

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7695242号

(P7695242)

(45)発行日 令和7年6月18日(2025.6.18)

(24)登録日 令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 281/10 (2006.01)

C 0 7 D 281/10

C C S P

A 6 1 K 31/554 (2006.01)

A 6 1 K 31/554

Z N A

C 0 7 D 285/36 (2006.01)

C 0 7 D 285/36

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

請求項の数 15 (全171頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-532832(P2022-532832)

(86)(22)出願日 令和2年12月4日(2020.12.4)

(65)公表番号 特表2023-504645(P2023-504645
A)

(43)公表日 令和5年2月6日(2023.2.6)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/084567

(87)国際公開番号 WO2021/110883

(87)国際公開日 令和3年6月10日(2021.6.10)

審査請求日 令和5年11月27日(2023.11.27)

(31)優先権主張番号 201911049982

(32)優先日 令和1年12月4日(2019.12.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関
インド(IN)

(73)特許権者 509100737

アルビレオ・アクチボラゲ

スウェーデン国S E - 4 1 3 4 6 , イ

エテボリ, アーヴィッド・ヴァルグレン

ス・バッケ 2 0

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 ベル・ヨーラン・ギルベリ

スウェーデン・6 9 4 ・ 9 6 ・ オスプロ

・ ヴィスボダ・ 2 3 2

(72)発明者 インゲマル・スタルケ

最終頁に続く

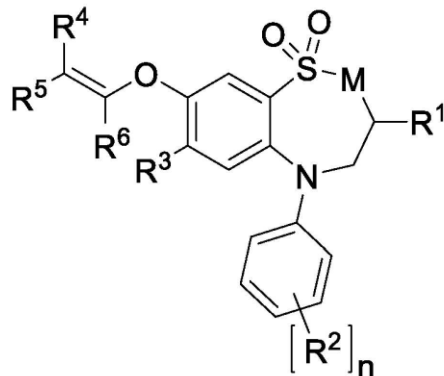
(54)【発明の名称】 ベンゾチア(ジ)アゼピン化合物及び胆汁酸モジュレータとしてのそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



(I)

(式中、

Mは、-CH₂-及び-NR⁷-から選択され;R¹は、C₁~₄アルキルであり;R²は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₁~₄

アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、N-(C₁~4アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~4アルキル)-アミノ、N-(アリール-C₁~4アルキル)アミノ、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₃~6シクロアルキルカルボニルアミノ、N-(C₁~4アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノカルボニル、C₁~4アルキルオキシカルボニルアミノ、C₃~6シクロアルキルオキシカルボニルアミノ、C₁~4アルキルスルホンアミド、及びC₃~6シクロアルキルスルホンアミドからなる群から選択され;

nは、1、2、又は3の整数であり;

R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~4アルキル、C₃~6シクロアルキル、C₁~4アルコキシ、C₃~6シクロアルキルオキシ、C₁~4アルキルチオ、C₃~6シクロアルキルチオ、アミノ、N-(C₁~4アルキル)アミノ、及びN,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノからなる群から選択され;

10

R⁴及びR⁵の一方はカルボキシルであり、R⁴及びR⁵の他方は、水素、フルオロ、C₁~4アルキル、及びC₁~4ハロアルキルからなる群から選択され;

R⁶は、水素及びC₁~4アルキルからなる群から選択され;

R⁷は、水素及びC₁~4アルキルからなる群から選択される)

又は医薬として許容されるその塩。

【請求項2】

R¹がC₂~4アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹がn-ブチルである、請求項1又は2に記載の化合物。

20

【請求項4】

R²が独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、tert-ブチルアミノカルボニル、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホンアミド、及びシクロプロピルスルホンアミドからなる群から選択される、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】

R³が、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、エチルチオ、アミノ、メチルアミノ、及びジメチルアミノからなる群から選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項6】

R⁴が水素又はフルオロである、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁵がカルボキシルである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R⁶が水素である、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】

(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

(R)-(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

40

(S)-(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-

50

トラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;及び

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項10】

治療的有効量の請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物と、1つ又は複数の医薬として許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項11】

請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項12】

高コレステロール血症を含む循環器疾患又は脂肪酸代謝の障害又はグルコース利用障害;脂肪酸代謝の障害;1型及び2型真性糖尿病;白内障、細小及び大血管疾患、網膜症、神経障害、腎症、及び創傷治癒の遅延、組織虚血、糖尿病性足病変、動脈硬化症、心筋梗塞、急性冠症候群、不安定狭心症、安定狭心症、脳卒中、末梢動脈閉塞性疾患、心筋症、心不全、心拍障害、及び血管再狭窄を含む糖尿病の合併症;インスリン抵抗性(グルコース恒常性の障害)、高血糖、高インスリン血症、脂肪酸又はグリセロールの血中レベルの上昇、肥満、脂質異常症、高トリグリセリド血症を含む高脂血症、メタボリック症候群(X症候群)、アテローム性動脈硬化症、及び高血圧を含む糖尿病関連疾患;並びに高密度リポタンパク質レベルの増加の治療又は予防に使用するための、請求項11に記載の医薬。

【請求項13】

便秘(慢性便秘、機能性便秘、慢性特発性便秘(CIC)、断続的/散発性便秘、真性糖尿病に続発する便秘、脳卒中に続発する便秘、慢性腎臓病に続発する便秘、多発性硬化症に続発する便秘、パーキンソン病に続発する便秘、全身性硬化症に続発する便秘、薬物性便秘、便秘型過敏性腸症候群(IBS-C)、混合型過敏性腸症候群(IBS-M)、小児機能性便秘、及びオピオイド誘発性便秘が含まれる)を含む胃腸疾患又は障害;クローン病;一次胆汁酸吸収不良;過敏性腸症候群(IBS);炎症性腸疾患(IBD);回腸の炎症;並びに、バレット食道、胆汁逆流食道炎、及び胆汁逆流胃炎を含む逆流症及びその合併症の治療又は予防に使用するための、請求項11に記載の医薬。

【請求項14】

肝臓の遺伝性代謝障害を含む肝疾患若しくは障害;胆汁酸合成の先天性異常;先天性胆管走

10

20

30

40

50

行異常;胆道閉鎖;葛西手術後の胆道閉鎖;肝臓移植後の胆道閉鎖;新生児肝炎;新生児胆汁うっ滞;遺伝形式の胆汁うっ滞;脳髄黄色腫症;BA合成の二次的欠陥;ツェルウェーガ-症候群;嚢胞性線維症に関連する肝疾患; 1アンチトリプシン欠損症;アラジール症候群(ALGS);バイラー症候群;胆汁酸(BA)合成の一次的欠陥;PFIC-1、PFIC-2、PFIC-3、及び非特定PFIC、胆汁分流後のPFIC、並びに肝臓移植後のPFICを含む進行性家族性肝内胆汁うっ滞(PFIC); BRIC1、BRIC2、及び非特定BRIC、胆汁分流後のBRIC、並びに肝臓移植後のBRICを含む良性反復性肝内胆汁うっ滞(BRIC);自己免疫性肝炎;原発性胆汁性肝硬変(PBC);肝線維症;非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD);非アルコール性脂肪性肝炎(NASH);門脈圧亢進症;胆汁うっ滞;ダウン症候群の胆汁うっ滞;薬物性胆汁うっ滞;妊娠の肝内胆汁うっ滞(妊娠中の黄疸);肝内胆汁うっ滞;肝外胆汁うっ滞;経静脈栄養に関連する胆汁うっ滞(PNAC);低リン脂質に関連する胆汁うっ滞;リンパ浮腫胆汁うっ滞症候群1(LCS1);原発性硬化性胆管炎(PSC);免疫グロブリンG4に関連する胆管炎;原発性胆汁性胆管炎;胆石症(胆石);胆道結石症(biliary lithiasis);総胆管結石症;胆石性膵炎;カロリー病;胆管の悪性腫瘍;胆樹の閉塞を引き起こす悪性腫瘍;胆管狭窄;AIDS胆管症;虚血性胆管症;胆汁うっ滞若しくは黄疸によるそう痒;膵臓炎;進行性胆汁うっ滞に至る慢性自己免疫性肝疾患;肝脂肪変性;アルコール性肝炎;急性脂肪肝;妊娠の脂肪肝;薬物性肝炎;鉄過剰症;先天性胆汁酸代謝異常症1型(BAS異常1型);薬物性肝障害(DILI);肝線維症;先天性肝線維症;肝硬変;ランゲルハンス細胞組織球症(LCH);新生児魚鱗癬硬化性胆管炎(NISCH);骨髄性プロトポルフィリン症(EPP);特発性成人胆管減少(IAAD);突発性新生児肝炎(INH);非症候性肝内胆管減少症(NS PILBD);常染色体劣性遺伝性肝内胆汁うっ滞(North American Indian childhood cirrhosis)(NAIC);肝サルコイドーシス;アミロイドーシス;壊死性腸炎;異常な血清中胆汁酸プロファイルの状況での心律動障害(心房細動を含む)、肝硬変に関連する心筋症(「コレカルディア(cholecardia)」)、及び胆汁うっ滞性肝疾患に関連する骨格筋消耗を含む血清中胆汁酸が引き起こす毒性;多発性肝嚢胞性疾患;ウイルス性肝炎(A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、及びE型肝炎が含まれる);肝細胞癌(肝細胞腫);胆管癌;胆汁酸に関係する胃腸癌;並びに肝臓、胆道、及び膵臓の腫瘍及び新生物によって引き起こされる胆汁うっ滞の治療若しくは予防に使用するための;又は肝疾患におけるコルチコステロイド療法の増強に使用するための、請求項11に記載の医薬。

10

20

【請求項15】

過吸収症候群(無リポタンパク血症、家族性低リポタンパク血症(FHBL)、カイロミクロン停滞病(CRD)、及びシトステロール血症が含まれる);ビタミン過剰症及び大理石骨病;高血圧;糸球体過剰濾過;常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)及び常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD)を含む多発性嚢胞腎(PKD);並びに腎不全のそう痒の治療若しくは予防に使用するための;又は肝臓若しくは代謝疾患に関連する腎臓傷害に対する保護に使用するための、請求項11に記載の医薬。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2019年12月4日に出願したインド特許出願第201911049982号(この開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)の優先権を主張するものである。

40

【0002】

本発明は、式(I)の1,5-ベンゾチアゼピン及び1,2,5-ベンゾチアジアゼピン誘導体に関する。これらの化合物は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)及び/又は肝臓胆汁酸輸送(LBAT)阻害活性を有する胆汁酸モジュレーターである。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、並びに循環器疾患、脂肪酸代謝及びグルコース利用障害、胃腸疾患、及び肝疾患の治療におけるこれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

胆汁酸は、脂質、栄養素、及びビタミンの腸管吸収及び輸送に重要な役割を果たす生理

50

的界面活性剤である。それは、核内受容体を活性化するシグナル伝達分子、並びに脂質、グルコース、及びエネルギー代謝を調節する細胞シグナル伝達経路でもある。胆汁酸は、肝臓内でコレステロールから合成され、混合ミセルとして胆嚢に貯蔵されるステロイド酸である。消化中に、十二指腸は、胆嚢の収縮を引き起こすホルモンの放出を誘発し、それによって小腸内に胆汁酸が放出され、そこで胆汁酸によって脂溶性ビタミン及びコレステロールの吸収が可能になる。胆汁酸は、回腸に到達すると、腸から再吸収され、門脈血中に分泌されて門脈循環を介して肝臓に戻る。このように胆汁酸の90%超が再循環され、肝臓に戻る。これらの胆汁酸は、次いで肝細胞の類洞側細胞膜を横断して輸送され、小管膜を横断して胆汁中に再分泌される。この初回の通過で、胆汁酸の75~90%が肝細胞に取り込まれ、一回の腸肝循環が完了する。肝臓で除去されなかった一部の胆汁酸は体循環に入り、そこで遊離胆汁酸は腎系球体によって濾過され、近位尿細管で効率的に回収され、体循環中に戻される。興味深いことに、小管膜を横断して胆汁中に分泌される胆汁酸の大半は再循環プールから由来し、10%未満が新規肝合成から生じる。回腸で再吸収されなかったわずかの胆汁酸は、結腸に到達する。腸管腔内で、一次胆汁酸は、腸内細菌の作用の下で、主にステロイド核の一重又は二重の脱ヒドロキシル反応によって、二次胆汁酸に転化される。腸管吸収されなかった胆汁酸は、その後糞便中に排泄される。

10

【0004】

総じて、効率的な輸送系は、一定の胆汁酸プールの維持を助け、それによって腸内で十分に高レベルの抱合胆汁酸を確保して脂質の吸収を促進すると共に、小腸の細菌負荷を低減する。この系はまた、糞便及び尿中の胆汁酸への損失を最小限に抑え、潜在的に細胞毒性の界面活性剤を排除することによって腸及び肝胆道部分を保護する(Kosters及びKarpen (Xenobiotica 2008、第38巻、1043~1071頁);Chiang (J. Lipid Res. 2009、第50巻、1955~1966頁);及びDawson (Handb. Exp. Pharmacol. 2011、第201巻、169~203頁)によって概説される通りである)。

20

【0005】

肝臓でコレステロールを胆汁酸に変換することによる胆汁酸プールの大きさの調節は、コレステロール恒常性に重要な役割を果たすことが見出されており、これは、コレステロールを体から排出する主要な経路に相当する。肝臓は、内在性及び生体異物化合物を体から除去するのに不可欠な役割を果たしている。コレステロール及びビリルビン等の内在性化合物及びそれらの代謝産物を体から排出し、それによって脂質及び胆汁酸の恒常性を維持するには、正常な肝胆汁分泌及び腸肝循環が必要とされる。(Kosters及びKarpen、Xenobiotica 2008、第38巻、1043~1071頁)。

30

【0006】

胆汁酸の回腸での再吸収は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)阻害剤化合物によって阻害することができる。胆汁酸再吸収の阻害は、脂質異常症、糖尿病、肥満、便秘、胆汁うっ滞性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、及び他の肝疾患を含めた幾つかの疾患の治療に有用であることが報告されている。幾つものASBT阻害剤化合物が、過去数十年にわたって開示されてきた。例えば、WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/03818、WO 98/07449、WO 98/40375、WO 99/35135、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/47568、WO 00/61568、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/66533、WO 01/68096、WO 02/32428、WO 02/50051、WO 03/020710、WO 03/022286、WO 03/022825、WO 03/022830、WO 03/061663、WO 03/091232、WO 03/106482、WO 2004/006899、WO 2004/076430、WO 2007/009655、WO 2007/009656、WO 2011/137135、WO 2019/234077、WO 2020/161216、WO 2020/161217、DE 19825804、EP 864582、EP 489423、EP 549967、EP 573848、EP 624593、EP 624594、EP 624595、EP 624596、EP 0864582、EP 1173205、EP 1535913及びEP 3210977を参照されたい。

40

【先行技術文献】

50

【特許文献】

【0007】

【文献】WO 93/16055

【文献】WO 94/18183

【文献】WO 94/18184

【文献】WO 96/05188

【文献】WO 96/08484

【文献】WO 96/16051

【文献】WO 97/33882

【文献】WO 98/03818

10

【文献】WO 98/07449

【文献】WO 98/40375

【文献】WO 99/35135

【文献】WO 99/64409

【文献】WO 99/64410

【文献】WO 00/47568

【文献】WO 00/61568

【文献】WO 00/38725

【文献】WO 00/38726

【文献】WO 00/38727

20

【文献】WO 00/38728

【文献】WO 00/38729

【文献】WO 01/66533

【文献】WO 01/68096

【文献】WO 02/32428

【文献】WO 02/50051

【文献】WO 03/020710

【文献】WO 03/022286

【文献】WO 03/022825

【文献】WO 03/022830

30

【文献】WO 03/061663

【文献】WO 03/091232

【文献】WO 03/106482

【文献】WO 2004/006899

【文献】WO 2004/076430

【文献】WO 2007/009655

【文献】WO 2007/009656

【文献】WO 2011/137135

【文献】WO 2019/234077

【文献】WO 2020/161216

40

【文献】WO 2020/161217

【文献】DE 19825804

【文献】EP 864582

【文献】EP 489423

【文献】EP 549967

【文献】EP 573848

【文献】EP 624593

【文献】EP 624594

【文献】EP 624595

【文献】EP 624596

50

- 【文献】EP 0864582
 【文献】EP 1173205
 【文献】EP 1535913
 【文献】EP 3210977
 【文献】米国特許出願公開第2018/0140219号
 【文献】米国特許出願公開第2016/146715号
 【文献】米国特許出願公開第2005/0215882号
 【文献】米国特許第9,872,844号
 【文献】WO 2017/138877
 【文献】WO 2017/138878 10
 【文献】WO 2019/032026
 【文献】WO 2019/032027
 【非特許文献】
 【0008】
 【文献】Kosters及びKarpen (*Xenobiotica* 2008、第38巻、1043～1071頁)
 【文献】Chiang (*J. Lipid Res.* 2009、第50巻、1955～1966頁)
 【文献】Dawson (*Handb. Exp. Pharmacol.* 2011、第201巻、169～203頁)
 【文献】Dongら、*Mol. Pharm.* 2013、第10巻、1008～1019頁
 【文献】Vazら、*Hepatology* 2015、第61巻、260～267頁
 【文献】Karpen及びDawson、*Hepatology* 2015、第61巻、24～27頁 20
 【文献】Liuら、*Scientific Reports* 2017、7: 9214、1～7頁
 【文献】Daneseら、*PLoS One.* 2017、第12(6)巻: e0179200
 【文献】Kooistraら、「KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database」、*Nucleic Acids Res.* 2016、第44巻、番号D1、D365-D371頁
 【文献】Gunaydin, M.ら、*Hepat Med.* 2018、第10巻、95～104頁
 【文献】Ferslewら、*Dig Dis Sci.* 2015、第60巻、3318～3328頁
 【文献】Chalasaniraら、*Hepatology* 2018、第67(1)巻、328～357頁
 【文献】Kleinerら、*Hepatology.* 2005、41(6):1313～1321
 【文献】Di Lascioら、*Ultrasound Med Biol.* 2018、第44(8)巻、1585～1596頁;
 【文献】Lvら、*J Clin Transl Hepatol.* 2018、第6(2)巻、217～221頁; 30
 【文献】Reederら、*J Magn Reson Imaging.* 2011、第34(4)巻、spcone;
 【文献】de Ledinghen Vら、*J Gastroenterol Hepatol.* 2016、第31(4)巻、848～855頁
 【文献】Bruntら、*Am J Gastroenterol* 1999、第94巻、2467～2474頁
 【文献】Anguloら、*Hepatology* 2007、第45(4)巻、846～854頁
 【文献】Ishakら、*J. Hepatol.* 1995、第22巻、696～699頁
 【文献】McPhersonら、*Gut* 2010、第59(9)巻、1265～9頁
 【文献】Adamsら、*Clin. Chem.* 2005、第51(10)巻、1867～1873頁
 【文献】Lichtinghagen Rら、*J Hepatol.* 2013年8月;59(2):236～42
 【文献】Neumanら、*Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014、第28(11)巻、607～618頁 40
 【文献】Perez MJ, Briz O. *World J. Gastroenterol.* 2009、第15(14)、1677～1689頁
 【文献】Sorrentino Pら、*Dig. Dis. Sci.* 2005、第50(6)巻、1130～1135頁
 【文献】Satapathy SK及びSanyal AJ. *Semin. Liver Dis.* 2015、第35(3)巻、221～235頁
 【文献】P.G.M Wutz及びT.W. Greeneによる*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*、第4版、John Wiley & Sons、Hoboken、2006
 【発明の概要】
 【0009】
 以前に報告された幾つものASBT阻害剤化合物にもかかわらず、効力、選択性、及び生物 50

学的利用能に関して最適化されたプロファイルを有する、更なる胆汁酸調節化合物の必要性が存在している。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】実施例3の化合物による処置後のOATP KOマウスの血清中胆汁酸レベルを示す図である。

【図2】実施例6の化合物による処置後のOATP KOマウスの血清中胆汁酸レベルを示す図である。

【図3】実施例13の化合物による処置後のOATP KOマウスの血清中胆汁酸レベルを示す図である。

10

【図4】実施例15の化合物による処置後のOATP KOマウスの血清中胆汁酸レベルを示す図である。

【0011】

ある種の1,5-ベンゾチアゼピン及び1,2,5-ベンゾチアジアゼピン誘導体が頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)及び/又は肝臓胆汁酸輸送体(LBAT)の強力な阻害剤であり、胆汁酸循環の阻害が望ましい疾患を治療するのに有用であり得ることが発見された。

【発明を実施するための形態】

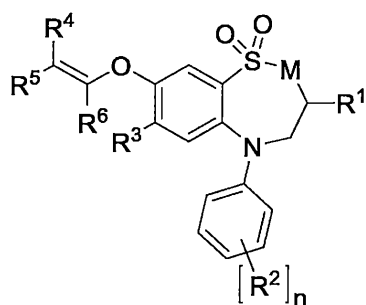
【0012】

第1の態様では、本発明は、式(I)の化合物

【0013】

20

【化1】



(I)

30

【0014】

(式中、

Mは、-CH₂-及び-NR⁷-から選択され;

R¹は、C₁~4アルキルであり;

R²は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、N-(C₁~4アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノ、N-(アリーール-C₁~4アルキル)アミノ、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₃~6シクロアルキルカルボニルアミノ、N-(C₁~4アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノカルボニル、C₁~4アルキルオキシカルボニルアミノ、C₃~6シクロアルキルオキシカルボニルアミノ、C₁~4アルキルスルホンアミド、及びC₃~6シクロアルキルスルホンアミドからなる群から選択され;

40

nは、1、2、又は3の整数であり;

R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~4アルキル、C₃~6シクロアルキル、C₁~4アルコキシ、C₃~6シクロアルキルオキシ、C₁~4アルキルチオ、C₃~6シクロアルキルチオ、アミノ、N-(C₁~4アルキル)アミノ、及びN,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノからなる群から選択され;

50

R⁴及びR⁵の一方はカルボキシルであり、R⁴及びR⁵の他方は、水素、フルオロ、C₁~4アルキル、及びC₁~4ハロアルキルからなる群から選択され;

R⁶は、水素及びC₁~4アルキルからなる群から選択され;

R⁷は、水素及びC₁~4アルキルからなる群から選択される)

又は医薬として許容されるその塩に関する。

【0015】

幾つかの実施形態では、R¹は、C₂~4アルキルである。好ましい実施形態では、R¹は、n-プロピルである。別の好ましい実施形態では、R¹は、n-ブチルである。

【0016】

幾つかの実施形態では、R²は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、tert-ブチルアミノカルボニル、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホンアミド、及びシクロプロピルスルホンアミドからなる群から選択される。好ましい実施形態では、nは1であり、すなわち、フェニル環は、1つだけの置換基R²で置換されている。別の好ましい実施形態では、R²は、パラ位にある。

10

【0017】

幾つかの実施形態では、R³は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、エチルチオ、アミノ、メチルアミノ、及びジメチルアミノからなる群から選択される。

【0018】

幾つかの実施形態では、R⁴は、水素又はフルオロである。

20

【0019】

幾つかの実施形態では、R⁵は、カルボキシルである。

【0020】

幾つかの実施形態では、R⁶は、水素である。

【0021】

幾つかの実施形態では、R⁷は、水素又はメチルである。

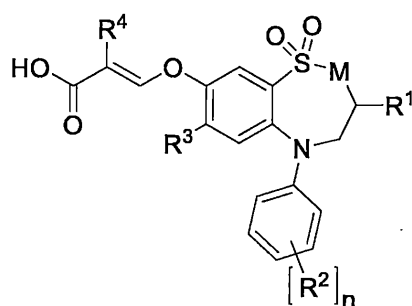
【0022】

好ましい実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-a)の化合物:

【0023】

【化2】

30



(I-a)

40

【0024】

(式中、

Mは、-CH₂-、-NH-、及び-NCH₃-からなる群から選択され;

R¹は、C₂~4アルキルであり;

R²は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4アルコキシ、アミノ、N-(C₁~4アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノ、C₁~6

50

アルキルカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニルアミノ、 N -($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノカルボニル、 N,N -ジ($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルスルホンアミドからなる群から選択され;

n は、1又は2の整数であり;

R^3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、アミノ、 N -($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノ、及び N,N -ジ($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノからなる群から選択され;

R^4 は、水素又はフルオロである)

又は医薬として許容されるその塩である。

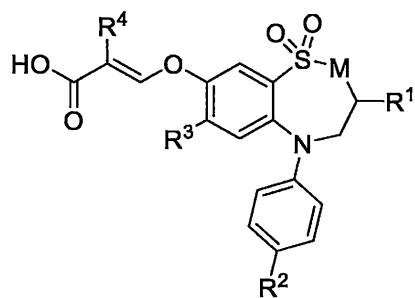
10

【0025】

好ましい実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-b)の化合物:

【0026】

【化3】



20

【0027】

(式中、

M は、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、及び $-NCH_3-$ からなる群から選択され;

30

R^1 は、 $C_2 \sim 4$ アルキル、より好ましくは n -プロピル又は n -ブチルであり;

R^2 は独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、 $tert$ -ブチルカルボニルアミノ、 $tert$ -ブチルアミノカルボニル、 $tert$ -ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホンアミド、及びシクロプロピルスルホンアミドからなる群から選択され;

R^3 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、エチルチオ、アミノ、メチルアミノ、及びジメチルアミノからなる群から選択され;

R^4 は、水素又はフルオロである)

又は医薬として許容されるその塩である。

40

【0028】

本発明の好ましい化合物は、上記で定義する通りの式(I-b)の化合物

(式中、 M 及び R^1 から R^4 は以下の表1に示す通りである)

又は医薬として許容されるその塩である:

【0029】

50

【表 1 A】

表 1

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H

10

20

30

40

【 0 0 3 0 】

50

【表 1 B】

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H

10

20

30

40

【 0 0 3 1 】

50

【表 1 C】

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	H

10

20

30

40

【 0 0 3 2 】

50

【表 1 D】

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H

10

20

30

40

【 0 0 3 3 】

50

【表 1 E】

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H

10

20

30

40

【 0 0 3 4 】

50

【表 1 F】

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₃	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₃	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	SCH ₂ CH ₃	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₃	H

10

20

30

40

【 0 0 3 5 】

50

【表 1 G】

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₂ CH ₃	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Cl	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Cl	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Cl	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Cl	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Cl	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	F	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	F	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	F	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Br	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Br	H

10

20

30

40

【 0 0 3 6 】

50

【表 1 H】

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Br	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Br	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	Br	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	Br	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Br	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C=ONHC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OC(CH ₃) ₃	N(CH ₃) ₂	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHC=OCH(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	H
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	N(CH ₃) ₂	F

10

20

30

【 0 0 3 7 】

特定の実施形態では、式(1)の化合物は、

(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

(R)-(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

40

(S)-(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

50

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

10

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;及び

20

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

又は医薬として許容されるその塩からなる群から選択される。

【0038】

本明細書で使用される場合、「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。

【0039】

本明細書で使用される場合、「C₁₋₆アルキル」という用語は、1~6個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状アルキル基を指し、「C₁₋₄アルキル」という用語は、1~4個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状アルキル基を指す。C₁₋₄アルキルの例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルが挙げられる。

30

【0040】

本明細書で使用される場合、「C₁₋₄ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義する通りの直鎖状又は分枝状C₁₋₄アルキル基であって、1つ又は複数の水素原子がハロゲンで置き換えられたアルキル基を指す。C₁₋₄ハロアルキルの例として、クロロメチル、フルオロエチル、及びトリフルオロメチルが挙げられる。

【0041】

本明細書で使用される場合、「C₁₋₄アルコキシ」及び「C₁₋₄アルキルチオ」という用語は、分子の残りの部分にそれぞれ酸素又は硫黄原子を通して結合された、直鎖状又は分枝状C₁₋₄アルキル基を指す。

40

【0042】

本明細書で使用される場合、「C₃₋₆シクロアルキル」という用語は、3~6個の炭素原子を有する単環式飽和炭化水素環を指す。C₃₋₆シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0043】

「アリール」という用語は、6個の炭素原子から構成される芳香族単環式環又は10個の炭素原子から構成される芳香族二環式環系を示す。アリールの例として、フェニル、ナフチル、及びアズレニルが挙げられる。

【0044】

50

「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ 基を指す。本明細書で使用される場合、「N-($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノ」及び「N,N-ジ($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノ」という用語は、一方又は両方の水素原子が、直鎖状又は分枝状 $C_1 \sim 4$ アルキル基でそれぞれ置きかえられたアミノ基を指す。N-($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノの例として、メチルアミノ、エチルアミノ、及びtert-ブチルアミノが挙げられ、N,N-ジ-($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノの例として、ジメチルアミノ及びジエチルアミノが挙げられる。

【0045】

本明細書で使用される場合、「N-(アリール- $C_1 \sim 4$ アルキル)アミノ」という用語は、水素原子がアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル基で置きかえられたアミノ基を指す。N-(アリール- $C_1 \sim 4$ アルキル)アミノの例として、ベンジルアミノ及びフェニルエチルアミノが挙げられる。「 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ」という用語は、水素原子が $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル基で置きかえられたアミノ基を指す。 $C_1 \sim 6$ アルカノイルアミノの例として、アセチルアミノ及びtert-ブチルカルボニルアミノが挙げられる。「 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシカルボニルアミノ」という用語は、水素原子が $C_1 \sim 4$ アルキルオキシカルボニル基で置きかえられたアミノ基を指す。 $C_1 \sim 4$ アルキルオキシカルボニルアミノの例は、tert-ブトキシカルボニルアミノである。「 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド」及び「 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルスルホンアミド」という用語は、水素原子が $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルスルホニル基でそれぞれ置きかえられたアミノ基を指す。

【0046】

本明細書で使用される場合、「医薬として許容される」という用語は、ヒトの医薬用途に適し、一般に安全で無毒であり、生物学的にも他の点でも望ましくないものではない、化合物、材料、組成物及び/又は剤形を指す。

【0047】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、本明細書では、値又はパラメータであって、その値又はパラメータ自体を対象とする実施形態を含む(及び記載する)値又はパラメータを指す。例えば、「約20」に言及する記載は、「20」の記載を含む。数値範囲は、範囲を定義する数を含む。一般に言えば、「約」という用語は、その変数が示す値、その変数が示す値の実験誤差内のすべての値(例えば、平均の95%信頼区間内)、又はその変数が示す値の10パーセント以内の、どちらでも大きい方を指す。

【0048】

式(1)の1,5-ベンゾチアゼピン及び1,2,5-ベンゾチアジアゼピン化合物、又は医薬として許容されるその塩は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体、肝臓胆汁酸輸送体、又は頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体及び肝臓胆汁酸輸送体の両方の阻害剤(それぞれ、ASBT阻害剤、LBAT阻害剤、及び二重ASBT/LBAT阻害剤)である。したがって、それらは、循環器疾患、脂肪酸代謝及びグルコース利用障害、胃腸疾患、並びに肝疾患等の、胆汁酸循環の障害が望ましい状態、障害、及び疾患の治療又は予防に有用である。

【0049】

循環器疾患並びに脂肪酸代謝及びグルコース利用障害として、高コレステロール血症;脂肪酸代謝の障害;1型及び2型真性糖尿病;糖尿病の合併症、例えば、白内障、細小及び大血管疾患、網膜症、神経障害、腎症、及び創傷治癒の遅延、組織虚血、糖尿病性足病変、動脈硬化症、心筋梗塞、急性冠症候群、不安定狭心症、安定狭心症、脳卒中、末梢動脈閉塞性疾患、心筋症、心不全、心拍障害、及び血管再狭窄;糖尿病関連疾患、例えば、インスリン抵抗性(グルコース恒常性の障害)、高血糖、高インスリン血症、脂肪酸又はグリセロールの血中レベルの上昇、肥満、脂質異常症、高脂血症、例えば、高トリグリセリド血症、メタボリック症候群(X症候群)、アテローム性動脈硬化症、及び高血圧;並びに高密度リポタンパク質レベルの増加が挙げられるが、これらに限定されない。

【0050】

胃腸疾患及び障害として、便秘(慢性便秘、機能的便秘、慢性特発性便秘(CIC)、断続的/散発性便秘、真性糖尿病に続発する便秘、脳卒中に続発する便秘、慢性腎臓病に続発する便秘、多発性硬化症に続発する便秘、パーキンソン病に続発する便秘、全身性硬化症に続

10

20

30

40

50

発する便秘、薬物性便秘、便秘型過敏性腸症候群(IBS-C)、混合型過敏性腸症候群(IBS-M)、小児機能性便秘、及びオピオイド誘発性便秘が含まれる);クローン病;一次胆汁酸吸収不良;過敏性腸症候群(IBS);炎症性腸疾患(IBD);回腸の炎症;並びに逆流症及びその合併症、例えば、バレット食道、胆汁逆流食道炎、及び胆汁逆流胃炎が挙げられる。

【0051】

肝疾患は、本明細書で定義される場合、脾臓、門脈、肝実質、肝内胆管系、肝外胆管系、及び胆嚢等の、肝臓及びそれに関係する器官における任意の疾患である。ある場合には、肝疾患は、胆汁酸依存性肝疾患である。肝疾患及び障害として、肝臓の遺伝性代謝障害;胆汁酸合成の先天性異常;先天性胆管走行異常;胆道閉鎖;葛西手術後の胆道閉鎖;肝臓移植後の胆道閉鎖;新生児肝炎;新生児胆汁うっ滞;遺伝形式の胆汁うっ滞;脳髄黄色腫症;BA合成の二次的欠陥;ツェルウェーガ-症候群;嚢胞性線維症に関連する肝疾患; 1アンチトリプシン欠損症;アラジール症候群(ALGS);パイラー症候群;胆汁酸(BA)合成の一次的欠陥;進行性家族性肝内胆汁うっ滞(PFIC)、例えば、PFIC-1、PFIC-2、PFIC-3、及び非特定PFIC、胆汁分流後のPFIC、並びに肝臓移植後のPFIC;良性反復性肝内胆汁うっ滞(BRIC)、例えば、BRIC1、BRIC2、及び非特定BRIC、胆汁分流後のBRIC、並びに肝臓移植後のBRIC;自己免疫性肝炎;原発性胆汁性肝硬変(PBC);肝線維症;非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD);非アルコール性脂肪性肝炎(NASH);門脈圧亢進症;胆汁うっ滞;ダウン症候群の胆汁うっ滞;薬物性胆汁うっ滞;妊娠の肝内胆汁うっ滞(妊娠中の黄疸);肝内胆汁うっ滞;肝外胆汁うっ滞;経静脈栄養に関連する胆汁うっ滞(PNAC);低リン脂質に関連する胆汁うっ滞;リンパ浮腫胆汁うっ滞症候群1(LSC1);原発性硬化性胆管炎(PSC);免疫グロブリンG4に関連する胆管炎;原発性胆汁性胆管炎;胆石症(胆石);胆道結石症(biliary lithiasis);総胆管結石症;胆石性膵炎;カロリー病;胆管の悪性腫瘍;胆樹の閉塞を引き起こす悪性腫瘍;胆管狭窄;AIDS胆管症;虚血性胆管症;胆汁うっ滞又は黄疸によるそう痒;膵臓炎;進行性胆汁うっ滞に至る慢性自己免疫性肝疾患;肝脂肪変性;アルコール性肝炎;急性脂肪肝;妊娠の脂肪肝;薬物性肝炎;鉄過剰症;先天性胆汁酸代謝異常症1型(BAS1型);薬物性肝障害(DILI);肝線維症;先天性肝線維症;肝硬変;ランゲルハンス細胞組織球症(LCH);新生児魚鱗癬硬化性胆管炎(NISCH);骨髄性プロトポルフィリン症(EPP);特発性成人胆管減少(IAD);突発性新生児肝炎(INH);非症候性肝内胆管減少症(NS PILBD);常染色体劣性遺伝性肝内胆汁うっ滞(North American Indian childhood cirrhosis)(NAIC);肝サルコイドーシス;アミロイドーシス;壊死性腸炎;血清中胆汁酸が引き起こす毒性、例えば、異常な血清中胆汁酸プロファイルの状況での心律動障害(例えば、心房細動)、肝硬変に関連する心筋症(「コレカルディア(cholecardia)」)、及び胆汁うっ滞性肝疾患に関連する骨格筋消耗;多発性肝嚢胞性疾患;ウイルス性肝炎(A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、及びE型肝炎が含まれる);肝細胞癌(肝細胞腫);胆管癌;胆汁酸に関連する胃腸がん;並びに肝臓、胆道、及び脾臓の腫瘍及び新生物によって引き起こされる胆汁うっ滞が挙げられるが、これらに限定されない。式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、肝疾患におけるコルチコステロイド療法の増強にも有用である。

【0052】

式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩によって治療又は予防し得る他の疾患として、過吸収症候群(無リボタンパク血症、家族性低リボタンパク血症(FHBL)、カイロミクロン停滞病(CRD)、及びシトステロール血症が含まれる);ビタミン過剰症及び大理石骨病;高血圧;糸球体過剰濾過;多発性嚢胞腎(PKD)、例えば、常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)及び常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD);並びに腎不全のそう痒が挙げられる。化合物は、肝臓又は代謝疾患に関連する腎臓傷害に対する保護にも有用である。

【0053】

人体における胆汁酸の輸送は、溶質輸送体タンパク質であるSLC10ファミリーのメンバーの作用によって、特に、肝細胞の類洞側細胞膜に発現するNa⁺-タウロコール酸共輸送ポリペプチド(NTCP、肝臓胆汁酸輸送体(LBAT)とも呼ばれる;遺伝子記号SLC10A1)、及び回腸の腸細胞、近位尿細管細胞、胆管上皮、大胆管細胞、及び胆嚢上皮細胞の頂端膜に発現する頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT、回腸胆汁酸輸送体(IBAT)、ISBT、ABAT、又はNTCP2とも呼ばれる;遺伝子記号SLC10A2)によって制御される。肝臓内で、

10

20

30

40

50

胆汁酸は、肝臓胆汁酸輸送体(LBAT)によって門脈血から効率的に抽出され、胆汁酸塩排出ポンプによって(BSEP; 遺伝子記号ABCB11)小管膜を横断して再分泌される。回腸での胆汁酸の再吸収は、回腸では一般に回腸胆汁酸輸送体(IBAT)と呼ばれる、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)によって処理される。LBAT及びASBTは両方とも、溶質1分子当たり2つ以上のNa⁺イオンを移動させる起電性ナトリウム-溶質共輸送体として機能する。

【0054】

生体異物及び胆汁酸を含めた生体内物質は、肝臓によって門脈血から取り込まれ、個別化された基質特異性を有する別個の輸送タンパク質によって胆汁中に分泌される。グリシン-及びタウリン-抱合胆汁酸は、アニオン型で存在し、拡散によって膜を横断することができず、よって肝細胞に出入りするのに膜輸送タンパク質に完全に依存している(Kosters 及びKarpen, *Xenobiotica* 2008、第38巻、1043~1071頁)。ASBT及びLBATは、グリシン-及びタウリン-抱合型の胆汁酸塩の方を、それらの非抱合型の対応物より優先し、トリヒドロキシ胆汁酸塩よりジヒドロキシ胆汁酸塩の方に高い親和性を示す。ASBTの非胆汁酸基質はまだ特定されていないが、LBATは、種々のステロイドスルフェート、ホルモン、及び生体異物も輸送することが見出されている。

【0055】

LBATは、薬物阻害要件に関してASBTほど完全には特徴付けられていない。Dongらは、ヒトLBATを阻害するFDA承認薬を特定し、LBAT及びASBTの阻害要件を比較した。一連のLBAT阻害試験は、FDA承認薬を使用して、反復計算モデルの開発と連携して行われた。スクリーニング試験から、イルベサルタン(Ki=11.9 µM)及びエゼチミブ(Ki=25.0 µM)を含めた27種の薬物が新規LBAT阻害剤として特定された。ファルマコフォアに共通の特徴があることから、2つの疎水物質及び1つの水素結合受容体がLBATの阻害に重要であることが示された。In vitroでスクリーニングされた72種の薬物から、合計31種の薬物がLBATを阻害し、それに対して51種の薬物(すなわち、半数より多い)がASBTを阻害した。したがって、阻害剤の重複はあるが、ASBTは、予想外に薬物阻害に対してLBATより許容的であり、これは、LBATの方が少ないファルマコフォアの特徴を有することに関係している可能性がある(Dongら、*Mol. Pharm.* 2013、第10巻、1008~1019頁)。

【0056】

Vazらは、比較的軽度の臨床表現型を有する新たな先天性異常としてのLBAT欠損の特定を記載している。LBAT欠損の特定によって、この輸送体が、肝臓内への抱合型胆汁酸塩の主要な移入系であることが確認されるが、それが存在しなくても補助的な輸送体が腸肝循環を持続できることも示される(Vazら、*Hepatology* 2015、第61巻、260~267頁)。これらの知見から、LBAT阻害は安全な作用機序であるという仮説が裏付けられる。何故なら、それでもなお肝細胞が必要な量の胆汁酸を取り込む可能性を有するからである。

【0057】

Liuらは、SLC10A1(LBAT)におけるp.Ser267Phe変異のホモ接合性に関連する新たなタイプの高コラン酸血症の特定について記載している。遺伝子SLC10A1におけるこの変異の対立遺伝子頻度は、民族集団によって異なり、南中国(中国漢族及びダイ族でそれぞれ8%及び12%)及びベトナム(11%)で最も高い発生率が生じている。この「隠れた」高コラン酸血症は、中国の南漢民族集団の0.64%、ダイ民族集団の1.44%、及びベトナムの民族集団の1.21%に影響を及ぼしていると考えられた。ホモ接合の個体における抱合型及び非抱合型の血清中BAレベルの増加も観察された。Liuらは、この知見は門脈循環から肝細胞へのBA輸送の低減に起因する可能性が最も高いと示唆している。これによって、腸肝循環の生理機能が胆汁酸の再循環だけでなく、該循環から胆汁酸を除去して恒常性を実現することであるという仮説(Karpen及びDawson、*Hepatology* 2015、第61巻、24~27頁)が裏付けられる。代替的に、ホモ接合の保有者では、肝臓が増加したレベルの胆汁酸を合成して、低減した腸肝再循環を補っている可能性がある。LBATは非抱合型胆汁酸も輸送するので、この試験における非抱合型胆汁酸の増加は驚くべきことではなかった(Liuら、*Scientific Reports* 2017、7: 9214、1~7頁)。

【0058】

10

20

30

40

50

LBATは、幾つかの形態の胆汁うっ滞性肝傷害及び胆汁うっ滞で下方制御されることが見出されており、一方、ASBTは、クローン病、一次胆汁酸吸収不良、炎症性腸疾患、及び回腸の炎症等の種々の胃腸障害では下方制御されるが、胆汁うっ滞では上方制御されることが見出されている。LBATは、B型肝炎ウイルス(HBV)及びD型肝炎ウイルス(HDV)のウイルス侵入の細胞受容体としても機能し、それはひいては肝疾患及び肝細胞癌の主な原因となる。

【0059】

ASBT阻害は、血漿コレステロールレベルを減少させること、及びインスリン抵抗性を向上させること、並びに胆汁うっ滞性肝疾患における肝臓の胆汁酸の負担を軽減することに関して調査されてきた。加えて、ASBT阻害はインスリンレベル及び正常血糖値を元に戻すことが見出されており、それによってASBT阻害は2型真性糖尿病の有望な治療として確立されている。ASBT阻害剤は、機能性便秘の治療にも使用されている。

10

【0060】

ASBTは、主として回腸で発現されるため(回腸ではIBATと呼ばれることが多い)、ASBT阻害剤は全身吸収性である必要はない。その一方で、ASBTは、腎臓の近位尿細管細胞でも発現する。したがって、全身吸収性のASBT阻害剤は、腎臓での胆汁酸の再取り込みも阻害する可能性がある。これによって、尿中の胆汁酸レベルが増加し、尿を介する体からの胆汁酸の除去が増大することになると考えられる。したがって、回腸だけでなく腎臓にも効果を発揮する全身吸収性のASBT阻害剤は、回腸だけに効果を発揮する非全身吸収性ASBT阻害剤より大きな胆汁酸レベルの低減につながるものが予測される。

20

【0061】

高ASBT阻害効力を有する化合物は、胆汁うっ滞を引き起こす肝疾患、例えば、進行性家族性肝内胆汁うっ滞(PFIC)、アラジール症候群、胆道閉鎖、及び非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の治療に特に適している。

【0062】

胆道閉鎖は、大胆管の部分的若しくは全体的な閉塞を(又は非存在さえ)伴う、稀な小児肝疾患である。この閉塞又は非存在は、肝臓を損傷する胆汁酸の蓄積に至る胆汁うっ滞を引き起こす。幾つかの実施形態では、胆汁酸の蓄積は、肝外胆管系で生じる。幾つかの実施形態では、胆汁酸の蓄積は、肝内胆管系で生じる。現在の標準治療は、閉塞した胆管を除去し、小腸の一部を直接肝臓につなぐ外科手術である、葛西の手技である。現在のところ、この障害に対する承認された薬物療法は存在しない。

30

【0063】

胆道閉鎖の治療を必要とする対象における胆道閉鎖を治療するための方法が本明細書に提供され、該方法は、治療的有効量の式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む。幾つかの実施形態では、対象は、葛西の手技を受けた後で、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩を投与される。幾つかの実施形態では、対象は、葛西の手技を受ける前に、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩を投与される。幾つかの実施形態では、胆道閉鎖の治療によって、対象における血清中胆汁酸のレベルが減少する。幾つかの実施形態では、血清中胆汁酸のレベルは、例えば、ELISA酵素アッセイ、又はDaneseら、PLoS One. 2017、第12(6)巻: e0179200(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)に記載されるような総胆汁酸測定アッセイによって決定される。幾つかの実施形態では、血清中胆汁酸のレベルは、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前の血清中胆汁酸のレベルの、例えば、10%~40%、20%~50%、30%~60%、40%~70%、50%~80%、又は90%超減少し得る。幾つかの実施形態では、胆道閉鎖(biliary atresia)の治療は、そう痒の治療を含む。

40

【0064】

PFICは、世界中の出生児50,000~100,000人に一人が罹患し、進行性の、命を脅かす肝疾患を引き起こすと推定される、稀な遺伝障害である。

【0065】

PFICの一つの徴候はそう痒であり、それによって生活の質が著しく低下することが多い

50

。ある場合には、PFICは、肝硬変及び肝不全に至る。現在の療法には、部分的胆汁外瘻術 (PEFD)及び肝臓移植が含まれるが、これらの選択肢は、術後合併症の実質的なリスクだけでなく、心理学的及び社会的問題も抱える可能性がある。

【 0 0 6 6 】

1型、2型、及び3型として知られる3つの別々のPFICサブタイプに相関する、3つの代替的な遺伝子欠損が特定されている。

・ PFIC 1型は、「パイラー病」と呼ばれることもあり、胆管内の細胞膜中のリン脂質として知られる脂肪の適正な均衡を維持するのを助けるタンパク質をコードする、ATP8B1遺伝子の変異に起因する胆汁分泌の障害によって引き起こされる。これらのリン脂質の不均衡は、胆汁うっ滞及び肝臓内の胆汁酸の上昇と関連している。PFIC 1型に罹患した対象は、通常、生後1カ月で胆汁うっ滞を発症し、外科的治療がなければ、生後10年が過ぎる前に肝硬変及び末期肝疾患に進行する。

・ PFIC 2型は、「パイラー症候群」と呼ばれることもあり、胆汁酸を肝臓外に移動させる胆汁酸塩排出ポンプとして知られるタンパク質をコードする、ABCB11遺伝子の変異に起因する胆汁酸塩分泌の障害によって引き起こされる。PFIC 2型を有する対象は、生後数年以内に肝不全を発症することが多く、肝細胞癌として知られる、ある種の肝臓がんを発症するリスクが高い。

・ PFIC 3型は、典型的には、小児期の最初の数年に進行性胆汁うっ滞と共に現れ、細胞膜を横切ってリン脂質を移動させる輸送体をコードするABCB4遺伝子の変異によって引き起こされる。

【 0 0 6 7 】

加えて、TJP2遺伝子、NR1H4遺伝子、又はMyo5b遺伝子変異が、PFICの原因として提示されている。加えて、PFICを有する対象には、ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4、又はMyo5b遺伝子のいずれにも変異を有していない者もいる。これらの場合、この状態の原因は不明である。

【 0 0 6 8 】

ATP8B1遺伝子又は得られるタンパク質の例示的な変異を、ヒト野生型ATP8B1タンパク質(例えば、配列番号1)又は遺伝子(例えば、配列番号2)に基づいて番号を付け、表2及び表3に列挙する。ABCB11遺伝子又は得られるタンパク質の例示的な変異を、ヒト野生型ABCB11タンパク質(例えば、配列番号3)又は遺伝子(例えば、配列番号4)に基づいて番号を付け、表4及び表5に列挙する。

【 0 0 6 9 】

当業者であれば理解できるように、配列番号1又は3における特定のアミノ酸位置に対応する参照タンパク質配列におけるアミノ酸位置は、参照タンパク質配列を配列番号1又は3と(例えば、ClustalW2等のソフトウェアプログラムを使用して)整列させることによって決定することができる。これらの残基に対する変更(本明細書では「変異」と呼ぶ)は、配列内の又は配列に隣接する単一又は複数のアミノ酸置換、挿入、及び配列内の又は配列に隣接する欠失を含み得る。当業者であれば理解できるように、配列番号2又は4における特定のヌクレオチド位置に対応する参照遺伝子配列におけるヌクレオチド位置は、参照遺伝子配列を配列番号2又は4と(例えば、ClustalW2等のソフトウェアプログラムを使用して)整列させることによって決定することができる。これらの残基に対する変更(本明細書では「変異」と呼ぶ)は、配列内の又は配列に隣接する単一又は複数のヌクレオチド置換、挿入、及び配列内の又は配列に隣接する欠失を含み得る。Kooistraら、「KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database」、Nucleic Acids Res. 2016、第44巻、番号D1、D365-D371頁(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)も参照されたい。

【 0 0 7 0 】

ATP8B1のカノニカルタンパク質配列(配列番号1) - Uniprot ID O43520

【 0 0 7 1 】

10

20

30

40

50

【化4】

MSTERDSETT	FDEDSQPND	VVPYSDDETE	DELDDQGS	SAVEPEQNRV	NREAEENREP	FFRK	
ECTWQVKAND	RKYHEQPHFM	NTKFLCIKES	KYANNAIKTY	KYNAFTFIPM	NLFEQFKRAA		
NLYFLALLLIL	QAVPQISTLA	WYTTLVPLL	VLGVTAIKDL	VDDVARHKMD	KEINNRTCEV		
IKDGRFKVAK	WKEIQVGDVI	RLKKNDFVPA	DILLSSSEP	NSLCYVETAE	LDGETNLKFK		
MSLEITDQYL	QREDTLATFD	GFIECEEPNN	RLDKFTGTLF	WRNTSFPLDA	DKILLRGCVI		
RNTDFCHGLV	IFAGADTKIM	KNSGKTRFKR	TKIDYLMNYM	VYTFVVLIL	LSAGLAIGHA		
YWEAQVGNSS	WYLYDGEDDT	PSYRGFLIFW	GYIIVLNTMV	PISLYVSVEV	IRLGQSHFIN		
WDLQMYAEEK	DTPAKARTTT	LNEQLGQIHY	IFSDKTGTLT	QNIMTFKKCC	INGQIYGDHR		
DASQHNHNKI	EQVDFSWNTY	ADGKLAFYDH	YLIEQIQSGK	EPEVRQFFFL	LAVCHTVMVD		10
RTDGQLNYQA	ASPDEGALVN	AARNFGFAFL	ARTQNTITIS	ELGTERTYNV	LAILDFNSDR		
KRMSIIVRTP	EGNIKLYCKG	ADTVIYERLH	RMNPTKQETQ	DALDIFANET	LRTLCLCYKE		
IEEKEFTAWN	KKFMAASVAS	TNRDEALDKV	YEEIEKDLIL	LGATAIEDKL	QDGVPETISK		
LAKADIKIWW	LTGDKKETAE	NIGFACELLT	EDTTICYGED	INSLHARME	NQRNRGGVYA		
KFAPPVQESF	FPPGGNRALI	ITGSWLNEIL	LEKKTNRNKI	LKLKFPRTTE	ERRMRTQSKR		
RLEAKKEQRQ	KNFVDLACEC	SAVICCRVTP	KQKAMVVDLV	KRYKKAITLA	IGDGANDVNM		
IKTAHIGVGI	SGQEGMQAVM	SSDYSFAQFR	YLQRLLLVHG	RWSYIRMCKF	LRYFFYKNFA		
FTLVHFWYSF	FNGYSAQTAY	EDWFITLYNV	LYTSLPVLLM	GLLDQDVSDK	LSLRFPGLYI		
VGQRDLLFNY	KRFFVSLHGH	VLTSMLFFI	PLGAYLQTVG	QDGEAPSDYQ	SFAVTIASAL		
VITVNFQIGL	DTSYWTFVNA	FSIFGSIALY	FGIMFDFHSA	GIHVLFPSTAF	QFTGTASNAL		
RQPYIWLTI	LAVAVCLLPV	VAIRFLSMTI	WPSESDKIQK	HRKRLKAEQ	WQRRQVFR		
GVSTRRSAYA	FSHQRGYADL	ISSGRSIRKK	RSPLDAIVAD	GTAEYRRTGD	S		20

【0072】

ATP8B1のカノニカルDNA配列(配列番号2)

【0073】

30

40

50

【化 5 A】

ATG AGT ACA GAA AGA GAC TCA GAA ACG ACA TTT GAC GAG GAT TCT CAG CCT
 AAT GAC GAA GTG GTT CCC TAC AGT GAT GAT GAA ACA GAA GAT GAA CTT GAT
 GAC CAG GGG TCT GCT GTT GAA CCA GAA CAA AAC CGA GTC AAC AGG GAA GCA
 GAG GAG AAC CGG GAG CCA TTC AGA AAA GAA TGT ACA TGG CAA GTC AAA GCA
 AAC GAT CGC AAG TAC CAC GAA CAA CCT CAC TTT ATG AAC ACA AAA TTC TTG
 TGT ATT AAG GAG AGT AAA TAT GCG AAT AAT GCA ATT AAA ACA TAC AAG TAC
 AAC GCA TTT ACC TTT ATA CCA ATG AAT CTG TTT GAG CAG TTT AAG AGA GCA
 GCC AAT TTA TAT TTC CTG GCT CTT CTT ATC TTA CAG GCA GTT CCT CAA ATC
 TCT ACC CTG GCT TGG TAC ACC ACA CTA GTG CCC CTG CTT GTG GTG CTG GGC
 GTC ACT GCA ATC AAA GAC CTG GTG GAC GAT GTG GCT CGC CAT AAA ATG GAT
 AAG GAA ATC AAC AAT AGG ACG TGT GAA GTC ATT AAG GAT GGC AGG TTC AAA
 GTT GCT AAG TGG AAA GAA ATT CAA GTT GGA GAC GTC ATT CGT CTG AAA AAA
 AAT GAT TTT GTT CCA GCT GAC ATT CTC CTG CTG TCT AGC TCT GAG CCT AAC
 AGC CTC TGC TAT GTG GAA ACA GCA GAA CTG GAT GGA GAA ACC AAT TTA AAA
 TTT AAG ATG TCA CTT GAA ATC ACA GAC CAG TAC CTC CAA AGA GAA GAT ACA
 TTG GCT ACA TTT GAT GGT TTT ATT GAA TGT GAA GAA CCC AAT AAC AGA CTA
 GAT AAG TTT ACA GGA ACA CTA TTT TGG AGA AAC ACA AGT TTT CCT TTG GAT
 GCT GAT AAA ATT TTG TTA CGT GGC TGT GTA ATT AGG AAC ACC GAT TTC TGC
 CAC GGC TTA GTC ATT TTT GCA GGT GCT GAC ACT AAA ATA ATG AAG AAT AGT
 GGG AAA ACC AGA TTT AAA AGA ACT AAA ATT GAT TAC TTG ATG AAC TAC ATG
 GTT TAC ACG ATC TTT GTT GTT CTT ATT CTG CTT TCT GCT GGT CTT GCC ATC
 GGC CAT GCT TAT TGG GAA GCA CAG GTG GGC AAT TCC TCT TGG TAC CTC TAT
 GAT GGA GAA GAC GAT ACA CCC TCC TAC CGT GGA TTC CTC ATT TTC TGG GGC
 TAT ATC ATT GTT CTC AAC ACC ATG GTA CCC ATC TCT CTC TAT GTC AGC GTG
 GAA GTG ATT CGT CTT GGA CAG AGT CAC TTC ATC AAC TGG GAC CTG CAA ATG
 TAC TAT GCT GAG AAG GAC ACA CCC GCA AAA GCT AGA ACC ACC ACA CTC AAT
 GAA CAG CTC GGG CAG ATC CAC TAT ATC TTC TCT GAT AAG ACG GGG ACA CTC
 ACA CAA AAT ATC ATG ACC TTT AAA AAG TGC TGT ATC AAC GGG CAG ATA TAT
 GGG GAC CAT CGG GAT GCC TCT CAA CAC AAC CAC AAC AAA ATA GAG CAA GTT
 GAT TTT AGC TGG AAT ACA TAT GCT GAT GGG AAG CTT GCA TTT TAT GAC CAC
 TAT CTT ATT GAG CAA ATC CAG TCA GGG AAA GAG CCA GAA GTA CGA CAG TTC
 TTC TTC TTG CTC GCA GTT TGC CAC ACA GTC ATG GTG GAT AGG ACT GAT GGT
 CAG CTC AAC TAC CAG GCA GCC TCT CCC GAT GAA GGT GCC CTG GTA AAC GCT
 GCC AGG AAC TTT GGC TTT GCC TTC CTC GCC AGG ACC CAG AAC ACC ATC ACC
 ATC AGT GAA CTG GGC ACT GAA AGG ACT TAC AAT GTT CTT GCC ATT TTG GAC
 TTC AAC AGT GAC CGG AAG CGA ATG TCT ATC ATT GTA AGA ACC CCA GAA GGC
 AAT ATC AAG CTT TAC TGT AAA GGT GCT GAC ACT GTT ATT TAT GAA CGG TTA
 CAT CGA ATG AAT CCT ACT AAG CAA GAA ACA CAG GAT GCC CTG GAT ATC TTT
 GCA AAT GAA ACT CTT AGA ACC CTA TGC CTT TGC TAC AAG GAA ATT GAA GAA
 AAA GAA TTT ACA GAA TGG AAT AAA AAG TTT ATG GCT GCC AGT GTG GCC TCC
 ACC AAC CGG GAC GAA GCT CTG GAT AAA GTA TAT GAG GAG ATT GAA AAA GAC
 TTA ATT CTC CTG GGA GCT ACA GCT ATT GAA GAC AAG CTA CAG GAT GGA GTT
 CCA GAA ACC ATT TCA AAA CTT GCA AAA GCT GAC ATT AAG ATC TGG GTG CTT
 ACT GGA GAC AAA AAG GAA ACT GCT GAA AAT ATA GGA TTT GCT TGT GAA CTT
 CTG ACT GAA GAC ACC ACC ATC TGC TAT GGG GAG GAT ATT AAT TCT CTT CTT
 CAT GCA AGG ATG GAA AAC CAG AGG AAT AGA GGT GGC GTC TAC GCA AAG TTT
 GCA CCT CCT GTG CAG GAA TCT TTT TTT CCA CCC GGT GGA AAC CGT GCC TTA
 ATC ATC ACT GGT TCT TGG TTG AAT GAA ATT CTT CTC GAG AAA AAG ACC AAG
 AGA AAT AAG ATT CTG AAG CTG AAG TTC CCA AGA ACA GAA GAA GAA AGA CGG
 ATG CGG ACC CAA AGT AAA AGG AGG CTA GAA GCT AAG AAA GAG CAG CGG CAG

10

20

30

40

【 0 0 7 4】

50

【化 5 B】

AAA AAC TTT GTG GAC CTG GCC TGC GAG TGC AGC GCA GTC ATC TGC TGC CGC
GTC ACC CCC AAG CAG AAG GCC ATG GTG GTG GAC CTG GTG AAG AGG TAC AAG
AAA GCC ATC ACG CTG GCC ATC GGA GAT GGG GCC AAT GAC GTG AAC ATG ATC
AAA ACT GCC CAC ATT GGC GTT GGA ATA AGT GGA CAA GAA GGA ATG CAA GCT
GTC ATG TCG AGT GAC TAT TCC TTT GCT CAG TTC CGA TAT CTG CAG AGG CTA
CTG CTG GTG CAT GGC CGA TGG TCT TAC ATA AGG ATG TGC AAG TTC CTA CGA
TAC TTC TTT TAC AAA AAC TTT GCC TTT ACT TTG GTT CAT TTC TGG TAC TCC
TTC TTC AAT GGC TAC TCT GCG CAG ACT GCA TAC GAG GAT TGG TTC ATC ACC
CTC TAC AAC GTG CTG TAC ACC AGC CTG CCC GTG CTC CTC ATG GGG CTG CTC
GAC CAG GAT GTG AGT GAC AAA CTG AGC CTC CGA TTC CCT GGG TTA TAC ATA
GTG GGA CAA AGA GAC TTA CTA TTC AAC TAT AAG AGA TTC TTT GTA AGC TTG
TTG CAT GGG GTC CTA ACA TCG ATG ATC CTC TTC TTC ATA CCT CTT GGA GCT
TAT CTG CAA ACC GTA GGG CAG GAT GGA GAG GCA CCT TCC GAC TAC CAG TCT
TTT GCC GTC ACC ATT GCC TCT GCT CTT GTA ATA ACA GTC AAT TTC CAG ATT
GGC TTG GAT ACT TCT TAT TGG ACT TTT GTG AAT GCT TTT TCA ATT TTT GGA
AGC ATT GCA CTT TAT TTT GGC ATC ATG TTT GAC TTT CAT AGT GCT GGA ATA
CAT GTT CTC TTT CCA TCT GCA TTT CAA TTT ACA GGC ACA GCT TCA AAC GCT
CTG AGA CAG CCA TAC ATT TGG TTA ACT ATC ATC CTG GCT GTT GCT GTG TGC
TTA CTA CCC GTC GTT GCC ATT CGA TTC CTG TCA ATG ACC ATC TGG CCA TCA
GAA AGT GAT AAG ATC CAG AAG CAT CGC AAG CGG TTG AAG GCG GAG GAG CAG
TGG CAG CGA CGG CAG CAG GTG TTC CGC CGG GGC GTG TCA ACG CGG CGC TCG
GCC TAC GCC TTC TCG CAC CAG CGG GGC TAC GCG GAC CTC ATC TCC TCC GGG
CGC AGC ATC CGC AAG AAG CGC TCG CCG CTT GAT GCC ATC GTG GCG GAT GGC
ACC GCG GAG TAC AGG CGC ACC GGG GAC AGC TGA

10

20

【 0 0 7 5 】

30

40

50

【表 2 A】

表 2 例示的な ATP8B1 変異

アミノ酸位置3 (例えば、T3K) ²⁷
アミノ酸位置23 (例えば、P23L) ⁵
アミノ酸位置45 (例えば、N45T) ^{5,8,9}
アミノ酸位置46 (例えば、R46X) ^{A,25}
アミノ酸位置62 (例えば、C62R) ²⁸
アミノ酸位置63 (例えば、T63T) ⁴¹
アミノ酸位置70 (例えば、D70N) ^{L,6}
アミノ酸位置71 (例えば、R71H) ⁴³
アミノ酸位置78 (例えば、H78Q) ¹⁹
アミノ酸位置82 (例えば、T82T) ⁴¹
アミノ酸位置92 (例えば、Y92Y) ⁴¹
アミノ酸位置93 (例えば、A93A) ⁶
アミノ酸位置96 (例えば、A96G) ²⁷
アミノ酸位置114 (例えば、E114Q) ⁸
アミノ酸位置127 (例えば、L127P ⁶ 、L127V ³⁶)
アミノ酸位置177 (例えば、T177T) ⁶
アミノ酸位置179 (例えば、E179X) ²⁹
Δアミノ酸位置185~282 ⁴⁴
アミノ酸位置197 (例えば、G197Lfs*10) ²²
アミノ酸位置201 (例えば、R201S ²⁷ 、R201H ³⁵)
アミノ酸位置203 (例えば、K203E ^{5,8} 、K203R ⁹ 、K203fs ²⁵)
アミノ酸位置205 (例えば、N205fs ⁶ 、N205Kfs*2 ³⁵)
アミノ酸位置209 (例えば、P209T) ⁴
アミノ酸位置217 (例えば、S217N) ⁴³
アミノ酸位置232 (例えば、D232D) ³⁰
アミノ酸位置233 (例えば、G233R) ³⁸
アミノ酸位置243 (例えば、L243fs*28) ³³
アミノ酸位置265 (例えば、C265R) ²⁵
アミノ酸位置271 (例えば、R271X ¹³ 、R271R ³⁰)

10

20

30

40

【 0 0 7 6 】

50

【表 2 B】

アミノ酸位置288 (例えば、L288S) ⁶
アミノ酸位置294 (例えば、L294S) ⁴³
アミノ酸位置296 (例えば、R296C) ¹¹
アミノ酸位置305 (例えば、F305I) ²⁸
アミノ酸位置306 (例えば、C306R) ²³
アミノ酸位置307 (例えば、H307L) ³⁵
アミノ酸位置308 (例えば、G308V ¹ 、G308D ⁶ 、G308S ³⁵)
アミノ酸位置314 (例えば、G314S) ¹³
アミノ酸位置320 (例えば、M320Vfs*13) ¹¹
アミノ酸位置337 (例えば、M337R) ¹⁸
アミノ酸位置338 (例えば、N338K) ¹⁸
アミノ酸位置340 (例えば、M340V) ¹⁸
アミノ酸位置344 (例えば、I344F) ^{6,20}
アミノ酸位置349 (例えば、I349T) ⁴¹
アミノ酸位置358 (例えば、G358R) ²⁸
アミノ酸位置367 (例えば、G367G) ⁴¹
アミノ酸位置368 (例えば、N368D) ⁴¹
アミノ酸位置393 (例えば、I393V) ²⁷
アミノ酸位置403 (例えば、S403Y) ⁶
アミノ酸位置407 (例えば、S407N) ⁴⁰
アミノ酸位置412 (例えば、R412P) ⁶
アミノ酸位置415 (例えば、Q415R) ²⁷
アミノ酸位置422 (例えば、D422H) ³⁵
アミノ酸位置429 (例えば、E429A) ⁶
アミノ酸位置446 (例えば、G446R) ^{4,11}
アミノ酸位置453 (例えば、S453Y) ⁶
アミノ酸位置454 (例えば、D454G) ⁶
アミノ酸位置455 (例えば、K455N) ⁴³
アミノ酸位置456 (例えば、T456M ^{3,6} 、T456K ³⁵)
アミノ酸位置457 (例えば、G457G ⁶ 、G457fs*6 ³³)

10

20

30

40

【 0 0 7 7 】

50

【表 2 C】

アミノ酸位置469 (例えば、C469G) ⁴¹
アミノ酸位置478 (例えば、H478H) ⁴¹
アミノ酸位置500 (例えば、Y500H) ⁶
アミノ酸位置525 (例えば、R525X) ⁴
Δアミノ酸位置529 ⁶
アミノ酸位置535 (例えば、H535L ⁶ 、H535N ⁴¹)
アミノ酸位置553 (例えば、P553P) ⁴³
アミノ酸位置554 (例えば、D554N ^{1,6} 、D554A ³⁵)
Δアミノ酸位置556～628 ⁴⁴
Δアミノ酸位置559～563 ³⁵
アミノ酸位置570 (例えば、L570L) ⁴¹
アミノ酸位置577 (例えば、I577V) ¹⁹
アミノ酸位置581 (例えば、E581K) ³⁵
アミノ酸位置554及び581 (例えば、D554A+E581K) ³⁵
アミノ酸位置585 (例えば、E585X) ²¹
アミノ酸位置600 (例えば、R600W ^{2,4} 、R600Q ⁶)
アミノ酸位置602 (例えば、R602X) ^{3,6}
アミノ酸位置628 (例えば、R628W) ⁶
アミノ酸位置631 (例えば、R631Q) ²⁸
Δアミノ酸位置645～699 ⁴
アミノ酸位置661 (例えば、I661T) ^{1,4,6}
アミノ酸位置665 (例えば、E665X) ^{4,6}
アミノ酸位置672 (例えば、K672fs ⁶ 、K672Vfs*1 ³⁵)
アミノ酸位置674 (例えば、M674T) ¹⁹
アミノ酸位置78及び674 (例えば、H78Q/M674T) ¹⁹
アミノ酸位置684 (例えば、D684D) ⁴¹
アミノ酸位置688 (例えば、D688G) ⁶
アミノ酸位置694 (例えば、I694T ⁶ 、I694N ¹⁷)
アミノ酸位置695 (例えば、E695K) ²⁷
アミノ酸位置709 (例えば、K709fs ⁶ 、K709Qfs*41 ¹³)

10

20

30

40

【 0 0 7 8 】

50

【表 2 D】

アミノ酸位置717 (例えば、T717N) ⁴
アミノ酸位置733 (例えば、G733R) ⁶
アミノ酸位置757 (例えば、Y757X) ⁴
アミノ酸位置749 (例えば、L749P) ²¹
アミノ酸位置792 (例えば、P792fs) ⁶
Δアミノ酸位置795～797 ⁶
アミノ酸位置809 (例えば、I809L) ²⁷
アミノ酸位置814 (例えば、K814N) ²⁸
アミノ酸位置833 (例えば、R833Q ²⁷ 、R833W ⁴¹)
アミノ酸位置835 (例えば、K835Rfs*36) ³⁵
アミノ酸位置845 (例えば、K845fs) ²⁵
アミノ酸位置849 (例えば、R849Q) ²⁴
アミノ酸位置853 (例えば、F853S、F853fs) ⁶
アミノ酸位置867 (例えば、R867C ¹ 、R867fs ⁶ 、R867H ²³)
アミノ酸位置885 (例えば、K885T) ⁴¹
アミノ酸位置888 (例えば、T888T) ⁴¹
アミノ酸位置892 (例えば、G892R) ⁶
アミノ酸位置912 (例えば、G912R) ³⁵
アミノ酸位置921 (例えば、S921S) ⁴¹
アミノ酸位置924 (例えば、Y924C) ²⁸
アミノ酸位置930 (例えば、R930X ⁶ 、R930Q ²⁸)
アミノ酸位置941 (例えば、R941X) ³⁵
アミノ酸位置946 (例えば、R946T) ⁴¹
アミノ酸位置952 (例えば、R952Q ^{5,9,15} 、R952X ⁶)
アミノ酸位置958 (例えば、N958fs) ⁶
アミノ酸位置960 (例えば、A960A) ⁴¹
Δアミノ酸位置971 ⁴³
アミノ酸位置976 (例えば、A976E ⁴¹ 、A976A ⁴³)
アミノ酸位置981 (例えば、E981K) ²⁰
アミノ酸位置994 (例えば、S994R) ⁴

10

20

30

40

【 0 0 7 9 】

50

【表 2 E】

アミノ酸位置1011 (例えば、L1011fs*18) ³³
アミノ酸位置1012 (例えば、S1012D) ¹⁰
アミノ酸位置1014 (例えば、R1014X) ^{6,11}
アミノ酸位置1015 (例えば、F1015L) ²⁷
アミノ酸位置1023 (例えば、Q1023fs) ⁶
アミノ酸位置1040 (例えば、G1040R) ^{1,6}
アミノ酸位置1044 (例えば、S0144L) ³⁴
アミノ酸位置1047 (例えば、L1047fs) ⁶
アミノ酸位置1050 (例えば、I1050K) ³¹
アミノ酸位置1052 (例えば、L1052R) ²⁸
アミノ酸位置1095 (例えば、W1095X) ¹¹
アミノ酸位置1098 (例えば、V1098X) ³⁵
アミノ酸位置1131 (例えば、Q1131X) ⁴⁴
アミノ酸位置1142 (例えば、A1142Tfs*35) ⁴³
アミノ酸位置1144 (例えば、Y1144Y) ⁴³
アミノ酸位置1150 (例えば、I1150T) ⁴¹
アミノ酸位置1152 (例えば、A1152T) ³⁰
アミノ酸位置1159 (例えば、P1159P) ^{25,43}
アミノ酸位置1164 (例えば、R1164X) ⁶
アミノ酸位置1193 (例えば、R1193fs*39) ³³
アミノ酸位置1197 (例えば、V1197L) ⁴¹
アミノ酸位置1208 (例えば、A1208fs) ⁶
アミノ酸位置1209 (例えば、Y1209Lfs*28) ⁴
アミノ酸位置1211 (例えば、F1211L) ²⁷
アミノ酸位置1219 (例えば、D1219H ⁵ , D1219G ²⁷)
アミノ酸位置1223 (例えば、S1223S) ⁴¹
アミノ酸位置1233 (例えば、P1233P) ⁴¹
アミノ酸位置1241 (例えば、G1241fs) ⁶
アミノ酸位置1248 (例えば、T1248T) ⁴³
スプライス部位変異IVS3+1_+3delGTG ⁶

10

20

30

40

【 0 0 8 0 】

50

【表 2 F】

スプライス部位変異IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ^{17,25}
スプライス部位変異IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
IVS12+1G>A ²⁵
スプライス部位変異IVS17-1G>A ⁶
スプライス部位変異IVS18+2T>C ⁶
スプライス部位変異IVS20-4CT>AA
スプライス部位変異IVS21+5G>A ⁶
スプライス部位変異IVS23-3C>A ⁶
スプライス部位変異IVS26+2T>A ⁶
g.24774-42062del ⁴
c.-4C>G ⁴¹
c.145C>T ¹²
c.181-72G>A ⁹
c.182-5T>A ⁴¹
c.182-72G>A ⁴¹
c.246A>G ⁹
c.239G>A ³⁹
c.279+1_279+3delGTG ⁴⁶
c.280-2A>G ⁴⁶
c.625_62715delinsACAGTAAT ⁴⁶
c.554+122C>T ⁹
c.555-3T>C ²⁷
c.625+5 G>T ⁴
アミノ酸位置209 (例えば、P209T)及びc.625+5 G>T ⁴
c.628-30G>A ⁴¹
c.628-31C>T ⁴¹
c.698+1G>T ⁴⁶
c.698+20C>T ⁴¹

10

20

30

40

【 0 0 8 1 】

50

【表 2 G】

c.782-1G>A ⁴⁶
c.782-34G>A ⁴¹
Δ795-797 ¹⁴
c.782 -1G>A ⁴
c.852A>C ²⁷
c.941-1G>A ⁴⁶
c.1014C>T ⁹
c.1029+35G>A ⁹
c.1221-8C.G ⁴¹
1226delA ¹⁶
c.1429+1G>A ⁴⁶
c.1429+2T>G ¹³
c.1429+49G>A ⁴¹
c.1430-42A>G ⁴¹
c.1493T>C ¹²
c.1587_1589delCTT ⁴⁶
c.1630+2T>G ²⁷
c.1631-10T>A ⁴¹
c.1637-37T>C ⁴¹
1660 G>A ¹⁴
1798 C>T ¹⁴
1799 G>A ¹⁴
c.1819-39_41delAA ⁹
c.1819+1G>A ³¹
c.1820-27G>A ⁴¹
c.1918+8C>T ²⁷
c.1933-1G>AK ⁴⁶
c.2097+2T>C ³²
c.2097+60T>G ⁴¹
c.2097+89T>C ⁴¹

10

20

30

40

【 0 0 8 2 】

50

【表 2 H】

c.2097+97T>G ⁴¹
c.2210-114T>C ⁹
2210delA ¹⁶
c.2210-45_50dupATAAAA ⁹
c.2285+29C.T ⁴¹
c.2285+32A>G ⁴¹
c.2286-4_2286-3delinsAA ⁴⁶
c.2418+5G>A ⁴⁶
c.2707+3G>C ²⁷
c.2707+9T>G ⁴¹
c.2707+43A>G ⁴¹
c.2709-59T>C ⁴¹
c.2931+9A>G ⁴¹
c.2931+59T>A ⁴¹
c.2932-3C>A ⁴⁶
c.2932+59T>A ⁹
c.2937A>C ²⁷
c.3016-9C>A ³¹
c.3033-3034del ¹⁹
3122delTCCTA/ insACATCGATGTTGATGTTAGG ⁴⁵
3318 G>A ¹⁴
c.3400+2T>A ⁴⁶
c.3401-175C>T ⁹
c.3401-167C>T ⁹
c.3401-108C>T ⁹
c.3531+8G>T ^{9,15}
c.3532-15C>T ⁹
Δ Phe ex 15 ⁴
Ex1_Ex13del ⁶

10

20

30

40

【 0 0 8 3 】

50

【表 2 I】

Ex2_Ex6del ³³	
Ex12_Ex14del ²⁷	
スキップされたエクソン ²⁴ ⁴⁵	
del5'UTR-ex18 ¹¹	
c.*11C>T ⁴¹	10
c.*1101 + 366G > A ⁷	
g.92918del565 ³¹	
エクソン16に先立つGC (例えば、4bpの欠失をもたらす) ⁴²	
エクソン16の5'末端からのフレームシフト ⁴²	
5' 1.4 kb の欠失 ⁴⁶	

10

20

【 0 0 8 4 】

30

40

50

【表 3 A】

表 3 PFIC-1 に関連する選択された ATP8B1 変異

アミノ酸位置23 (例えば、P23L) ⁵
アミノ酸位置78 (例えば、H78Q) ¹⁹
アミノ酸位置93 (例えば、A93A) ⁶
アミノ酸位置96 (例えば、A96G) ²⁷
アミノ酸位置127 (例えば、L127P) ⁶
アミノ酸位置197 (例えば、G197Lfs*10) ²²
アミノ酸位置205 (例えば、N205fs) ⁶
アミノ酸位置209 (例えば、P209T) ⁴
アミノ酸位置233 (例えば、G233R) ³⁸
アミノ酸位置243 (例えば、L243fs*28) ³³
アミノ酸位置288 (例えば、L288S) ⁶
アミノ酸位置296 (例えば、R296C) ¹¹
アミノ酸位置308 (例えば、G308V ^{1,6})
アミノ酸位置320 (例えば、M320Vfs*13) ¹¹
アミノ酸位置403 (例えば、S403Y) ⁶
アミノ酸位置407 (例えば、S407N) ⁴⁰
アミノ酸位置412 (例えば、R412P) ⁶
アミノ酸位置415 (例えば、Q415R) ²⁷
アミノ酸位置429 (例えば、E429A) ⁶
アミノ酸位置446 (例えば、G446R) ⁴
アミノ酸位置456 (例えば、T456M) ^{3,6}
アミノ酸位置457 (例えば、G457G ⁶ , G457fs*6 ³³)
アミノ酸位置500 (例えば、Y500H) ⁶
アミノ酸位置525 (例えば、R525X) ⁴
Δアミノ酸位置529 ⁶
アミノ酸位置535 (例えば、H535L) ⁶
アミノ酸位置554 (例えば、D554N) ^{1,6}
アミノ酸位置577 (例えば、I577V) ¹⁹
アミノ酸位置585 (例えば、E585X) ²¹

10

20

30

40

【 0 0 8 5 】

50

【表 3 B】

アミノ酸位置600 (例えば、R600W) ⁴
アミノ酸位置602 (例えば、R602X) ^{3,6}
アミノ酸位置661 (例えば、I661T) ^{4,6}
アミノ酸位置665 (例えば、E665X) ^{4,6}
Δアミノ酸位置645～699 ⁴
アミノ酸位置672 (例えば、K672fs) ⁶
アミノ酸位置674 (例えば、M674T) ¹⁹
アミノ酸位置78及び674 (例えば、H78Q/M674T) ¹⁹
アミノ酸位置688 (例えば、D688G) ⁶
アミノ酸位置694 (例えば、I694N) ¹⁷
アミノ酸位置695 (例えば、E695K) ²⁷
アミノ酸位置709 (例えば、K709fs) ⁶
アミノ酸位置717 (例えば、T717N) ⁴
アミノ酸位置733 (例えば、G733R) ⁶
アミノ酸位置749 (例えば、L749P) ²¹
アミノ酸位置757 (例えば、Y757X) ⁴
アミノ酸位置792 (例えば、P792fs) ⁶
アミノ酸位置809 (例えば、I809L) ²⁷
アミノ酸位置853 (例えば、F853S、F853fs) ⁶
アミノ酸位置867 (例えば、R867fs) ⁶
アミノ酸位置892 (例えば、G892R) ⁶
アミノ酸位置930 (例えば、R930X ⁶ 、R952Q ¹⁵)
アミノ酸位置952 (例えば、R952X) ⁶
アミノ酸位置958 (例えば、N958fs) ⁶
アミノ酸位置981 (例えば、E981K) ²⁰
アミノ酸位置994 (例えば、S994R) ⁴
アミノ酸位置1014 (例えば、R1014X) ^{6,11}
アミノ酸位置1015 (例えば、F1015L) ²⁷
アミノ酸位置1023 (例えば、Q1023fs) ⁶
アミノ酸位置1040 (例えば、G1040R) ^{1,6}

10

20

30

40

【 0 0 8 6 】

50

【表 3 C】

アミノ酸位置1047 (例えば、L1047fs) ⁶
アミノ酸位置1095 (例えば、W1095X) ¹¹
アミノ酸位置1208 (例えば、A1208fs) ⁶
アミノ酸位置1209 (例えば、Y1209Lfs*28) ⁴
アミノ酸位置1211 (例えば、F1211L) ²⁷
アミノ酸位置1219 (例えば、D1219H ⁵ 、D1219G ²⁷)
スプライス部位変異IVS3+1_+3delGTG ⁶
スプライス部位変異IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ¹⁷
スプライス部位変異IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
スプライス部位変異IVS17-1G>A ⁶
スプライス部位変異IVS18+2T>C ⁶
スプライス部位変異IVS21+5G>A ⁶
g.24774-42062del ⁴
c.145C>T ¹²
c.239G>A ³⁹
c.625+5 G>T ⁴
アミノ酸位置209 (例えば、P209T)及びc.625+5 G>T ⁴
c.782 -1G>A ⁴
c.1493T>C ¹²
c.1630+2T>G ²⁷
1660 G>A ¹⁴
c.2707+3G>C ²⁷
c.2097+2T>C ³²
c.3033-3034del ¹⁹
3318 G>A ¹⁴
c.3158+8G>T ¹⁵
Δ Phe ex 15 ⁴
Ex1_Ex13del ⁶

10

20

30

40

【 0 0 8 7 】

50

【表 3 D】

Ex2_Ex6del ³³
Ex12_Ex14del ²⁷
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.*1101 + 366G > A ⁷
エクソン16に先立つGC (例えば、4bpの欠失をもたらす) ⁴²
エクソン16の5'末端からのフレームシフト ⁴²

A 「X」 に対する変異は早期終止コドンを示す

10

【 0 0 8 8 】

表2及び表3に関する参考文献

- 1 Folmer et al., *Hepatology*. 2009, vol. 50(5), p. 1597-1605.
- 2 Hsu et al., *Hepatology Res*. 2009, vol. 39(6), p. 625-631.
- 3 Alvarez et al., *Hum Mol Genet*. 2004, vol. 13(20), p. 2451-2460. 20
- 4 Davit-Spraul et al., *Hepatology* 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- 5 Vitale et al., *J Gastroenterol*. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- 6 Klomp et al., *Hepatology* 2004, vol. 40(1), p. 27-38.
- 7 Zarenezhad et al., *Hepatitis Monthly: 2017*, vol. 17(2); e43500.
- 8 Dixon et al., *Scientific Reports* 2017, vol. 7, 11823.
- 9 Painter et al., *Eur J Hum Genet*. 2005, vol. 13(4), p. 435-439.
- 10 Deng et al., *World J Gastroenterol*. 2012, vol. 18(44), p. 6504-6509.
- 11 Giovannoni et al., *PLoS One*. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- 12 Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180. Abstract Number: OP284. 30
- 13 Togawa et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018, vol. 67, Supp. Supplement 1, pp. S363. Abstract Number: 615.
- 14 Miloh et al., *Gastroenterology* 2006, vol. 130, No. 4, Suppl. 2, pp. A759-A760. Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/107th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Los Angeles, CA, USA. May 19.
- 15 Droege et al., *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2015, vol. 53, No. 12. Abstract Number: A3-27. Meeting Info: 32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber. Dusseldorf, Germany. 22 Jan 2016-23 Jan 2016
- 16 Mizuochi et al., *Clin Chim Acta*. 2012, vol. 413(15-16), p. 1301-1304. 40
- 17 Liu et al., *Hepatology International* 2009, vol. 3, No. 1, p. 184-185. Abstract Number: PE405. Meeting Info: 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Hong Kong, China. 13 Feb 2009-16 Feb 2009
- 18 McKay et al., *Version 2. F1000Res*. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- 19 Hasegawa et al., *Orphanet J Rare Dis*. 2014, vol. 9:89.
- 20 Stone et al., *J Biol Chem*. 2012, vol. 287(49), p. 41139-51.
- 21 Kang et al., *J Pathol Transl Med*. 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]
- 22 Sharma et al., *BMC Gastroenterol*. 2018, vol. 18(1), p. 107. 50

- 23 Uegaki et al., Intern Med. 2008, vol. 47(7), p. 599-602.
- 24 Goldschmidt et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(4), p. 306-311.
- 25 Liu et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 50(2), p. 179-183.
- 26 Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- 27 Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- 28 Stolz et al., Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- 29 Ivashkin et al., Hepatology International 2016, vol. 10, No. 1, Supp. SUPP L. 1, pp. S461. Abstract Number: LBO-38. Meeting Info: 25th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2016. Tokyo, Japan. 20 Feb 2016-24 Feb 2016 10
- 30 Blackmore et al., J Clin Exp Hepatol. 2013, vol. 3(2), p. 159-161.
- 31 Matte et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51(4), p. 488-493.
- 32 Squires et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017, vol. 64(3), p. 425-430.
- 33 Hayshi et al., EBioMedicine. 2018, vol. 27, p. 187-199.
- 34 Nagasaka et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 45(1), p. 96-105.
- 35 Wang et al., PLoS One. 2016; vol. 11(4): e0153114.
- 36 Narchi et al., Saudi J Gastroenterol. 2017, vol. 23(5), p. 303-305.
- 37 Alashkar et al., Blood 2015, vol. 126, No. 23. Meeting Info.: 57th Annual Meeting of the American-Society-of-Hematology. Orlando, FL, USA. December 05 -08, 2015. Amer Soc Hematol. 20
- 38 Ferreira et al., Pediatric Transplantation 2013, vol. 17, Supp. SUPPL. 1, p. 99. Abstract Number: 239. Meeting Info: IPTA 7th Congress on Pediatric Transplantation. Warsaw, Poland. 13 Jul 2013-16 Jul 2013.
- 39 Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.
- 40 Jericho et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015, vol. 60(3), p. 368-374.
- 41 van der Woerd et al., PLoS One. 2013, vol. 8(11): e80553.
- 42 Copeland et al., J Gastroenterol Hepatol. 2013, vol. 28(3), p. 560-564. 30
- 43 Droege et al., J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.
- 44 Chen et al., Journal of Pediatrics 2002, vol. 140(1), p. 119-124.
- 45 Jirsa et al., Hepatol Res. 2004, vol. 30(1), p. 1-3.
- 46 van der Woerd et al., Hepatology 2015, vol. 61(4), p. 1382-1391.

【 0 0 8 9 】

幾つかの実施形態では、ATP8B1における変異は、L127P、G308V、T456M、D554N、F529del、I661T、E665X、R930X、R952X、R1014X、及びG1040Rから選択される。

【 0 0 9 0 】

ABCB11のカノニカルタンパク質配列(配列番号3) - Uniprot ID O95342 40

【 0 0 9 1 】

【化6】

MSDSVILRSI	KKFGEENDGF	ESDKSYNNDK	KSRLQDEKKG	DGVRVGGFFQL	FRFSSSTDIW	
LMFVGSLLCAF	LHGIAQPGVL	LIFGTMTDVF	IDYDVELQEL	QIPGKACVNN	TIVWTNSSLN	
QNMTNGTRCG	LLNIESEMIK	FASYAGIAV	AVLITGYIQI	CFWVIAAARQ	IQKMRKFYFR	
RIMRMEIGWF	DCNSVGELNT	RFSDDINKIN	DAIADQMALF	IQRMTSTICG	FLLGGFFRGWK	
LTLVIISVSP	LIGIGAATIG	LSVSKFTDYE	LKAYAKAGVV	ADEVISSMRT	VAAFGGGKRE	
VERYEKNLVF	AQRWGIRKGI	VMGFFTGFVW	CLIFLCYALA	FWYGSTLVLD	EGEYTPGTLV	
QIFLSVIVGA	LNLGNASPCL	EAFATGRAAA	TSIFETIDRK	PIIDCMSEDG	YKLDRIKGEI	
EFHNVTFHYP	SRPEVKILND	LNMVIKPGEM	TALVGPSPGAG	KSTALQLIQR	FYDPCEGMVT	
VDGHDIRSLN	IQWLRDQIGI	VEQEPVLFST	TIAENIRYGR	EDATMEDIVQ	AAKEANAYNF	10
IMDLPQQFDT	LVGEGGGQMS	GGQKQRVAIA	RALIRNPKIL	LLDMATSALD	NESEAMVQEV	
LSKIQHGHTI	ISVAHRLSTV	RAADTIIGFE	HGTAVERGTH	EELLERKGVY	FTLVTLQSQG	
NQALNEEDIK	DATEDDMLAR	TFSRGSYQDS	LRASIRQRSK	SQLSYLVHEP	PLAVVDHKST	
YEEDRKDKDI	PVQEEVEPAP	VRRILKFSAP	EWPYMLVGSV	GAAVNGTVTP	LYAFLFSQIL	
GTFSIPDKEE	QRSQINGVCL	LFVAMGCVSL	FTQFLQGYAF	AKSGELLTKR	LRKFGFRAML	
GQDIAWFDDL	RNSPGALTTR	LATDASQVQG	AAGSQIGMIV	NSFTNVTVM	IIAFSFSWKL	
SLVILCFFPF	LALSGATQTR	MLTGFASRDK	QALEMVGQIT	NEALSNIRTV	AGIGKERRFI	
EALETELEKP	FKTAIQKANI	YGFCFAFAQC	IMFIANSASY	RYGGYLISNE	GLHFSYVFRV	
ISAVVLSATA	LGRAFSYTPS	YAKAKISAAR	FFQLLDRQPP	ISVYNTAGEK	WDFNFQKIDF	
VDCKFTYPSR	PDSQVLNGLS	VSISPGQTLA	FVGSSGCGKS	TSIQLLERFY	DPDQGVKVID	
GHDSSKVVNQ	FLRSNIGIVS	QEPVLFACSI	MDNIKYGDNT	KEIPMERVIA	AAKQQLHDF	
VMSLPEKYET	NVGSQGSQLS	RGEKQRIAIA	RAIVRDPKIL	LLDEATSALD	TESEKTVQVA	20
LDKAREGRTC	IVIAHRLSTI	QNADIIAVMA	QGVVIEKGTH	EELMAQKGAY	YKLVTTGSPIS	

【0092】

ABC11のカノニカルDNA配列(配列番号4)

【0093】

30

40

50

【化7A】

ATG TCT GAC TCA GTA ATT CTT CGA AGT ATA AAG AAA TTT GGA GAG GAG AAT
 GAT GGT TTT GAG TCA GAT AAA TCA TAT AAT AAT GAT AAG AAA TCA AGG TTA
 CAA GAT GAG AAG AAA GGT GAT GGC GTT AGA GTT GGC TTC TTT CAA TTG TTT
 CGG TTT TCT TCA TCA ACT GAC ATT TGG CTG ATG TTT GTG GGA AGT TTG TGT
 GCA TTT CTC CAT GGA ATA GCC CAG CCA GGC GTG CTA CTC ATT TTT GGC ACA
 ATG ACA GAT GTT TTT ATT GAC TAC GAC GTT GAG TTA CAA GAA CTC CAG ATT
 CCA GGA AAA GCA TGT GTG AAT AAC ACC ATT GTA TGG ACT AAC AGT TCC CTC
 AAC CAG AAC ATG ACA AAT GGA ACA CGT TGT GGG TTG CTG AAC ATC GAG AGC
 GAA ATG ATC AAA TTT GCC AGT TAC TAT GCT GGA ATT GCT GTC GCA GTA CTT
 ATC ACA GGA TAT ATT CAA ATA TGC TTT TGG GTC ATT GCC GCA GCT CGT CAG
 ATA CAG AAA ATG AGA AAA TTT TAC TTT AGG AGA ATA ATG AGA ATG GAA ATA
 GGG TGG TTT GAC TGC AAT TCA GTG GGG GAG CTG AAT ACA AGA TTC TCT GAT
 GAT ATT AAT AAA ATC AAT GAT GCC ATA GCT GAC CAA ATG GCC CTT TTC ATT
 CAG GCG ATG ACC TCG ACC ATC TGT GGT TTC CTG TTG GGA TTT TTC AGG GGT
 TGG AAA CTG ACC TTG GTT ATT ATT TCT GTC AGC CCT CTC ATT GGG ATT GGA
 GCA GCC ACC ATT GGT CTG AGT GTG TCC AAG TTT ACG GAC TAT GAG CTG AAG
 GCC TAT GCC AAA GCA GGG GTG GTG GCT GAT GAA GTC ATT TCA TCA ATG AGA
 ACA GTG GCT GCT TTT GGT GGT GAG AAA AGA GAG GTT GAA AGG TAT GAG AAA
 AAT CTT GTG TTC GCC CAG CGT TGG GGA ATT AGA AAA GGA ATA GTG ATG GGA
 TTC TTT ACT GGA TTC GTG TGG TGT CTC ATC TTT TTG TGT TAT GCA CTG GCC
 TTC TGG TAC GGC TCC ACA CTT GTC CTG GAT GAA GGA GAA TAT ACA CCA GGA
 ACC CTT GTC CAG ATT TTC CTC AGT GTC ATA GTA GGA GCT TTA AAT CTT GGC
 AAT GCC TCT CCT TGT TTG GAA GCC TTT GCA ACT GGA CGT GCA GCA GCC ACC
 AGC ATT TTT GAG ACA ATA GAC AGG AAA CCC ATC ATT GAC TGC ATG TCA GAA
 GAT GGT TAC AAG TTG GAT CGA ATC AAG GGT GAA ATT GAA TTC CAT AAT GTG
 ACC TTC CAT TAT CCT TCC AGA CCA GAG GTG AAG ATT CTA AAT GAC CTC AAC
 ATG GTC ATT AAA CCA GGG GAA ATG ACA GCT CTG GTA GGA CCC AGT GGA GCT
 GGA AAA AGT ACA GCA CTG CAA CTC ATT CAG CGA TTC TAT GAC CCC TGT GAA
 GGA ATG GTG ACC GTG GAT GGC CAT GAC ATT CGC TCT CTT AAC ATT CAG TGG
 CTT AGA GAT CAG ATT GGG ATA GTG GAG CAA GAG CCA GTT CTG TTC TCT ACC
 ACC ATT GCA GAA AAT ATT CGC TAT GGC AGA GAA GAT GCA ACA ATG GAA GAC
 ATA GTC CAA GCT GCC AAG GAG GCC AAT GCC TAC AAC TTC ATC ATG GAC CTG
 CCA CAG CAA TTT GAC ACC CTT GTT GGA GAA GGA GGA GGC CAG ATG AGT GGT
 GGC CAG AAA CAA AGG GTA GCT ATC GCC AGA GCC CTC ATC CGA AAT CCC AAG
 ATT CTG CTT TTG GAC ATG GCC ACC TCA GCT CTG GAC AAT GAG AGT GAA GCC
 ATG GTG CAA GAA GTG CTG AGT AAG ATT CAG CAT GGG CAC ACA ATC ATT TCA
 GTT GCT CAT CGC TTG TCT ACG GTC AGA GCT GCA GAT ACC ATC ATT GGT TTT
 GAA CAT GGC ACT GCA GTG GAA AGA GGG ACC CAT GAA GAA TTA CTG GAA AGG
 AAA GGT GTT TAC TTC ACT CTA GTG ACT TTG CAA AGC CAG GGA AAT CAA GCT
 CTT AAT GAA GAG GAC ATA AAG GAT GCA ACT GAA GAT GAC ATG CTT GCG AGG
 ACC TTT AGC AGA GGG AGC TAC CAG GAT AGT TTA AGG GCT TCC ATC CGG CAA
 CGC TCC AAG TCT CAG CTT TCT TAC CTG GTG CAC GAA CCT CCA TTA GCT GTT
 GTA GAT CAT AAG TCT ACC TAT GAA GAA GAT AGA AAG GAC AAG GAC ATT CCT
 GTG CAG GAA GAA GTT GAA CCT GCC CCA GTT AGG AGG ATT CTG AAA TTC AGT
 GCT CCA GAA TGG CCC TAC ATG CTG GTA GGG TCT GTG GGT GCA GCT GTG AAC
 GGG ACA GTC ACA CCC TTG TAT GCC TTT TTA TTC AGC CAG ATT CTT GGG ACT
 TTT TCA ATT CCT GAT AAA GAG GAA CAA AGG TCA CAG ATC AAT GGT GTG TGC
 CTA CTT TTT GTA GCA ATG GGC TGT GTA TCT CTT TTC ACC CAA TTT CTA CAG
 GGA TAT GCC TTT GCT AAA TCT GGG GAG CTC CTA ACA AAA AGG CTA CGT AAA
 TTT GGT TTC AGG GCA ATG CTG GGG CAA GAT ATT GCC TGG TTT GAT GAC CTC

10

20

30

40

【0094】

50

【化 7 B】

AGA AAT AGC CCT GGA GCA TTG ACA ACA AGA CTT GCT ACA GAT GCT TCC CAA
 GTT CAA GGG GCT GCC GGC TCT CAG ATC GGG ATG ATA GTC AAT TCC TTC ACT
 AAC GTC ACT GTG GCC ATG ATC ATT GCC TTC TCC TTT AGC TGG AAG CTG AGC
 CTG GTC ATC TTG TGC TTC TTC CCC TTC TTG GCT TTA TCA GGA GCC ACA CAG
 ACC AGG ATG TTG ACA GGA TTT GCC TCT CGA GAT AAG CAG GCC CTG GAG ATG
 GTG GGA CAG ATT ACA AAT GAA GCC CTC AGT AAC ATC CGC ACT GTT GCT GGA
 ATT GGA AAG GAG AGG CGG TTC ATT GAA GCA CTT GAG ACT GAG CTG GAG AAG
 CCC TTC AAG ACA GCC ATT CAG AAA GCC AAT ATT TAC GGA TTC TGC TTT GCC
 TTT GCC CAG TGC ATC ATG TTT ATT GCG AAT TCT GCT TCC TAC AGA TAT GGA
 GGT TAC TTA ATC TCC AAT GAG GGG CTC CAT TTC AGC TAT GTG TTC AGG GTG
 ATC TCT GCA GTT GTA CTG AGT GCA ACA GCT CTT GGA AGA GCC TTC TCT TAC
 ACC CCA AGT TAT GCA AAA GCT AAA ATA TCA GCT GCA CGC TTT TTT CAA CTG
 CTG GAC CGA CAA CCC CCA ATC AGT GTA TAC AAT ACT GCA GGT GAA AAA TGG
 GAC AAC TTC CAG GGG AAG ATT GAT TTT GTT GAT TGT AAA TTT ACA TAT CCT
 TCT CGA CCT GAC TCG CAA GTT CTG AAT GGT CTC TCA GTG TCG ATT AGT CCA
 GGG CAG ACA CTG GCG TTT GTT GGG AGC AGT GGA TGT GGC AAA AGC ACT AGC
 ATT CAG CTG TTG GAA CGT TTC TAT GAT CCT GAT CAA GGG AAG GTG ATG ATA
 GAT GGT CAT GAC AGC AAA AAA GTA AAT GTC CAG TTC CTC CGC TCA AAC ATT
 GGA ATT GTT TCC CAG GAA CCA GTG TTG TTT GCC TGT AGC ATA ATG GAC AAT
 ATC AAG TAT GGA GAC AAC ACC AAA GAA ATT CCC ATG GAA AGA GTC ATA GCA
 GCT GCA AAA CAG GCT CAG CTG CAT GAT TTT GTC ATG TCA CTC CCA GAG AAA
 TAT GAA ACT AAC GTT GGG TCC CAG GGG TCT CAA CTC TCT AGA GGG GAG AAA
 CAA CGC ATT GCT ATT GCT CGG GCC ATT GTA CGA GAT CCT AAA ATC TTG CTA
 CTA GAT GAA GCC ACT TCT GCC TTA GAC ACA GAA AGT GAA AAG ACG GTG CAG
 GTT GCT CTA GAC AAA GCC AGA GAG GGT CGG ACC TGC ATT GTC ATT GCC CAT
 CGC TTG TCC ACC ATC CAG AAC GCG GAT ATC ATT GCT GTC ATG GCA CAG GGG
 GTG GTG ATT GAA AAG GGG ACC CAT GAA GAA CTG ATG GCC CAA AAA GGA GCC
 TAC TAC AAA CTA GTC ACC ACT GGA TCC CCC ATC AGT TGA

10

20

【 0 0 9 5】

30

40

50

【表 4 A】

表 4 例示的な ABCB11 変異

アミノ酸位置1 (例えば、M1V) ⁹
アミノ酸位置4 (例えば、S4X) ^{A,64}
アミノ酸位置8 (例えば、R8X) ⁸⁸
アミノ酸位置19 (例えば、G19R) ⁵⁶
アミノ酸位置24 (例えば、K24X) ³⁵
アミノ酸位置25 (例えば、S25X) ^{5,14}
アミノ酸位置26 (例えば、Y26Ifs*7) ³⁸
アミノ酸位置36 (例えば、D36D) ²⁷
アミノ酸位置38 (例えば、K38Rfs*24) ⁷³
アミノ酸位置43 (例えば、V43I) ⁵⁷
アミノ酸位置49 (例えば、Q49X) ⁷³
アミノ酸位置50 (例えば、L50S、L50W) ⁵⁷
アミノ酸位置52 (例えば、R52W ²⁶ 、R52R ²⁸)
アミノ酸位置56 (例えば、S56L) ⁵⁸
アミノ酸位置58 (例えば、D58N) ⁶²
アミノ酸位置62 (例えば、M62K) ⁹
アミノ酸位置66 (例えば、S66N) ¹⁷
アミノ酸位置68 (例えば、C68Y) ⁴¹
アミノ酸位置50 (例えば、L50S) ^{5,7}
アミノ酸位置71 (例えば、L71H) ⁷³
アミノ酸位置74 (例えば、I74R) ⁷¹
アミノ酸位置77 (例えば、P77A) ⁷³
アミノ酸位置87 (例えば、T87R) ⁶⁷
アミノ酸位置90 (例えば、F90F) ^{7,27}
アミノ酸位置93 (例えば、Y93S ¹³ 、Y93X ⁸⁸)
アミノ酸位置96 (例えば、E96X) ⁸⁸
アミノ酸位置97 (例えば、L97X) ³⁹
アミノ酸位置101 (例えば、Q101Dfs*8) ⁹
アミノ酸位置107 (例えば、C107R) ⁸⁶

10

20

30

40

【 0 0 9 6 】

50

【表 4 B】

アミノ酸位置112 (例えば、I112T) ⁹
アミノ酸位置114 (例えば、W114R) ^{2,9}
アミノ酸位置123 (例えば、M123T) ⁶⁷
アミノ酸位置127 (例えば、T127Hfs*6) ⁵
アミノ酸位置129 (例えば、C129Y) ²⁵
アミノ酸位置130 (例えば、G130G) ⁷⁷
アミノ酸位置134 (例えば、I134I) ²⁸
アミノ酸位置135 (例えば、E135K ^{7,13} 、E135L ¹⁷)
アミノ酸位置137 (例えば、E137K) ⁷
アミノ酸位置157 (例えば、Y157C) ⁵
アミノ酸位置161 (例えば、C161X) ³⁹
アミノ酸位置164 (例えば、V164Gfs*7 ³⁰ 、V164I ⁸⁵)
アミノ酸位置167 (例えば、A167S ⁴ 、A167V ⁷ 、A167T ^{9,17})
アミノ酸位置181 (例えば、R181I) ³⁵
アミノ酸位置182 (例えば、I182K) ⁹
アミノ酸位置183 (例えば、M183V ⁸ 、M183T ⁹)
アミノ酸位置185 (例えば、M185I) ⁷³
アミノ酸位置186 (例えば、E186G) ^{2,7,22}
アミノ酸位置188 (例えば、G188W) ⁷³
アミノ酸位置194 (例えば、S194P) ⁷
アミノ酸位置198 (例えば、L198P) ⁷
アミノ酸位置199 (例えば、N199Ifs*15X) ⁸⁸
アミノ酸位置206 (例えば、I206V) ²⁸
アミノ酸位置212 (例えば、A212T) ⁷³
アミノ酸位置217 (例えば、M217R) ⁸⁸
アミノ酸位置225 (例えば、T225P) ⁵⁷
アミノ酸位置226 (例えば、S226L) ⁹
アミノ酸位置232 (例えば、L232Cfs*9) ⁹
アミノ酸位置233 (例えば、L233S) ⁸⁶
アミノ酸位置238 (例えば、G238V) ^{2,7}

10

20

30

40

【 0 0 9 7 】

50

【表 4 C】

アミノ酸位置242 (例えば、T242I) ^{5,7}
アミノ酸位置245 (例えば、I245Tfs*26) ⁵⁷
アミノ酸位置256 (例えば、A256G) ⁹
アミノ酸位置260 (例えば、G260D) ⁷
アミノ酸位置269 (例えば、Y269Y) ²⁷
アミノ酸位置277 (例えば、A277E) ⁷⁷
アミノ酸位置283 (例えば、E283D) ⁷³
アミノ酸位置212及び283 (例えば、A212T+E283D) ⁷³
アミノ酸位置284 (例えば、V284L ^{7,39} 、V284A ⁷ 、V284D ²³)
アミノ酸位置297 (例えば、E297G ^{1,2,5,7} 、E297K ⁷)
アミノ酸位置299 (例えば、R299K) ²⁸
アミノ酸位置303 (例えば、R303K ⁸ 、R303M ⁶⁸ R303fsX321 ⁸⁸)
アミノ酸位置304 (例えば、Y304X) ²⁶
アミノ酸位置312 (例えば、Q312H) ⁷
アミノ酸位置313 (例えば、R313S) ^{5,7}
アミノ酸位置314 (例えば、W314X) ⁵⁷
アミノ酸位置318 (例えば、K318Rfs*26) ²⁹
アミノ酸位置319 (例えば、G319G) ⁷
アミノ酸位置327 (例えば、G327E) ^{5,7}
アミノ酸位置330 (例えば、W330X) ²⁴
アミノ酸位置336 (例えば、C336S) ^{2,7}
アミノ酸位置337 (例えば、Y337H) ^{21,27}
アミノ酸位置342 (例えば、W342G) ⁵⁰
アミノ酸位置354 (例えば、R354X) ⁹
アミノ酸位置361 (例えば、Q361X ⁵⁷ 、Q361R ⁷⁴)
アミノ酸位置366 (例えば、V366V ²⁸ 、V366D ⁵⁷)
アミノ酸位置368 (例えば、V368Rfs*27) ⁵
アミノ酸位置374 (例えば、G374S) ⁸
アミノ酸位置380 (例えば、L380Wfs*18) ⁵

10

20

30

40

【 0 0 9 8 】

50

【表 4 D】

アミノ酸位置382 (例えば、A382G) ⁸⁸
Δアミノ酸位置382~388 ⁵
Δアミノ酸位置383~389 ⁵⁷
アミノ酸位置387 (例えば、R387H) ⁹
アミノ酸位置390 (例えば、A390P) ^{5,7}
アミノ酸位置395 (例えば、E395E) ²⁸
アミノ酸位置404 (例えば、D404G) ⁹
アミノ酸位置410 (例えば、G410D) ^{5,7}
アミノ酸位置413 (例えば、L413W) ^{5,7}
アミノ酸位置415 (例えば、R415X) ⁴²
アミノ酸位置416 (例えば、I416I) ²⁷
アミノ酸位置420 (例えば、I420T) ⁹
アミノ酸位置423 (例えば、H423R) ¹³
アミノ酸位置432 (例えば、R432T) ^{1,2,7}
アミノ酸位置436 (例えば、K436N) ⁴⁰
アミノ酸位置440 (例えば、D440E) ⁸⁸
アミノ酸位置444 (例えば、V444A) ²
アミノ酸位置454 (例えば、V454X) ⁴⁹
アミノ酸位置455 (例えば、G455E) ⁹
アミノ酸位置457 (例えば、S457Vfs*23) ⁸⁸
アミノ酸位置461 (例えば、K461E) ^{2,7}
アミノ酸位置462 (例えば、S462R) ⁸⁸
アミノ酸位置463 (例えば、T463I) ^{5,7}
アミノ酸位置466 (例えば、Q466K) ^{5,7}
アミノ酸位置470 (例えば、R470Q ^{5,7} 、R470X ⁹)
アミノ酸位置471 (例えば、Y472X) ⁵
アミノ酸位置472 (例えば、Y472C ^{5,27} 、Y472X ¹⁴)
アミノ酸位置473 (例えば、D473Q ³⁵ 、D473V ⁸⁸)
アミノ酸位置475 (例えば、C475X) ²⁹
アミノ酸位置481 (例えば、V481E) ^{5,7}

10

20

30

40

【 0 0 9 9 】

50

【表 4 E】

アミノ酸位置482 (例えば、D482G) ^{2,5,7}
アミノ酸位置484 (例えば、H484Rfs*5) ⁹
アミノ酸位置487 (例えば、R487H ² 、R487P ⁵)
アミノ酸位置490 (例えば、N490D) ^{5,7}
アミノ酸位置493 (例えば、W493X) ⁸
アミノ酸位置496 (例えば、D496V) ⁶⁸
アミノ酸位置498 (例えば、I498T) ^{2,7}
アミノ酸位置499 (例えば、G499E) ⁷³
アミノ酸位置501 (例えば、V501G) ⁶⁸
アミノ酸位置504 (例えば、E504K) ⁷⁹
アミノ酸位置510 (例えば、T510T) ⁷
アミノ酸位置512 (例えば、I512T) ^{5,7}
アミノ酸位置515 (例えば、N515T ^{5,7} 、N515D ⁶⁴)
アミノ酸位置516 (例えば、I516M) ¹⁷
アミノ酸位置517 (例えば、R517H) ^{5,7}
アミノ酸位置520 (例えば、R520X) ⁵
アミノ酸位置523 (例えば、A523G) ¹³
アミノ酸位置528 (例えば、I528Sfs*21 ⁵ 、I528X ⁹ 、I528T ⁷³)
アミノ酸位置535 (例えば、A535A ⁷ 、A535X ⁶⁹)
アミノ酸位置540 (例えば、F540L) ⁴⁶
アミノ酸位置541 (例えば、I541L ^{5,7} 、I541T ^{5,17})
アミノ酸位置546 (例えば、Q546K ³⁹ 、Q546H ⁷³)
アミノ酸位置548 (例えば、F548Y) ^{5,7}
アミノ酸位置549 (例えば、D549V) ⁹
アミノ酸位置554 (例えば、E554K) ²¹
アミノ酸位置556 (例えば、G556R) ⁶⁷
アミノ酸位置558 (例えば、Q558H) ²³
アミノ酸位置559 (例えば、M559T) ⁵⁷
アミノ酸位置562 (例えば、G562D ^{5,7} 、G562S ⁷³)
アミノ酸位置570 (例えば、A570T ^{2,5,7} 、A570V ²⁶)

10

20

30

40

【 0 1 0 0 】

50

【表 4 F】

アミノ酸位置575 (例えば、R575X ^{2,5} 、R575Q ²¹)
アミノ酸位置580 (例えば、L580P) ⁵⁷
アミノ酸位置586 (例えば、T586I) ⁷
アミノ酸位置587 (例えば、S587X) ⁷³
アミノ酸位置588 (例えば、A588V ^{5,7} 、A588P ⁷³)
アミノ酸位置591 (例えば、N591S) ^{2,7}
アミノ酸位置593 (例えば、S593R) ^{2,7}
アミノ酸位置597 (例えば、V597V ⁹ 、V597L ¹³)
アミノ酸位置603 (例えば、K603K) ⁵⁵
アミノ酸位置609 (例えば、H609Hfs*46) ²⁶
アミノ酸位置610 (例えば、I610Gfs*45 ⁹ 、I610T ⁵⁷) ⁹
アミノ酸位置615 (例えば、H615R) ²⁶
アミノ酸位置616 (例えば、R616G ²⁸ 、R616H ⁷³)
アミノ酸位置619 (例えば、T619A) ²⁸
アミノ酸位置623 (例えば、A623A) ²⁸
アミノ酸位置625 (例えば、T625Nfs*5) ²⁶
アミノ酸位置627 (例えば、I627T) ⁷
アミノ酸位置628 (例えば、G628Wfs*3) ⁷⁰
アミノ酸位置636 (例えば、E636G) ²
アミノ酸位置648 (例えば、G648Vfs*6 ⁵ 、G648V ⁵⁰)
アミノ酸位置655 (例えば、T655I) ⁷
アミノ酸位置669 (例えば、I669V) ²⁶
アミノ酸位置676 (例えば、D676Y) ¹¹
アミノ酸位置677 (例えば、M677V) ^{7,13}
アミノ酸位置679 (例えば、A679V) ⁵⁸
アミノ酸位置685 (例えば、G685W) ⁶⁰
アミノ酸位置696 (例えば、R696W ²⁷ 、R696Q ⁵⁸)
アミノ酸位置698 (例えば、R698H ^{7,9} 、R698K ⁶¹ 、R698C ⁸⁸)
アミノ酸位置699 (例えば、S699P) ⁹
アミノ酸位置701 (例えば、S701P) ⁵⁸

10

20

30

40

【 0 1 0 1 】

50

【表 4 G】

アミノ酸位置702 (例えば、Q702X) ⁸⁹
アミノ酸位置709 (例えば、E709K) ⁷
アミノ酸位置710 (例えば、P710P) ⁷
アミノ酸位置712 (例えば、L712L) ²⁸
アミノ酸位置721 (例えば、Y721C) ⁸⁸
アミノ酸位置729 (例えば、D724N) ³⁹
アミノ酸位置731 (例えば、P731S) ²³
アミノ酸位置740 (例えば、P740Qfs*6) ⁷³
アミノ酸位置758 (例えば、G758R) ⁵
アミノ酸位置766 (例えば、G766R) ^{5,24}
アミノ酸位置772 (例えば、Y772X) ⁵
アミノ酸位置804 (例えば、A804A) ⁷
アミノ酸位置806 (例えば、G806D ⁴⁴ 、G806G ⁵⁵)
アミノ酸位置809 (例えば、S809F) ⁸¹
アミノ酸位置817 (例えば、G817G) ⁸⁸
アミノ酸位置818 (例えば、Y818F) ⁷
アミノ酸位置824 (例えば、G824E) ⁴²
アミノ酸位置825 (例えば、G825G) ⁷³
アミノ酸位置830 (例えば、R830Gfs*28) ⁷³
アミノ酸位置832 (例えば、R832C ^{7,26} 、R832H ⁴¹)
アミノ酸位置842 (例えば、D842G) ²
アミノ酸位置848 (例えば、D848N) ⁷³
アミノ酸位置855 (例えば、G855R) ¹¹
アミノ酸位置859 (例えば、T859R) ^{5,7}
アミノ酸位置865 (例えば、A865V) ²⁷
アミノ酸位置866 (例えば、S866A) ⁵⁷
アミノ酸位置868 (例えば、V868D) ⁷³
アミノ酸位置869 (例えば、Q869P) ⁷³
アミノ酸位置875 (例えば、Q875X) ⁷³
アミノ酸位置877 (例えば、G877R) ⁵⁶

10

20

30

40

【 0 1 0 2 】

50

【表 4 H】

アミノ酸位置879 (例えば、I879R) ⁸⁸
アミノ酸位置893 (例えば、A893V) ⁵⁷
アミノ酸位置901 (例えば、S901R ¹⁷ 、S901I ⁷³)
アミノ酸位置903 (例えば、V903G) ⁵⁷
Δアミノ酸位置919 ¹²
アミノ酸位置923 (例えば、T923P) ^{2,7}
アミノ酸位置926 (例えば、A926P) ^{2,7}
アミノ酸位置928 (例えば、R928X ¹⁵ 、R928Q ⁴⁰)
アミノ酸位置930 (例えば、K930X ⁵ 、K930Efs*79 ^{5,10} 、K930Efs*49 ²⁶)
アミノ酸位置931 (例えば、Q931P) ²⁷
アミノ酸位置945 (例えば、S945N) ⁵⁷
アミノ酸位置948 (例えば、R948C) ^{5,7,26}
アミノ酸位置958 (例えば、R958Q) ²⁸
アミノ酸位置969 (例えば、K969K) ⁸⁸
Δアミノ酸位置969～972 ⁵
アミノ酸位置973 (例えば、T973I) ⁵⁷
アミノ酸位置976 (例えば、Q976R ⁵⁸ 、Q976X ⁸⁸)
アミノ酸位置979 (例えば、N979D) ^{5,7}
アミノ酸位置981 (例えば、Y981Y) ²⁸
アミノ酸位置982 (例えば、G982R) ^{2,5,7}
アミノ酸位置444及び982 (例えば、V444A+G982R) ³⁸
アミノ酸位置995 (例えば、A995A) ²⁸
アミノ酸位置1001 (例えば、R1001R) ⁹
アミノ酸位置1003 (例えば、G1003R) ²⁴
アミノ酸位置1004 (例えば、G1004D) ^{2,7}
アミノ酸位置1027 (例えば、S1027R) ²⁶
アミノ酸位置1028 (例えば、A1028A ^{7,10,88} 、A1028E ⁸⁸)
アミノ酸位置1029 (例えば、T1029K) ⁵
アミノ酸位置1032 (例えば、G1032R) ¹²

10

20

30

40

【 0 1 0 3 】

50

【表 4 I】

アミノ酸位置1041 (例えば、Y1041X) ⁹	
アミノ酸位置1044 (例えば、A1044P) ⁸⁸	
アミノ酸位置1050 (例えば、R1050C) ^{2,7,57}	
アミノ酸位置1053 (例えば、Q1053X) ⁵⁷	
アミノ酸位置1055 (例えば、L1055P) ⁸⁶	
アミノ酸位置1057 (例えば、R1057X ² 、R1057Q ⁵⁸)	10
アミノ酸位置1058 (例えば、Q1058Hfs*38 ⁹ 、Q1058fs*38 ¹⁷ 、Q1058X ⁷³)	
アミノ酸位置1061 (例えば、I1061Vfs*34) ⁹	
アミノ酸位置1083 (例えば、C1083Y) ⁴⁷	
アミノ酸位置1086 (例えば、T1086T) ²⁸	
アミノ酸位置1090 (例えば、R1090X) ^{2,5}	
アミノ酸位置1099 (例えば、L1099Lfs*38) ²⁶	
アミノ酸位置1100 (例えば、S1100Qfs*38) ¹³	
アミノ酸位置1110 (例えば、A1110E) ^{5,7}	20
アミノ酸位置1112 (例えば、V1112F) ⁷⁰	
アミノ酸位置1116 (例えば、G1116R ⁷ 、G1116F ^{9,17} 、G1116E ³⁶)	
アミノ酸位置1120 (例えば、S1120N) ⁸⁸	
アミノ酸位置1128 (例えば、R1128H ^{2,7} 、R1128C ^{5,7,13})	
アミノ酸位置1131 (例えば、D1131V) ²⁷	
アミノ酸位置1144 (例えば、S1144R) ⁷	
アミノ酸位置1147 (例えば、V1147X) ⁵	
アミノ酸位置1153 (例えば、R1153C ^{2,5,7} 、R1153H ⁵)	30
アミノ酸位置1154 (例えば、S1154P) ^{5,7}	
アミノ酸位置1162 (例えば、E1162X) ³⁹	
Δアミノ酸位置1165 ⁸⁸	
アミノ酸位置1164 (例えば、V1164Gfs*7)	
アミノ酸位置1173 (例えば、N1173D) ⁵⁷	
アミノ酸位置1175 (例えば、K1175T) ⁵⁸	

10

20

30

40

【 0 1 0 4 】

50

【表 4 J】

アミノ酸位置1186 (例えば、E1186K) ⁷
アミノ酸位置1192 (例えば、A1192Efs*50) ⁹
アミノ酸位置1196 (例えば、Q1196X) ⁸⁸
アミノ酸位置1197 (例えば、L1197G) ⁷
アミノ酸位置1198 (例えば、H1198R) ²⁷
アミノ酸位置1204 (例えば、L1204P) ⁸⁸
アミノ酸位置1208 (例えば、Y1208C) ⁷³
アミノ酸位置1210 (例えば、T1210P ^{5,7} , T1210F ⁵⁷)
アミノ酸位置1211 (例えば、N1211D) ⁷
アミノ酸位置1212 (例えば、V1212F) ³⁶
アミノ酸位置1215 (例えば、Q1215X) ⁵
アミノ酸位置1221 (例えば、R1221K) ⁵³
アミノ酸位置1223 (例えば、E1223D) ⁷
アミノ酸位置1226 (例えば、R1226P) ⁷³
アミノ酸位置1228 (例えば、A1228V) ⁷
アミノ酸位置1231 (例えば、R1231W ^{5,7} , R1231Q ^{5,7})
アミノ酸位置1232 (例えば、A1232D) ¹⁷
アミノ酸位置1235 (例えば、R1235X) ^{5,12}
アミノ酸位置1242 (例えば、L1242I) ^{5,7}
アミノ酸位置1243 (例えば、D1243G) ⁶⁷
アミノ酸位置1249 (例えば、L1249X) ⁷³
アミノ酸位置1256 (例えば、T1256fs*1296) ⁸³
アミノ酸位置1268 (例えば、R1268Q) ^{2,7}
アミノ酸位置1276 (例えば、R1276H) ³⁰
アミノ酸位置1283 (例えば、A1283A ²⁸ , A1283V ⁸⁸)
アミノ酸位置1292 (例えば、G1292V) ⁷³
アミノ酸位置1298 (例えば、G1298R) ⁵
アミノ酸位置1302 (例えば、E1302X) ⁵
アミノ酸位置1311 (例えば、Y1311X) ⁵⁷
アミノ酸位置1316 (例えば、T1316Lfs*64) ¹⁵

10

20

30

40

【 0 1 0 5 】

50

【表 4 K】

アミノ酸位置1321 (例えば、S1321N) ⁵⁷
Intron 4 ((+3)A>C) ¹
IVS4-74A>T ⁸⁹
スプライス部位変異3'イントロン5 c.3901G>A ⁵
スプライス部位変異5;イントロン7 c.6111G>A ⁵
スプライス部位変異IVS7+1G>A ¹⁴
IVS7+5G>A ⁴⁰
IVS8+1G>C ⁷⁶
スプライス部位変異5'イントロン9 c.9081delG ⁵
スプライス部位変異5'イントロン9 c.9081G>T ⁵
スプライス部位変異5'イントロン9 c.9081G>A ⁵
スプライス部位変異IVS9+1G>T ¹⁴
スプライス部位変異3'イントロン13 c.143513_1435-8del ⁵
スプライス部位変異IVS13del-13 ⁸
スプライス部位変異3'イントロン16 c.20128T>G ⁵
スプライス部位変異IVS16-8T>G ¹⁴
スプライス部位変異5'イントロン18 c.21781G>T ⁵
スプライス部位変異5'イントロン18 c.21781G>A ⁵
スプライス部位変異5'イントロン18 c.21781G>C ⁵
スプライス部位変異3'イントロン18 c.21792A>G ⁵
スプライス部位変異IVS18+1G>A ¹⁴
スプライス部位変異5'イントロン19 c.2343+1G>T ⁵
スプライス部位変異5'イントロン19 c.2343+2T>C ⁵
スプライス部位変異IVS19+2T>C ¹⁴
スプライス部位変異IVS19+1G>A ²²
スプライス部位変異3'イントロン21 c.26112A>T ⁵
IVS22+3A>G ⁸⁹
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
スプライス部位変異5'イントロン24 c.32131delG ⁵

10

20

30

40

【 0 1 0 6 】

50

【表 4 L】

IVS35-6C>G ⁸⁹
推定スプライス変異1198-1G>C ¹⁷
推定スプライス変異1810-3C>G ¹⁷
推定スプライス変異2178+1G>A ¹⁷
推定スプライス変異2344-1G>T ¹⁷
推定スプライス変異c.2611-2A>T ³⁹
推定スプライス変異3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c.-24C>A ^{44,78}
c.76_13 G>T ⁹
c.77-19T>A ⁵²
c.90_93delGAAA ¹⁸
c.124G>A ⁶⁹
c.150 +3 A>C ¹⁰
174C>T ⁵⁴
c.245T>C ⁸⁷
c.249_250insT ¹⁸
270T>C ⁵⁴
402C>T ⁵⁴
585G>C ⁵⁴
c.611+1G>A ⁷⁰
c.611+4A>G ⁸⁶
c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
c.625A>C ³¹
c.627+5G>T ³¹
c.625A>C/ c.627+5G>T ³¹
696G>T ⁵⁴
c. 784+1G>C ⁴⁹
807T>C ⁵⁴
c.886C>T ³¹
c.890A>G ⁵⁹

10

20

30

40

【 0 1 0 7 】

50

【表 4 M】

c.908+1G>A ⁵⁷
c.908+5G>A ⁵⁵
c.908delG ⁵⁹
c.909-15A>G ⁶⁶
957A>G ⁵⁴
c.1084-2A>G ⁵⁷
1145 1bp 欠失 ⁹⁰
1281C>T ^{54,57}
c.1309-165C > T ¹⁹
c.1434 + 174G > A ¹⁹
c.1434 + 70C > T ¹⁹
c.1530C>A ⁵⁷
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ^{33,59}
c.1638+32T>C ⁶⁶
c.1638+80C>T ⁶⁶
1671C>T ⁵⁴
1791G>T ⁵⁴
1939delA ¹⁴
c.2075+3A>G ⁵³
c.2081T>A ³¹
c.2093G>A ⁶⁵
2098delA ¹⁶
c.2138-8T>G ⁶⁷
2142A>G ⁵⁴
c.2178+1G>T ^{36,39}
c.2179-17C>A ⁶⁶
c.2344-157T>G ⁶⁶
c.2344-17T>C ⁶⁶
c.2417G>A ⁷⁸

10

20

30

40

【 0 1 0 8 】

50

【表 4 N】

c.2541delG ⁸⁷	
c.2620C>T ^{92,33}	
c.2815-8A>G ⁵⁵	
c.3003A>G ³⁷	
c.3084A>G ^{48,54}	
c.3213 +4 A>G ^{9,37}	10
c.3213 +5 G>A ⁹	
c.3268C>T ⁷⁵	
3285A>G ⁵⁴	
c.3382C>T ⁷⁵	
3435A>G ⁵⁴	
c.3491delT ⁷²	
c.3589C>T ⁵⁷	20
c.3765(+1 +5)del5 ⁴²	
c.3766-34A>G ⁶⁶	
c.3767-3768insC ⁶	
c.3770delA ⁶⁷	
c.3826C>T ⁷²	
c.3846C>T ⁵⁷	
c.3929delG ⁶⁷	
c.*236A>G ⁶⁶	30
1145delC ⁸	
Ex13_Ex17del ⁸²	

【 0 1 0 9 】

40

50

【表 5 A】

表 5 PFIC-2 に関連する選択された ABCB11 変異

アミノ酸位置1 (例えば、M1V) ⁹
アミノ酸位置4 (例えば、S4X) ⁶⁴
アミノ酸位置19 (例えば、G19R) ⁵⁶
アミノ酸位置25 (例えば、S25X) ¹⁴
アミノ酸位置26 (例えば、Y26Ifs*7) ³⁸
アミノ酸位置50 (例えば、L50S) ^{7,57}
アミノ酸位置52 (例えば、R52W) ²⁶
アミノ酸位置58 (例えば、D58N) ⁶²
アミノ酸位置62 (例えば、M62K) ⁹
アミノ酸位置66 (例えば、S66N) ¹⁷
アミノ酸位置68 (例えば、C68Y) ⁴¹
アミノ酸位置93 (例えば、Y93S) ¹³
アミノ酸位置101 (例えば、Q101Dfs*8) ⁹
アミノ酸位置107 (例えば、C107R) ³⁶
アミノ酸位置112 (例えば、I112T) ⁹
アミノ酸位置114 (例えば、W114R) ^{2,9}
アミノ酸位置129 (例えば、C129Y) ²⁵
アミノ酸位置135 (例えば、E135K ¹³ , E135L ¹⁷)
アミノ酸位置167 (例えば、A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
アミノ酸位置182 (例えば、I182K) ⁹
アミノ酸位置183 (例えば、M183V ⁸ , M183T ⁹)
アミノ酸位置225 (例えば、T225P) ⁵⁷
アミノ酸位置226 (例えば、S226L) ⁹
アミノ酸位置232 (例えば、L232Cfs*9) ⁹
アミノ酸位置233 (例えば、L233S) ⁸⁶
アミノ酸位置238 (例えば、G238V) ^{2,7}
アミノ酸位置242 (例えば、T242I) ⁷
アミノ酸位置245 (例えば、I245Tfs*26) ⁵⁷
アミノ酸位置256 (例えば、A256G) ⁹

10

20

30

40

【 0 1 1 0 】

50

【表 5 B】

アミノ酸位置260 (例えば、G260D) ⁵⁷
アミノ酸位置284 (例えば、V284L) ⁷
アミノ酸位置297 (例えば、E297G) ^{2,7}
アミノ酸位置303 (例えば、R303K ⁸ 、R303M ⁶³ 、R303fsX321 ⁸³)
アミノ酸位置304 (例えば、Y304X) ²⁶
アミノ酸位置312 (例えば、Q312H) ⁷
アミノ酸位置313 (例えば、R313S) ⁷
アミノ酸位置314 (例えば、W314X) ⁵⁷
アミノ酸位置318 (例えば、K318Rfs*26) ²⁹
アミノ酸位置327 (例えば、G327E) ⁷
アミノ酸位置330 (例えば、V330X) ²⁴
アミノ酸位置336 (例えば、C336S) ^{2,7}
アミノ酸位置337 (例えば、Y337H) ²¹
アミノ酸位置342 (例えば、W342G) ⁵⁰
アミノ酸位置354 (例えば、R354X) ⁹
アミノ酸位置361 (例えば、Q361X) ⁵⁷
アミノ酸位置366 (例えば、V366D) ⁵⁷
アミノ酸位置386 (例えば、G386X) ³⁴
Δアミノ酸位置383～389 ⁵⁷
アミノ酸位置387 (例えば、R387H) ⁹
アミノ酸位置390 (例えば、A390P) ⁷
アミノ酸位置410 (例えば、G410D) ⁷
アミノ酸位置413 (例えば、L413W) ⁷
アミノ酸位置415 (例えば、R415X) ⁴²
アミノ酸位置420 (例えば、I420T) ⁹
アミノ酸位置454 (例えば、V454X) ⁴⁹
アミノ酸位置455 (例えば、G455E) ⁹
アミノ酸位置461 (例えば、K461E) ^{2,7}
アミノ酸位置463 (例えば、T463I) ⁷

10

20

30

40

【 0 1 1 1 】

50

【表 5 C】

アミノ酸位置466 (例えば、Q466K) ⁷
アミノ酸位置470 (例えば、R470Q ⁷ 、R470X ⁹)
アミノ酸位置472 (例えば、Y472X ¹⁴ 、Y472C ²⁷)
アミノ酸位置475 (例えば、C475X) ²⁹
アミノ酸位置481 (例えば、V481E) ⁷
アミノ酸位置482 (例えば、D482G) ^{2,7}
アミノ酸位置484 (例えば、H484Rfs*5) ⁹
アミノ酸位置487 (例えば、R487H ² 、R487P ⁸⁴)
アミノ酸位置490 (例えば、N490D) ⁷
アミノ酸位置493 (例えば、W493X) ⁸
アミノ酸位置498 (例えば、I498T) ⁷
アミノ酸位置501 (例えば、V501G) ⁶⁸
アミノ酸位置512 (例えば、I512T) ⁷
アミノ酸位置515 (例えば、N515T ⁷ 、N515D ⁶⁴)
アミノ酸位置516 (例えば、I516M) ¹⁷
アミノ酸位置517 (例えば、R517H) ⁷
アミノ酸位置520 (例えば、R520X) ⁵⁷
アミノ酸位置523 (例えば、A523G) ¹³
アミノ酸位置528 (例えば、I528X) ⁹
アミノ酸位置540 (例えば、F540L) ⁴⁶
アミノ酸位置541 (例えば、I541L ⁷ 、I541T ¹⁷)
アミノ酸位置548 (例えば、F548Y) ⁷
アミノ酸位置549 (例えば、D549V) ⁹
アミノ酸位置554 (例えば、E554K) ²¹
アミノ酸位置559 (例えば、M559T) ⁵⁷
アミノ酸位置562 (例えば、G562D) ⁷
アミノ酸位置570 (例えば、A570T ⁷ 、A570V ²⁶)
アミノ酸位置575 (例えば、R575X ² 、R575Q ²¹)
アミノ酸位置588 (例えば、A588V) ⁷
アミノ酸位置591 (例えば、N591S) ^{9,17}

10

20

30

40

【 0 1 1 2 】

50

【表 5 D】

アミノ酸位置593 (例えば、S593R) ^{2,7}
アミノ酸位置597 (例えば、V597V ⁹ 、V597L ¹³)
アミノ酸位置591及び597 (例えば、N591S+V597V) ⁹
アミノ酸位置603 (例えば、K603K) ⁵⁵
アミノ酸位置609 (例えば、H609Hfs*46) ²⁶
アミノ酸位置610 (例えば、I610Gfs*45) ⁹
アミノ酸位置615 (例えば、H615R) ²⁶
アミノ酸位置625 (例えば、T625Nfs*5) ²⁶
アミノ酸位置627 (例えば、I627T) ⁷
アミノ酸位置636 (例えば、E636G) ²
アミノ酸位置669 (例えば、I669V) ²⁶
アミノ酸位置698 (例えば、R609H) ⁹
アミノ酸位置112及び698 (例えば、I112T+R698H) ⁹
アミノ酸位置699 (例えば、S699P) ⁹
アミノ酸位置766 (例えば、G766R) ²⁴
アミノ酸位置806 (例えば、G806G) ⁵⁵
アミノ酸位置824 (例えば、G824E) ⁴²
アミノ酸位置832 (例えば、R832C ^{7,26} 、R832H ⁴¹)
アミノ酸位置842 (例えば、D842G) ²
アミノ酸位置859 (例えば、T859R) ⁷
アミノ酸位置865 (例えば、A865V) ⁴⁵
アミノ酸位置877 (例えば、G877R) ⁵⁶
アミノ酸位置893 (例えば、A893V) ⁵⁷
アミノ酸位置901 (例えば、S901R) ¹⁷
アミノ酸位置903 (例えば、V903G) ⁵⁷
Δアミノ酸位置919 ¹²
アミノ酸位置928 (例えば、R928X) ^{15,21}
アミノ酸位置930 (例えば、K930Efs*79 ¹⁰ 、K930Efs*49 ²⁶)
アミノ酸位置948 (例えば、R948C) ^{7,26}
アミノ酸位置979 (例えば、N979D) ⁷

10

20

30

40

【 0 1 1 3 】

50

【表 5 E】

アミノ酸位置982 (例えば、G982R) ^{2,7}
アミノ酸位置444及び982 (例えば、V444A+G982R) ³⁸
アミノ酸位置1001 (例えば、R1001R) ⁹
アミノ酸位置1003 (例えば、G1003R) ²⁴
アミノ酸位置1004 (例えば、G1004D) ^{2,7}
アミノ酸位置1027 (例えば、S1027R) ²⁶
アミノ酸位置1028 (例えば、A1028A) ¹⁰
アミノ酸位置1032 (例えば、G1032R) ¹²
アミノ酸位置1041 (例えば、Y1041X) ⁹
アミノ酸位置1050 (例えば、R1050C) ⁵⁷
アミノ酸位置1053 (例えば、Q1053X) ⁵⁷
アミノ酸位置1055 (例えば、L1055P) ³⁶
アミノ酸位置1057 (例えば、R1057X) ²
アミノ酸位置1058 (例えば、Q1058Hfs*38 ⁹ 、Q1058fs*38 ¹⁷)
アミノ酸位置1061 (例えば、I1061Vfs*34) ⁹
アミノ酸位置1083 (例えば、C1083Y) ⁴⁷
アミノ酸位置1090 (例えば、R1090X) ²
アミノ酸位置1099 (例えば、L1099Lfs*38) ²⁶
アミノ酸位置1100 (例えば、S1100Qfs*38) ¹³
アミノ酸位置1110 (例えば、A1110E) ⁷
アミノ酸位置1116 (例えば、G1116R ⁷ 、G1116F ^{9,17} 、G1116E ³⁶)
アミノ酸位置1128 (例えば、R1128C) ^{7,13}
アミノ酸位置1131 (例えば、D1131V) ²⁷
アミノ酸位置1144 (例えば、S1144R) ⁷
アミノ酸位置1153 (例えば、R1153C ^{2,7} 、R1153H ^{7,26})
アミノ酸位置1154 (例えば、S1154P) ⁷
アミノ酸位置1173 (例えば、N1173D) ⁵⁷
アミノ酸位置1192 (例えば、A1192Efs*50) ⁹
アミノ酸位置1198 (例えば、H1198R) ²⁷

10

20

30

40

【 0 1 1 4 】

50

【表 5 F】

アミノ酸位置1210 (例えば、T1210P ⁷ 、T1210F ⁵⁷)
アミノ酸位置1211 (例えば、N1211D) ⁷
アミノ酸位置1212 (例えば、V1212F) ³⁶
アミノ酸位置1231 (例えば、R1231W ⁷ 、R1223Q ⁷)
アミノ酸位置1232 (例えば、A1232D) ¹⁷
アミノ酸位置1235 (例えば、R1235X) ¹²
アミノ酸位置1242 (例えば、L1242I) ⁷
アミノ酸位置1256 (例えば、T1256fs*1296) ⁸³
アミノ酸位置1268 (例えば、R1268Q) ^{2,7}
アミノ酸位置1302 (例えば、E1302X) ⁵⁷
アミノ酸位置1311 (例えば、Y1311X) ⁵⁷
アミノ酸位置1316 (例えば、T1316Lfs*64) ¹⁵
イントロン4 ((+3)A>C) ¹
スプライス部位変異IVS7+1G>A ¹⁴
IVS8+1G>C ⁷⁶
スプライス部位変異IVS9+1G>T ¹⁴
スプライス部位変異IVS13del-13 [^] -8 ¹⁴
スプライス部位変異IVS16-8T>G ¹⁴
スプライス部位変異IVS18+1G>A ¹⁴
スプライス部位変異IVS19+2T>C ¹⁴
IVS 23-8 G>A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
推定スプライス変異1198-1G>C ¹⁷
推定スプライス変異1810-3C>G ¹⁷
推定スプライス変異2178+1G>A ¹⁷
推定スプライス変異2344-1G>T ¹⁷
推定スプライス変異3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c.-24C>A ⁷⁸
c.76 13 G>T ⁹
c.77-19T>A ⁵²

10

20

30

40

【 0 1 1 5 】

50

【表 5 G】

c.90_93delGAAA ¹⁸
c.124G>A ⁶⁹
c.150 +3 A>C ¹⁰
c.249_250insT ¹⁸
c.611+1G>A ⁸⁴
c.611+4A>G ³⁶
c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
c.625A>C ³¹
c.627+5G>T ³¹
c.625A>C/ c.627+5G>T ³¹
c.886C>T ³¹
c.890A>G ⁵⁹
c.908+1G>A ⁵⁷
c.908+5G>A ⁵⁵
c.908delG ⁵⁹
1273 1bp 欠失 ⁹¹
c.1084-2A>G ⁵⁷
c.1445A>G ⁵⁹
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ⁵⁹
1939delA ¹⁴
c.2081T>A ³¹
2098delA ¹⁶
c.2343+1 G>T ⁸⁰
c.2178+1G>T ³⁶
c.2417G>A ⁷⁸
c.2620C>T ³²
c.2815-8A>G ⁵⁵
c.3003A>G ³⁷
c.3213 +4 A>G ^{9,37}

10

20

30

40

【 0 1 1 6 】

50

【表 5 H】

c.3213 +5 G>A ⁹
c.3268C>T ⁷⁵
c.3382C>T ⁷⁵
c.3765(+1 +5)del5 ⁴²
c.3767-3768insC ⁶
1145delC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²

10

A 「X」に対する変異は早期終止コドンを示す

【 0 1 1 7 】

表4及び表5に関する参考文献

- 1 Noe et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(3), p. 536-543.
- 2 Lam et al., Am J Physiol Cell Physiol. 2007, vol. 293(5), p. C1709-16. 20
- 3 Stindt et al., Liver Int. 2013, vol. 33(10), p. 1527-1735.
- 4 Gao et al., Shandong Yiyao 2012, vol. 52(10), p. 14-16.
- 5 Strautnieks et al., Gastroenterology. 2008, vol. 134(4), p. 1203-1214.
- 6 Kagawa et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008, vol. 294(1), p. G58-67.
- 7 Byrne et al., Hepatology. 2009, vol. 49(2), p. 553-567.
- 8 Chen et al., J Pediatr. 2008, vol. 153(6), p. 825-832.
- 9 Davit-Spraul et al., Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- 10 Droege et al., Sci Rep. 2016, vol. 6: 24827.
- 11 Lang et al., Pharmacogenet Genomics. 2007, vol. 17(1), p. 47-60. 30
- 12 Ellinger et al., World J Gastroenterol. 2017, vol. 23(29), p. :5295-5303.
- 13 Vitale et al., J Gastroenterol. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- 14 Knisely et al., Hepatology. 2006, vol. 44(2), p. 478-86.
- 15 Ellis et al., Hepatology. 2018, vol. 67(4), p. 1531-1545.
- 16 Lam et al., J Hepatol. 2006, vol. 44(1), p. 240-242.
- 17 Varma et al., Hepatology 2015, vol. 62(1), p. 198-206.
- 18 Treepongkaruna et al., World J Gastroenterol. 2009, vol. 15(34), p. 4339-4342.
- 19 Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.
- 20 Hayashi et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(2), p. 192-200. 40
- 21 Guorui et al., Linchuang Erke Zazhi 2013, vol. 31(10), 905-909.
- 22 van Mil et al., Gastroenterology. 2004, vol. 127(2), p. 379-384.
- 23 Anzivino et al., Dig Liver Dis. 2013, vol. 45(3), p. 226-232.
- 24 Park et al., World J Gastroenterol. 2016, vol. 22(20), p. 4901-4907.
- 25 Imagawa et al., J Hum Genet. 2018, vol. 63(5), p. 569-577.
- 26 Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- 27 Hu et al., Mol Med Rep. 2014, vol. 10(3), p. 1264-1274.
- 28 Lang et al., Drug Metab Dispos. 2006, vol. 34(9), p. 1582-1599.
- 29 Masahata et al., Transplant Proc. 2016, vol. 48(9), p. 3156-3162.
- 30 Holz et al., Hepatol Commun. 2018, vol. 2(2), p. 152-154. 50

- 31 Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180. Abstract Number: OP284.
- 32 Francalanci et al., *Laboratory Investigation* 2011, vol. 91, Supp. SUPPL. 1, pp. 360A. Abstract Number: 1526.
- 33 Francalanci et al., *Digestive and Liver Disease* 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 1, pp. S16. Abstract Number: T.N.5.
- 34 Shah et al., *J Pediatr Genet.* 2017, vol. 6(2), p. 126-127.
- 35 Gao et al., *Hepatitis Monthly* 2017, vol. 17(10), e55087/1-e55087/6.
- 36 Evason et al., *Am J Surg Pathol.* 2011, vol. 35(5), p. 687-696.
- 37 Davit-Spraul et al., *Mol Genet Metab.* 2014, vol. 113(3), p. 225-229. 10
- 38 Maggiore et al., *J Hepatol.* 2010, vol. 53(5), p. 981-6.
- 39 McKay et al., *Version 2. F1000Res.* 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- 40 Liu et al., *Pediatr Int.* 2013, vol. 55(2), p. 138-144.
- 41 Waisbourd-Zinman et al., *Ann Hepatol.* 2017, vol. 16(3), p. 465-468.
- 42 Griffin, et al., *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016, vol. 2016. Abstract Number: A200. Meeting Info: 2016 Canadian Digestive Diseases Week, CDDW 2016. Montreal, QC, United States. 26 Feb 2016-29 Feb 2016
- 43 Qiu et al., *Hepatology* 2017, vol. 65(5), p. 1655-1669.
- 44 Imagawa et al., *Sci Rep.* 2017, 7:41806. 20
- 45 Kang et al., *J Pathol Transl Med.* 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]
- 46 Takahashi et al., *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007, vol. 19(11), p. 942-6.
- 47 Shimizu et al., *Am J Transplant.* 2011, vol. 11(2), p. 394-398.
- 48 Krawczyk et al., *Ann Hepatol.* 2012, vol. 11(5), p. 710-744.
- 49 Sharma et al., *BMC Gastroenterol.* 2018, vol. 18(1), p. 107.
- 50 Sattler et al., *Journal of Hepatology* 2017, vol. 66, No. 1, Suppl. S, pp. S177. Meeting Info.: International Liver Congress / 52nd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver. Amsterdam, NETHERLANDS. April 19 -23, 2017. European Assoc Study Liver. 30
- 51 Jung et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- 52 Sciveres. *Digestive and Liver Disease* 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 5, pp. S329. Abstract Number: CO18. Meeting Info: 17th National Congress SIGENP. Pescara, Italy. 07 Oct 2010-09 Oct 2010
- 53 Sohn et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019, vol. 22(2), p. 201-206.
- 54 Ho et al., *Pharmacogenet Genomics.* 2010, vol. 20(1), p. 45-57.
- 55 Wang et al., *Hepatol Res.* 2018, vol. 48(7), p. 574-584.
- 56 Shaprio et al., *J Hum Genet.* 2010, vol. 55(5), p. 308-313.
- 57 Bounford. University of Birmingham. *Dissertation Abstracts International*, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses. 40
- 58 Stolz et al., *Aliment Pharmacol Ther.* 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- 59 Jankowska et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014, vol. 58(1), p. 92-95.
- 60 Kim. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016, vol. 62, Supp. SUPPL. 1, pp. 620. Abstract Number: H-P-045. Meeting Info: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens, Greece. 25 May 2016-28 May 2016.
- 61 Pauli-Magnus et al., *Hepatology* 2003, vol. 38, No. 4 Suppl. 1, pp. 518A. print. Meeting Info.: 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA, USA. October 24-28, 2003. American As 50

sociation for the Study of Liver Diseases.

⁶² Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S362. Abstract Number: PP0347. Meeting Info: 26th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2017. Shanghai, China. 15 Feb 2017-19 Feb 2017.

⁶³ Rumbo et al., *Transplantation* 2018, vol. 102, No. 7, Supp. Supplement 1, pp. S848. Abstract Number: P.752. Meeting Info: 27th International Congress of The Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, Spain. 30 Jun 2018-05 Jul 2018.

⁶⁴ Lee et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017, vol. 20(2), p. 114-123. 10

⁶⁵ Sherrif et al., *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013, vol. 33, No. 8, pp. 1266-1270.

⁶⁶ Blackmore et al., *J Clin Exp Hepatol.* 2013, vol. 3(2), p. 159-161.

⁶⁷ Matte et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 488-493.

⁶⁸ Lin et al., *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2018, vol. 20(9), p. 758-764.

⁶⁹ Harmanci et al., *Experimental and Clinical Transplantation* 2015, vol. 13, Supp. SUPPL. 2, pp. 76. Abstract Number: P62. Meeting Info: 1st Congress of the Turkic World Transplantation Society. Astana, Kazakhstan. 20 May 2015-22 May 2015.

⁷⁰ Herbst et al., *Mol Cell Probes.* 2015, vol. 29(5), p. 291-298. 20

⁷¹ Moghadamrad et al., *Hepatology.* 2013, vol. 57(6), p. 2539-2541.

⁷² Holz et al., *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2016, vol. 54, No. 8. Abstract Number: KV275. Meeting Info: Viszeralmedizin 2016, 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fur Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie - 10. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft fur Allgemein- und Viszeralchirurgie. Hamburg, Germany. 21 Sep 2016-24 Sep 2016.

⁷³ Wang et al., *PLoS One.* 2016; vol. 11(4): e0153114.

⁷⁴ Hao et al., *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2017, vol. 10(3), p. 3480-3487. 30

⁷⁵ Arnell et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 494-499.

⁷⁶ Sharma et al., *Indian Journal of Gastroenterology* 2017, vol. 36, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. A99. Abstract Number: M-20. Meeting Info: 58th Annual Conference of the Indian Society of Gastroenterology, ISGCON 2017. Bhubaneswar, India. 14 Dec 2017-17 Dec 2017.

⁷⁷ Beausejour et al., *Can J Gastroenterol.* 2011, vol. 25(6), p. 311-314.

⁷⁸ Imagawa et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016, vol. 63, Supp. Supplement 2, pp. S51. Abstract Number: 166. Meeting Info: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016. Montreal, QC, Canada. 05 Oct 2016-08 Oct 2016. 40

⁷⁹ Peng et al., *Zhonghua er ke za zhi (Chinese journal of pediatrics)* 2018, vol. 56, No. 6, pp. 440-444.

⁸⁰ Tibesar et al., *Case Rep Pediatr.* 2014, vol. 2014: 185923.

⁸¹ Ng et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018, vol. 66, Supp. Supplement 2, pp. 860. Abstract Number: H-P-127. Meeting Info: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Geneva, Switzerland. 09 May 2018-12 May 2018.

⁸² Wong et al., *Clin Chem.* 2008, vol. 54(7), p. 1141-1148.

⁸³ Pauli-Magnus et al., *J Hepatol.* 2005, vol. 43(2), p. 342-357. 50

⁸⁴ Jericho et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 60, vol. 3, p. 368-374.

⁸⁵ Scheimann et al., Gastroenterology 2007, vol. 132, No. 4, Suppl. 2, pp. A4 52. Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/108th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Washington, DC, USA. May 19 -24, 2007. Amer Gastroenterol Assoc; Amer Assoc Study Liver Dis; Amer Soc Gastrointestinal Endoscopy; Soc Surg Alimentary Tract.

⁸⁶ Jaquotot-Haerranz et al., Rev Esp Enferm Dig. 2013, vol. 105(1), p. 52-54.

⁸⁷ Khosla et al., American Journal of Gastroenterology 2015, vol. 110, No. Suppl. 1, pp. S397. Meeting Info.: 80th Annual Scientific Meeting of the American-College-of-Gastroenterology. Honolulu, HI, USA. October 16 -21, 2015.

⁸⁸ Droege et al., J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.

⁸⁹ Liu et al., Liver International 2010, vol. 30(6), p. 809-815.

⁹⁰ Chen et al., Journal of Pediatrics 2002, vol. 140(1), p. 119-124.

⁹¹ U.S. Patent No. 9,295,677

【 0 1 1 8 】

幾つかの実施形態では、ABCB11における変異は、A167T、G238V、V284L、E297G、R470Q、R470X、D482G、R487H、A570T、N591S、A865V、G982R、R1153C、及びR1268Qから選択される。

【 0 1 1 9 】

対象におけるPFIC(例えば、PFIC-1及びPFIC-2)を治療する方法が提供され、該方法は、対象から得られた試料についてアッセイを行って、対象がPFICに関連する変異(例えば、ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4、又はMyo5b変異)を有しているかどうか決定すること、及び治療的有効量の式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩を、PFICに関連する変異を有していると決定された対象に投与すること(例えば、特異的に又は選択的に投与すること)を含む。幾つかの実施形態では、変異は、ATP8B1又はABCB11変異である。例えば、表1~4のいずれか一つに示すような変異である。幾つかの実施形態では、ATP8B1における変異は、L127P、G308V、T456M、D554N、F529del、I661T、E665X、R930X、R952X、R1014X、及びG1040Rから選択される。幾つかの実施形態では、ABCB11における変異は、A167T、G238V、V284L、E297G、R470Q、R470X、D482G、R487H、A570T、N591S、A865V、G982R、R1153C、及びR1268Qから選択される。

【 0 1 2 0 】

PFICの治療を必要とする対象におけるPFIC(例えば、PFIC-1及びPFIC-2)を治療するための方法がまた提供され、該方法は、(a)対象におけるPFICに関連する変異(例えば、ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4、又はMyo5b変異)を検出すること;及び(b)対象に治療的有効量の式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む。幾つかの実施形態では、PFICを治療するための方法は、治療的有効量の式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩を、PFICに関連する変異(例えば、ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4、又はMyo5b変異)を有する対象に投与することを含み得る。幾つかの実施形態では、変異は、ATP8B1又はABCB11変異である。例えば、表1~4のいずれか一つに示すような変異である。幾つかの実施形態では、ATP8B1における変異は、L127P、G308V、T456M、D554N、F529del、I661T、E665X、R930X、R952X、R1014X、及びG1040Rから選択される。幾つかの実施形態では、ABCB11における変異は、A167T、G238V、V284L、E297G、R470Q、R470X、D482G、R487H、A570T、N591S、A865V、G982R、R1153C、及びR1268Qから選択される。

【 0 1 2 1 】

幾つかの実施形態では、対象は、次世代シーケンシング(next generation sequencing)(NGS)を含めた、当業者に認められる検査の使用を通して、対象又は対象からの生検標本におけるPFICに関連する変異を有すると決定される。幾つかの実施形態では、対象は、

対象若しくは対象からの生検標本におけるPFICに関連する変異を識別するための、規制機関に承認された、例えば、FDAに承認された検査若しくはアッセイを使用して、又は本明細書に記載するアッセイの非限定的な例のいずれかを行うことによって、PFICに関連する変異を有すると決定される。PFICを診断する更なる方法は、Gunaydin, M.ら、Hepat Med. 2018、第10巻、95～104頁(参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)に記載されている。

【0122】

幾つかの実施形態では、PFIC(例えば、PFIC-1又はPFIC-2)の治療によって、対象における血清中胆汁酸のレベルが減少する。幾つかの実施形態では、血清中胆汁酸のレベルは、例えば、ELISA酵素アッセイによって、又はDaneseら、PLoS One. 2017、第12(6)巻: e0179200(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)に記載されるような総胆汁酸を測定するためのアッセイによって決定される。幾つかの実施形態では、血清中胆汁酸のレベルは、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前の血清中胆汁酸のレベルの、例えば、10%～40%、20%～50%、30%～60%、40%～70%、50%～80%、又は90%超減少し得る。幾つかの実施形態では、PFICの治療は、そう痒の治療を含む。

10

【0123】

LBATは肝細胞で発現するため、LBAT及び二重ASBT/LBAT阻害剤物質は、少なくともある程度の生物学的利用能及び血中の遊離画分を有する必要がある。LBAT阻害剤化合物は、腸から肝臓まで残存することしか必要としないので、そのような化合物の比較的低い全身暴露で十分であり、それによって体の他の部位でのいずれの副作用の潜在的リスクも最小限に抑えられることが予想される。LBAT及びASBTの阻害は、肝臓内の胆汁酸濃度の減少に少なくとも相加効果を有することが予想される。二重ASBT/LBAT阻害剤は、ASBT阻害剤で時々観察されるような下痢を誘発することなく、胆汁酸レベルを低減させることができる可能性があることも予想される。

20

【0124】

高いLBAT阻害効力及び十分な生物学的利用能を有する化合物は、肝炎の治療に特に適していると予想される。二重ASBT/LBAT阻害効力及び十分な生物学的利用能を有する化合物は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の治療に特に適していると予想される。

【0125】

NASHは、アルコール性肝疾患に似た一般的で重篤な慢性肝疾患であるが、アルコールをほとんど飲まない又は飲まない人に生じる。NASH患者では、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)又は脂肪変性として知られる肝臓内の脂肪蓄積、及び高LDLコレステロール及びインスリン抵抗性等の他の要因が肝臓内の慢性炎症を誘発し、線維症として知られる組織の進行性癒痕化、及び肝硬変、その後最終的には肝不全及び死に至るおそれがある。NASHを有する患者は、空腹時及びすべての食後の時点で健康な対象より有意に高い総血清中胆汁酸濃度を有すること(空腹時にNASHでは2.2～2.4倍の増加、すべての食後の時点でNASHでは1.7～2.2倍の増加)が見出されている。これらは、タウリン-及びグリシン-抱合型一次及び二次胆汁酸の増加によって駆動される。NASHを有する患者は、その空腹時及び食後の胆汁酸プロファイルに大きな変動を呈した。これらの結果から、NASHを有する患者は、空腹時及び食後に、より疎水性で細胞毒性の二次種を含めた胆汁酸により多く暴露されることが示される。胆汁酸への暴露の増大は、肝傷害並びにNAFLD及びNASHの発病に關与する可能性がある(Ferslewら、Dig Dis Sci. 2015、第60巻、3318～3328頁)。したがって、ASBT及び/又はLBAT阻害はNASHの治療に有益である可能性が高い。

30

40

【0126】

NAFLDは、過剰な飲酒量、他の既知の肝疾患、又は脂肪を生成する(steatogenic)薬物療法の長期の使用を含めた、肝脂肪変性の二次的原因のない肝脂肪変性によって特徴付けられる(Chalasaniraら、Hepatology 2018、第67(1)巻、328～357頁)。NAFLDは、非アルコール性脂肪肝(NAFL)及び非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に分類することができる。Chalasaniraらによれば、NAFLは、肝細胞の風船様腫大の形態の肝細胞障害のエビデ

50

ンスがない、5%の肝脂肪変性の存在として定義される。NASHは、いずれの肝線維症の有無にかかわらず、肝細胞傷害(例えば、風船様腫大)を有する、5%の肝脂肪変性及び炎症の存在として定義される。NASHは一般に、肝臓の炎症及び肝線維症にも関連しており、それらは、肝硬変、末期肝疾患、及び肝細胞癌に進行するおそれがある。肝線維症はNASHに必ずしも存在するとは限らないが、存在する場合、線維症の重症度は長期転帰に関連し得る。

【0127】

対象がNAFLDを有しているかどうか、もしそうなら、NAFLDがNAFLであるのか又はNASHであるのかを区別することを含めた、疾患の重症度を評価及び査定するのに使用される多くの手法が存在する。幾つかの実施形態では、NAFLDの重症度は、NASを使用して評価することができる。幾つかの実施形態では、NAFLDの治療は、NASを使用して評価することができる。幾つかの実施形態では、NASは、Kleinerら、Hepatology. 2005、41(6):1313~1321(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)に記載されるように決定することができる。例えば、Kleinerを出典とする簡略化したNASスキームについての表6を参照されたい。

【0128】

【表6】

表6 NAFLD活性スコア(NAFLD Activity Score)(NAS)及び線維化ステージの例

特徴	程度	スコア
脂肪化	<5%	0
	5~33%	1
	>33~66%	2
	>66%	3
小葉内炎症	病巣なし	0
	<2箇所の病巣/200x	1
	2~4箇所の病巣/200x	2
	>4箇所の病巣/200x	3
風船様変化	なし	0
	少数	1
	多数の細胞/顕著な風船様腫大	2
繊維化	なし	0
	類洞周囲又は門脈域周囲	1
	類洞周囲及び門脈域/門脈域周囲	2
	架橋線維化	3
	肝硬変	4

【0129】

幾つかの実施形態では、NASは、例えば、米国特許出願公開第2018/0140219号(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)に記載されるように、非侵襲的に決定される。幾つかの実施形態では、NASは、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前の対象からの試料について決定される。幾つかの実施形態では、NASは、式(

1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中又は投与期間後に決定される。幾つかの実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前と比較して、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中又は投与期間後のNASスコアが低いと、NAFLD(例えば、NASH)の治療が示される。例えば、NASが1、2、3、4、5、6、又は7減少すると、NAFLD(例えば、NASH)の治療が示される。幾つかの実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与後のNASは7以下である。幾つかの実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中のNASは、5以下、4以下、3以下、又は2以下である。幾つかの実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中のNASは7以下である。幾つかの実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中のNASは、5以下、4以下、3以下、又は2以下である。幾つかの実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間後のNASは7以下である。幾つかの実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間後のNASは、5以下、4以下、3以下、又は2以下である。

10

【0130】

対象におけるNASHを評価又は査定する更なる手法には、肝脂肪変性(例えば、肝臓における脂肪の蓄積);肝臓の炎症;肝障害、肝臓の炎症、肝線維症、及び/又は肝硬変の1つ又は複数を示すバイオマーカー(例えば、血清マーカー及びパネル)の1つ又は複数を決定することが含まれる。NASHの生理的指標の更なる例として、対象の肝臓の肝臓形態、肝硬度、及び大きさ又は質量を挙げることができる。幾つかの実施形態では、対象におけるNASHは、肝臓脂肪の蓄積及び肝障害を示すバイオマーカーの検出によって証明される。例えば、血清フェリチンの上昇及び血清自己抗体の低力価は、NASHの共通の特徴であり得る。

20

【0131】

幾つかの実施形態では、NASHを評価するための方法として、脂肪変性を定量化するための磁気共鳴画像法(分光法、又はプロトン密度脂肪率測定(MRI-PDFF)のいずれかによる)、相当な肝線維症及び/又は肝硬変を診断するためのトランジェントエラストグラフィ(FIBROSCAN(登録商標))、肝静脈圧較差(HPVG)、MREでの肝硬度測定、及び肝生検の組織学的特徴の評価が挙げられる。幾つかの実施形態では、磁気共鳴画像法を使用して、脂肪性肝炎(NASH-MRI)、肝線維症(Fibro-MRI)、及び脂肪変性の1つ又は複数が検出される。例えば、米国特許出願公開第2016/146715号及び第2005/0215882号(これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)を参照されたい。

30

【0132】

幾つかの実施形態では、NASHの治療として、1つ又は複数の用量の式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与後の対象における、NASHに関連する1つ又は複数の症状の減少;肝脂肪変性の量の低減;NASの減少;肝臓の炎症の減少;肝障害、炎症、肝線維症、及び/又は肝硬変の1つ又は複数を示すバイオマーカーのレベルの減少;並びに線維化及び/若しくは肝硬変の低減、線維化及び/若しくは肝硬変の更なる進行の欠如、又は線維化及び/若しくは肝硬変の進行の遅延を挙げることができる。

【0133】

幾つかの実施形態では、NASHの治療は、対象におけるNASHに関連する1つ又は複数の症状の減少を含む。例示的な症状として、肝臓の肥大、疲労、右上腹部の疼痛、腹部膨満、皮膚の表面のすぐ下の血管の肥大、男性における乳房の肥大、脾臓の肥大、手掌紅斑、黄疸、及びそう痒の1つ又は複数を挙げることができる。幾つかの実施形態では、対象は無症状である。幾つかの実施形態では、対象の全体重は増加しない。幾つかの実施形態では、対象の全体重は減少する。幾つかの実施形態では、対象の肥満度指数(BMI)は増加しない。幾つかの実施形態では、対象の肥満度指数(BMI)は減少する。幾つかの実施形態では、対象のウエストとヒップとの比率(WTH)は増加しない。幾つかの実施形態では、対象のウエストとヒップとの比率(WTH)は減少する。

40

【0134】

幾つかの実施形態では、NASHの治療は、肝脂肪変性を測定することによって評価する

50

ことができる。幾つかの実施形態では、NASHの治療は、本明細書に記載する通りの式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与後の肝脂肪変性の低減を含む。幾つかの実施形態では、肝脂肪変性は、超音波検査、コンピュータ断層撮影法(CT)、磁気共鳴画像法、磁気共鳴分光法(MRS)、磁気共鳴エラストグラフィ(MRE)、トランジェントエラストグラフィ(TE)(例えば、FIBROSCAN(登録商標))、肝臓の大きさ若しくは質量の測定からなる群から選択される1つ又は複数の方法によって、又は肝生検によって決定される(例えば、Di Lascioら、Ultrasound Med Biol. 2018、第44(8)巻、1585~1596頁;Lvら、J Clin Transl Hepatol. 2018、第6(2)巻、217~221頁;Reederら、J Magn Reson Imaging. 2011、第34(4)巻、spcone;及びde Ledinghen Vら、J Gastroenterol Hepatol. 2016、第31(4)巻、848~855頁(これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれている)を参照されたい)。NASHを有すると診断された対象は、約5%超の肝脂肪変性、例えば、約5%超~約25%、約25%~約45%、約45%~約65%、又は約65%超の肝脂肪変性を有し得る。幾つかの実施形態では、約5%超~約33%の肝脂肪変性を有する対象はステージ1の肝脂肪変性を有し、約33%~約66%の肝脂肪変性を有する対象はステージ2の肝脂肪変性を有し、約66%超の肝脂肪変性を有する対象はステージ3の肝脂肪変性を有する。

【0135】

幾つかの実施形態では、肝脂肪変性の量は、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前に決定される。幾つかの実施形態では、肝脂肪変性の量は、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中又は投与期間後に決定される。幾つかの実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前と比較した、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中又は投与期間後の肝脂肪変性の量の低減は、NASHの治療を示す。例えば、肝脂肪変性の量の約1%~約50%、約25%~約75%、又は約50%~約100%の低減は、NASHの治療を示す。幾つかの実施形態では、肝脂肪変性の量の約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、又は約95%の低減は、NASHの治療を示す。

【0136】

幾つかの実施形態では、肝臓の炎症の存在は、肝臓の炎症を示すバイオマーカー及び対象からの肝生検試料からなる群から選択される1つ又は複数の方法によって決定される。幾つかの実施形態では、肝臓の炎症の重症度は、対象からの肝生検試料から決定される。例えば、肝生検標本における肝臓の炎症は、Kleinerら、Hepatology 2005、第41(6)巻、1313~1321頁、及びBruntら、Am J Gastroenterol 1999、第94巻、2467~2474頁(これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれている)に記載されるように評価することができる。幾つかの実施形態では、肝臓の炎症の重症度は、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前に決定される。幾つかの実施形態では、肝臓の炎症の重症度は、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中又は投与期間後に決定される。幾つかの実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前と比較した、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中又は投与期間後の肝臓の炎症の重症度の減少は、NASHの治療を示す。例えば、約1%~約50%、約25%~約75%、又は約50%~約100%の肝臓の炎症の重症度の減少は、NASHの治療を示す。幾つかの実施形態では、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、又は約95%の肝臓の炎症の重症度の減少は、NASHの治療を示す。

【0137】

幾つかの実施形態では、NASHの治療は、線維化及び/又は肝硬変の治療、例えば、線維化の重症度の減少、線維化及び/若しくは肝硬変の更なる進行の欠如、又は線維化及び/若しくは肝硬変の進行の遅延を含む。幾つかの実施形態では、線維化及び/又は肝硬変の存在は、トランジェントエラストグラフィ(例えば、FIBROSCAN(登録商標))、肝線維症の非侵襲的マーカー、及び肝生検の組織学的特徴からなる群から選択される1つ又は複数の方法

10

20

30

40

50

によって決定される。幾つかの実施形態では、線維化の重症度(例えば、ステージ)は、トランジェントエラストグラフィ(例えば、FIBROSCAN(登録商標))、線維化スコアリングシステム(fibrosis-scoring system)、肝線維症のバイオマーカー(例えば、非侵襲的バイオマーカー)、及び肝静脈圧較差(HVPG)からなる群から選択される1つ又は複数の方法によって決定される。線維化スコアリングシステムの非限定的な例として、NAFLD線維化スコアリングシステム(例えば、Anguloら、Hepatology 2007、第45(4)巻、846～854頁を参照されたい)、Bruntら、Am. J. Gastroenterol. 1999、第94巻、2467～2474頁の線維化スコアリングシステム、Kleinerら、Hepatology 2005、第41(6)巻、1313～1321頁の線維化スコアリングシステム、及びISHAK線維化スコアリングシステム(Ishakら、J. Hepatol. 1995、第22巻、696～699頁を参照されたい)が挙げられる(これらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれている)。

10

【0138】

幾つかの実施形態では、線維化の重症度は、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前に決定される。幾つかの実施形態では、線維化の重症度は、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中又は投与期間後に決定される。幾つかの実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前と比較した、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中又は投与期間後の線維化の重症度の減少は、NASHの治療を示す。幾つかの実施形態では、線維化の重症度の減少、線維化及び/若しくは肝硬変の更なる進行の欠如、又は線維化及び/若しくは肝硬変の進行の遅延は、NASHの治療を示す。幾つかの実施形態では、線維化の重症度は、本明細書に記載する線維化スコアリングシステムのいずれか等のスコアリングシステムを使用して決定され、例えば、スコアは、線維化のステージ、例えば、ステージ0(線維化なし)、ステージ1、ステージ2、ステージ3、及びステージ4(肝硬変)を示すことができる(例えば、Kleinerらを参照されたい)。幾つかの実施形態では、線維化のステージの減少は、線維化の重症度の減少である。例えば、1、2、3、又は4ステージの減少は、線維化の重症度の減少である。幾つかの実施形態では、ステージの減少、例えば、ステージ4からステージ3、ステージ4からステージ2、ステージ4からステージ1、ステージ4からステージ0、ステージ3からステージ2、ステージ3からステージ1、ステージ3からステージ0、ステージ2からステージ1、ステージ2からステージ0、又はステージ1からステージ0への減少は、NASHの治療を示す。幾つかの実施形態では、線維化のステージは、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与後に、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前と比較して、ステージ4からステージ3、ステージ4からステージ2、ステージ4からステージ1、ステージ4からステージ0、ステージ3からステージ2、ステージ3からステージ1、ステージ3からステージ0、ステージ2からステージ1、ステージ2からステージ0、又はステージ1からステージ0に減少する。幾つかの実施形態では、線維化のステージは、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中に、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前と比較して、ステージ4からステージ3、ステージ4からステージ2、ステージ4からステージ1、ステージ4からステージ0、ステージ3からステージ2、ステージ3からステージ1、ステージ3からステージ0、ステージ2からステージ1、ステージ2からステージ0、又はステージ1からステージ0に減少する。幾つかの実施形態では、線維化のステージは、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間後に、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前と比較して、ステージ4からステージ3、ステージ4からステージ2、ステージ4からステージ1、ステージ4からステージ0、ステージ3からステージ2、ステージ3からステージ1、ステージ3からステージ0、ステージ2からステージ1、ステージ2からステージ0、又はステージ1からステージ0に減少する。

20

30

40

【0139】

幾つかの実施形態では、NASHの存在は、肝障害、炎症、肝線維症、及び/若しくは肝硬変の1つ若しくは複数を示す1つ若しくは複数のバイオマーカー、又はそれらのスコアリングシステムによって決定される。幾つかの実施形態では、NASHの重症度は、肝障害、炎症、肝線維症、及び/若しくは肝硬変の1つ若しくは複数を示す1つ若しくは複数のバイオ

50

マーカー、又はそれらのスコアリングシステムによって決定される。バイオマーカーのレベルは、例えば、バイオマーカーをコードする遺伝子若しくはmRNA及び/又はバイオマーカーのペプチド若しくはタンパク質の発現レベルを測定、定量、及びモニタリングすることによって決定することができる。1つ若しくは複数の肝障害、炎症、肝線維症、及び/若しくは肝硬変を示すバイオマーカー、並びに/又はそれらのスコアリングシステムの非限定的な例として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の血小板に対する比率指標(APRI);アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)とアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)との比率(AAR);APRI、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベル、及び対象の年齢に基づいた、FIB-4スコア(例えば、McPhersonら、Gut 2010、第59(9)巻、1265~9頁(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)を参照されたい);ヒアルロン酸;炎症誘発性サイトカイン;肝臓における線維化及び壊死性炎症活性の尺度を生成するために対象の年齢及び性別と組み合わせた、2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポタンパク質A1、ビリルビン、グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGT)からなるバイオマーカーのパネル(例えば、FIBROTEST(登録商標)、FIBROSURE(登録商標))、対象の年齢及び性別と組み合わせた、ビリルビン、グルタミルトランスフェラーゼ、ヒアルロン酸、2-マクログロブリンからなるバイオマーカーのパネル(例えば、HEPASCORE(登録商標);例えば、Adamsら、Clin. Chem. 2005、第51(10)巻、1867~1873頁を参照されたい)、並びに組織メタロプロテアーゼ阻害物質1、ヒアルロン酸、及び2-マクログロブリンからなるバイオマーカーのパネル(例えば、FIBROSPECT(登録商標));組織メタロプロテアーゼ阻害物質1(TIMP-1)、III型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド(PIIINP)、及びヒアルロン酸(HA)からなるバイオマーカーのパネル(例えば、Enhanced Liver Fibrosis(ELF)スコア、例えば、Lichtinghagen Rら、J Hepatol. 2013年8月;59(2):236~42を参照されたい(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている))が挙げられる。幾つかの実施形態では、線維化の存在は、FIB-4スコア、肝臓における線維化及び壊死性炎症活性の尺度を生成するために対象の年齢及び性別と組み合わせた、2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポタンパク質A1、ビリルビン、グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGT)からなるバイオマーカーのパネル(例えば、FIBROTEST(登録商標)、FIBROSURE(登録商標))、対象の年齢及び性別と組み合わせた、ビリルビン、グルタミルトランスフェラーゼ、ヒアルロン酸、2-マクログロブリンからなるバイオマーカーのパネル(例えば、HEPASCORE(登録商標);例えば、Adamsら、Clin. Chem. 2005、第51(10)巻、1867~1873頁を参照されたい)、並びに組織メタロプロテアーゼ阻害物質1、ヒアルロン酸、及び2-マクログロブリンからなるバイオマーカーのパネル(例えば、FIBROSPECT(登録商標));並びに組織メタロプロテアーゼ阻害物質1(TIMP-1)、III型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド(PIIINP)、及びヒアルロン酸(HA)からなるバイオマーカーのパネル(例えば、Enhanced Liver Fibrosis(ELF)スコア)の1つ又は複数によって決定される。幾つかの実施形態では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)のレベルは増加しない。幾つかの実施形態では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)のレベルは減少する。幾つかの実施形態では、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)のレベルは増加しない。幾つかの実施形態では、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)のレベルは減少する。幾つかの実施形態では、酵素の「レベル」は、酵素の濃度、例えば、血液中の濃度を指す。例えば、AST又はALTのレベルは、ユニット/Lと表すことができる。

【0140】

幾つかの実施形態では、線維化の重症度は、FIB-4スコア、肝臓における線維化及び壊死性炎症活性の尺度を生成するために対象の年齢及び性別と組み合わせた、2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポタンパク質A1、ビリルビン、グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGT)からなるバイオマーカーのパネル(例えば、FIBROTEST(登録商標)、FIBROSURE(登録商標))、対象の年齢及び性別と組み合わせた、ビリルビン、グルタミルトランスフェラーゼ、ヒアルロン酸、2-マクログロブリンからなるバイオマーカーのパネル(例えば、HEPASCORE(登録商標);例えば、Adamsら、Clin. Chem. 2005、第51(1

10

20

30

40

50

0)巻、1867～1873頁を参照されたい)(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)、並びに組織メタロプロテアーゼ阻害物質1、ヒアルロン酸、及び 2-マクログロブリンからなるバイオマーカーのパネル(例えば、FIBROSPECT(登録商標));並びに組織メタロプロテアーゼ阻害物質1(TIMP-1)、III型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド(PIIINP)、及びヒアルロン酸(HA)からなるバイオマーカーのパネル(例えば、Enhanced Liver Fibrosis(ELF)スコア)の1つ又は複数によって決定される。

【0141】

幾つかの実施形態では、肝臓の炎症は、肝臓の炎症のバイオマーカーのレベル、例えば、炎症誘発性サイトカインのレベルによって決定される。肝臓の炎症を示すバイオマーカーの非限定的な例として、インターロイキン-(IL)6、インターロイキン-(IL)1、腫瘍壊死因子(TNF)-、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-、単球走化性タンパク質(MCP)-1、C反応性タンパク質(CRP)、PAI-1、及びコラーゲンアイソフォーム、例えば、Col1a1、Col1a2、及びCol4a1が挙げられる(例えば、Neumanら、Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014、第28(11)巻、607～618頁、及び米国特許第9,872,844号(これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれている)を参照されたい)。肝臓の炎症は、マクロファージ浸潤の変化によって、例えば、CD68発現レベルの変化を測定することによって評価することもできる。幾つかの実施形態では、肝臓の炎症は、インターロイキン-(IL)6、インターロイキン-(IL)1、腫瘍壊死因子(TNF)-、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-、単球走化性タンパク質(MCP)-1、及びC反応性タンパク質(CRP)の1つ又は複数の血清レベル又は循環レベルを測定する又はモニタリングすることによって決定することができる。

【0142】

幾つかの実施形態では、肝障害、炎症、肝線維症、及び/又は肝硬変の1つ又は複数を示す1つ又は複数のバイオマーカーのレベルは、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前の対象からの試料について決定される。幾つかの実施形態では、肝障害、炎症、肝線維症、及び/又は肝硬変の1つ又は複数を示す1つ又は複数のバイオマーカーのレベルは、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中又は投与期間後に決定される。幾つかの実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前と比較した、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中又は投与期間後の肝障害、炎症、肝線維症、及び/又は肝硬変の1つ又は複数を示す1つ又は複数のバイオマーカーのレベルの減少は、NASHの治療を示す。例えば、肝障害、炎症、肝線維症、及び/又は肝硬変の1つ又は複数を示す1つ又は複数のバイオマーカーのレベルの少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、又は少なくとも約99%の減少は、NASHの治療を示す。幾つかの実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与後の、肝障害、炎症、肝線維症、及び/又は肝硬変の1つ又は複数を示す1つ又は複数のバイオマーカーのレベルの減少は、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、又は少なくとも約99%である。幾つかの実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間中の、肝障害、炎症、肝線維症、及び/又は肝硬変の1つ又は複数を示す1つ又は複数のバイオマーカーのレベルの減少は、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、

10

20

30

40

50

0%、少なくとも約95%、又は少なくとも約99%である。幾つかの実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与期間後の、肝障害、炎症、肝線維症、及び/又は肝硬変の1つ又は複数を示す1つ又は複数のバイオマーカーのレベルの減少は、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、又は少なくとも約99%である。

【0143】

幾つかの実施形態では、NASHの治療によって、対象における血清中胆汁酸のレベルが減少する。幾つかの実施形態では、血清中胆汁酸のレベルは、例えば、ELISA酵素アッセイ、又はDaneseら、PLoS One. 2017、第12(6)巻: e0179200(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)に記載されるような総胆汁酸測定アッセイによって決定される。幾つかの実施形態では、血清中胆汁酸のレベルは、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩の投与前の血清中胆汁酸のレベルの、例えば、10%~40%、20%~50%、30%~60%、40%~70%、50%~80%、又は90%超減少し得る。幾つかの実施形態では、NASHは、付随する胆汁うっ滞を有するNASHである。胆汁うっ滞では、胆汁酸を含む胆汁の、肝臓からの放出が遮断される。胆汁酸は、肝細胞の損傷を引き起こすことがあり(例えば、Perez MJ, Briz O. World J. Gastroenterol. 2009、第15(14)巻、1677~1689頁を参照されたい)、それによって線維化(例えば、肝硬変)の進行に至るか又はそれが増大し、肝細胞癌のリスクが増大するおそれがある(例えば、Sorrentino Pら、Dig. Dis. Sci. 2005、第50(6)巻、1130~1135頁、並びにSatapathy SK及びSanyal AJ. Semin. Liver Dis. 2015、第35(3)巻、221~235頁(これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれている)を参照されたい)。幾つかの実施形態では、NASHの治療は、そう痒の治療を含む。幾つかの実施形態では、付随する胆汁うっ滞を有するNASHの治療は、そう痒の治療を含む。幾つかの実施形態では、付随する胆汁うっ滞を有するNASHを有する対象は、そう痒を有する。

【0144】

NASHの例示的なバイオマーカーを表7に示す。

【0145】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7 例示的なNASHのバイオマーカー

肝線維化のバイオマーカー

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の血小板に対する比率指標(APRI)

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)とアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)との比率(AAR)

FIB-4スコア¹

10

ヒアルロン酸

炎症誘発性サイトカイン

肝臓における線維化及び壊死性炎症活性の尺度を生成するために対象の年齢及び性別と組み合わせた、 α 2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポタンパク質A1、ビリルビン、 γ グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)を含むパネル(例えば、FIBROTEST(登録商標)、FIBROSURE(登録商標))

対象の年齢及び性別と組み合わせた、ビリルビン、 γ グルタミルトランスフェラーゼ、ヒアルロン酸、 α 2-マクログロブリンを含むパネル(例えば、HEPASCORE(登録商標)²)

20

組織メタロプロテアーゼ阻害物質1、ヒアルロン酸、及び α 2-マクログロブリンを含むパネル(例えば、FIBROSPECT(登録商標))

組織メタロプロテアーゼ阻害物質1(TIMP-1)、III型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド(PIIINP)、及びヒアルロン酸(HA)を含むパネル(例えば、Enhanced Liver Fibrosis(ELF)スコア³)

肝臓の炎症のバイオマーカー^{4,5}

インターロイキン(IL)6

インターロイキン(IL)18

30

腫瘍壊死因子(TNF)- α

トランスフォーミング増殖因子(TGF)- β

単球走化性タンパク質(MCP)-1

C反応性タンパク質(CRP)

PAI-1

コラーゲンアイソフォーム(例えば、Colla1、Colla2、及びCol4a1)

マクロファージ浸潤の変化(例えば、CD68発現レベルの変化)

40

【 0 1 4 6 】

表 7 に関する参考文献

¹ McPherson et al., Gut. 2010, vol. 59(9), p. 1265-1269.

² Adams, et al. Clin Chem. 2005, vol. 51(10), p. 1867-1873.

³ Lichtinghagen, et al. J Hepatol. 2013, vol. 59(2), p. 236-242.

⁴ Neuman, et al. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014, vol. 28(11), p. 607-618.

⁵ U.S. Patent No. 9,872,844

【 0 1 4 7 】

幾つかの式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、血漿中でより多くの遊離画

50

分を示すことがある。幾つかの実施形態では、遊離画分は、約0.2%超、例えば約0.4%超、例えば約0.6%超、例えば約0.8%超、例えば約1.0%超、例えば約1.25%超、例えば約1.5%超、例えば約1.75%超、例えば約2.0%超、例えば約2.5%超、例えば約3%超、例えば約4%超、例えば約5%超、例えば約7.5%超、例えば約10%超、又は例えば約20%超である。

【0148】

幾つかの式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、尿中に排泄されることがある。幾つかの実施形態では、尿中に排泄される化合物の画分は、約0.2%超、例えば約0.4%超、例えば約0.6%超、例えば約0.8%超、例えば約1.0%超、例えば約2%超、例えば約3%超、例えば約5%超、例えば約7.5%超、例えば約10%超、例えば約15%超、例えば約20%超、例えば約30%超、又は例えば約50%超である。

10

【0149】

腸からの吸収後、幾つかの式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、腸肝循環を介して循環され得る。幾つかの実施形態では、腸肝循環を介して循環される化合物の画分は、約0.1%超、例えば約0.2%超、例えば約0.3%超、例えば約0.5%超、例えば約1.0%超、例えば約1.5%超、例えば約2%超、例えば約3%超、例えば約5%超、例えば約7%超、例えば約10%超、例えば約15%超、例えば約20%超、例えば約30%超、又は例えば約50%超である。

【0150】

幾つかの式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、胆汁酸塩の腎排泄を引き起こすことがある。幾つかの実施形態では、腎経路によって排泄される循環胆汁酸の画分は、約1%超、例えば約2%超、例えば約5%超、例えば約7%超、例えば約10%超、例えば約15%超、例えば約20%超、又は例えば約25%超である。

20

【0151】

幾つかの式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、改善された又は最適な透過性を示すことがある。透過性はCaco2細胞で測定することができ、値はPapp(見かけの透過性)値としてcm/sで示す。幾つかの実施形態では、透過性は、少なくとも約 0.1×10^{-6} cm/s超、例えば約 0.2×10^{-6} cm/s超、例えば約 0.4×10^{-6} cm/s超、例えば約 0.7×10^{-6} cm/s超、例えば約 1.0×10^{-6} cm/s超、例えば約 2×10^{-6} cm/s超、例えば約 3×10^{-6} cm/s超、例えば約 5×10^{-6} cm/s超、例えば約 7×10^{-6} cm/s超、例えば約 10×10^{-6} cm/s超、例えば約 15×10^{-6} cm/s超である。

30

【0152】

幾つかの式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、改善された又は最適な生物学的利用能を示すことがある。幾つかの実施形態では、経口生物学的利用能は、約5%超、例えば約7%超、例えば約10%超、例えば約15%超、例えば約20%超、例えば約30%超、例えば約40%超、例えば約50%超、例えば約60%超、例えば約70%超、又は例えば約80%超である。他の実施形態では、経口生物学的利用能は、約10~約90%の間、例えば約20~約80%の間、例えば約30~約70%の間、又は例えば約40~約60%の間である。

【0153】

幾つかの式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、腎臓における関連輸送体に対する基質となり得る。

40

【0154】

幾つかの式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、胃腸への悪影響を引き起こさない、腸、肝臓内及び血清中の胆汁酸の濃度を生じさせ得る。

【0155】

幾つかの式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、下痢等の胃腸障害を引き起こすことなく、肝臓における胆汁酸の濃度を減少させることができる。

【0156】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療する」、及び「治療すること」という用語は、本明細書に記載する通りの疾患、又は障害、又はそれらの1つ若しくは複数の症状

50

の後退、緩和、それらの発症の遅延、又はそれらの進行の阻害を指す。幾つかの実施形態では、治療は、1つ又は複数の症状が発症した後に施されてもよい。他の実施形態では、治療は、症状の非存在下で施されてもよい。例えば、治療は、罹患しやすい個体に(例えば、症状の病歴を考慮して、及び/又は遺伝的若しくは他の罹患しやすい要因を考慮して)、症状の発症前に施されてもよい。治療は、症状が解消した後でも、例えば、その再発を予防又は遅延させるために継続されてもよい。

【0157】

本発明の化合物の医薬として許容される適切な塩は、例えば、十分に酸性である本発明の化合物の塩基付加塩、例えば、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム又はカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム又はマグネシウム塩)、アンモニウム塩、又は生理学的に許容されるカチオンをもたらす有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン、又はトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩である。

10

【0158】

幾つかの式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、キラル中心及び/又は幾何異性中心を有することがある(E-及びZ-異性体)。本発明は、ASBT及び/又はLBAT阻害活性を保有するすべてのそのような光学異性体、ジアステレオ異性体、及び幾何異性体を包含することが理解されるべきである。本発明は、ASBT及び/又はLBAT阻害活性を保有する式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩のありとあらゆる互変異性体も包含する。ある種の式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、非溶媒和型だけでなく、例えば、水和型等の溶媒和型で存在することもある。本発明は、ASBT及び/又はLBAT阻害活性を保有するすべてのそのような溶媒和型を包含することが理解されるべきである。

20

【0159】

別の態様では、本発明は、治療的有効量の式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩と、1つ又は複数の医薬として許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。賦形剤として、例えば、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、及び潤滑剤を挙げることができる。一般に、医薬組成物は、従来の賦形剤を使用して、従来の方式で調製することができる。

【0160】

適切な充填剤の例として、リン酸二カルシウム二水和物、硫酸カルシウム、ラクトース(ラクトース一水和物等)、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、微結晶性セルロース、乾燥デンプン、加水分解デンプン、及びアルファ化デンプンが挙げられるが、これらに限定されない。ある種の実施形態では、充填剤は、マンニトール及び/又は微結晶性セルロースである。

30

【0161】

適切な結合剤の例として、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、糖(スクロース、グルコース、デキストロース、ラクトース、及びソルビトール等)、ポリエチレングリコール、ワックス、天然及び合成ゴム(アラビアゴム及びトラガカントゴム等)、アルギン酸ナトリウム、セルロース誘導体(ヒドロキシプロピルメチルセルロース(又はヒプロメロース)、ヒドロキシプロピルセルロース、及びエチルセルロース等)、並びに合成ポリマー(アクリル酸とメタクリル酸とのコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリアクリル酸/ポリメタクリル酸コポリマー、並びにポリビニルピロリドン(ポビドン)等)が挙げられるが、これらに限定されない。ある種の実施形態では、結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)である。

40

【0162】

適切な崩壊剤の例として、乾燥デンプン、化工デンプン((部分的)アルファ化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、及びカルボキシメチルデンプンナトリウム等)、アルギン酸、セルロース誘導体(カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)等)、及び架橋ポリマー(

50

カルメロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、及び架橋PVP(クロスポビドン)等)が挙げられるが、これらに限定されない。ある種の実施形態では、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【0163】

適切な流動促進剤及び潤滑剤の例として、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、コロイダルシリカ、水性二酸化ケイ素、合成ケイ酸マグネシウム、微粒化酸化ケイ素、デンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、ホウ酸、酸化マグネシウム、ワックス(カルナウバワックス等)、硬化油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、及び鉱油が挙げられるが、これらに限定されない。ある種の実施形態では、流動促進剤又は潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム又はコロイダルシリカである。

10

【0164】

医薬組成物は、1つ又は複数のコーティング層で慣例的にコーティングされてもよい。式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の腸溶コーティング層又は遅延放出若しくは標的放出のためのコーティング層も企図される。コーティング層は、1つ又は複数のコーティング剤を含んでもよく、任意選択により可塑剤及び/又は顔料(又は着色剤)を含んでもよい。

【0165】

適切なコーティング剤の例として、セルロース系ポリマー(エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(又はヒプロメロース)、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース等)、ビニル系ポリマー(ポリビニルアルコール等)、並びにアクリル酸及びその誘導体に基づくポリマー(アクリル酸とメタクリル酸とのコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリアクリル酸/ポリメタクリル酸コポリマー等)が挙げられるが、これらに限定されない。ある種の実施形態では、コーティング剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。他の実施形態では、コーティング剤はポリビニルアルコールである。

20

【0166】

適切な可塑剤の例として、クエン酸トリエチル、グリセリルトリアセテート、クエン酸トリブチル、フタル酸ジエチル、アセチルクエン酸トリブチル、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。ある種の実施形態では、可塑剤はポリエチレングリコールである。

30

【0167】

適切な顔料の例として、二酸化チタン、酸化鉄(黄色、褐色、赤色、又は黒色酸化鉄等)、及び硫酸バリウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0168】

医薬組成物は、経口投与、注射剤(静脈内、皮下、筋肉内、及び血管内注射が含まれる)、直腸投与のための局所投与に適した形態であってもよい。好ましい実施形態では、医薬組成物は、錠剤又はカプセル剤等の経口投与に適した形態である。

40

【0169】

治療的又は予防的処置に必要とされる投与量は、投与経路、疾患の重症度、患者の年齢及び体重、並びに特定の患者に適したレジメン及び投与量レベルを決定するときに主治医によって通常考慮される他の要因に依存することとなる。

【0170】

投与すべき化合物の量は、治療される患者に応じて変動することとなり、1日当たり約1 µg/kg体重から約50mg/kg体重まで変動し得る。錠剤又はカプセル剤等の単位剤形は、通常、約1~約250mgの活性成分、例えば約1~約100mg、又は例えば約1~約50mg、又は例えば約1~約20mg、例えば、約2.5mg、又は約5mg、又は約10mg、又は約15mgの活性成分を含有することとなる。日用量は、単回用量として、又は1つ、2つ、3つ、若

50

しくはそれ以上の単位用量に分割して投与することができる。経口投与される胆汁酸モジュレータの日用量は、好ましくは約0.1～約250mg以内、より好ましくは約1～約100mg以内、例えば約1～約5mg以内、例えば約1～約10mg以内、例えば約1～約15mg以内、又は例えば約1～約20mg以内である。

【0171】

別の態様では、本発明は、医薬として使用するための、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩に関する。本発明はまた、医薬としての、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の使用に関する。

【0172】

別の態様では、本発明は、本明細書に説明する疾患のいずれかの治療又は予防に使用するための、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩に関する。本発明はまた、本明細書に説明する疾患のいずれかを治療又は予防するための医薬の製造における、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩の使用に関する。本発明はまた、ヒト等の対象における本明細書に説明する疾患のいずれかを治療又は予防する方法であって、そのような治療又は予防を必要とする対象に治療的有効量の式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む方法に関する。

10

【0173】

併用療法

本発明の一態様では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、少なくとも1つの他の治療的に活性な薬剤と、例えば、1つ、2つ、3つ、又はそれ以上の他の治療的に活性な薬剤と組み合わせて投与される。式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩と、少なくとも1つの他の治療的に活性な薬剤とは、同時に、逐次的に、又は別々に投与されてもよい。式(I)の化合物と組み合わせるのに適した治療的に活性な薬剤として、上述の状態、障害、及び疾患のいずれかの治療に有用な公知の活性な薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0174】

一実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、別のASBT阻害剤と組み合わせて投与される。適切なASBT阻害剤は、WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/03818、WO 98/07449、WO 98/40375、WO 99/35135、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/47568、WO 00/61568、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/66533、WO 01/68096、WO 02/32428、WO 02/50051、WO 03/020710、WO 03/022286、WO 03/022825、WO 03/022830、WO 03/061663、WO 03/091232、WO 03/106482、WO 2004/006899、WO 2004/076430、WO 2007/009655、WO 2007/009656、WO 2011/137135、WO 2019/234077、WO 2020/161216、WO 2020/161217、DE 19825804、EP 864582、EP 489423、EP 549967、EP 573848、EP 624593、EP 624594、EP 624595、EP 624596、EP 0864582、EP 1173205、EP 1535913及びEP 3210977(これらのすべては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれている)に開示されている。

30

40

【0175】

別の実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、コレセベラム、コレスチラミン、又はコレスチポール等の胆汁酸結合剤(胆汁酸捕捉剤、又は樹脂とも呼ばれる)と組み合わせて投与される。そのような組合せの好ましい実施形態では、胆汁酸結合剤は、結腸放出用に製剤化される。そのような製剤の例は、例えば、WO 2017/138877、WO 2017/138878、WO 2019/032026、及びWO 2019/032027(これらのすべては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれている)に開示されている。

【0176】

別の実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、DPP-IV阻害剤、例えばグリプチン、例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、

50

リナグリプチン、ゲミグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、エボグリプチン、ゴソグリプチン、及びデュトグリプチン、又は医薬として許容されるその塩と組み合わせて投与される。

【0177】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、HMG CoA還元酵素阻害剤、例えば、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ロスバスタチン、ベルバスタチン、若しくはダルバスタチン、又は医薬として許容されるその塩と組み合わせて投与される。

【0178】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、コレステロール吸収阻害剤、例えば、エゼチミブ又は医薬として許容されるその塩と組み合わせて投与される。

【0179】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、PPAR アゴニスト、例えば、フィブラート、例えば、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブリド、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ロニフィブラート、及びシンフィブラート(simfibrate)、又は医薬として許容されるその塩と組み合わせて投与される。

【0180】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、PPAR アゴニスト、例えば、チアゾリジンジオン、例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、及びロベグリタゾン、又は医薬として許容されるその塩と組み合わせて投与される。

【0181】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、二重PPAR / アゴニスト、例えば、グリタザル、例えば、サログリタザル、アレグリタザル、ムラグリタザル、若しくはテサグリタザル、又は医薬として許容されるその塩と組み合わせて投与される。

【0182】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、二重PPAR / アゴニスト、例えばエラフィブラノルと組み合わせて投与される。

【0183】

更に別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、汎PPARアゴニスト(すなわち、すべてのサブタイプ: 、 、及び にわたって活性を有するPPARアゴニスト)、例えばIVA337と組み合わせて投与される。

【0184】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ファルネソイドX受容体(FXR)モジュレータ、例えば、FXRアゴニスト、例えば、カフェストール、ケノデオキシコール酸、6 -エチル-ケノデオキシコール酸(オベチコール酸;INT-747)、フェキサミン、トロピフェキソール、シロフェキソール(cilofexor)、及びMET409と組み合わせて投与される。

【0185】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、TGR5受容体モジュレータ、例えば、TGR5アゴニスト、例えば、6 -エチル-23(S)-メチルコール酸(INT-777)と組み合わせて投与される。

【0186】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、二重FXR/TGR5アゴニスト、例えばINT-767と組み合わせて投与される。

【0187】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ウルソデオキシ

10

20

30

40

50

コール酸(UDCA)と組み合わせて投与される。更に別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ノルウルソデオキシコール酸(ノルUDCA)と組み合わせて投与される。

【0188】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、FGF19モジュレーター、例えばNGM282と組み合わせて投与される。

【0189】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、FGF21アゴニスト、例えばBMS-986036と組み合わせて投与される。

【0190】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、インテグリン阻害剤、例えば、PLN-74809及びPLN-1474と組み合わせて投与される。

【0191】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、CCR2/CCR5阻害剤、例えばセニクリピロックと組み合わせて投与される。

【0192】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、カスパーゼプロテアーゼ阻害剤、例えばエムリカサンと組み合わせて投与される。

【0193】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ガレクチン-3阻害剤、例えばGR-MD-02と組み合わせて投与される。

【0194】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ステアロイルCoA不飽和酵素(SCD)阻害剤、例えばアラムコール(アラキシルアミドコラン酸)と組み合わせて投与される。

【0195】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、アポトーシスシグナル調節キナーゼ1(ASK1)阻害剤、例えばセロンセルチブと組み合わせて投与される。

【0196】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、LOXL2阻害剤、例えばシムツズマブと組み合わせて投与される。

【0197】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ACC阻害剤、例えばGS-0976と組み合わせて投与される。

【0198】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、甲状腺ホルモン受容体 アゴニスト、例えばMGL3196と組み合わせて投与される。

【0199】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、GLP-1アゴニスト、例えばリラグルチドと組み合わせて投与される。

【0200】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、グルカゴン様ペプチド及びグルカゴン受容体の二重アゴニスト、例えばSAR425899と組み合わせて投与される。

【0201】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ミトコンドリアピルビン酸輸送体阻害剤、例えばMSDC-0602Kと組み合わせて投与される。

【0202】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、抗酸化剤、例えばビタミンEと組み合わせて投与される。

10

20

30

40

50

【0203】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、SGLT1阻害剤、SGLT2阻害剤、又はSGLT1及びSGLT2の二重阻害剤と組み合わせて投与される。そのような化合物の例は、ダパグリフロジン、ソタグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン、LIK066、及びSGL5213である。

【0204】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ2(DGAT2)阻害剤、例えば、DGAT2RX及びPF-06865571と組み合わせて投与される。

【0205】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、脂肪酸合成酵素(FASN)阻害剤、例えばTVB-2640と組み合わせて投与される。

【0206】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、AMP活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)活性化剤、例えばPXL-770と組み合わせて投与される。

【0207】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、糖質コルチコイド受容体アンタゴニスト(GR)、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト(MR)、又は二重GR/MRアンタゴニストと組み合わせて投与される。そのような化合物の例は、MT-3995及びCORT-118335である。

【0208】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、カンナビノイド受容体1(CB1)アンタゴニスト、例えばIM102と組み合わせて投与される。

【0209】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、クロトー (KL B)及び線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)活性化剤、例えばMK-3655(以前はNGM-313として公知である)と組み合わせて投与される。

【0210】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ケモカイン(c-cモチーフ)リガンド24(CCL24)阻害剤、例えばCM101と組み合わせて投与される。

【0211】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、A3アンタゴニスト、例えばPBF-1650と組み合わせて投与される。

【0212】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、P2x7受容体アンタゴニスト、例えばSGM 1019と組み合わせて投与される。

【0213】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、P2Y13受容体アンタゴニスト、例えばCER-209と組み合わせて投与される。

【0214】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、硫酸化オキシステロール、例えばDur-928と組み合わせて投与される。

【0215】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ロイコトリエンD4(LTD4)受容体アンタゴニスト、例えばMN-001と組み合わせて投与される。

【0216】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、1型ナチュラルキラーT細胞(NKT1)阻害剤、例えばGRI-0621と組み合わせて投与される。

【0217】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、抗リポ多糖(LPS

10

20

30

40

50

)化合物、例えばIMM-124Eと組み合わせて投与される。

【0218】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、VAP1阻害剤、例えばBI1467335と組み合わせて投与される。

【0219】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、A3アデノシン受容体アゴニスト、例えばCF-102と組み合わせて投与される。

【0220】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、SIRT-1活性化剤、例えばNS-20と組み合わせて投与される。

10

【0221】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ニコチン酸受容体1アゴニスト、例えばARI-3037MOと組み合わせて投与される。

【0222】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、TLR4アンタゴニスト、例えばJKB-121と組み合わせて投与される。

【0223】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ケトヘキソキナーゼ阻害剤、例えばPF-06835919と組み合わせて投与される。

【0224】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、アディポネクチン受容体アゴニスト、例えばADP-335と組み合わせて投与される。

20

【0225】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、オートタキシン阻害剤、例えば、PAT-505及びPF8380と組み合わせて投与される。

【0226】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ケモカイン(c-cモチーフ)受容体3(CCR3)アンタゴニスト、例えばベルチリムマブと組み合わせて投与される。

【0227】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、塩素イオンチャネル刺激剤、例えば、コピプロストン及びルビプロストンと組み合わせて投与される。

30

【0228】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、熱ショックタンパク質47(HSP47)阻害剤、例えばND-L02-s0201と組み合わせて投与される。

【0229】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ステロール制御領域結合タンパク質(SREBP)転写因子阻害剤、例えば、CAT-2003及びMDV-4463と組み合わせて投与される。

【0230】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、ビッグアニジン、例えばメトホルミンと組み合わせて投与される。

40

【0231】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、インスリンと組み合わせて投与される。

【0232】

別の実施形態では、式(1)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤及び/又はグルコース-6-ホスファターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0233】

50

別の実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、スルホニル尿素、例えば、グリピジド、グリベンクラミド、及びグリメピリドと組み合わせて投与される。

【0234】

別の実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、メグリチニド、例えば、レパグリニド、ナテグリニド、及びオルミグリチニド(ormigliitinide)と組み合わせて投与される。

【0235】

別の実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、グルコシダーゼ阻害剤、例えば、アカルボース又はミグリトールと組み合わせて投与される。

【0236】

別の実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、スクアレン合成酵素阻害剤、例えばTAK-475と組み合わせて投与される。

【0237】

別の実施形態では、式(I)の化合物又は医薬として許容されるその塩は、PTPB1阻害剤、例えば、トロズスクエミン、エルチプロタフィブ、JTT-551、及びクララミン(claramine)と組み合わせて投与される。

【0238】

化合物の調製

本発明の化合物は、遊離酸又は医薬として許容されるその塩として、以下に記載するプロセスによって調製することができる。そのようなプロセスの以下の説明全般にわたって、適切ならば、有機合成の当業者によって容易に理解される方式で、適切な保護基が付加され、その後様々な反応物及び中間体から除去されることになることが理解される。そのような保護基を使用するための従来の手順、及び適切な保護基の例は、例えば、P.G.M Wutz及びT.W. GreeneによるGreene's Protective Groups in Organic Synthesis、第4版、John Wiley & Sons、Hoboken、2006に記載されている。

【0239】

一般的方法

使用したすべての溶媒は、分析グレードのものであった。市販の無水溶媒を慣例的に反応に使用した。出発物質は、商業的供給元から入手可能であったか、又は文献の手順に従って調製した。室温は、20~25 を指す。溶媒混合物の組成は、体積百分率又は体積比として示す。

【0240】

LCMS:

機器名:Agilent社1290 infinity II。

方法A:移動相:A:水中0.1% HCOOH:ACN(95:5)、B:ACN;流量:1.5mL/分;カラム:ZORBA X XDB C-18(50×4.6mm) 3.5 μ M。

方法B:移動相:A:水中10mM NH₄HCO₃、B:ACN;流量:1.2mL/分;カラム:XBridge C8(50×4.6mm)、3.5 μ M。

方法C:移動相:A:水中0.1% HCOOH:ACN(95:5)、B:ACN;流量:1.5mL/分;カラム:ATLANTIS dC18(50×4.6mm)、5 μ M。

方法D:移動相:A:水中10mM NH₄OAc、B:ACN;流量:1.2mL/分;カラム:Zorbax Extend C18(50×4.6mm) 5 μ M。

方法E:移動相:A:水中0.1% TFA:ACN(95:5)、B:ACN中0.1% TFA;流量:1.5mL/分;カラム:XBridge C8(50×4.6mm)、3.5 μ M。

方法F:移動相:A:水中0.1% TFA、B:ACN中0.1% TFA;流量:0.8mL/分;カラム:ZORBAX ECLIPSE PLUS C18(50×2.1mm)、1.8 μ M。

方法G:移動相:A:水中0.1% TFA、B:ACN中0.1% TFA;流量:0.8mL/分;カラム:Acquity UPLC BEH C18(2.1×50mm)、1.7 μ m。

方法H:移動相:A:10mM NH₄OAc、B:100% ACN;流量:0.8mL/分;カラム:Acquity UPLC BEH C18(2.1×50)mm;1.7 μ m。

10

20

30

40

50

方法I:移動相:A:水中0.1% HCOOH:ACN(95:5)、B:ACN;流量:0.8mL/分;カラム:ZORBAX ECLIPSE PLUS C18(2.1×50)mm、1.8µm。

方法J:移動相:A:水中0.1% TFA、B:ACN;流量:1.0mL/分;カラム:Zorbax Extend C18(50×4.6mm)、5µm。

【0241】

UPLC:

機器名:waters社Acquity I Class

方法A:移動相:A:水中0.1% HCOOH、B:ACN中0.1% HCOOH;流量:0.8mL/分;カラム:Acquity UPLC HSS T3(2.1×50)mm;1.8µm。

【0242】

HPLC:

機器名:Agilent社1260 Infinity IIシリーズ機器(以下のようにして、UV検出(マックスプロット)での%を使用する)。

方法A:移動相:A:水中10mM NH₄HCO₃、B:ACN;流量:1.0mL/分;カラム:XBridge C8(50×4.6mm、3.5µm)。

方法B:移動相:A:水中0.1% TFA、B:ACN中0.1% TFA;流量:2.0mL/分;カラム:XBridge C8(50×4.6mm、3.5µm)。

方法C:移動相:A:ミリQ水中10mM NH₄OAc、B:ACN;流量:1.0ml/分;カラム:Phenomenex社Gemini C18(150×4.6mm、3.0µm)。

方法D:移動相:A:水中0.1% TFA、B:ACN;流量:1.0mL/分;カラム:ATLANTIS dC18(250×4.6mm、5.0µm)。

方法E:移動相:A:水中0.1% TFA、B:ACN、流量:2.0mL/分;カラム:X-Bridge C8(50×4.6mm、3.5µm)。

【0243】

キラルSFC:

機器名:PIC SFC 10(分析用)

CO₂と共溶媒との比率は60:40~80:20の間の範囲内

方法A:移動相:IPA中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:YMC社Amylose-SA(250×4.6mm、5µm)。

方法B:移動相:IPA中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:Chiralpak AD-H(250×4.6mm、5µm)。

方法C:移動相:メタノール中20mMアンモニア;流量:3mL/分;カラム:YMC社Cellulose-SC(250×4.6mm、5µm)。

方法D:移動相:メタノール;流量:3mL/分;カラム:Lux A1(250×4.6mm、5µm)。

方法E:移動相:メタノール中0.5%イソプロピルアミン;流量:5mL/分;カラム:Lux C4。

方法F:移動相:メタノール中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:YMC社Cellulose-SC。

方法G:移動相:メタノール中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:Lux A1。

方法H:移動相:IPA中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:Lux A1(250×4.6mm、5µm)。

方法I:移動相:メタノール中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:Chiral CCS(250×4.6mm、5µm)。

方法J:移動相:IPA中0.5%イソプロピルアミン;流量:5mL/分;カラム:YMC社Cellulose-SC AD-H(250×4.6mm、5µm)。

方法K:移動相:メタノール中0.5%イソプロピルアミン;流量:4mL/分;カラム:(R,R)-WheIk-01(250×4.6mm、5µm)。

方法L:移動相:IPA中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:Chiralcel OX-H(250×4.6mm、5µm)。

方法M:移動相:IPA中0.5%イソプロピルアミン;流量:5mL/分;カラム:YMC社Cellulose-SC(250×4.6mm、5µm)。

10

20

30

40

50

方法N:移動相:メタノール、流量:5mL/分;カラム:Chiralcel OX-H(250×4.6mm、5μm)。

方法O:移動相:IPA中0.1%イソプロピルアミン:メタノール(1:1)、流量:3mL/分;カラム:Chiralpak AS-H(250×4.6mm、5μm)。

方法P:移動相:メタノール中0.5%イソプロピルアミン、流量:3mL/分;カラム:Chiralpak AS-H(250×4.6mm、5μm)。

方法Q:移動相:IPA、流量:3mL/分;カラム:Lux A1(250×4.6mm、5μm)。

方法R:移動相:IPA中0.1%イソプロピルアミン:メタノール(1:1)、流量:3mL/分;カラム:Lux A1(250×4.6mm、5μm)。

方法S:移動相:メタノール中0.5%イソプロピルアミン、流量:3mL/分;カラム:Chiralpak OX-H(250×4.6mm、5μm)。

方法T:移動相:IPA中0.5%イソプロピルアミン、流量:4mL/分;カラム:YMC社Cellulose-SB(250×4.6mm、5μm)。

【0244】

分取HPLC:

機器名:Agilent社1290 Infinity II

方法A:移動相:A:水中0.1% TFA;移動相:B:ACN中0.1% TFA;流量:2.0mL/分;カラム:X-Bridge C8 (50×4.6mm、3.5μm)。

方法B:移動相:A:水中10mM NH₄OAc;B:ACN;流量:35mL/分;カラム:X select C18(30×150mm、5μm)。

方法C:移動相:A:水中10mM NH₄HCO₃;B:ACN;流量:1.0mL/分;カラム:XBridge C8(50×4.6mm、3.5μm)。

方法D:移動相:A:水中0.1% HCOOH;B:ACN;流量:1.0mL/分;カラム:X-select C18(30×150mm、5μm)。

【0245】

キラル分取SFC:

機器名:PIC SFC 100及びPSC SFC 400

CO₂と共溶媒との比率は60:40～80:20の間の範囲内

方法A:移動相:IPA中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:YMC社Amylose-SA(250×30mm、5μm)。

方法B:移動相:IPA中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:Chiralpak AD-H(250×30mm、5μm)。

方法C:移動相:メタノール中20mMアンモニア;流量:3mL/分;カラム:YMC社Cellulose-SC(250×30mm、5μm)。

方法D:移動相:メタノール;流量:3mL/分;カラム:Chiral CCS(250×30mm、5μm)。

方法E:移動相:メタノール;流量:3mL/分;カラム:Lux A1(250×30mm、5μm)。

方法F:移動相:IPA中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:Lux A1(250×30mm、5μm)。

方法G:移動相:メタノール中0.5%イソプロピルアミン;流量:3mL/分;カラム:Chiral CCS(250×30mm、5μm)。

方法H:移動相:メタノール中0.5%イソプロピルアミン;流量:5mL/分;カラム:Chiralcel OX-H(250×30mm、5μm)。

【0246】

略語

ACN アセトニトリル

BOC tert-ブトキシカルボニル

DABCO 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン

DCM ジクロロメタン

DMA ジメチルアセトアミド

DMF ジメチルホルムアミド

10

20

30

40

50

IPA イソプロピルアルコール
 LCMS 液体クロマトグラフィー質量分析
 HPLC 高速液体クロマトグラフィー
 PE 石油エーテル
 SFC 超臨界流体クロマトグラフィー
 TFA トリフルオロ酢酸
 THF テトラヒドロフラン
 TLC 薄層クロマトグラフィー
 UPLC 超高速液体クロマトグラフィー

【0247】

10

これから以下の実施例によって本発明を説明していくが、これらは、いかなる点においても本発明を限定するものではない。すべての引用文献及び参考文献は、参照により組み込まれている。

【実施例】

【0248】

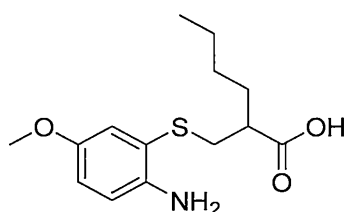
中間体1

2-(((2-アミノ-5-メトキシフェニル)チオ)メチル)ヘキサン酸

【0249】

【化8】

20



【0250】

水(300mL)中の6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(15.0g、0.08mol)の攪拌溶液に、KOH(74.7g、1.33mol)を添加し、反応混合物を120 で16時間攪拌した。反応(LCMSによりモニターした)の完了後、反応混合物を室温に冷却した。次いで、THF(100mL)中の2-(プロモメチル)ヘキサン酸(20.0g、0.095mol)の溶液を滴下添加し、反応混合物を室温で48時間攪拌した。出発物質の消費(LCMSによりモニターした)後、反応混合物を濃縮してTHFを除去した。次いで、反応混合物を0 に冷却し、濃HClで酸性化した(pH約2)。水性層をDCM(2×200mL)で抽出し、合わせた有機層を水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空下で濃縮した。得られた粗物質を更に精製することなくそのまま次の工程に送った。収量:19.8g(粗製、褐色ガム状物)。

30

LCMS:(方法A)284.2(M⁺⁺H)、Rt.1.89分、86.69%(最大)。

40

【0251】

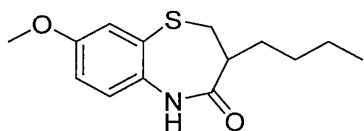
中間体2

3-ブチル-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン

【0252】

50

【化9】



【0253】

10

0 のEtOAc(200mL)中の2-(((2-アミノ-5-メトキシフェニル)チオ)メチル)ヘキサン酸(中間体1;19.8g、0.069mol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(19.5mL、0.139mol)及び1-プロパンホスホン酸無水物溶液(EtOAc中50%;31.1g、0.09mol)を滴下添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(LCMSによりモニターした)の完了後、反応混合物を水(100mL)でクエンチし、水性層をEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:64%(12.0g、褐色液体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.971-6.94 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.23-1.11 (m, 6H), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 266.2 (M⁺+H), Rt. 2.31分, 98.96% (最大)。

20

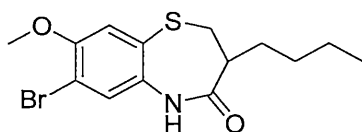
【0254】

中間体3

7-ブromo-3-ブチル-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン

【0255】

【化10】



30

【0256】

0 のACN(50mL)及びDCM(50mL)中の3-ブチル-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン(中間体2;10g、0.03mol)の攪拌溶液に、N-プロモスクシンイミド(8.04g、0.045mol)を添加し、得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(UPLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。得られた粗製物を水(100mL)でクエンチし、水性層をEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:10%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:70%(9.16g、褐色ガム状固体)。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.63 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.49-2.49 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.25-1.07 (m, 5H), 0.80 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 344.1 (M⁺), Rt. 2.53分, 97.48% (最大)。

【0257】

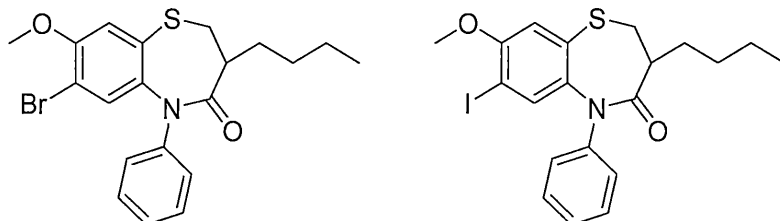
中間体4

50

7-ブロモ-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン及び3-ブチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン

【0258】

【化11】



10

【0259】

ヨードベンゼン(55mL)中の7-ブロモ-3-ブチル-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン(中間体3;5.5g、0.015mol)の攪拌溶液に、ヨウ化銅(I)(0.304g、0.001mol)及び K_2CO_3 (4.41g、0.031mol)を添加し、溶液を脱気のために窒素で20分間バージした。次いで、トリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン(1.0g、0.003mol)を窒素雰囲気下で添加し、得られた反応混合物を135℃で16時間加熱した。反応(UPLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、セライトパッドをEtOAc(100mL)で洗浄した。濾液を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:6%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物の混合物を得た。収率:66%(4.43g、褐色ガム状物;全体の収率)。

20

LCMS:(方法A)7-ブロモ化合物について420.0(M^+)、Rt.3.09分、49.30%(最大)及び7-ヨード化合物について468.0(M^+H)、Rt.3.15分、47.54%(最大)。

【0260】

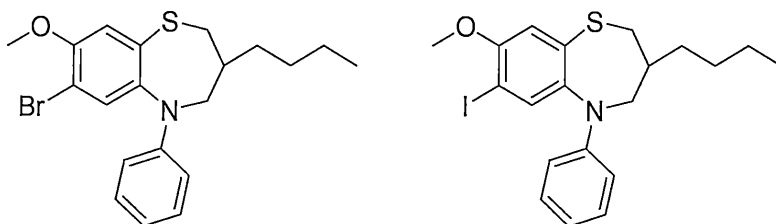
中間体5

7-ブロモ-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン及び3-ブチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン

30

【0261】

【化12】



40

【0262】

0 のTHF(70mL)中の7-ブロモ-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン及び3-ブチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オンの混合物(中間体4;7.0g、0.016mol)の攪拌溶液に、ボランジメチルスルフィド(THF中2M;25mL、0.049mol)を滴下添加し、反応混合物

50

を65 で16時間還流させた。反応(UPLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を0 に冷却し、メタノール(15mL)でクエンチし、65 で2時間加熱した。次いで、得られた反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。得られた残留物を水(100mL)で希釈し、水性層をDCM(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質を更に精製することなくそのまま次の工程に送った。収量:7.2g(粗製、白色ガム状物)。LCMS:(方法A)7-プロモ化合物について406.1(M⁺)、Rt.2.47分、57.90%(最大)、7-ヨード化合物について454.1(M⁺+H)、Rt.2.66分、40.08%(最大)。

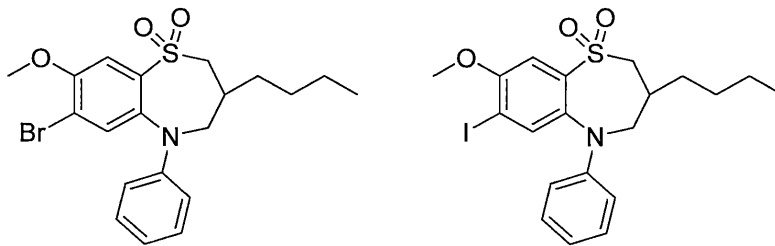
【0263】

中間体6

7-プロモ-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキsid及び3-ブチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキsid

【0264】

【化13】



【0265】

THF(50mL)及び水(22mL)中の7-プロモ-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン及び3-ブチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピンの混合物(中間体5;7.2g、0.02mol)の攪拌溶液に、オキソン(54.45g、0.177mol)を0 で添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(UPLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をブフナー漏斗に通して濾別し、濾液をEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:7%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物の混合物を得た。収率:90%(7.0g、オフホワイトのガム状物、全体の収率)。

LCMS:(方法E)7-プロモ化合物について438.0(M⁺)及び7-ヨード化合物について486.0(M⁺+H)、Rt.2.75分、92.14%(最大)。

【0266】

中間体7

3-ブチル-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラ-1,5-ヒドロベンゾチアゼピン1,1-ジオキsid

【0267】

10

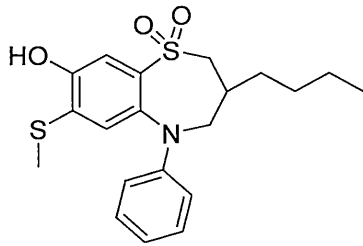
20

30

40

50

【化14】



10

【0268】

DMF(30mL)中の7-ブromo-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド及び3-ブチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシドの混合物(中間体6;3.0g、0.006 mol)の攪拌溶液に、ナトリウムチオメトキシド(2.39g、0.034mol)を室温で添加し、次いで反応混合物を65 で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を室温に冷却し、水(100mL)でクエンチした。水性層をEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:18%EtOAc/PE; シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:93%(2.5g、オフホワイトの固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.75 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2 H), 6.99 (s, 1H), 6.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.00-2.22 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 6H), 0.91 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 392.2 (M⁺+H), Rt. 2.62分, 96.86% (最大)。

【0269】

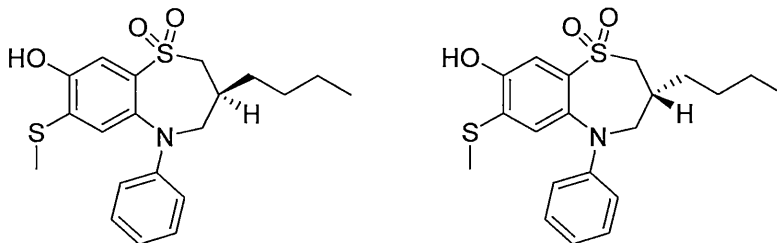
中間体8

(S)-3-ブチル-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド及び(R)-3-ブチル-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド

30

【0270】

【化15】



40

【0271】

ラセミ3-ブチル-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体7;500mg、1.27mmol)の2つのエナンチオマーを、キラル分取SFC(機器:Pic SFC 100);移動相:CO₂:メタノール;流量:4mL/分;カラム:YMC社Amylose-C;波長:280nm;サイクル時間:5分;背圧:100barにより分離した。物質を真空下、40 で濃縮した。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナ

50

ンチオマー-2に対応した。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー-1:収率:45%(500mg、薄褐色固体)。LCMS:(方法E)392.1(M⁺+H)、Rt. 3.048分、97.00%(最大)。SFC:(方法F)Rt.1.77分、96.55%(最大)。

エナンチオマー-2:収率:45%(500mg、薄褐色固体)。LCMS:(方法E)392.1(M⁺+H)、Rt. 2.907分、90.95%(最大)。SFC:(方法F)Rt.3.65分、96.89%(最大)。

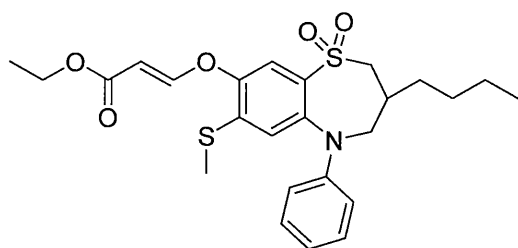
【0272】

中間体9

エチル(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

【0273】

【化16】



10

20

【0274】

THF(5mL)中の3-ブチル-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体7、0.2g、0.51mmol)の攪拌溶液に、DABCO(0.06g、0.05mmol)及びプロピオン酸エチル(0.075g、0.76mmol)を0 で添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、水性層をEtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:8~9%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た:収率:90%(0.23g、無色ガム状物)。

30

LCMS:(方法E)490.2(M⁺+H)、Rt.2.75分、90.08%(最大)。

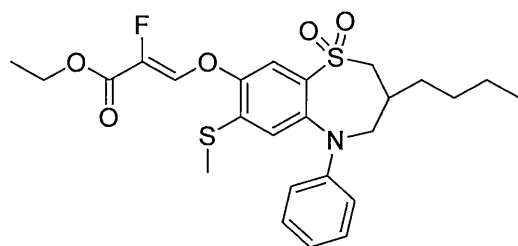
【0275】

中間体10

エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

【0276】

【化17】



40

【0277】

0 のDMF(5mL)中の3-ブチル-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体7;300mg、0.76mmol)の攪拌

50

溶液に、60%NaH(99mg、2.49mmol)を少量ずつ添加し、反応混合物を15分間攪拌した。次いで、エチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエート(374mg、1.72mmol)を添加し、反応混合物を60℃で16時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応塊を0℃に冷却し、希HCl(1.5N、pH約4)でクエンチし、水(15mL)で希釈した。水性層をEtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮して、粗表題化合物を得、これを更に精製することなくそのまま次の工程に送った。収量:0.17g(粗製、褐色ガム状固体)。

LCMS:(方法A)508.1(M⁺+H)、Rt.2.95分、39.38%(最大)。

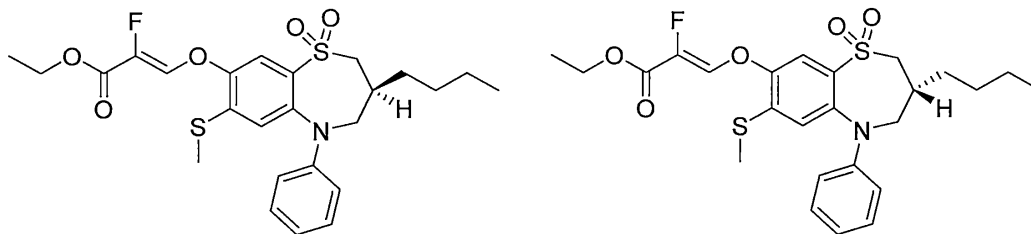
【0278】

中間体11

エチル(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート及びエチル(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

【0279】

【化18】



【0280】

0 の DMF(8mL)中の3-ブチル-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシドのエナンチオマー1(中間体8;500mg、1.27mmol)の攪拌溶液に、60%NaH(166mg、4.1mmol)を少量ずつ添加し、反応混合物を15分間攪拌した。次いで、エチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエート(0.41mL、3.19mmol)を添加し、反応混合物を70℃で3時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を0℃に冷却し、1.5N HCl(pH約4)でクエンチし、水(15mL)で希釈した。水性層をEtOAc(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:7~15%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。

500mgの中間体8のエナンチオマー2から出発し、同じ手順に従って、表題化合物のエナンチオマー2を得た。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー1:収量:650mg(粗製、白色固体)。LCMS:(方法A)508.2(M⁺+H)、Rt.2.96分、92.04%(最大)。

エナンチオマー2:収率:92%(600mg、白色固体)。LCMS:(方法E)508.2(M⁺+H)、Rt.3.42分、96.34%(最大)。

【0281】

中間体12

2-(((2-アミノ-5-メトキシフェニル)チオ)メチル)ブタン酸

【0282】

10

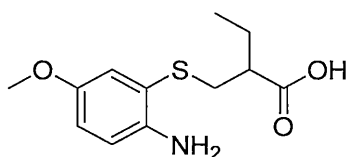
20

30

40

50

【化19】



10

【0283】

水(260mL)中の6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(13g、0.072mol)の溶液に、KOH(64.7g、1.15mol)を添加し、反応混合物を120 で48時間加熱した。次いで、反応混合物を10 に冷却した。THF(60mL)中の2-(プロモメチル)ブタン酸(10.4g、0.06mol)の溶液を滴下添加し、反応混合物を70 で16時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をクエンチし、次いで濃HClを使用して酸性化し、水性層をDCM(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を氷冷水(150mL)及びブライン(150mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を濾別し、得られた溶液を真空下で濃縮して、表題化合物を得た。収量:14.5g(粗製、褐色液体)。

LCMS:(方法E)256.2(M⁺+H)、Rt.1.50分、50.35%(最大)。

20

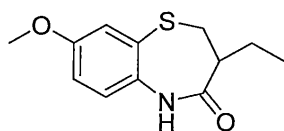
【0284】

中間体13

3-エチル-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン

【0285】

【化20】



30

【0286】

EtOAc(150mL)中の2-(((2-アミノ-5-メトキシフェニル)チオ)メチル)ブタン酸(中間体12;14.9g、0.06mol)の溶液に、トリエチルアミン(16.3mL、0.12mol)を添加し、溶液を0 に冷却した。次いで、1-プロパンホスホン酸無水物溶液(EtOAc中50%;26g、0.08mol)を滴下添加し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(50mL)でクエンチし、EtOAc(100mL)で希釈した。有機部分を氷冷水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:18% EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:44%(6.2g、黄色固体)。

40

LCMS:(方法A)238.1(M⁺+H)、Rt.1.96分、87.42%(最大)。

【0287】

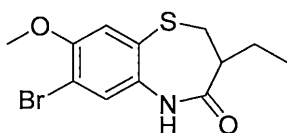
中間体14

7-プロモ-3-エチル-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン

【0288】

50

【化21】



【0289】

10

0 のDCM(30mL)及びACN(30mL)中の3-エチル-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン(中間体13;6.2g、0.03mol)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(5.58g、0.03mol)を少量ずつ添加し、反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をEtOAc(100mL)に溶解した。有機層を氷冷水(70mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾別し、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:10%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:34%(2.8g、淡褐色固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.66 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 1H), 0.78-0.73 (m, 3H). LCMS: (方法E) 315.9 (M⁺), Rt. 2.44分, 50.63% (最大)。

20

【0290】

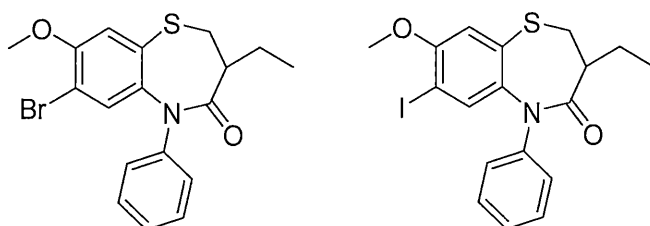
中間体15:

7-プロモ-3-エチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン及び3-エチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン

【0291】

【化22】

30



【0292】

40

ヨードベンゼン(16mL)中の7-プロモ-3-エチル-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン(中間体14;1.6g、5.05mmol)の脱気溶液に、K₂CO₃(1.4g、10.2mmol)、トリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン(0.32g、1.01mmol)及びCuI(0.1g、0.5mmol)を添加し、反応混合物を135 °Cで16時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をEtOAc(50mL)で希釈した。有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾別し、真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:10%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:54%(1.9g、褐色ガム状固体)。

LCMS:(方法A)7-プロモ置換化合物について394.0(M⁺⁺²)、Rt.2.82分、34.92%(最大)

50

)及び7-ヨード置換化合物について439.9(M⁺+H)、Rt.2.88分、31.38%(最大)。

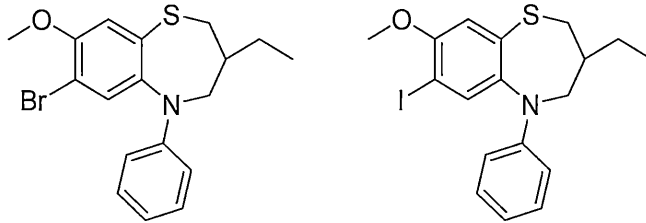
【0293】

中間体16

7-ブromo-3-エチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン及び3-エチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン

【0294】

【化23】



10

【0295】

0 のTHF(20mL)中の7-ブromo-3-エチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン及び3-エチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オンの混合物(中間体15;1.9g、4.84mmol)の溶液に、ボランジメチルスルフィド(THF中2M溶液、7.2mL、14.5mmol)を添加し、反応混合物を75 で16時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を0 に冷却した。次いで、メタノール(10mL)を滴下添加し、混合物を60 で2時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。得られた残留物を水(30mL)とEtOAc(30mL)との間で分配し、水性層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾別し、真空下で濃縮して、表題化合物を得た。収量:2.5g(粗製、褐色ガム状物)。

20

LCMS:(方法A)7-ブromo置換化合物について378.1(M⁺)、Rt.3.50分、14.77%(最大)及び7-ヨード置換化合物について426.1(M⁺+H)、Rt.3.62分、11.01%(最大)。

30

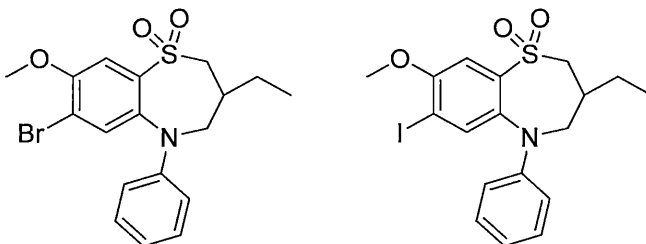
【0296】

中間体17

7-ブromo-3-エチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキソド及び3-エチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキソド

【0297】

【化24】



40

【0298】

THF及び水の混合物(8:2、25mL)中の7-ブromo-3-エチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,

50

4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン及び3-エチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピンの混合物(中間体16;2.5g、6.60mmol)の溶液に、オキソン(20.3g、66.0mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を氷冷水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:13%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:55%(1.5g、褐色ガム状物)。

LCMS:(方法A)7-プロモ置換化合物について410.0(M⁺)、Rt.2.76分、43.90%(最大)及び7-ヨード置換化合物について457.9(M⁺+H)、Rt.2.81分、38.27%(最大)。

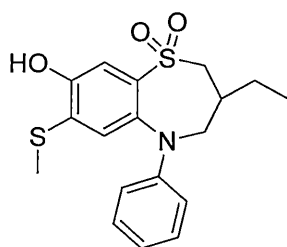
【0299】

中間体18

3-エチル-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド

【0300】

【化25】



【0301】

DMF(15mL)中の7-プロモ-3-エチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド及び3-エチル-7-ヨード-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシドの混合物(中間体17;1.5g、3.6mmol)の溶液に、ナトリウムチオメトキシド(1.3g、18.2mmol)を添加し、反応混合物を80℃で12時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(30mL)でクエンチし、水性層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:68%(0.9g、オフホワイトの固体)。

LCMS:(方法E)364.0(M⁺+H)、Rt.2.67分、78.14%(最大)。

【0302】

中間体19

エチル-(Z)-3-((3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

【0303】

10

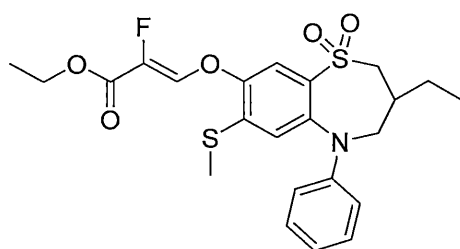
20

30

40

50

【化26】



10

【0304】

0 のDMA(6mL)中の3-エチル-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体18;0.3g、0.82mmol)の攪拌溶液に、60%NaH(0.107g、2.68mmol)を少量ずつ添加し、反応混合物を0 で30分間攪拌した。次いで、DMA(1mL)中のエチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエート(0.26mL、2.06mmol)の溶液を添加し、反応混合物を65 で3時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を0 に冷却し、希HCl(1.5N、pH約4)でクエンチし、水(10mL)で希釈した。水性層をEtOAc(2×15mL)で抽出した。次いで、合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:16%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:33%(0.13g、白色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.78-7.73 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.23 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 3H). LCMS: (方法E) 480.0 (M⁺+H), Rt. 2.98分, 94.13% (最大).

20

【0305】

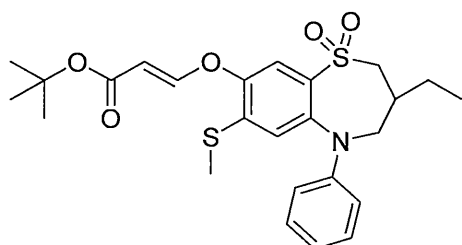
中間体20

tert-ブチル(E)-3-((3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

30

【0306】

【化27】



40

【0307】

THF(5mL)中の3-エチル-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体18、300mg、0.82mmol)の攪拌溶液に、DABCO(0.01g、0.08mmol)及びプロピオン酸tert-ブチル(0.16g、1.23mmol)を室温で添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、水性層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた

50

粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:12%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:89%(0.36g、白色固体)。

LCMS:(方法E)433.9($M^+ - tBu + H$)、Rt.3.17分、89.46%(最大)。

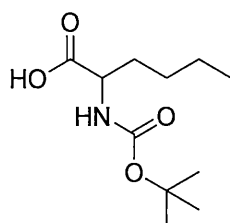
【0308】

中間体21

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸

【0309】

【化28】



10

【0310】

水(250mL)及びTHF(250mL)中の2-アミノヘキサン酸(25g、0.19mol)の溶液に、NaHCO₃(48g、0.57mol)及びBoc無水物(52.2mL、0.23mol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を冷却し、クエンチし、1.5N HClを使用して酸性化した。反応混合物をEtOAc(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を氷冷水(150mL)及びブライン(150mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物を得た。収量:45.5g(粗製、白色固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 5.10-4.98 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 10H), 1.45-1.31 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (方法E) 132.2 ($M^+ - Boc + H$), Rt. 2.36分, 99.98% (最大)。

【0311】

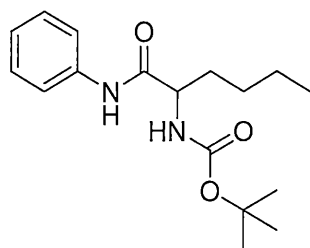
中間体22

tert-ブチル(1-オキソ-1-(フェニルアミノ)ヘキサン-2-イル)カルバメート

30

【0312】

【化29】



40

【0313】

DMF(150mL)中の2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸(中間体21;45.5g、0.196mol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(54.83mL、0.39mol)を添加し、反応混合物を0℃に冷却した。1-プロパンホスホン酸無水物溶液(EtOAc中50%;75.1g、0.23mol)及びアニリン(18g、0.196mol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(50mL)でクエンチし、EtOAc(200mL)で希釈した。水性層を氷冷水(200mL)及びブライン(200mL)で洗浄し、次いで無

50

水Na₂SO₄で乾燥させ、濾別した。有機部分を真空下で濃縮して、表題化合物を得た。収率:82%(49.7g、白色固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.93 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 13H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法E) 207.0 (M⁺-Boc+H), Rt. 2.69分, 91.20% (最大).

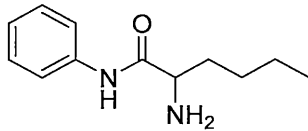
【0314】

中間体23

2-アミノ-N-フェニルヘキサンアミド

【0315】

【化30】



【0316】

0 の1,4-ジオキサン(500mL)中のtert-ブチル(1-オキソ-1-(フェニルアミノ)ヘキサン-2-イル)カルバメート(中間体22;49.7g、0.162mol)の溶液に、1,4-ジオキサン中HClの溶液(4M、199mL)を添加し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を飽和NaHCO₃溶液でクエンチした。水性層をEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を得た。収率:95%(32g、無色ガム状物)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.20-9.66 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 4.8, 2.4 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 3H). LCMS: (方法B) 207.2 (M⁺+H), Rt. 2.03分, 84.36% (最大).

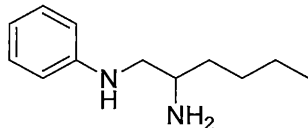
【0317】

中間体24

N1-フェニルヘキサン-1,2-ジアミン

【0318】

【化31】



【0319】

0 のTHF(320mL)中の2-アミノ-N-フェニルヘキサンアミド(中間体23;32g、0.15mol)の溶液に、ボランジメチルスルフィド(THF中2M溶液、117mL、0.23mol)を添加し、反応混合物を75 で16時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を0 に冷却し、メタノール(150mL)でクエンチし、次いで60 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。得られた残留物を水(50mL)とEtOAc(50m

10

20

30

40

50

L)との間で分配した。水性層をEtOAc(2×250mL)で抽出した。合わせた有機層を水(250 mL)及びブライン(250mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:10%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:93%(28 g、黄色油状物)。LCMS:(方法B)193.3(M⁺+H)、Rt.1.98分、76.9%(最大)。

【0320】

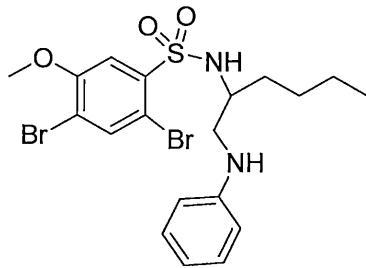
中間体25

2,4-ジブromo-5-メトキシ-N-(1-(フェニルアミノ)ヘキサン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0321】

【化32】

10



20

【0322】

0 のTHF(50mL)中の2,4-ジブromo-5-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(3.2g、8.79mmol)の溶液に、N1-フェニルヘキサン-1,2-ジアミン(中間体24;1.3g、6.76mmol)及びトリエチルアミン(2.8mL、20.3mmol)を添加し、反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をEtOAc(60mL)に溶解した。有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:18%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:97%(3.5g、褐色ガム状物)。LCMS:(方法E)521.0(M⁺+H)、Rt.3.14分、93.57%(最大)。

30

【0323】

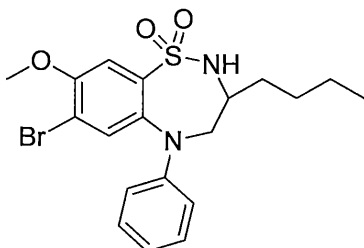
中間体26

7-ブromo-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジゼピン1,1-ジオキシド

【0324】

【化33】

40



【0325】

50

DMF(30mL)中の2,4-ジブromo-5-メトキシ-N-(1-(フェニルアミノ)ヘキサン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(中間体25;3.5g、6.72mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (1.73g、12.5mmol)及び銅粉末(0.42g、6.72mmol)を添加した。反応混合物を N_2 雰囲気下で5分間脱気し、次いで反応混合物を115℃で16時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(25mL)でクエンチし、水性層をEtOAc及びPEの1:1混合物(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:25%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:51%(1.5g、褐色ガム状物)。LCMS:(方法A)439.0(M^++H)、Rt.2.83分、82.06%(最大)。

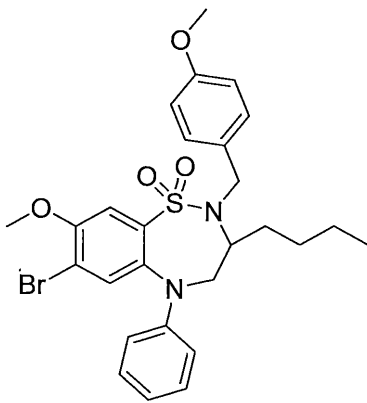
【0326】

中間体27

7-ブromo-3-ブチル-8-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキソド

【0327】

【化34】



【0328】

N-メチル-2-ピロリドン(15mL)中の7-ブromo-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキソド(中間体26;1.25g、2.84mmol)の溶液に、 Cs_2CO_3 (1.4g、4.27mmol)を添加し、反応混合物を室温で15分間撹拌した。次いで、p-メトキシベンジルブロミド(0.5mL、3.41mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(25mL)でクエンチし、沈殿した固体を濾別した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:30%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:90%(1.4g、白色固体)。

LCMS:(方法E)558.9(M^++H)、Rt.3.36分、90.75%(最大)。

【0329】

中間体28

3-ブチル-8-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキソド

【0330】

10

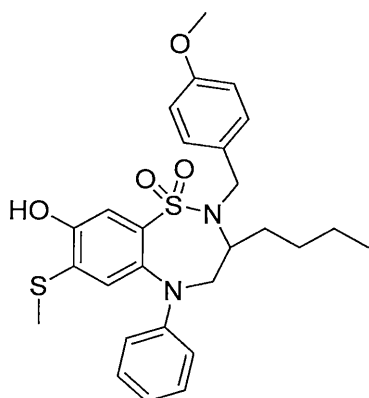
20

30

40

50

【化35】



10

【0331】

DMF(10mL)中の7-ブromo-3-ブチル-8-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体27;1.4g、2.57mmol)の攪拌溶液に、ナトリウムチオメトキシド(0.9g、12.8mmol)を添加し、反応混合物を60 で16時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をEtOAc(30mL)で希釈し、有機層を水(2×30mL)及びブライン(30mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:16%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:68%(0.9g、オフホワイトの固体)。LCMS:(方法E)513.0(M⁺+H)、Rt.3.12分、90.12%(最大)。

20

【0332】

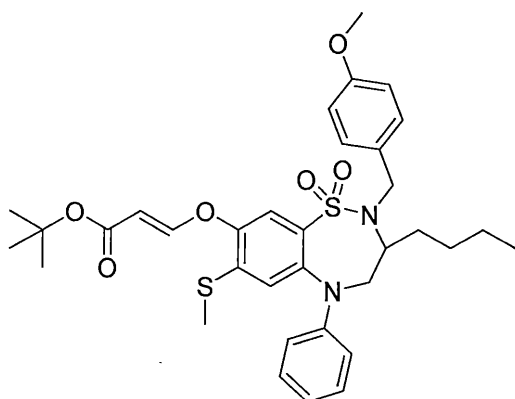
中間体29

tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

30

【0333】

【化36】



40

【0334】

0 のTHF(5mL)中の3-ブチル-8-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体28;0.2g、0.39mmol)の攪拌溶液に、DABCO(0.005g、0.04mmol)及びプロピオール酸ter

50

t-ブチル(0.08g、0.58mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(10mL)に注ぎ入れ、水性層をEtOAc(2×15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:8~10%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:80%(0.2g、白色ガム状物)。

LCMS:(方法E)583.0(M⁺-^tBu+H)、Rt.3.49分、86.23%(最大)

【0335】

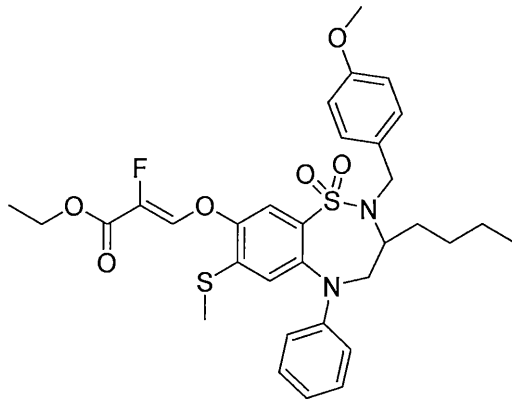
中間体30

エチル(Z)-3-((3-ブチル-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

10

【0336】

【化37】



20

【0337】

0 のDMA(5mL)中の3-ブチル-8-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体28;0.5g、0.97mmol)の攪拌溶液に、60%NaH(0.127g、3.16mmol)を少量ずつ添加し、反応混合物を0 で30分間攪拌した。次いで、DMA(2.5mL)中のエチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエート(0.47g、2.18mmol)の溶液を添加し、反応混合物を70 で3時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を0 に冷却し、次いで希HCl(1.5N、pH約4)でクエンチし、水(10mL)で希釈した。水性層をEtOAc(2×10mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15~20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:50%(0.3g、オフホワイトの固体)。LCMS:(方法E)629.2(M⁺+H)、Rt.3.37分、90.09%(最大)。

30

40

【0338】

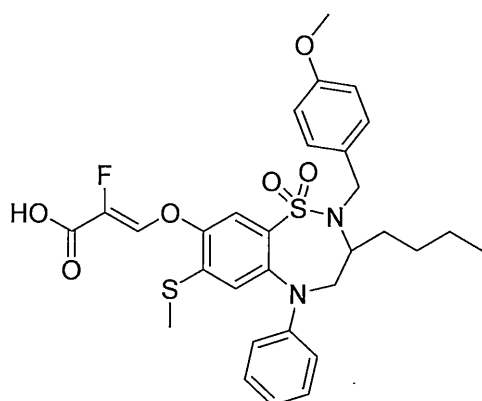
中間体31

(Z)-3-((3-ブチル-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【0339】

50

【化38】



10

【0340】

1,4-ジオキサン及び水の混合物(4:1、5mL)中のエチル(Z)-3-((3-ブチル-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体30;0.3g、0.48mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム(0.06g、1.43mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を希HCl(1.5N、pH約4)で酸性化し、氷冷水(10mL)で希釈した。水性層をEtOAc(2×15mL)で抽出し、合わせた有機層を水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:100%EtOAc;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:77%(0.22g、褐色固体)。LCMS:(方法E)600.8(M⁺+H)、Rt.3.10分、41.73%(最大)。

20

【0341】

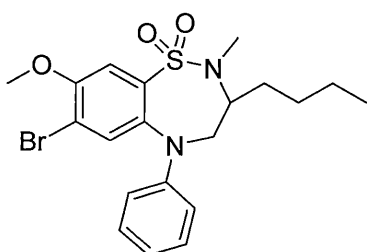
中間体32

7-ブromo-3-ブチル-8-メトキシ-2-メチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキソド

30

【0342】

【化39】



40

【0343】

N-メチル-2-ピロリドン(20mL)中の7-ブromo-3-ブチル-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキソド(中間体26;4.5g、10.24mmol)の攪拌溶液に、Cs₂CO₃(6.7g、20.5mmol)、次いでヨードメタン(3.2mL、51.2mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を水(25mL)でクエンチし、水性層をEtOAc及びPEの混合物(30%、2×75mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥さ

50

せ、真空下で濃縮した。得られた粗物質を更に精製することなくそのまま次の工程に送った。収量:4.5g(粗製、淡褐色固体)。

LCMS:(方法E)452.8(M⁺+H)、Rt.3.19分、95.26%(最大)。

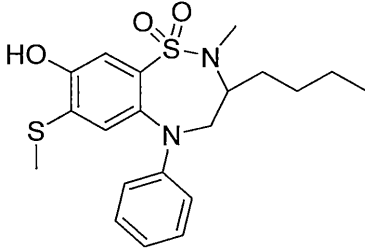
【0344】

中間体33

3-ブチル-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド

【0345】

【化40】



10

20

【0346】

DMF(50mL)中の7-ブromo-3-ブチル-8-メトキシ-2-メチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体32;4.5g、9.92mmol)の溶液に、ナトリウムチオメトキシド(3.5g、49.6mmol)を添加し、反応混合物を80 で16時間加熱した。反応(UPLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(25mL)でクエンチし、水性層をEtOAc(4×50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:26%EtOAc PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:77%(3.1g、オフホワイトの固体)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.73 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06-3.89 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.41-1.25 (m, 4H), 0.93-0.90 (m, 3H). LCMS: (方法A) 406.9 (M⁺+H), Rt. 2.65分, 92.05% (最大)。

【0347】

中間体34

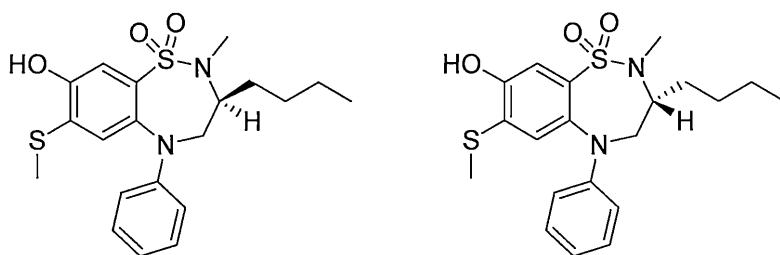
(S)-3-ブチル-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド及び(R)-3-ブチル-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド

40

【0348】

50

【化41】



10

【0349】

ラセミ3-ブチル-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体33;10.0g、24.59mmol)の2つのエナンチオマーを、SFC機器(方法E)により分離した。物質を真空下、40℃で濃縮した。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応した。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー1:収率:42%(4.3g、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.69 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.66 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 3H). LCMS: (方法A) 407.1 (M⁺+H), Rt. 2.56分, 98.41% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.43分, 98.58% (最大). キラルSFC: (方法D) Rt. 1.83分, 100% (最大).

20

エナンチオマー2:収率:34%(4.2g、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.58 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.66 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.45 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 4H), 0.98-0.85 (m, 3H). LCMS: (方法A) 407.2 (M⁺+H), Rt. 2.56分, 98.25% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.43分, 97.49% (最大). キラルSFC: (方法D) Rt. 3.06分, 99.76% (最大).

30

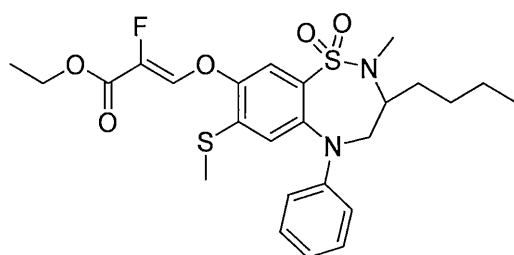
【0350】

中間体35

エチル(Z)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

【0351】

【化42】



40

【0352】

0 のDMA(7.5mL)中の3-ブチル-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-5-フェニル-

50

2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体33;0.5g、1.23mmol)の攪拌溶液に、NaH(60%、0.16g、3.99mmol)を少量ずつ添加し、反応混合物を0 で30分間攪拌した。次いで、DMA(2.5mL)中のエチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエート(0.6g、2.78mmol)の溶液を添加し、反応混合物を70 で3時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を0 に冷却し、希HCl(1.5N HCl、pH約4)でクエンチし、水(10mL)で希釈した。水性層をEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15~20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:94%(0.6g、オフホワイトの固体)。

10

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.83 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 6.74 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (m, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.51-1.49 (m, 3H), 1.35-1.24 (m, 4H), 0.93-0.91 (m, 3H). LCMS: (方法E) 523.1 (M⁺+H), Rt. 3.18分, 97.01% (最大)。

【0353】

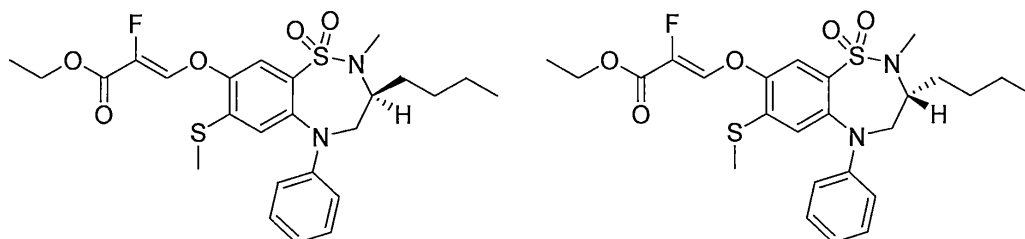
中間体36

エチル(S)-(Z)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート及びエチル(R)-(Z)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

20

【0354】

【化43】



30

【0355】

0 のDMA(20mL)中の3-ブチル-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシドのエナンチオマー1(中間体34;2.0g、4.91mmol)の攪拌溶液に、NaH(60%;640mg、15.98mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、エチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエート(2.66g、12.29mmol)を0 で添加し、得られた反応混合物を90 で12時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を希HCl(1.5N、20mL)でクエンチし、水(50mL)で希釈し、水性層をEtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾過し、真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15~20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物のエナンチオマー1を得た。

40

2.0gの中間体34のエナンチオマー2から出発し、同じ手順に従って、表題化合物のエナンチオマー2を得た。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー1:収率:76%(1.95g、オフホワイトの固体)。LCMS:(方法E)523.0(M⁺+H)、Rt.3.19分、97.85%(最大)。HPLC:(方法B)Rt.6.25分、97.32%(最大)。

50

エナンチオマー2:収率:59%(1.51g、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DM SO-d₆): 7.84 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.77-6.65 (m, 3H), 4.31-4.25 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 7H), 0.95-0.85 (m, 3H). LCMS: (方法E) 523.0 (M⁺+H), Rt. 3.19分, 98.36% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 6.26分, 97.97% (最大).

【0356】

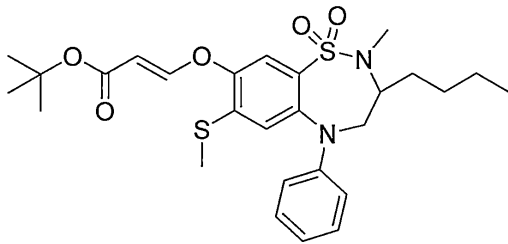
中間体37

tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

10

【0357】

【化44】



20

【0358】

0 のTHF(7.5mL)中の3-ブチル-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体33;0.5g、1.23mmol)の攪拌溶液に、DABCO(0.02g、0.12mmol)及びプロピオン酸tert-ブチル(0.23g、1.84mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(15mL)に注ぎ入れ、水性層をEtOAc(2×15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:8~10%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:92%(0.6g、オフホワイトのガム状物)。

30

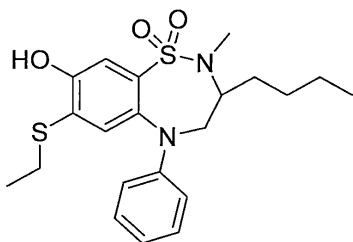
【0359】

中間体38

3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-2-メチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド

【0360】

【化45】



40

【0361】

N-メチル-2-ピロリドン(5mL)中の7-ブromo-3-ブチル-8-メトキシ-2-メチル-5-フェニ

50

ル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(0.3g、0.66mmol)の溶液に、ナトリウムエタンチオレート(0.27g、3.31mmol)を添加し、反応混合物を100 で12時間撹拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(25mL)でクエンチし、水性層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を氷冷水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:30%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:69%(0.2g、オフホワイトの固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 3H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.57-1.31 (m, 6H), 1.27 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (方法E) 421.0 (M⁺+H), Rt. 3.04分, 95.23% (最大).

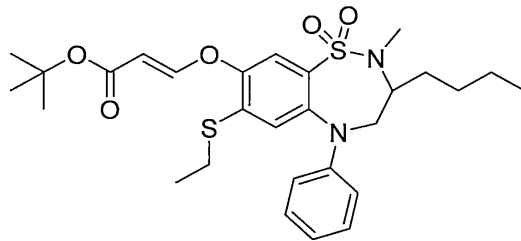
【0362】

中間体39

tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

【0363】

【化46】



【0364】

THF(5mL)中の3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-2-メチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体38;0.15g、0.36mmol)の撹拌溶液に、プロピオン酸tert-ブチル(67mg、0.53mmol)及びDABCO(20mg、0.18mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を水(5mL)とEtOAc(5mL)との間で分配した。水性層をEtOAc(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:70%(140mg、白色固体)。

LCMS:(方法E)490.9(M⁺-^tBu+H)、Rt.3.43分、98.33%(最大)。

【0365】

中間体40

tert-ブチル(1-((4-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバメート

【0366】

10

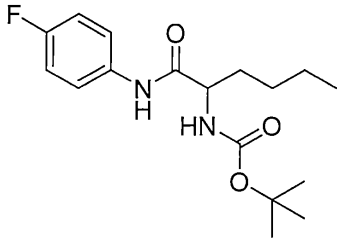
20

30

40

50

【化47】



10

【0367】

0 のDMF(930mL)中の2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸(93.0g、402mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(112mL、804mmol)を滴下添加した。次いで、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(307g、483mmol)を添加し、反応混合物を0 で10分間攪拌した。次いで、4-フルオロアニリン(44.7g、402mmol)を滴下添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(500mL)で希釈し、固体生成物を沈殿させた。得られた固体を濾過し、水(2×100mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を得た。得られた粗製物を更に精製することなくそのまま次の工程に送った。収率: 69%(90g、薄黄色固体)。

20

LCMS:(方法K)225.2(M⁺+H-Boc)、Rt.2.66分、99.41%(最大)。

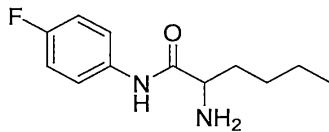
【0368】

中間体41

2-アミノ-N-(4-フルオロフェニル)ヘキサンアミド

【0369】

【化48】



30

【0370】

1,4-ジオキサン(900mL)中のtert-ブチル(1-((4-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバメート(中間体40;90g、277mmol)の攪拌溶液に、ジオキサン中HCl(1,4-ジオキサン中4M、360mL、1280mmol)を0 で添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を10%NaHCO₃溶液(400mL)で塩基性化した。水性層をEtOAc(2×500mL)で抽出し、合わせた有機層を水(2×100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗製物を更に精製することなくそのまま次の工程に送った。収率:91%(60g、薄褐色液体)。

40

LCMS:(方法K)225.1(M⁺+H)、Rt.1.97分、94.23%(最大)。

【0371】

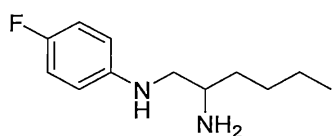
中間体42

N1-(4-フルオロフェニル)ヘキサン-1,2-ジアミン

【0372】

50

【化49】



【0373】

10

THF(300mL)中の2-アミノ-N-(4-フルオロフェニル)ヘキサンアミド(中間体41;60g、268mmol)の攪拌溶液に、ボランジメチルスルフィド(THF中1M、401mL、401mmol)を0 で添加し、反応混合物を75 で24時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を0 にてメタノール(200mL)でクエンチし、反応混合物を75 で2時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をDCM(500mL)に溶解した。有機層を水(2×200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空下で濃縮した。得られた粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中5~20%MeOH;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:87%(53g、褐色液体)。

LCMS:(方法K)211.2(M⁺+H)、Rt.1.97分、92.44%(最大)。

20

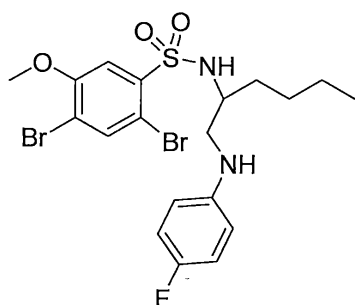
【0374】

中間体43

2,4-ジブromo-N-(1-((4-フルオロフェニル)アミノ)ヘキサン-2-イル)-5-メトキシベンゼンスルホンアミド

【0375】

【化50】



30

【0376】

40

THF(200mL)中のN1-(4-フルオロフェニル)ヘキサン-1,2-ジアミン(中間体42;20g、95mmol)の攪拌溶液に、2,4-ジブromo-5-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(41.6g、114mmol)及びトリエチルアミン(39.8mL、285mmol)を0 で添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をEtOAc(400mL)で希釈した。有機層を水(2×100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:86%(45.5g、褐色固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.02-7.90 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.31-6.26 (m, 2H), 5.45-5.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.05-2.82 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.15

50

-0.98 (m, 3H), 0.73 (t, J = 8.80 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 538.9 (M⁺+H), Rt. 3.04分, 85.57% (最大).

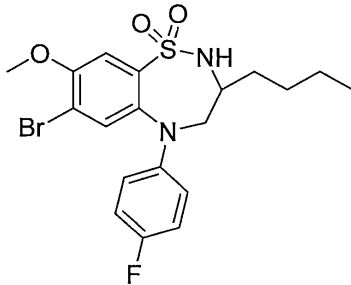
【0377】

中間体44

7-ブromo-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド

【0378】

【化51】



10

20

【0379】

DMF(450mL)中の2,4-ジブromo-N-(1-((4-フルオロフェニル)アミノ)ヘキサン-2-イル)-5-メトキシベンゼンスルホンアミド(中間体43;45g、84mmol)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(23.11g、167mmol)及びヨウ化銅(1.59g、8.36mmol)を室温で添加した。反応混合物を窒素で15分間脱気した。次いで、トリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン(5.41g、16.72mmol)を室温で添加し、反応混合物を130 で16時間加熱した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、セライトパッドをEtOAc(50mL)で洗浄した。濾液部分を真空下で濃縮した。得られた残留物をEtOAc(400mL)で希釈し、有機層を水(2×100mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、得られた粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:12%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:55%(22.0g、白色固体)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.57 (s, 1H), 7.50-7.42 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.70-6.50 (m, 2H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 1.65-1.15 (m, 6H), 0.89 (t, J = 9.2 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 455.0 (M⁺-H), Rt. 2.71分, 95.55% (最大).

【0380】

中間体45

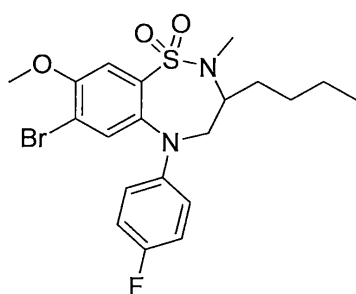
7-ブromo-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド

40

【0381】

50

【化52】



10

【0382】

N-メチル-2-ピロリドン(24mL)中の7-ブromo-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体44;5.8g、12.68mmol)の攪拌溶液に、Cs₂CO₃(8.26g、25.4mmol)を0 で添加し、反応混合物を15分間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル(1.58mL、25.4mmol)を0 で滴下添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、有機層を水(50mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:75%(5.1g、白色固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 5H), 3.40-3.22 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 471.0 (M⁺+H), Rt. 2.89分, 88.26% (最大)。

【0383】

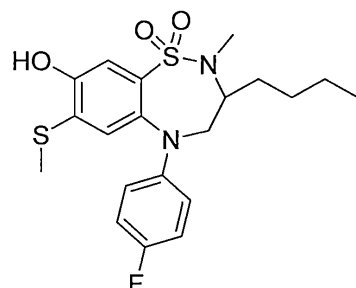
中間体46

3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド

30

【0384】

【化53】



40

【0385】

DMF(20mL)中の7-ブromo-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体45;2.0g、4.24mmol)の攪拌溶液に、ナトリウムチオメトキシド(1.48g、21.21mmol)を室温で添加し、反応混合物を100 で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)でクエンチした。水性層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を

50

真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15~20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:81%(1.6g、薄黄色固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 10.72 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (t, $J = 11.2$ Hz, 3H), 6.55-6.50 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.30-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.00-0.80 (m, 3H). LCMS: (方法A) 425.2 (M^++H), Rt. 2.56分, 90.64% (最大).

【0386】

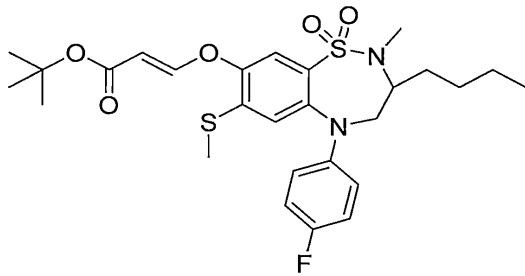
中間体47

tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

10

【0387】

【化54】



20

【0388】

乾燥THF(2mL)中の3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体46;50mg、0.118mmol)の攪拌溶液に、プロピオール酸tert-ブチル(22mg、0.18mmol)及びDABCO(6.61mg、0.06mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を水(5mL)とEtOAc(5mL)との間で分配した。水性層をEtOAc(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:9%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:80%(55mg、無色ガム状物)。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.62-7.59 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 5.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.55-3.30 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.45-1.35 (m, 4H), 1.00-0.90 (m, 3H). LCMS: (方法A) 495.0 ($\text{M}^+-\text{tBu}+\text{H}$), Rt. 3.18分, 94.92% (最大).

40

【0389】

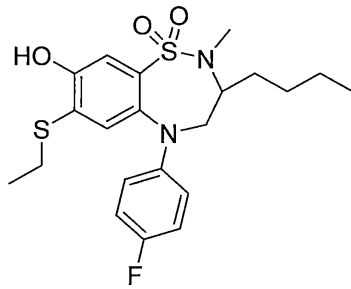
中間体48

3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド

【0390】

50

【化55】



10

【0391】

DMF(5mL)中の7-プロモ-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体45;1.0g、2.12mmol)の攪拌溶液に、ナトリウムエタンチオレート(0.89g、10.61mmol)を室温で添加し、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を室温に冷却し、水(10mL)でクエンチした。水性層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:74%(0.8g、薄黄色固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.66 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.62-6.40 (m, 2H), 4.02-3.80 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.00-2.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 4H), 1.20 (t, J = 9.60 Hz, 3H), 0.98-0.82 (m, 3H). LCMS: (方法K) 439.1 (M⁺+H), Rt. 3.07分, 85.59% (最大)。

【0392】

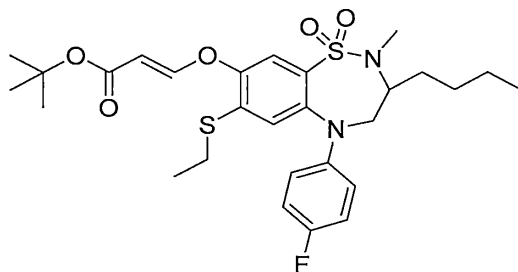
中間体49

tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

30

【0393】

【化56】



40

【0394】

乾燥THF(1mL)中の3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体48;60mg、0.137mmol)の攪拌溶液に、プロピオン酸tert-ブチル(26mg、0.20mmol)及びDABCO(7.67mg、0.06mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を水(5mL)と

50

EtOAc(5mL)との間で分配した。水性層をEtOAc(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:74%(60mg、無色ガム状物)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 5.48 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 10H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.20-1.15 (m, 3H), 0.95-0.85 (m, 3H). LCMS: (方法A) 509.1 (M⁺-^tBu+H), Rt. 3.17分, 94.65% (最大).

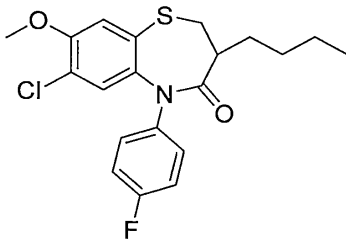
【0395】

中間体50

3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン

【0396】

【化57】



【0397】

1-ブromo-4-フルオロベンゼン(88g、500mmol)中の3-ブチル-7-クロロ-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン(6g、20.01mmol)の攪拌溶液に、ヨウ化銅(I)(0.38g、2.00mmol)及びK₂CO₃(5.53g、40.0mmol)を添加し、溶液を脱気のために窒素で20分間パージした。次いで、トリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン(1.30g、4.00mmol)を窒素雰囲気下で添加し、得られた反応混合物を135℃で40時間加熱した。反応(UPLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、セライトパッドをEtOAc(100mL)で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15~20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:64%(5.5g、オフホワイトの固体)。

LCMS:(方法E)394.0(M⁺+H)、Rt.3.19分、91.57%。

【0398】

中間体51

3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン

【0399】

10

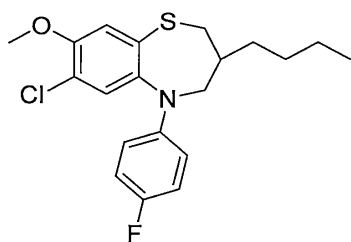
20

30

40

50

【化58】



10

【0400】

0 のTHF(60mL)中の3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン(中間体50;5.5g、13.96mmol)の攪拌溶液に、ボランジメチルスルフィド(140mL、140mmol)を滴下添加し、反応混合物を75 で40時間還流させた。反応(UPLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を0 に冷却し、メタノール(100mL)でクエンチした。得られた溶液を65 で2時間加熱し、次いで室温に冷却し、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15~20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:77%(4.5g、無色液体)。

20

LCMS:(方法A)380.0(M⁺)Rt.3.61分、90.76%(最大)。

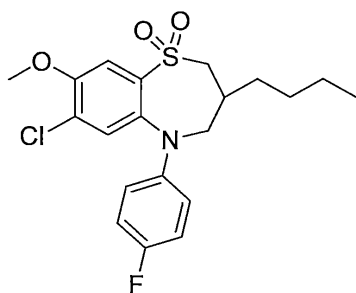
【0401】

中間体52

3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキソド

【0402】

【化59】



30

【0403】

THF(45mL)及び水(10mL)中の3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン(中間体51;4.5g、11.84mmol)の攪拌溶液に、オキソン(36.4g、59.2mmol)を添加し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をプフナー漏斗に通して濾過し、濾液をEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:10~13%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:84%(4.1g、無色固体)。LCMS:(方法A)412.1(M⁺+H)、Rt.2.83分、96.78%(最大)。

40

【0404】

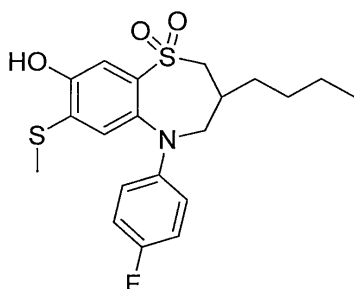
中間体53

50

3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド

【0405】

【化60】



10

【0406】

DMF(12mL)中の3-ブチル-7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体52;1g、2.42mmol)の攪拌溶液に、ナトリウムチオメトキシド(0.85g、12.14mol)を室温で添加し、得られた混合物を100 で終夜攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を水(20mL)でクエンチし、水性層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:30~35%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:30%(0.300g、オフホワイトの固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.66 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.94-6.94 (m, 2H), 6.62-6.64 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 3.41-3.42 (m, 1H), 2.96-2.96 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.37-1.37 (m, 4H), 1.29-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 408.2 (M⁺-H), Rt. 2.54分, 98.39% (最大)。

【0407】

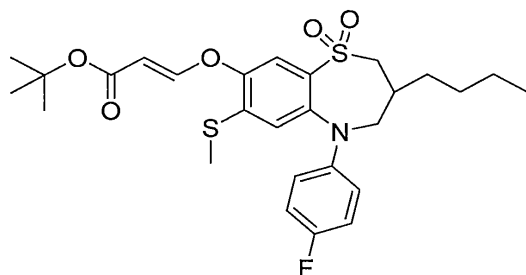
中間体54

30

tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

【0408】

【化61】



40

【0409】

乾燥THF(3mL)中の3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体53;50mg、0.12mmol)の攪拌溶液に、プロピオール酸tert-ブチル(23mg、0.18mmol)及びDABCO(6.85mg、0.06mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)

50

の完了後、反応混合物を濃縮し、得られた残留物を水(5mL)とEtOAc(5mL)との間で分配した。水性層をEtOAc(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:12%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:95%(65mg、オフホワイトの固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): 7.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.71-6.67 (m, 2H), 5.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 9H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 3H), 0.9 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 480.1 (M⁺-^tBu+H), Rt. 3.03分, 95.09% (最大).

10

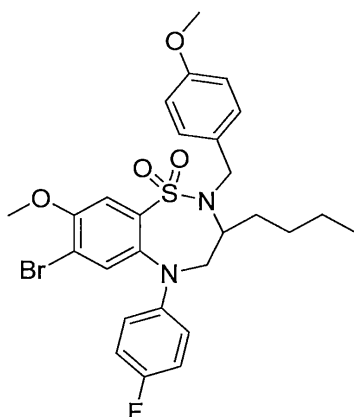
【0410】

中間体55

7-プロモ-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド

【0411】

【化62】



20

30

【0412】

N-メチル-2-ピロリドン(50mL)中の7-プロモ-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(中間体44;5g、10.93mmol)の攪拌溶液に、Cs₂CO₃(7.12g、21.86mmol)を添加し、反応混合物を0で30分間攪拌した。次いで、1-(プロモメチル)-4-メトキシベンゼン(3.30g、16.40mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、セライトパッドをEtOAc(2×20mL)で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、粗製物をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15~20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:73%(6g、オフホワイトの固体)。

40

LCMS:(方法A)578.1(M⁺+H)、Rt.3.49分、75.44%。

【0413】

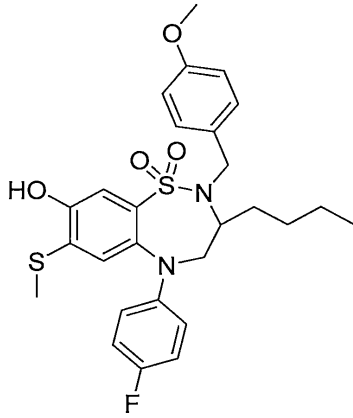
中間体56

3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド

【0414】

50

【化63】



10

【0415】

DMF(20mL)中の7-ブromo-3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキsid(中間体55;1g、1.23mmol)の攪拌溶液に、ナトリウムチオメトキシド(0.43g、6.14mmol)を室温で添加し、得られた混合物を100 で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を水(50mL)でクエンチし、水性層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:10~15%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:66%(500g、オフホワイトの固体)。

20

LCMS:(方法B)529.1(M⁺-H)、Rt.3.20分、85.70%(最大)。

【0416】

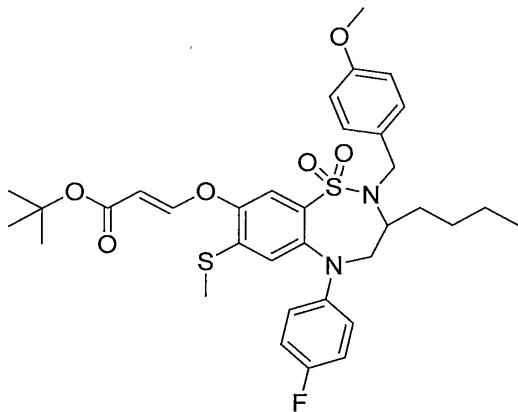
中間体57

tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキsid-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

30

【0417】

【化64】



40

【0418】

50

乾燥THF(2mL)中の3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体56;60mg、0.113mmol)の攪拌溶液に、プロピオール酸tert-ブチル(21.40mg、0.17mmol)及びDABCO(6.34mg、0.06mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を水(5mL)とEtOAc(5mL)との間で分配した。水性層をEtOAc(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:20% EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:81%(60mg、無色ガム状物)。

10

LCMS:(方法A)601.1(M⁺-^tBu+H)、Rt.3.44分、94.98%(最大)。

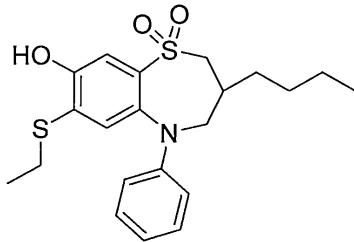
【0419】

中間体58

3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド

【0420】

【化65】



20

【0421】

DMF(25mL)中の3-ブチル-7-クロロ-8-メトキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(1g、2.54mmol)の溶液に、ナトリウムエタンチオレート(1.07g、12.69mmol)を添加し、反応混合物を120℃で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(25mL)でクエンチし、水性層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を氷冷水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:30%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:52%(0.56g、オフホワイトの固体)。

30

LCMS:(方法A)406.1(M⁺+H)、Rt.3.11分、96.20%(最大)。

【0422】

中間体59

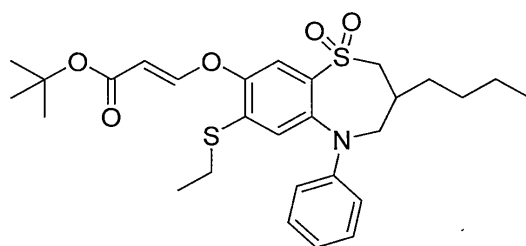
tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

40

【0423】

50

【化66】



10

【0424】

乾燥THF(4mL)中の3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体58;100mg、0.24mmol)の攪拌溶液に、プロピオール酸tert-ブチル(46.7mg、0.37mmol)及びDABCO(13.83mg、0.12mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を水(5mL)とEtOAc(5mL)との間で分配した。水性層をEtOAc(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:15~20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)

20

により精製して、表題化合物を得た。収率:55%(72mg、オフホワイトの固体)。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.72 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 3H), 6.65-6.68 (m, 3H), 5.46 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.96 (d, J = 7.50 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.17-1.19 (m, 6H), 1.22-1.38 (m, 3H), 0.90 (t, J = 6.90 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 476.1 (M⁺-¹Bu), Rt. 3.18分, 98.54% (最大).

【0425】

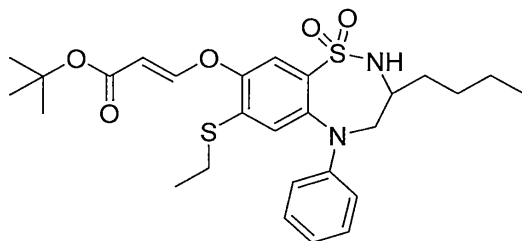
中間体60

tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

30

【0426】

【化67】



40

【0427】

THF(5mL)中の3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド(50mg、0.12mmol)の攪拌溶液に、プロピオール酸tert-ブチル(16mg、0.12mmol)及びDABCO(14mg、0.12mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を水(5mL)とEtOAc(5mL)との間で分配した。水性層をEtOAc(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフ

50

イー(溶離液:20%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:30%(20mg、オフホワイトの固体)。

LCMS:(方法E)477.1($M^+ - tBu + H$)、Rt.3.23分、99.30%(最大)。

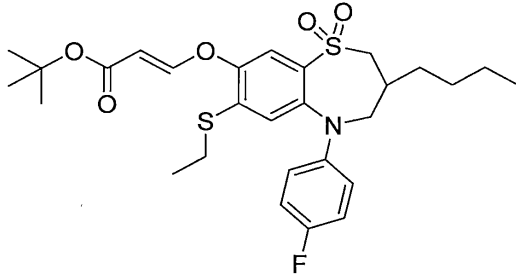
【0428】

中間体61

tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート

【0429】

【化68】



10

【0430】

表題化合物は、中間体60について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド及びプロピオン酸tert-ブチルから調製した。

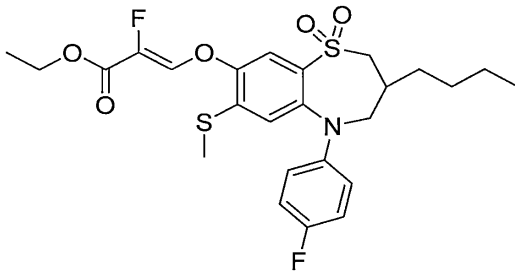
【0431】

中間体62

エチル(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

【0432】

【化69】



30

【0433】

表題化合物は、中間体10について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体53)及びエチル3-ブロモ-2,2-ジフルオロプロパノエートから調製する。

【0434】

中間体63

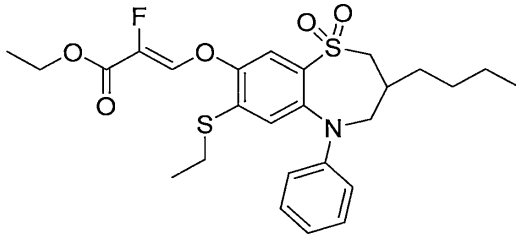
エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

【0435】

40

50

【化70】



10

【0436】

表題化合物は、中間体10について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド(中間体58)及びエチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエートから調製する。

【0437】

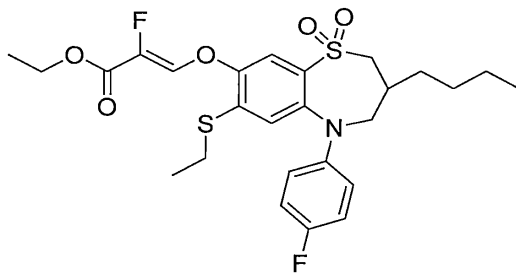
中間体64

エチル(Z)-3-(((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

20

【0438】

【化71】



30

【0439】

表題化合物は、中間体10について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン1,1-ジオキシド及びエチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエートから調製する。

【0440】

中間体65

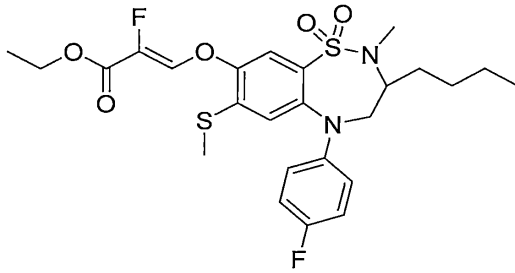
エチル(Z)-3-(((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

40

【0441】

50

【化72】



10

【0442】

表題化合物は、中間体10について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキソド(中間体46)及びエチル3-ブromo-2,2-ジフルオロプロパノエートから調製する。

【0443】

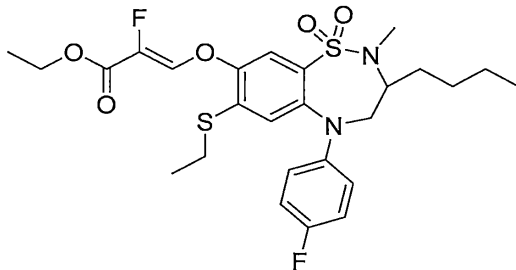
中間体66

エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキソド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

20

【0444】

【化73】



30

【0445】

表題化合物は、中間体10について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキソド(中間体48)及びエチル3-ブromo-2,2-ジフルオロプロパノエートから調製する。

40

【0446】

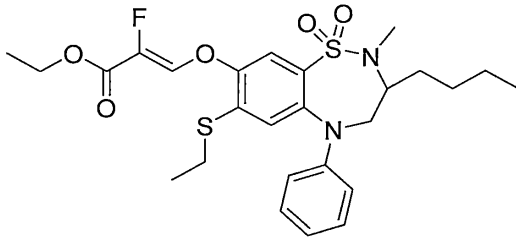
中間体67

エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキソド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

【0447】

50

【化74】



10

【0448】

表題化合物は、中間体10について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-2-メチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキソド(中間体38)及びエチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエートから調製する。

【0449】

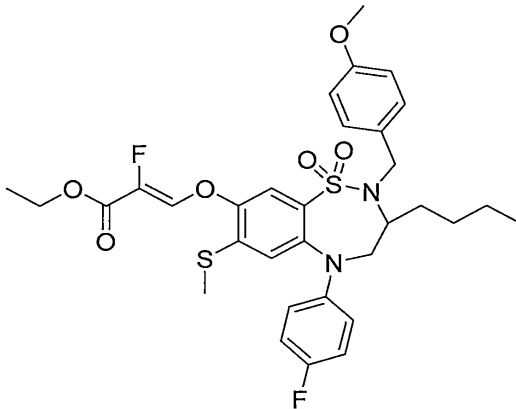
中間体68

エチル(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキソド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

20

【0450】

【化75】



30

【0451】

表題化合物は、中間体10について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキソド(中間体56)及びエチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエートから調製する。

40

【0452】

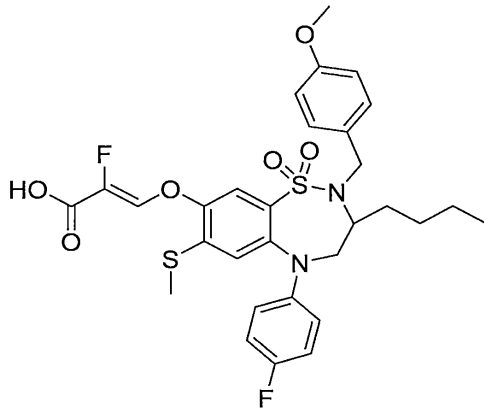
中間体69

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキソド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【0453】

50

【化76】



10

【0454】

表題化合物は、中間体31に記載した通りの手順に従って、エチル(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体68)から調製する。

20

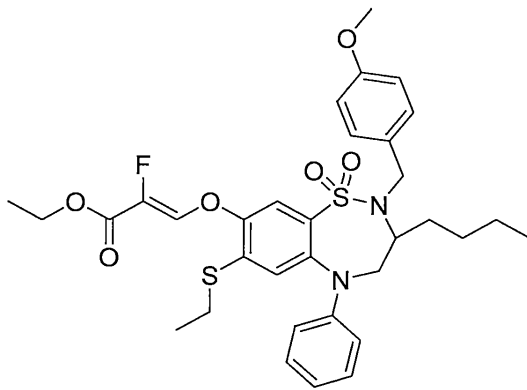
【0455】

中間体70

エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

【0456】

【化77】



30

【0457】

表題化合物は、中間体10について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-7-(エチルチオ)-8-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド及びエチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエートから調製する。

【0458】

中間体71

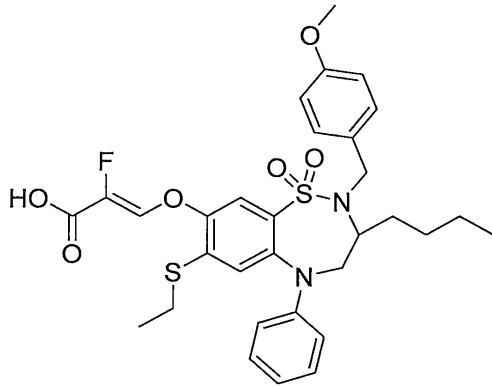
(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-

50

2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【 0 4 5 9 】

【 化 7 8 】



10

【 0 4 6 0 】

表題化合物は、中間体31に記載した通りの手順に従って、エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体70)から調製する。

20

【 0 4 6 1 】

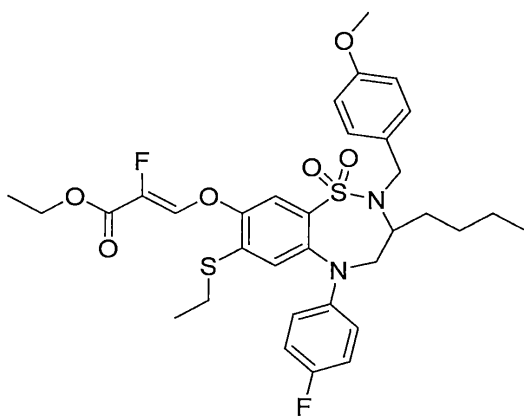
中間体72

エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート

【 0 4 6 2 】

【 化 7 9 】

30



40

【 0 4 6 3 】

表題化合物は、中間体10について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド及びエチル3-プロモ-2,2-ジフルオロプロパノエートから調製する。

【 0 4 6 4 】

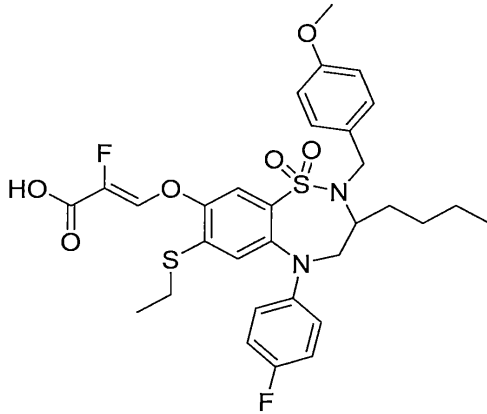
50

中間体73

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【0465】

【化80】



10

20

【0466】

表題化合物は、中間体31に記載した通りの手順に従って、エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体72)から調製する。

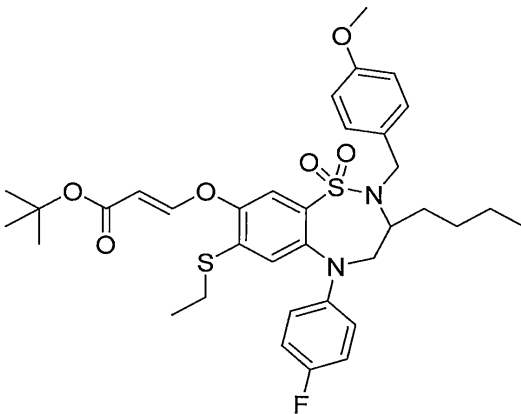
【0467】

中間体74

tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0468】

【化81】



40

【0469】

表題化合物は、中間体57について記載した手順と同様の手順で、3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン1,1-ジオキシド及びプロピオール酸tert-ブチルから調製す

50

る。

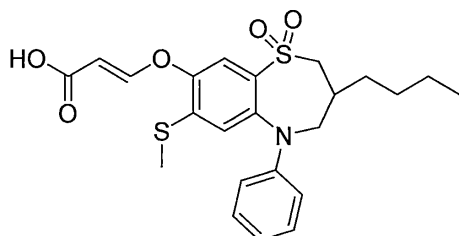
【0470】

(実施例1)

(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキソド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0471】

【化82】



10

【0472】

1,4-ジオキサン及び水の混合物(4mL;3:1)中のエチル(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキソド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体9;0.23g、0.45mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム(97mg、2.29mmol)を添加し、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を希HCl(1.5N、2mL)で酸性化した。水性部分をEtOAc(2×15mL)で抽出し、合わせた有機層を水(15mL)及びブライン(15mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:2~3%MeOH/DCM;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:59%(125mg、オフホワイトの固体)。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.29 (s, 1H), 7.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.26 (m, 1H), 1.40-1.23 (m, 6H), 0.98-0.88 (m, 3H). LCMS: (方法A) 462.2 (M⁺+H), Rt. 2.56分, 94.94% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.42分, 95.08% (最大).

30

【0473】

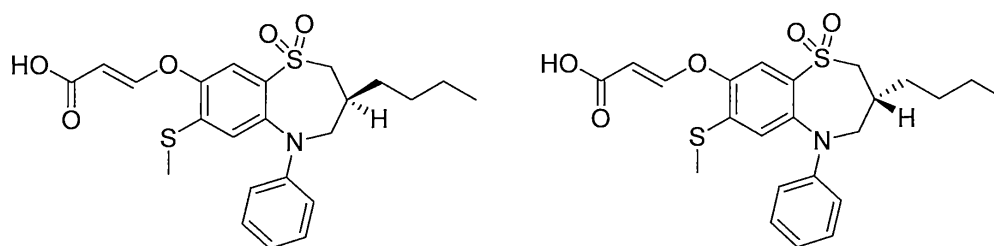
(実施例2及び3)

(R)-(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキソド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸及び(S)-(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキソド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

40

【0474】

【化83】



10

【0475】

ラセミ(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸(実施例1;0.12g、0.26mmol)の2つのエナンチオマーを、キラル分取SFC(方法A);移動相:CO₂:IPA中0.5%イソプロピルアミン(70:30);波長:280nm;サイクル時間:5分;背圧:100barにより分離した。物質を真空下、40 で濃縮した。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応した。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー1:収率:10%(15mg、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMS O-d₆): 12.36 (s, 1H), 7.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.41-1.29 (m, 6H), 0.9 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (方法E) 462.1 (M⁺+H), Rt. 2.45分, 97.2% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.42分, 97.78% (最大). SFC: (方法A) Rt. 2.79分, 98.25%.

20

エナンチオマー2:収率:12%(23mg、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMS O-d₆): 12.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 6H), 0.97-0.95 (m, 3H). LCMS: (方法E) 462.1 (M⁺+H), Rt. 2.45分, 96.57% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.42分, 97.12% (最大). SFC: (方法A) Rt. 4.51分, 99.75%.

30

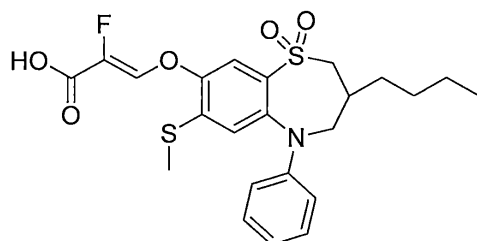
【0476】

(実施例4)

(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【0477】

【化84】



40

【0478】

1,4-ジオキサン及び水の混合物(5mL、4:1)中のエチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ

50

)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体10;170mg、0.33mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム(28mg、0.66mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を希HCl(1.5N、pH約4)で酸性化し、次いで水(5mL)で希釈した。水性層をEtOAc(2×20mL)で抽出し、合わせた有機層を水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質を分取HPLC(方法D)により精製して、表題化合物を得た。収率:43%(70mg、白色固体)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.41-1.24 (m, 6H), 0.91 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (方法E) 480.1 (M⁺+H), Rt. 2.51分, 96.23% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.54分, 94.04% (最大)

10

【0479】

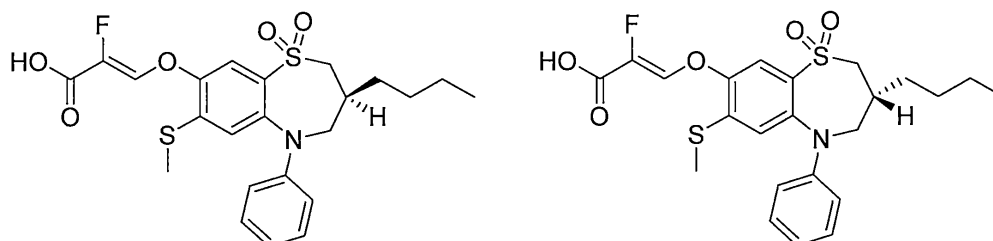
(実施例5及び6)

(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【0480】

20

【化85】



30

【0481】

1,4-ジオキサン及び水の混合物(10mL、4:1)中のエチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレートのエナンチオマー1(中間体11;650mg、1.28mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム(107mg、2.56mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を希HCl(1.5N、pH約4)で酸性化し、次いで水(5mL)で希釈した。水性層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:3~4%MeOH/DCM;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。

40

600mgの中間体11のエナンチオマー2から出発し、同じ手順に従って、表題化合物のエナンチオマー2を得た。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー1:収率:36%(224mg、薄褐色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.60 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.44-1.28 (m, 6H), 0.91 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (方法E) 480.0 (M⁺+H), Rt. 2.93分, 99.97% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.54分, 97.21% (最大). キラル HPLC: (方法E) Rt. 4.83分, 100% (最大)

50

エナンチオマー-2:収率:51%(290mg、薄褐色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.76 (s, 1H), 7.62 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.44-1.28 (m, 6H), 0.91 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (方法E) 480.0 (M⁺+H), Rt. 2.93分, 96.76% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.54分, 98.69% (最大). キラルHPLC: (方法E) Rt. 4.02分, 100% (最大)

【0482】

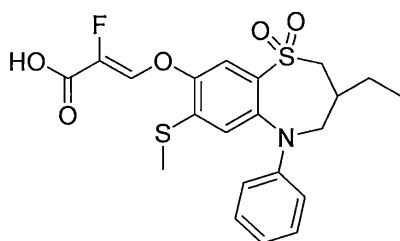
(実施例7)

(Z)-3-((3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

10

【0483】

【化86】



20

【0484】

1,4-ジオキサン及び水の混合物(4:1、5mL)中のエチル-(Z)-3-((3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体19;0.13g、0.27mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム(0.02g、0.54mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を希HCl(1.5N、pH約4)で酸性化し、氷冷水(25mL)で希釈した。水性層をEtOAc(2×20mL)で抽出し、合わせた有機層を水(15mL)及びブライン(15mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗製物を分取HPLC(方法B)により精製して、表題化合物を得た。収率:12%(15mg、オフホワイトの固体)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.46 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.01-0.99 (m, 3H). LCMS: (方法D) 452.0 (M⁺+H), Rt. 2.11分, 99.01% (最大). HPLC: (方法C) Rt. 4.50分, 97.92% (最大).

【0485】

(実施例8)

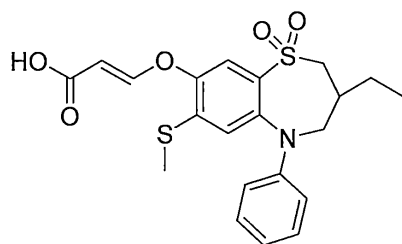
(E)-3-((3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

40

【0486】

50

【化87】



10

【0487】

0 のDCM(10mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体20;0.36g、0.73mmol)の攪拌溶液に、TFA(2mL)を添加し、次いで反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を氷冷水(15 mL)に注ぎ入れ、水性層をDCM(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を真空下で濃縮し、得られた粗製物を分取HPLC(方法B)により精製して、表題化合物を得た。収率:23%(75mg、白色固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.30 (s, 1H), 7.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 6.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 3H). LCMS: (方法D) 434.1 (M⁺+H), Rt. 2.51分, 99.14% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 4.47分, 99.54% (最大).

【0488】

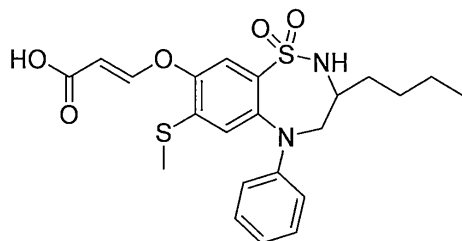
(実施例9)

(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

30

【0489】

【化88】



40

【0490】

0 のトルエン(5mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体29;0.2g、0.31mmol)の攪拌溶液に、トリフェニルアミン(0.15g、0.62mmol)及びTFA(0.5mL、6.2mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(LCMSによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:30~50%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:14%(20mg)

50

、オフホワイトの固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 12.26 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 12.40$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.75 (t, $J = 7.20$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J = 12.40$ Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 3H). LCMS: (方法E) 462.9 (M^++H), Rt. 2.76分, 94.28% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.24分, 94.22% (最大)

【0491】

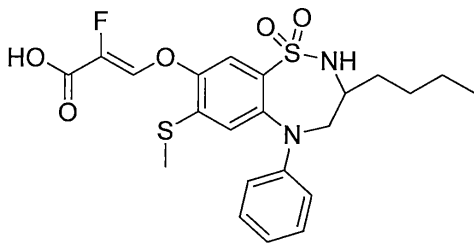
(実施例10)

(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

10

【0492】

【化89】



20

【0493】

トルエン(4mL)中の(Z)-3-((3-ブチル-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(中間体31;0.22g、0.37mmol)の攪拌溶液に、トリフェニルアミン(0.18g、0.73mmol)及びTFA(0.6mL、7.3mmol)を0 で添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:30~50%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。得られた化合物を分取HPLC(方法A)により再精製して、表題化合物を得た。収率:14%(25mg、オフホワイトの固体)。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 3H). LCMS: (方法E) 481.1 (M^++H), Rt. 2.81分, 99.52% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.36分, 98.40% (最大)

【0494】

(実施例11)

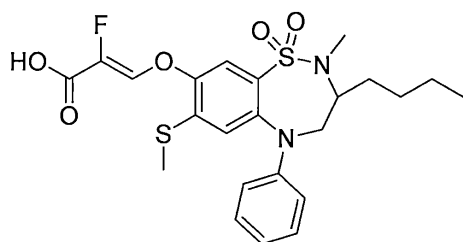
(Z)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

40

【0495】

50

【化90】



10

【0496】

1,4-ジオキサン/水(4:1、10mL)中のエチル(Z)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体34;0.6g、1.15mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム(0.141g、3.44mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を希HCl(1.5N、pH約4)で酸性化し、氷冷水(10mL)で希釈した。水性層をEtOAc(2×15mL)で抽出し、次いで、合わせた有機層を水(10mL)及びブライン溶液(10mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:1~5%MeOH/DCM;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製した。収率:27%(0.15g、オフホワイトの固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.73 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 6.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.51-1.31 (m, 4H), 0.94-0.92 (m, 3H). LCMS: (方法E) 495.1 (M⁺+H), Rt. 2.88分, 98.16% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 6.85分, 96.53% (最大).

【0497】

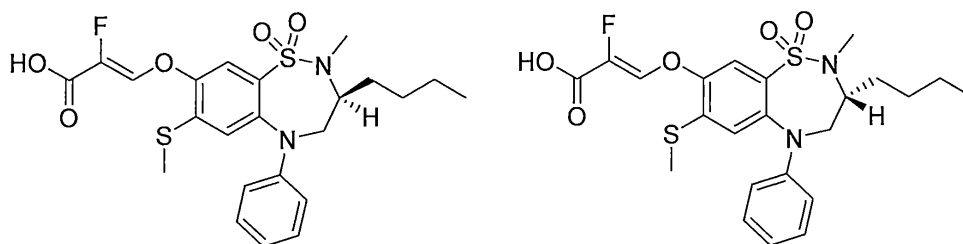
(実施例12及び13)

(S)-(Z)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

30

【0498】

【化91】



40

【0499】

1,4-ジオキサン及び水の混合物(3:1、20mL)中のエチル(Z)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレートのエナンチオマー1(中間体36;1.95g、3.73mmol)の攪拌溶液に、LiOH·H₂O(313mg、7.47mmol)を0 で添加した。反応混合物

50

を室温で1時間撹拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を希HCl(1.5N、20mL)でクエンチし、水(30mL)で希釈し、水性層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾過し、真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:30~50%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物のエナンチオマー-1を得た。

1.5gの中間体36のエナンチオマー-2から出発し、同じ手順に従って、表題化合物のエナンチオマー-2を得た。粗物質をn-ヘキサン(2×10mL)による摩砕により精製して、表題化合物を得た。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー-1:収率:93%(1.72g、白色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.58 (bs, 1H), 7.76 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.25 (bs, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法E) 495.0 (M⁺+H), Rt. 2.94分, 99.38% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.53分, 97.59% (最大). キラルSFC: (方法H) Rt. 1.83分, 99.93% (最大).

エナンチオマー-2:収率:60%(850mg、白色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.63 (bs, 1H), 7.77 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.24 (bs, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法E) 495.0 (M⁺+H), Rt. 2.94分, 99.54% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.55分, 99.08% (最大). キラルSFC: (方法H) Rt. 2.76分, 100% (最大).

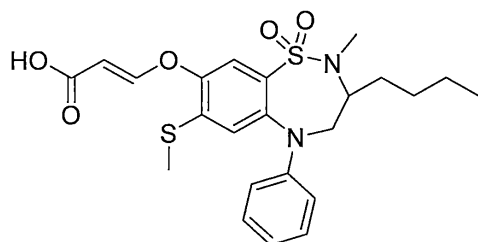
【0500】

(実施例14)

(E)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0501】

【化92】



【0502】

0 のDCM(6mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体37;0.6g、1.13mmol)の撹拌溶液に、TFA(1.0mL)を添加し、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:2~3%MeOH/DCM;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製した。得られた残留物を分取HPLC(方法A)により精製して、表題化合物を得た。収率:28%(150mg、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.30 (s, 1H), 7.81 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 3H), 6.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.34-3.31 (m

, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法E) 476.9 (M⁺+H), Rt. 2.87分, 98.40% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.41分, 99.27% (最大).

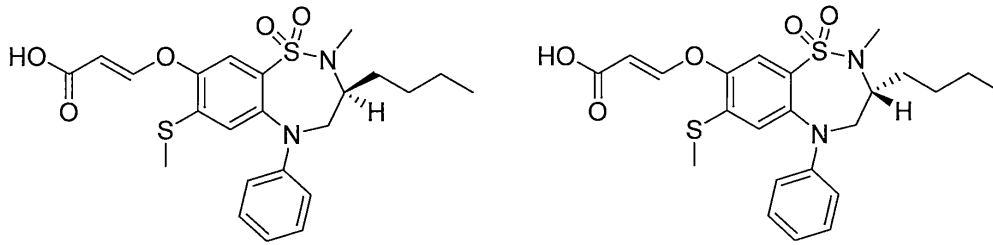
【0503】

(実施例15及び16)

(S)-(E)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸及び(R)-(E)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0504】

【化93】



10

20

【0505】

ラセミ(E)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸(実施例14;120 mg、0.25mmol)の2つのエナンチオマーを、キラル分取SFC(方法B)により分離した。物質を真空下、40 で濃縮した。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応した。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー1:収率:14%(20mg、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMS O-d₆): 7.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.55 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H), 0.95-0.92 (m, 3H). LCMS: (方法E) 477.1 (M⁺+H), Rt. 2.85分, 99.84% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.48分, 98.34% (最大). SFC: (方法H) Rt. 1.71分, 99.79%.

30

エナンチオマー2:収率:14%(20mg、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMS O-d₆): 7.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.55 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H), 0.95-0.92 (m, 3H). LCMS: (方法E) 477.1 (M⁺+H), Rt. 2.85分, 99.88% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.48分, 99.0% (最大). SFC: (方法H) Rt. 3.47分, 99.41%.

40

【0506】

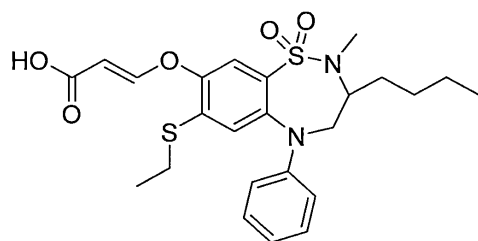
(実施例17)

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0507】

50

【化94】



10

【0508】

0 のDCM(5ml)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキソド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体39;0.14g、0.25mmol)の攪拌溶液に、TFA(0.39mL、5.12mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を冷水(5mL)でクエンチし、水性層をDCM(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を水(5mL)及びブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗物質を分取HPLC精製(方法A)により精製した。得られた画分を真空下で濃縮し、酢酸エチル(5mL)に溶解し、有機部分を水(2×5mL)及びブライン(5mL)で洗浄した。有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物を得た。収率:45%(60mg、白色固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.27 (s, 1H), 7.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.77 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50-2.90 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.20 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.95-0.85 (m, 3H). LCMS: (方法E) 490.9 (M⁺+H), Rt. 3.02分, 97.10% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.66分, 95.37% (最大).

【0509】

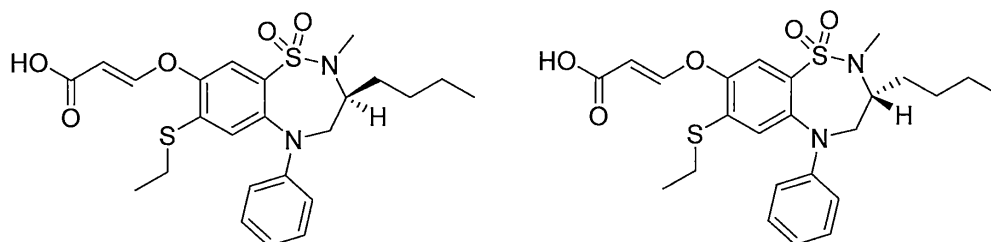
(実施例18及び19)

30

(S)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキソド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸及び(R)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキソド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0510】

【化95】



40

【0511】

ラセミ(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキソド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸(実施例17;50mg、0.102mmol)の2つのエナンチオマーを、キラルSFC(方法S)により分離した。物質を

50

真空下、40 で濃縮した。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応した。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー1:収率:40%(20mg、白色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.26 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.60 Hz, 3H), 0.9 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 491.0 (M⁺+H), Rt. 2.71分, 99.40% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.61分, 99.72% (最大). キラルSFC: (方法S) Rt. 2.99分, 98.37% (最大).

エナンチオマー2:収率:40%(30mg、白色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.29 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.75-1.48 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 0.9 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 491.2 (M⁺+H), Rt. 2.71分, 98.99% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.61分, 99.18% (最大). キラルSFC: (方法S) Rt. 3.73分, 98.28% (最大).

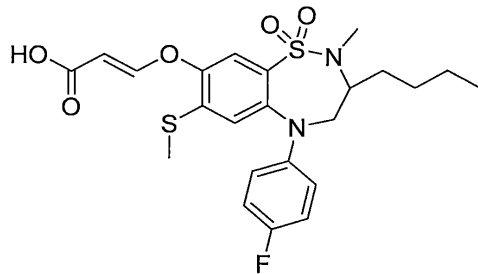
【0512】

(実施例20)

(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキソド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0513】

【化96】



【0514】

0 のDCM(2mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキソド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体47;40mg、0.07mmol)の攪拌溶液に、TFA(0.16mL、2.18mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を冷水(5mL)でクエンチし、水性層をDCM(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を水(5mL)及びブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:35~40%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:91%(32mg、オフホワイトの固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.30 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.83-3.82 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 495.1 (M⁺+H), Rt. 2.50分, 93.89% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.56分, 94.80% (最大).

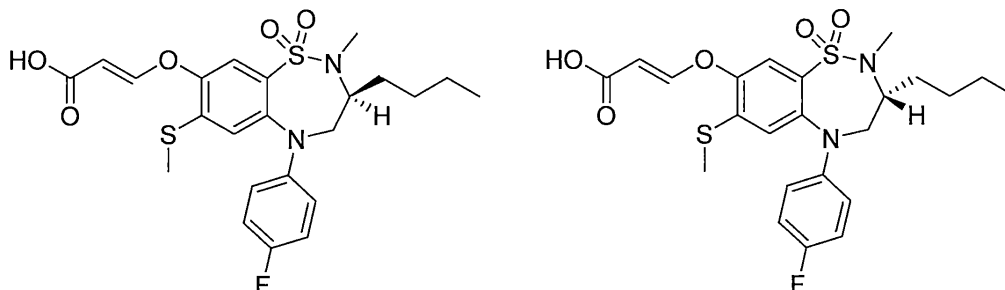
【0515】

(実施例21及び22)

(S)-(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸及び(R)-(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0516】

【化97】



10

【0517】

ラセミ(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸(実施例20;35mg、0.07mmol)の2つのエナンチオマーを、キラルSFC(方法S)により分離した。物質を真空下、40℃で濃縮した。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応した。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

20

エナンチオマー1:収率:29%(10mg、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.27 (s, 1H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73-6.70 (m, 2H), 5.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.68-1.45 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 4H), 0.91 (t, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 495.2 (M⁺+H), Rt. 2.46分, 93.75% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.43分, 94.52% (最大). キラルSFC: (方法S) Rt. 2.29分, 98.89% (最大).

30

エナンチオマー2:収率:28%(10mg、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.27 (s, 1H), 7.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80-6.50 (m, 2H), 5.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.78-1.45 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 4H), 0.95-0.88 (m, 3H). LCMS: (方法A) 495.1 (M⁺+H), Rt. 2.472分, 97.27% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.434分, 97.10% (最大). キラルSFC: (方法S) Rt. 4.79分, 97.64% (最大).

40

【0518】

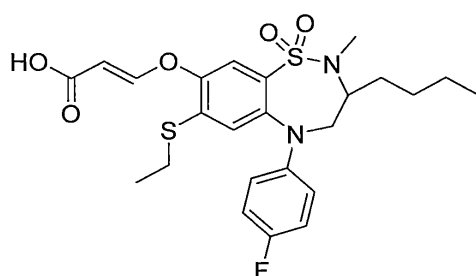
(実施例23)

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0519】

50

【化98】



10

【0520】

0 のDCM(1.5mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体49;60mg、0.10mmol)の攪拌溶液に、TFA(0.16mL、2.12mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を冷水(5mL)でクエンチし、水性層をDCM(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を水(5mL)及びブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:35~40%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:37%(20mg、オフホワイトの固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.27 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.75-6.71 (m, 2H), 5.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 4H), 1.21 (m, 3H), 0.92-0.89 (m, 3H). LCMS: (方法A) 509.2 (M⁺+H), Rt. 2.62分, 95.13% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.62分, 96.69% (最大).

【0521】

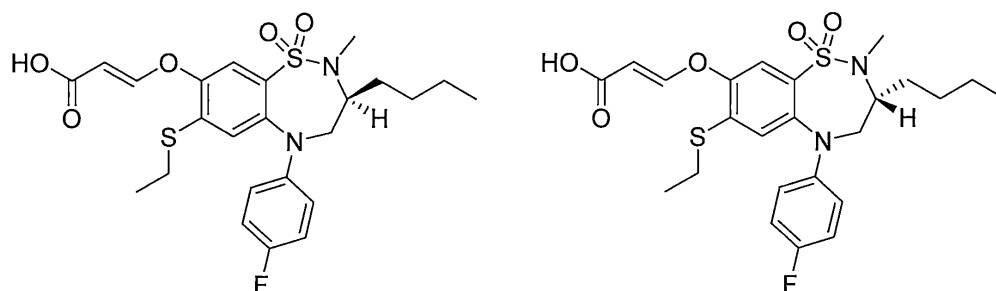
(実施例24及び25)

30

(S)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸及び(R)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0522】

【化99】



40

【0523】

ラセミ(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸(実

50

施例23;35mg、0.078mmol)の2つのエナンチオマーを、キラルSFC(方法S)により分離した。物質を真空下、40 で濃縮した。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応した。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー1:収率:40%(14mg、オフホワイトの固体)。 12.28 (s, 1H), 7.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73-6.70 (m, 2H), 5.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.94 (q, J = 6.40 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.68-1.45 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.60 Hz, 3H), 0.9 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 509.1 (M⁺+H), Rt. 3.03分, 95.96% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.75分, 97.05% (最大). キラルSFC: (方法S) Rt. 2.75分, 100% (最大).

10

エナンチオマー2:収率:37%(13mg、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.28 (s, 1H), 7.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74-6.70 (m, 2H), 5.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.88-3.72 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.94 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 6.40 Hz, 3H). LCMS: (方法B) 508.9 (M⁺+H), Rt. 2.09分, 96.57% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.76分, 94.92% (最大). キラルSFC: (方法S) Rt. 3.42分, 97.83% (最大).

【0524】

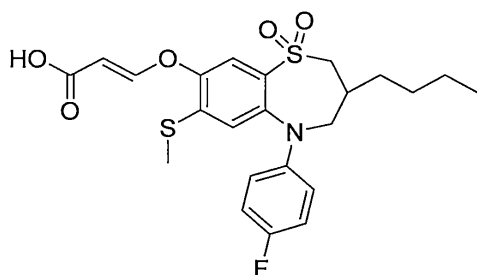
(実施例26)

(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

20

【0525】

【化100】



30

【0526】

0 のDCM(3mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体54;65mg、0.12mmol)の攪拌溶液に、TFA(1mL、12.98mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を冷水(5mL)でクエンチし、水性層をDCM(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を水(5mL)及びブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:35~40%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:69%(42mg、白色固体)。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.28 (s, 1H), 7.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70-6.68 (m, 2H), 5.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.50-4.47 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 6H), 0.90 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCM S-Q-TOF: (方法J) 480.1 (M⁺+H), Rt. 2.88分, 97.00% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.35分, 96.21% (最大).

50

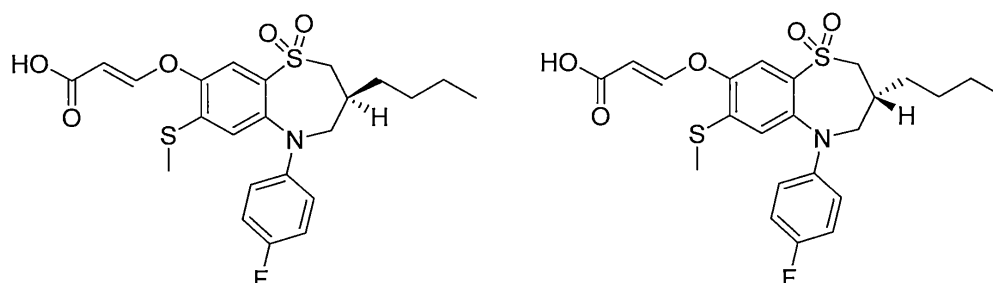
【0527】

(実施例27及び28)

(S)-(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸及び(R)-(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0528】

【化101】



10

【0529】

ラセミ(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸(実施例26;38mg、0.079mmol)の2つのエナンチオマーを、キラルSFC(方法T)により分離した。物質を真空下、40 で濃縮した。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応した。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

エナンチオマー1:収率:34%(13mg、白色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.30 (s, 1H), 7.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.69-6.66 (m, 2H), 5.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 480.1 (M⁺+H), Rt. 2.43分, 96.73% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.34分, 96.74% (最大). キラルSFC: (方法T) Rt. 3.53分, 100% (最大).

30

エナンチオマー2:収率:32%(12mg、オフホワイトの固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.23 (s, 1H), 7.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.71-6.68 (m, 2H), 5.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 4H), 1.32-1.28 (m, 2H), 0.9 (t, J = 8.4 Hz, 3H). LCMS: (方法A) 480.1 (M⁺+H), Rt. 2.43分, 97.29% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.34分, 97.07% (最大). キラルSFC: (方法T) Rt. 5.07分, 99.37% (最大).

40

【0530】

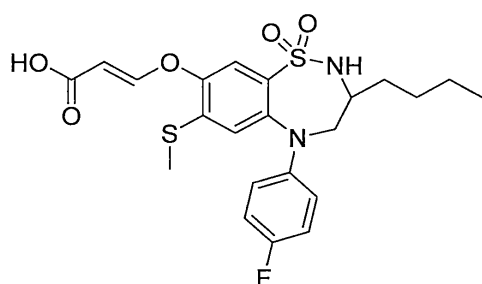
(実施例29)

(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0531】

50

【化102】



10

【0532】

0 のトルエン(3mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体57;60mg、0.09mmol)の攪拌溶液に、トリフェニルアミン(67.2mg、0.27mmol)及びTFA(0.11mL、1.46mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を冷水(5mL)でクエンチし、水性層を酢酸エチル(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を水(5mL)及びブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗物質を分取HPLC精製(方法D)により精製して、表題化合物を得た。収率:50%(22mg、オフホワイトの固体)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) 12.3 (s, 1H), 7.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 5.41 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.57-1.56 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H), 0.91-0.88 (m, 3H). LCMS: (方法A) 479.0 (M⁺-H), Rt. 2.80分, 95.41% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.30分, 97.48% (最大).

【0533】

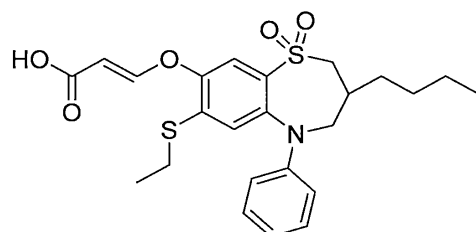
(実施例30)

30

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0534】

【化103】



40

【0535】

0 のDCM(5mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体59;72mg、0.135mmol)の攪拌溶液に、TFA(1mL、12.98mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を冷水(5mL)でクエンチし、水性層をDCM(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を水(5mL)及

50

びブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗物質をIsoleraカラムクロマトグラフィー(溶離液:30~35%EtOAc/PE;シリカゲル:230~400メッシュ)により精製して、表題化合物を得た。収率:46%(30mg、オフホワイトの固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.26 (s, 1H), 7.75 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 6.75 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.94-2.96 (m, 2H), 2.34-2.34 (m, 1H), 1.36-1.38 (m, 5H), 1.30-1.32 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 3H), 0.05-0.89 (m, 3H). LCMS: (方法A) 476.1 (M⁺+H), Rt. 2.68分, 98.13% (最大). HPLC: (方法B) Rt. 5.65分, 99.73% (最大).

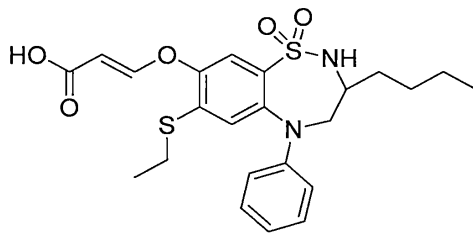
【0536】

(実施例31)

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0537】

【化104】



20

【0538】

0 のDCM(5mL)中のtert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体60;40mg、0.07mmol)の攪拌溶液に、TFA(0.11mL、1.50mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応混合物を冷水(5mL)でクエンチし、水性層をDCM(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を水(5mL)及びブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機部分を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗物質を分取HPLC精製(方法A)により精製して、表題化合物を得た。収率:56%(10mg、オフホワイトの固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.28 (s, 1H), 7.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.44 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 5H), 1.19 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.9 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS: (方法B) 474.9 (M⁺-H), Rt. 2.03分, 94.04% (最大). HPLC: (方法E) Rt. 5.36分, 95.06% (最大).

【0539】

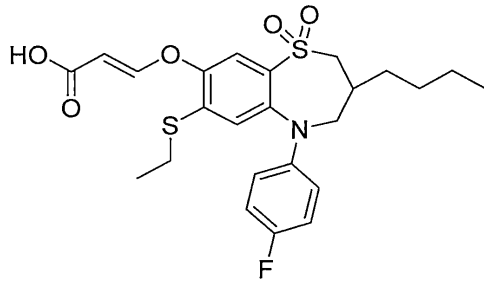
(実施例32)

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0540】

50

【化105】



10

【0541】

表題化合物は、実施例29に記載した手順と同様の手順で、tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリレート(中間体61)から調製した。

【0542】

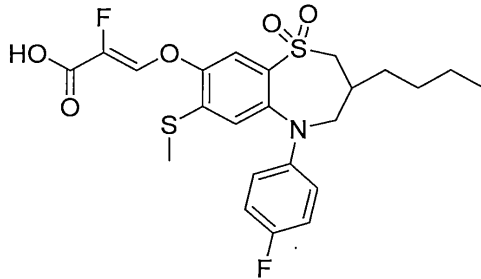
(実施例33)

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

20

【0543】

【化106】



30

【0544】

表題化合物は、実施例4に記載した通りの手順に従って、エチル(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体62)から調製する。

【0545】

(実施例34及び35)

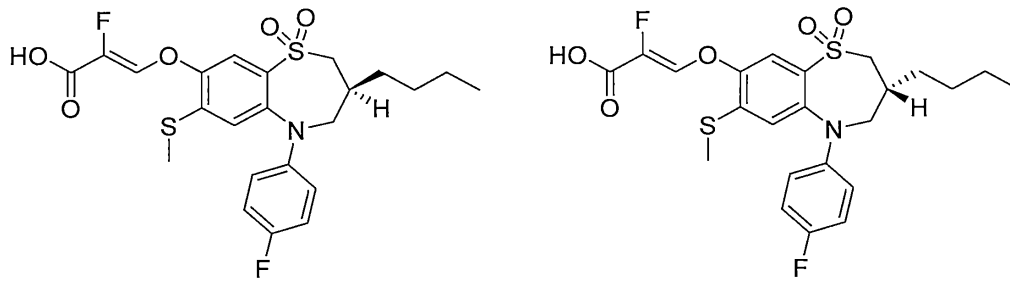
(S)-(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

40

【0546】

50

【化107】



10

【0547】

ラセミ(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(実施例33)の2つのエナンチオマーを、キラルSFCにより分離する。物質を真空下、40℃で濃縮する。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応する。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

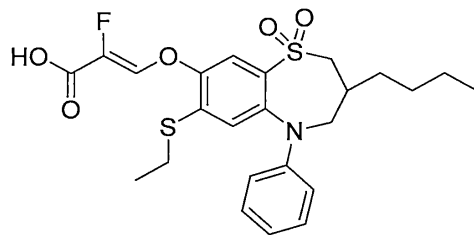
【0548】

(実施例36)

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【0549】

【化108】



30

【0550】

表題化合物は、実施例4に記載した通りの手順に従って、エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体63)から調製する。

【0551】

(実施例37及び38)

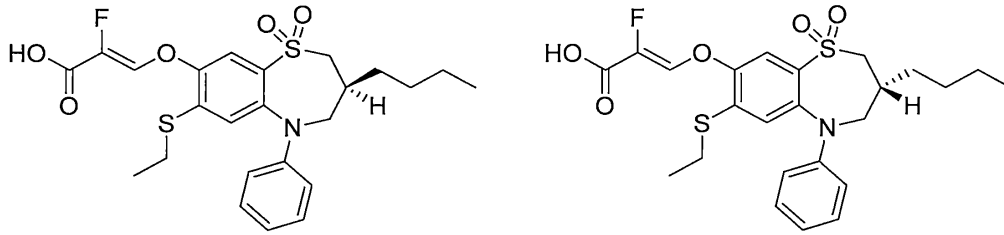
(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【0552】

40

50

【化109】



10

【0553】

ラセミ(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(実施例36)の2つのエナンチオマーを、キラルSFCにより分離する。物質を真空下、40℃で濃縮する。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応する。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

【0554】

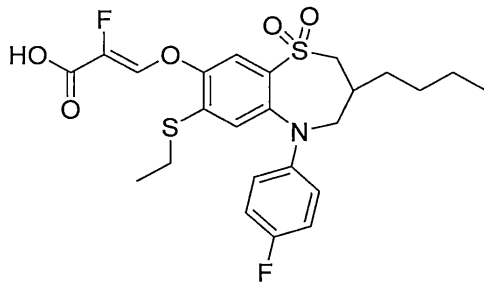
(実施例39)

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

20

【0555】

【化110】



30

【0556】

表題化合物は、実施例4に記載した通りの手順に従って、エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体64)から調製する。

【0557】

(実施例40及び41)

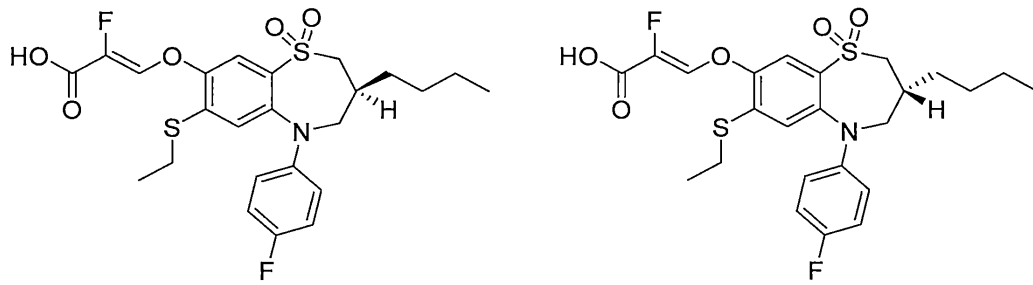
(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

40

【0558】

50

【化 1 1 1】



10

【 0 5 5 9】

ラセミ(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(実施例39)の2つのエナンチオマーを、キラルSFCにより分離する。物質を真空下、40 で濃縮する。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応する。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

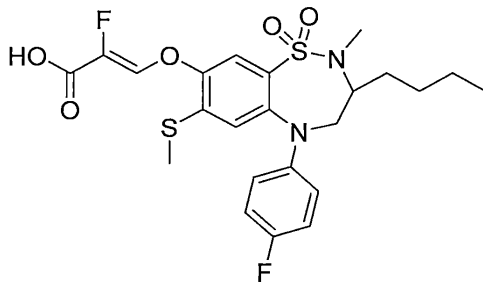
【 0 5 6 0】

(実施例42)

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【 0 5 6 1】

【化 1 1 2】



30

【 0 5 6 2】

表題化合物は、実施例4に記載した通りの手順に従って、エチル(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体65)から調製する。

40

【 0 5 6 3】

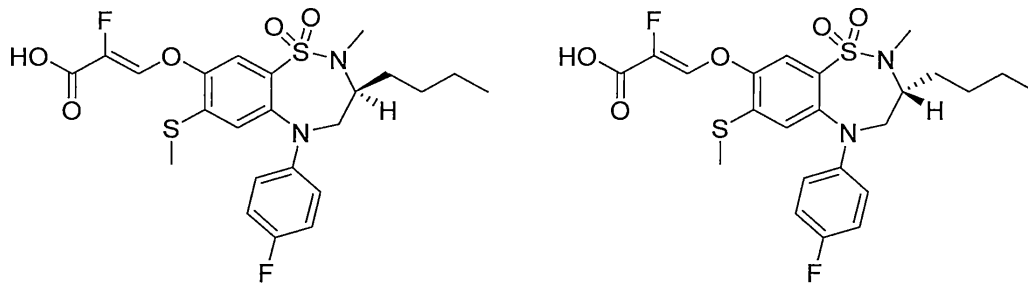
(実施例43及び44)

(S)-(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【 0 5 6 4】

50

【化 1 1 3】



10

【 0 5 6 5】

ラセミ(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(実施例42)の2つのエナンチオマーを、キラルSFCにより分離する。物質を真空下、40℃で濃縮する。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応する。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

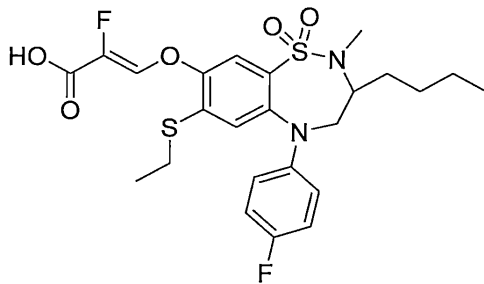
【 0 5 6 6】

(実施例45)

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【 0 5 6 7】

【化 1 1 4】



30

【 0 5 6 8】

表題化合物は、実施例4に記載した通りの手順に従って、エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体66)から調製する。

【 0 5 6 9】

(実施例46及び47)

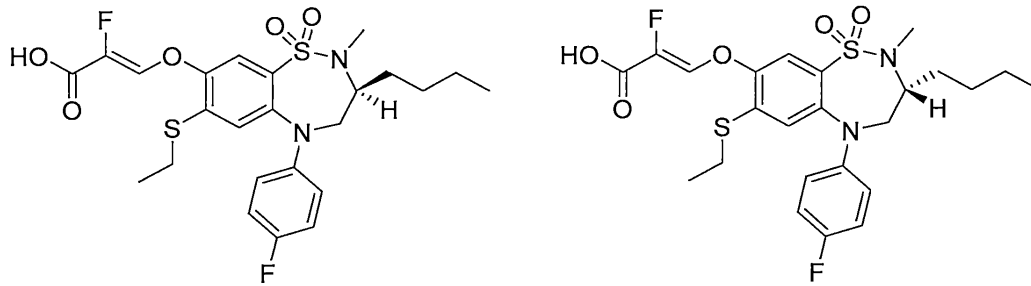
(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

【 0 5 7 0】

40

50

【化 1 1 5】



10

【0 5 7 1】

ラセミ(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(実施例45)の2つのエナンチオマーを、キラルSFCにより分離する。物質を真空下、40℃で濃縮する。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応する。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

【0 5 7 2】

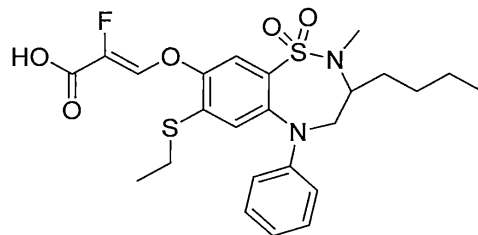
(実施例48)

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

20

【0 5 7 3】

【化 1 1 6】



30

【0 5 7 4】

表題化合物は、実施例4に記載した通りの手順に従って、エチル(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリレート(中間体67)から調製する。

【0 5 7 5】

(実施例49及び50)

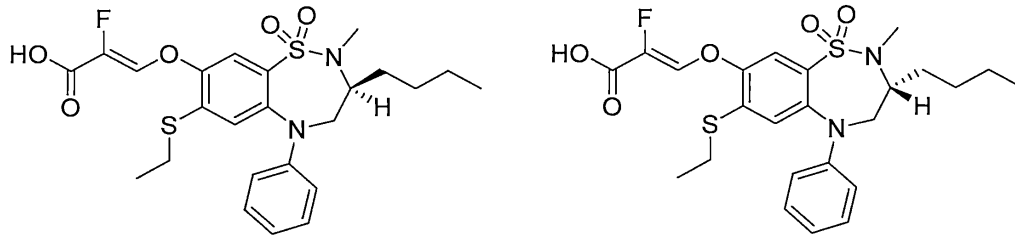
(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

40

【0 5 7 6】

50

【化 1 1 7】



10

【 0 5 7 7】

ラセミ(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(実施例48)の2つのエナンチオマーを、キラルSFCにより分離する。物質を真空下、40℃で濃縮する。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応する。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

【 0 5 7 8】

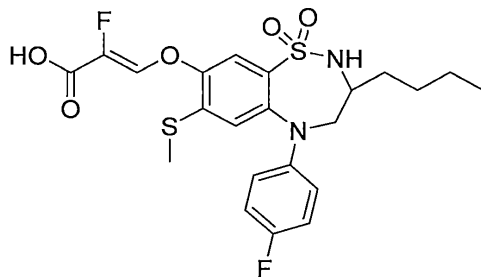
(実施例51)

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

20

【 0 5 7 9】

【化 1 1 8】



30

【 0 5 8 0】

表題化合物は、実施例10に記載した通りの手順に従って、(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(中間体69)から調製する。

【 0 5 8 1】

(実施例52及び53)

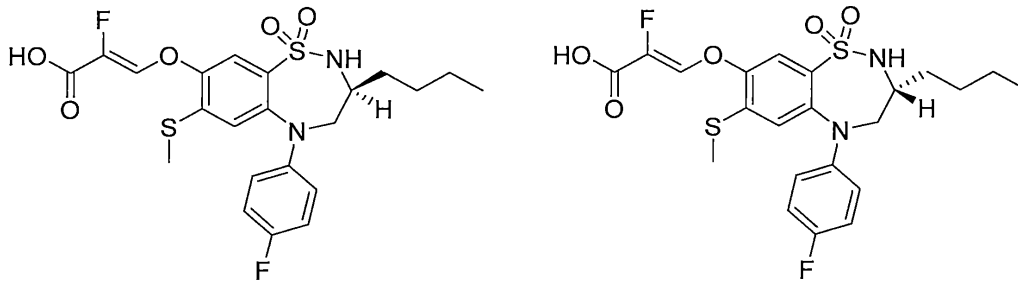
(S)-(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

40

【 0 5 8 2】

50

【化 1 1 9】



10

【0 5 8 3】

ラセミ(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(実施例51)の2つのエナンチオマーを、キラルSFCにより分離する。物質を真空下、40で濃縮する。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応する。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

【0 5 8 4】

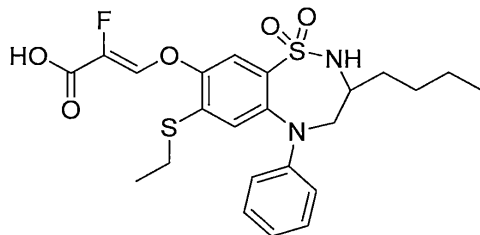
(実施例54)

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

20

【0 5 8 5】

【化 1 2 0】



30

【0 5 8 6】

表題化合物は、実施例10に記載した通りの手順に従って、(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(中間体71)から調製する。

【0 5 8 7】

(実施例55及び56)

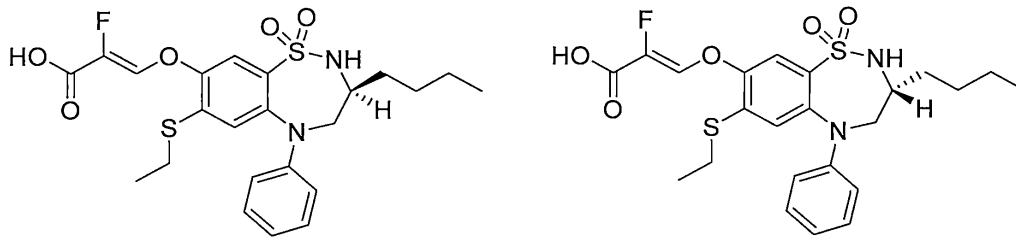
(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

40

【0 5 8 8】

50

【化 1 2 1】



10

【 0 5 8 9】

ラセミ(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(実施例54)の2つのエナンチオマーを、キラルSFCにより分離する。物質を真空下、40℃で濃縮する。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応する。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

【 0 5 9 0】

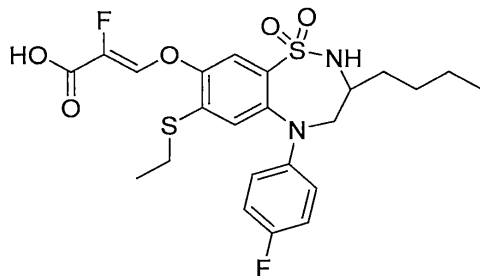
(実施例57)

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

20

【 0 5 9 1】

【化 1 2 2】



30

【 0 5 9 2】

表題化合物は、実施例10に記載した通りの手順に従って、(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(中間体73)から調製する。

【 0 5 9 3】

(実施例58及び59)

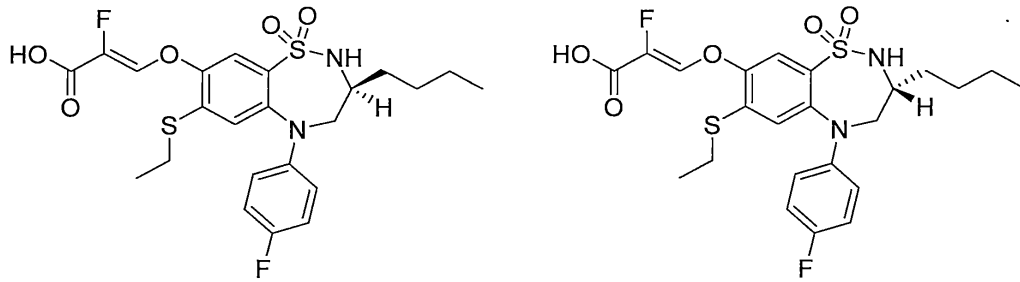
(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸及び(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸

40

【 0 5 9 4】

50

【化123】



10

【0595】

ラセミ(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸(実施例57)の2つのエナンチオマーを、キラルSFCにより分離する。物質を真空下、40で濃縮する。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応する。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

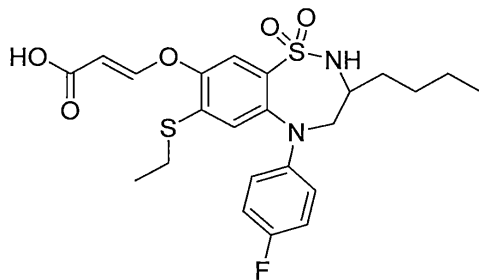
【0596】

(実施例60)

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0597】

【化124】



30

【0598】

表題化合物は、実施例29に記載した通りの手順に従って、tert-ブチル(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸(中間体74)から調製する。

【0599】

(実施例61及び62)

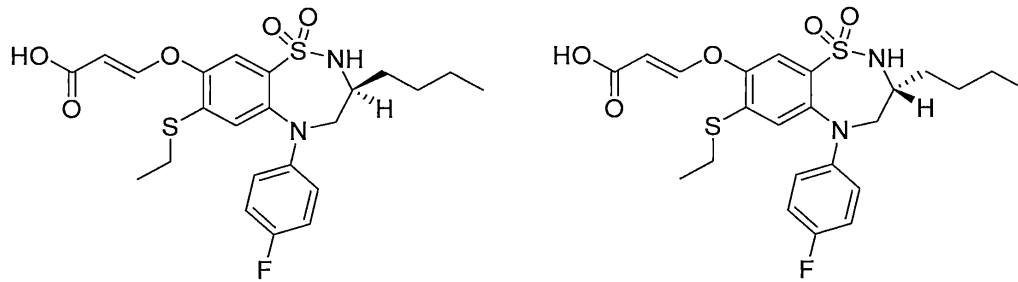
(S)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸及び(R)-(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸

【0600】

40

50

【化125】



10

【0601】

ラセミ(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキソド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸(実施例60)の2つのエナンチオマーを、キラルSFCにより分離する。物質を真空下、40℃で濃縮する。第1溶出画分はエナンチオマー1に対応し、第2溶出画分はエナンチオマー2に対応する。2つのエナンチオマーの絶対配置は不明である。

【0602】

生物学的アッセイ

20

IBAT(h/m)アッセイプロトコル

10,000個の細胞(ヒト又はマウスのIBAT過剰発現細胞)を、96ウェルプレート(Corning社CLS3809)中、ピューロマイシン(Gibco社A1113803)(10 µg/mL)を含有する10% FBS(Gibco社10438026)を補足した200 µLのMEM-アルファ培地(Gibco社12571-063)中に播種し、5% CO₂中37℃で48時間インキュベートした。インキュベーション後に、培地をウェルからデカントし、細胞を300 µLの基本MEM-アルファ培地(FBSを含まない)で2回洗浄した。基本MEM-アルファ培地をデカントした後に毎回、残留する培地が確実に最大限除去されるように、プレートをペーパータオルに向けて軽くたたいた。

DMSO(Sigma社D2650)で調製した試験阻害剤の希釈液(最高試験濃度は10 µM、3倍段階希釈、10ポイント)を、0.25 µMの3H-タウロコール酸(ARC社ART-1368)及び5 µMの冷タウロコール酸(Sigma社T4009)を含有するインキュベーション混合物中に添加した(0.2%の最終DMSO濃度を維持する)。次いで、試験阻害剤を含有する50 µLのインキュベーション混合物をウェルに添加し(二連)、プレートをCO₂インキュベータ中37℃で20分間インキュベートした。インキュベーション後に、プレートを氷水混合物上に2~3分間保つことにより反応を停止し、次いでインキュベーション混合物をウェルから完全に吸引した。ウェルを、HEPES(Gibco社15630080)緩衝化(10mM)HBSS(Gibco社14175079)(pH 7.4)に溶解させた250 µLの冷却した非標識の1mMタウロコール酸で2回洗浄した。洗浄後に毎回、ブロッキング緩衝液が確実に最大限除去されるように、プレートをペーパータオルに向けて軽くたたいた。

30

100 µLのMicroScint-20(PerkinElmer社6013621)をウェルに添加し、一晚室温に保ち、その後PerkinElmer社製のTopCount NXT(商標)Microplate Scintillation及びLuminescence Counter内で、3H Testプロトコル(ウェル当たり120秒の読み取り時間に設定)下でプレートを読み取った。

40

【0603】

LBAT(h/m)アッセイプロトコル

20,000個の細胞(ヒト又はマウスLBAT過剰発現細胞)を、96ウェルプレート(Corning社CLS3809)中、Geneticin(Gibco社10131-027)(1mg/mL)を含有する10% FBS(Gibco社10438026)を補足した100 µLのMEM-アルファ培地(Gibco社12571-063)中に播種し、5% CO₂中37℃で24時間インキュベートした。インキュベーション後に、培地をウェルからデカントし、細胞を300 µLの基本MEM-アルファ培地(FBSを含まない)で2回洗浄

50

した。基本MEM-アルファ培地をデカントした後に毎回、残留する培地が確実に最大限除去されるように、プレートをペーパータオルに向けて軽くたたいた。

ヒトLBATの場合、インキュベーション混合物は、試験阻害剤の希釈液(DMSO(Sigma社D2650)中3倍段階希釈、10ポイント)を、0.3 μ Mの3H-タウロコール酸(ARC社ART-1368)及び7.5 μ Mの冷タウロコール酸(Sigma社T4009)を含有するMEM-アルファ(FBSを含まない)中に添加する(0.2%の最終DMSO濃度を維持する)ことによって調製した。マウスLBATの場合、インキュベーション混合物は、試験阻害剤の希釈液(DMSO中3倍段階希釈、10ポイント)を、0.3 μ Mの3H-タウロコール酸及び25 μ Mの冷タウロコール酸を含有するMEM-アルファ(FBSを含まない)中に添加する(0.2%の最終DMSO濃度を維持する)ことによって調製した。

10

次いで、試験阻害剤を含有する50 μ Lのインキュベーション混合物をウェルに添加し(二連)、プレートをCO₂インキュベータ中37℃で20分間インキュベートした。インキュベーション後に、プレートを氷水混合物上に2~3分間保つことによって反応を停止し、次いでインキュベーション混合物をウェルから完全に吸引した。ウェルを、HEPES(Gibco社15630080)緩衝化(10mM)HBSS(Gibco社14175079)(pH 7.4)に溶解させた250 μ Lの冷却した非標識の1mMタウロコール酸で2回洗浄した。洗浄後に毎回、ブロッキング緩衝液が確実に最大限除去されるように、プレートをペーパータオルに向けて軽くたたいた。

100 μ LのMicroScint-20(PerkinElmer社6013621)をウェルに添加し、一晩室温に保ち、その後PerkinElmer社製のTopCount NXT(商標)Microplate Scintillation及びLuminescence Counter内で、3H Testプロトコル(通常のプレート配向で、ウェル当たり120秒の読み取り時間に設定)下でプレートを読み取った。

20

【0604】

双方向透過性アッセイ(Caco-2細胞)

Caco-2細胞(Evotec社)を、Millicell(登録商標)24ウェル細胞培養インサートプレート中に70,000個の細胞/ウェルの密度で播種し、1日おきに培地を交換しながらインキュベータ(37℃、5%CO₂、95%RH)中に21日間維持した。

試験化合物、アテノロール(低透過性マーカー)、プロプラノロール(高透過性マーカー)及びジゴキシン(P-gp輸送経路のための基質)の原液(10mM)を、ジメチルスルホキシド(DMSO)中に調製した。中間体原液(1mM)は、10 μ Lの10mMマスター原液を90 μ LのニートDMSOで希釈することによって調製した。作業原液(10 μ M)は、50 μ Lの1mMを4950 μ LのFaSSIF緩衝液で希釈することによって調製した。FaSSIFへの化合物の添加後、試料を超音波処理に2時間供し、37℃にて4000RPMで30分間遠心分離した。4mLの得られた上清をアッセイで直接使用した。輸送実験における最終DMSO濃度は1%であった。

30

アッセイの当日、Caco-2単層を輸送緩衝液(HBSS、pH7.4)で2回洗浄し、インキュベータ中で30分間(37℃、5%CO₂、95%RH)プレインキュベートした。単層の電気抵抗を、Millicell(登録商標)-ERSシステムを用いて測定した。350オーム \cdot cm²超の経上皮電気抵抗(TEER)値を有する単層をアッセイのために選択した。

アッセイは、吸収方向(A2B)及び分泌(B2A)方向で行った。輸送実験は、二連(n=2)ウェル中、ドナーコンパートメント(頂端チャンバーA-B;基底外側チャンバーB-A)への、化合物からなる輸送アッセイ緩衝液(HBSS中に調製したFaSSIF緩衝液)の添加によって開始した。1%ウシ血清アルブミン(BSA)を含有する無薬物HBSS緩衝液(pH7.4)を、レシーバー(A-B-基底外側;B-A-頂端)コンパートメントに導入した。頂端及び基底外側コンパートメントの体積は、それぞれ0.4及び0.8mLであった。投与溶液を添加した後、プレートをインキュベータ中37℃で120分間インキュベートした。120分後、ドナー及びレシーバー試料を採取し、反対側の緩衝液とマトリックスマッチングした(1:1、30 μ Lの試験試料+30 μ Lのブランク緩衝液)。投与試料を反対側の緩衝液とマトリックスマッチングした(1:1、30 μ Lの試験試料+30 μ Lブランク緩衝液)。試料を、内部標準を含有するアセトニトリルを添加することによって処理した(60 μ Lの試験試料+内部標準-トルブタミド、500ng/mLを含有する200 μ Lのアセトニトリル)。試料をボルテックスし、4000rpmで10分間遠心分離した。得られた上清(100 μ L)を100 μ Lの水で希釈し、新しい96ウェルプレートに移し

40

50

た。試料中の化合物の濃度は、適用可能な場合、液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)法によって、発見グレード(discovery grade)の生物学的分析法を使用して分析した。

試験化合物、アテノロール、プロプラノロール及びジゴキシンの平均の見かけの透過性(P_{app} 、 $\times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{秒}$)は、以下のように計算した:

【 0 6 0 5 】

【数 1】

$$P_{app} = \frac{dq}{dt} \times \frac{1}{C_0} \times \frac{1}{A}$$

10

【 0 6 0 6 】

(式中、 dq/dt =輸送速度(レシーバーコンパートメントにおける化合物の輸送速度)、 C_0 =ドナーコンパートメントにおける初期濃度、 A =有効濾過膜の表面積)。

【 0 6 0 7 】

HepaRGに基づいたアッセイプロトコル

分化したHepaRG細胞の凍結保存バイアル(Biopredic International社HPR116080)を、Biopredic International社によって提供されるプロトコルに従って、200mMのGlutamax(Gibco社35050061)を補足したHepaRG Thawing/Plating/General Purpose Medium(Biopredic International社ADD670C)中で解凍する。ウェル当たり70,000個の細胞を、96ウェルプレート(Corning社CLS3809)中、200mMのGlutamaxを補足した100 μL のHepaRG Thawing/Plating/General Purpose Medium中に播種し、5% CO_2 中37 $^\circ\text{C}$ で24時間インキュベートする。インキュベーション後に、播種培地をHepaRG Maintenance/Metabolism Medium(Biopredic International社ADD620C)に置き換え、48時間毎に新たなHepaRG Maintenance/Metabolism Mediumを補充して、6日間インキュベートする。播種後7日間のインキュベーション後に、インキュベーション培地をウェルからデカントし、細胞を250 μL のWilliam's E Basal Media(Gibco社12551032)で2回洗浄する。William's E Basal Mediaをデカントした後に毎回、残留する培地

20

30

が確実に最大限除去されるように、プレートをペーパータオルに向けて軽くたたく。インキュベーション混合物は、試験阻害剤の希釈液(DMSO(Sigma社D2650)中3倍段階希釈)を、0.3 μM の3H-タウロコール酸(ARC社ART-1368)及び7.5 μM の冷タウロコール酸(Sigma社T4009)を含有するWilliam's E培地(基本)中に添加する(0.2%の最終DMSO濃度を維持することによって調製する。次いで、試験阻害剤を含有する50 μL のインキュベーション混合物をウェルに添加し(二連)、プレートを5% CO_2 インキュベータ中37 $^\circ\text{C}$ で30分間インキュベートする。インキュベーション後に、プレートを氷水混合物上に2~3分間保つことによって反応を停止し、次いでインキュベーション混合物をウェルから完全に吸引する。ウェルを、HEPES(Gibco社15630080)緩衝化(10mM)HBSS(Gibco社14175079)(pH 7.4)に溶解させた250 μL の冷却した非標識の1mMタウロコール酸で2回洗浄する。洗浄後に毎回、ブロッキング緩衝液が確実に最大限除去されるように、プレートをペーパータオルに向けて軽くたたく。

40

100 μL のMicroScint-20(PerkinElmer社6013621)をウェルに添加し、一晚室温に保ち、その後PerkinElmer社製のTopCount NXT(商標)Microplate Scintillation及びLuminescence Counter内で、3H Testプロトコル(通常のプレート配向で、ウェル当たり120秒の読み取り時間に設定)下でプレートを読み取る。

【 0 6 0 8 】

試験化合物の希釈液の調製

すべての試験化合物は、室温で粉末の形態で用意した。試験化合物の10mM DMSO原液

50

を調製し、小分けし、-20 で保存した。化合物の10mM DMSO原液から、DMSOでの3倍段階希釈液を調製して、合計10種の試験化合物の希釈液を得た。このDMSO中希釈液0.5 μLを、³H-タウロコール酸及び冷タウロコール酸を含有する、FBSを含まない基本培地250 μLに添加してインキュベーション混合物を調製した。

【0609】

生物学的利用能試験

8～9週齢の雄のマウス(C57BL/6又はCD1)又はWistarラットを使用した。各々の試験化合物について、各々3匹の動物からなる2つの群を使用した。一方の群には尾静脈を通して1mg/kg(ビヒクル100%DMSO)の単回静脈内用量を投与し、他方の群には胃管栄養針を通して10mg/kgの単回経口用量を投与した。経口用量を投与した群は、一晩絶食させた。血液試料を、静脈内投与後0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、及び24時間後、及び経口投与後0.25、0.5、1、2、4、6、8、及び24時間後に採取した。血液試料は、伏在静脈から取った。0.2% EDTAを抗凝固薬として使用した。試料は、血漿中の試験化合物を推定するために開発された発見グレード(discovery grade)の生物学的分析法によって、LC-MS/MSシステムを使用して分析した。

10

【0610】

結果

実施例の化合物についての生物学的データを、以下の表8に示す。

【0611】

20

30

40

50

【表 8 A】

表 8

実施例	hLBAT IC ₅₀ (nM)	hIBAT IC ₅₀ (nM)	透過性 (Caco-2)		生物学的利用能 (%)
			P _{app} A2B (× 10 ⁻⁶ cm/秒)	P _{app} B2A (× 10 ⁻⁶ cm/秒)	
1	9.9	10000	25.6	19.1	
2	469				
3	4.8		24	18.8	50 (C57BL/6)
4	1.9	1510	2.4	6.0	
5	28				
6	1.4	1440	2.7	5.5	26 (C57BL/6)
7	73	3333			
8	242				
9	8.2				
10	1.0	1139	0.5	1.9	
11	1.1	830			
12	78				
13	0.6	568	3.1	9.6	61 (C57BL/6)
14	3.4				
15	2.2		14.1	13.0	50 (C57BL/6)
16	105				
17	2.3				
18	2.4	5278	15.0	9.7	
19	70	>10000			
20	4.5	1147			
21	3	644			
22	591	>10000			
23	1.0	3063	12.6	9.3	
24	0.34	265			
25	267				

10

20

30

40

【 0 6 1 2 】

50

【表 8 B】

表 8 (続き)

実施例	hLBAT IC ₅₀ (nM)	hIBAT IC ₅₀ (nM)	透過性 (Caco-2)		生物学的利用能 (%)
			P _{app} A2B (×10 ⁻⁶ cm/秒)	P _{app} B2A (×10 ⁻⁶ cm/秒)	
26	8.7	>10000			
27	354	>10000			
28	1.9	>3333			
29	1.0	1669	7.3	17.2	
30	9.5	>10000			
31	3.4	>10000			
32	2.6	>10000	11.3	8.9	

10

20

【0613】

OATP KOマウスの血清中胆汁酸レベルに及ぼすLBAT選択的化合物の効果

8~9週齢の雄のOATP KOマウス(Oatp1a/1bクラスターノックアウトマウス、Taconic社、米国)を試験で使用した。検疫及び順化期間の完了後、動物を体重に基づいて無作為に実験群(各々においてn=4のマウス)に分けた。実験日に、ベースライン血液試料を、示された用量でのピヒクル(0.5%CMC、0.1%Tween 80)又は実施例3、6、13、若しくは15の化合物の経口投与後に採取した。次いで、血液試料を、投与後の様々な時点(各々のグラフに示す)で採取した。血液を凝固させ、血清を3000g、4 での15分間の遠心分離によって採取し、更なる分析のために-80 で保存した。各々の血清試料における総胆汁酸濃度を、製造業者の取扱説明書に従ってCELL BIOLABS社総胆汁酸キット(STA631)を使用することによって決定した。平均±SEM、n=4。

30

【0614】

結果を図1~4に示す。投与前及びピヒクル処置中の血清中胆汁酸レベルは、1~5 µmol/Lの範囲であった。実施例13の化合物の経口投与は、血清中胆汁酸を用量依存的に増加させた。投与後1時間以内に、血清中胆汁酸レベルは、30mg/kgの実施例13の化合物に応答して約100 µmol/Lに上昇した。実施例3、6、及び15の化合物も血清中胆汁酸レベルを増加させた。

【0615】

PDモデル:雄のC57BL6マウスの総胆汁酸レベルについての試験化合物の評価

8~9週齢のC57BL/6N Tacマウスを使用して、胆汁酸レベルに及ぼす胆汁酸モジュレータの効果を試験する。検疫及び順化期間の完了後、動物を体重に基づいて無作為にxの実験群:(i)ピヒクル対照、及び(ii)試験化合物ymg/kg経口1日1回、に分ける。動物を試験化合物で7日間処置する。試験の5日目に、動物を個別に新たなケージに収容する。7日目に、各々のケージから糞便を採取し、その後各々の動物から後眼窩経路を通して採血する。動物を安楽死させて、更なる分析のために各々の動物から肝臓及び回腸末端を採取する。体重及び摂食量は1週間に2回測定する。血清脂質プロファイルは、7日目の血清試料で分析する。血清中の総胆汁酸は、7日目の血清試料で測定する。糞便中の胆汁排泄は、7日目の糞便試料で測定する。CYP7A1及びSHPの肝臓での発現は、7日目の肝臓試料で定量化

40

50

する。肝臓のトリグリセリド及び総コレステロールは、7日目の肝臓試料で分析する。

【 0 6 1 6 】

尿中胆汁酸モデル:雄のC57BL/6Nマウスの尿中胆汁酸レベルについての試験化合物の評価

8~9週齢のC57BL/6N Tacマウスを使用して、胆汁酸レベルに及ぼす胆汁酸モジュレータの効果を試験する。検疫及び順化期間の完了後、動物を体重に基づいて無作為にxの実験群:(i)ピヒクル対照、及び(ii)試験化合物ymg/kg経口1日1回、に分ける。動物を試験化合物で7日間処置する。試験の6日目に、動物を代謝ケージに移す。7日目に、各々の代謝ケージから糞便及び尿を採取し、その後各々の動物から後眼窩経路を通して採血する。動物を安楽死させて、更なる分析のために各々の動物から腎臓を採取する。体重は1週間に2回測定する。血清中の総胆汁酸は、7日目の血清試料で測定する。糞便中の胆汁酸排泄は、7日目の糞便試料で測定する。胆汁酸の尿中排出は、7日目の試料で測定する。ASBT、OSTa、OSTAb、及びMRP2の腎臓での発現は、7日目の試料で定量化する。

10

20

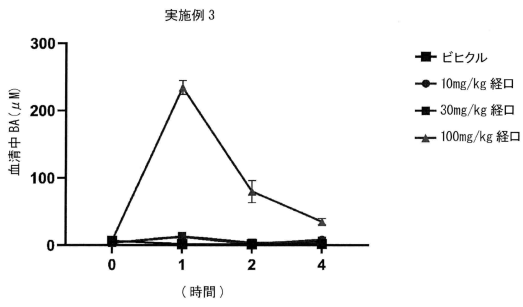
30

40

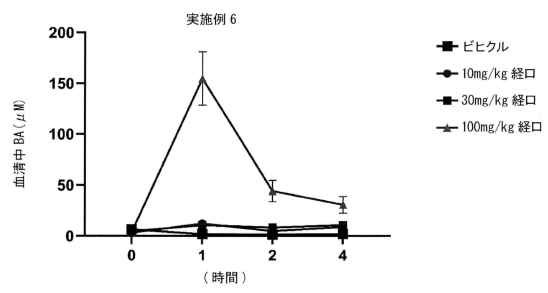
50

【図面】

【図 1】

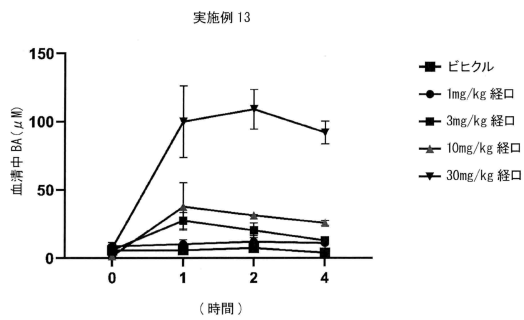


【図 2】

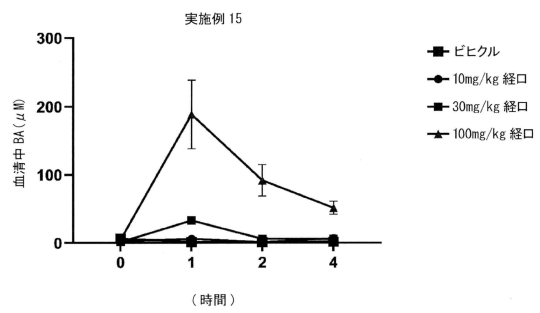


10

【図 3】



【図 4】



20

【配列表】

[0007695242000001.app](#)

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/08 (2006.01)
 A 6 1 P 27/12 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/10 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/08
 A 6 1 P 27/12
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/10
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 3/00

スウェーデン・4 1 3・0 1・イエーテボリ・フリゴングスガタン・8セー

(72)発明者

サントシュ・エス・クルカルニ

インド・5 6 0 0 7 8・バンガロール・カナーカブラ・メイン・ロード・ジェー・ピー・ナガー・
 シックスス・フェーズ・テンプル・ツリーズ・アパートメント・エー2 0 6

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献

特表2 0 1 3 - 5 2 5 4 4 4 (J P , A)
 特表2 0 0 2 - 5 0 0 2 2 0 (J P , A)
 国際公開第2 0 1 9 / 1 7 2 8 3 4 (W O , A 1)

(58)調査した分野

(Int.Cl., D B名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 A 6 1 P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)