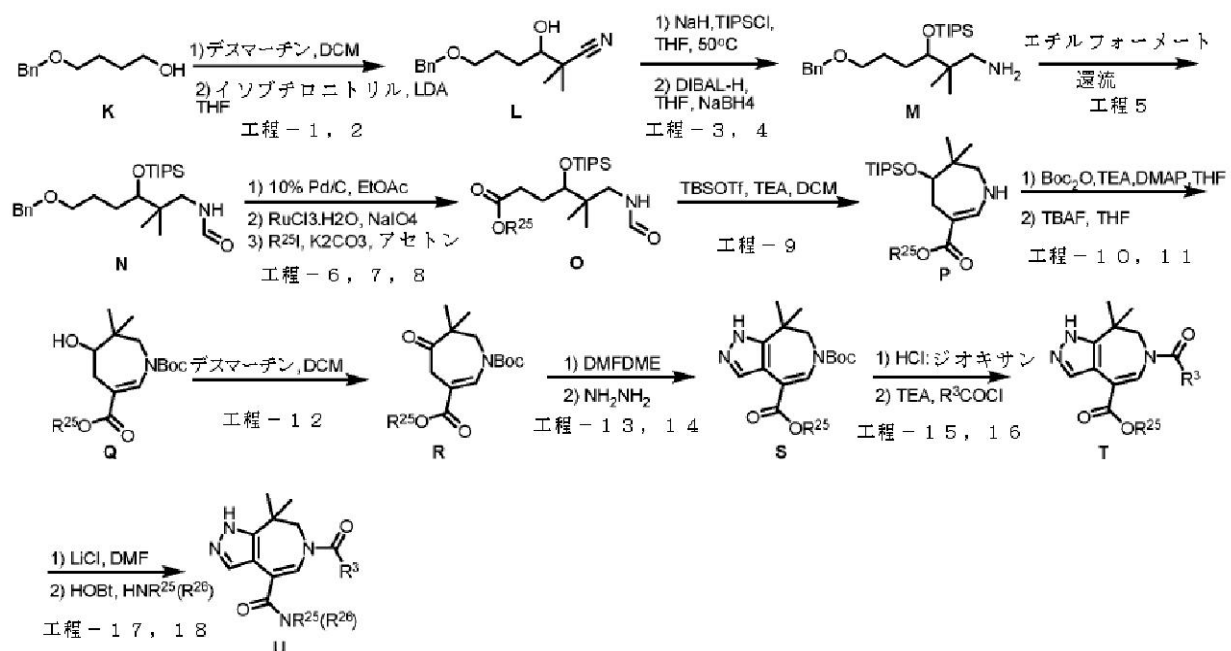
10

20

【0 6 9 1】

スキーム 2 には、本明細書及びその他の文献（例えば、PCT/US2015/062017（参照により、その全体が本明細書に援用される））に見られる手順に従って、式（I）及び（IV）の化合物を合成するのに概ね適用可能な合成手順が示されている。

【化 4 1 8】



30

40

【実施例】

【0 6 9 2】

下記の実施例は、例示目的で示されており、本書に示されている請求項の範囲を限定す

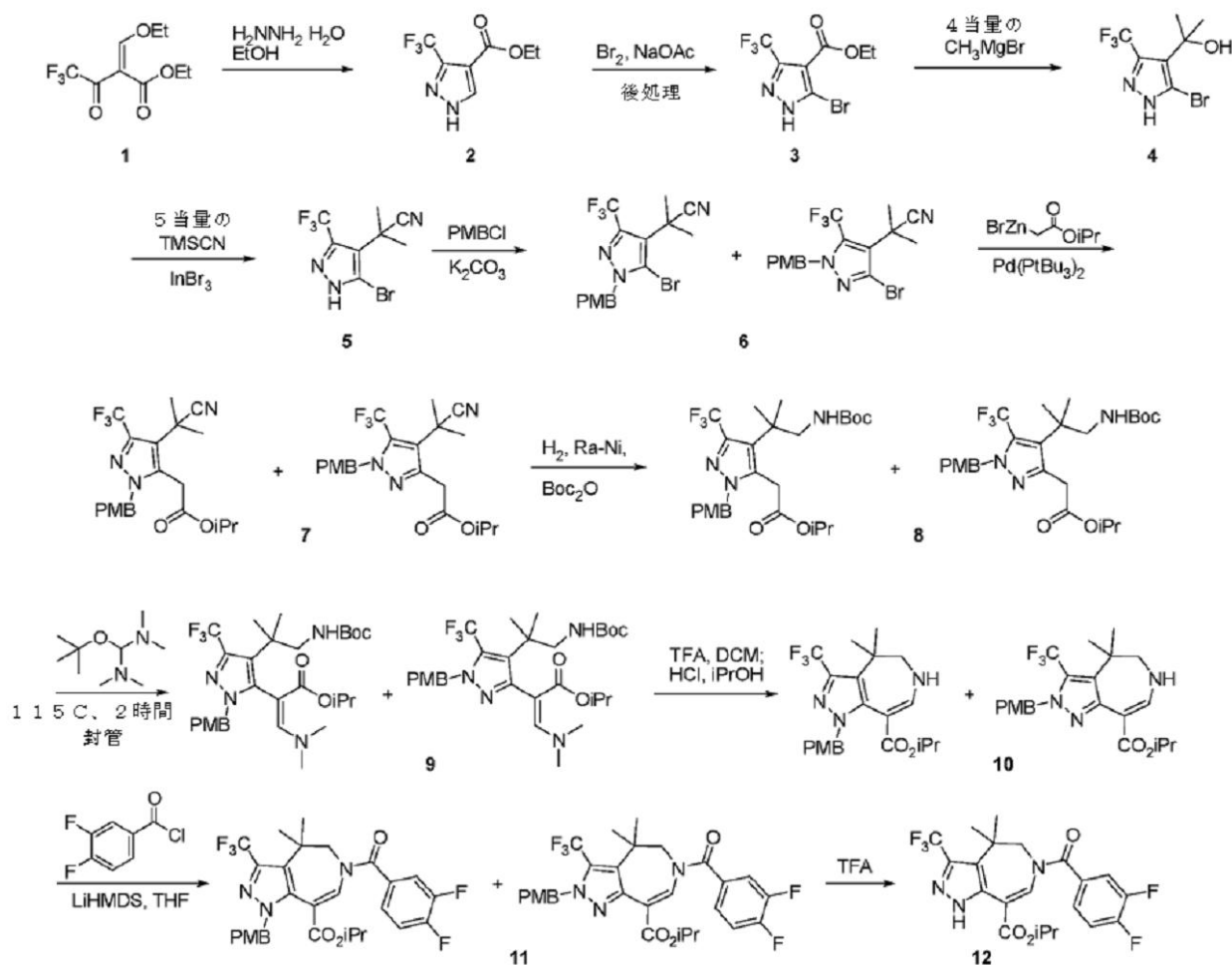
50

るようには意図されていない。これらの実施例と本明細書の全体におけるいずれの引用文献も、参照により、その文献が果たすあらゆる法的目的において、本明細書に援用される。本明細書に記載されている化合物の合成で用いる出発物質と試薬は、合成してもよく、または、供給業者（Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka及びFischer Scientificなどであるが、これらに限らない）から入手することもできる。

【0693】

実施例3：（E）－イソプロピル6－（3，4－ジフルオロベンゾイル）－4，4－ジメチル－3－（トリフルオロメチル）－1，4，5，6－テトラヒドロピラゾロ[3，4－d]アゼピン－8－カルボキシレート（PCT/US2015/062017も参照されたい）。式（I）、（III）及び（IIIa）の化合物の合成に概ね適用可能である。

【化419】



【0694】

工程1：化合物1（150g、0.62モル）をエタノール（1000mL）に溶解した溶液に、ヒドラジンハイドレート（34.4g、0.687モル、1.1当量）をエタノール（400mL）に溶解した溶液を0℃で加えた。その反応物を室温まで昇温させ、24時間攪拌した。その反応物を真空濃縮し、エチルアセテート（2000mL）に溶解し、5%クエン酸（2000mL）、飽和NaHCO₃（2000mL）及びブラインで洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、真空濃縮して、淡黄色固体の化合物2を得た（113g、88%）。

【0695】

工程2：化合物2（20.0g、96.1ミリモル）を酢酸（200mL）に溶解した溶液に、ナトリウムアセテート（23.6g、288.3ミリモル、3.0当量）を加え

た。その懸濁溶液に、 Br_2 (14.7 mL、288.3ミリモル、3.0当量)を滴下した。得られた混合物を室温で10分間攪拌してから、封管において、100℃で5時間加熱した。その溶媒と Br_2 を真空下で除去した。その残渣をエチルアセテート(600 mL)で希釈し、水(2×600 mL)、飽和 NaHCO_3 (600 mL)及びブラインで洗浄した。その有機相を MgSO_4 で乾燥し、真空濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{DCM}/\text{EA}=9/1$)によって精製して、象牙色固体3を得た(20 g×2 バッチ、51.4 g、188.3モル、98%)。

【0696】

工程3：化合物3(96.5 g、353.4ミリモル、1.0当量)を乾燥THF(1.2 L)に溶解した溶液を氷水浴で冷却した。 MeMgBr (471 mL、エーテル溶液において3 M、1.41モル、4.0当量)を滴下した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌してから、室温で一晩攪拌した。その反応物を0℃まで冷却してから、飽和 NH_4Cl 溶液(1.6 L)でクエンチした。その有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{DCM}/\text{EA}=9/1$)によって精製して、象牙色固体4を得た(69.1 g、253.2ミリモル、72%)。

【0697】

工程4：インジウム(III)ブロミド(6.5 g、18.3ミリモル、0.1当量)をジクロロメタン(500 mL)に懸濁した液に、トリメチルシリルシアニド(69 mL、549.4ミリモル、3.0当量)を加えた。この混合物に、ジクロロメタン(1500 mL)中の化合物4(50.0 g、183.1ミリモル、1.0当量)を室温で滴下した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。飽和 NaHCO_3 を加えて、その混合物をセライトパッドでろ過した。そのろ液を飽和 NaHCO_3 とジクロロメタンに分液し、水層をもう一度、エチルアセテートで抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{DCM}\sim\text{DCM}/\text{MeOH}=30/1$)によって精製して、褐色油5(50 g×2 バッチ、107.1 g)を得た。

【0698】

工程5：化合物5(56.3 g、199.7ミリモル、1.0当量)を CH_3CN (1600 mL)に溶解した溶液に、 K_2CO_3 (82.8 g、599.1ミリモル、3.0当量)と PMBCl (32.5 mL、239.6ミリモル、1.2当量)を加えた。混合物を2時間、加熱還流した。その反応物を室温まで冷却した。その無機固体をろ過によって除去し、母液を真空濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{Hex}/\text{EA}=9/1$)によって精製して、黄色油6を得た(56.3 g、50.8 g×2 バッチ、133.5 g、332.0ミリモル、91%)。

【0699】

工程6A：亜鉛末(4.1 g、31.0ミリモル、2.0当量)を乾燥エーテル(40 mL)に懸濁した液に、 HCl (2 Mエーテル溶液、2 mL、0.13当量)を滴下した。この懸濁液を加熱還流し、イソプロピルブロモアセテート(4 mL、31.0ミリモル、2.5当量)を滴下した。この溶液をその温度で4時間攪拌し、室温まで冷却した。

【0700】

工程6B：6(5.0 g、12.4ミリモル、1.0当量)を無水THF(100 mL)に溶解した溶液に、 $\text{Pd}(\text{P}(\text{tBu})_3)_2$ (5.1 g、9.94ミリモル、0.8当量)をアルゴン下に加えた。工程6Aから得た(2-イソプロポキシ-2-オキソエチル)亜鉛ブロミドの溶液を滴下した。得られた混合物をオイルバスで攪拌しながら、室温から75℃まで10分以内に加熱した。その反応混合物を75℃で2時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、飽和 NH_4Cl (200 mL)でクエンチした。その生成物をエチルアセテートで抽出した後、その粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{Hex}/\text{EA}=9/1\rightarrow\text{Hex}/\text{EA}=6/1$)によって精製して、象牙色油7を得た(2.4 g、5.7ミリモル、46%)。

【0701】

工程7：化合物7（7.8g、18.42ミリモル、1.0当量）をTHF（80mL）とiPrOH（160mL）に溶解した溶液に、水（40mL）中のBoc無水物（8.04g、36.84ミリモル、2.0当量）とRaNiスラリーを加えた。得られた混合物をH₂、40psiで4時間水素化した。触媒を慎重にろ過によって除去した。そのろ液を真空濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、HX/EA=5/1）によって精製して、粘性油8を得た（6.9g、71%）。

【0702】

工程8：化合物8（6.9g、13.08ミリモル）をブレデレック試薬（55mL）に溶解した。この溶液を窒素置換してから、封管において、115℃で3時間加熱した。その混合物をCH₂Cl₂（500mL）で希釈した。その有機相を水とブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗混合物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、Hx/EA=2/1）によって精製して、粘性油9を得た（6.8g、89%）。

【0703】

工程9A：化合物9（6.8g、11.67ミリモル）を乾燥CH₂Cl₂（50mL）に溶解した溶液に、TFA（30mL）を加えた。この溶液を室温で15分間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。その残渣をCH₂Cl₂（500mL）で希釈し、飽和NaHCO₃とブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、遊離アミン中間体を得た。

【0704】

工程9B：工程9Aから得た中間体をiPrOH（100mL）に溶解した溶液に、水（3.4mL）中の濃塩酸を加えた。得られた混合物を封管において、100℃で18時間加熱した。溶媒を真空下で除去した。その残渣をCH₂Cl₂（500mL）に溶解し、飽和NaHCO₃とブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、Hx/EA=2/1）によって精製して、固体10を得た（3.7g、72%）。

【0705】

工程10：10（2g、4.57ミリモル）を乾燥THF（50mL）に溶解した溶液に、LiHMDS（ヘキサン中に1M、6.85mL、1.5当量）を0℃で滴下した。続いて、3,4-ジフルオロベンゾイルクロリド（1.15mL、2.0当量）を滴下した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を飽和NH₄Clでクエンチし、エチルアセテートで抽出した。その有機溶液をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、Hx/EA=5/1）によって精製して、固体11を得た（2g、75%）。

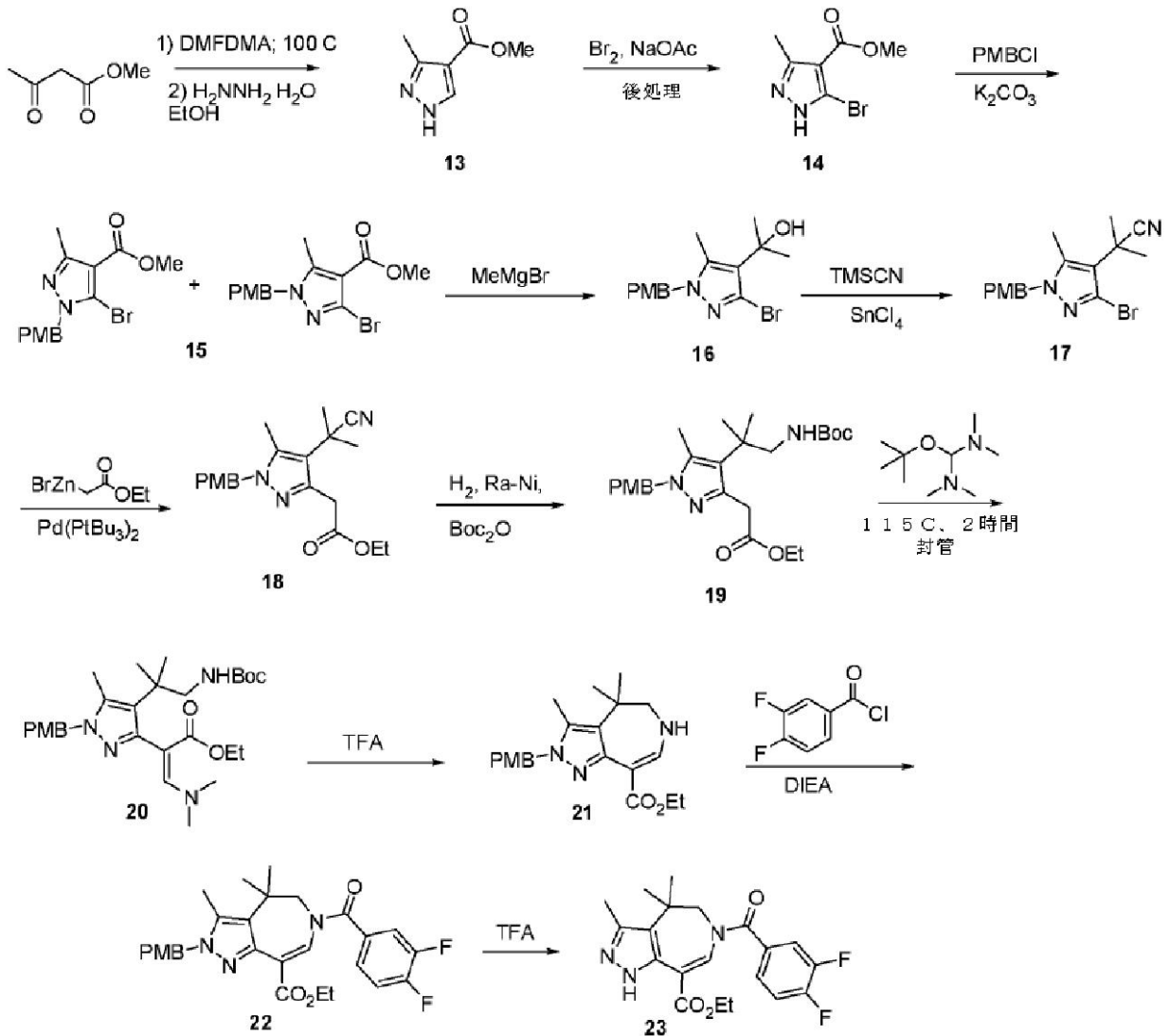
【0706】

工程11：化合物11（2g、3.46ミリモル）をTFA（20mL）に溶解した溶液を封管において90℃で10分間加熱した。TFAを真空下で除去し、その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、DCM/Hx/EA=10/20/0.5）によって精製して、表題化合物12を得た（1.3g、82%）。LCMS m/z： 444.1 [M + H]⁺

【0707】

実施例4：（E）-エチル6-（3,4-ジフルオロベンゾイル）-3,4,4-トリメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[3,4-d]アゼピン-8-カルボキシレート（23）の合成（PCT/US2015/062017も参照されたい）。式（I）、（III）及び（IIIa）の化合物の合成に概ね適用可能である。

【化 4 2 0】



10

20

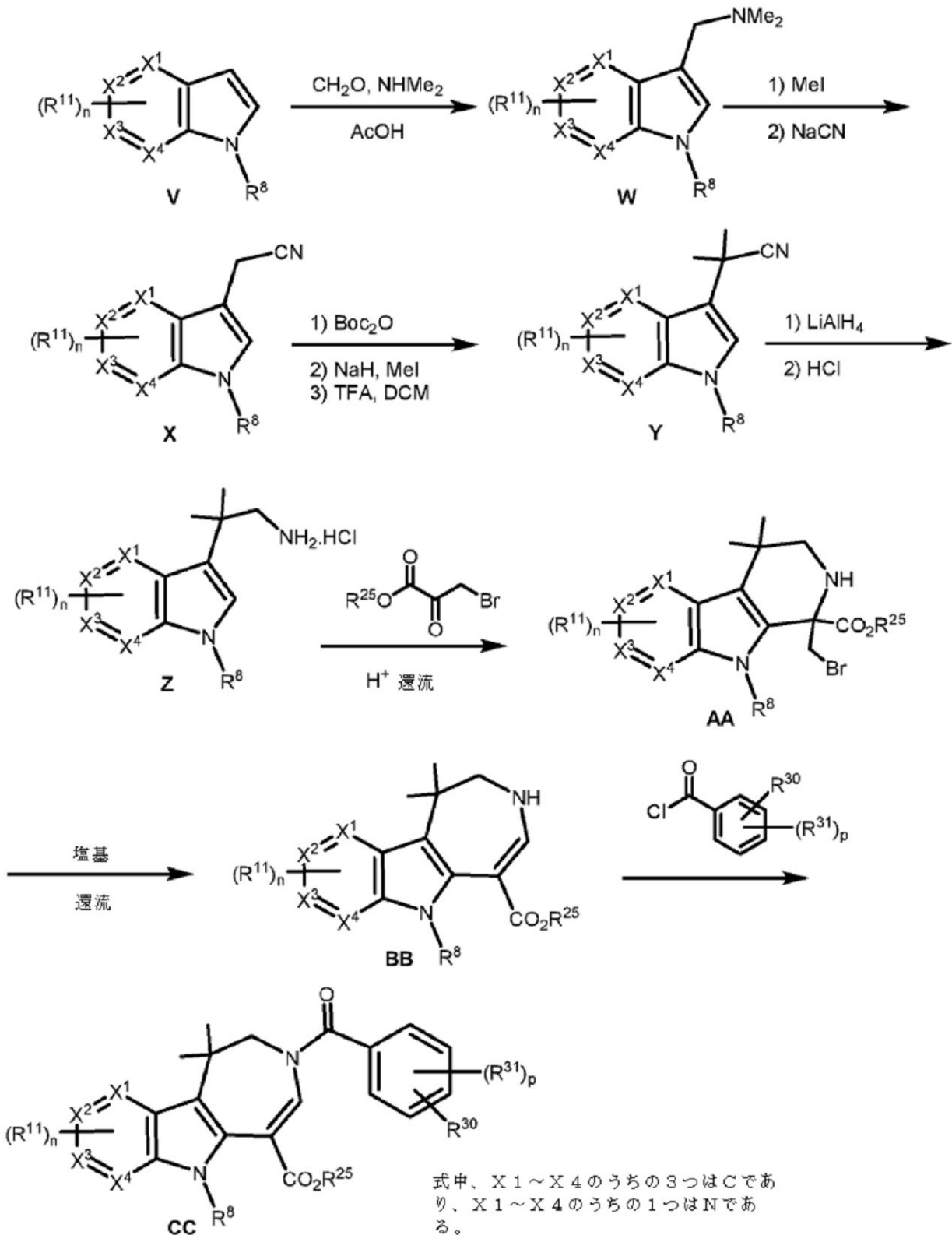
30

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、下記のスキームに概説されているようにして調製する。

【0708】

スキーム 3 (式 (VII)、(VIIa) ~ (VIIj)、(VIII)、(VIIIa) ~ (VIIIj) の化合物に適用可能。WO2016/103037として公開された PCT/IB2015/002549 (参照により、その全体が本明細書に援用される) も参照されたい。)

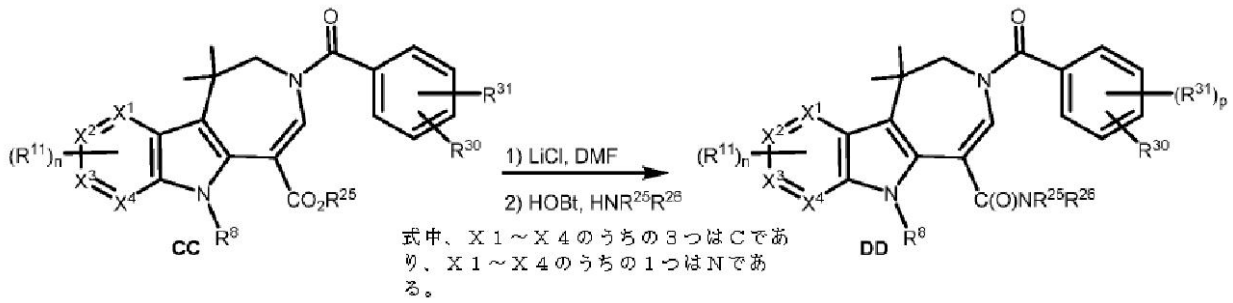
【化 4 2 1】



【0709】

スキーム 4 (式 (VII)、(VIIa) ~ (VIIj)、(VIII)、(VIIIa) ~ (VIIIj) の化合物に適用可能。WO 2016/103037 として公開された PCT/IB2015/002549 (参照により、その全体が本明細書に援用される) も参照されたい。)

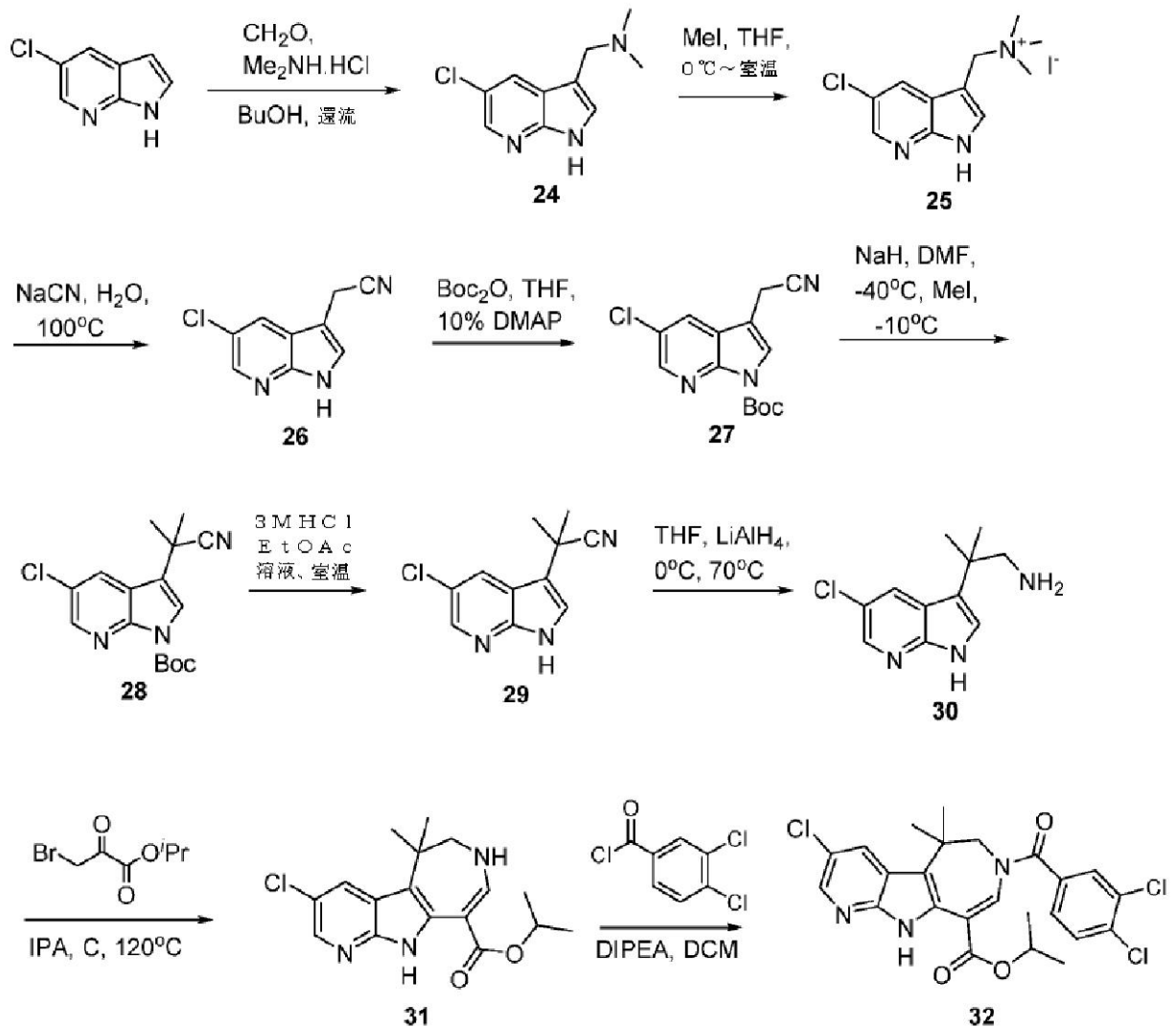
【化 4 2 2】



【 0 7 1 0】

実施例 5：プロパン-2-イル 4-クロロ-12-(3,4-ジクロロベンゾイル)-14,14-ジメチル-6,8,12-トリアザトリシクロ[7.5.0.02,7]テトラデカ-1(9),2,4,6,10-ペンタエン-10-カルボキシレート(31)の合成。WO 2016/103037として公開されたPCT/IB2015/002549(参照により、その全体が本明細書に援用される)も参照されたい。

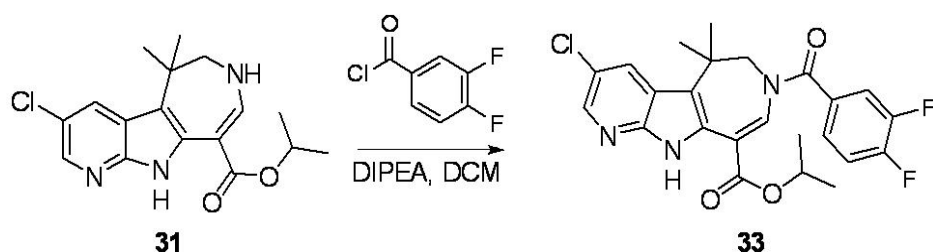
【化 4 2 3】



【 0 7 1 1】

実施例 6：プロパン-2-イル 4-クロロ-12-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-14,14-ジメチル-6,8,12-トリアザトリシクロ[7.5.0.02,7]テトラデカ-1(9),2,4,6,10-ペンタエン-10-カルボキシレート(33)の合成

【化 4 2 4】

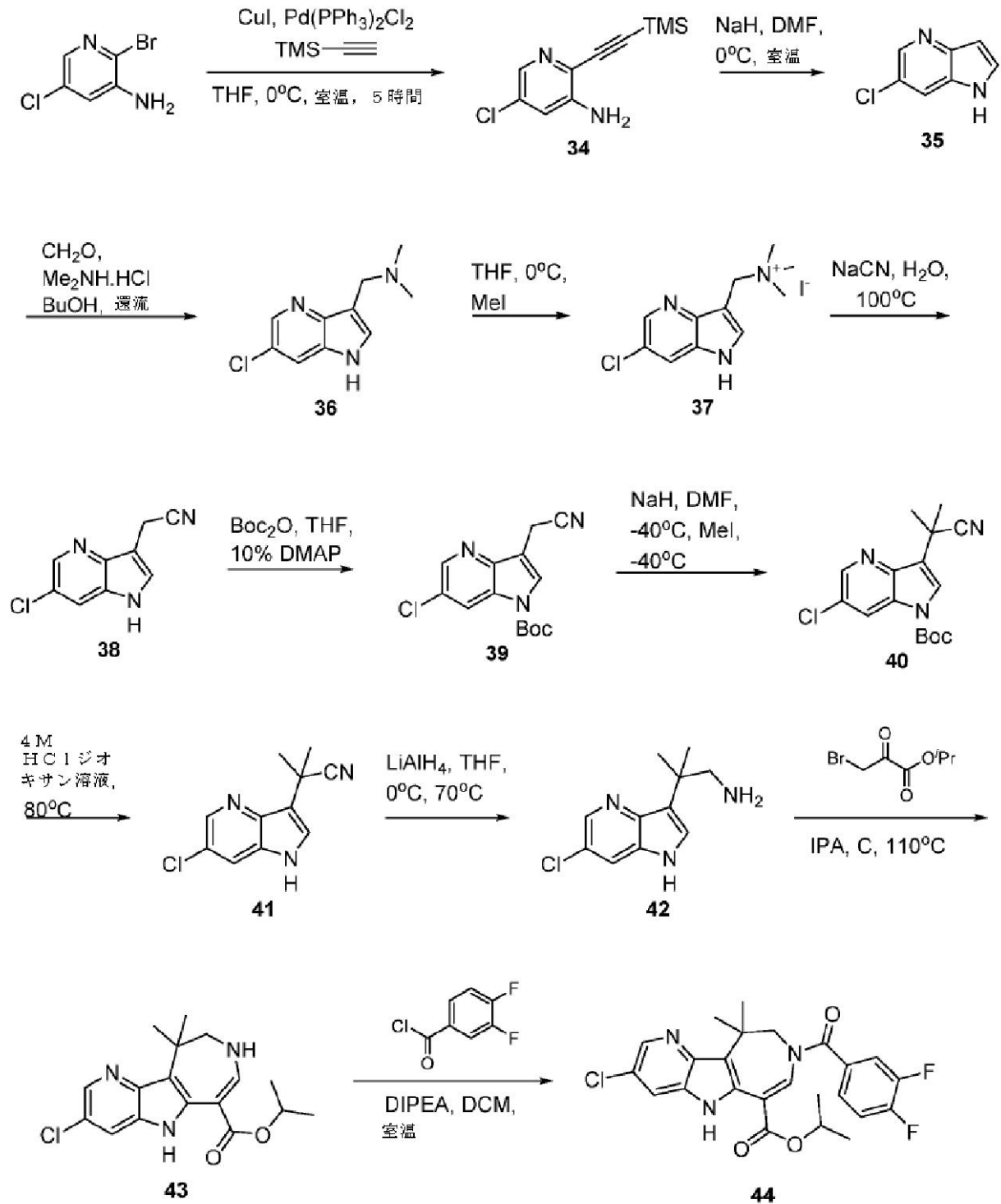


化合物 31 (52 mg、0.15 ミリモル) と DIPEA (0.13 mL、0.75 ミリモル) をジクロロメタン (4 mL) に攪拌溶解した溶液に、DCM (1 mL) 中の 3, 4-ジフルオロベンゾイルクロリド (0.09 mL、0.75 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で 10 分間攪拌してから、DCM で希釈した。その混合物を NaHCO₃ 水溶液とブラインで洗浄した。その有機物を無水ナトリウムサルフェートで乾燥し、真空濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/E A、20/1 ~ 10/1) によって精製して、表題化合物を得た (33 mg、43%)。LC-MS: 474.30 (M+H), C₂₄H₂₂ClF₂N₃O₃. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.10 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.06 (br, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 6H).

【0712】

実施例 7: プロパン-2-イル 5-クロロ-12-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-14, 14-ジメチル-3, 8, 12-トリアザトリシクロ [7.5.0.02, 7] テトラデカー-1 (9), 2, 4, 6, 10-ペンタエン-10-カルボキシレート (44) の合成。WO 2016/103037 として公開された PCT/IB 2015/002549 (参照により、その全体が本明細書に援用される) も参照されたい。

【化 4 2 5】



3-クロロ-8-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-N-イソプロピル-10,10-ジメチル-5,8,9,10-テトラヒドロピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]アゼピン-6-カルボキサミド(85)の合成。式(VII)、(VII d)、(VIII)及び(VIII d)の化合物に適用可能な一般的な手順。

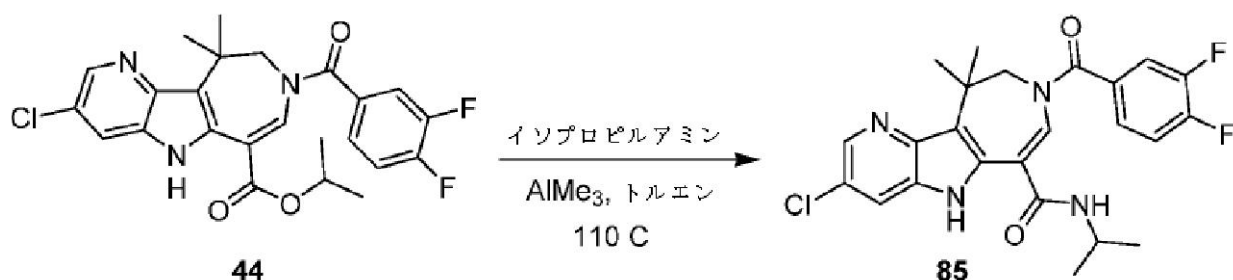
10

20

30

40

【化 4 2 6】



【0 7 1 3】

10

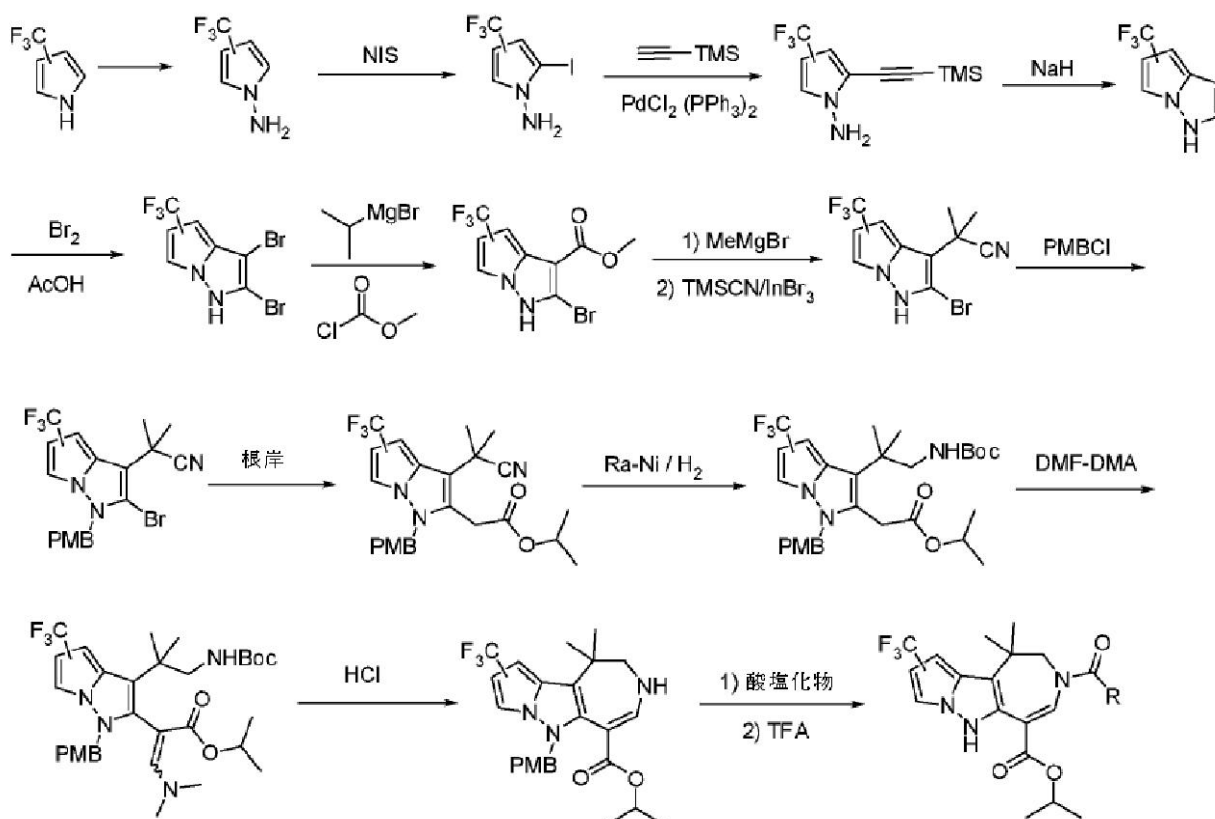
イソプロピルアミン (70 mg、1.10 モル) をトルエンに溶解した溶液に、トリメチルアルミニウム [0.4 mL (2 M トルエン溶液)、0.90 モル] を 0 °C で加えた。15 分後、化合物 44 (110 mg、0.23 モル) を加え、反応混合物を封管において、110 °C で 16 時間加熱した。その反応物を氷水でクエンチし、エチルアセテートで抽出した。合わせたエチルアセテート層を水とブラインで洗浄し、ナトリウムサルフェートで乾燥し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルで、ヘキサン中の 30 % エチルアセテートを用いて精製して、黄色固体として化合物 85 を得た (40 mg、51 %)。LC-MS: 473.1.

【0 7 1 4】

20

スキーム 5 は概して、式 (X I) の化合物に適用可能である。

【化 4 2 7】



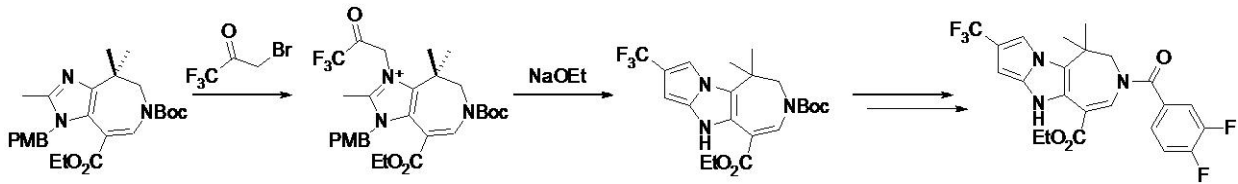
30

40

【0 7 1 5】

スキーム 6 は概して、式 (X I I) の化合物に適用可能である。

【化 4 2 8】



【 0 7 1 6 】

実施例 8：非アルコール性脂肪肝炎（NASH）と、進行した線維症である対象において、FXRモジュレーターとDPP-IVインヒビターを組み合わせたものの安全性を評価するための第1相試験

この試験の主な目的は、FXRモジュレーターとDPP-IVインヒビターを組み合わせたものについて、生検によって実証されたNASHに、進行した肝線維症を伴う対象に経口投与したときの安全性、忍容性及び用量制限毒性（DLT）を特徴付けることである。

- ・複数回用量のFXRモジュレーター及びDPP-IVインヒビターの安全性と忍容性
- ・複数回用量の、FXRモジュレーターとDPP-IVインヒビターを組み合わせたものが、インスリン抵抗性とグルコースホメオスタシスに及ぼす作用
- ・FXRモジュレーターとDPP-IVインヒビターを組み合わせたものが、肝細胞機能に及ぼす作用（肝臓酵素と、肝機能、代謝機能及び炎症の生化学的マーカーの評価によって測定）

【 0 7 1 7 】

患者：適格な対象は、18歳～75歳の男女となる。

【 0 7 1 8 】

基準：

組み入れ基準：

- ・試験に関連するいずれかの手順（スクリーニング評価と検査を含む）の前に、国内規制（例えば、米国の現場では、Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] Authorization）に従って、Institutional Review Board（IRB）から承認を得た、書面によるインフォームド Consent とプライバシーに関する書類を対象または法的権限のある代理人から得る必要がある。

- ・対象は、同意時点において、18歳以上、76歳未満である。
- ・対象は、進行した（Bruntステージ3）肝線維症を伴うNASHの確定診断を示すスクリーニングから12カ月以内に、経皮的肝生検を受けた者である。

除外基準：

- ・対象は、妊婦または授乳婦である。
- ・現在のアルコール消費量がかなりの量であるか、またはスクリーニングの1年前以降のいずれかの時点で、アルコール消費量が、3カ月を超える期間継続して、かなりの量であった履歴がある対象。かなりのアルコール消費量は平均で、女性では1日当たり20グラム超、男性では1日当たり30グラム超と定める（米国における標準的な飲酒量は、アルコール14グラムと考えられている）。
- ・対象は、地元の治験医の判断によって、アルコール消費量を確実に定量できない。
- ・対象は、スクリーニングの前年に、2週間超にわたって、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）と歴史的に関連付けられている薬物（アミオダロン、メトトレキサート、全身性グルココルチコイド、テトラサイクリン、タモキシフェン、エストロゲン（ホルモン補充で使われる量よりも多い用量）、同化ステロイド、バルプロ酸及びその他の既知の肝臓毒）を使用する。
- ・対象は、即効性オピオイド（アルフェンタニル及びフェンタニル）、免疫抑制薬（シクロスポリン、シロリムス及びタクロリムス）、いくつかの心臓脈管剤（エルゴタミン、キニジン及びジヒドロエルゴタミン）、ならびに所定の向精神薬（ピモジド）のように、

10

20

30

40

50

CYP3A4によって代謝される、治療域の狭い薬物を使用する必要がある。

・対象は、肥満外科手術（例えば、胃形成術、ルーワイ胃バイパス術）を以前に受けたか、または（試験期間中に）受ける予定がある。

・対象は、不明熱の診断と、中心静脈カテーテル敗血症の可能性のエビデンスを含め、同時感染している（対象は、治療開始時に、無熱でなければならない）。

・スクリーニング時に血小板数が100,000個/mm³未満である対象。

・肝代償不全の臨床エビデンスのある対象（スクリーニング時に下記の異常のうちのいずれかの存在によって定義）

・血清中アルブミンが3.5グラム/デシリットル（g/dL）未満である。

・INRが1.1超である。

・直接ビリルビンが1.3ミリグラム/デシリットル（mg/dL）超である。

・対象は、食道静脈瘤の出血、腹水または肝性脳症の履歴がある。

・対象は、C型肝炎の履歴がある。スクリーニングでC型肝炎抗体を有することが分かった患者は、PCRでHCV RNA陰性であっても、この試験から除外する。

・対象は、下記の他の形態の慢性肝疾患であるエビデンスがある。

・B型肝炎（B型肝炎表面抗原の存在によって定義）

・自己免疫性肝疾患の継続のエビデンス（適合可能な肝組織診断によって定義）

・原発性胆汁性肝硬変（（i）主にアルカリホスファターゼの増加に基づく、胆汁うっ滞の生化学的エビデンス、（ii）抗ミトコンドリア抗体の存在、（iii）非化膿性破壊性胆管炎と、小葉間胆管の破壊の組織学的エビデンスという基準のうちの少なくとも2つの存在によって定義）

・原発性硬化性胆管炎

・ウィルソン病（通常かつ適合可能な肝組織診断の制限値を下回るセルロプラスミンによって定義）

・α1-アンチトリプシン欠乏症（肝組織診断における診断上の特徴によって定義）（正常値未満のα1-アンチトリプシンレベルによって確認、治験医の裁量で除外）。

・ヘモクロマトーシスまたは鉄過剰の履歴（肝生検において、3+または4+の染色鉄の存在によって定義）

・薬剤性肝疾患（典型的な暴露と履歴に基づき定義）

・既知の胆管閉塞

・肝癌の疑いがあるか、または肝癌であることが分かっている。

・NASH以外のいずれかの他のタイプの肝疾患

・スクリーニング時に、血清中ALTが300単位/リットル（U/L）超である対象

・スクリーニング時に、血清中クレアチニンが1.5mg/dL以上である対象

・無作為化の30日前に始まる期間中に、NASH、肝疾患または肥満を改善または治療すると考えられているいずれかの処方薬、市販薬または漢方薬を使用した対象。ビタミンEまたはω-3脂肪酸を使用している対象は、その使用を継続してよい。

・対象は、0日目の8週間前以降に大手術を受けたか、顕著な外傷があるか、または試験中に、大手術の必要性が見込まれる。

・胆汁分流の履歴のある対象

・ヒト免疫不全ウイルス感染について陽性であることが分かっている対象

・活動性の重大な内科的疾患があり、予測余命が5年未満の可能性が高い対象

・スクリーニングの前年に、吸入薬または注射薬を含む活性物質を乱用していた対象

・0日目の12カ月前以降に、臨床的に有意なコントロール不良心血管疾患（例えば、コントロール不良高血圧、心筋梗塞、不安定狭心症）、New York Heart Association Grade II以上のうっ血性心不全、投薬が必要な重症の心臓不整脈またはGrade II以上の末梢血管疾患である対象

・対象は、無作為化の30日前以降に、治験薬（IND）の試験に参加したことがある。

・対象は、治験に参加するには高リスクであると考えられる臨床的に有意な病状または

10

20

30

40

50

精神状態である。

- ・対象は、研究者の意見で、コンプライアンスに抵触したり、または試験の完了を妨げたりするとみられるいずれかのその他の状態である。

- ・対象は以前、GR MD02に暴露されたことがある。

- ・試験薬物またはその賦形剤のいずれかに対するアレルギーが分かっている対象

- ・少なくとも5年間のフォローアップで再発が見られない悪性疾患（皮膚基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌、ならびに子宮頸部上皮内癌以外）の対象

- ・対象は、スクリーニング検査で、胸部X線に、急性または慢性肺疾患を示す異常が見られる。

【0719】

10

試験設計：

- ・割り付け：無作為

- ・評価項目分類：安全性／有効性試験

- ・介入モデル：並行群割り付け

- ・遮蔽化：二重盲検（対象、研究者）

- ・主目的：治療

【0720】

主要転帰尺度：

- ・この試験の主な目的は、FXRモジュレーターとDPP-IVインヒビターを組み合わせたものについて、生検によって実証されたNASHに、進行した肝線維症を伴う対象に投与したときの安全性（忍容性及び用量制限毒性（DLT）を含む）を特徴付けることである。具体的には、この尺度は、DLTを示す有害事象を治療下で発現した対象の人数によって評価することになる。

20

【0721】

二次転帰尺度：

- ・第2の目的は、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（AST）、AST：ALTの比、アルカリホスファターゼ及びγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）の変化と、AST／血小板比率インデックスの変化を評価することである。〔タイムフレーム：ベースライン、7週目（試験終了時）〕〔安全性の問題として特定：いいえ〕

30

- ・この試験の第2の目的は、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（AST）、AST：ALTの比、アルカリホスファターゼ及びγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）レベルの変化と、AST／血小板比率インデックスの変化を評価することである。

- ・この試験の第2の目的は、血清中の探索的な薬力学的バイオマーカーの変化を評価することである。〔タイムフレーム：ベースライン、7週目（試験終了時）〕〔安全性の問題として特定：いいえ〕

- ・この試験の第2の目的は、血清中の探索的な薬力学的バイオマーカー（ガレクチン-3マーカー、炎症マーカー、細胞死マーカー及び線維症マーカーを含む）のレベルを評価することである。

40

- ・肝細胞機能（肝臓酵素と、肝機能及び代謝機能の生化学的マーカーの評価によって測定）

【表 1】

アーム	割り付けた介入
実薬対照群：コホート 1 患者は、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはプラセボの投与を受ける。	薬物：化合物 1、化合物 2 または化合物 3 薬物：プラセボ
実薬対照群：コホート 2 患者は、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはプラセボの投与を受ける。	薬物：化合物 1、化合物 2 または化合物 3 薬物：プラセボ
実薬対照群：コホート 3 患者は、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはプラセボの投与を受ける。	薬物：化合物 1、化合物 2 または化合物 3 薬物：プラセボ

10

【0722】

この試験は、生検によって実証された N A S H に、進行した線維症を伴う対象において、F X R モジュレーターと D P P - I V インヒビターを組み合わせたものの安全性、忍容性及び用量制限毒性（D L T）を順次形式で評価するための用量設定試験である。

【0723】

本明細書に記載されている実施例と実施形態は、例示するためのものに過ぎず、いくつかの実施形態では、添付の請求項の開示内容と範囲内に、様々な修正と変更を含めてよい。

20

【0724】

実施例 9：非アルコール性脂肪肝炎（N A S H）と、進行した線維症である対象において、F X R モジュレーターと S G L T 2 インヒビターを組み合わせたものの安全性を評価するための第 1 相試験

この試験の主な目的は、F X R モジュレーターと S G L 2 インヒビターを組み合わせたものについて、生検によって実証された N A S H に、進行した肝線維症を伴う対象に経口投与したときの安全性、忍容性及び用量制限毒性（D L T）を特徴付けることである。

- ・複数回用量の F X R モジュレーターと S G L T 2 インヒビターの安全性と忍容性
- ・複数回用量の、F X R モジュレーターと S G L T 2 インヒビターを組み合わせたものが、インスリン抵抗性とグルコースホメオスタシスに及ぼす作用
- ・F X R モジュレーターと S G L T 2 インヒビターを組み合わせたものが、肝細胞機能に及ぼす作用（肝臓酵素と、肝機能、代謝機能及び炎症の生化学的マーカーの評価によって測定）

30

【0725】

患者：適格な対象は、18 歳～75 歳の男女となる。

【0726】

基準：

組み入れ基準：

- ・試験に関連するいずれかの手順（スクリーニング評価と検査を含む）の前に、国内規制（例えば、米国の現場では、Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] Authorization）に従って、Institutional Review Board (IRB) から承認を得た、書面によるインフォームド Consent とプライバシーに関する書類を対象または法的権限のある代理人から得る必要がある。

40

- ・対象は、同意時点において、18 歳以上、76 歳未満である。
- ・対象は、進行した（Brunt ステージ 3）肝線維症を伴う N A S H の確定診断を示すスクリーニングから 12 カ月以内に、経皮的肝生検を受けた者である。

除外基準：

- ・対象は、妊婦または授乳婦である。

50

・現在のアルコール消費量がかなりの量であるか、またはスクリーニングの1年前以降のいずれかの時点で、アルコール消費量が、3カ月を超える期間継続して、かなりの量であった履歴がある対象。かなりのアルコール消費量は平均で、女性では1日当たり20グラム超、男性では1日当たり30グラム超と定める（米国における標準的な飲酒量は、アルコール14グラムと考えられている）。

・対象は、地元の治験医の判断によって、アルコール消費量を確実に定量できない。

・対象は、スクリーニングの前年に2週間超にわたって、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）と歴史的に関連付けられている薬物を（アミオダロン、メトトレキサート、全身性グルココルチコイド、テトラサイクリン、タモキシフェン、エストロゲン（ホルモン補充で使われる量よりも多い用量）、同化ステロイド、バルプロ酸及びその他の既知の肝臓毒）使用する。

10

・対象は、即効性オピオイド（アルフェentanil及びフェンタニル）、免疫抑制薬（シクロスポリン、シロリムス及びタクロリムス）、いくつかの心臓脈管剤（エルゴタミン、キニジン及びジヒドロエルゴタミン）、ならびに所定の向精神薬（ピモジド）のように、CYP3A4によって代謝される、治療域の狭い薬物を使用する必要がある。

・対象は、肥満外科手術（例えば、胃形成術、ルーワイ胃バイパス術）を以前に受けたか、または（試験期間中に）受ける予定がある。

・対象は、不明熱の診断と、中心静脈カテーテル敗血症の可能性のエビデンスを含め、同時感染している（対象は、治療開始時に、無熱でなければならない）。

・スクリーニング時に血小板数が100,000個/mm³未満である対象。

20

・肝代償不全の臨床エビデンスのある対象（スクリーニング時に下記の異常のうちのいずれかの存在によって定義）

・血清中アルブミンが3.5グラム/デシリットル（g/dL）未満である。

・INRが1.1超である。

・直接ビリルビンが1.3ミリグラム/デシリットル（mg/dL）超である。

・対象は、食道静脈瘤の出血、腹水または肝性脳症の履歴がある。

・対象は、C型肝炎の履歴がある。スクリーニングでC型肝炎抗体を有することが分かった患者は、PCRでHCV RNA陰性であっても、この試験から除外する。

・対象は、下記の他の形態の慢性肝疾患であるエビデンスがある。

・B型肝炎（B型肝炎表面抗原の存在によって定義）

30

・自己免疫性肝疾患の継続のエビデンス（適合可能な肝組織診断によって定義）

・原発性胆汁性肝硬変（（i）主にアルカリホスファターゼの増加に基づく、胆汁うっ滞の生化学的エビデンス、（ii）抗ミトコンドリア抗体の存在、（iii）非化膿性破壊性胆管炎と、小葉間胆管の破壊の組織学的エビデンスという基準のうちの少なくとも2つの存在によって定義）

・原発性硬化性胆管炎

・ウィルソン病（通常かつ適合可能な肝組織診断の制限値を下回るセルロプラスミンによって定義）

・α1-アンチトリプシン欠乏症（肝組織診断における診断上の特徴によって定義）（正常値未満のα1-アンチトリプシンレベルによって確認、治験医の裁量で除外）。

40

・ヘモクロマトーシスまたは鉄過剰の履歴（肝生検において、3+または4+の染色鉄の存在によって定義）

・薬剤性肝疾患（典型的な暴露と履歴に基づき定義）

・既知の胆管閉塞

・肝癌の疑いがあるか、または肝癌であることが分かっている。

・NASH以外のいずれかの他のタイプの肝疾患

・スクリーニング時に、血清中ALTが300単位/リットル（U/L）超である対象

・スクリーニング時に、血清中クレアチニンが1.5mg/dL以上である対象

・無作為化の30日前に始まる期間中に、NASH、肝疾患または肥満を改善または治療すると考えられているいずれかの処方薬、市販薬または漢方薬を使用した対象。ビタミ

50

ンEまたはω-3脂肪酸を使用している対象は、その使用を継続してよい。

・対象は、0日目の8週間前以降に大手術を受けたか、顕著な外傷があるか、または試験中に、大手術の必要性が見込まれる。

・胆汁分流の履歴のある対象

・ヒト免疫不全ウイルス感染について陽性であることが分かっている対象

・活動性の重大な内科的疾患があり、予測余命が5年未満の可能性が高い対象

・スクリーニングの前年に、吸入薬または注射薬を含む活性物質を乱用していた対象

・0日目の12カ月前以降に、臨床的に有意なコントロール不良心血管疾患（例えば、コントロール不良高血圧、心筋梗塞、不安定狭心症）、New York Heart Association Grade II以上のうっ血性心不全、投薬が必要な重症の心臓不整脈またはGrade II以上の末梢血管疾患である対象

・対象は、無作為化の30日前以降に、治験薬（IND）の試験に参加したことがある。

・対象は、治験に参加するには高リスクであると考えられる臨床的に有意な病状または精神状態である。

・対象は、研究者の意見で、コンプライアンスに抵触したり、または試験の完了を妨げたりするとみられるいずれかのその他の状態である。

・対象は以前、GRMD02に暴露されたことがある。

・試験薬物またはその賦形剤のいずれかに対するアレルギーが分かっている対象

・少なくとも5年間のフォローアップで再発が見られない悪性疾患（皮膚基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌、ならびに子宮頸部上皮内癌以外）の対象

・対象は、スクリーニング検査で、胸部X線に、急性または慢性肺疾患を示す異常が見られる。

【0727】

試験設計：

・割り付け：無作為

・評価項目分類：安全性／有効性試験

・介入モデル：並行群割り付け

・遮蔽化：二重盲検（対象、研究者）

・主目的：治療

【0728】

主要転帰尺度：

・この試験の主な目的は、FXRモジュレーターとSGLT2インヒビターを組み合わせたものについて、生検によって実証されたNASHに、進行した肝線維症を伴う対象に投与したときの安全性（忍容性及び用量制限毒性（DLT）を含む）を特徴付けることである。具体的には、この尺度は、DLTを示す有害事象を治療下で発現した対象の人数によって評価することになる。

【0729】

二次転帰尺度：

・第2の目的は、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（AST）、AST：ALTの比、アルカリホスファターゼ及びγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）の変化と、AST／血小板比率インデックスの変化を評価することである。〔タイムフレーム：ベースライン、7週目（試験終了時）〕〔安全性の問題として特定：いいえ〕

・この試験の第2の目的は、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（AST）、AST：ALTの比、アルカリホスファターゼ及びγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）レベルの変化と、AST／血小板比率インデックスの変化を評価することである。

・この試験の第2の目的は、血清中の探索的な薬力学的バイオマーカーの変化を評価することである。〔タイムフレーム：ベースライン、7週目（試験終了時）〕〔安全性の問

10

20

30

40

50

題として特定：いいえ]

- ・この試験の第2の目的は、血清中の探索的な薬力学的バイオマーカー（ガレクチン-3マーカー、炎症マーカー、細胞死マーカー及び線維症マーカーを含む）のレベルを評価することである。

- ・肝細胞機能（肝臓酵素と、肝機能及び代謝機能の生化学的マーカーの評価によって測定）

【0730】

この試験は、生検によって実証されたNASHに、進行した線維症を伴う対象において、FXRモジュレーターとSGLT2インヒビターを組み合わせたものの安全性、忍容性及び用量制限毒性（DLT）を順次形式で評価するための用量設定試験である。

10

【0731】

実施例10：非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に、進行した線維症を伴う対象において、FXRモジュレーターとASK1インヒビターを組み合わせたものの安全性を評価するための第1相試験

この試験の主な目的は、FXRモジュレーターとASK1インヒビターを組み合わせたものについて、生検によって実証されたNASHに、進行した肝線維症を伴う対象に経口投与したときの安全性、忍容性及び用量制限毒性（DLT）を特徴付けることである。

- ・複数回用量のFXRモジュレーターとASK1インヒビターの安全性と忍容性
- ・複数回用量の、FXRモジュレーターとASK1インヒビターを組み合わせたものが、インスリン抵抗性とグルコースホメオスタシスに及ぼす作用
- ・FXRモジュレーターとASK1インヒビターを組み合わせたものが、肝細胞機能に及ぼす作用（肝臓酵素と、肝機能、代謝機能及び炎症の生化学的マーカーの評価によって測定）

20

【0732】

患者：適格な対象は、18歳～75歳の男女となる。

【0733】

基準：

組み入れ基準：

- ・試験に関連するいずれかの手順（スクリーニング評価と検査を含む）の前に、国内規制（例えば、米国の現場では、Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] Authorization）に従って、Institutional Review Board（IRB）から承認を得た、書面によるインフォームド Consent とプライバシーに関する書類を対象または法的権限のある代理人から得る必要がある。

30

- ・対象は、同意時点において、18歳以上、76歳未満である。

- ・対象は、進行した（Bruntステージ3）肝線維症を伴うNASHの確定診断を示すスクリーニングから12カ月以内に、経皮的肝生検を受けた者である。

除外基準：

- ・対象は、妊婦または授乳婦である。

- ・現在のアルコール消費量がかなりの量であるか、またはスクリーニングの1年前以降のいずれかの時点で、アルコール消費量が、3カ月を超える期間継続して、かなりの量であったことがある対象。かなりのアルコール消費量は平均で、女性では1日当たり20グラム超、男性では1日当たり30グラム超と定める（米国における標準的な飲酒量は、アルコール14グラムと考えられている）。

40

- ・対象は、地元の治験医の判断によって、アルコール消費量を確実に定量できない。

- ・対象は、スクリーニングの前年に2週間超にわたって、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）と歴史的に関連付けられている薬物（アミオダロン、メトトレキサート、全身性グルココルチコイド、テトラサイクリン、タモキシフェン、エストロゲン（ホルモン補充で使われる量よりも多い用量）、同化ステロイド、バルプロ酸及びその他の既知の肝臓毒）を使用する。

50

・対象は、即効性オピオイド（アルフェンタニル及びフェンタニル）、免疫抑制薬（シクロスポリン、シロリムス及びタクロリムス）、いくつかの心臓脈管剤（エルゴタミン、キニジン及びジヒドロエルゴタミン）、ならびに所定の向精神薬（ピモジド）のように、CYP3A4によって代謝される、治療域の狭い薬物を使用する必要がある。

・対象は、肥満外科手術（例えば、胃形成術、ルーワイ胃バイパス術）を以前に受けたか、または（試験期間中に）受ける予定がある。

・対象は、不明熱の診断と、中心静脈カテーテル敗血症の可能性のエビデンスを含め、同時感染している（対象は、治療開始時に、無熱でなければならない）。

・スクリーニング時に血小板数が100,000個/mm³未満である対象。

・肝代償不全の臨床エビデンスのある対象（スクリーニング時に下記の異常のうちのいずれかの存在によって定義）

・血清中アルブミンが3.5グラム/デシリットル（g/dL）未満である。

・INRが1.1超である。

・直接ビリルビンが1.3ミリグラム/デシリットル（mg/dL）超である。

・対象は、食道静脈瘤の出血、腹水または肝性脳症の履歴がある。

・対象は、C型肝炎の履歴がある。スクリーニングでC型肝炎抗体を有することが分かった患者は、PCRでHCV RNA陰性であっても、この試験から除外する。

・対象は、下記の他の形態の慢性肝疾患であるエビデンスがある。

・B型肝炎（B型肝炎表面抗原の存在によって定義）

・自己免疫性肝疾患の継続のエビデンス（適合可能な肝組織診断によって定義）

・原発性胆汁性肝硬変（（i）主にアルカリホスファターゼの増加に基づく、胆汁うっ滞の生化学的エビデンス、（ii）抗ミトコンドリア抗体の存在、（iii）非化膿性破壊性胆管炎と、小葉間胆管の破壊の組織学的エビデンスという基準のうちの少なくとも2つの存在によって定義）

・原発性硬化性胆管炎

・ウィルソン病（通常かつ適合可能な肝組織診断の制限値を下回るセルロプラスミンによって定義）

・α1-アンチトリプシン欠乏症（肝組織診断における診断上の特徴によって定義）（正常値未満のα1-アンチトリプシンレベルによって確認、治験医の裁量で除外）。

・ヘモクロマトーシスまたは鉄過剰の履歴（肝生検において、3+または4+の染色鉄の存在によって定義）

・薬剤性肝疾患（典型的な暴露と履歴に基づき定義）

・既知の胆管閉塞

・肝癌の疑いがあるか、または肝癌であることが分かった。

・NASH以外のいずれかの他のタイプの肝疾患

・スクリーニング時に、血清中ALTが300単位/リットル（U/L）超である対象

・スクリーニング時に、血清中クレアチニンが1.5mg/dL以上である対象

・無作為化の30日前に始まる期間に、NASH、肝疾患または肥満を改善または治療すると考えられているいずれかの処方薬、市販薬または漢方薬を使用した対象。ビタミンEまたはω-3脂肪酸を使用している対象は、その使用を継続してよい。

・対象は、0日目の8週間前以降に大手術を受けたか、顕著な外傷があるか、または試験中に、大手術の必要性が見込まれる。

・胆汁分流の履歴のある対象

・ヒト免疫不全ウイルス感染について陽性であることが分かっている対象

・活動性の重大な内科的疾患があり、予測余命が5年未満の可能性が高い対象

・スクリーニングの前年に、吸入薬または注射薬を含む活性物質を乱用していた対象

・0日目の12カ月前以降に、臨床的に有意なコントロール不良心血管疾患（例えば、コントロール不良高血圧、心筋梗塞、不安定狭心症）、New York Heart Association Grade II以上のうっ血性心不全、投薬が必要な重症の心臓不整脈またはGrade II以上の末梢血管疾患である対象

・対象は、無作為化の30日前以降に、治験薬（IND）の試験に参加したことがある。

・対象は、治験に参加するには高リスクであると考えられる臨床的に有意な病状または精神状態である。

・対象は、研究者の意見で、コンプライアンスに抵触したり、または試験の完了を妨げたりするとみられるいずれかのその他の状態である。

・対象は以前、GRMD02に暴露されたことがある。

・試験薬物またはその賦形剤のいずれかに対するアレルギーが分かっている対象

・少なくとも5年間のフォローアップで再発が見られない悪性疾患（皮膚基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌、ならびに子宮頸部上皮内癌以外）の対象

・対象は、スクリーニング検査で、胸部X線に、急性または慢性肺疾患を示す異常が見られる。

【0734】

試験設計：

・割り付け：無作為

・評価項目分類：安全性／有効性試験

・介入モデル：並行群割り付け

・遮蔽化：二重盲検（対象、研究者）

・主目的：治療

【0735】

主要転帰尺度：

・この試験の主な目的は、FXRモジュレーターとASK1インヒビターを組み合わせたものについて、生検によって実証されたNAASHに、進行した肝線維症を伴う対象に投与したときの安全性（忍容性及び用量制限毒性（DLT）を含む）を特徴付けることである。具体的には、この尺度は、DLTを示す有害事象を治療下で発現した対象の人数によって評価することになる。

【0736】

二次転帰尺度：

・第2の目的は、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（AST）、AST：ALTの比、アルカリホスファターゼ及びγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）の変化と、AST／血小板比率インデックスの変化を評価することである。〔タイムフレーム：ベースライン、7週目（試験終了時）〕〔安全性の問題として特定：いいえ〕

・この試験の第2の目的は、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（AST）、AST：ALTの比、アルカリホスファターゼ及びγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）レベルの変化と、AST／血小板比率インデックスの変化を評価することである。

・この試験の第2の目的は、血清中の探索的な薬力学的バイオマーカーの変化を評価することである。〔タイムフレーム：ベースライン、7週目（試験終了時）〕〔安全性の問題として特定：いいえ〕

・この試験の第2の目的は、血清中の探索的な薬力学的バイオマーカー（ガレクチン-3マーカー、炎症マーカー、細胞死マーカー及び線維症マーカーを含む）のレベルを評価することである。

・肝細胞機能（肝臓酵素と、肝機能及び代謝機能の生化学的マーカーの評価によって測定）

【0737】

この試験は、生検によって実証されたNAASHに、進行した線維症を伴う対象において、FXRモジュレーターとASK1インヒビターを組み合わせたものの安全性、忍容性及び用量制限毒性（DLT）を順次形式で評価するための用量設定試験である。

【0738】

実施例 11：非アルコール性脂肪肝炎（NASH）と、進行した線維症である対象において、FXRモジュレーターとGLP-1アゴニストを組み合わせたものの安全性を評価するための第1相試験

この試験の主な目的は、FXRモジュレーターとGLP-1アゴニストを組み合わせたものについて、生検によって実証されたNASHに、進行した肝線維症を伴う対象に経口投与したときの安全性、忍容性及び用量制限毒性（DLT）を特徴付けることである。

- ・複数回用量のFXRモジュレーターとGLP-1アゴニストの安全性と忍容性
- ・複数回用量の、FXRモジュレーターとGLP-1アゴニストを組み合わせたものが、インスリン抵抗性とグルコースホメオスタシスに及ぼす作用
- ・FXRモジュレーターとGLP-1アゴニストを組み合わせたものが、肝細胞機能に及ぼす作用（肝臓酵素と、肝機能、代謝機能及び炎症の生化学的マーカーの評価によって測定）

【0739】

患者：適格な対象は、18歳～75歳の男女となる。

【0740】

基準：

組み入れ基準：

- ・試験に関連するいずれかの手順（スクリーニング評価と検査を含む）の前に、国内規制（例えば、米国の現場では、Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] Authorization）に従って、Institutional Review Board（IRB）から承認を得た、書面によるインフォームドコンセントとプライバシーに関する書類を対象または法的権限のある代理人から得る必要がある。

- ・対象は、同意時点において、18歳以上、76歳未満である。

- ・対象は、進行した（Bruntステージ3）肝線維症を伴うNASHの確定診断を示すスクリーニングから12カ月以内に、経皮的肝生検を受けた者である。

除外基準：

- ・対象は、妊婦または授乳婦である。

- ・現在のアルコール消費量がかなりの量であるか、またはスクリーニングの1年前以降のいずれかの時点で、アルコール消費量が、3カ月を超える期間継続して、かなりの量であった履歴がある対象。かなりのアルコール消費量は平均で、女性では1日当たり20グラム超、男性では1日当たり30グラム超と定める（米国における標準的な飲酒量は、アルコール14グラムと考えられている）。

- ・対象は、地元の治験医の判断によって、アルコール消費量を確実に定量できない。

- ・対象は、スクリーニングの前年に2週間超にわたって、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）と歴史的に関連付けられている薬物（アミオダロン、メトトレキセート、全身性グルココルチコイド、テトラサイクリン、タモキシフェン、エストロゲン（ホルモン補充で使われる量よりも多い用量）、同化ステロイド、バルプロ酸及びその他の既知の肝臓毒）を使用する。

- ・対象は、即効性オピオイド（アルフェンタニル及びフェンタニル）、免疫抑制薬（シクロスポリン、シロリムス及びタクロリムス）、いくつかの心臓脈管剤（エルゴタミン、キニジン及びジヒドロエルゴタミン）、ならびに所定の向精神薬（ピモジド）のように、CYP3A4によって代謝される、治療域の狭い薬物を使用する必要がある。

- ・対象は、肥満外科手術（例えば、胃形成術、ルーワイ胃バイパス術）を以前に受けたか、または（試験期間中に）受ける予定がある。

- ・対象は、不明熱の診断と、中心静脈カテーテル敗血症の可能性のエビデンスを含め、同時感染している（対象は、治療開始時に、無熱でなければならない）。

- ・スクリーニング時に血小板数が100,000個/mm³未満である対象。

- ・肝代償不全の臨床エビデンスのある対象（スクリーニング時に下記の異常のうちのいずれかの存在によって定義）

10

20

30

40

50

- ・血清中アルブミンが3.5グラム／デシリットル（g／dL）未満である。
- ・I N Rが1.1超である。
- ・直接ビリルビンが1.3ミリグラム／デシリットル（mg／dL）超である。
- ・対象は、食道静脈瘤の出血、腹水または肝性脳症の履歴がある。
- ・対象は、C型肝炎の履歴がある。スクリーニングでC型肝炎抗体を有することが分かった患者は、PCRでH C V R N A陰性であっても、この試験から除外する。
- ・対象は、下記の他の形態の慢性肝疾患であるエビデンスがある。
- ・B型肝炎（B型肝炎表面抗原の存在によって定義）
- ・自己免疫性肝疾患の継続のエビデンス（適合可能な肝組織診断によって定義）
- ・原発性胆汁性肝硬変（（i）主にアルカリホスファターゼの増加に基づく、胆汁うっ滞の生化学的エビデンス、（i i）抗ミトコンドリア抗体の存在、（i i i）非化膿性破壊性胆管炎と、小葉間胆管の破壊の組織学的エビデンスという基準のうちの少なくとも2つの存在によって定義）
- ・原発性硬化性胆管炎
- ・ウィルソン病（通常かつ適合可能な肝組織診断の制限値を下回るセルロプラスミンによって定義）
- ・α1-アンチトリプシン欠乏症（肝組織診断における診断上の特徴によって定義）（正常値未満のα-1アンチトリプシンレベルによって確認、治験医の裁量で除外）。
- ・ヘモクロマトーシスまたは鉄過剰の履歴（肝生検において、3+または4+の染色鉄の存在によって定義）
- ・薬剤性肝疾患（典型的な暴露と履歴に基づき定義）
- ・既知の胆管閉塞
- ・肝癌の疑いがあるか、または肝癌であることが分かっている。
- ・N A S H以外のいずれかの他のタイプの肝疾患
- ・スクリーニング時に、血清中A L Tが300単位／リットル（U／L）超である対象
- ・スクリーニング時に、血清中クレアチニンが1.5mg／dL以上である対象
- ・無作為化の30日前に始まる期間に、N A S H、肝疾患または肥満を改善または治療すると考えられているいずれかの処方薬、市販薬または漢方薬を使用した対象。ビタミンEまたはω-3脂肪酸を使用している対象は、その使用を継続してよい。
- ・対象は、0日目の8週間前以降に大手術を受けたか、顕著な外傷があるか、または試験中に、大手術の必要性が見込まれる。
- ・胆汁分流の履歴のある対象
- ・ヒト免疫不全ウイルス感染について陽性であることが分かっている対象
- ・活動性の重大な内科的疾患があり、予測余命が5年未満の可能性の高い対象
- ・スクリーニングの前年に、吸入薬または注射薬を含む活性物質を乱用していた対象
- ・0日目の12カ月前以降に、臨床的に有意なコントロール不良心血管疾患（例えば、コントロール不良高血圧、心筋梗塞、不安定狭心症）、New York Heart Association Grade II以上のうっ血性心不全、投薬が必要な重症の心臓不整脈またはGrade II以上の末梢血管疾患である対象
- ・対象は、無作為化の30日前以降に、治験薬（I N D）の試験に参加したことがある。
- ・対象は、治験に参加するには高リスクであると考えられる臨床的に有意な病状または精神状態である。
- ・対象は、研究者の意見で、コンプライアンスに抵触したり、または試験の完了を妨げたりするとみられるいずれかのその他の状態である。
- ・対象は以前、G R M D O 2に暴露されたことがある。
- ・試験薬物またはその賦形剤のいずれかに対するアレルギーが分かっている対象
- ・少なくとも5年間のフォローアップで再発が見られない悪性疾患（皮膚基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌、ならびに子宮頸部上皮内癌以外）の対象
- ・対象は、スクリーニング検査で、胸部X線に、急性または慢性肺疾患を示す異常が見

10

20

30

40

50

られる。

【0741】

試験設計：

- ・割り付け：無作為
- ・評価項目分類：安全性／有効性試験
- ・介入モデル：並行群割り付け
- ・遮蔽化：二重盲検（対象、研究者）
- ・主目的：治療

【0742】

主要転帰尺度：

・この試験の主な目的は、FXRモジュレーターとGLP-1アゴニストを組み合わせたものについて、生検によって実証されたNASHに、進行した肝線維症を伴う対象に投与したときの安全性（忍容性及び用量制限毒性（DLT）を含む）を特徴付けることである。具体的には、この尺度は、DLTを示す有害事象を治療下で発現した対象の人数によって評価することになる。

【0743】

二次転帰尺度：

・第2の目的は、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（AST）、AST：ALTの比、アルカリホスファターゼ及びγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）の変化と、AST／血小板比率インデックスの変化を評価することである。[タイムフレーム：ベースライン、7週目（試験終了時）] [安全性の問題として特定：いいえ]

・この試験の第2の目的は、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（AST）、AST：ALTの比、アルカリホスファターゼ及びγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）レベルの変化と、AST／血小板比率インデックスの変化を評価することである。

・この試験の第2の目的は、血清中の探索的な薬力学的バイオマーカーの変化を評価することである。[タイムフレーム：ベースライン、7週目（試験終了時）] [安全性の問題として特定：いいえ]

・この試験の第2の目的は、血清中の探索的な薬力学的バイオマーカー（ガレクチン-3マーカー、炎症マーカー、細胞死マーカー及び線維症マーカーを含む）のレベルを評価することである。

・肝細胞機能（肝臓酵素と、肝機能及び代謝機能の生化学的マーカーの評価によって測定）

【0744】

この試験は、生検によって実証されたNASHに、進行した線維症を伴う対象において、FXRモジュレーターとGLP-1アゴニストを組み合わせたものの安全性、忍容性及び用量制限毒性（DLT）を順次形式で評価するための用量設定試験である。

【0745】

実施例12：原発性胆汁性肝硬変を治療するための化合物1、化合物2または化合物3の第2相試験

この試験の目的は、化合物1、化合物2または化合物3が、原発性胆汁性肝硬変（PBC）患者の血中コレステロールレベルに対する作用を有するかを判断することである。

試験の種類：介入試験

試験設計：評価項目分類：安全性／有効性試験

介入モデル：単群割り付け

【0746】

主要転帰尺度：

・高密度リポタンパク質（HDL）の代謝のベースラインからの変化 [タイムフレーム：4週目、8週目及び12週目] [安全性の問題として特定：いいえ]

10

20

30

40

50

HDLの代謝は、HDL中コレステロール濃度、HDLの粒径と数を測定することによって評価することになる。

【0747】

二次転帰尺度：

・リポタンパク質の代謝のベースラインからの変化 [タイムフレーム：4週目、8週目及び12週目] [安全性の問題として特定：いいえ]

リポタンパク質の代謝は、下記の値を測定することによって評価することになる。

総コレステロール及びトリグリセリドの濃度

低密度リポタンパク質 (LDL) 及び超低密度リポタンパク質 (VLDL) のコレステロール濃度、粒径及び数

10

アポリポタンパク質A (ApoA)、アポリポタンパク質B (ApoB)、アポリポタンパク質E (ApoE) 及びリポタンパク質 (a) [Lp(a)] の濃度

・コレステロールの逆輸送のベースラインからの変化 [タイムフレーム：4週目、8週目及び12週目] [安全性の問題として特定：いいえ]

リポタンパク質解析の一部として、コレステロールの逆輸送の構成要素も評価することになる。この評価には、下記の測定が含まれることになる。

レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) とコレステロールエステル輸送タンパク質 (CEPT) の活性によって測定される、HDLのコレステロール受容力

プレβ1 HDL濃度

20

マクロファージのコレステロール排出

・化合物1、化合物2または化合物3の薬物動態パラメーター [タイムフレーム：8週目] [安全性の問題として特定：いいえ]

参加に同意した患者のサブセットにおいて、化合物1、化合物2または化合物3のノンコンパートメント薬物動態パラメーターを評価することになる。

【0748】

その他の転帰尺度：

・化合物1、化合物2または化合物3の空腹時レベル [タイムフレーム：8週目] [安全性の問題として特定：いいえ]

・線維芽細胞成長因子19 (FGF-19) のベースラインからの変化 [タイムフレーム：4週目、8週目及び12週目] [安全性の問題として特定：いいえ]

30

・リポタンパク質Xのベースラインからの変化 [タイムフレーム：4週目、8週目及び12週目] [安全性の問題として特定：いいえ]

・炎症マーカー (C反応性タンパク質、GlycA及びGlycBを含む) [タイムフレーム：8週目] [安全性の問題として特定：いいえ]

【表2】

アーム	割り付けた介入
化合物1、化合物2または化合物3、経口投与、8週間	薬物：化合物1、化合物2または化合物3すべての対象を化合物1、化合物2または化合物3で8週間処置することになり（経口投与、10mg、1日に1回）、試験前用量のウルソデオキシコール酸 (UDCA) を継続する必要がある。8週間の試験期間の終了後、対象には、数年にわたる長期オープンラベル安全性延長試験に参加する機会が与えられることになる。

40

【0749】

参加条件

50

試験対象年齢：18歳以上

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

【0750】

基準

組み入れ基準：

・原発性胆汁性肝硬変（PBC）と確定されたか、またはその疑いがあると診断された（下記の3つの診断因子の2つ以上の存在によって判断）

少なくとも6カ月間、アルカリホスファターゼ（ALP）レベルが高い履歴があった
 抗菌抗体（AMA）価が陽性であるか、またはAMAが陰性であるか、抗体価が低い（ $<1:80$ ）場合には、PBC特異的抗体

PBCを裏付ける肝生検結果

・0日目以前に、UDCAを少なくとも12カ月間服用（3カ月以上安定投与）しているか、またはUDCAに耐えることができない（0日目以前に3カ月以上、UDCAの服用なし）

・避妊：女性の対象は、閉経後であるか、手術により不妊状態であるか、または閉経前である場合には、試験中と、治験薬の最終投与の少なくとも30日後まで、有効な（失敗率が1%以下の）避妊方法を1つ以上使用する準備をする必要がある。

除外基準：

・非代償性PBCの対象（研究者が判断）

・0日目の2カ月以内における激しい掻痒または掻痒の全身治療（例えば、胆汁酸抑制剤またはリファンピシンによる治療）

・下記を含むその他の重大な肝疾患の履歴または存在

活動性または慢性のB型またはC型肝炎ウイルス（HBV、HCV）感染

原発性硬化性胆管炎（PSC）

アルコール性肝疾患

確定的自己免疫性肝疾患または重複肝炎

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）

注：ジルベール病の対象またはB型肝炎履歴のある対象であって、現時点では抗原陰性であり、セロコンバージョンしている対象は、除外対象とみなすべきではない。

・コントロール不良糖尿病、または試験結果に干渉し得るその他のコントロール不良もしくは不安定な医学的状态

・下に定められているように、下記の薬物のいずれかを投与したこと

0日目の28日前以降に服用禁止の薬物：胆汁酸抑制剤（BAS）（コレスチラミン、コレセベラムまたはコレスチポールを含む）

0日目の3カ月前以降と、試験参加期間を通じて服用禁止の薬物：血清中脂質修飾剤（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA（HMG CoA）レダクターゼインヒビター、フェノフィブレートまたはその他のフィブレート、ニコチン酸及び誘導体、エゼチミブ、ビタミンE（標準的な栄養補助剤以外）、 ω -3脂肪酸を含む栄養補助剤を含む）

0日目の6カ月前以降と、試験参加期間を通じて服用禁止の薬物：アザチオプリン、コルヒチン、シクロスポリン、メトトレキセート、ミコフェノレートモフェチル、ペントキシフィリン、ブデソニド及びその他の全身性コルチコステロイド、潜在的に肝毒性のある薬物（ α -メチルドパ、ナトリウムバルプロ酸、イソニアジドまたはニトロフアントインを含む）

0日目の12カ月前以降と、試験参加期間を通じて服用禁止の薬物：インターロイキンもしくはその他のサイトカイン、またはケモカインに対する抗体または免疫療法剤

・試験への参加中に、食事または運動の習慣を変える予定がある

・臨床的に有意な心臓不整脈であって、対象の試験への参加を禁じ得る心臓不整脈の存在または履歴

10

20

30

40

50

女性の場合：妊娠していることが分かっているか、もしくは尿中妊娠検査で陽性であるか（血清中妊娠検査で陽性であることによって確認する）、または授乳中である。

【0751】

実施例13：原発性硬化性胆管炎（PSC）の患者の治療における化合物1、化合物2または化合物3の作用

この試験の目的は、化合物1、化合物2または化合物3が、肝生化学、特に血清中アルカリホスファターゼと安全性に及ぼす作用を評価することである。

試験の種類：介入試験

試験設計：割り付け：無作為

評価項目分類：安全性／有効性試験

介入モデル：単群割り付け

遮蔽化：二重盲検（対象、介護者、研究者）

主目的：治療

【0752】

主要転帰尺度：

・化合物が、原発性硬化性胆管炎（PSC）の対象の血清中アルカリホスファターゼ（ALP）に及ぼす作用を評価する [タイムフレーム：24週間] [安全性の問題として特定：はい]

・化合物が、PSCの対象において、安全性に及ぼす作用を評価する [タイムフレーム：24週間] [安全性の問題として特定：はい]

【0753】

二次転帰尺度：

・肝生化学と肝機能指数 [タイムフレーム：24週間] [安全性の問題として特定：はい]

・肝線維症 [タイムフレーム：24週間] [安全性の問題として特定：はい]

・胃腸炎症及び胃腸疾患 [タイムフレーム：24週間] [安全性の問題として特定：はい]

・FXR活性 [タイムフレーム：24週間] [安全性の問題として特定：はい]

・炎症性腸疾患（IBD） [タイムフレーム：24週間] [安全性の問題として特定：はい]

・長期的な有効性 [タイムフレーム：24カ月] [安全性の問題として特定：いいえ]

・長期的な安全性 [タイムフレーム：24カ月] [安全性の問題として特定：はい]

・疾患特異的な症状 [タイムフレーム：24週間] [安全性の問題として特定：はい]

化合物の薬物動態（PK） [タイムフレーム：24週間] [安全性の問題として特定：いいえ]

10

20

30

【表 3】

アーム	割り付けた介入
実験用：低用量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を、高用量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 まで漸増させた 低用量群に無作為に割り付けられた対象は、低用量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を 12 週間、毎日服用した後、高用量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 をさらに 12 週間服用することになる。	薬物：化合物 1、化合物 2 または化合物 3
実験用：プラセボ プラセボ群に無作為に割り付けられた対象は、プラセボを 24 週間服用することになる。	薬物：プラセボ

10

【0754】

これは、PSC の対象における化合物の有効性と安全性に関する第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定評価試験である。書面によるインフォームドコンセントを提出するとともに、組み入れ基準をすべて満たし、いずれの除外基準にも当てはまらない対象約 80 人を、低用量から高用量に漸増させる化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3 群、またはプラセボ群という 2 つの治療群のうちの 1 つに、1 : 1 の比で無作為に割り付けることになる。対象には、治療薬（IP）を連続 12 週間 × 2 という期間に、1 日に 1 回、経口投与することになる。

20

【0755】

安全性または忍容性の懸念により、用量を漸増させない対象ではいずれも、24 週目までの残りの二重盲検フェーズの間、開始時の治療（低用量の化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはプラセボ）を維持することになる。

【0756】

無作為化は、ウルソデオキシコール酸（UDCA）の併用の有無と、総ビリルビンレベル（正常値の上限 [ULN]）の 1.5 倍以下、または ULN の 1.5 倍超、ULN の 2.5 倍未満）によって層別化することになる。

30

【0757】

参加条件

試験対象年齢：18 歳～75 歳

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

【0758】

基準

組み入れ基準：

40

・（いずれかの時点における胆管造影に基づき）PSC と診断されている必要があるとともに、過去 12 カ月以内に胆管造影を受けていなければならない。

・スクリーニング時の ALP が ULN の 2 倍以上

・スクリーニング時の総ビリルビンが、ULN の 2.5 倍未満

・IBD を併発している対象の場合：

0 日目から 12 カ月以内に、結腸鏡検査（対象に結腸がある場合）またはその他の適切な内視鏡的手順によって、異形成または大腸癌ではないことが確認されている。

クローン病（CD）の対象は、クローン病活動指数（CDAI）が 150 未満という定義に従い、寛解していなければならない。

潰瘍性結腸炎（UC）の対象は、寛解しているか、または軽度な疾患である必要があ

50

る。寛解は、部分的Mayoスコアが2以下であり、個々のサブスコアに1を超えるものがない場合として定義する。軽度な疾患は、部分的Mayoスコアが3以下であり、個々のサブスコアに、1ポイントを超えるものがない場合として定義する。

・標準ケアの一環としてUDCAを投与されている対象では、その用量は、0日目の3カ月以上前以降と0日目に安定している必要があり、その期間中、 20 mg/kg/day を超えてはならない。

・生物学的治療（例えば、抗腫瘍壊死因子（TNF）もしくは抗インテグリンモノクローナル抗体）、免疫抑制剤、全身性コルチコステロイド、またはスタチンを投与されている対象では、その用量が、0日目の3カ月以上前以降と0日目に安定している必要があり、試験を通じて、安定した用量に保つ予定でなければならない。

・避妊：妊娠する可能性のある女性の対象は、試験中と、IPの最終投与（長期安全性延長試験での投与を含む）の4週間後まで、有効な（失敗率が1%以下の）避妊方法を1つ以上使用する必要がある。

除外基準：

- ・スクリーニング時における硬化性胆管炎の二次的原因のエビデンス
- ・スクリーニング時に免疫グロブリンG4（IgG4）がULNの4倍超であること、またはIgG4硬化性胆管炎のエビデンス
- ・大胆管疾患のない状態での小胆管炎
- ・下記を含む慢性肝疾患または臨床的に有意な肝代償不全の臨床上の合併症の存在
- ・最新のチャイルドピュー分類がBまたはC
- ・胆管癌もしくはその他の胆道系悪性腫瘍、または胆道異形成の履歴があるか、胆管癌もしくはその他の胆道系悪性腫瘍、または胆道異形成と現在診断されるか、あるいは胆管癌もしくはその他の胆道系悪性腫瘍、または胆道異形成の疑いがある
- ・肝移植の履歴または最新モデルの末期肝疾患スコアが12以上
- ・合併症（突発性細菌性腹膜炎の履歴もしくは存在を含む）を伴う肝硬変、肝細胞癌または肝性脳症の履歴があるか、現在、合併症（突発性細菌性腹膜炎の履歴もしくは存在を含む）を伴う肝硬変、肝細胞癌または肝性脳症である（研究者が評価）
- ・現在、合併症（既知の胃静脈瘤もしくは大食道静脈瘤の出血、コントロール不良もしくは利尿剤抵抗性腹水を含む）を伴う既知の門脈圧亢進症であるか、静脈瘤の出血の履歴があるか、または関連する治療的もしくは予防的介入（例えば、βブロッカー、静脈瘤バンドの挿入もしくは経頸静脈的肝内門脈静脈短絡術〔TIPS〕）を受けた
- ・肝腎症候群（I型もしくはII型）の履歴があるか、現在、肝腎症候群（I型もしくはII型）であるか、またはスクリーニングの血清中クレアチニンが 2 mg/dL （ $178\text{ }\mu\text{mol/L}$ ）超である
- ・血小板数が 50×10^9 個/L未満である
- ・限局性胆管狭窄の臨床エビデンスがある（0日目の12カ月前以降に胆管造影もしくはその他の適切な画像診断法によってエビデンスを得る）か、または胆管ステントが留置されている
- ・現在、胆嚢炎であるか、または胆石がある（画像診断によって特定）
- ・0日目の5年以内前以降に結腸異形成が見られた
- ・小腸切除の履歴
- ・その他の慢性肝疾患（原発性胆汁性肝硬変（PBC）、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、自己免疫性肝炎、B型肝炎ウイルス（セロコンバージョンしている場合と、B型肝炎ウイルスDNAが陽性でない場合を除く）、C型肝炎ウイルス及びオーバーラップ症候群が挙げられるが、これらに限らない）の履歴
- ・ジルベール症候群が分かっているか、または非抱合（間接）ビリルビンがULNを超えて上昇した履歴がある
- ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の履歴のあることが分かっている
- ・全身治療または経腸治療が必要な掻痒を現在発症しているか、またはスクリーニングの3カ月以内に発症した

10

20

30

40

50

・ 0 日目の 3 カ月前以降と 0 日目に急性胆管炎（抗生物質で治療した胆管炎を含む）であることが分かっているか、その疑いがある

・ 0 日目から 1 カ月以内は、抗生物質の投与を禁止する（対象が、0 日目以前に、少なくとも 3 カ月間、安定して予防的用量を投与されている場合を除く）

・ 0 日目から 6 カ月以内と、試験期間全体において、フェノフィブレートまたはその他のフィブレート、及び潜在的に肝毒性のある薬物（ α -メチルドパ、ナトリウムバルプロ酸、イソニアジドまたはニトロフラントインを含む）という薬物の投与を禁止する。

・ スクリーニング中（0 日目まで及び 0 日目）の I B D フレアー（「フレアー」とは、下記のように定義する）

U C フレアー：部分的 M a y o スコアが 5 以上

C D フレアー：C D A I が 2 5 0 以上

・ 女性の場合：妊娠していることが分かっているか、尿中妊娠検査で陽性である（血清中妊娠検査で陽性であることによって確認する）か、または授乳中である

・ 予測余命を試験期間未満まで大幅に短縮する可能性の高いその他の併発疾患、悪性腫瘍または状態（例えば、中度から重度のうっ血性心不全）

【0759】

実施例 1 4：胆道閉鎖症を治療するための化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の使用

この試験の目的は、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 が、胆道閉鎖症の乳児の肝障害を軽減するかを判断することである。

試験の種類：介入試験

試験設計：評価項目分類：有効性試験

介入モデル：単群割り付け

遮蔽化：オープンラベル

主目的：治療

【0760】

主要転帰尺度：

・ 血清中抱合ビリルビンの変化 [タイムフレーム：ベースライン及び治療の 90 日後]

[安全性の問題として特定：いいえ]

【0761】

二次転帰尺度：

・ 体重の変化 [タイムフレーム：ベースライン及び治療の 90 日後] [安全性の問題として特定：いいえ]

・ 血清中マーカーの変化 [タイムフレーム：ベースライン及び治療終了から 2 年後まで] [安全性の問題として特定：いいえ]

研究者は、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 による治療を 90 日間受けた患者において、2 年にわたって、血清中肝臓マーカーと血小板の変化を追跡することになる。

・ 肝臓画像診断結果の変化 [タイムフレーム：ベースライン及び治療終了から 2 年後まで] [安全性の問題として特定：いいえ]

研究者は、肝臓超音波検査結果（肝臓と脾臓のサイズを含む）の変化を追跡することになる。

・ 肝移植までの時間 [タイムフレーム：ベースライン及び治療終了から 2 年後まで] [安全性の問題として特定：いいえ]

10

20

30

40

【表 4】

アーム	割り付けた介入
実験用：化合物 1、化合物 2 または化合物 3 新たに胆道閉鎖症と診断された患者であ って、試験の組み入れ基準を満たすすべ の患者に、合わせて 90 日間、20 mg / kg / 日の経口化合物 1、化合物 2 または 化合物 3 を 3 回に分けて投与すること になる。	薬物：化合物 1、化合物 2 または化合物 3 90 日間、20 mg / kg / 日を 3 回に分 けて経口投与する

10

【0762】

胆道閉鎖症（BA）は、乳児の重大な肝疾患であり、病因は不明であり、胆管閉塞、肝線維症及び肝硬変によって特徴付けられる。BA の治療法は不明である。唯一証明されている治療は、いくつかの症例において、胆汁ドレナージを行って、転帰を改善できる肝門部空腸吻合術（葛西法、すなわち KP）である。KP の成果は、KP 時の乳児の日齢、手術の経験、肝線維症の程度を含むいくつかの要因によって変動し得る。

【0763】

この試験では、研究者は、BA に対する新たな治療薬候補（化合物 1、化合物 2 または化合物 3）の第 I 相試験を行う。この試験の目的は、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 に、BA に対する十分な生物学的活性があるか判断して、更なる研究を正当化することである。化合物 1、化合物 2 または化合物 3 は、標準的な療法（すなわち、適切な場合、KP）に対する補助剤として、90 日間、経口投与することになる。主要転帰では、90 日後の血清中抱合ビリルビンレベルの変化を測定することになる。二次転帰には、BA の乳児における体重、血清中マーカー、肝臓画像診断結果及び肝移植までの時間の変化が含まれる。

20

【0764】

参加条件

試験対象日齢：生後 180 日まで

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

30

【0765】

基準

組み入れ基準：

- ・肝生検及び／または術中胆管造影を通じて、胆道閉鎖症と診断されている
- ・別の機関で、過去に葛西肝門部空腸吻合術を受けていない
- ・経口服用できる
- ・法的保護者が、試験のリスクと治験的性質を理解したうえで、同意書に署名する

除外基準：

- ・生後 180 日超の乳児
- ・別の機関で、葛西肝門部空腸吻合術を受けた乳児
- ・経口服用できない乳児

40

【0766】

実施例 15：炎症性腸疾患における化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の第 2 相臨床試験

この試験の目的は、症候性炎症性腸疾患の対象において、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を 1 日に 1 回使用する有効性を評価することである。

試験の種類：介入試験

試験設計：割り付け：無作為

50

評価項目分類：有効性試験

介入モデル：並行群割り付け

遮蔽化：二重盲検（対象、介護者、研究者、転帰評価者）

主目的：治療

【0767】

主要転帰尺度：

・対象の炎症性腸疾患質問書スコアの上昇［タイムフレーム：6週間、12週間及び6カ月］［安全性の問題として特定：いいえ］

参加者は、登録時、登録の6週間後、12週間後及び6カ月後に、IBDQという質問書に記入することになる。IBDQは、IBD患者の通常の診療や調査において、よく用いられる有効な手段である。IBDQでは、IBDの活動性と、クオリティオブライフを測定する。IBDQには、腸、社会面、感情面及び全身という4つのドメインに分類される32個の質問が含まれる。各質問は、1～7で評価し、1が、最低のクオリティオブライフであり、7が、最高のクオリティオブライフである。170超のスコアは、患者が臨床的に寛解していることを意味し、スコアが16～32上昇した場合に、症状が有意に改善したとみなす。

【表5】

アーム	割り付けた介入
実験用：化合物1、化合物2または化合物3 このアームの対象には、化合物1、化合物2または化合物3を12週間、毎日投与することになる。	薬物：化合物1、化合物2または化合物3 を12週間、毎日
プラセボ対照群：プラセボ このアームの対象には、プラセボを12週間、毎日投与することになる。	薬物：プラセボ

【0768】

研究者は、症候性炎症性腸疾患（IBD）である対象において、化合物1、化合物2または化合物3を使用した場合と、プラセボを比較することになる。今回の対象は、IBDと診断された者であり、症候性である（炎症性腸疾患質問書（IBDQ）スコアが170未満であることによって定義）。対象は、プラセボまたはLDNのいずれかに無作為に割り付けることになる。対象は、試験の開始前、投薬開始から6週間後、12週間後及び6カ月後に、IBDQに記入することになる。参加者は、試験全体を通じて、最新のIBDレジメンを維持する必要がある、試験開始の4週間以内に、いずれの変更も加えることができない。試験の開始後、研究者は、6週目に安全性に関する電話を受け、12週目にフォローアップの手紙を受け取ることになる。何らかの有害作用が生じた場合のために、参加者には、携帯用に、電話番号とEメールアドレスの書かれたカードを渡すことになる。

【0769】

参加条件

試験対象年齢：18歳以上

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：可

【0770】

基準

組み入れ基準：

・症候性クローン病または潰瘍性結腸炎の患者（炎症性腸疾患質問書に対する応答が170未満として定義）

・X線、内視鏡及び／または組織学的基準によって、クローン病または潰瘍性結腸炎が

確定した

・ I B D に対する薬物の用量が安定している（すなわち、試験登録の 4 週間以内に、投薬の変化がない）

除外基準：

- ・ 試験治療の開始の 7 日以内に、オピオイドまたはイモジウムを服用した患者
- ・ 授乳中であるか、妊娠中であるか、または翌年に妊娠する予定のある女性
- ・ 避妊または禁欲を行いたくない出産適齢期女性
- ・ 下記の疾患または手順の履歴：

急性肝炎

肝不全

回腸肛門吻合術

短腸症候群

肝臓酵素異常

10

【0771】

実施例 16：過敏性腸症候群の患者における化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の調査
この試験の目的は、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 が、過敏性腸症候群の人を助けるかを判断することである。

試験の種類：介入試験

試験設計：割り付け：無作為

評価項目分類：有効性試験

介入モデル：並行群割り付け

遮蔽化：二重盲検（対象、介護者、研究者）

主目的：治療

20

【0772】

主要転帰尺度：

・ 主な目的：化合物 1、化合物 2 または化合物 3 とプラセボが、I B S の患者において、腸症状スコア（B S S）における腹痛／不快感、全体的な B S S スコア及び過敏性腸症候群（I B S）の症状の十分な軽減に及ぼす作用を比較する予備データの収集 [タイムフレーム：毎週] [安全性の問題として特定：いいえ]

【0773】

二次転帰尺度：

・ 化合物 1、化合物 2 または化合物 3 とプラセボが、自己申告の全体的な B S S スコアと個別の B S S スコアに及ぼす作用を比較すること [タイムフレーム：治療の最後の 4 週間] [安全性の問題として特定：いいえ]

・ 化合物 1、化合物 2 または化合物 3 とプラセボが、その時点の I B S の疼痛または不快感を少なくとも 50% 十分に軽減することに及ぼす作用を比較すること [タイムフレーム：治療の最後の 4 週間の間] [安全性の問題として特定：いいえ]

・ 化合物 1、化合物 2 または化合物 3 とプラセボが、全体的な B S S スコアと個別の B S S スコアに及ぼす作用を比較すること [タイムフレーム：12 週目] [安全性の問題として特定：いいえ]

・ 化合物 1、化合物 2 または化合物 3 とプラセボが、11 ポイントの疼痛スコアと I B S スコアの少なくとも 3 ポイントの変化の見られる患者の割合に及ぼす作用を比較すること [タイムフレーム：12 週間] [安全性の問題として特定：いいえ]

30

40

【表 6】

アーム	割り付けた介入
実薬対照群： 化合物 1、 化合物 2 または 化合物 3	薬物：化合物 1、化合物 2 または化合物 3 用量：3 日間、1 日に 2 回、75 mg から、3 日間、1 日に 2 回、150 mg（2錠）に増加させ、12 週目の 1 日目までに、1 日に 2 回、225 mg（3錠）まで段階的に増加させる。試験期間中、12 週目の 2～4 日目に、参加者は、用量の漸減を開始して、1 日に 2 回、150 mg（2錠）を服用することになり、5～7 日目には、参加者は、1 日に 2 回、75 mg を服用することになる。
プラセボ対照群： プラセボ 非活性プラセボ	薬物：プラセボ 適合するプラセボを 1 日に 2 回投与することになる。

10

【0774】

参加条件

20

試験対象年齢：18 歳～70 歳

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

【0775】

基準

組み入れ基準：

- ・IBS の診断が確立されている
- ・排便すると軽減する疼痛を経験
- ・2 週間のベースライン期間中の疼痛または不快感スコアが 50 / 100 以上
- ・1 カ月に少なくとも 3 回、疼痛に襲われ、50 / 100 以上の疼痛強度のエピソード

30

が少なくとも 3 回見られる

除外基準：

・代替的／併発的な胃腸疾患と診断されたことが分かっている（例えばクローン病、潰瘍性結腸炎、顕微鏡的大腸炎、活動性セリアック病、慢性膵炎もしくは膵機能不全、強皮症、慢性腸偽閉塞、細菌異常増殖、直近（6 カ月未満）の腸管細菌／原虫／寄生虫感染、HIV、活動性骨盤底機能不全、対麻痺、または四肢麻痺）

・現在、重い抑うつ症状がある（Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）スコアによって測定（15 超または 15 未満））

- ・試験中、手術（特に移植）または麻酔薬への暴露の予定がある

40

・妊娠しているか、授乳中であるか、投薬フェーズ中に妊娠する可能性があるか、信頼できる形態の避妊（バリア型避妊具、ダイアフラム、注射、子宮内避妊具、断種手術または禁欲）を使用したくない

・重大な急性または慢性の進行性神経疾患、肝疾患、腎疾患、心血管疾患、呼吸器疾患または代謝性疾患

- ・アルコールまたは薬物の依存、使用または乱用の履歴が最近ある

- ・この 6 カ月で重大な心血管イベントが見られた

・（30 日以内に）IBS 特異的薬物（テガセロド（Zelnorm）及び Lotronex（Alosetron）など）を使用した

- ・（30 日以内に）別の臨床試験に参加した

50

【0776】

実施例17：胆汁酸下痢における化合物1、化合物2または化合物3の第2相臨床試験
研究者は、胆汁酸性下痢の患者において、化合物1、化合物2または化合物3の試験を行うように提案する。予備データにより、胆汁酸性下痢の患者では、回腸ホルモン線維芽細胞成長因子19（FGF19）の産生が損なわれていることが示唆されている。FGF19は、FXRアゴニストによって刺激され、胆汁酸の合成を調節する。この試験は、安全かつ有効な治療をもたらす目的で、胆汁酸性下痢患者において、化合物がFGF19を刺激できるか調べるパイロット・概念実証オープンラベル試験である。

試験の種類：介入試験

試験設計：評価項目分類：薬力試験

介入モデル：単群割り付け

遮蔽化：オープンラベル

主目的：治療

【0777】

主要転帰尺度：

・空腹時FGF19 [タイムフレーム：15日] [安全性の問題として特定：いいえ]

主要転帰尺度は、原発性胆汁酸性下痢患者と、二次胆汁酸性下痢患者と、慢性下痢であるが、胆汁酸の保持量が正常であるコントロール集団患者という3つの群における空腹時血清中線維芽細胞成長因子（FGF19）の2週間の変化である。

【0778】

二次転帰尺度：

・化合物1、化合物2または化合物3に対するFGF19の非空腹時応答 [タイムフレーム：15日] [安全性の問題として特定：いいえ]

化合物1、化合物2または化合物3の投与後のFGF19の動的応答の6時間の変化（15日の化合物1、化合物2または化合物3試験期間の開始時と最後）

【表7】

アーム	割り付けた介入
実験用：化合物1、化合物2または化合物3、25mg、15日間、1日に1回	薬物：化合物1、化合物2または化合物3 －14日目～0日目に、対象は、通常の下痢薬の服用をやめることになる。1日目～15日目に、化合物1、化合物2または化合物3の25mg錠剤を対象に、1日に1回、午前中に投与することになる。16日目～28日目に、通常の下痢薬の服用を再開してよい。

【0779】

胆汁酸性下痢（BAD）は、過少認識されているが、慢性水様性下痢の一般的な状態である。BADは、胆汁酸の再吸収と腸肝循環に影響を及ぼす回腸疾患（胆汁酸吸収不良）に続発することもあるが、特発性原発性BAD（PBAD）であることもある。

【0780】

原発性BADと二次BADでは、ホルモン線維芽細胞成長因子19（FGF19）の血中レベルが低下し、胆汁酸合成のフィードバック障害が損なわれ、便中胆汁酸が過剰になり、結腸分泌を刺激することによって、下痢になる。FGF19は、回腸で合成され、転写は、ファルネソイドXレセプター（FXR）アゴニスト（豊富な天然の胆汁酸であるケノデオキシコール酸など）によって顕著に誘導されることを我々は示している。

【0781】

我々は、原発性BADと二次BADの患者における化合物1、化合物2または化合物3の作用を調べて、これらの状態でFGF19を刺激できるか判断することを目的としてい

る。我々は、慢性下痢であるが、B A Dのエビデンスのないコントロール患者におけるこれらの物質に対する応答を比較することになる。B A Dでは、F G F 1 9レベル不足は、F X Rの刺激に応答できないことによる可能性がある（特に、回腸切除後の二次B A Dにおいて、可能性が高い）。原発性B A Dの患者は、F G F 1 9レベルの上昇に応答して、効果を得ることができるとみられる。

【0782】

この試験は、化合物1、化合物2または化合物3が、F G F 1 9、胆汁酸代謝のその他のマーカー及び患者の症状（下痢を含む）に及ぼす作用に関するパイロットデータを得ることを目的としている。

【0783】

参加条件

試験対象年齢：18歳～80歳

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

【0784】

基準

組み入れ基準

- ・慢性下痢のある患者（少なくとも3カ月、ブリストル便形状が6または7の平均排便頻度が1日に少なくとも3回として定義する）。過去に通常のS e H C A T検査を行って、胆汁酸性下痢（B A D）の有無を確かめた（T I疾患／切除のエビデンスがある場合を除く）。B A Dは、S e H C A Tの7日滞留率が15%未満であるか、T I疾患／切除の存在下で下痢が見られることとして定義することになる。試験対象は、回腸切除による二次B A D、クローン病または原因不明の原発性B A Dの群に分ける。第3のコントロール群は、慢性下痢であるが、S e H C A T滞留率が正常（15%超）である群である。

- ・女性患者は、閉経後であるか、手術により不妊状態であるか、または閉経前である場合には、試験中と、化合物1、化合物2または化合物3の最終投与の15日後まで、有効な（失敗率が1%以下の）避妊方法を1つ以上使用する準備をする必要がある。妊娠可能な女性パートナーのいる男性の対象は、有効な避妊方法を1つ以上使用する必要がある。

除外基準

- ・結腸直腸新生物、潰瘍性結腸炎、セリアック病、慢性膵炎、薬剤性下痢または活動性感染症を含め、下痢に至るその他の診断がなされた患者

- ・これらの障害を除外するための標準的な臨床評価によって調査を行っていない患者

- ・化合物1、化合物2または化合物3の初回投与以前に、2週間、胆汁酸抑制剤（コレスチラミン、コレスチポール、コレセベラム）による治療を行った。

- ・過去に胆道系手術を受けた（胆嚢摘出術を除く）

- ・ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T）、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（A S T）またはアルカリホスファターゼでの異常が2回以上見られた

- ・慢性肝疾患

- ・慢性腎疾患

- ・予測余命が5年未満の可能性が高い、活動性の重大な内科疾患

- ・スクリーニングの前年に、吸入薬物または注射薬物を含む活性物質を乱用した

- ・妊娠しているか、妊娠の予定があるか、妊娠の可能性があるか、試験中に有効な避妊を行いたくないか、授乳中である。妊娠は、尿中 β -h C G妊娠検査によって評価することになる。

【0785】

実施例18：慢性B型ウイルス性肝炎における肝線維症の治療での化合物1、化合物2または化合物3の使用

この試験の目的は、慢性B型ウイルス性肝炎における肝線維症に対する化合物1、化合物2または化合物3の有効用量と安全性を模索することである。

10

20

30

40

50

試験の種類：介入試験

試験設計：割り付け：無作為

評価項目分類：安全性／有効性試験

介入モデル：並行群割り付け

遮蔽化：二重盲検（対象、介護者、研究者、転帰評価者）

主目的：治療

【0786】

主要転帰尺度：

・慢性B型ウイルス性肝炎における肝線維症の変化［タイムフレーム：1年］［安全性の問題として特定：はい］

【表8】

アーム	割り付けた介入
実験用：化合物1、化合物2または化合物3とプラセボ	薬物：化合物1、化合物2または化合物3 試験群とコントロール群の治験薬は、52週間連続して、食事の30分前に経口投与するものとする。試験群I、II、III及びコントロール群に、それぞれ60ケース、合わせて240ケース存在する。

主な観察指標：

・治療後の肝線維症Ishakスコアが、治療前のスコアと比べて、1以上の比率で低下する。

二次観察指標：

・治療後のHBV DNAの陰性転換率（HBV DNAが 1×10^3 コピー／mL未満）及び下落範囲

・治療後のFibrocan値（kPa）を治療前と比べた場合の下落比率

・治療後と治療前を比較した場合の下落比率の1レベル以上の低下と、無増悪線維症

・肝臓機能のALTの改善

【0787】

参加条件

試験対象年齢：18歳～65歳

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

【0788】

基準

組み入れ基準：

・慢性B型肝炎の履歴、6カ月以上、HBsAg陽性である

・ALTが、ULN（上限）の5倍以下

・有意な肝線維症が肝生検によって確認された

・HBeAg陽性患者（HBV DNAが 2.0×10^4 IU／mL（コピー／mL）超）、HBeAg陰性患者（HBV DNAが 2.0×10^3 IU／mL（104コピー／mL）超）

・インターフェロン及び／またはヌクレオシドアナログによる抗ウイルス療法を受けたことがない

・選定の1カ月前以降に、肝臓を保護する目的で、抗炎症薬物を服用したことがない

・試験前に、インフォームドコンセントを理解して、それに署名できる

除外基準：

・組み入れ基準のいずれか1つの要件を満たしていない

・選定の3カ月前以降に、胃腸管の大量出血を起こした

- ・ T B i L が、U L N の 3 倍超
- ・ A F P が 5 0 u g / L 超
- ・ P L T が 6 0 0 0 0 u g / L 以下
- ・ 肝臓に、明らかな場所取り病変がある（B超音波検査によって示される）
- ・ 門脈が幅 1 . 2 c m 以上（B超音波検査によって示される）
- ・ B M I 指数が 3 0 超
- ・ 肝臓機能代償不全、肝硬変及び肝新生物に罹患した患者
- ・ アルコール性慢性肝炎、薬剤性慢性肝炎、遺伝性慢性肝炎、免疫性慢性肝炎、ならびにその他のウイルス性慢性肝炎及び非ウイルス性慢性肝炎の患者
- ・ 心血管疾患、肺疾患、腎疾患、内分泌疾患、神経疾患、血液系疾患及び精神疾患の患者
- ・ 活動性消化性潰瘍の患者
- ・ 妊娠している女性と授乳中の女性
- ・ 最近 3 カ月以内に他の薬物試験に参加した対象

【0789】

実施例 19：胆石患者の治療における化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の第 2 相試験
この試験の目的は、胆石患者において、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 が、肝臓脂肪酸／トリグリセリドの代謝と、肝胆道系での解毒／消失に及ぼす作用を調べることである。

試験の種類：介入試験

試験設計：割り付け：無作為

評価項目分類：薬力試験

介入モデル：並行群割り付け

遮蔽化：二重盲検（対象、研究者）

主目的：基礎科学

【0790】

主要転帰尺度：

- ・ 化合物 1、化合物 2 または化合物 3 が、F X R 依存性代謝に及ぼす作用 [タイムフレーム：21 日目] [安全性の問題として特定：いいえ]

主要評価項目

- ・ インスリン抵抗性のマーカーの相対的变化
- ・ F A と T G の相対的变化
- ・ 肝組織及び脂肪組織のリパーゼの発現と活性の相対的变化
- ・ 肝臓頂端面輸送タンパク質 A B C G 5 / 8、B S E P、M D R 3、M R P 2 の相対的变化
- ・ 肝小胞体ストレスマーカーの相対的变化

【0791】

二次転帰尺度：

- ・ 化合物 1、化合物 2 または化合物 3 が血清中脂質レベルに及ぼす作用 [タイムフレーム：21 日] [安全性の問題として特定：いいえ]

副次評価項目

- ・ 総コレステロール、L D L - C、H D L - C、A p o A 1、A p o B、L p (A) の相対的变化

【表 9】

アーム	割り付けた介入
実薬対照群：化合物 1、化合物 2 または化合物 3、25 mg / 日、3 週間	薬物：化合物 1、化合物 2 または化合物 3、25 mg / 日、3 週間
プラセボ対照群：胆石プラセボ	薬物：プラセボ

【0792】

プラセボ対照比較二重盲検無作為化試験において、健常な胆石患者に、25mg/日で、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはプラセボを3週間、手術の前日まで投与することになる。胆汁脂質（コレステロール、リン脂質、胆汁酸）の測定と、コレステロール飽和指数の算出のために、胆嚢胆汁の試料を採取することになる。

【0793】

参加条件

試験対象年齢：20歳～65歳

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

10

【0794】

基準

組み入れ基準：

- ・超音波で立証した症候性胆石症

除外基準：

- ・NAFLD以外の慢性肝疾患（ウイルス性肝炎、自己免疫性肝疾患、ヘモクロマトーシス、ホモ接合型α1-アンチトリプシン欠乏症及びウィルソン病）
- ・過去に胃または小腸の手術を受けた
- ・炎症性腸疾患
- ・コントロール不良真性糖尿病（空腹時血中グルコースが6.7ミリモル/L超）、甲状腺機能低下症もしくは甲状腺機能亢進症、またはその他の重大な内分泌疾患
- ・妊娠している。投薬開始の前日に、尿中妊娠検査を実施する。妊娠の可能性のある女性は、安全かつ信頼できる避妊法、例えば、経口避妊薬を使用する場合のみに含めることができる。
- ・投薬開始の前日に、トランスアミナーゼ（ALT/AST）、アルカリホスファターゼまたはビリルビンがULN（正常値の上限）の2倍超に上昇している
- ・他の重篤な疾患（投薬によって治療するうつ病性障害を含む）

20

【0795】

実施例20：巣状分節状糸球体硬化症（FSGS）を治療するための化合物1、化合物2または化合物3の試験

30

この試験の目的は、FSGSの患者において、化合物1、化合物2または化合物3の安全性と忍容性を評価することと、化合物1、化合物2または化合物3の薬物動態（PK）評価を行って、無作為化第II相試験での調査の際に、投薬レジメンを選択できるようにすることである。

試験の種類：介入試験

試験設計：割り付け：無作為

評価項目分類：安全性試験

介入モデル：並行群割り付け

遮蔽化：オープンラベル

主目的：治療

40

【0796】

主要転帰尺度：

- ・投薬の安全性と耐性 [タイムフレーム：16週間の治療期間]

【0797】

二次転帰尺度：

- ・タンパク尿の軽減 [タイムフレーム：16週間の治療期間]

【表 10】

アーム	割り付けた介入
化合物 1、化合物 2 または化合物 3	薬物：化合物 経口薬物投与

【0798】

参加条件

試験対象年齢：2 歳～40 歳

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

10

【0799】

基準

組み入れ基準：

- ・無作為化前の直近の測定において、推定糸球体ろ過量（GFR）が $40 \text{ ml} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 以上

- 18 歳未満の患者：Schwartz 式

- 18 歳以上の患者：Cockcroft-Gault 式

- ・無作為化時点において、早朝第一尿検体の Up / c が、クレアチニン 1 g 当たり 1.0 g 超

20

- ・試験の病理責任者が、生検によって、原発性 FSGS（すべてのサブタイプを含む）と確認した

- ・ステロイド耐性：無作為化の前に、高用量のステロイドによる最後の治療クルの間に、患者は、下に定義されているステロイド耐性を示したはずであり、そして、タンパク尿は完全には寛解しなかったはずである（ Up / c が 0.2 未満であるか、またはディップスティック尿タンパク質が陰性／微量である。耐性を形成するステロイド治療クルは、少なくとも 4 週間、 $56 \text{ mg} / \text{kg}$ または 1680 mg の最低累積投与量のプレドニゾンまたはその均等物を毎日投与するクルと同じかまたは同様でなければならない。

- ・アンジオテンシン変換酵素インヒビター（ACEI）、アンジオテンシンレセプターブロック剤（ARB）、ビタミン E または脂質低下療法剤を服用してよい

30

- ・臨床試験プロトコル、服用及びフォローアップ診療などに応じる意欲がある

- ・FSGS-CTにおいて、除外薬による過去の治療に基づき、スクリーニング不適格であった

- ・FSGS-CTにおいて、試験治療（すなわち、シクロスポリンまたはミコフェノレートモフェチル（MMF）＋経口デキサメタゾンパルス）の 26 週間後または 52 週間後に、寛解できなかったことに基づき、治療が失敗した

除外基準

- ・二次 FSGS

- ・無作為化の 30 日前以降に、シクロホスファミド、クロラムブシル、レバミゾール、メトトレキセート、ナイトロジェンマスタードまたはその他の免疫抑制剤で治療した

40

- ・授乳中であるか、妊娠しているか、または妊娠の可能性のある女性で、避妊を拒否している

- ・別の治験に同時に参加しているか、無作為化の 30 日前以降に参加していた

- ・活動性感染症／重篤な感染症（B型肝炎、C型肝炎、HIVが挙げられるが、これらに限らない）

- ・悪性腫瘍

- ・全身性ループスエリテマトーデス（SLE）または多発性硬化症

- ・肝疾患（血清中AST／ALTが正常値の上限の 2.5 倍超として定義）

- ・血圧が $140 / 95$ 超であるか、または年齢／身長別において、95 パーセンタイル超である一方で、3 個以上の血圧降下剤を最大用量服用した患者

50

- ・ I 型または I I 型真性糖尿病 (DM)
- ・ ヘマトクリット値が 30 % 未満
- ・ 臓器移植
- ・ 下記のように定義される肥満 (疾患発症時で、ステロイド治療前の推定乾燥体重に基づく)

2 ~ 20 歳の場合、年齢別の肥満度指数 (BMI) が 97 パーセンタイル超

21 歳以上の場合、BMI が 40 kg/m² 超

- ・ 試験薬に対するアレルギー
- ・ 同意／賛同できない

【0800】

10

実施例 21：高トリグリセリド血症の患者の治療における化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の作用

提示の試験では、リポタンパク質の構造と機能のいくつかの異なる尺度を使用することになる。研究者は、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 による治療前と治療後におけるリポタンパク質の結合親和性のような機能的パラメーターを測定することになる。研究者は、脂肪酸、オキシリピン、血漿のアポリポタンパク質含有量、超低密度リポタンパク質 (VLDL)、低密度リポタンパク質 (LDL) 及び高密度リポタンパク質 (HDL) も測定することになる。

試験設計：評価項目分類：有効性試験

介入モデル：単群割り付け

20

遮蔽化：オープンラベル

主目的：治療

試験の種類：介入試験

【0801】

主要転帰尺度：

- ・ 主要評価項目は、治療が、標的細胞に対するリポタンパク質の結合に及ぼす作用となる。[タイムフレーム：1 年] [安全性の問題として特定：いいえ]

【0802】

二次転帰尺度：

- ・ 脂肪分解の基質としての VLDL の性能 [タイムフレーム：1 年] [安全性の問題として特定：いいえ]
- ・ 血漿中 LpL の質量と活性 [タイムフレーム：1 年] [安全性の問題として特定：いいえ]
- ・ VLDL、LDL、HDL、オキシリピン及び脂肪酸の含有量 [タイムフレーム：1 年] [安全性の問題として特定：いいえ]

30

【表 11】

アーム	割り付けた介入
実験用：化合物 1、化合物 2 または化合物 3	薬物：化合物 1、化合物 2 または化合物 3 1 グラムのゲルカプセル剤を 8 週間、1 日に 4 カプセル

40

【0803】

参加条件

試験対象年齢：18 歳 ~ 79 歳

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

【0804】

基準

組み入れ基準：

50

・病歴、身体診察、心電図、検体検査（例えば、血清生化学検査、尿検査）によって、健康状態が良好

・医療記録における直近の2回の検査の平均空腹時血清中トリグリセリドが200 mg/dL以上、500 mg/dL未満

・医療記録における直近の2回の検査の平均LDL-コレステロールが、NCEP ATP IIIの目標値の1.1倍以下

除外基準：

・薬剤、ビタミン剤、栄養補助剤または漢方薬は、研究責任者に従って、干渉の可能性により、除外するか判断する。

・コントロール不良真性糖尿病（例えば、[HbA1c]が8.0%超）

10

・心血管イベントの履歴

・過去に血行再建術を受けた

・スクリーニングの6カ月前未満以降に、大動脈瘤歴または大動脈解離歴がある

・膵炎歴

・診察で2回続けて、コントロール不良高血圧であった（すなわち、収縮期血圧（安静時）が160以上であり、及び/または拡張期血圧（安静時）が100以上であった）

・血清中クレアチニンが2.0 mg/dL以上

・血清中トランスアミナーゼが、正常値上限（ULN）の1.5倍超（アスパルテートアミノトランスフェラーゼ[AST]またはアラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT]を含む。ASTでは31 U/L、ALTでは45 U/L）

20

・クレアチンキナーゼ（CK）がULNの3.0倍超

・妊娠しているかまたは授乳中である女性

【0805】

実施例22：糖尿病性腎症を治療するための化合物1、化合物2または化合物3の試験

この試験の目的は、糖尿病性腎症の治療における化合物1、化合物2または化合物3の安全性と作用を評価することである。

試験の種類：介入試験

試験設計：割り付け：無作為

評価項目分類：安全性／有効性試験

介入モデル：並行群割り付け

30

遮蔽化：二重盲検（対象、介護者、研究者、転帰評価者）

主目的：治療

【0806】

主要転帰尺度：

・尿中アルブミンレベル [タイムフレーム：3カ月] [安全性の問題として特定：はい]

・血清中クレアチニン [タイムフレーム：3カ月] [安全性の問題として特定：はい]

【0807】

二次転帰尺度：

・空腹時血糖（FBS） [タイムフレーム：3カ月] [安全性の問題として特定：はい]

40

・糖化ヘモグロビン（A1C） [タイムフレーム：3カ月] [安全性の問題として特定：はい]

・肝臓アミノトランスフェラーゼ（ALT及びAST） [タイムフレーム：3カ月] [安全性の問題として特定：はい]

・血清中インスリンレベル [タイムフレーム：3カ月] [安全性の問題として特定：はい]

・有害イベントが見られた患者の数 [タイムフレーム：3カ月] [安全性の問題として特定：はい]

【表 1 2】

アーム	割り付けた介入
実験用：化合物 1、化合物 2 または化合物 3	薬物：化合物 1、化合物 2 または化合物 3 化合物 1、化合物 2 または化合物 3 を毎日 5 0 0 m g
プラセボ対照群：プラセボ プラセボ	薬物：プラセボ プラセボを毎日、1 カプセル

【0 8 0 8】

10

参加条件

試験対象年齢：1 8 歳～7 0 歳

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

【0 8 0 9】

基準

組み入れ基準：

・2 型糖尿病（D M）

・血糖がコントロールされている〔空腹時血糖（F B S）が 1 3 0 m g / d l 未満、糖
化ヘモグロビン（A 1 C）が 7 % 未満

20

・この 3 カ月間において、2 回別個に行った際に、尿中アルブミンが 2 0 m g / リットル
未満であった

・血清中クレアチニンが 2 m g / d l 未満

除外基準：

・妊娠している

・授乳中

・アルコール依存症

・肝不全（急性または慢性）

・腎不全：血清中クレアチニンが 2 m g / d l 以上

・糸球体腎炎

30

・コントロール不良高血圧

・うっ血性心不全

・前立腺疾患

・悪性腫瘍

・両側性腎動脈狭窄

・いずれかの感染症またはリウマチ性障害

【0 8 1 0】

実施例 2 3：アテローム性動脈硬化症患者の治療における化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の第 2 相試験

この試験の目的は、頸動脈の超音波検査を用いて、化合物 1、化合物 2 または化合物 3
が、頸動脈におけるアテローム性動脈硬化症の軽減に及ぼす作用を評価することである。

40

試験の種類：介入試験

試験設計：割り付け：無作為

評価項目分類：安全性／有効性試験

介入モデル：並行群割り付け

遮蔽化：二重盲検

主目的：治療

【0 8 1 1】

主要転帰尺度：

・アテローム性動脈硬化症の進行に対する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の有効性

50

(プラセボとの比較)

二次転帰尺度：

・アテローム性動脈硬化症の患者における化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の安全性と忍容性（プラセボとの比較）

【0812】

参加条件

試験対象年齢：30 歳～75 歳

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

【0813】

基準

組み入れ基準：

- ・心血管リスクの増大（すなわち、心筋梗塞、脳卒中、真性糖尿病、左室肥大の履歴）
- ・内膜中膜複合体厚が、0.8 mm 以上（超音波検査によって測定）
- ・女性においては、妊娠検査陰性である

除外基準：

- ・試験開始の3カ月前以降の全血献血（450 ml 以上）
- ・不安定狭心症、うっ血性心不全またはコントロール不良高血圧
- ・腎疾患（腎摘出を含む）及び／または腎移植
- ・肝疾患または肝臓機能パラメーターの異常
- ・薬物乱用またはアルコール依存

【0814】

実施例 24：門脈圧亢進症の治療での化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の使用

この試験の目的は、プラセボと比較して、門脈圧亢進症の軽減について、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の有効性と安全性を判断することである。

試験の種類：介入試験

試験設計：割り付け：無作為

評価項目分類：安全性／有効性試験

介入モデル：並行群割り付け

遮蔽化：二重盲検（対象、研究者）

主目的：治療

【0815】

主要転帰尺度：

・治療の4週間後の肝静脈圧勾配（HVPG）のベースラインからの変化〔タイムフレーム：4週間〕〔安全性の問題として特定：いいえ〕

【表13】

アーム	割り付けた介入
プラセボ対照群：プラセボ プラセボ	薬物：プラセボ カプセル剤を1日に3回（TID）
実験用：化合物 1、化合物 2 または化合物 3	薬物：化合物 1、化合物 2 または化合物 3 化合物 1、化合物 2 または化合物 3（カプセル剤）を1日に3回（TID）

【0816】

参加条件

試験対象年齢：18 歳以上

試験対象性別：男女

健常者の受け入れ：不可

【0817】

基準

組み入れ基準：

- ・患者は、肝内門脈圧亢進症の臨床的及び／または病理学的診断を受けている。
- ・患者は、肝硬変の臨床的診断を受けている。
- ・患者は、静脈瘤結紮術を受けた。

除外基準：

- ・患者は、チャイルドピュースコアが12超である。
- ・患者は、肝静脈閉塞、門脈閉塞、住血吸虫症、門脈血栓症、脾静脈血栓症またはバッドキアリ症候群に起因する門脈圧亢進症である。
- ・スクリーニング診察の1カ月以内に静脈瘤結紮術を行った。
- ・患者は、活動性または再発性静脈瘤出血であるか、スクリーニングの12週間前以降に静脈瘤出血を発症した。
- ・患者は、スクリーニング診察時から、試験の終了時まで、血管作用薬の使用をやめたくない。
- ・患者は、医学的に治療しているか、または進行性である肝細胞癌である。
- ・患者は、腎機能が低下している（すなわち、血清中クレアチニン濃度が 1.8 mg/dl 超である）
- ・患者は、肝移植歴があるか、試験期間中に、肝移植を受ける見込みがある。
- ・患者は、スクリーニング診察の90日前以降に、胃腸外科手術または腹部外科手術を受けたか、いずれかの時点で、腸切除術を受けた。

10

20

【0818】

本明細書に記載されている実施例と実施形態は、例示するためのものに過ぎず、いくつかの実施形態では、添付の請求項の開示内容と範囲内に、様々な修正と変更を含めることとなる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/34564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/55, A61K 45/06 (2017.01) CPC - A61K 31/429, A61K 9/2059, A61K 9/06, A61K 9/0095, A61B 5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	1st elected invention:	
A	Marinozzi et al. "Pyrazole[3,4-e][1,4]thiazepin-7-one derivatives as a novel class of Farnesoid X Receptor (FXR) agonists" Bioorganic & Medicinal Chemistry. 01 June 2012 (01.06.2012) vol 20. pg. 3429-3445; pg. 3429, right col, para 2, 4, pg. 3430, Figure 1	1, 5, 11-15
A	Lundquist et al. "Improvement of Physicochemical Properties of the Tetrahydroazepinoindole Series of Farnesoid X Receptor (FXR) Agonists: Beneficial Modulation of Lipids in Primates" Journal of Medicinal Chemistry. 22 January 2010 (22.01.2010) vol 53, pg. 1774-1787; pg. 1774, left col, para 1, pg. 1778, Table 4	1, 5, 11-15
A	WO 2007/076260 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 05 July 2007 (05.07.2007); pg. 1, ln 5; pg. 3, ln 10-15	1, 5, 11-15
A	US 2007/0015746 A1 (Martin et al.) 18 January 2007 (18.01.2007); entire document	1, 5, 11-15
	2nd elected invention:	
Y	Marinozzi et al. "Pyrazole[3,4-e][1,4]thiazepin-7-one derivatives as a novel class of Farnesoid X Receptor (FXR) agonists" Bioorganic & Medicinal Chemistry. 01 June 2012 (01.06.2012) vol 20. pg. 3429-3445; pg. 3429, right col, para 2, 4, pg. 3430, Figure 1, pg. 3431, right col, compound 7	1-5, 11-15, 33-38
Y	WO 2016/040860 A1 (TOBIRA THERAPEUTICS, INC.) 17 March 2016 (17.03.2016); para [0003], [0005]-[0006], [0010], [00128], abstract	1-5, 11-15, 36
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 September 2017		18 OCT 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/34564

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see supplemental page)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-5, 11-15 and 33-38
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/34564

--continued from Box No. III--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-15 and 33-38, directed to a method of treating a metabolic disorder in a subject in need thereof, comprising coadministering to the subject a therapeutically effective amount of a first agent that is an FXR modulator of formula I; and at least one second agent from the group listed. The method of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by the first formula of claim 1, formula (I), wherein R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R4 and R5 are hydrogen; R6 is hydrogen; R7 is hydrogen; R8 is CN; R9 is hydrogen and the second active agent is a CCR2/CCR5 antagonist. It is believed that claims 1, 5 and 11-15 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, represented by the first formula of claim 1, wherein R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is C(O)R20; R4 and R5 are hydrogen; R6 is hydrogen; R7 is hydrogen; R8 is C(O)OR25; R9 is hydrogen; R20 is aryl; R25 is C1-C6 alkyl and the second active agent is a CCR2/CCR5 antagonist (i.e., claims 1-2, 5 and 11-15).

Group II: Claims 16-32, directed to a method of treating a metabolic disorder in a subject in need thereof, comprising coadministering to the subject a therapeutically effective amount of a first agent that is an FXR modulator of formula VII; and at least one second agent from the group listed.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a method comprising a unique compound of formula I in claim 1, which is not required by any other invention of Group I+.

Group II includes the technical feature of a method of treating a metabolic disorder in a subject in need thereof comprising a compound of formula VII, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of treating a metabolic disorder in a subject in need thereof, comprising coadministering to the subject a therapeutically effective amount of a first agent that is an FXR modulator comprising a compound of formula I; and at least one second agent from the group listed.

The inventions of Group I+ and II share the technical feature treating a metabolic disorder in a subject in need thereof, comprising coadministering to the subject a therapeutically effective amount of a first agent that is an FXR modulator comprising an azepine derivative; and at least one second agent from the group listed.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over a US 2007/0015746 A1 to Martin et al. (hereinafter Martin). Martin discloses a method comprising treating a metabolic disorder (para [0049]; diabetes) comprising administering to a subject (para [0049]) a therapeutically effective amount of a compound similar to a compound of formula I (comprising an azepine derivative) wherein R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is C(O)R20; R4, R5, R6, and R7 are hydrogen; R8 is C(O)OR25; R9 is hydrogen; R20 is substituted aryl; R25 is C2 alkyl (para [0445]); and a second agent which is a PPAR alpha agonist (para [0439]; selective and non-selective activators of PPAR alpha), but does not disclose wherein the compound of formula I comprises a pyrazolo ring. However, it would have been obvious to one with skill in the art to utilize the disclosed method comprising structural analogs of the compound disclosed, such as wherein the imidazolo ring is a pyrazolo ring, through routine substitution in order to optimize affinity for the target receptor (fxr) and improve treatment.

As said compound and compositions were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+ or II. The inventions of Group I+ and II thus lack unity under PCT Rule 13.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/34584

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Lundquist et al. "Improvement of Physicochemical Properties of the Tetrahydroazepinoindole Series of Farnesoid X Receptor (FXR) Agonists: Beneficial Modulation of Lipids in Primates" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 22 January 2010 (22.01.2010) vol 53, pg. 1774-1787; pg. 1774, left col, para 1, pg. 1775, left col, para 1, pg. 1778, Table 4	3-4, 33-38
Y	WO 2007/076260 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 05 July 2007 (05.07.2007); pg. 1, ln 5; pg. 3, ln 10-15	35, 38
Y	US 2011/0294767 A1 (Gedulin et al.) 01 December 2011 (01.12.2011);	37
A	US 2007/0015746 A1 (Martin et al.) 18 January 2007 (18.01.2007); entire document	1-5, 11-15, 33-38

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	38/06	(2006.01)	A 6 1 K	38/06
A 6 1 K	38/26	(2006.01)	A 6 1 K	38/26

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(72)発明者 ラジュ・モハン

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス、カミニート・リカルド 3 1 2 5 番

(72)発明者 ベンジャミン・アンソニー・プラット

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス、グアダラハラ・ドライブ 1 0 5 7 番

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA19 BA01 BA08 BA15 BA19 BA23 BA31 CA36 DB35
 NA05 ZA361 ZA362 ZA451 ZA452 ZA661 ZA662 ZA701 ZA702 ZA751
 ZA752 ZA811 ZA812 ZC202 ZC211 ZC212 ZC331 ZC332 ZC351 ZC352
 ZC412
 4C086 AA01 AA02 CB11 MA02 MA04 NA05 ZA36 ZA45 ZA66 ZA70
 ZA75 ZA81 ZC21 ZC33 ZC35