

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和1年5月9日(2019.5.9)

【公表番号】特表2018-519252(P2018-519252A)
 【公表日】平成30年7月19日(2018.7.19)
 【年通号数】公開・登録公報2018-027
 【出願番号】特願2017-556538(P2017-556538)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 491/052 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4162 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 491/052 C S P
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/12
 A 6 1 K 31/4162
 A 6 1 K 31/5377

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月19日(2019.3.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

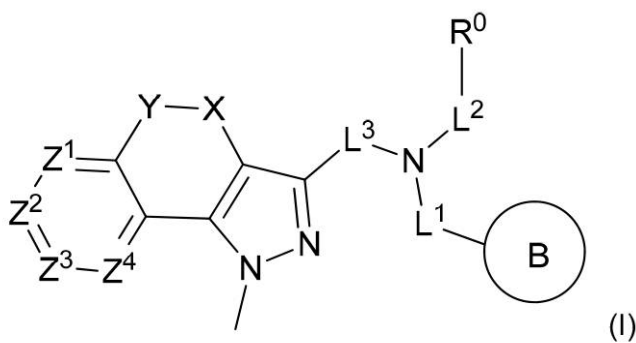
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



[式中、

R^0 は、 C_{1-6} アルキル； C_{1-6} ハロアルキル； C_{1-6} ヒドロキシアルキル；ハロ置換 C_{1-6} ヒドロキシアルキル；もしくは R^2 によって独立して表される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択により置換されているフェニルであり；または R^0 は、群 C_{3-7} シクロアルキル、1 ~ 3 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、および 1 ~ 2 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環から選択され；これらの各々は、 R^{2a} によって表される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択により置換されており；

環 B は、アリール；1 ~ 3 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール；1 ~ 2 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環；または C_{3-7} シクロアルキルであり；これらの各々は、 R^{2a} によって独立して表される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択により置換されており；

X は、 $-(CR^4R^5)-$ または $-C(O)-$ であり；

Y は、 $-O-$ 、 $-(CR^4R^5)-$ 、 $^*-O(CR^4R^5)-$ または $-NR-$ であり、ここで「 * 」は、Z 環原子を含有する環への Y の結合点を示し；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、各々独立して、 $-CR^3-$ または $-N-$ であり；

L^1 は、 $^{*1}-(CR^4R^5)_{1-2}$ または $^{*1}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$ であり、ここで「 *1 」は、N への L^1 の結合点を示し；

L^2 は、 $^{*2}-(CR^4R^5)_{1-2}-$ ； $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-$ ； $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$ ； $^{*2}-(CR^4R^5)_2-O-$ ； $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-$ ； $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-SO_2-$ ； $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-C(O)-$ ； $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$ ；または $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-C(O)-NR-(CR^4R^5)_{0-1}$ であり；ここで「 *2 」は、N への L^2 の結合点を示し；

L^3 は、 $-(CR^4R^5)-$ または $-C(O)-$ であり；

各 R^2 は、独立して、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)NR^6R^7$ ； $-S(O)_2-NR^4N^5$ ； $-C(O)O-(CR^4R^5)_{2-3}NR^4R^5$ ； $-N(R)-C(O)O-R$ ； $-SO_2R$ ； $-NR^4R^5$ または $-(CR^4R^5)-C(O)OR$ であり；

各 R^{2a} は、独立して、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキルまたはハロ置換 C_{1-6} アルキルであり；

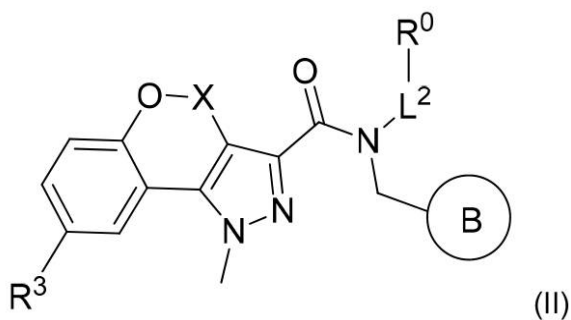
各 R^3 は、独立して、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたはシクロプロピルであり；

R 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；あるいは R^6 および R^7 は、N と一緒になって、5 ~ 6 員複素環式環を形成し得る] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記化合物が、式 (II)：

【化 2】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

L^2 が、 $*^2 - (CR^4R^5)_{1-2} -$; $*^2 - (CR^4R^5) - C(O) - NR -$; $*^2 - (CR^4R^5)_2 - O -$; $*^2 - (CR^4R^5)_2 - NR - SO_2 -$; $*^2 - (CR^4R^5)_2 - NR - C(O) -$; $*^2 - (CR^4R^5) - C(O) - NR - (CR^4R^5) -$; または $*^2 - (CR^4R^5)_2 - NR - C(O) - NR - (CR^4R^5)_{0-1}$ であり; ここで、「 $*^2$ 」は、Nへの L^2 の結合点を示す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R^0 が、 C_{1-6} アルキル; C_{1-6} ハロアルキル; C_{1-6} ヒドロキシアルキル; またはハロ置換 C_{1-6} ヒドロキシアルキルである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^0 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルであり; これらの各々が非置換であるか、または R^{2a} によって独立して表される1~2個の置換基によって置換されており; ここで R^{2a} は、ハロまたはヒドロキシルである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^0 が、テトラヒドロフラン、テトラピラン、N-メチルピラゾリル、チアゾリルまたは1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イルである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^0 が、ハロ、 $-C(O)NR^6R^7$; $-S(O)_2 - NR^4N^5$; $-C(O)O - (CR^4CR^5)_{2-3}NR^4R^5$; $-N(R) - C(O)O - R$; $-SO_2R$; $-NR^4R^5$ または $-(CR^4R^5) - C(O)OR$ で任意選択により置換されているフェニルであり;

ここで、 R 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり; あるいは R^6 および R^7 は、Nと一緒に、モルホリニルを形成し得る、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

環Bが、1~2個のハロで任意選択により置換されているフェニル; テトラヒドロピラニル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはチアゾリルである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

Xが、 $-(CR^4R^5) -$ であり; R^4 および R^5 が、独立して、水素またはメチルである、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R^3 が、水素、ハロ、sec-ブチル、ビニルまたはシクロプロピルである、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

2 - (1 - {8 - クロロ - 1 - メチル - 1H, 4H - クロメノ[4,3-c]ピラゾール - 3 - イル} - N - [(3 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル)アセトアミド;

2 - (1 - {8 - クロロ - 1 - メチル - 1H, 4H - クロメノ[4,3-c]ピラゾール - 3 - イル} - N - [(3 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド) - N - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)アセトアミド;

2 - (1 - {8 - クロロ - 1 - メチル - 1H, 4H - クロメノ[4,3-c]ピラゾール - 3 - イル} - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル)アセトアミド;

2 - (1 - {8 - クロロ - 1 - メチル - 1H, 4H - クロメノ[4,3-c]ピラゾール - 3 - イル} - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド) - N - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)アセトアミド;

S) - オキサラン - 2 - イルメチル]アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2, 3 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - シクロプロピルアセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド;

2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - シクロプロピルアセトアミド;

2 - (1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド;

N - tert - ブチル - 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (オキサラン - 2 - イルメチル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (オキササン - 3 - イルメチル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2, 3 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (2 - フルオロエチル) アセトアミド;

2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) - N - メチルアセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2, 6 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド;

8 - クロロ - N - (2 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキサエチル) - N - (3 - フルオロベンジル) - 1 - メチル - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

4 - [2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド] - N - メチルベンズアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (4 -

ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミド;

8 - クロロ - N - (2 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (2 - フルオロベンジル) - 1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - (オキサソ - 4 - イルメチル) ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 , 3 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (3 - スルファモイルフェニル) アセトアミド;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) メチル] アセトアミド;

2 - (ジメチルアミノ) エチル 4 - フルオロ - 3 - [2 - (1 - { 8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド] ベンゾエート;

2 - (ジメチルアミノ) エチル 4 - フルオロ - 3 - [2 - (1 - { 8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド] ベンゾエート;

3 - (ジメチルアミノ) プロピル 4 - フルオロ - 3 - [2 - (1 - { 8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド] ベンゾエート;

4 - フルオロ - 3 - [2 - (1 - { 8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド] ベンズアミド;

N - ベンジル - N - [(4 - カルバモイルフェニル) メチル] - 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

N - ベンジル - 8 - クロロ - 1 - メチル - N - { [4 - (メチルスルファモイル) フェニル] メチル } - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

t e r t - ブチル N - { 4 - [(N - ベンジル - 1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) メチル] フェニ

ル}カルバメート；

N - ベンジル - 8 - クロロ - N - [(4 - メタンスルホニルフェニル) メチル] - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド；

N - ベンジル - 8 - クロロ - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド；

N - [(4 - アミノフェニル) メチル] - N - ベンジル - 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド；

2 - { 4 - [(1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) メチル] フェニル } 酢酸；

8 - クロロ - N - (2 - { [(シクロプロピルメチル) カルバモイル] アミノ } エチル) - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド；

8 - クロロ - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 1 - メチル - N - (2 - { [(プロパン - 2 - イル) カルバモイル] アミノ } エチル) - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド；

N - [2 - (1 - { 8 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) エチル] - 2 - メチルプロパンアミド；

8 - クロロ - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 1 - メチル - N - [2 - (プロパン - 2 - スルホンアミド) エチル] - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド；

N - ベンジル - 8 - ブロモ - 1 - メチル - N - [2 - (プロパン - 2 - スルホンアミド) エチル] - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド；

N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (1 - { 8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド；

N - [2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) エチル] - 2 - メチルプロパンアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - ヨード - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル] アセトアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル] - 2 - メチルプロパンアミド；

N - [2 - (1 - { 8 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) エチル] アセトアミド；

N - [2 - (1 - { 8 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) エチル] アセトアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル] アセトアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル] アセトアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル] - 2 - メチルプロパンアミド；

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - (シクロヘキシルメチル) ホルムアミド) - N - (シクロプロピル

メチル)アセトアミド;

2 - (1 - {8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル} - N - (シクロペンチルメチル)ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル)アセトアミド;

8 - クロロ - N - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - 1 - メチル - N - {2 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)アミノ]エチル} - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

N - [2 - (1 - {8 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル} - N - [(4 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド)エチル]アセトアミド;

2 - (1 - {8 - ブロモ - 1, 4, 4 - トリメチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル} - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル)アセトアミド;

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - {1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル}ホルムアミド)エチル]アセトアミド;

(2S) - 2 - (1 - {8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル} - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド;

2 - (1 - {8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル} - N - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルメチル)ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル)アセトアミド;

2 - (1 - {8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル} - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド) - N - (オキササン - 4 - イルメチル)アセトアミド;

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - {8 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル}ホルムアミド)エチル]アセトアミド;

N - (2 - {N - ベンジル - 1 - [8 - (ブタン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル]ホルムアミド}エチル)アセトアミド;

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - {8 - エテニル - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル}ホルムアミド)エチル]アセトアミド;

N - [2 - (4 - カルバモイル - 2 - フルオロフェノキシ)エチル] - 8 - クロロ - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド; および

N - [2 - (4 - カルバモイル - 2 - フルオロフェノキシ)エチル] - 8 - フルオロ - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 1 - メチル - 1 H, 4 H - クロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

治療有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

治療有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および第 2 の治療剤を含む組合せ。

【請求項 1 4】

ファルネソイド X 受容体 (FXR) によって媒介される状態を、それを患う対象において処置するための方法に用いるための医薬組成物であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩が、任意選択により第 2 の治療剤と組み合わせて、投与されることを含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

F X Rによって媒介される状態の処置における使用のための、任意選択により第2の治療剤と組み合わせた、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項16】

対象においてF X Rによって媒介される状態の処置のための医薬の調製のための、任意選択により第2の治療剤と組み合わせた、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項17】

F X Rによって媒介される前記状態が肝臓疾患または胃腸疾患である、請求項15に記載の使用のための化合物、または請求項16に記載の医薬の調製のための化合物の使用。

【請求項18】

F X Rによって媒介される前記状態が、肝内胆汁うっ滞、エストロゲン誘発胆汁うっ滞、薬剤誘発胆汁うっ滞、妊娠時胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞、進行性家族性胆汁うっ滞(P F I C)、アラジール症候群、原発性胆汁性肝硬変(P B C)、原発性硬化性胆管炎、胆管減少性肝臓移植拒絶反応、肝臓移植関連グラフト対宿主病、嚢胞性線維症肝臓疾患、非アルコール性脂肪肝臓疾患(N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、アルコール性肝臓疾患および非経口栄養関連肝臓疾患から選択される肝臓疾患である、請求項17に記載の使用のための化合物、または請求項17に記載の医薬の調製のための化合物の使用。

【請求項19】

F X Rによって媒介される前記状態が、一次胆汁酸下痢、二次胆汁酸下痢、胆汁逆流性胃炎および炎症性腸疾患から選択される胃腸疾患である、請求項17に記載の使用のための化合物、または請求項17に記載の医薬の調製のための化合物の使用。

【請求項20】

F X Rによって媒介される前記状態が、非アルコール性脂肪肝臓疾患(N A F L D)または非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)である、請求項15に記載の使用のための化合物、または請求項16に記載の医薬の調製のための化合物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0269

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0269】

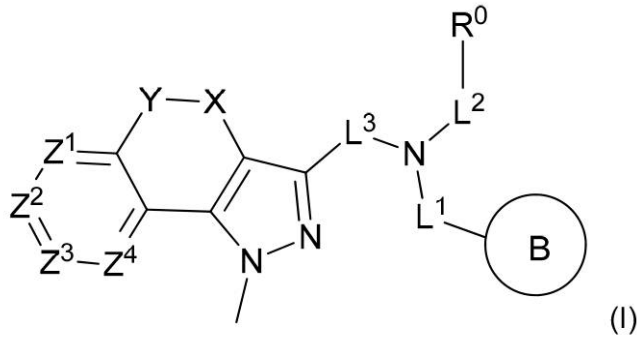
本明細書に記載されている実施例および実施形態は例示的な目的だけであること、ならびにそれに照らした様々な修飾または変化は当業者に示差されているとともにこの出願および添付の特許請求の範囲の趣旨および範疇内に含まれるべきであることが理解される。本明細書に引用されている全ての公報、特許および特許出願は、本明細書によって参照により全ての目的で組み込まれる。

本発明は、以下の態様を含む。

[1]

式 I

【化42】



[式中、

R^0 は、 C_{1-6} アルキル； C_{1-6} ハロアルキル； C_{1-6} ヒドロキシアルキル；ハロ置換 C_{1-6} ヒドロキシアルキル；もしくは R^2 によって独立して表される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択により置換されているフェニルであり；または R^0 は、群 C_{3-7} シクロアルキル、1 ~ 3 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、および 1 ~ 2 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環から選択され；これらの各々は、 R^{2a} によって表される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択により置換されており；

環 B は、アリール；1 ~ 3 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール；1 ~ 2 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環；または C_{3-7} シクロアルキルであり；これらの各々は、 R^{2a} によって独立して表される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択により置換されており；

X は、 $-(CR^4R^5)-$ または $-C(O)-$ であり；

Y は、 $-O-$ 、 $-(CR^4R^5)-$ 、 $^* -O(CR^4R^5)-$ または $-NR-$ であり、ここで「 $*$ 」は、Z 環原子を含有する環への Y の結合点を示し；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、各々独立して、 $-CR^3-$ または $-N-$ であり；

L^1 は、 $^{*1} - (CR^4R^5)_{1-2}$ または $^{*1} - (CR^4R^5) - C(O) - NR-$ であり、ここで「 $*^1$ 」は、N への L^1 の結合点を示し；

L^2 は、 $^{*2} - (CR^4R^5)_{1-2}$ ； $^{*2} - (CR^4R^5) - C(O) -$ ； $^{*2} - (CR^4R^5) - C(O) - NR-$ ； $^{*2} - (CR^4R^5)_2 - O-$ ； $^{*2} - (CR^4R^5)_2 - NR-$ ； $^{*2} - (CR^4R^5)_2 - NR - SO_2 -$ ； $^{*2} - (CR^4R^5)_2 - NR - C(O) -$ ； $^{*2} - (CR^4R^5) - C(O) - NR - (CR^4R^5) -$ ；または $^{*2} - (CR^4R^5)_2 - NR - C(O) - NR - (CR^4R^5)_{0-1}$ であり；ここで「 $*^2$ 」は、N への L^2 の結合点を示し；

L^3 は、 $-(CR^4R^5)-$ または $-C(O)-$ であり；

各 R^2 は、独立して、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、ハロ置換 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)NR^6R^7$ ； $-S(O)_2 - NR^4N^5$ ； $-C(O)O - (CR^4CR^5)_2 - NR^4R^5$ ； $-N(R) - C(O)O - R$ ； $-SO_2R$ ； $-NR^4R^5$ または $-(CR^4R^5) - C(O)OR$ であり；

各 R^{2a} は、独立して、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキルまたはハロ置換 C_{1-6} アルキルであり；

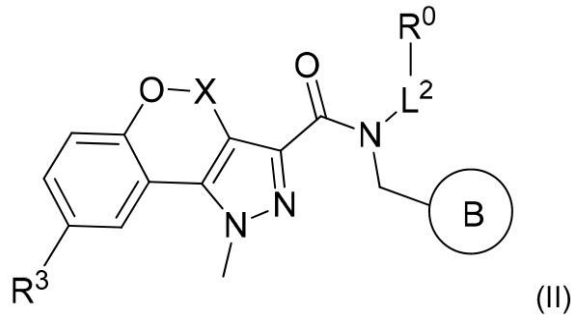
各 R^3 は、独立して、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたはシクロプロピルであり；

R 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；あるいは R^6 および R^7 は、N と一緒になって、5 ~ 6 員複素環式環を形成し得る] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[2]

前記化合物が、式 (II) :

【化 4 3】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、[1]に記載の化合物。

[3]

L^2 が、 $*^2 - (CR^4 R^5)_{1-2} -$; $*^2 - (CR^4 R^5) - C(O) - NR -$; $*^2 - (CR^4 R^5)_2 - O -$; $*^2 - (CR^4 R^5)_2 - NR - SO_2 -$; $*^2 - (CR^4 R^5)_2 - NR - C(O) -$; $*^2 - (CR^4 R^5) - C(O) - NR - (CR^4 R^5) -$; または $*^2 - (CR^4 R^5)_2 - NR - C(O) - NR - (CR^4 R^5)_{0-1}$ であり ; ここで、「 $*^2$ 」は、Nへの L^2 の結合点を示す、[1]または[2]に記載の化合物。

[4]

R^0 が、 C_{1-6} アルキル ; C_{1-6} ハロアルキル ; C_{1-6} ヒドロキシアルキル ; またはハロ置換 C_{1-6} ヒドロキシアルキルである、[1]から[3]のいずれかに記載の化合物。

[5]

R^0 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルであり ; これらの各々が非置換であるか、または R^{2a} によって独立して表される1~2個の置換基によって置換されており ; ここで R^{2a} は、ハロまたはヒドロキシルである、[1]から[3]のいずれかに記載の化合物。

[6]

R^0 が、テトラヒドロフランイル、テトラピラニル、N-メチルピラゾリル、チアゾリルまたは1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イルである、[1]から[3]のいずれかに記載の化合物。

[7]

R^0 が、ハロ、 $-C(O)NR^6 R^7$; $-S(O)_2 - NR^4 N^5$; $-C(O)O - (CR^4 CR^5)_{2-3} NR^4 R^5$; $-N(R) - C(O)O - R$; $-SO_2 R$; $-NR^4 R^5$ または $-(CR^4 R^5) - C(O)OR$ で任意選択により置換されているフェニルであり ;

ここで、 R 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり ; あるいは R^6 および R^7 は、Nと一緒に、モルホリニルを形成し得る、[1]から[3]のいずれかに記載の化合物。

[8]

環Bが、1~2個のハロで任意選択により置換されているフェニル ; テトラヒドロピラニル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはチアゾリルである、[1]から[7]のいずれかに記載の化合物。

[9]

Xが、 $-(CR^4 R^5) -$ であり ; R^4 および R^5 が、独立して、水素またはメチルである、[1]から[8]のいずれかに記載の化合物。

[10]

R^3 が、水素、ハロ、sec-ブチル、ビニルまたはシクロプロピルである、[1]から[9]のいずれかに記載の化合物。

ル - 3 - イル} - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - エチルアセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - シクロペンチルアセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - シクロブチルアセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル] アセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - [(2 S) - オキサラン - 2 - イルメチル] アセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 , 3 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - シクロプロピルアセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) アセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド ;

2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - シクロプロピルアセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド ;

N - tert - ブチル - 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (オキサラン - 2 - イルメチル) アセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (オキササン - 3 - イルメチル) アセトアミド ;

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 , 3 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (2 - フルオロエチル) アセトアミド ;

- 2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) - N - メチルアセトアミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド ;
- 8 - クロロ - N - (2 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (3 - フルオロベンジル) - 1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;
- 4 - [2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド] - N - メチルベンズアミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセトアミド ;
- 8 - クロロ - N - (2 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (2 - フルオロベンジル) - 1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - (オキサン - 4 - イルメチル) ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル) アセトアミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトアミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 , 3 - ジフルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) アセトアミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アセトアミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アセトアミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (3 - スルファモイルフェニル) アセトアミド ;
- 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) メチル] アセトアミド ;
- 2 - (ジメチルアミノ) エチル 4 - フルオロ - 3 - [2 - (1 - { 8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド] ベンゾエート ;
- 2 - (ジメチルアミノ) エチル 4 - フルオロ - 3 - [2 - (1 - { 8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) アセトアミド] ベンゾエート ;

3 - (ジメチルアミノ)プロピル 4 - フルオロ - 3 - [2 - (1 - { 8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド)アセトアミド]ベンゾエート;

4 - フルオロ - 3 - [2 - (1 - { 8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド)アセトアミド]ベンズアミド;

N - ベンジル - N - [(4 - カルバモイルフェニル)メチル] - 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

N - ベンジル - 8 - クロロ - 1 - メチル - N - { [4 - (メチルスルファモイル)フェニル]メチル } - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

tert - ブチル N - { 4 - [(N - ベンジル - 1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド)メチル]フェニル } カルバメート;

N - ベンジル - 8 - クロロ - N - [(4 - メタンスルホニルフェニル)メチル] - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

N - ベンジル - 8 - クロロ - N - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

N - [(4 - アミノフェニル)メチル] - N - ベンジル - 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

2 - { 4 - [(1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド)メチル]フェニル } 酢酸;

8 - クロロ - N - (2 - { [(シクロプロピルメチル)カルバモイル]アミノ } エチル) - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

8 - クロロ - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 1 - メチル - N - (2 - { [(プロパン - 2 - イル)カルバモイル]アミノ } エチル) - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

N - [2 - (1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド)エチル] - 2 - メチルプロパンアミド;

8 - クロロ - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 1 - メチル - N - [2 - (プロパン - 2 - スルホンアミド)エチル] - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

N - ベンジル - 8 - プロモ - 1 - メチル - N - [2 - (プロパン - 2 - スルホンアミド)エチル] - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (1 - { 8 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド)アセトアミド;

N - [2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド)エチル] - 2 - メチルプロパンアミド;

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - ヨード - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド)エチル]アセトアミド;

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド)エチル] - 2 - メチルプロパンアミド;

N - [2 - (1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(3 - フルオロフェニル)メチル]ホルムアミド)エチル]

]アセトアミド；

N - [2 - (1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) エチル]アセトアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル]アセトアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル]アセトアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル] - 2 - メチルプロパンアミド；

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - (シクロヘキシルメチル) ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル) アセトアミド；

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - (シクロペンチルメチル) ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル) アセトアミド；

8 - クロロ - N - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 - メチル - N - { 2 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アミノ] エチル } - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド；

N - [2 - (1 - { 8 - プロモ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(4 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) エチル]アセトアミド；

2 - (1 - { 8 - プロモ - 1 , 4 , 4 - トリメチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル) アセトアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル]アセトアミド；

(2 S) - 2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル) プロパンアミド；

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチル) ホルムアミド) - N - (シクロプロピルメチル) アセトアミド；

2 - (1 - { 8 - クロロ - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] ホルムアミド) - N - (オキササン - 4 - イルメチル) アセトアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル]アセトアミド；

N - (2 - { N - ベンジル - 1 - [8 - (ブタン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル] ホルムアミド } エチル) アセトアミド；

N - [2 - (N - ベンジル - 1 - { 8 - エテニル - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル } ホルムアミド) エチル]アセトアミド；

N - [2 - (4 - カルバモイル - 2 - フルオロフェノキシ) エチル] - 8 - クロロ - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド；および

N - [2 - (4 - カルバモイル - 2 - フルオロフェノキシ) エチル] - 8 - フルオロ - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 1 - メチル - 1 H , 4 H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

から選択される、[1] から [1 0] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[1 2]

治療有効量の [1] から [1 1] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[1 3]

治療有効量の [1] から [1 1] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および第 2 の治療剤を含む組合せ。

[1 4]

ファルネソイド X 受容体 (F X R) によって媒介される状態を、それを患う対象において処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の [1] から [1 1] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、任意選択により第 2 の治療剤と組み合わせ、投与することを含む方法。

[1 5]

F X R によって媒介される状態の処置における使用のための、任意選択により第 2 の治療剤と組み合わせた、[1] から [1 1] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[1 6]

対象において F X R によって媒介される状態の処置のための医薬の調製のための、任意選択により第 2 の治療剤と組み合わせた、[1] から [1 1] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

[1 7]

F X R によって媒介される前記状態が肝臓疾患または胃腸疾患である、[1 5] に記載の使用のための化合物、または [1 6] に記載の医薬の調製のための化合物の使用。

[1 8]

F X R によって媒介される前記状態が、肝内胆汁うっ滞、エストロゲン誘発胆汁うっ滞、薬剤誘発胆汁うっ滞、妊娠時胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞、進行性家族性胆汁うっ滞 (P F I C)、アラジール症候群、原発性胆汁性肝硬変 (P B C)、原発性硬化性胆管炎、胆管減少性肝臓移植拒絶反応、肝臓移植関連グラフト対宿主病、嚢胞性線維症肝臓疾患、非アルコール性脂肪肝臓疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、アルコール性肝臓疾患および非経口栄養関連肝臓疾患から選択される肝臓疾患である、[1 7] に記載の使用のための化合物、または [1 7] に記載の医薬の調製のための化合物の使用。

[1 9]

F X R によって媒介される前記状態が、一次胆汁酸下痢、二次胆汁酸下痢、胆汁逆流性胃炎および炎症性腸疾患から選択される胃腸疾患である、[1 7] に記載の使用のための化合物、または [1 7] に記載の医薬の調製のための化合物の使用。

[2 0]

F X R によって媒介される前記状態が、非アルコール性脂肪肝臓疾患 (N A F L D) または非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) である、[1 5] に記載の使用のための化合物、または [1 6] に記載の医薬の調製のための化合物の使用。