

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-510572
(P2017-510572A)

(43) 公表日 平成29年4月13日(2017.4.13)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 209/10 (2006.01)	C07D 209/10	4 C050
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04	4 C063
A61K 31/55 (2006.01)	A61K 31/55	4 C084
C07D 235/18 (2006.01)	C07D 235/18	4 C086
A61K 31/4184 (2006.01)	A61K 31/4184	4 C204

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 111 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-556962 (P2016-556962)	(71) 出願人	511154205 ソク インスティチュート フォー バ イオロジカル スタディーズ アメリカ合衆国 カリフォルニア 920 37 ラ ホーヤ, ノース トーリー パ インズ ロード 10010
(86) (22) 出願日	平成27年3月13日 (2015.3.13)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成28年11月11日 (2016.11.11)	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/020582	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87) 國際公開番号	W02015/138986	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87) 國際公開日	平成27年9月17日 (2015.9.17)		
(31) 優先権主張番号	61/952,754		
(32) 優先日	平成26年3月13日 (2014.3.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/061,463		
(32) 優先日	平成26年10月8日 (2014.10.8)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

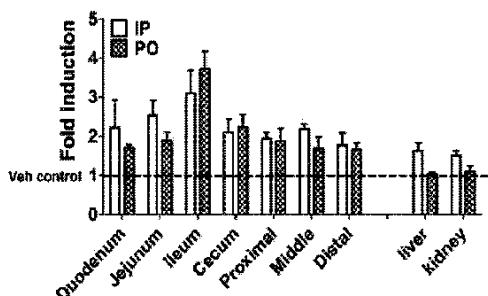
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 FXRアゴニストならびに作製および使用のための方法

(57) 【要約】

新規FXRアゴニスト、それを作製する方法の態様、およびそれを含む組成物の態様が本明細書に開示される。対象における代謝障害を処置または予防する方法であって、(例えは胃腸管を通じて)対象に開示される化合物のうち1つまたは複数の治療有効量を投与する段階を含み、それによって、腸管中のFXR受容体を活性化し、かつ対象における代謝障害を処置または予防する方法の態様も開示される。さらに、対象の腸管領域内の炎症を処置または予防する方法であって、(例えは胃腸管を通じて)対象に開示される化合物のうち1つまたは複数の治療有効量を投与する段階を含み、それによって、腸管中のFXR受容体を活性化し、かつ対象の腸管領域内の炎症を処置または予防する方法の態様が開示される。

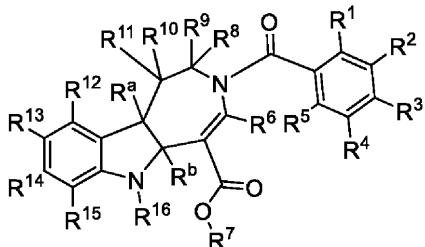
FIG. 1F



【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式：



10

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

$R^1 \sim R^6$ および $R^8 \sim R^{15}$ は、独立して水素、重水素、ハロゲン、 CF_3 、 NO_2 、 OH 、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、D-ヘテロ脂肪族、または $-(CH_2)_{n1}-R^{150}-(CH_2)_{n2}-R^{151}$ より選択され、ここで $n1$ および $n2$ は独立して 0、1、2、3、および 4 からなる群より選択され、 R^{150} は 0、 NR^{16} 、または非存在であり、 R^{151} はカルボキシルエステルまたはアミノであり；

R^7 は、H、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族であり；

R¹⁶は、水素、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され、

R^a および R^b は、独立して水素、重水素、脂肪族、または D- 脂肪族であるか、あるいは一緒になって結合を形成し；

ここで、R^aおよびR^bが一緒になって結合を形成する場合、R¹～R¹⁵の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含み:

$R^1 \sim R^{16}$ は、いずれも $-R^x - L^x - R^{x^2}$ ではなく、ここで R^x は、0、 NR^{x^3} 、スルホニル、またはSより選択され:

R^{x3} は、H、脂肪族、またはアリールより選択され:

L^x は、結合、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、または $CR^{x4}R^{x5}$ より選択され:

R^{x4} および R^{x5} は、それぞれ独立して H、D、ハロゲン、脂肪族、-C(O)OR^{x6}、または-C(O)NR^{x6}R^{x7} より選択され:

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して H, 脂肪族より選択され:

R^{x2} は、 $-C(0)L^{x2}R^{x8}$ またはカルボキシルバイオアイソスターより選択され:

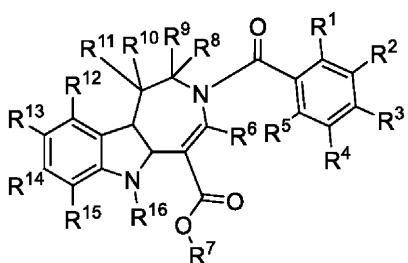
$L^{\times 2}$ は、結合または $NR^{\times 3}$ であり：

R^{x8} は、H、脂肪族、 $-OR^{x9}$ 、 $N(R^{x9})_2$ 、 $-C(O)R^{x9}$ 、 $-S(O)_2R^{x9}$ 、 $-C(O)OR^{x9}$ 、 $-S(O)_2N(R^{x9})$ 、または $-C(O)N(R^{x9})_2$ であり：

各 $R^{\times 9}$ は、独立して H、脂肪族より選択される。

【請求項 2】

下記式：

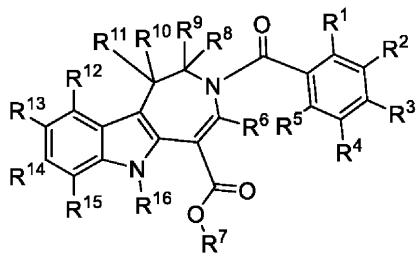


を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

下記式：

40



を有し、R¹～R⁵の少なくとも1つが、重水素であるかまたは重水素を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R⁷が、アルキルまたは重水素化アルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R⁷が、イソプロピルまたは重水素化イソプロピルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R⁷が1～7個の重水素原子を含む、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R¹～R⁵の少なくとも1つがハロゲンである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R²およびR³がフルオロである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R¹⁶が水素である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R¹⁰およびR¹¹が、独立してアルキルまたは重水素化アルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R¹⁰およびR¹¹が、独立してメチルまたは重水素化メチルである、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

R¹⁰および/またはR¹¹が1～3個の重水素原子を含む、請求項10に記載の化合物。

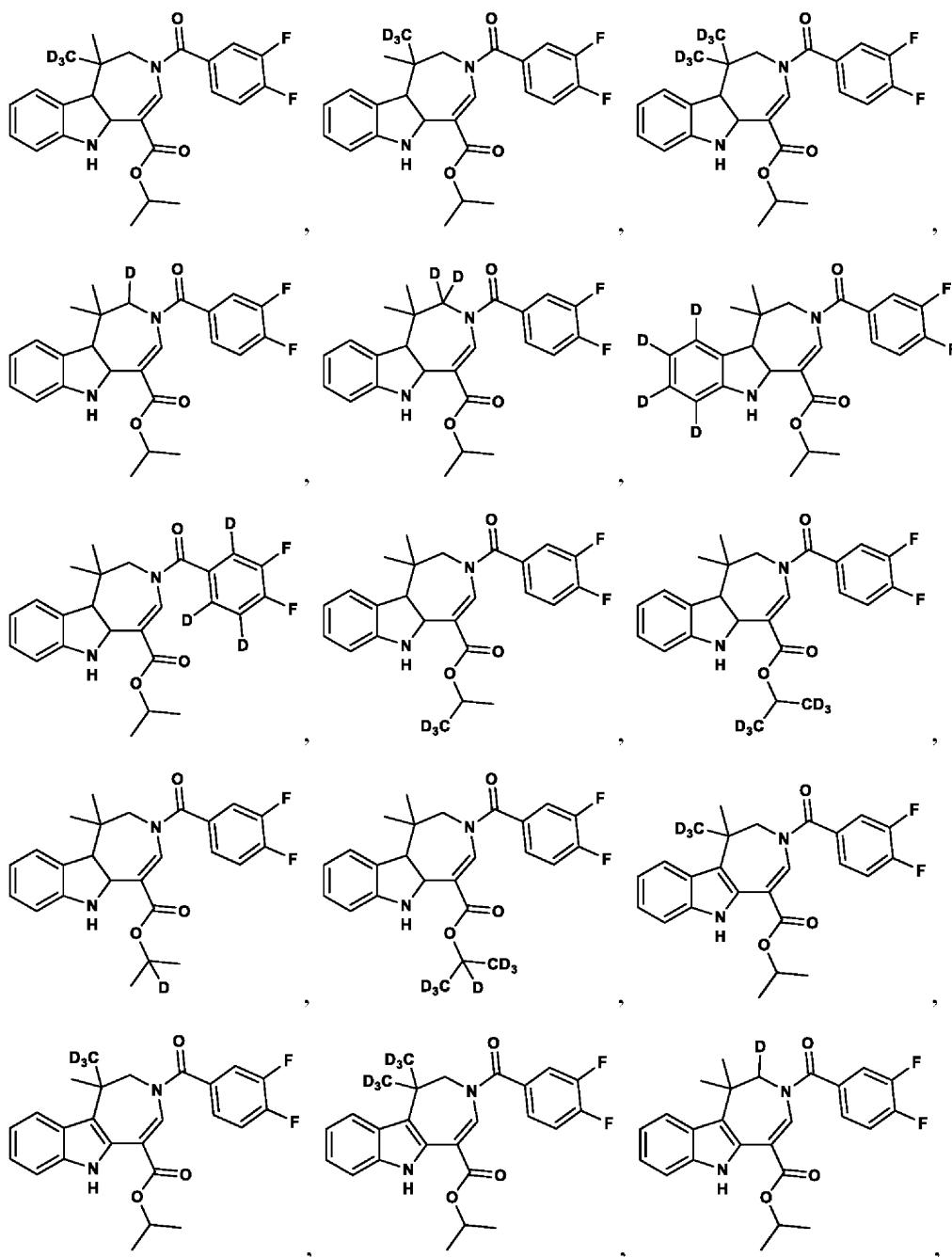
【請求項13】

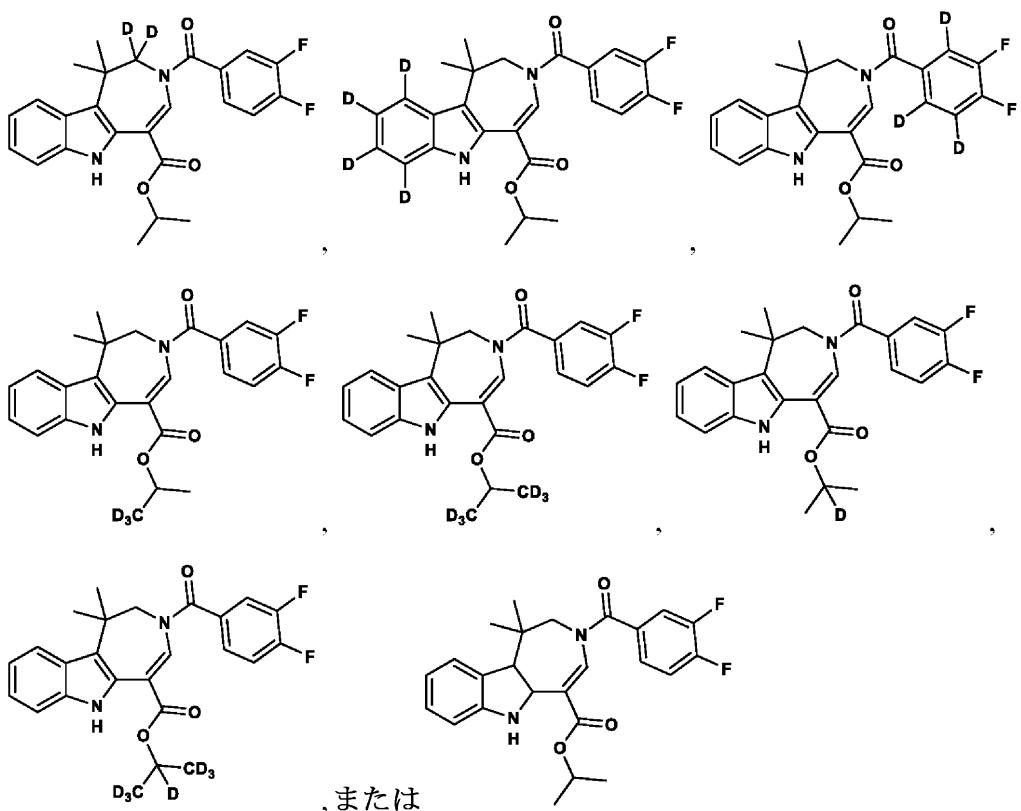
以下：

10

20

30

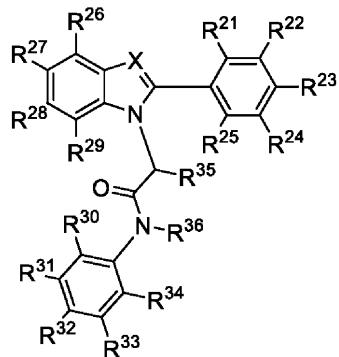




より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

下記式：



30

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

R²¹ ~ R³⁴ は、独立して水素、重水素、ハロゲン、CF₃、NO₂、OH、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され；

R³⁵ は、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族であり；

R³⁶ は、水素、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族であり；

Xは、NまたはCR³⁷であり；

R³⁷ は、水素、重水素、ハロゲン、CF₃、NO₂、OH、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族であり；

ここで、XがNである場合、R²¹ ~ R³⁵の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含み；

R²¹ ~ R³⁷ は、いずれも-R^X-L^X-R^{X2}ではなく、ここでR^Xは、O、NR^{X3}、スルホニル、またはSより選択され；

R^{X3} は、H、脂肪族、またはアリールより選択され；

40

50

L^x は、結合、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、または $CR^{x4}R^{x5}$ より選択され；

R^{x4} および R^{x5} は、それぞれ独立して H、D、ハロゲン、脂肪族、-C(O)OR^{x6}、または-C(O)NR^{x6}R^{x7} より選択され；

R^{x6} および R^{x7} は、それぞれ独立して H、脂肪族より選択され；

R^{x2} は、-C(O)L^{x2}R^{x8} またはカルボキシルバイオアイソスターより選択され；

L^{x2} は、結合または NR^{x3} であり；

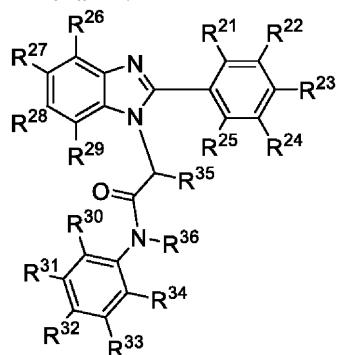
R^{x8} は、H、脂肪族、-OR^{x9}、N(R^{x9})₂、-C(O)R^{x9}、-S(O)₂R^{x9}、-C(O)OR^{x9}、-S(O)₂N(R^{x9})₂、または-C(O)N(R^{x9})₂ であり；

各 R^{x9} は、独立して H、脂肪族より選択される。

10

【請求項 15】

下記式：

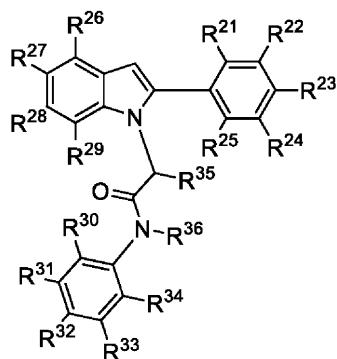


20

を有する、請求項14に記載の化合物。

【請求項 16】

下記式：



30

を有する、請求項14に記載の化合物。

【請求項 17】

R^{x5} が、アルキル、シクロアルキル、重水素化アルキル、または重水素化シクロアルキルである、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{x5} が、シクロアルキルまたは重水素化シクロアルキルである、請求項17に記載の化合物。

40

【請求項 19】

R^{x5} が、シクロヘキシルまたは重水素化シクロヘキシルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

R^{x5} が1～11個の重水素原子を含む、請求項17に記載の化合物。

【請求項 21】

R^{x6} が水素である、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

50

R^{32} がカルボキシルである、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

R^{34} が CF_3 である、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

R^{23} がハロゲンである、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項25】

R^{23} がクロロである、請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

キラルである、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

生物学的に活性な立体異性体である、請求項26に記載の化合物。

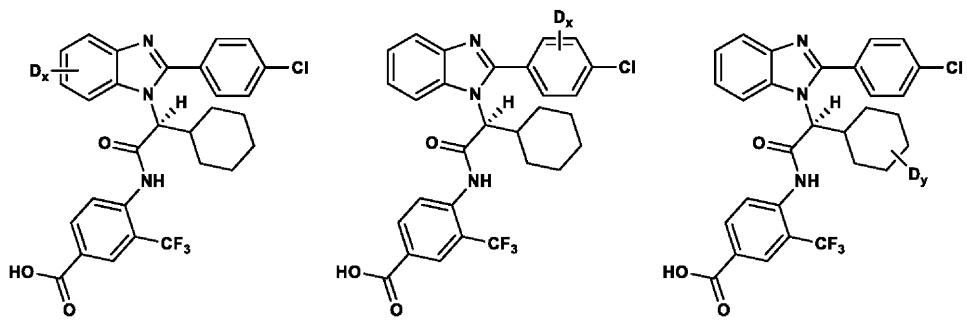
10

【請求項28】

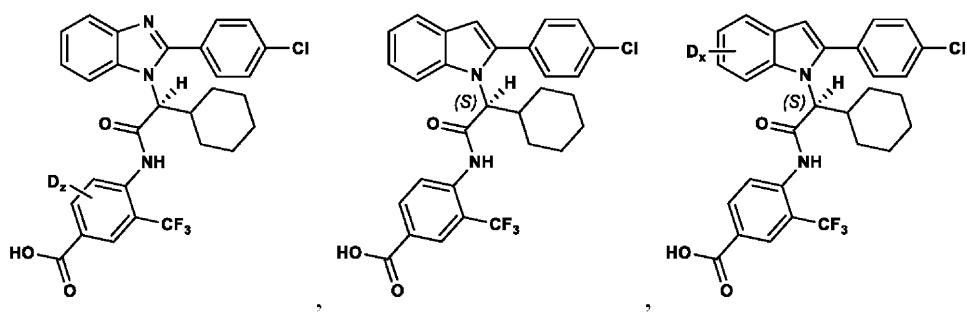
S-立体異性体である、請求項26に記載の化合物。

【請求項29】

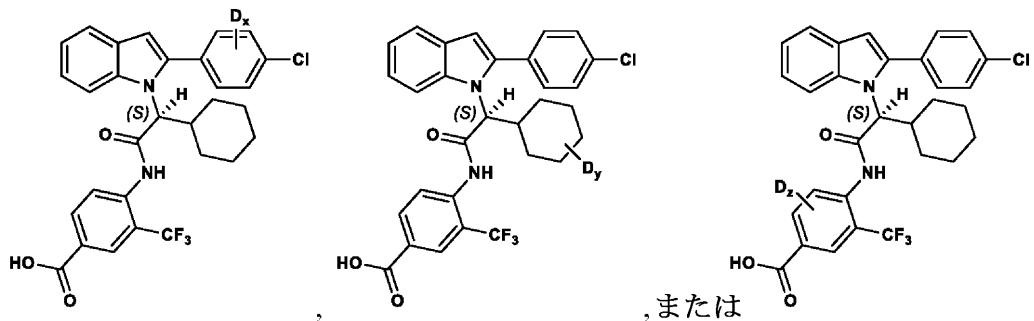
以下：



20



30



40

より選択され：

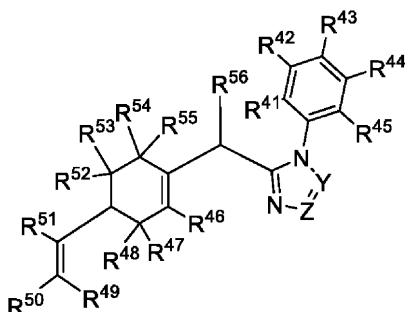
x が 0～4 であり；

y が 0～11 であり；

z が 0～3 である、請求項14に記載の化合物。

【請求項30】

下記式：



を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物：

式中、

$R^{41} \sim R^{48}$ および $R^{52} \sim R^{55}$ は、独立して水素、重水素、ハロゲン、 CF_3 、 NO_2 、 OH 、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され；

$R^{49} \sim R^{51}$ は、独立して水素、重水素、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され；

R^{56} は、アミノ、シクロアミノ、または置換シクロアミノであり；

Y および Z は、独立して N または CR^{57} であり；

各 R^{57} は、独立して重水素、ハロゲン、 CF_3 、 NO_2 、 OH 、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され；

$R^1 \sim R^{16}$ は、いずれも $-R^X-L^X-R^{X2}$ ではなく、ここで R^X は、O、 NR^{X3} 、スルホニル、または S より選択され；

R^{X3} は、H、脂肪族、またはアリールより選択され；

L^X は、結合、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、または $CR^{X4}R^{X5}$ より選択され；

R^{X4} および R^{X5} は、それぞれ独立して H、D、ハロゲン、脂肪族、 $-C(O)OR^{X6}$ 、または $-C(O)NR^{X6}R^{X7}$ より選択され；

R^{X6} および R^{X7} は、それぞれ独立して H、脂肪族より選択され；

R^{X2} は、 $-C(O)L^{X2}R^{X8}$ またはカルボキシルバイオアイソスターより選択され；

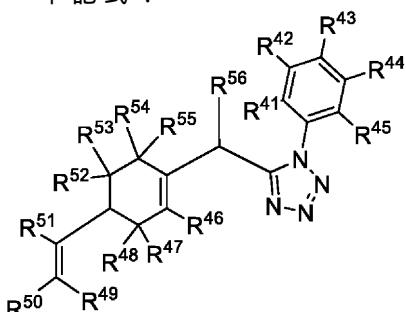
L^{X2} は、結合または NR^{X3} であり；

R^{X8} は、H、脂肪族、 $-OR^{X9}$ 、 $N(R^{X9})_2$ 、 $-C(O)R^{X9}$ 、 $-S(O)_2R^{X9}$ 、 $-C(O)OR^{X9}$ 、 $-S(O)_2N(R^{X9})_2$ 、または $-C(O)N(R^{X9})_2$ であり；

各 R^{X9} は、独立して H、脂肪族より選択される。

【請求項 3 1】

下記式：



を有する、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

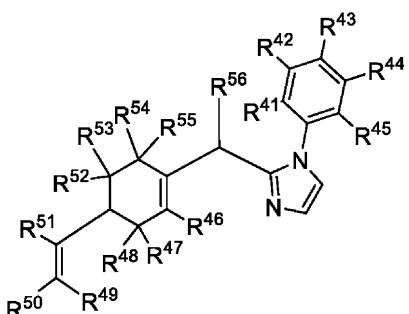
下記式：

10

20

30

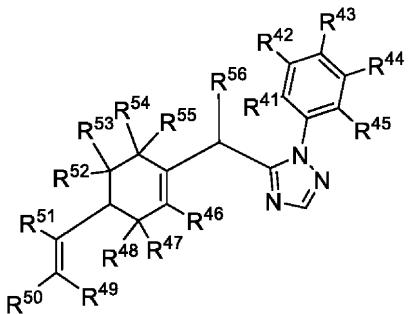
40



を有する、請求項30に記載の化合物。

【請求項33】

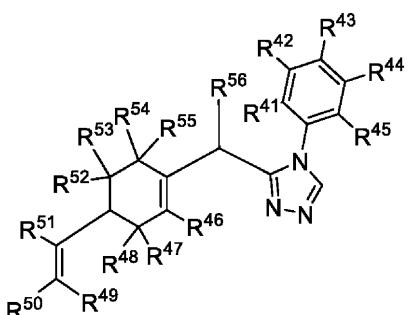
下記式：



を有する、請求項30に記載の化合物。

【請求項34】

下記式：



を有する、請求項30に記載の化合物。

【請求項35】

R^{51} が、脂肪族またはD-脂肪族である、請求項30～34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

R^{51} が、メチルまたは重水素化メチルである、請求項35に記載の化合物。

【請求項37】

R^{51} が1～3個の重水素原子を含む、請求項35に記載の化合物。

【請求項38】

R^{49} および R^{50} が、独立して水素または重水素である、請求項30～34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項39】

R^{41} および R^{45} が、独立して脂肪族またはD-脂肪族である、請求項30～34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項40】

R^{41} および R^{45} が、独立してメチルまたは重水素化メチルである、請求項39に記載の化合物。

【請求項41】

R^{41} および/または R^{45} が1～3個の重水素原子を含む、請求項39に記載の化合物。

【請求項42】

R^{56} が、シクロアミノまたは置換シクロアミノである、請求項30～34のいずれか一項に

10

20

30

40

50

記載の化合物。

【請求項 4 3】

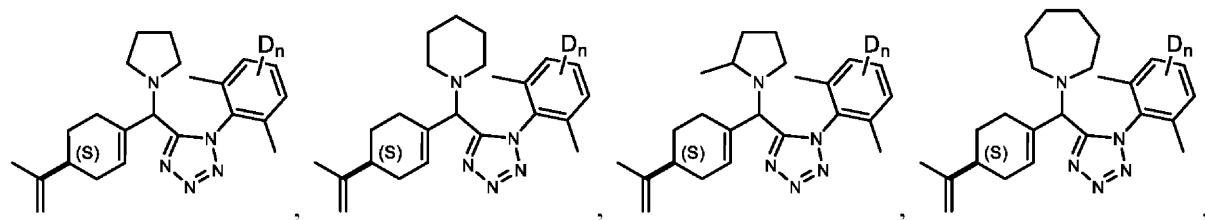
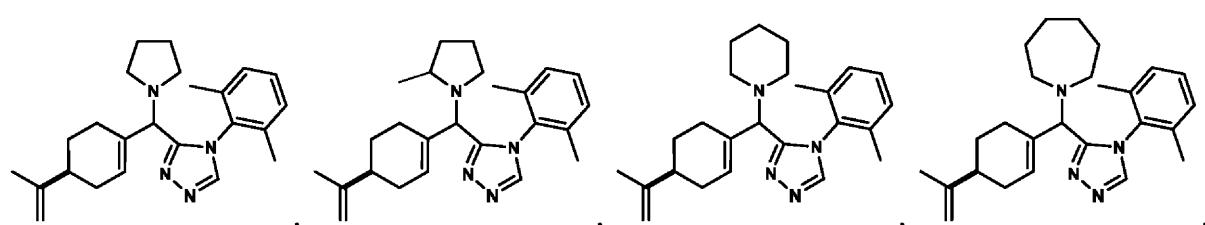
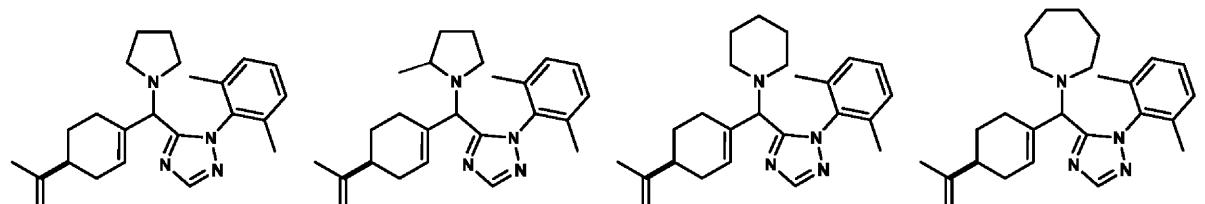
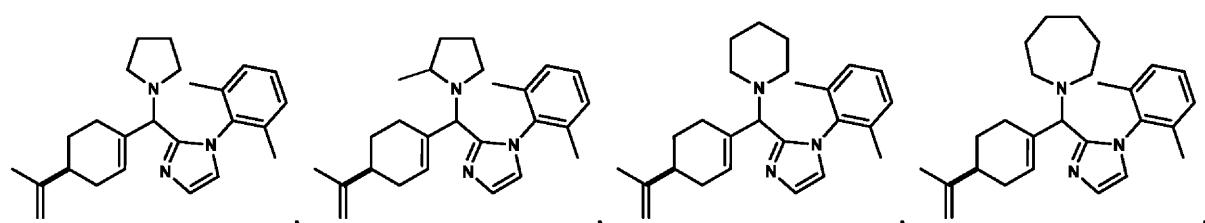
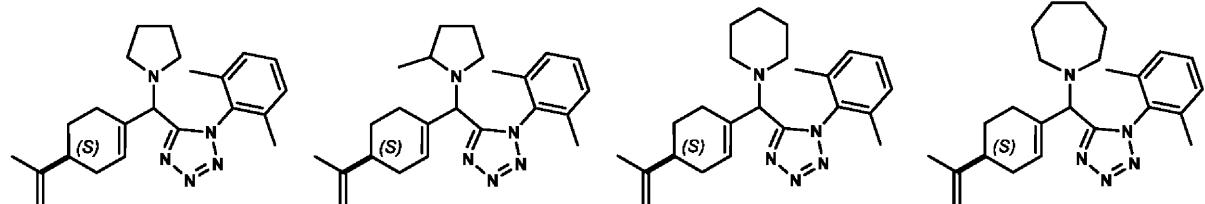
R^{56} が、ピロリジン、2-メチルピロリジン、モルホリン、4-メチルピペラジン、ピペリジン、またはアゼパンより選択される、請求項42に記載の化合物。

【請求項 4 4】

$R^{41} \sim R^{56}$ の少なくとも1つが、重水素であるかまたは重水素を含む、請求項30～34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

以下：

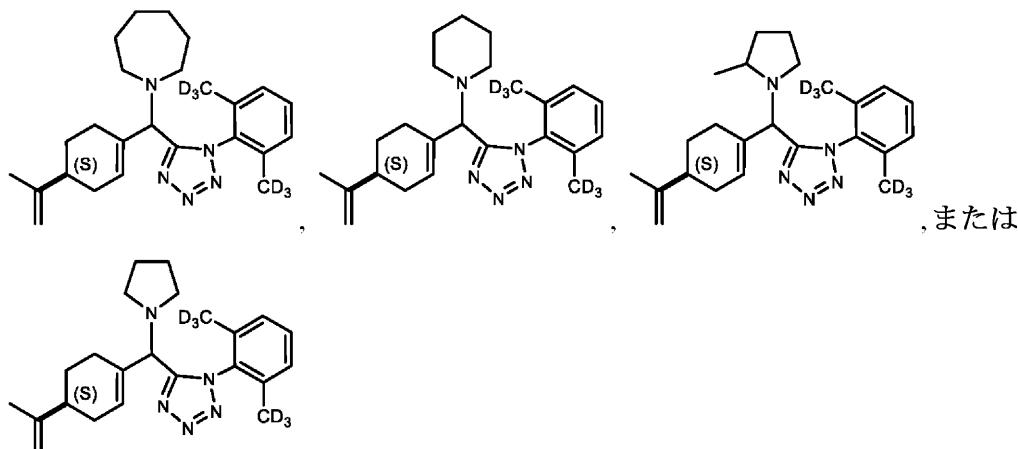


10

20

30

40



より選択され、nが1～3である、請求項30に記載の化合物。

【請求項46】

少なくとも請求項1～45のいずれか一項に記載の第1の化合物；およびさらなる成分を含む組成物。

【請求項47】

さらなる成分が薬学的に許容される賦形剤である、請求項46に記載の組成物。

【請求項48】

腸溶コーティングをさらに含む、請求項46または47に記載の組成物。

【請求項49】

さらなる成分がさらなる治療用化合物である、請求項46に記載の組成物。

【請求項50】

さらなる治療用化合物が請求項1～45のいずれか一項に記載の第2の化合物である、請求項49に記載の組成物。

【請求項51】

対象において代謝障害を処置または予防する方法であって、対象に請求項1～45のいずれか一項に記載の化合物または請求項46～50のいずれか一項に記載の組成物のうち1つまたは複数の治療有効量を投与する段階を含む、方法。

【請求項52】

対象の胃腸管に1つまたは複数の化合物を投与する段階を含む、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

化合物の吸収が腸管内に限定される、請求項51に記載の方法。

【請求項54】

肝臓または腎臓中のFXR標的遺伝子発現を実質的に増加させることなく、腸管中のFXR標的遺伝子発現を実質的に増加させる、請求項51～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

食事性体重増加を減少させるかまたは予防する、請求項51～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

対象における代謝率を増加させる、請求項51～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

代謝率を増加させることが、対象における酸化的リン酸化を増加させることを含む、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

対象におけるグルコース恒常性および/または脂質恒常性を改善する段階をさらに含む、請求項51～57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

10

20

30

40

50

対象における食物摂取量および/または脂肪消費量の実質的变化を生じさせない、請求項51～58のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

対象における食欲の実質的变化を生じさせない、請求項51～59のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

代謝障害が、肥満、糖尿病、インスリン抵抗性、脂質異常症、またはそれらの任意の組み合わせより選択される、請求項51～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 2】

代謝障害がインスリン非依存性糖尿病である、請求項51～61のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 6 3】

食事性体重増加から保護し、炎症を減少させ、熱産生を増加させ、肝臓中のインスリン感受性を増加させ、脂肪肝を減少させ、褐色脂肪組織(BAT)の活性化を促進し、血糖値を減少させ、体重減少を増大させ、またはそれらの任意の組み合わせを生じさせる、請求項51～62のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

肝臓中のインスリン感受性を増加させ、BAT活性化を促進する、請求項63に記載の方法。

。

【請求項 6 5】

対象に、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド(GLP)アゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害剤、ニコチンアミドリボヌクレオシド、ニコチンアミドリボヌクレオシド類似体、またはそれらの組み合わせを投与する段階をさらに含む、請求項51～64のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6 6】

対象の腸管領域内の炎症を処置または予防する方法であって、対象に請求項1～45のいずれか一項に記載の化合物または請求項46～50のいずれか一項に記載の組成物のうち1つまたは複数の治療有効量を投与する段階を含む、方法。

【請求項 6 7】

前記投与する段階が、対象の胃腸管に請求項1～45のいずれか一項に記載の化合物または請求項46～50のいずれか一項に記載の組成物のうち1つまたは複数の治療有効量を投与することを含み、それによって、対象の腸管領域内の炎症を処置または予防する、請求項64に記載の方法。

30

【請求項 6 8】

化合物の吸収が腸管内に限定される、請求項66または67に記載の方法。

【請求項 6 9】

肝臓または腎臓中のファルネソイドX受容体(FXR)標的遺伝子発現を実質的に増加させることなく、腸管中のFXR標的遺伝子発現を実質的に増加させる、請求項66～68のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

炎症が、壊死性腸炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、胃腸炎、放射線性腸炎、偽膜性大腸炎、化学療法性腸炎、胃食道逆流症(GERD)、消化性潰瘍、非潰瘍性消化不良(NUD)、セリック病、腸管セリック病、術後炎症、胃の発がん、またはそれらの任意の組み合わせより選択される臨床状態に関連している、請求項66～69のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 7 1】

1つまたは複数のFXR標的遺伝子がIBABP、OST、Per1、FGF15、FGF19、またはそれらの組み合わせを含む、請求項69または70に記載の方法。

【請求項 7 2】

抗生素質治療薬の治療有効量を投与する段階をさらに含み、対象における偽膜性大腸炎

50

に関連する炎症を処置または予防する、請求項70または71に記載の方法。

【請求項 7 3】

対象に経口コルチコステロイドおよび/または他の抗炎症治療薬もしくは免疫調節治療薬の治療有効量を投与する段階をさらに含む、請求項66～72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

HSLリン酸化および 3アドレナリン受容体発現を増加させる、請求項51～73のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

対象における化合物の血清中濃度が、化合物の投与後に、そのEC₅₀未満にとどまる、請求項51～74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

対象における細胞増殖疾患を処置または予防する方法であって、対象の胃腸管に請求項1～45のいずれか一項に記載の化合物または請求項46～50のいずれか一項に記載の組成物のうち1つまたは複数の治療有効量を投与する段階を含む、方法。

【請求項 7 7】

細胞増殖疾患が腺がんである、請求項76に記載の方法。

【請求項 7 8】

腺がんが結腸がんである、請求項77に記載の方法。

【請求項 7 9】

対象において代謝障害を処置または予防する方法であって、対象に式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、または式XVIIを有する化合物のうち1つまたは複数の治療有効量を投与する段階を含む、方法。

【請求項 8 0】

対象の腸管領域内の炎症を処置または予防する方法であって、対象に式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、または式XVIIを有する化合物の治療有効量を投与する段階を含む、方法。

【請求項 8 1】

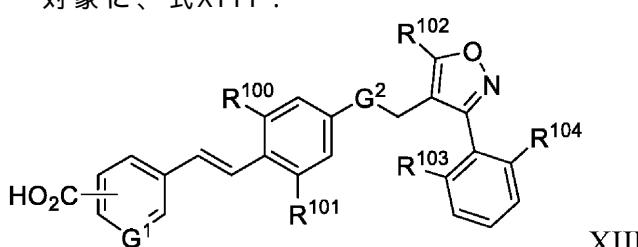
対象の胃腸管に1つまたは複数の化合物を投与する段階を含む、請求項79または80に記載の方法。

【請求項 8 2】

化合物の吸收が腸管内に限定される、請求項79または80に記載の方法。

【請求項 8 3】

対象に、式XIII：



を有する化合物であって、式中、

G¹がCHまたはNであり； G²がOまたはNHであり； R¹⁰⁰およびR¹⁰¹が独立してH、低級アルキル、ハロゲン、またはCF₃であり； R¹⁰²が低級アルキルであり； R¹⁰³およびR¹⁰⁴が独立してH、低級アルキル、ハロゲン、CF₃、OH、O-アルキル、またはO-ポリハロアルキルである、化合物

の治療有効量を投与する段階を含む、請求項79または80に記載の方法。

【請求項 8 4】

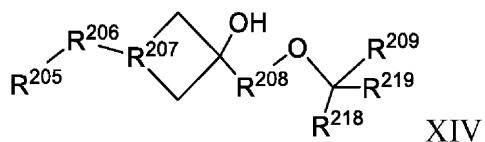
対象に、式XIV：

10

20

30

40



を有する化合物であって、式中、

R²⁰⁵が、COOR²¹⁰、CONR²¹¹R²¹²、テトラゾリル、SO₂NR²¹¹R²¹²、C₁～₆アルキル、SO₂-C₁～₆アルキル、およびHからなる群より選択され、ここでR²¹⁰は独立してHまたはC₁～₆アルキルからなる群より選択され、R²¹¹およびR²¹²は互いに独立してH、C₁～₆アルキル、ハロ-C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキレン-R²¹³、SO₂-C₁～₆アルキルからなる群より選択され、ここでR²¹³はCOOH、OH、およびSO₃Hからなる群より選択され；

10

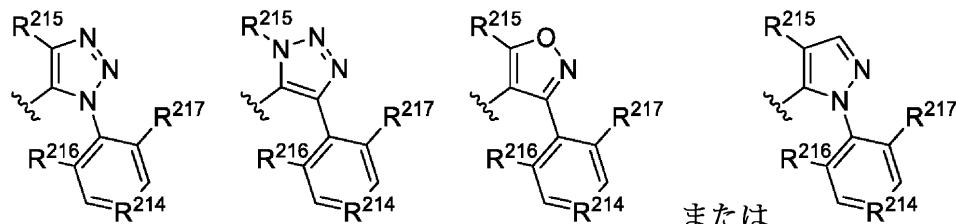
R²⁰⁶が、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラゾリル、インドリル、チエニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、ベンゾチアゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリルからなる群より選択され、いずれもOH、O-C₁～₆アルキル、O-ハロ-C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキル、ハロ-C₁～₆アルキル、C₃～₆シクロアルキル、およびハロゲンからなる群より独立して選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

R²⁰⁷が、NまたはCHより選択され；

R²⁰⁸が、フェニル、ピリジル、チアゾリル、チオフェニル、ピリミジルからなる群より選択され、いずれもC₁～₆アルキル、ハロ-C₁～₆アルキル、ハロゲン、およびCF₃からなる群より独立して選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

20

R²⁰⁹が以下：



より選択され、式中、

R²¹⁴ = CH、N、NOであり；

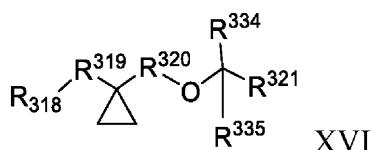
R²¹⁵が、水素、C₁～₃アルキル、C₃～₆シクロアルキル、C₄～₅アルキルシクロアルキルからなる群より選択され、ここでC₁～₃アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、またはC₁～₆アルコキシより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；

30

R²¹⁶およびR²¹⁷が、独立して水素、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、C₁～₃アルコキシ、C₁～₃ハロアルコキシ、およびハロゲンからなる群より選択される、化合物の治療有効量を投与する段階を含む、請求項79または80に記載の方法。

【請求項 85】

対象に、式XVI：



40

を有する化合物であって、式中、

R³¹⁸が、COOR³²²、CONR³²³R³²⁴、テトラゾリル、またはHからなる群より選択され、ここでR³²²は独立してHまたは低級アルキルからなる群より選択され、R³²³およびR³²⁴は互いに独立してH、低級アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₁～₆アルキレン-R³²⁵、SO₂-C₁～₆アルキルからなる群より選択され、ここでR³²⁵はCOOH、OH、またはSO₃Hからなる群より選択され；

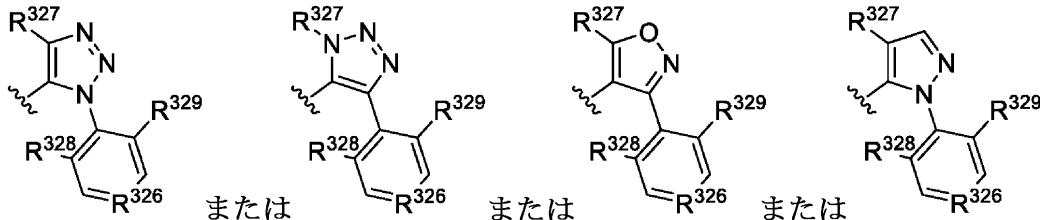
R³¹⁹が、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、インドリル、チエニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、ベンゾチアゾリル、チアゾリルからなる群より選択され、いずれもOH、低級アルキル、

50

低級シクロアルキル、またはハロゲンからなる群より独立して選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

R^{320} が、フェニル、ピリジル、チアゾリル、チオフェニル、ピリミジルからなる群より選択され、いずれも低級アルキル、ハロゲン、または CF_3 からなる群より独立して選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

R^{321} が、以下：



10

であり、式中、

R^{326} が、CH、N、NOであり；

R^{327} が、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_5$ アルキルシクロアルキルからなる群より選択され、ここで $C_1 \sim C_3$ アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシより独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

R^{328} および R^{329} が、独立して水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、およびハロゲンからなる群より選択され；

R^{334} および R^{335} が、それぞれ独立してHまたはDである、化合物

の治療有効量を投与する段階を含む、請求項79または80に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は2014年3月13日出願の米国仮出願第61/952,754号および2014年10月8日出願の米国仮出願第62/061,463号の優先権を主張し、いずれも参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

分野

30

本開示は、新規フェキサラミン類似体、ならびに、胃腸(GI)炎症状態ならびに肥満および糖尿病を含む代謝障害を処置または予防するために該類似体を使用するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

メタボリックシンドロームは、米国人の最大25%が罹患する西洋食誘発性で炎症促進性の疾患であり、中心性肥満、耐糖能障害、脂質異常症、インスリン抵抗性、およびII型糖尿病を特徴とする。メタボリックシンドロームに関連する続発性合併症としてはアテローム性動脈硬化症、脳卒中、脂肪性肝疾患、失明、胆囊疾患、がん、多囊胞性卵巣疾患などが挙げられる。したがって、食物摂取量を減少させること、体重を減少させること、および高血糖を減少させることに关心が持たれている。また、生活様式または食事の劇的な変化を必要としない方法を使用して肥満および関連状態と戦うことにも关心が持たれている。さらに、様々な種類の病態により生じる胃腸炎症状態に数百万人が罹患している。したがって、様々な胃腸(GI)炎症状態に対する有効な標的化処置も求められている。

40

【0004】

ファルネソイドX受容体(FXR)は、副腎、腎臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、胆囊、肝臓、マクロファージ、ならびに白色脂肪組織および褐色脂肪組織を含む様々な組織中で発現するリガンド活性化転写受容体である(Forman et al., Cell 81:687-693 (1995) (非特許文献1))。FXRは、胆汁酸/コレステロール代謝、グルコース代謝、および脂質代謝

50

を含む全身代謝の制御に寄与すると報告された。FXRの合成リガンドが同定され、代謝障害の動物モデルに適用されたが、これら公知の合成リガンドは限定的な有効性を示し、特定の場合では表現型の増悪を示した。

【0005】

胆汁酸(BA)は、BAの腸内放出および全身放出が遺伝子発現ネットワークのFXR特異的変化を誘導するように、FXRの内因性リガンドとして機能する(Lee et al., Trends Biochem Sci 31:572-580, 2006 (非特許文献2) ; Repa et al., Science 289:1524-1529, 2000 (非特許文献3) ; Zollner et al., J Hepatol 39:480-488, 2003 (非特許文献4) ; Fang et al., J Biol Chem 283:35086-35095, 2008 (非特許文献5) ; Kemper et al., Cell Metab 10:392-404, 2009 (非特許文献6) ; Makishima et al., Science 284:1362-1365, 1999 (非特許文献7) ; Stedman et al., Proc Natl Acad Sci U S A 103:11323-11328, 2006 (非特許文献8))。全身FXRノックアウト(FXR KO)マウスに関する研究において、代謝恒常性におけるFXRの複雑な役割が明らかになっている。通常の固形飼料食を取っているFXR KOマウスは、高血糖症および高コレステロール血症を含む代謝異常が発生するが、逆に、高脂肪食を負荷した場合の対照マウスに比べて改善されたグルコース恒常性を示す(Sinal et al., Cell 102:731-744, 2000 (非特許文献9) ; Prawitt et al., Diabetes 60:1861-1871, 2011 (非特許文献10))。同様の対照的な効果は全身FXRアゴニストでも見られ、固形飼料摂食マウスに投与した場合に有益な効果が観察され、食餌性肥満(DIO)マウスに投与した場合に体重増加および耐糖能障害の増悪が観察される(Zhang et al., Proc Natl Acad Sci U S A 103:1006-1011, 2006 (非特許文献11) ; Watanabe et al., J Biol Chem 286:26913-26920, 2011 (非特許文献12))。

【0006】

肝臓中で、FXR活性化は、肝内BA合成を抑制し、BA組成を改変し、BAポールのサイズを減少させ(Wang et al., Dev Cell 2:721-731, 2002 (非特許文献13) ; Fang et al., Mol Cell Biol 27:1407-1424, 2007 (非特許文献14) ; Lu et al., Mol Cell 6:507-515, 2000 (非特許文献15))、肝再生に寄与し(Huang et al., Science 312:233-236, 2006 (非特許文献16))、脂質恒常性およびコレステロール恒常性に寄与する(Zhang et al., Genes Dev 18:157-169, 2004 (非特許文献17) ; Ma et al., J Clin Invest 116:1102-1109, 2006 (非特許文献18))。これと一致して、合成胆汁酸6'-エチルケノデオキシコール酸(6'-eCDCA)による肝FXRの活性化が糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、および原発性胆汁性肝硬変(PBC)の処置において有益である(Stanimirov et al., Acta Gastroenterol Belg 75:389-398, 2012 (非特許文献19) ; Mudaliar et al., Gastroenterology 145:574-582 e571, 2013 (非特許文献20))。

【0007】

また、FXRは腸管中で広く発現し、腸管中でFXRは内分泌ホルモンFGF15(ヒトにおいてはFGF19)の産生を制御し、FGF15は肝FXRと共同してBAの合成、輸送、および代謝を調節すると考えられる(Kim et al., J Lipid Res 48:2664-2672, 2007 (非特許文献21) ; Song et al., Hepatology 49:97-305, 2009 (非特許文献22) ; Inagaki et al., Cell Metab 2:217-225, 2005 (非特許文献23))。腸管FXR活性が摂食中にマイクロバイオームの過剰増殖を減少させることに関与することも知られている(Li et al., Nat Commun 4:2384, 2013 (非特許文献24) ; Inagaki et al., Proc Natl Acad Sci U S A 103:3920-3925, 2006 (非特許文献25))。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Forman et al., Cell 81:687-693 (1995)

【非特許文献2】Lee et al., Trends Biochem Sci 31:572-580, 2006

【非特許文献3】Repa et al., Science 289:1524-1529, 2000

【非特許文献4】Zollner et al., J Hepatol 39:480-488, 2003

【非特許文献5】Fang et al., J Biol Chem 283:35086-35095, 2008

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 6】Kemper et al., *Cell Metab* 10:392-404, 2009
 【非特許文献 7】Makishima et al., *Science* 284:1362-1365, 1999
 【非特許文献 8】Stedman et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:11323-11328, 2006
 【非特許文献 9】Sinal et al., *Cell* 102:731-744, 2000
 【非特許文献 10】Prawitt et al., *Diabetes* 60:1861-1871, 2011
 【非特許文献 11】Zhang et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:1006-1011, 2006
 【非特許文献 12】Watanabe et al., *J Biol Chem* 286:26913-26920, 2011
 【非特許文献 13】Wang et al., *Dev Cell* 2:721-731, 2002
 【非特許文献 14】Fang et al., *Mol Cell Biol* 27:1407-1424, 2007
 【非特許文献 15】Lu et al., *Mol Cell* 6:507-515, 2000
 【非特許文献 16】Huang et al., *Science* 312:233-236, 2006
 【非特許文献 17】Zhang et al., *Genes Dev* 18:157-169, 2004
 【非特許文献 18】Ma et al., *J Clin Invest* 116:1102-1109, 2006
 【非特許文献 19】Stanimirov et al., *Acta Gastroenterol Belg* 75:389-398, 2012
 【非特許文献 20】Mudaliar et al., *Gastroenterology* 145:574-582 e571, 2013
 【非特許文献 21】Kim et al., *J Lipid Res* 48:2664-2672, 2007
 【非特許文献 22】Song et al., *Hepatology* 49:97-305, 2009
 【非特許文献 23】Inagak et al., *Cell Metab* 2:217-225, 2005
 【非特許文献 24】Li et al., *Nat Commun* 4:2384, 2013
 【非特許文献 25】Inagaki et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:3920-3925, 2006

10

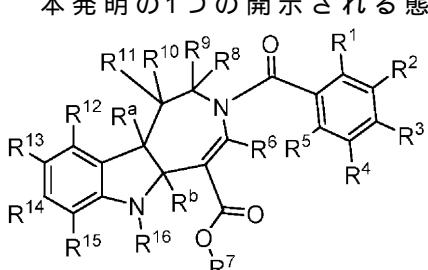
20

30

40

概要

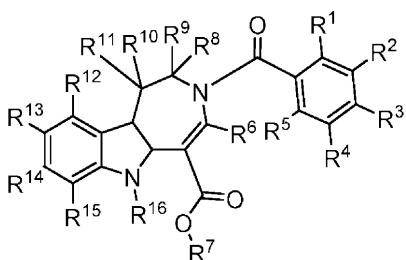
本発明の1つの開示される態様は、下記式：



を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物に関する。この式に関して、R¹～R¹⁵は独立して水素、重水素、ハロゲン、CF₃、NO₂、OH、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、D-ヘテロ脂肪族、または-(CH₂)_{n1}-R¹⁵⁰-(CH₂)_{n2}-R¹⁵¹より選択され、ここでn1およびn2は独立して0、1、2、3、および4からなる群より選択され、R¹⁵⁰は0、NR¹⁶、または非存在であり、R¹⁵¹はカルボキシルエステルまたはアミノであり；R¹⁶は水素、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され；R^aおよびR^bは独立して水素、重水素、脂肪族、またはD-脂肪族であるか、あるいは一緒にになって結合などの結合を形成し；R^aおよびR^bが一緒にになって結合を形成する場合、R¹～R¹⁶の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含む。

【0010】

いくつかの態様では、化合物は下記式：

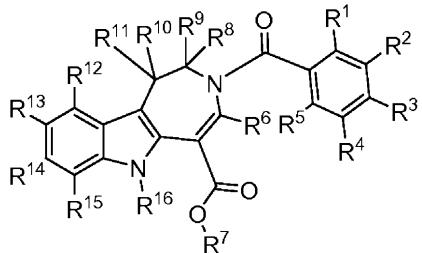


50

を有する。

【 0 0 1 1 】

他の態様では、化合物は下記式：

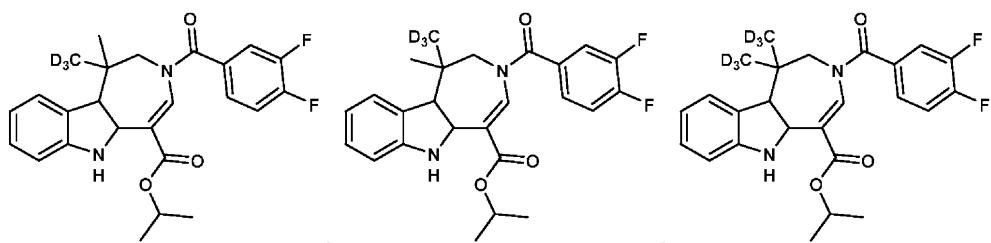


10

を有し、R¹ ~ R¹⁶の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含む。

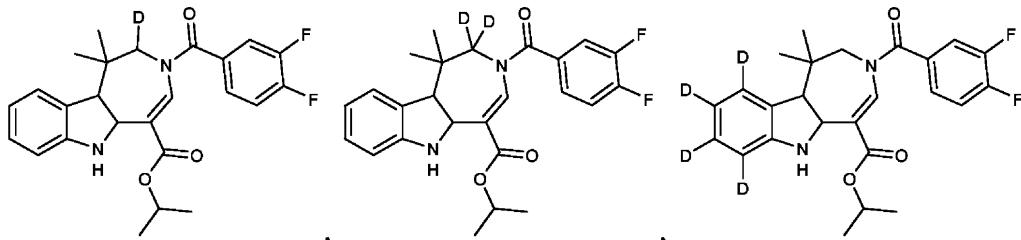
【 0 0 1 2 】

特定の開示される態様では、R⁷は、アルキルまたは重水素化アルキル、例えばイソプロピルまたは1~7個の重水素原子を含む重水素化イソプロピル基である。特定の態様では、R¹ ~ R⁵の少なくとも1つはフルオロなどのハロゲンである。特定の態様では、R¹⁶は水素である。他の開示される態様では、R¹⁰およびR¹¹は独立してアルキルまたは重水素化アルキル、例えばメチルまたは重水素化メチルであり、ここで重水素化アルキル基は1~n個のハロゲン原子を含み、ここでnは置換基上の水素原子の総数であり、例えばメチル基では1~3個の重水素原子である。この式を有する例示的な化合物としては以下が挙げられる。



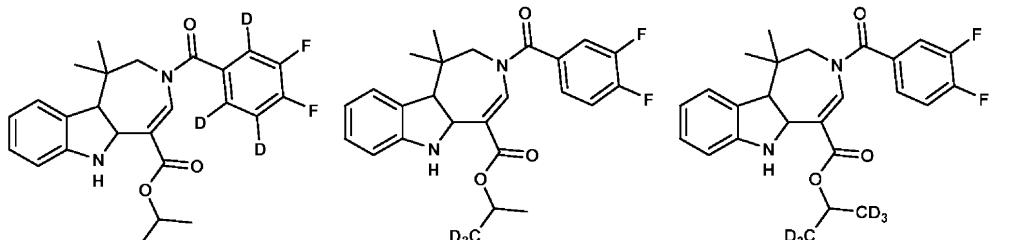
,

10

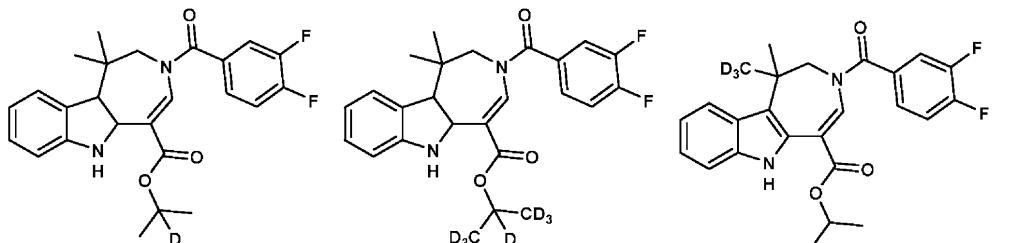


,

20

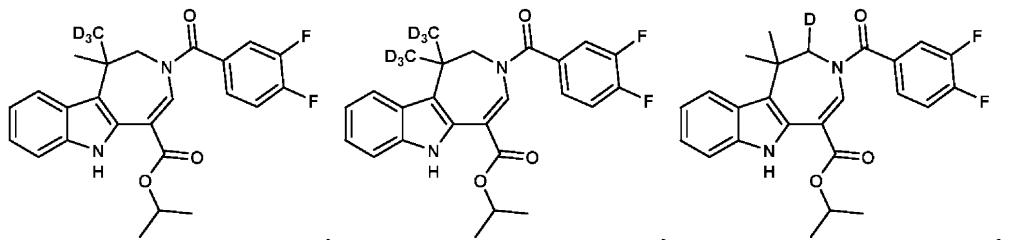


,

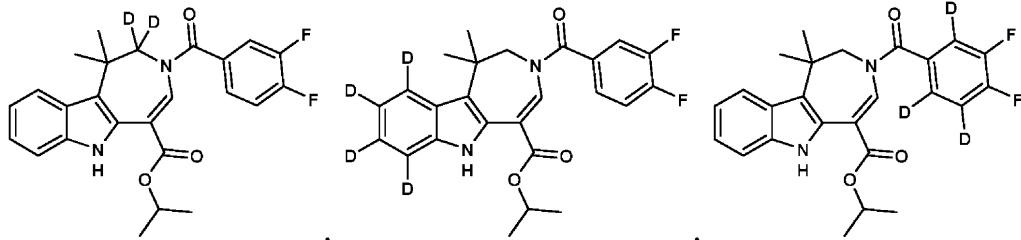


,

30

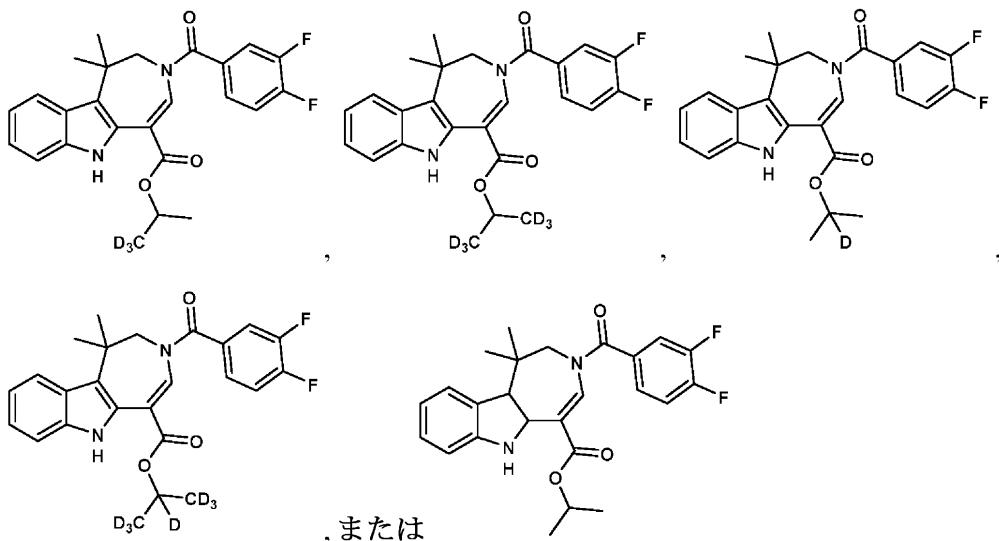


,



,

40



10

20

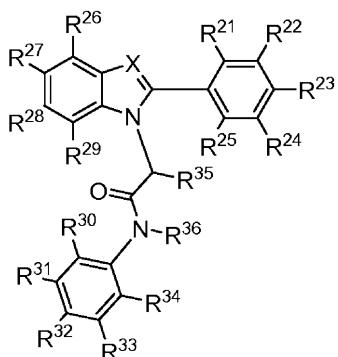
30

40

50

【0013】

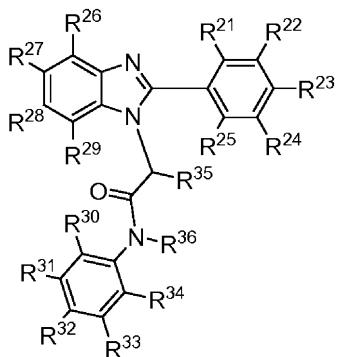
第2の開示される態様は、下記式：



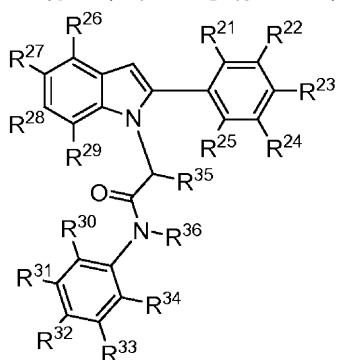
を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物に関する。この式に関して、R²¹～R³⁴は独立して水素、重水素、ハロゲン、Xがフッ素などのハロゲンであり、具体例がCF₃である、CX₃、NO₂、OH、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され；R³⁵は脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族であり；R³⁶は水素、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族であり；XはNまたはCR³⁷であり；R³⁷は水素、重水素、ハロゲン、CF₃、NO₂、OH、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族であり；ここで、XがNである場合、R²¹～R³⁶の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含む。

【0014】

いくつかの態様では、化合物は下記式：



を有し、他の態様では、化合物は下記式：



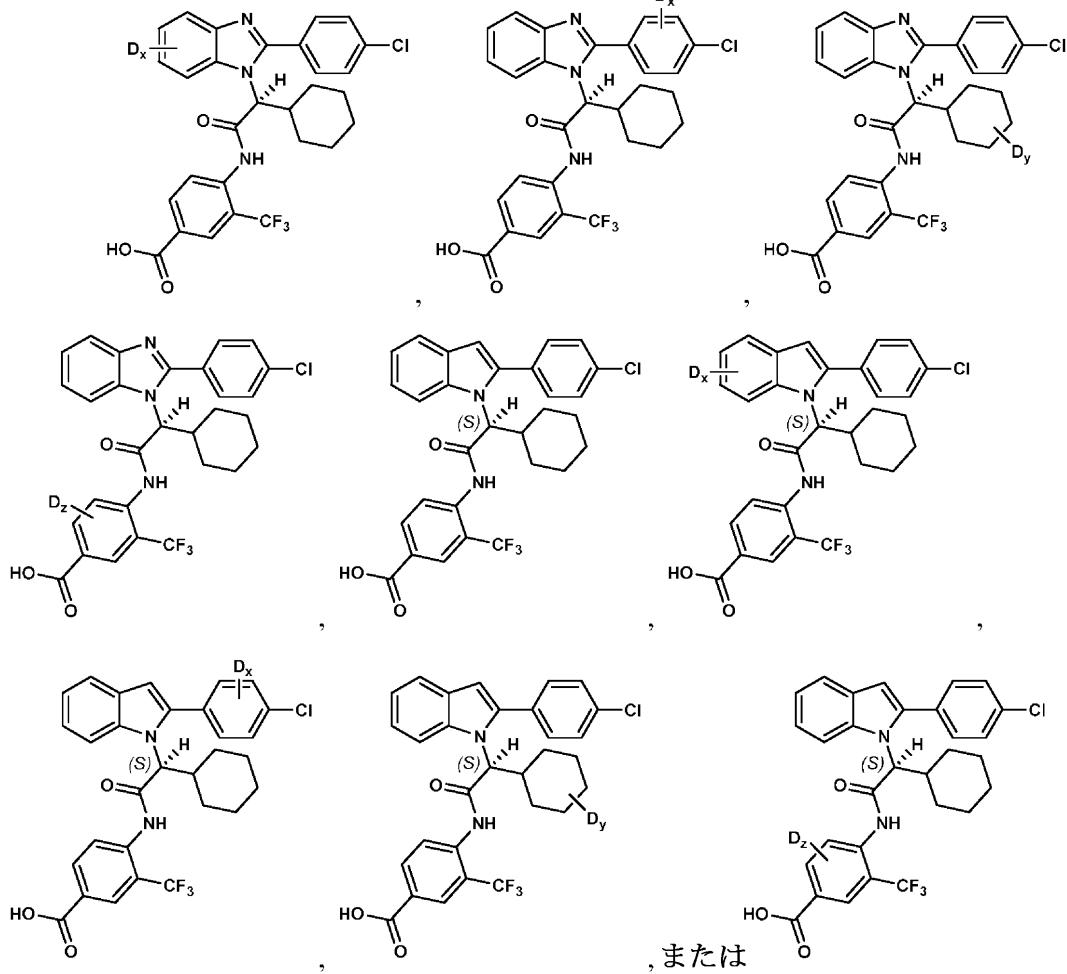
10

を有する。

【0015】

特定の態様では、R³⁵はアルキル、シクロアルキル、重水素化アルキル、または重水素化シクロアルキル、例えばシクロヘキシルまたは1~11個の重水素原子を含む重水素化シクロヘキシルである。特定の態様では、R³⁶は水素であり；R³⁴はCF₃であり；R²³はフッ素または塩素などのハロゲンである。特定の化合物はキラルであり、すべての立体異性体が本開示に含まれる。特定の態様では、化合物は最も生物学的に活性な立体異性体、例えばS-立体異性体である。この式の例示的な化合物としては以下：

20



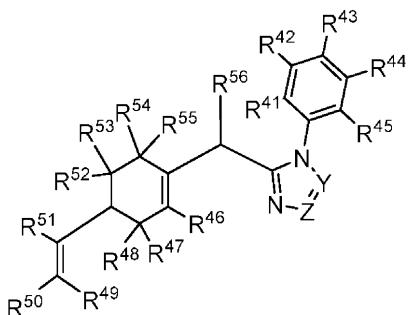
30

40

が挙げられ、式中、xは0~4であり、yは0~11であり、zは0~3である。

【0016】

別の開示される態様は、下記式：

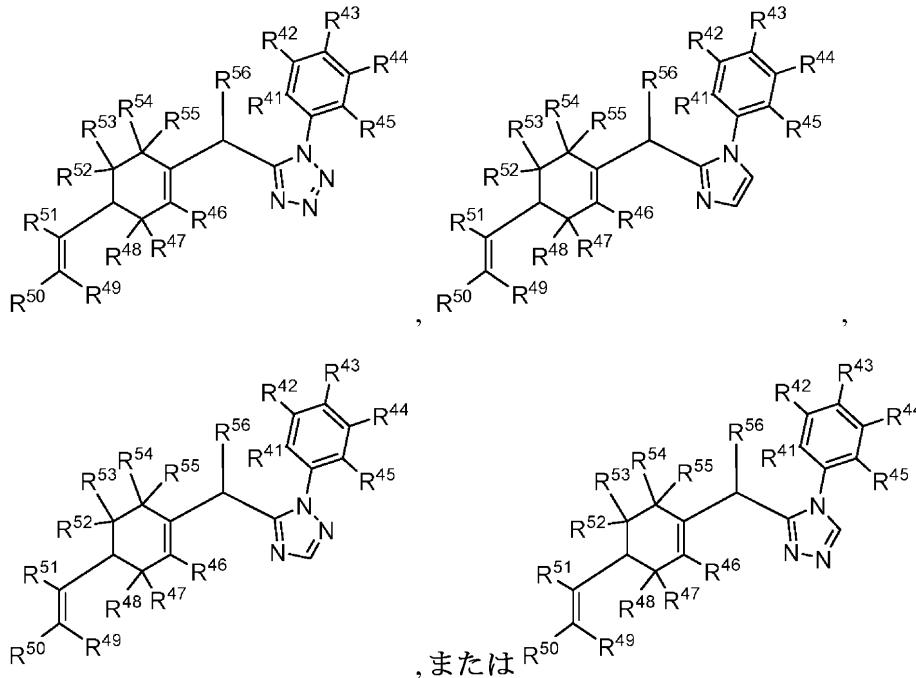


を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物に関する。式中、R⁴¹～R⁴⁸およびR⁵²～R⁵⁵は独立して水素、重水素、ハロゲン、CF₃、NO₂、OH、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され；R⁴⁹～R⁵¹は独立して水素、重水素、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され；R⁵⁶はアミノ、シクロアミノ、または置換シクロアミノであり；YおよびZは独立してNまたはCR⁵⁷であり；R⁵⁷はそれぞれ独立して重水素、ハロゲン、CF₃、NO₂、OH、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択される。特定の化合物はキラルであり、すべての立体異性体が本開示に含まれる。

【0017】

10

いくつかの態様では、化合物は以下：



20

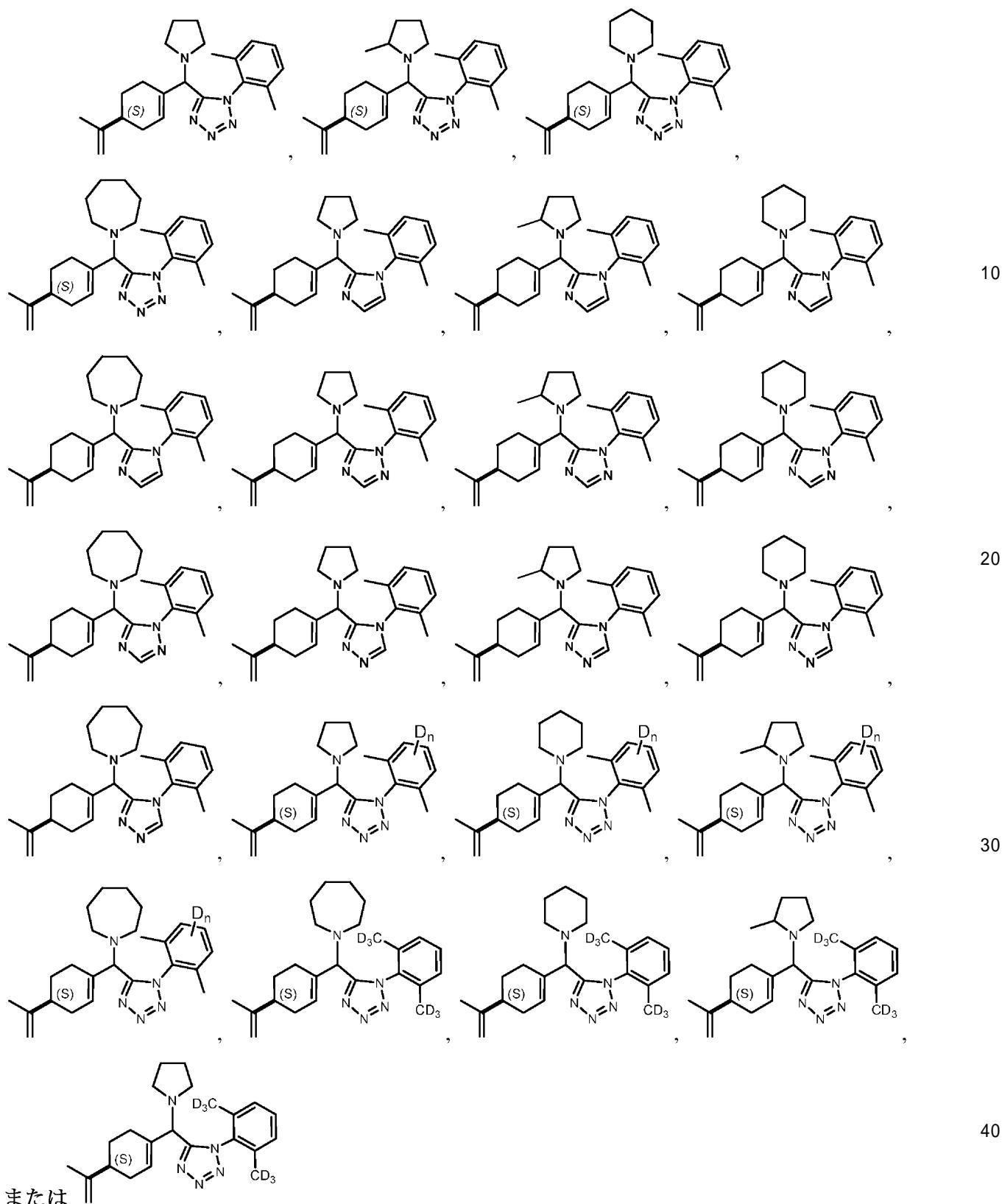
30

40

より選択される式を有する。

【0018】

いくつかの態様では、R⁴¹～R⁵⁶の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含む。特定の開示される態様では、R⁵¹は脂肪族またはD-脂肪族、例えばメチルまたは1～3個の重水素原子を有する重水素化メチルである。特定の開示される態様では、R⁴⁹およびR⁵⁰は独立して水素または重水素であり；R⁴¹およびR⁴⁵は独立して脂肪族またはD-脂肪族、例えばメチルまたは1～3個の重水素原子を有する重水素化メチルである。他の態様では、R⁵はシクロアミノまたは置換シクロアミノ、例えばピロリジン、2-メチルピロリジン、モルホリン、4-メチルピペラジン、ピペリジン、またはアゼパンである。この式を有する例示的な化合物としては以下：



が挙げられ、式中、nは1~3である。

【0019】

また、上記のいずれかの態様では、 $R^1 \sim R^{57}$ はいずれも $-R^x-L^x-R^{x2}$ ではなく、ここで R^x は O 、 NR^{x3} 、スルホニル、または S より選択され； R^{x3} は H 、脂肪族、またはアリールより選択され； L^x は結合、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、または $CR^{x4}R^{x5}$ より選択され； R^{x4} および R^{x5} はそれぞれ独立して H 、 D 、ハロゲン、脂肪族、 $-C(O)OR^{x6}$ 、または $-C(O)NR^{x6}R^{x7}$ より選択され； R^{x6} および R^{x7} はそれぞれ独立して H 、脂肪族より選択され； R

\times^2 は-C(O)L \times^2 R \times^8 またはカルボキシリバイオアイソスターより選択され;L \times^2 は結合またはN \times^3 であり;R \times^8 はH、脂肪族、-OR \times^9 、N(R \times^9) $_2$ 、-C(O)R \times^9 、-S(O) $_2$ R \times^9 、-C(O)OR \times^9 、-S(O) $_2$ N(R \times^9) $_2$ 、または-C(O)N(R \times^9) $_2$ であり;各R \times^9 は独立してH、脂肪族より選択される。

【0020】

任意の1つまたは複数の該化合物、および薬学的に許容される賦形剤、さらなる治療薬、またはそれらの組み合わせなどの少なくとも1つのさらなる成分を含む、組成物も開示される。組成物は腸溶コーティングを含みうる。

【0021】

対象における障害または疾患、特に代謝障害を処置または予防するための方法の態様も本明細書に開示される。該方法は、対象に開示される化合物、および/または組成物のうち1つまたは複数(例えば1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの該化合物および/または組成物)の治療有効量を投与する段階を含みうる。例えば、胃腸管に実質的に吸収されることで腸管中でFXR受容体が活性化されることにより、対象における代謝障害が処置または予防される化合物に関するある態様が開示される。ある方法の態様は、対象におけるグルコース恒常性および/または脂質恒常性を改善することもできる。他の態様では、該方法は、対象にスタチン、インスリン抵抗性改善薬、(シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、リナグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、ゲミグリプチン(gemiglptin)、またはデュトグリプチン(dutoglptin)などの)、メグリチニド、スルホニル尿素、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(グルコシダーゼ阻害剤、アミリンアゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害剤PPAR)アゴニスト(例えばチアゾリジンジオン(TZD)[ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リボグリタゾン、もしくはトログリタゾンなどの]、アレグリタザル、ファルグリタザル、ムラグリタザル、またはテサグリタザル)、グルカゴン様ペプチド(GLP)アゴニスト、抗炎症剤(例えば経口コルチコステロイド)、ニコチンアミドリボヌクレオシド、ニコチンアミドリボヌクレオシドの類似体、あるいはそれらの組み合わせを投与する段階をさらに含む。

10

20

20

30

【0022】

いくつかの例では、化合物の吸収は腸管に実質的に限定される。他の例では、化合物は、肝臓または腎臓中のFXR標的遺伝子発現を実質的に増加させることなく、腸管中のFXR標的遺伝子発現を実質的に増加させる。

30

【0023】

いくつかの態様では、化合物を投与することで、食事性体重増加を減少させるかもしくは予防し、かつ/または、対象における代謝率を増加させる。代謝率を増加させることは、対象における酸化的リン酸化を増加することを含みうる。

40

【0024】

いくつかの態様では、化合物を投与することは、対象における食物摂取量および/もしくは脂肪消費量の実質的变化を生じさせず、かつ/または、対象における食欲の実質的变化を生じさせない。化合物を投与することで、食事性体重増加から保護し、炎症を減少させ、熱産生を増加させ、肝臓中のインスリン感受性を増加させ、脂肪肝を減少させ、白色脂肪組織(WAT)の褐変を促進し、褐色脂肪組織(BAT)の活性化を促進し、血糖を減少させ、体重減少を増大させ、またはそれらの任意の組み合わせを生じさせることができる。特定の態様では、化合物を投与することで、肝臓中のインスリン感受性を増加させ、BAT活性化を促進する。

40

【0025】

例示的な代謝障害としては肥満、糖尿病(例えばBMI 25超、少なくとも30、少なくとも35、または少なくとも40、例えば25~30、35~40、または40超)、インスリン抵抗性、脂質異常症(例えば高血清脂質および/またはトリグリセリド、例えば血清LDL少なくとも100mg/dL、例えば少なくとも130mg/dL、少なくとも160mg/dL、もしくは少なくとも200mg/dL、例えば100~129mg/dL、130~159mg/dL、160~199mg/dL、もしくは200mg/dL超、および/または血清トリグリセリド少なくとも151mg/dL、例えば少なくとも200mg/dL、もしくは少なくとも500mg/dL、例えば151~199mg/dL、200~499mg/dL、もしくは499mg/dL超)、あるいは

50

はそれらの任意の組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。特定の例では、代謝障害はインスリン非依存性糖尿病である。

【0026】

対象の炎症、例えば腸管領域内の炎症を処置または予防するための方法の態様も開示される。対象に開示される化合物の1つもしくは複数、例えば1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの該化合物および/または組成物の治療有効量を投与することで、腸管中のFXR受容体を活性化し、それにより対象の腸管領域内の炎症を処置または実質的に予防する。いくつかの態様では、該方法は、対象に抗生物質(メトロニダゾール、バンコマイシン、および/またはフィダキソマイシンなど)の治療有効量を投与することで、例えば対象における偽膜性大腸炎に関連する炎症を処置または実質的に予防する段階をさらに含む。他の態様では、該方法は、対象に経口コルチコステロイドおよび/または他の抗炎症治療薬もしくは免疫調節治療薬の治療有効量を該化合物との組み合わせおよび/または抗生物質との組み合わせで投与する段階を含む。

10

【0027】

炎症は、壊死性腸炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、胃腸炎、放射線性腸炎、偽膜性大腸炎、化学療法性腸炎、胃食道逆流症(GERD)、消化性潰瘍、非潰瘍性消化不良(NUD)、セリック病、腸管セリック病、術後炎症、胃の発がん、またはそれらの任意の組み合わせより選択される臨床状態に関連しうる。特定の例では、1つまたは複数のFXR標的遺伝子はIBABP、OST、Per1、FGF15、FGF19、またはそれらの組み合わせを含む。

20

【0028】

例えば対象の腸管領域内の細胞増殖疾患(例えば結腸がん、空腸がん、および/または回腸がんなどの腺がんなどのがん)を処置または予防するための方法の態様も開示される。対象に開示される化合物のうち1つもしくは複数または開示される組成物のうち1つもしくは複数、例えば1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの該化合物および/または組成物の治療有効量を投与することで、腸管中のFXR受容体を活性化し、それにより例えば対象の腸管領域内の細胞増殖疾患を処置または実質的に予防する。いくつかの態様では、該方法は、対象に別の治療剤(化学療法薬、生物製剤、放射線治療薬、またはそれらの組み合わせなど)の治療有効量を投与することで、例えば対象における細胞増殖疾患を処置または実質的に予防する段階をさらに含む。

30

【0029】

上記のいずれかの態様では、該方法はHSLリン酸化および3アドレナリン受容体発現を増加させることができる(例えば少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも75%、または少なくとも100%の増加)。さらに、対象における化合物の血清中濃度は化合物の投与後に、そのEC₅₀未満にとどまりうる。

【0030】

本開示の上述のおよび他の目的および特徴は、添付図面を参照して進行する以下の詳細な説明からさらに明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0031】

(図1A)肝臓および腎臓中の発現に比べて高い腸管中のFXR標的遺伝子発現レベルを示す、比較発現図である。8週齢C57BL/6Jマウスを、経口(PO)または腹腔内(IP)注射によって媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で3日間処置した。経口(PO)または腹腔内(IP)注射によって媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で3日間処置した8週齢マウスの、肝臓、腎臓、および腸管を含むFXRが豊富な組織中のFXR標的SHP遺伝子発現を示す。FXR標的遺伝子発現をqPCRによって解析した。遺伝子発現を媒体処置群に対して正規化した。

40

(図1B)肝臓および腎臓中の発現に比べて高い腸管中のFXR標的遺伝子発現レベルを示す、棒グラフである。8週齢C57BL/6Jマウスを、経口(PO)または腹腔内(IP)注射によって媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で3日間処置した。媒体(白色バー)ではなくフェキサラミン(黒色バー)のPO投与が、肝臓または腎臓中ではなく腸管中でFXR標的遺伝子

50

発現を実質的に増加させることを示す。

(図1C) 肝臓および腎臓中の発現に比べて高い腸管中のFXR標的遺伝子発現レベルを示す、棒グラフである。8週齢C57BL/6Jマウスを、経口(PO)または腹腔内(IP)注射によって媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5日間処置した。フェキサラミンのIP注射が、腸管以外にも肝臓および腎臓中でFXR標的遺伝子発現を増加させることを示す。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図1D) フェキサラミンを評価するために使用した実験手順を示す模式図であり、実験手順では、マウスを、POまたはIP注射によって媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で処置し、5日後に血清フェキサラミンのLC/MS定量化を行った。

(図1E) 図1Dに記載の投与後の血清フェキサラミン濃度を示す棒グラフである。データは平均値±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。

(図1F) 経口送達フェキサラミンが腸管に限定されることを示す棒グラフである。マウスは、経口(PO)または腹腔内(IP)注射によって媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を5日間受け取った。選択された組織中の、POまたはIP注射後のFXR標的遺伝子SHPの発現を示す。

(図2A) フェキサラミンによる食事性肥満の減少および代謝恒常性の改善を示すグラフである。マウスに高脂肪食(HFD)を14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(白色ボックス)またはフェキサラミン(100mg/kg)(黒色ボックス)の経口注射を毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。高脂肪食(HFD)を14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(白色ボックス)またはフェキサラミン(100mg/kg)(黒色ボックス)の経口注射を毎日5週間投与したマウスの体重の変化を示す線グラフである。群当たりn = 8。

(図2B) フェキサラミンによる食事性肥満の減少および代謝恒常性の改善を示すグラフである。マウスに高脂肪食(HFD)を14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(白色ボックス)またはフェキサラミン(100mg/kg)(黒色ボックス)の経口注射を毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。試験の完了時のMRIによるマウス体重組成を示す。

(図2C) フェキサラミンによる食事性肥満の減少および代謝恒常性の改善を示すグラフである。マウスに高脂肪食(HFD)を14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(白色ボックス)またはフェキサラミン(100mg/kg)(黒色ボックス)の経口注射を毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。試験の完了時の鼠径脂肪(iWAT)、生殖腺脂肪(gWAT)、腸間膜脂肪(mWAT)、肝臓、腎臓、心臓、および脾臓の湿重量を示す。

(図2D) フェキサラミンによる食事性肥満の減少および代謝恒常性の改善を示すグラフである。マウスに高脂肪食(HFD)を14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(白色ボックス)またはフェキサラミン(100mg/kg)(黒色ボックス)の経口注射を毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。インスリン、コレステロール、レブチン、レジスチン、およびトリグリセリドの血清レベルを示す(パラメータ解析用に絶食の8時間後に試料を採取した)。

(図2E) フェキサラミンによる食事性肥満の減少および代謝恒常性の改善を示すグラフである。マウスに高脂肪食(HFD)を14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(白色ボックス)またはフェキサラミン(100mg/kg)(黒色ボックス)の経口注射を毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。試験の完了時のサイトカインの血清レベルを示す。

(図2F) フェキサラミンによる食事性肥満の減少および代謝恒常性の改善を示すグラフである。マウスに高脂肪食(HFD)を14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(白色ボックス)またはフェキサラミン(100mg/kg)(黒色ボックス)の経口注射を毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。

10

20

30

40

50

<0.01)。グルコース負荷試験(GTT)を表す線グラフであり、GTTはフェキサラミン処置がグルコースクリアランスを改善したことを明らかにした。

(図2G) フェキサラミンによる食事性肥満の減少および代謝恒常性の改善を示すグラフである。マウスに高脂肪食(HFD)を14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(白色ボックス)またはフェキサラミン(100mg/kg)(黒色ボックス)の経口注射を毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。インスリン負荷試験(ITT)を表す線グラフであり、ITTはフェキサラミン処置がインスリン感受性を改善したことを示した。

(図3A) 通常固形飼料摂食マウスにおけるフェキサラミン投与の効果を示す線グラフである。マウスを、POによって媒体(左のバー)またはフェキサラミン(100mg/kg)(右のバー)で5週間処置した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。時間当たりの合成二酸化炭素産生量を示す線グラフである。

(図3B) 通常固形飼料摂食マウスにおけるフェキサラミン投与の効果を示す線グラフである。マウスを、POによって媒体(左のバー)またはフェキサラミン(100mg/kg)(右のバー)で5週間処置した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。時間当たりの合成酸素消費量を示す線グラフである。

(図3C) 通常固形飼料摂食マウスにおけるフェキサラミン投与の効果を示す線グラフである。マウスを、POによって媒体(左のバー)またはフェキサラミン(100mg/kg)(右のバー)で5週間処置した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。グルコース負荷試験である。

(図3D) 通常固形飼料摂食マウスにおけるフェキサラミン投与の効果を示す棒グラフである。マウスを、POによって媒体(左のバー)またはフェキサラミン(100mg/kg)(右のバー)で5週間処置した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。深部体温を示す棒グラフである。

(図4A) HFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(10、50、もしくは100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与したマウスの体重に対する様々な投与量レベルのフェキサラミンの効果を示す線グラフである。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。

(図4B) フェキサラミンまたは媒体による処置後の回腸および結腸の組織学的解析を示す一組のデジタル画像である。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与した。

(図4C) HFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(10、50、もしくは100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与したマウスにおけるグルコース負荷試験を示す線グラフである。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。

(図4D) 媒体またはフェキサラミン(経口100mg/kg/日を5週間)で処置した14週齢HFD摂食マウスにおける空腹時グルコースレベルを示す線グラフである。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。

(図5A) FXRがフェキサラミンの効果に必要であることを示す。HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5週間処置した14週齢HFD摂食FXRヌルマウスの(A) 体重。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図5B) FXRがフェキサラミンの効果に必要であることを示す。HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5週間処置した14週齢HFD摂食FXRヌルマウスの(B) グルコース負荷試験。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図5C) FXRがフェキサラミンの効果に必要であることを示す。HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5週間処置した14週齢HFD摂食FXRヌルマウスの(C) インス

10

20

30

40

50

リン負荷試験。データは平均 \pm SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図5D) FXRがフェキサラミンの効果に必要であることを示す。HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5週間処置した14週齢HFD摂食FXRヌルマウスの(D) 酸素消費量。データは平均 \pm SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図5E) FXRがフェキサラミンの効果に必要であることを示す。HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5週間処置した14週齢HFD摂食FXRヌルマウスの(E) 二酸化炭素産生量。データは平均 \pm SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図5F) FXRがフェキサラミンの効果に必要であることを示す。HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5週間処置した14週齢HFD摂食FXRヌルマウスの(F) 深部体温。データは平均 \pm SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図5G) FXRがフェキサラミンの効果に必要であることを示す。HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5週間処置した14週齢HFD摂食FXRヌルマウスの(G) 褐色脂肪組織遺伝子発現。データは平均 \pm SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図5H) FXRがフェキサラミンの効果に必要であることを示す。HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5週間処置した14週齢HFD摂食FXRヌルマウスの(H) 肝遺伝子発現。データは平均 \pm SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図5I) FXRがフェキサラミンの効果に必要であることを示す。HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5週間処置した14週齢HFD摂食FXRヌルマウスの(I) 回腸中のFXR標的遺伝子発現。データは平均 \pm SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図6A) フェキサラミンがOXPHOSを増加させることで褐色脂肪組織中の代謝率が向上することを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を経口投与によりHFDと共に毎日5週間投与した。データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。第1週の処置中の毎日の食物摂取量を示す棒グラフである。

(図6B) フェキサラミンがOXPHOSを増加させることで褐色脂肪組織中の代謝率が向上することを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を経口投与によりHFDと共に毎日5週間投与した。データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。二酸化炭素産生量を示す線グラフである。

(図6C) フェキサラミンがOXPHOSを増加させることで褐色脂肪組織中の代謝率が向上することを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を経口投与によりHFDと共に毎日5週間投与した。データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。酸素消費量を示す線グラフである。

(図6D) フェキサラミンがOXPHOSを増加させることで褐色脂肪組織中の代謝率が向上することを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を経口投与によりHFDと共に毎日5週間投与した。データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。昼夜累積の歩行数を示す棒グラフである。

(図6E) フェキサラミンがOXPHOSを増加させることで褐色脂肪組織中の代謝率が向上することを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を経口投与によりHFDと共に毎日5週間投与した。データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。深部体温を示す棒グラフである。

10

20

30

40

50

フである。

(図6F) フェキサラミンがOXPHOSを増加させることで褐色脂肪組織中の代謝率が向上することを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を経口投与によりHFDと共に毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。組織学的解析のための褐色脂肪組織(BAT)のヘマトキシリン・エオシン染色を示す。

(図6G) フェキサラミンがOXPHOSを増加させることで褐色脂肪組織中の代謝率が向上することを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を経口投与によりHFDと共に毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。BAT中のミトコンドリア生合成、グルコース輸送、およびFA酸化に関与する核内受容体および他のタンパク質コード遺伝子の相対遺伝子発現を示す棒グラフである。

(図6H) フェキサラミンがOXPHOSを増加させることで褐色脂肪組織中の代謝率が向上することを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を経口投与によりHFDと共に毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。BAT中の全p38およびリン酸化p38のタンパク質発現レベルを示す一組のゲル電気泳動デジタル画像である。RaIAレベルをローディングコントロールとして示す。

(図6I) フェキサラミンがOXPHOSを増加させることで褐色脂肪組織中の代謝率が向上することを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を経口投与によりHFDと共に毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。媒体投与(白色バー)またはフェキサラミン投与(黒色バー)後のBAT中のリン酸化p38の相対レベルを示す棒グラフである。

(図6J) フェキサラミンがOXPHOSを増加させることで褐色脂肪組織中の代謝率が向上することを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)を経口投与によりHFDと共に毎日5週間投与した。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。媒体またはフェキサラミン処置後の鼠径部脂肪(iWAT)、生殖腺脂肪(gWAT)、および褐色脂肪(BAT)中のRNA配列決定トランスクリプトーム解析に基づくOXPHOS遺伝子の相対発現の変化を示す図である。

(図6K) 媒体またはフェキサラミン処置後のBAT中のケモカインおよびサイトカインのシグナル伝達に関与する遺伝子の変化のヒートマップ図である。

(図6L) BAT中のPKA活性を示す棒グラフである。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図6M) 呼吸交換率(RER)に対するフェキサラミンの効果を示す棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(黒色バー)またはフェキサラミン(100mg/kg)(白色バー)の経口注射を毎日5週間投与した。フェキサラミン処置による呼吸交換率の変化は観察されなかった。

(図6N) 血清乳酸濃度に対するフェキサラミン投与の効果を示す棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(左のバー)またはフェキサラミン(100mg/kg)(右のバー)の経口注射を毎日5週間投与した。血清乳酸レベルはフェキサラミン処置によって有意に減少したことがわかった。データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。

(図7A) フェキサラミンが内因性FGF15シグナル伝達を増加させ、BA組成を変化させたことを示す、比較発現図を示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与した。POフェキサラミン投与後の回腸FXR標的遺伝子の発現の変化を示すヒートマップである。

(図7B) フェキサラミンが内因性FGF15シグナル伝達を増加させ、BA組成を変化させたことを示す、棒グラフを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与した。棒グラフでは、白色バ

10

20

30

40

50

ーは媒体処置を表し、黒色バーはフェキサラミン処置を表し、データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。回腸抽出物のFGF15タンパク質レベルを示す棒グラフである。

(図7C) フェキサラミンが内因性FGF15シグナル伝達を増加させ、BA組成を変化させたことを示す、棒グラフを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与した。棒グラフでは、白色バーは媒体処置を表し、黒色バーはフェキサラミン処置を表し、データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。血清中のFGF15タンパク質レベルを示す棒グラフである。

(図7D) フェキサラミンが内因性FGF15シグナル伝達を増加させ、BA組成を変化させたことを示す、棒グラフを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与した。棒グラフでは、白色バーは媒体処置を表し、黒色バーはフェキサラミン処置を表し、データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。胆汁酸代謝に関与する肝遺伝子の発現の変化を示す棒グラフである。

(図7E) フェキサラミンが内因性FGF15シグナル伝達を増加させ、BA組成を変化させたことを示す、棒グラフを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与した。棒グラフでは、白色バーは媒体処置を表し、黒色バーはフェキサラミン処置を表し、データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。総血清胆汁酸(BA)レベルを示す棒グラフである。

(図7F) フェキサラミンが内因性FGF15シグナル伝達を増加させ、BA組成を変化させたことを示す、棒グラフを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与した。胆汁酸の組成比を示す棒グラフである。非抱合コール酸対抱合コール酸の比はフェキサラミンによって有意に増加した。

(図7G) フェキサラミンが内因性FGF15シグナル伝達を増加させ、BA組成を変化させたことを示す、棒グラフを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与した。棒グラフでは、白色バーは媒体処置を表し、黒色バーはフェキサラミン処置を表し、データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。腸管透過性の変化を示す棒グラフである。

(図7H) フェキサラミンが内因性FGF15シグナル伝達を増加させ、BA組成を変化させたことを示す、棒グラフを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日5週間投与した。棒グラフでは、白色バーは媒体処置を表し、黒色バーはフェキサラミン処置を表し、データは平均±STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。粘膜防御に関与する腸管遺伝子の発現の変化を示す棒グラフである。

(図8) ELISAによって確定した肝Cyp7a1レベルを示す棒グラフである。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

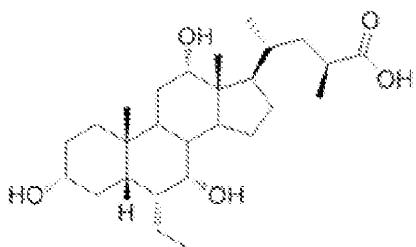
(図9) フェキサラミンがTGR5を活性化できないことを示す棒グラフである。HEK293細胞に、cAMP応答配列ルシフェラーゼ、-ガラクトシダーゼ、およびヒトTGR5の発現ベクターを遺伝子導入した。遺伝子導入の24時間後、細胞をフェキサラミンまたはINT-777(TGR5アゴニスト)：

10

20

30

40



INT-777

で処理した。

10

(図10A) グルコース恒常性に影響を与えるには全身TGR5活性化が必要であることを示す。HFD摂食マウスを経口的に媒体、腸管限定的TGR5リガンドL755-0379(A、L755、100mg/kg、EC50 300nM)、または全身性リガンドR05527239(B、R0、100mg/kg、EC50 70nM)で14日間処置した。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図10B) グルコース恒常性に影響を与えるには全身TGR5活性化が必要であることを示す。HFD摂食マウスを経口的に媒体、腸管限定的TGR5リガンドL755-0379(A、L755、100mg/kg、EC50 300nM)、または全身性リガンドR05527239(B、R0、100mg/kg、EC50 70nM)で14日間処置した。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

20

(図10C) グルコース恒常性に影響を与えるには全身TGR5活性化が必要であることを示す。HFD摂食マウスを経口的に媒体、腸管限定的TGR5リガンドL755-0379(A、L755、100mg/kg、EC50 300nM)、または全身性リガンドR05527239(B、R0、100mg/kg、EC50 70nM)で14日間処置した。C、PO投与後の門脈および尾静脈中の血漿L755濃度。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図10D) グルコース恒常性に影響を与えるには全身TGR5活性化が必要であることを示す。HFD摂食マウスを経口的に媒体、腸管限定的TGR5リガンドL755-0379(A、L755、100mg/kg、EC50 300nM)、または全身性リガンドR05527239(B、R0、100mg/kg、EC50 70nM)で14日間処置した。D、体重曲線。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

30

(図10E) グルコース恒常性に影響を与えるには全身TGR5活性化が必要であることを示す。HFD摂食マウスを経口的に媒体、腸管限定的TGR5リガンドL755-0379(A、L755、100mg/kg、EC50 300nM)、または全身性リガンドR05527239(B、R0、100mg/kg、EC50 70nM)で14日間処置した。E、グルコース負荷試験。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図10F) グルコース恒常性に影響を与えるには全身TGR5活性化が必要であることを示す。HFD摂食マウスを経口的に媒体、腸管限定的TGR5リガンドL755-0379(A、L755、100mg/kg、EC50 300nM)、または全身性リガンドR05527239(B、R0、100mg/kg、EC50 70nM)で14日間処置した。F、グルコース負荷後の血清インスリンレベル(媒体は左のバー、R0は中央のバー、L755は右のバー)。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

40

(図11A) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HFD摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(A) 回腸FXR標的遺伝子発現。媒体は左のバー、Fexは右のバー。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図11B) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HFD摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(B) 血清BAレベル。媒体は左のバー、Fexは右のバー。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

50

(図11C) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(C) 空腹時グルコースレベル。媒体は左のバー、Fexは右のバー。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11D) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(D) グルコース負荷試験。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11E) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(E) 深部体温。媒体は左のバー、Fexは右のバー。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11F) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(F) 酸素消費速度。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11G) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(G) 二酸化炭素產生量。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11H) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(H) BAT中の遺伝子発現。媒体は左のバー、Fexは右のバー。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11I) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(I) 体重曲線。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11J) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(J) MRIによる体組成。媒体は左のバー、Fexは右のバー。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11K) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(K) インスリン負荷試験。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11L) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(L) 肝遺伝子発現。媒体は左のバー、Fexは右のバー。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11M) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(M) 肝TGレベル。媒体は左のバー、Fexは右のバー。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

(図11N) TGR5がフェキサラミンの効果のサブセットに必要であることを示す。HF D摂食TGR5ヌルマウスを媒体またはフェキサラミン(HFDと共に経口100mg/kgを毎日5週間、n=10)で処置した。(N) フェキサラミン処置ありおよびフェキサラミン処置なしでのTGR5ノックアウトマウスのヒラメ筋中の遺伝子発現。媒体は左のバー、Fexは右のバー。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p<0.05、**p<0.01。

10

20

30

40

50

タは平均 \pm SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、**p < 0.01。

(図12A) 脂肪組織中でフェキサラミンが炎症を減少させ、脂肪分解を増加させることを示す。マウスにHFDを14週間摂食させ、続いてHFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)のPO注射に毎日5週間供した。媒体処置マウスおよびフェキサラミン処置マウスの腸間膜白色脂肪組織の組織断面を示す。

(図12B) 脂肪組織中でフェキサラミンが炎症を減少させ、脂肪分解を増加させることを示す。マウスにHFDを14週間摂食させ、続いてHFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)のPO注射に毎日5週間供した。媒体処置マウスおよびフェキサラミン処置マウスの生殖腺脂肪組織(gWAT)中のTBK1ならびに全およびリン酸化IKK およびS6Kのタンパク質発現レベルを示す一組のゲル電気泳動写真である。10

(図12C) 脂肪組織中でフェキサラミンが炎症を減少させ、脂肪分解を増加させることを示す。マウスにHFDを14週間摂食させ、続いてHFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)のPO注射に毎日5週間供した。棒グラフでは、白色バーは媒体とし、黒色バーはフェキサラミンとし、データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。生殖腺脂肪組織中の-3アドレナリン受容体および様々なサイトカインの相対遺伝子発現レベルを示す棒グラフである。媒体は白色バー、Fexは黒色バー。20

(図12D) 脂肪組織中でフェキサラミンが炎症を減少させ、脂肪分解を増加させることを示す。マウスにHFDを14週間摂食させ、続いてHFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)のPO注射に毎日5週間供した。生殖腺および鼠径部脂肪組織中の全HSLおよびリン酸化HSL(p-HSL)ならびにp65のタンパク質発現レベルを示す一組のゲル電気泳動写真である。20

(図12E) 脂肪組織中でフェキサラミンが炎症を減少させ、脂肪分解を増加させることを示す。マウスにHFDを14週間摂食させ、続いてHFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)のPO注射に毎日5週間供した。棒グラフでは、白色バーは媒体とし、黒色バーはフェキサラミンとし、データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。媒体処置マウスまたはフェキサラミン処置マウスにおける血清カテコールアミンレベルを示す棒グラフである。媒体は白色バー、Fexは黒色バー。30

(図12F) 脂肪組織中でフェキサラミンが炎症を減少させ、脂肪分解を増加させることを示す。マウスにHFDを14週間摂食させ、続いてHFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)のPO注射に毎日5週間供した。棒グラフでは、白色バーは媒体とし、黒色バーはフェキサラミンとし、データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。媒体処置マウスまたはフェキサラミン処置マウスにおける血清グリセリンレベルを示す棒グラフである。イソプロテノール(1 μ g/kg)を0分の時点で注射し、遊離グリセリンレベルを表示された時点で測定した。媒体は左のバー、Fexは右のバー。30

(図12G) 脂肪組織中でフェキサラミンが炎症を減少させ、脂肪分解を増加させることを示す。マウスにHFDを14週間摂食させ、続いてHFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)のPO注射に毎日5週間供した。棒グラフでは、白色バーは媒体とし、黒色バーはフェキサラミンとし、データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。媒体処置マウスまたはフェキサラミン処置マウスにおける血清遊離脂肪酸レベルを示す棒グラフである。データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った(*p < 0.05、**p < 0.01)。媒体は白色バー、Fexは黒色バー。40

(図12H) 脂肪組織中でフェキサラミンが炎症を減少させ、脂肪分解を増加させることを示す。マウスにHFDを14週間摂食させ、続いてHFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)のPO注射に毎日5週間供した。棒グラフでは、白色バーは媒体とし、黒色バーはフェキサラミンとし、データは平均 \pm STDを表す。統計解析をスチューデントt検定によ50

って行った(*p < 0.05、 **p < 0.01)。媒体処置マウスまたはフェキサラミン処置マウスの鼠径部脂肪組織(iWAT)中の褐色脂肪様細胞のUCP1染色を示す(倍率: 100倍)。

(図12I) iWAT中でフェキサラミンがOXPHOSを増加させることを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFD摂食を維持しつつ媒体またはフェキサラミン(経口100mg/kg/日を5週間)で処置した。鼠径部脂肪(iWAT)の間質血管画分(SVF)の(I) 脂肪組織の褐変に関連する遺伝子の変化。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、 **p < 0.01。

(図12J) iWAT中でフェキサラミンがOXPHOSを増加させることを示す。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFD摂食を維持しつつ媒体またはフェキサラミン(経口100mg/kg/日を5週間)で処置した。鼠径部脂肪(iWAT)の間質血管画分(SVF)の(J) 酸素消費速度。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、 **p < 0.01。

(図13) 生殖腺白色脂肪組織(gWAT)中の様々なタンパク質の発現レベルを示すゲル電気泳動(ウエスタンプロット)の一組のデジタル画像である。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFD摂食を維持しつつ媒体またはフェキサラミン(経口50mgまたは100mg/kg/日を5週間)で処置した。

(図14) フェキサラミンが褐色脂肪組織(BAT)の炎症を減少させることを示す棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFD摂食を維持しつつ媒体またはフェキサラミン(経口100mg/kg/日を5週間)で処置した。BAT中の炎症性サイトカインの発現。データは平均±SDを表す。統計解析をスチューデントt検定によって行った。*p < 0.05、 **p < 0.01。

(図15A) 図15A~Hは、フェキサラミンが、フェキサラミンを受け取らなかったマウスに比べて少ない体重増加を誘導し、グルコース恒常性を改善したことを示す、一組の組織染色および棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(棒グラフの白色バー)またはフェキサラミン(100mg/kg)(棒グラフの黒色バー)のPO注射に毎日5週間供した。図15Aは、基礎肝グルコース産生量(HGP)を示す棒グラフである。

(図15B) 図15A~Hは、フェキサラミンが、フェキサラミンを受け取らなかったマウスに比べて少ない体重増加を誘導し、グルコース恒常性を改善したことを示す、一組の組織染色および棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(棒グラフの白色バー)またはフェキサラミン(100mg/kg)(棒グラフの黒色バー)のPO注射に毎日5週間供した。図15Bは、グルコース処理速度(GDR)を示す棒グラフである。

(図15C) 図15A~Hは、フェキサラミンが、フェキサラミンを受け取らなかったマウスに比べて少ない体重増加を誘導し、グルコース恒常性を改善したことを示す、一組の組織染色および棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(棒グラフの白色バー)またはフェキサラミン(100mg/kg)(棒グラフの黒色バー)のPO注射に毎日5週間供した。図15Cは、インスリンによる遊離脂肪酸(FFA)抑制パーセントを示す棒グラフである。

(図15D) 図15A~Hは、フェキサラミンが、フェキサラミンを受け取らなかったマウスに比べて少ない体重増加を誘導し、グルコース恒常性を改善したことを示す、一組の組織染色および棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体(棒グラフの白色バー)またはフェキサラミン(100mg/kg)(棒グラフの黒色バー)のPO注射に毎日5週間供した。図15Dは、高インスリン正常血糖クランプ法によって測定される、インスリンによるHGP抑制を示す棒グラフである。

(図15E) 図15A~Hは、フェキサラミンが、フェキサラミンを受け取らなかったマウスに比べて少ない体重増加を誘導し、グルコース恒常性を改善したことを示す、一組の組織染色および棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)のPO注射に毎日5週間供した。図15Eは、肝組織のヘマトキシリン・エオシン染色を示す。

(図15F) 図15A~Hは、フェキサラミンが、フェキサラミンを受け取らなかったマウスに比べて少ない体重増加を誘導し、グルコース恒常性を改善したことを示す、一組の

10

20

30

40

50

組織染色および棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体（棒グラフの白色バー）またはフェキサラミン(100mg/kg)（棒グラフの黒色バー）のPO注射に毎日5週間供した。図15Fは、肝臓中のトリグリセリドレベルを示す棒グラフである。

（図15G）図15A～Hは、フェキサラミンが、フェキサラミンを受け取らなかったマウスに比べて少ない体重増加を誘導し、グルコース恒常性を改善したことを示す、一組の組織染色および棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体（棒グラフの白色バー）またはフェキサラミン(100mg/kg)（棒グラフの黒色バー）のPO注射に毎日5週間供した。図15Gは、糖新生および脂質生合成に関与する遺伝子の肝遺伝子発現レベルを示す棒グラフである。

（図15H）図15A～Hは、フェキサラミンが、フェキサラミンを受け取らなかったマウスに比べて少ない体重増加を誘導し、グルコース恒常性を改善したことを示す、一組の組織染色および棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体（棒グラフの白色バー）またはフェキサラミン(100mg/kg)（棒グラフの黒色バー）のPO注射に毎日5週間供した。図15Hは、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベルを示す棒グラフである。媒体は白色バー、Fexは黒色バー。

（図15I）体重、インスリン刺激GDR、および空腹時インスリンレベルに対するフェキサラミン処置の効果を示す線グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日3週間投与した。当初、フェキサラミンで処置したマウスは体重が(2～3グラム)重かった。処置の3週間後、クランプ試験をマウスに対して行った。データは平均±STDを表す。統計解析をスチュードントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。マウスの2つの群の体重の変化を示す線グラフである。媒体は下の線、Fexは上の線。

（図15J）体重、インスリン刺激GDR、および空腹時インスリンレベルに対するフェキサラミン処置の効果を示す棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日3週間投与した。当初、フェキサラミンで処置したマウスは体重が(2～3グラム)重かった。処置の3週間後、クランプ試験をマウスに対して行った。データは平均±STDを表す。統計解析をスチュードントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。インスリン刺激GDR(IS-GDR)を示す棒グラフである。媒体は左のバー、Fexは右のバー。

（図15K）体重、インスリン刺激GDR、および空腹時インスリンレベルに対するフェキサラミン処置の効果を示す棒グラフである。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射を毎日3週間投与した。当初、フェキサラミンで処置したマウスは体重が(2～3グラム)重かった。処置の3週間後、クランプ試験をマウスに対して行った。データは平均±STDを表す。統計解析をスチュードントt検定によって行った(*p<0.05、**p<0.01)。空腹時インスリンレベルを示す棒グラフである。媒体は左のバー、Fexは右のバー。

【0032】

配列表

米国特許法施行規則第1.822条に既定のアミノ酸の標準的3文字コードを使用してアミノ酸配列を示す。

SEQ ID NO. 1はGLP-1-(7-36)のタンパク質配列である。

SEQ ID NO. 2はGLP-2のタンパク質配列である。

【発明を実施するための形態】

【0033】

詳細な説明

I. 用語

用語および方法の以下の説明は、本開示をより良く記述するために、また本開示の実施に当業者を導くために示される。単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈上別途明らかな指示がない限り、1つまたは2つ以上を意味する。例えば、「FXRアゴニストを含む」という用語は、1つまたは複数のFXRアゴニストを含むも

10

20

30

40

50

のであり、「少なくとも1つのFXRアゴニストを含む」という語句と等価であると考えられる。「または」という用語は、文脈上別途明らか指示がない限り、記載の代替要素のうちの1つの要素、または2つ以上の要素の組み合わせを意味する。本明細書において使用される「含む(comprises)」は「含む(includes)」を意味する。したがって、「AまたはBを含む(comprising)」とは、さらなる要素を排除することなく「A、B、またはAおよびBを含む(including)」ことを意味する。本明細書において言及されるGenBank(登録商標)アクセッショ番号の日付は、少なくとも2014年3月13日以降に入手可能な配列である。本明細書に引用される、特許および特許出願を含むすべての参考文献、ならびにGenBank(登録商標)アクセッショ番号は、参照により本明細書に組み入れられる。

【0034】

10

別途説明がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同一の意味を有する。本明細書に記載のものと類似または同等の方法および材料を本開示の実施または試験において使用することができるが、好適な方法および材料を以下に記載する。材料、方法、および実施例は例示的なものでしかなく、限定的であるようには意図されていない。

【0035】

20

波線

“~~”もしくは“~~~”

または矢印

“→”

は、基または部分の親構造への結合点を示す。

【0036】

30

「脂肪族」とは、実質的に炭化水素に基づく化合物またはその基(例えばヘキサン基はC₆H₁₃)を意味し、環状バージョンを含むアルカン、アルケン、アルキン、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニルを含み、直鎖配置および分岐鎖配置、ならびにすべての立体異性体および位置異性体もさらに含む。別途明確に記載されない限り、脂肪族基は1個～少なくとも25個の炭素原子、例えば1～15個、1～10個、1～6個、または1～4個の炭素原子を含有する。「低級脂肪族」という用語は、1～10個の炭素原子を含む脂肪族基を意味する。脂肪族鎖は置換されていても置換されていなくてもよい。「非置換芳香族」と明確に呼ばない限り、脂肪族基は置換されていなくても置換されていてもよい。脂肪族基は1個または複数の置換基で置換されていてもよい(脂肪族鎖中の各メチレン[-CH₂-]炭素について最大2個の置換基、または脂肪族鎖中の-C=C-二重結合の各炭素について最大1個の置換基、または末端メチン基の炭素について最大1個の置換基)。例示的な脂肪族置換基としては例えばアミノ、アミド、スルホンアミド、ハロ、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシル、メルカプト、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、アセトキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または他の官能基が挙げられる。

【0037】

40

「D-脂肪族」とは、少なくとも1個の水素が重水素で置換された脂肪族基を意味する。

【0038】

「アミノ」とは-NR'R''基を意味し、ここでR'およびR''は独立して水素、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され、あるいは、R'およびR''は、それらに結合する窒素と一緒にになって、少なくとも1個の環窒素を含む複素環基、重水素化複素環基、ヘテロアリール基、または重水素化ヘテロアリール基などのシクロアミノ基を形成してもよい。例示的なシクロアミノ基としてはピロリジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピペリジン、トリアジナン、ピペラジン、モルホリン、アゼパン、ジアゼパン、アゾカン、ジアゾカン、アゾナン、またはアゼカンが挙げられるがそれに限定されない。

【0039】

50

「アミノカルボニル」という用語は化学官能基-C(=O)-アミノを意味し、ここでアミノは本明細書に定義の通りである。第一級アミノカルボニルは-CONH₂である。

【0040】

「シアノ」という用語は化学官能基-CNを意味する。

【0041】

「カルボキシル」、「カルボン酸」、または「カルボキシ」という用語は化学官能基-CO₂Hを意味する。

【0042】

「カルボキシルエステル」、「カルボン酸エステル」、または「カルボキシエステル」という用語は化学官能基-CO₂Rを意味し、ここでRは脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族である。

10

【0043】

「アミノスルホニル」という用語は化学官能基-SO₂-アミノを意味し、ここでアミノは本明細書に定義の通りである。第一級アミノスルホニルは-SO₂NH₂である。

【0044】

「アシル」という用語は、別途記載がない限り、-C(O)Rを意味し、ここでRは脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族である。

【0045】

「アリール」または「Ar」という用語は、1個の環を有する(例えばフェニル)かまたは複数の縮合環を有する(例えばナフチルもしくはアントリル)、6~15個の炭素原子の一価の芳香族炭素環基を意味し、ここで、少なくとも1個の縮合環は芳香族であるが(例えば2-ベンゾオキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-7-イル、9,10-ジヒドロフェナントレンなど)、但し、結合点は芳香族アリール基の原子を通じている。別途指定がない限り、アリール基は置換されていてもよい。好ましいアリール基としてはフェニルおよびナフチルが挙げられる。

20

【0046】

「ヘテロ脂肪族」とは、少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族化合物または芳香族基を意味し、すなわち、1個または複数の炭素原子は、少なくとも1つの孤立電子対を有する原子、通常は窒素、酸素、リン、ケイ素、または硫黄で置き換えられている。ヘテロ脂肪族化合物またはヘテロ脂肪族基は、置換されていても置換されていてもよく、分岐状でも非分岐状でもよく、環状でも非環状でもよく、「複素環(heterocycle)」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロシクロ脂肪族」基、または「複素環(heterocyclic)」基を含む。複素環の例としてはモルホリンおよびピペリジンが挙げられる。

30

【0047】

「D-ヘテロ脂肪族」とは、少なくとも1個の水素が重水素で置換されたヘテロ脂肪族基を意味する。

【0048】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」とはフルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味し、好ましくはフルオロまたはクロロである。

40

【0049】

「ヘテロアリール」とは、1~15個の炭素原子および酸素、窒素、または硫黄より選択される少なくとも1個、より典型的には1~4個のヘテロ原子を環内に有する芳香族基を意味する。別途指定がない限り、ヘテロアリール基は置換されていてもよい。そのようなヘテロアリール基は1個の環を有してもよく(例えば、ピリジニル、イミダゾリル、またはフリル)、複数の縮合環を有してもよく(例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、またはベンゾチエニル)、ここで、少なくとも1個の縮合環は芳香族であり、ヘテロ原子を含有しても含有しなくてもよいが、但し、結合点は芳香環の原子を通じている。一態様では、N-オキシド(N-O)部分、スルフィニル部分、またはスルホニル部分が得られるように、ヘテロアリール基の窒素環原子および/または硫黄環原子が酸化されていてもよい。好ましいヘテロアリールとしてはピリジニル、ピロリル、イ

50

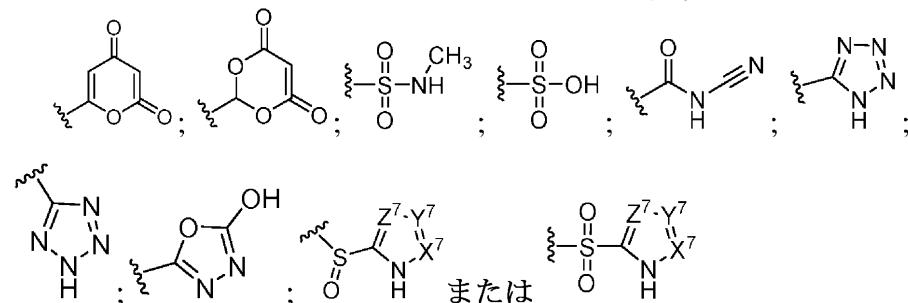
ンドリル、チオフェニル、ベンゾピラゾリル、およびフラニルが挙げられる。

【0050】

「スルホニル」とは、-SO₂-基を意味し、-SO₂-脂肪族、-SO₂-アリール、-SO₂-ヘテロアリール、または-SO₂-複素環を含み、ここで脂肪族、アリール、ヘテロアリール、および複素環は本明細書に定義の通りである。スルホニルとしてはメチル-SO₂-、フェニル-SO₂-、および4-メチルフェニル-SO₂-などの基が挙げられる。

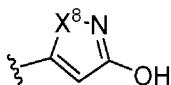
【0051】

「カルボキシルバイオアイソスター(bioisosteric)」または「カルボキシルバイオアイソスター(bioisostere)」という用語は、カルボキシル基と同様の物理特性または化学特性を有し、大まかに同様の生物特性を生じさせるが、化合物の毒性を減少させるかまたは活性を変えることができ、化合物の代謝を改変することができる、基を意味する。例示的なカルボキシルバイオアイソスターとしては以下：

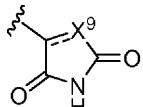


が挙げられるがそれに限定されない：

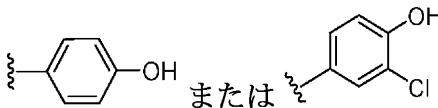
式中、X⁷、Y⁷、およびZ⁷はそれぞれ独立してN、CH₂、もしくはCO；



、ここでX⁸はO、S、もしくはNMeより選択される；



、ここでX⁹はO、N、S、CH、もしくはCH₂より選択される；

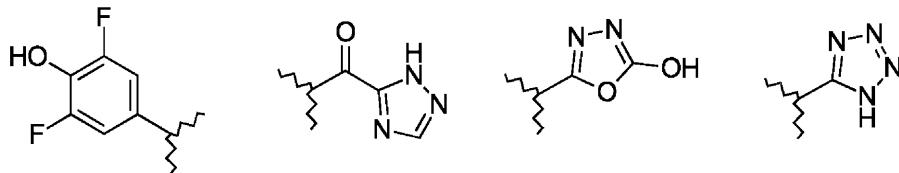
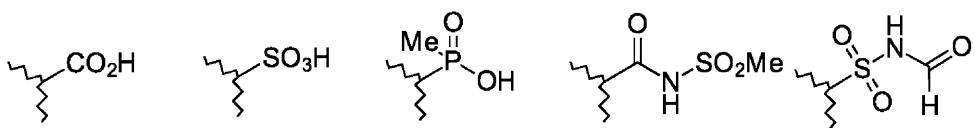


より選択される。本開示が想定するさらなるカルボキシルバイオアイソスター基としては以下：

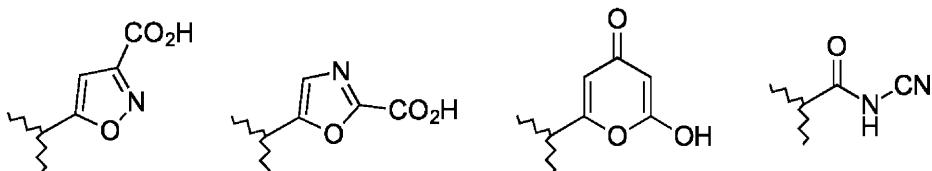
10

20

30



10



が挙げられる。

【0052】

好ましい一態様では、置換された基は1個の置換基、1個もしくは2個の置換基、1個、2個、もしくは3個の置換基、または1個、2個、3個、もしくは4個の置換基を有する。

20

【0053】

また、上記定義が、許容されない置換パターンを含むように意図されていないということが理解される。そのような許容されない置換パターンは当業者に理解されている。

【0054】

さらに、当業者は、ある原子が、見かけ上の三価炭素などの原子価要件を満たすために十分な特定の結合を有さないように見える場合、該原子価要件を満たすために十分な暗黙の水素が存在するということを理解する。

【0055】

「薬学的に許容される塩」とは化合物の薬学的に許容される塩を意味し、この塩は、当技術分野において周知である種々の有機対イオンおよび無機対イオンから誘導され、単に例としてであるがナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどを含む。分子が塩基性官能基を含有する場合、薬学的に許容される塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシリ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シウ酸塩などの有機酸塩および無機酸塩が挙げられる。

30

【0056】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、薬学的組成物中で添加剤として使用される実質的に生理学的に不活性な物質を意味する。本明細書において使用される賦形剤は、薬学的組成物の粒子内に組み込まれてもよく、薬学的組成物の粒子と物理的に混合されてもよい。賦形剤は、例えば担体、香味料、増粘剤、希釈剤、緩衝剤、保存料、もしくは界面活性剤として、および/または薬学的組成物の特性を変えるために使用することができる。賦形剤の例としてはポリビニルピロリドン(PVP)、トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート(ビタミンE TPGSまたはTPGSとしても知られる)、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、トレハロース、炭酸水素ナトリウム、グリシン、クエン酸ナトリウム、および乳糖が挙げられるがそれに限定されない。

40

【0057】

「腸溶コーティング」とは、胃内での例えば酵素または胃のpHによる崩壊、消化などから薬物を保護することに役立つように、開示される化合物または該化合物を含む組成物に適用可能なコーティングなどのコーティングを意味する。通常、コーティングは、薬物が胃内で消化されることを防ぐことに役立ち、医薬の腸への送達を可能にする。

【0058】

50

本明細書において使用する「投与する」、「投与すること」、「投与」などの用語は、所望の生物作用部位への剤または組成物の送達を可能にするために使用することができる方法を意味する。これらの方法としては経口経路、十二指腸内経路、および直腸投与が挙げられるがそれに限定されない。本明細書に記載の剤および方法で使用してもよい投与技術は、Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; およびRemington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Paなどの出典に見られる。特定の態様では、本明細書に記載の剤および組成物は経口投与される。

【0059】

「カロリー」という用語は、水1グラムの温度を1 上昇させるために必要なエネルギー、例えば熱の量を意味する。医学、栄養学、および運動学などの様々な分野では、多くの場合、「カロリー」という用語はキロカロリーを記述するために使用される。キロカロリーとは、水1キログラムの温度を1 上昇させるために必要なエネルギーの量のことである。1キロカロリーは1000カロリーに等しい。キロカロリーはkc、kcal、またはCalと略され、一方、カロリーまたはグラムカロリーはcalと略される。いくつかの態様では、対象における食物摂取量は全カロリー消費量について測定される。同様に、いくつかの態様では、脂肪摂取量は脂肪由来のカロリーについて測定されうる。

【0060】

本明細書において使用される「同時投与」、「～との組み合わせで投与される」という用語、およびそれらの文法的相当語句は、選択される治療剤を1人の患者に投与することを包含するように意図されており、剤が同一のもしくは異なる投与経路でまたは同一のもしくは異なる時点で投与される処置レジメンを含むように意図されている。いくつかの態様では、本明細書に記載の剤は他の剤と同時投与される。これらの用語は、両剤および/またはそれらの代謝産物が対象中に同時に存在するように2つ以上の剤を対象に投与することを包含する。これらの用語は、別々の組成物での同時投与、別々の組成物での異なる時点の投与、および/または両剤が存在する組成物での投与を含む。したがって、いくつかの態様では、本明細書に記載の剤および他の剤は1つの組成物で投与される。いくつかの態様では、本明細書に記載の剤および他の剤は該組成物中で混合される。

【0061】

本明細書において使用される「有効量」、「薬学的有効量」、または「治療有効量」という用語は、所望の結果を実現するために、例えば処置される疾患または状態の1つまたは複数の症状をある程度緩和するために十分な、投与される少なくとも1つの剤を意味する。特定の場合では、結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の減少および/もしくは軽減、または生体系の任意の他の所望の改変である。特定の場合では、治療用途での「有効量」とは、疾患の臨床的に有意な減少を実現するために必要な、本明細書に記載の剤を含む組成物の量のことである。任意の個々の場合での適切な「有効」量は、用量漸増試験などの任意の好適な技術を使用して決定することができる。

【0062】

「腸内分泌ペプチド分泌を増加させる」とは、例えば、対象における空腹感を減少させるために、対象における食欲を抑えかつ/または対象もしくは個体の食物摂取量を減少させるために、かつ/あるいは本明細書に記載の任意の疾患または障害を処置するために十分な、腸内分泌ペプチド剤レベルの増加を意味する。

【0063】

「FXR」： ファルネソイドX受容体(核内受容体サブファミリー1、グループH、メンバー4(NR1H4)としても知られる)(OMIM: 603826)： このタンパク質は胆汁酸の受容体として機能するものであり、胆汁酸に結合する際に、胆汁酸の合成および輸送に関する遺伝子の発現を制御する。FXRは肝臓および腸にて高レベルで発現する。ケノデオキシコール酸および他の胆汁酸はFXRの天然リガンドである。他の核内受容体と同様にFXRは、活性化される際に、細胞核に移動して二量体(この場合はRXRとのヘテロ二量体)を形成し、DNA上のホルモン応答配列に結合し、これにより特定の遺伝子の発現が上方制御または下方制御される

10

20

30

40

50

。FXR活性化の主要な機能の1つは、コレステロールからの胆汁酸合成における律速酵素であるコレステロール7 α -ヒドロキシラーゼ(CYP7A1)の抑制である。FXRはCYP7A1プロモーターに直接結合しない。むしろ、FXRは低分子ヘテロ二量体パートナー(SHP)の発現を誘導し、そこでSHPはCYP7A1遺伝子の転写を阻害するように機能する。こうして、細胞内レベルが既に高い場合に胆汁酸の合成が阻害される、負のフィードバック経路が確立される。FXR配列は例えばGenBank(登録商標)配列データベースから公に入手可能である(例えば、アクセッション番号NP_001193906(ヒト、タンパク質)およびNP_001156976(マウス、タンパク質)、ならびにNM_001206977(ヒト、核酸)およびNM_001163504(マウス、核酸))。

【0064】

「代謝障害」という用語は、炭水化物、脂質、タンパク質、核酸、またはそれらの組み合わせの正常代謝の改変を包含する任意の障害を意味する。代謝障害は、核酸、タンパク質、脂質、および/または炭水化物の代謝の不均衡を生じさせる代謝経路の欠損または過剰に関連している。代謝に影響する因子としては内分泌(ホルモン)調節系(例えばインスリン経路や、GLP-1、GLP-2、オキシントモジュリン、PYYなどを含む腸内分泌ホルモン)、神経調節系(例えば脳内のGLP-1)などが挙げられるがそれに限定されない。代謝障害の例としては糖尿病、インスリン抵抗性、脂質異常症、メタボリックシンドロームなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0065】

「代謝率」という用語は、対象がエネルギーを使用する速度を意味する。これは代謝速度またはエネルギー消費速度としても知られており、個体の代謝の活性全体を反映している。基礎代謝という用語は、絶対安静時の個体において生体機能を維持するために必要なエネルギーの最小量を意味するものであり、快適な温暖環境下で覚醒しかつ安静にしている空腹の個体における基礎代謝率によって測定される。「基礎代謝率」という用語は、エネルギーが安静時の個体によって使用される速度を意味する。基礎代謝率は、単位時間当たりの発せられる熱によってヒトにおいて測定され、1時間当たりの体重1キログラム当たりまたは体表面1平方メートル当たりの放出カロリーとして表される。心拍動、呼吸、体温維持、および他の基礎的身体機能はすべて基礎代謝率に寄与している。基礎代謝率は、環境ストレスおよび生理的ストレスが最小の条件下の個体、または温度変化のない本質的に安静時の個体において測定される、安定なエネルギー代謝速度であると決定することができる。基礎代謝率は個体間で大幅に変動しうる。基礎代謝率の平均値の一例は、1時間当たり体重1キログラム当たり約1カロリーである。

【0066】

本明細書において使用される「非全身の」または「最小吸収される」という用語は、投与される化合物の全身バイオアベイラビリティおよび/または全身吸収が低いことを意味する。いくつかの場合では、非全身化合物は、実質的に全身吸収されない化合物である。いくつかの態様では、本明細書に記載のFXRアゴニスト組成物は、FXRアゴニストを遠位回腸、結腸、および/または直腸に送達し、全身送達しない(例えば、投与されるFXRアゴニストの相当な部分が全身吸収されない)。いくつかの態様では、非全身化合物の全身吸収は、投与される用量の<0.1%、<0.3%、<0.5%、<0.6%、<0.7%、<0.8%、<0.9%、<1%、<1.5%、<2%、<3%、または<5%(重量%またはmol%)である。いくつかの態様では、非全身化合物の全身吸収は、投与される用量の<15%である。いくつかの態様では、非全身化合物の全身吸収は、投与される用量の<25%である。代替アプローチでは、非全身FXRアゴニストは、全身FXRアゴニストの全身バイオアベイラビリティに比べて低い全身バイオアベイラビリティを示す化合物である。いくつかの態様では、本明細書に記載の非全身FXRアゴニストのバイオアベイラビリティは全身FXRアゴニストのバイオアベイラビリティの<30%、<40%、<50%、<60%、または<70%である。いくつかの態様では、対象におけるFXRアゴニストの血清中濃度は投与後に、該化合物のEC₅₀未満にとどまる。

【0067】

本明細書において使用される「予防する」、「予防すること」、または「予防」という用語、および他の文法的相当語句は、さらなる症状を予防すること、症状の根底にある代

10

20

30

40

50

謝上の原因を予防すること、疾患または状態を阻害すること、例えば疾患または状態の進展を停止させることを含むものであり、予防(prophylaxis)を含むように意図されている。これらの用語は、予防的利点を実現することをさらに含む。予防的利点のために、組成物を、特定の疾患を発生させる危険性がある患者に、疾患の生理的症状のうち1つもしくは複数を報告する患者に、または疾患の再発の危険性がある患者に投与してもよい。

【0068】

「対象」、「患者」、または「個体」という用語は、本明細書において互換的に使用することができ、本明細書に記載の障害に例えば罹患している哺乳動物および非哺乳動物を意味する。哺乳動物の例としては、哺乳動物クラスの任意のメンバー：ヒト、チンパンジーならびに他の類人猿およびサル種などの非ヒト霊長類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜動物；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウス、およびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物などが挙げられるがそれに限定されない。非哺乳動物の例としては鳥類、魚類、両生類などが挙げられるがそれに限定されない。本明細書において提供される方法および組成物の一態様では、哺乳動物はヒトである。

10

【0069】

本明細書において使用される「処置する」、「処置すること」、または「処置」という用語、および他の文法的同義語は、症状を軽減する、阻害する、または減少させること、疾患または状態の重症度を減少させまたは阻害すること、疾患または状態の発生率を減少させること、疾患または状態の予防的処置、疾患または状態の再発率を減少させまたは阻害すること、疾患または状態を予防すること、疾患または状態の発症を遅延させること、疾患または状態の再発を遅延させること、疾患または状態を緩解または寛解させること、症状の根底にある代謝上の原因を寛解させること、疾患または状態を阻害すること、例えば疾患または状態の進展を停止させること、疾患または状態を緩和すること、疾患または状態の退行を引き起こすこと、疾患または状態により引き起こされる状態を緩和すること、あるいは、疾患または状態の症状を停止させることを含む。これらの用語は、治療的利点を実現することをさらに含む。治療的利点とは、改善が患者において観察されるような、処置される基礎疾患の根絶もしくは寛解、および/または、基礎疾患に関連する生理的症状のうち1つもしくは複数の根絶もしくは寛解を意味する。

20

【0070】

30

II. 概要

FXRアゴニストとしての活性を有する、胆汁酸、他の合成FXRリガンド、および他の天然FXRリガンドとは構造的に異なる化合物が本明細書に開示される。対象のGI管にFXRアゴニスト、例えば本明細書に開示される1つの新規FXRアゴニストの治療有効量を投与することで、腸管中の炎症、および/または糖尿病もしくは肥満などの代謝障害を処置または予防するための方法の態様も本明細書に開示される。対象に(例えばGI管に)FXRアゴニスト、例えば本明細書に開示される1つの新規FXRアゴニストの治療有効量を投与することで、例えば腸管中のがんなどの細胞増殖障害を処置または予防するための方法も本明細書に開示される。

【0071】

40

経口送達される場合、これらのFXRアゴニストの吸收は腸管腔に実質的に限定される。様々な態様では、開示されるFXRアゴニストのうち1つまたは複数の投与により、肝臓または腎臓などの他の標的組織に実質的に影響することなく、腸管中のFXR転写活性が活性化される。驚くべきことに、この限定された活性にもかかわらず、これらのアゴニストの慢性投与は、肥満対象における有益な全身効果をもたらした。開示されるFXRアゴニストはインビボで強力な抗肥満効果およびグルコース低下効果を示す。これらの効果は、全身作用性FXRリガンドでは観察されなかったものであり、体重増加、高血糖、およびインスリン抵抗性の減少を含む。さらに、これらのFXRアゴニストの投与は、腸管中で有益な抗炎症作用を生じさせた。

【0072】

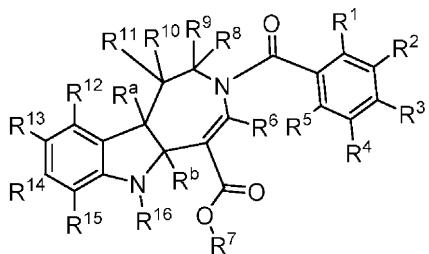
50

III. 化合物

FXRアゴニストとしての活性を有しうる化合物の態様が本明細書に開示される。これらの態様としては、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、およびXVIIの化合物が挙げられるが、それに限定されない。特定の化合物はキラルであり、すべての立体異性体、ならびに、シスおよびトランス異性体などのすべての幾何異性体および構造異性体が本開示に含まれる。

【0073】

特定の開示される態様は式I：



I

を有する。

【0074】

式Iに関して、R¹～R¹⁵は独立して水素、重水素、ハロゲン、CF₃、NO₂、OH、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、D-ヘテロ脂肪族、または-(CH₂)_{n1}-R¹⁵⁰-(CH₂)_{n2}-R¹⁵¹より選択され、ここでn1およびn2は独立して0、1、2、3、および4からなる群より選択され、R¹⁵⁰はO、NR¹⁶、または非存在であり、R¹⁵¹はカルボキシルエステルまたはアミノであり；R¹⁶は水素、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され；R^aおよびR^bは独立して水素、重水素、脂肪族、またはD-脂肪族であるか、あるいは一緒になって結合を形成する。

【0075】

また、式Iに関して、R¹～R¹⁶はいずれも-R^x-L^x-R^{x2}ではなく、ここでR^xはO、NR^{x3}、スルホニル、またはSより選択され；R^{x3}はH、脂肪族、またはアリールより選択され；L^xは結合、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはCR^{x4}R^{x5}より選択され；R^{x4}およびR^{x5}はそれぞれ独立してH、D、ハロゲン、脂肪族、-C(O)OR^{x6}、または-C(O)NR^{x6}R^{x7}より選択され；R^{x6}およびR^{x7}はそれぞれ独立してH、脂肪族より選択され；R^{x2}は-C(O)L^{x2}R^{x8}またはカルボキシルバイオアイソスターより選択され；L^{x2}は結合またはNR^{x3}であり；R^{x8}はH、脂肪族、-OR^{x9}、N(R^{x9})₂、-C(O)R^{x9}、-S(O)₂R^{x9}、-C(O)OR^{x9}、-S(O)₂N(R^{x9})₂、または-C(O)N(R^{x9})₂であり；各R^{x9}は独立してH、脂肪族より選択される。

【0076】

いくつかの態様では、R¹～R¹⁶の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含む。

【0077】

R⁷はH、脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族でありうる。いくつかの態様では、R⁷はアルキルまたは重水素化アルキルであり、特定の態様では、R⁷はイソプロピルまたは1～7個の重水素原子を有する重水素化イソプロピルである。

【0078】

いくつかの態様では、R¹～R⁵の少なくとも1つはハロゲンである。特定の例では、R²およびR³はいずれもフルオロである。

【0079】

いくつかの態様では、R¹⁶は水素である。

【0080】

いくつかの例では、R¹⁰およびR¹¹は独立してアルキルまたは重水素化アルキルであり、特定の例では、R¹⁰およびR¹¹は独立してメチルまたは1～3個の重水素原子を有する重水素化メチルである。

【0081】

10

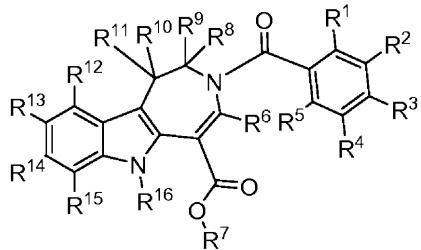
20

30

40

50

いくつかの態様では、R^aおよびR^bは一緒になって結合を形成し、これにより式II：



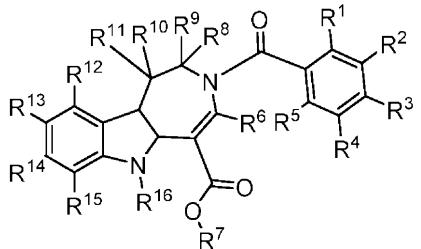
II

を有する化合物が得られ、式中、R¹～R¹⁶は式Iに関して上記定義の通りであり、R¹～R¹⁵の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含む。

10

【0082】

他の態様では、R^aおよびR^bはいずれも水素であり、これにより式III：



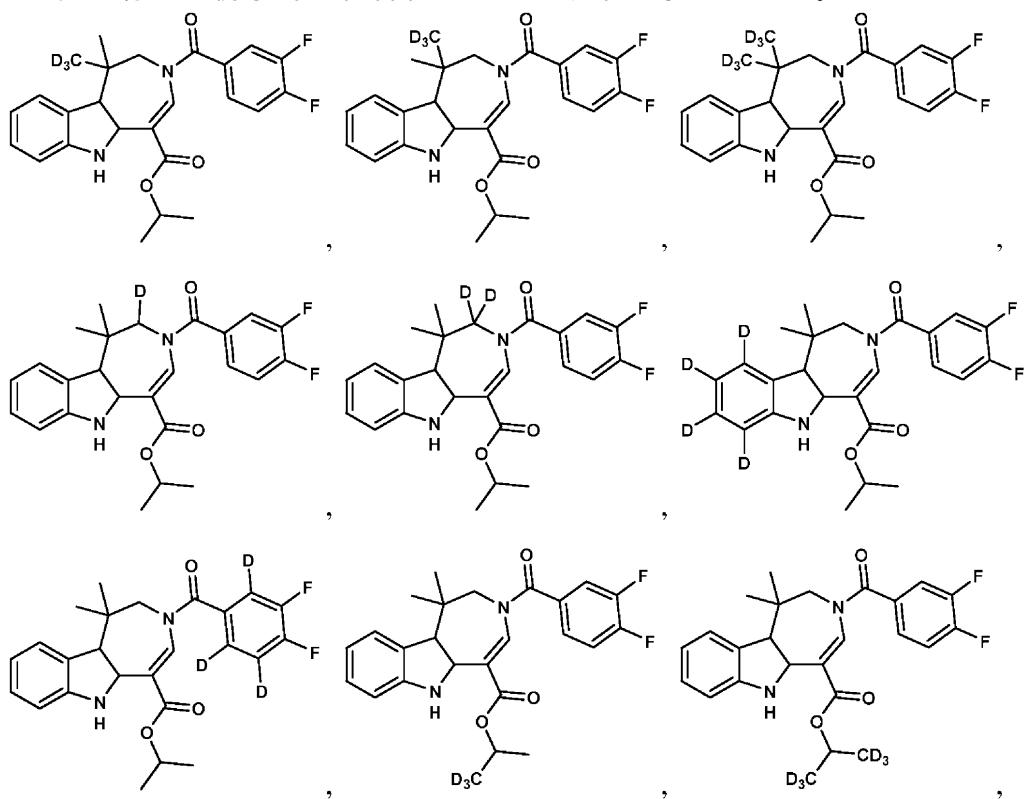
20

III

を有する化合物が得られ、式中、R¹～R¹⁶は式Iに関して上記定義の通りである。

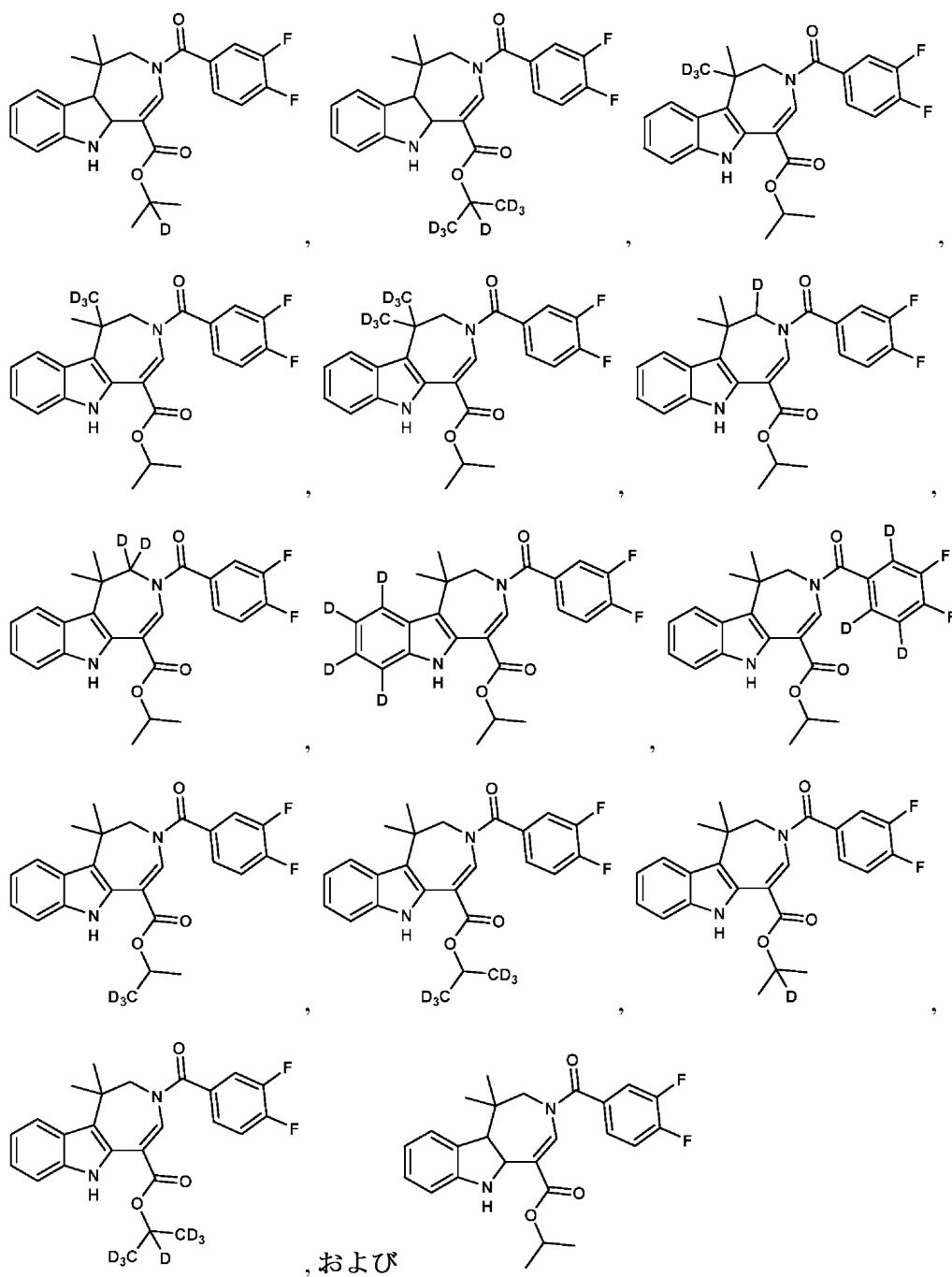
【0083】

式Iを有する例示的な化合物としては以下が挙げられる。



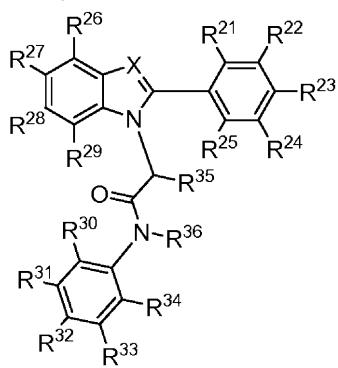
30

40



【 0 0 8 4 】

式 IV :



IV

を有する化合物も本明細書に開示される。

【0085】

式IVに関して、XはNまたはCR³⁷であり；R²¹～R³⁴は独立して水素、重水素、ハロゲン、CF₃、NO₂、OH、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され；R³⁵は脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族であり；R³⁶は水素、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族であり；R³⁷は水素、重水素、ハロゲン、CF₃、NO₂、OH、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族である。いくつかの態様では、R²¹～R³⁵およびR³⁷の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含み、特定の態様では、R²¹～R³⁵の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含む。

10

【0086】

また、式IVに関して、R²¹～R³⁷はいずれも-R^x-L^x-R^{x2}ではなく、ここでR^xはO、NR^{x3}、スルホニル、またはSより選択され；R^{x3}はH、脂肪族、またはアリールより選択され；L^xは結合、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはCR^{x4}R^{x5}より選択され；R^{x4}およびR^{x5}はそれぞれ独立してH、D、ハロゲン、脂肪族、-C(O)OR^{x6}、または-C(O)NR^{x6}、R^{x7}より選択され；R^{x6}およびR^{x7}はそれぞれ独立してH、脂肪族より選択され；R^{x2}は-C(O)L^{x2}R^{x8}またはカルボキシルバイオアイソスターより選択され；L^{x2}は結合またはNR^{x3}であり；R^{x8}はH、脂肪族、-OR^{x9}、N(R^{x9})₂、-C(O)R^{x9}、-S(O)₂R^{x9}、-C(O)OR^{x9}、-S(O)₂N(R^{x9})₂、または-C(O)N(R^{x9})₂であり；各R^{x9}は独立してH、脂肪族より選択される。

20

【0087】

いくつかの態様では、R³⁵はアルキル、シクロアルキル、重水素化アルキル、または重水素化シクロアルキルである。特定の開示される態様では、R³⁵はシクロアルキルまたは重水素化シクロアルキル、通常はシクロヘキシルまたは1～11個の重水素原子を有する重水素化シクロヘキシルである。

【0088】

いくつかの例では、R³⁶は水素である。

【0089】

いくつかの態様では、R³²はカルボキシルであり、かつ/または、R³⁴はCF₃である。

30

【0090】

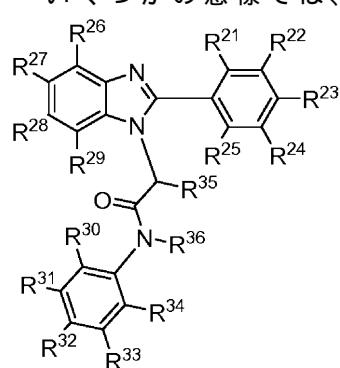
いくつかの態様では、R²³はハロゲンであり、特定の態様では、R²³はクロロである。

【0091】

いくつかの態様では、化合物はキラルであり、特定の態様では、化合物はS-立体異性体である。

【0092】

いくつかの態様では、XはNであり、これにより式V：



40

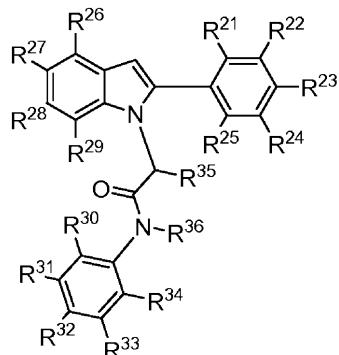
V

を有する化合物が得られ、式中、R²¹～R³⁶は式IVに関して上記定義の通りであり、R²¹～R³⁶の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含む。

【0093】

50

他の態様では、XはCHであり、これにより式VI：



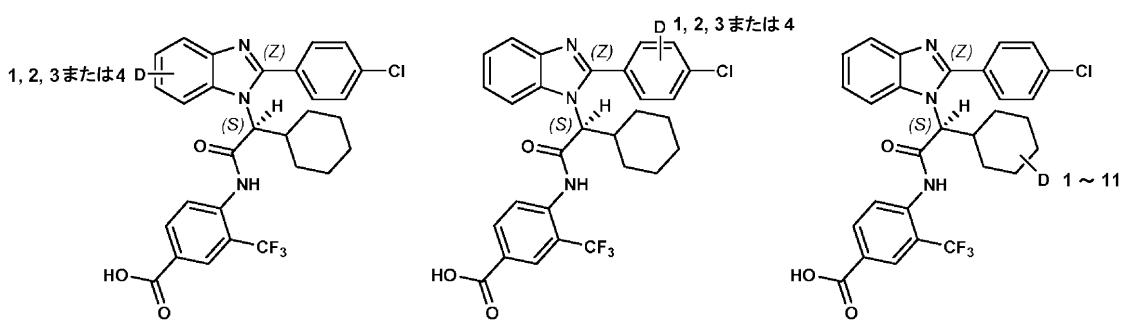
10

VI

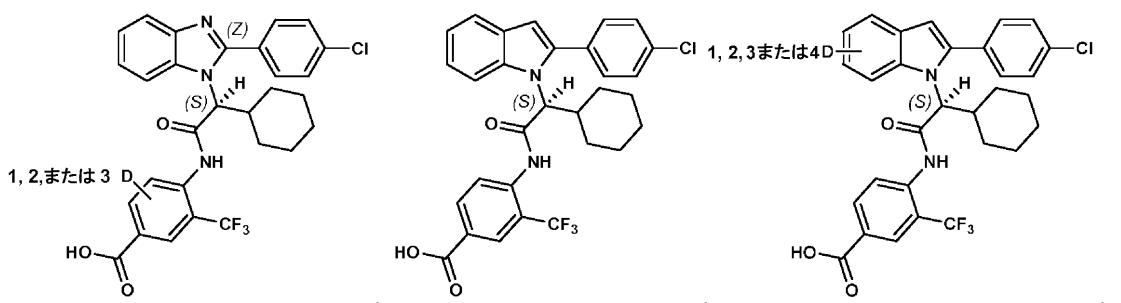
を有する化合物が得られ、式中、R²¹～R³⁶は式IVに関して上記定義の通りである。

【0094】

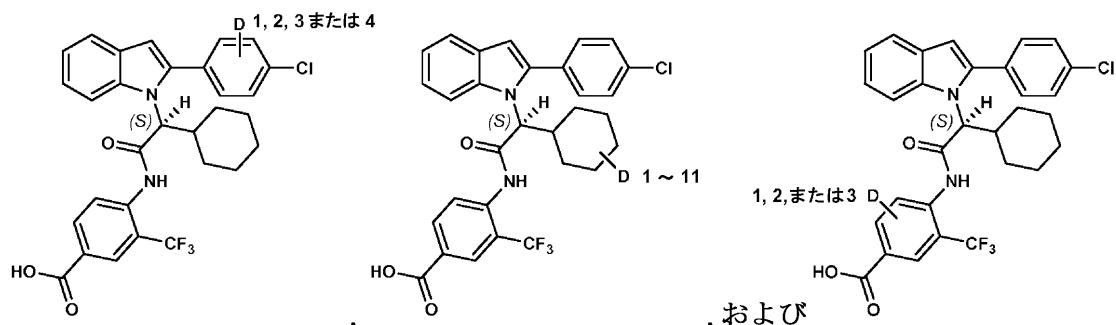
式IVを有する例示的な化合物としては以下が挙げられる。



20



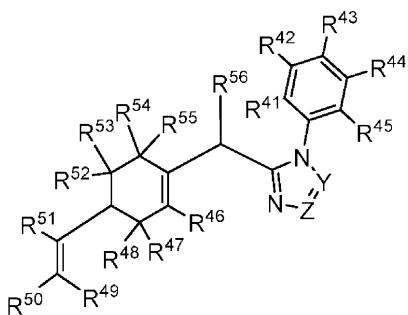
30



40

【0095】

式VII：



VII

10

を有する化合物も本明細書に開示される。

【 0 0 9 6 】

式VIIに関して、 $R^{41} \sim R^{48}$ および $R^{52} \sim R^{55}$ は独立して水素、重水素、ハロゲン、 CF_3 、 NO_2 、 OH 、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され； $R^{49} \sim R^{51}$ は独立して水素、重水素、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択され； R^{56} はアミノ、シクロアミノ、または置換シクロアミノ、例えば5員、6員、または7員シクロアミノであり；YおよびZは独立してNまたは CR^{57} であり； R^{57} はそれぞれ独立して重水素、ハロゲン、 CF_3 、 NO_2 、 OH 、アミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはD-ヘテロ脂肪族より選択される。

20

〔 0 0 9 7 〕

また、式VIIに関して、 $R^{41} \sim R^{57}$ はいずれも $-R^X-L^X-R^{X2}$ ではなく、ここで R^X はO、 NR^{X3} 、スルホニル、またはSより選択され； R^{X3} はH、脂肪族、またはアリールより選択され； L^X は結合、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、または $CR^{X4}R^{X5}$ より選択され； R^{X4} および R^{X5} はそれぞれ独立してH、D、ハロゲン、脂肪族、 $-C(O)OR^{X6}$ 、または $-C(O)NR^{X6}$ より選択され； R^{X6} および R^{X7} はそれぞれ独立してH、脂肪族より選択され； R^{X2} は $-C(O)L^X$ またはカルボキシリバイトアイソスターより選択され； L^{X2} は結合または NR^{X3} であり； R^{X8} はH、脂肪族、 $-OR^{X9}$ 、 $N(R^{X9})_2$ 、 $-C(O)R^{X9}$ 、 $-S(O)_2R^{X9}$ 、 $-C(O)OR^{X9}$ 、 $-S(O)_2N(R^{X9})_2$ 、または $-C(O)N(R^{X9})_2$ であり；各 R^{X9} は独立してH、脂肪族より選択される。

30

〔 0 0 9 8 〕

いくつかの態様では、R⁴¹～R⁵⁶の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含む。

〔 0 0 9 9 〕

いくつかの態様では、R⁵¹は脂肪族またはD-脂肪族であり、特定の態様では、R⁵¹はメチルまたは1~3個の重水素原子を有する重水素化メチルである。

[0 1 0 0]

いくつかの態様では、R⁴⁹ および R⁵⁰ は独立して水素または重水素である。

$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 \end{bmatrix}$

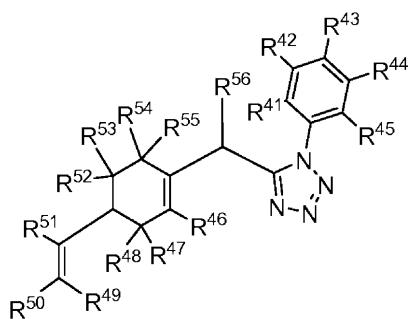
いくつかの態様では、R⁴¹およびR⁴⁵は独立して脂肪族またはD-脂肪族であり、特定の態様では、R⁴¹およびR⁴⁵はメチルまたは1~3個の重水素原子を有する重水素化メチルである。

【 0 1 0 2 】

いくつかの態様では、R^{5,6}はシクロアミノまたは置換シクロアミノ、例えばピロリジン、2-メチルピロリジン、モルホリン、4-メチルピペラジン、ピペリジン、またはアゼパン(ホモピペリジン)である。

【 0 1 0 3 】

いくつかの態様では、YはNであり、ZはNであり、これにより式VIII：



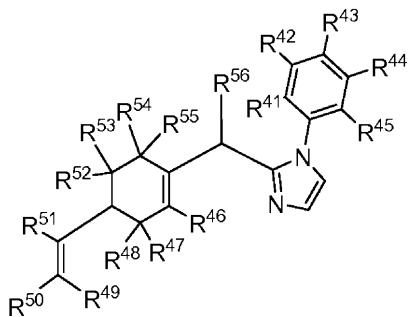
VIII

10

を有する化合物が得られる。

【0104】

他の態様では、YはCHであり、ZはCHであり、これにより式IX：



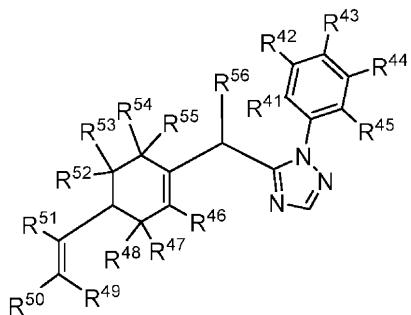
20

IX

を有する化合物が得られる。

【0105】

他の例では、YはNであり、ZはCHであり、これにより式X：



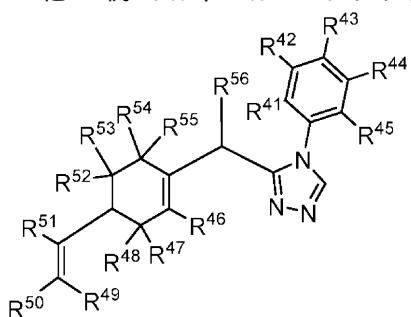
30

X

を有する化合物が得られる。

【0106】

他の例では、YはCHであり、ZはNであり、これにより式XI：



40

XI

を有する化合物が得られる。

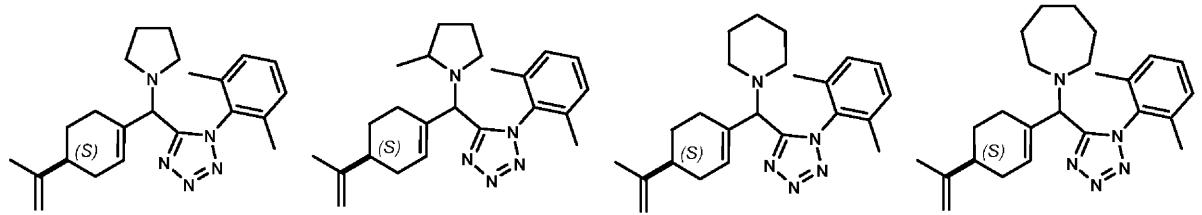
50

【0107】

式VIII～XIに関して、R⁴¹～R⁵⁶は式VIIについて定義の通りである。

【0108】

式VIIを有する例示的な化合物としては以下：



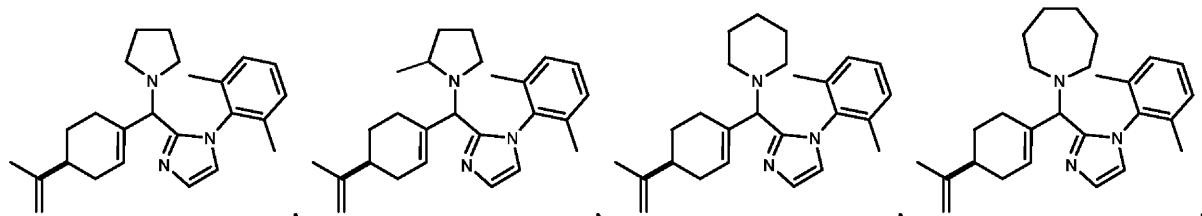
31% 活性
CLogP: 4.757

11.5% 活性
CLogP: 5.276

7.2% 活性
CLogP: 5.316

34% 活性
CLogP: 5.875

10



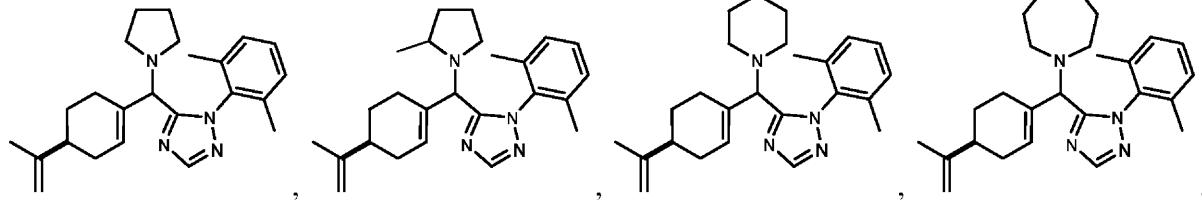
31% 活性
CLogP: 4.757

11.5% 活性
CLogP: 5.276

7.2% 活性
CLogP: 5.316

34% 活性
CLogP: 5.875

20



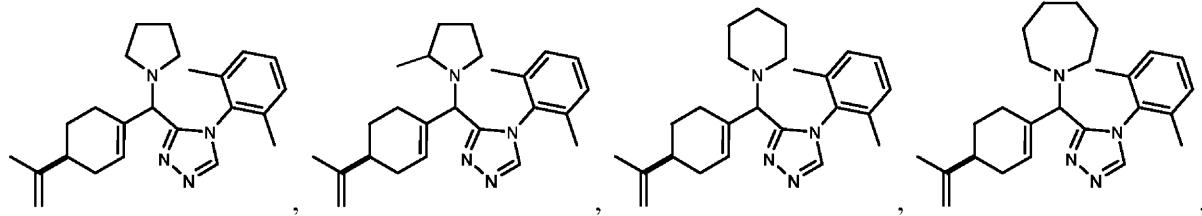
31% 活性
CLogP: 4.757

11.5% 活性
CLogP: 5.276

7.2% 活性
CLogP: 5.316

34% 活性
CLogP: 5.875

20



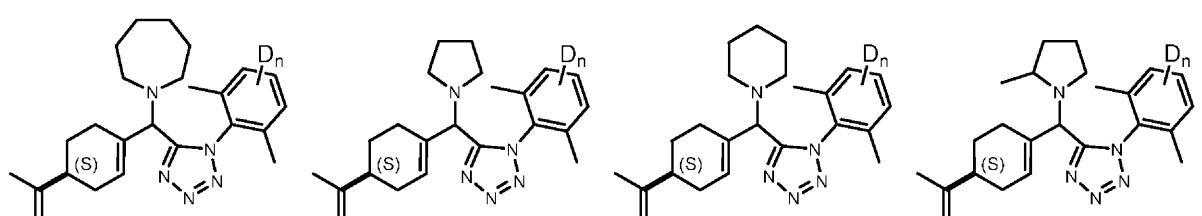
31% 活性
CLogP: 4.757

11.5% 活性
CLogP: 5.276

7.2% 活性
CLogP: 5.316

34% 活性
CLogP: 5.875

30



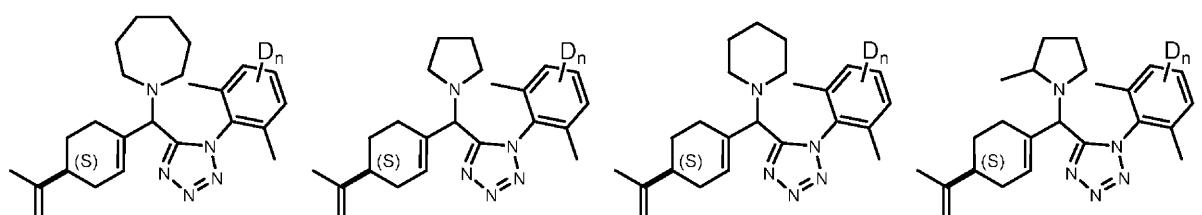
31% 活性
CLogP: 4.757

11.5% 活性
CLogP: 5.276

7.2% 活性
CLogP: 5.316

34% 活性
CLogP: 5.875

40

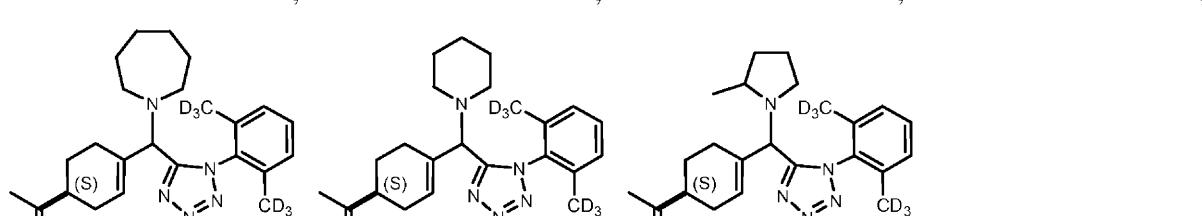


31% 活性
CLogP: 4.757

11.5% 活性
CLogP: 5.276

7.2% 活性
CLogP: 5.316

34% 活性
CLogP: 5.875



31% 活性
CLogP: 4.757

11.5% 活性
CLogP: 5.276

7.2% 活性
CLogP: 5.316

34% 活性
CLogP: 5.875



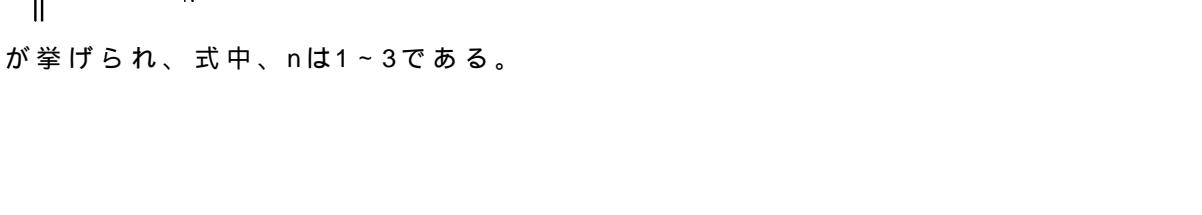
31% 活性
CLogP: 4.757

11.5% 活性
CLogP: 5.276

7.2% 活性
CLogP: 5.316

34% 活性
CLogP: 5.875

40



31% 活性
CLogP: 4.757

11.5% 活性
CLogP: 5.276

7.2% 活性
CLogP: 5.316

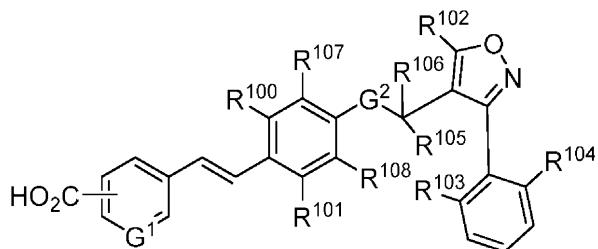
34% 活性
CLogP: 5.875

50

が挙げられ、式中、nは1～3である。

〔 0 1 0 9 〕

式XII：



XII

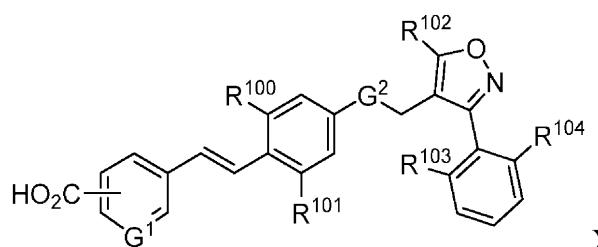
10

を有する化合物も本明細書に開示され、式中、 G^1 は CH または N であり； G^2 は O または NH であり； R^{100} および R^{101} は独立して H、D、ハロゲン、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、または D-ヘテロ脂肪族であり； R^{102} は脂肪族、ヘテロ脂肪族、D-脂肪族、または D-ヘテロ脂肪族であり； R^{103} および R^{104} は独立して H、D、ハロゲン、OH、アルコキシ、O-ポリハロアルキル、脂肪族、D-脂肪族、ヘテロ脂肪族、または D-ヘテロ脂肪族であり； R^{105} および R^{106} はそれぞれ独立して H、D、ハロゲン、脂肪族、または D-脂肪族であり； R^{107} および R^{108} はそれぞれ独立して H、D、脂肪族、D-脂肪族、またはハロゲンである。いくつかの態様では、 R^{100} および R^{101} は独立して H、D、低級アルキル、ハロゲン、または CF_3 であり； R^{102} は低級アルキルであり； R^{103} および R^{104} は独立して H、D、低級アルキル、ハロゲン、 CF_3 、O、H、O-アルキル、または O-ポリハロアルキルであり； R^{105} および R^{106} はそれぞれ独立して H、D、ハロゲン、アルキル、または重水素化アルキルであり； R^{107} および R^{108} はそれぞれ独立して H、D、アルキル、重水素化アルキル、またはハロゲンである。いくつかの態様では、 R^{100} 、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 、 R^{104} 、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} の少なくとも 1 つは重水素であるかまたは重水素を含む。いくつかの態様では、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} の少なくとも 1 つは重水素であるかまたは重水素を含む。他の態様では、 R^{107} および R^{108} の少なくとも 1 つはハロゲンであり、それはフルオロでありうる。

20

[0 1 1 0]

特定の様態では、化合物は式XIII:



XIII

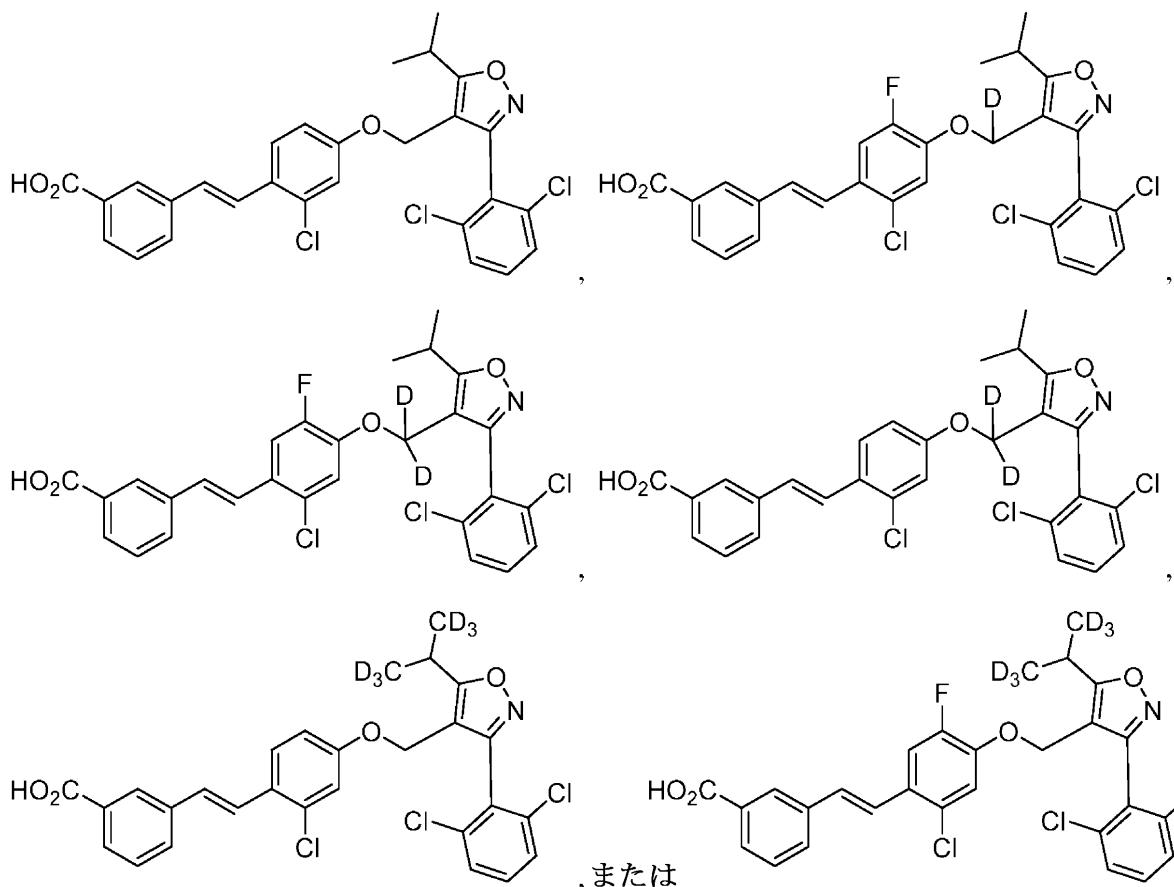
30

を有し、式中、 G^1 は CH または N であり； G^2 は O または NH であり； R^{100} および R^{101} は独立して H、低級アルキル、ハロゲン、または CF_3 であり； R^{102} は低級アルキルであり； R^{103} および R^{104} は独立して H、低級アルキル、ハロゲン、 CF_3 、OH、O-アルキル、または O-ポリハロアルキルである。

40

$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$

式XIIまたは式XIIIを有する例示的な化合物としては以下が挙げられる。



【0112】

式XIIまたは式XIIIを有する他の例示的な化合物としては以下が挙げられる：

(E)-3-(2-クロロ-4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)スチリル)安息香酸；

(E)-3-(2-クロロ-4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)-5-フルオロスチリル-d)安息香酸；

(E)-3-(2-クロロ-4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d2)-5-フルオロスチリル-d2)安息香酸；

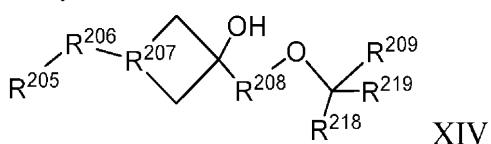
(E)-3-(2-クロロ-4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d2)スチリル-d2)安息香酸；

(E)-3-(2-クロロ-4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)スチリル-d6)安息香酸；または

(E)-3-(2-クロロ-4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-5-フルオロスチリル-d6)安息香酸。

【0113】

式XIV：



を有する化合物も本明細書に開示され、式中、

R^{205} は $COOR^{210}$ 、 $CONR^{211}R^{212}$ 、テトラゾリル、 $SO_2NR^{211}R^{212}$ 、 C_{1-6} アルキル、 SO_2-C_{1-6} アルキル、およびHからなる群より選択され、ここで R^{210} は独立してHまたは C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、 R^{211} および R^{212} は互いに独立してH、 C_{1-6} アルキル、ハロ-C₁₋₆アルキル、 C_{1-6} アルキレン-R²¹³、 SO_2-C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、ここで R^{213} はCOOH、OH、およびSO₃Hからなる群より選択され；

R^{206} はフェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラゾリル、インドリル、チエニル、ベンゾチ

10

20

30

40

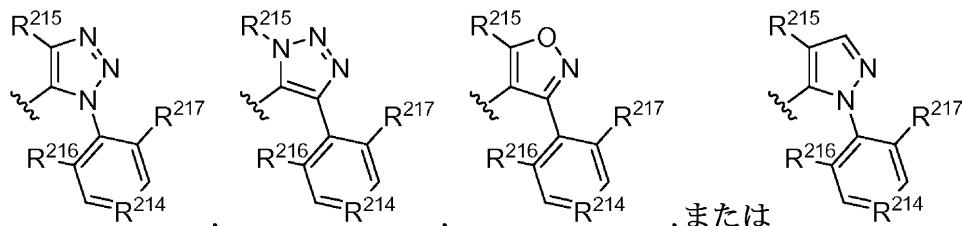
50

エニル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、ベンゾチアゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリルからなる群より選択され、いずれもOH、O-C_{1～6}アルキル、O-ハロ-C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキル、ハロ-C_{1～6}アルキル、C_{3～6}シクロアルキル、D、およびハロゲンからなる群より独立して選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

R²⁰⁷はNまたはCHより選択され；

R²⁰⁸はフェニル、ピリジル、チアゾリル、チオフェニル、ピリミジルからなる群より選択され、いずれもD、C_{1～6}アルキル、ハロ-C_{1～6}アルキル、ハロゲン、およびCF₃からなる群より独立して選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

R²⁰⁹は以下：



10

より選択され、式中、

R²¹⁴ = CH、N、NO、CDであり；

R²¹⁵は水素、C_{1～3}アルキル、C_{3～6}シクロアルキル、C_{4～5}アルキルシクロアルキルからなる群より選択され、ここでC_{1～3}アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、またはC_{1～6}アルコキシより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；

20

R²¹⁶およびR²¹⁷は独立して水素、D、C_{1～3}アルキル、C_{1～3}ハロアルキル、C_{1～3}アルコキシ、C_{1～3}ハロアルコキシ、D-脂肪族、およびハロゲンからなる群より選択される。

【0114】

R²¹⁸およびR²¹⁹はそれぞれ独立してHまたはDである。いくつかの態様では、R²¹⁸およびR²¹⁹はいずれもHである。他の態様では、R²¹⁸およびR²¹⁹の少なくとも1つはDである。

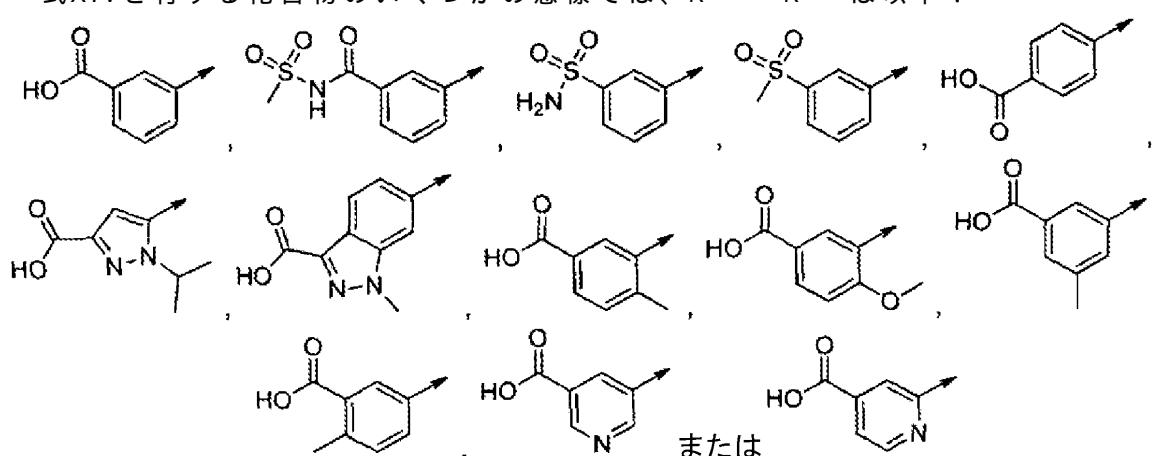
【0115】

いくつかの態様では、化合物は少なくとも1個の重水素を含む。いくつかの態様では、R²⁰⁶および/またはR²⁰⁸は少なくとも1個の重水素を含む。他の態様では、R²¹⁴はCDである。特定の態様では、R²¹⁶およびR²¹⁷の少なくとも1つは重水素であるかまたは重水素を含む。

30

【0116】

式XIVを有する化合物のいくつかの態様では、R²⁰⁵～R²⁰⁶は以下：

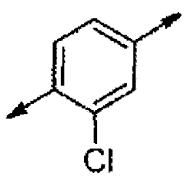


40

より選択される。

【0117】

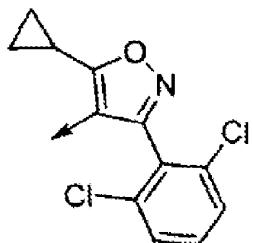
式XIVを有する化合物のいくつかの態様では、R²⁰⁸は



である。

【0118】

式XIVを有する化合物のいくつかの態様では、R²⁰⁹は

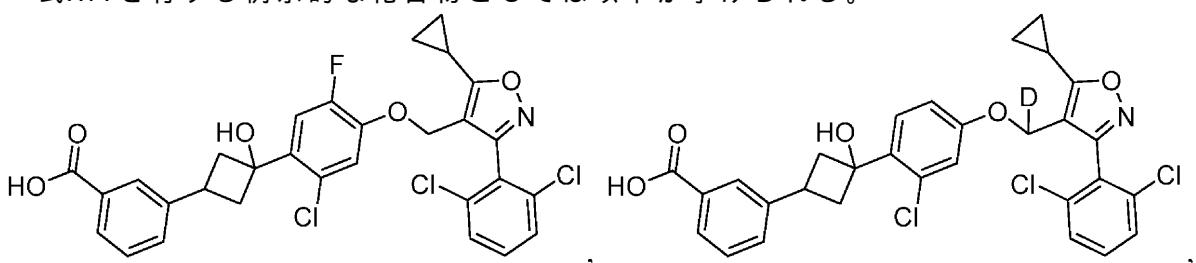


10

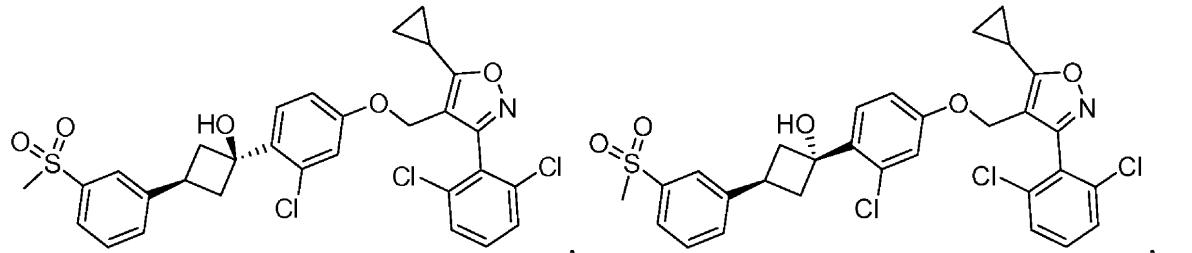
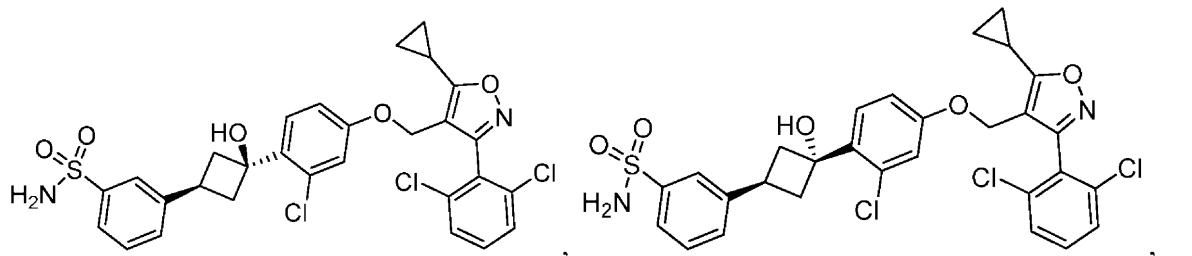
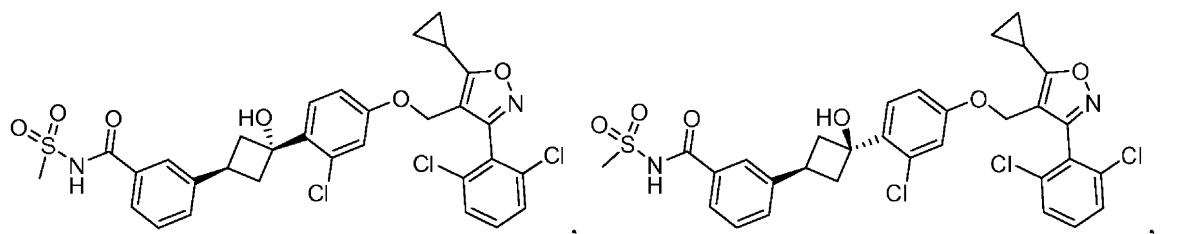
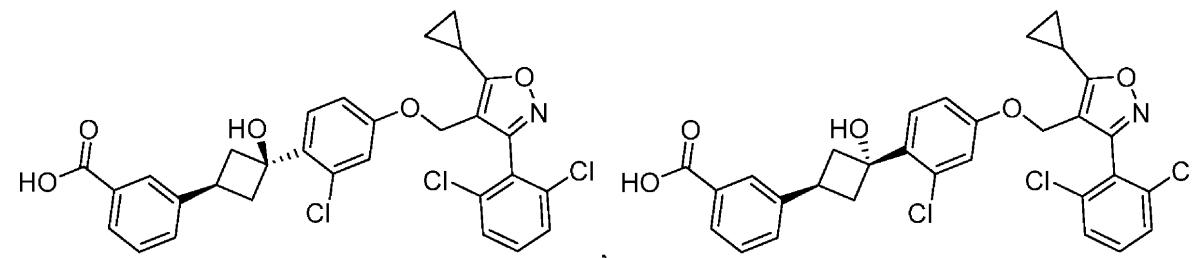
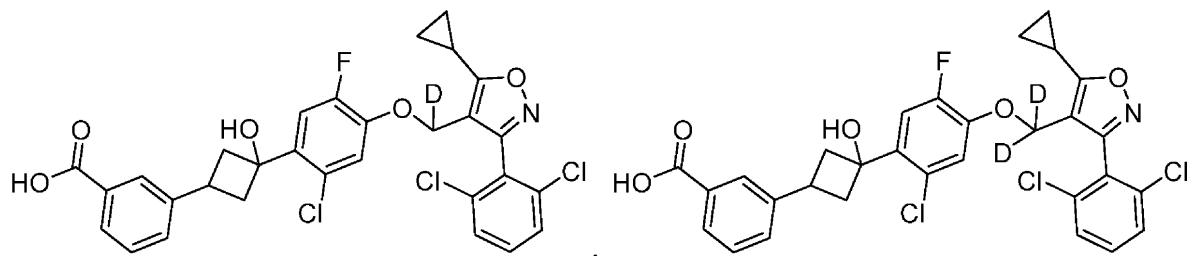
である。

【0119】

式XIVを有する例示的な化合物としては以下が挙げられる。



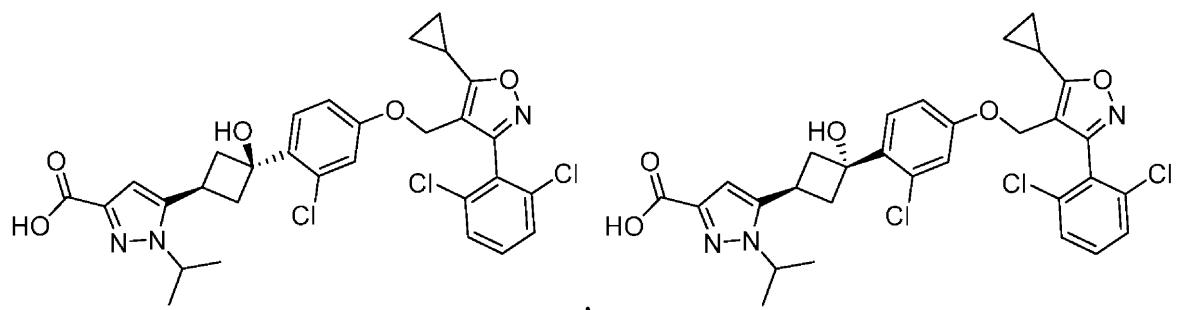
20



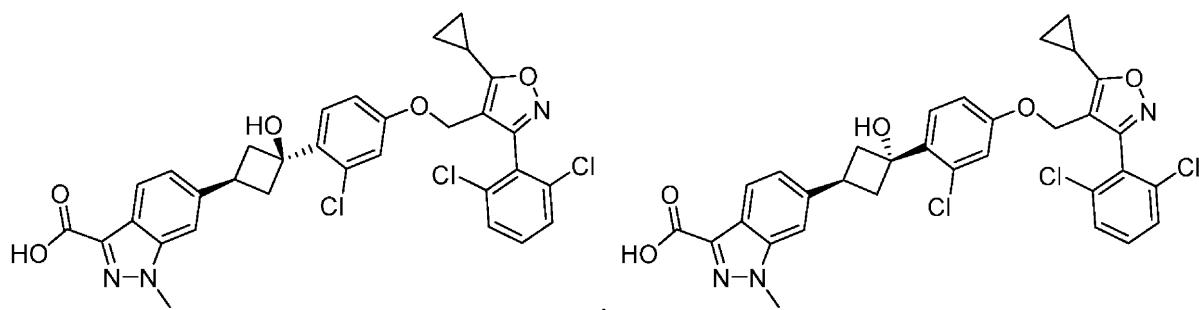
10

20

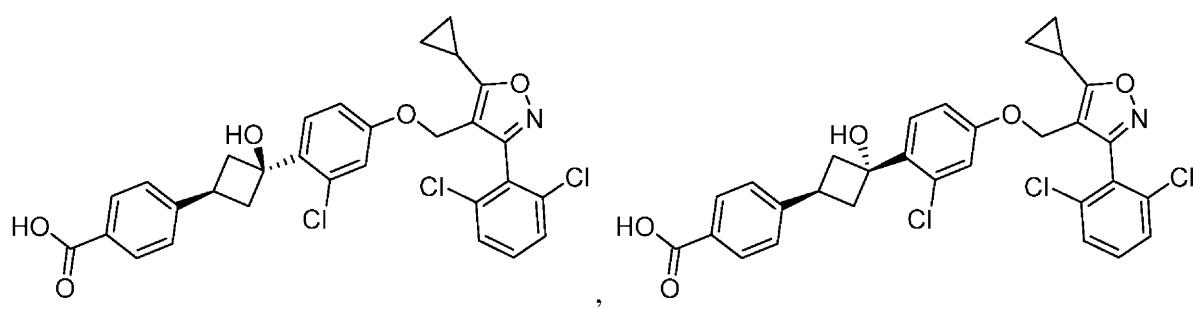
30



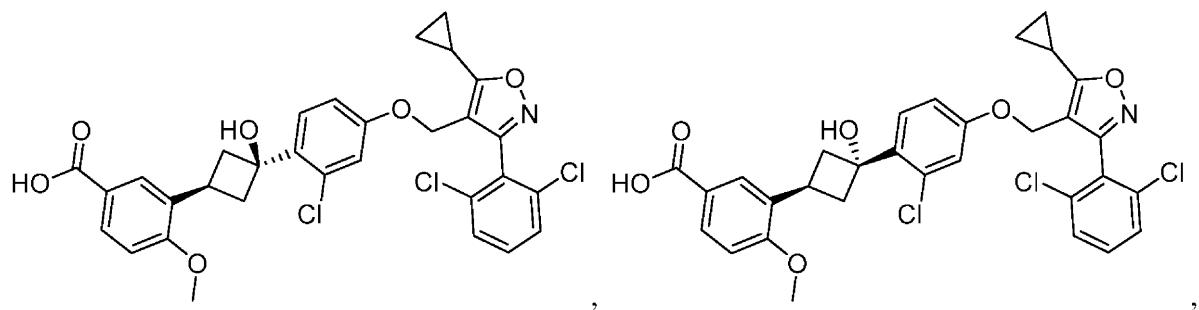
10



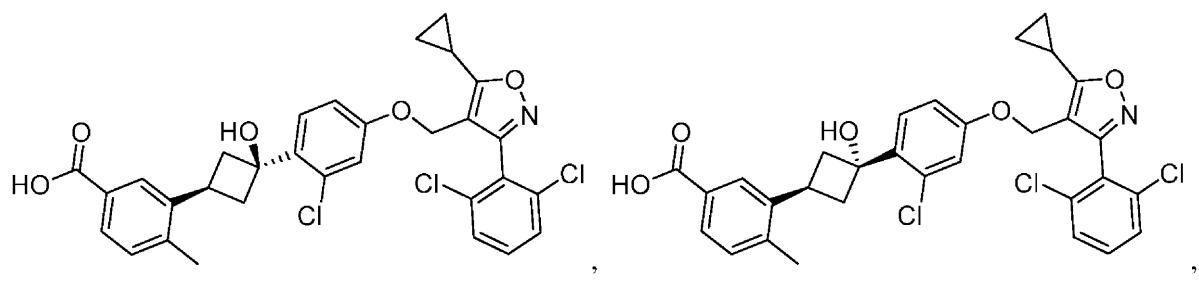
20

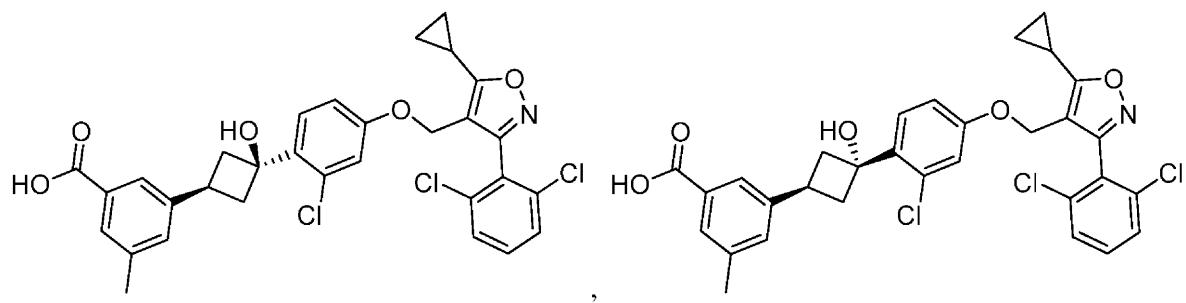


30



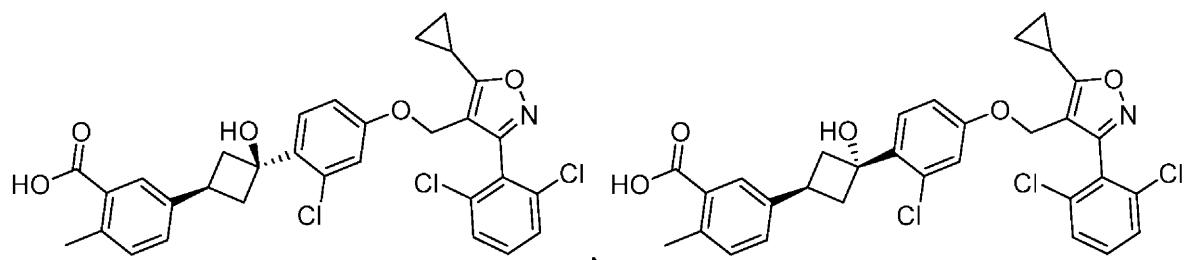
40



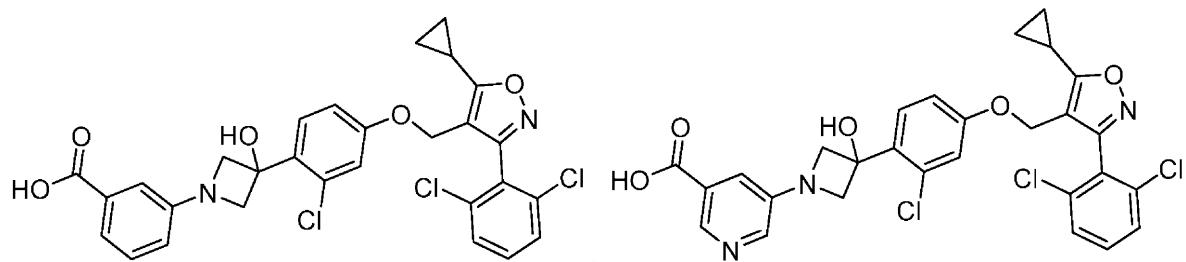


,

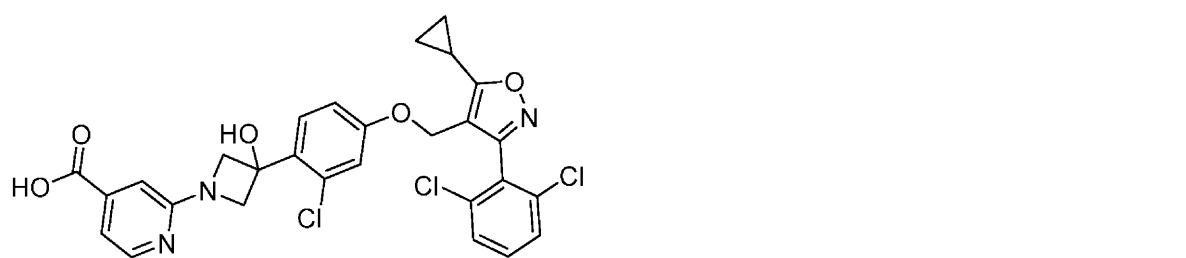
10



,



20



30

【0120】

式XIVを有する他の例示的な化合物としては以下が挙げられる:

3-(3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)安息香酸;

3-(3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)安息香酸;

3-(3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)-5-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)安息香酸;

3-(3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d2)-5-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)安息香酸;

3-((1s,3s)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)安息香酸;

3-((1r,3r)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)安息香酸;

3-((1r,3r)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド;

3-((1s,3s)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド;

40

50

3-((1s,3s)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)ベンゼンスルホンアミド；
 3-((1r,3r)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)ベンゼンスルホンアミド；
 (1s,3s)-1-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-(3-(メチルスルホニル)フェニル)シクロブタン-1-オール；

(1r,3r)-1-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-(3-(メチルスルホニル)フェニル)シクロブタン-1-オール；

5-((1s,3s)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸；

5-((1r,3r)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸；

6-((1s,3s)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸；

6-((1r,3r)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸；

4-((1s,3s)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)安息香酸；

4-((1r,3r)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)安息香酸；

3-((1s,3s)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-4-メトキシ安息香酸；

3-((1r,3r)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-4-メトキシ安息香酸；

3-((1s,3s)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-4-メチル安息香酸；

3-((1r,3r)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-4-メチル安息香酸；

3-((1s,3s)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-5-メチル安息香酸；

3-((1r,3r)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-5-メチル安息香酸；

5-((1s,3s)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-2-メチル安息香酸；

5-((1r,3r)-3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)-2-メチル安息香酸；

3-(3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)安息香酸；

5-(3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ニコチン酸； または

2-(3-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソニコチン酸。

【 0 1 2 1 】

式XV :

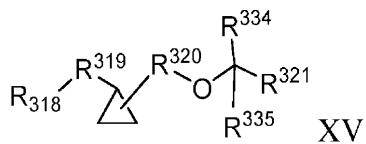
10

20

30

40

50



を有する化合物も本明細書に開示され、式中、

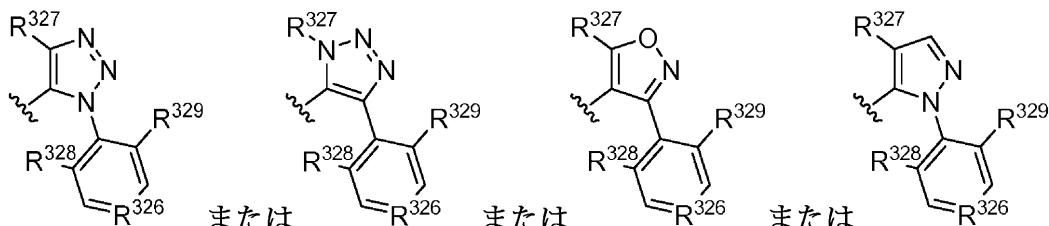
R³¹⁸はCOOR³²²、CONR³²³R³²⁴、テトラゾリル、またはHからなる群より選択され、ここでR³²²は独立してHまたは低級アルキルからなる群より選択され、R³²³およびR³²⁴は互いに独立してH、低級アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₁～₆アルキレン-R³²⁵、SO₂-C₁～₆アルキルからなる群より選択され、ここでR³²⁵はCOOH、OH、またはSO₃Hからなる群より選択され；

10

R³¹⁹はフェニル、ピリジル、ピラゾリル、インドリル、チエニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、ベンゾチアゾリル、チアゾリルからなる群より選択され、いずれもOH、低級アルキル、低級シクロアルキル、またはハロゲンからなる群より独立して選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

R³²⁰はフェニル、ピリジル、チアゾリル、チオフェニル、ピリミジルからなる群より選択され、いずれも低級アルキル、ハロゲン、D、またはCF₃からなる群より独立して選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

R³²¹は以下：



20

であり、式中、R³²⁶はCH、N、NOであり；

R₃₂₇は水素、C₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、C₄～C₅アルキルシクロアルキルからなる群より選択され、ここでC₁～₃アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、またはC₁～₆アルコキシより独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R³²⁸およびR³²⁹は独立して水素、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃ハロアルコキシ、およびハロゲンからなる群より選択され、

R³³⁴およびR³³⁵はそれぞれ独立してHまたはDである。いくつかの態様では、R³³⁴およびR³³⁵の少なくとも1つはDである。

30

【0 1 2 2】

いくつかの態様では、R³²⁰は少なくとも1個のハロゲンまたは重水素で置換されている

。

【0 1 2 3】

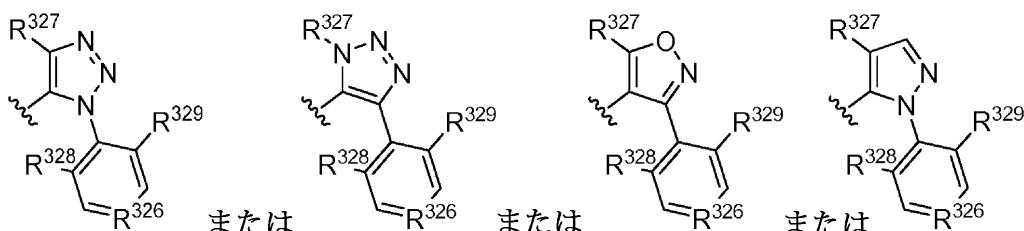
式XVを有する化合物のいくつかの態様では、R³¹⁸はCOOR³²²、CONR³²³R³²⁴、テトラゾリル、またはHからなる群より選択され、ここでR³²²、R³²³、およびR³²⁴は独立してH、低級アルキルからなる群より選択され；

40

R³¹⁹はフェニル、ピリジル、インドリル、チエニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、ベンゾチアゾリル、チアゾリルからなる群より選択され、いずれもOH、低級アルキル、低級シクロアルキルからなる群より独立して選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

R³²⁰はフェニル、ピリジル、チアゾリル、チオフェニル、ピリミジルからなる群より選択され、いずれも低級アルキル、ハロゲン、D、またはCF₃からなる群より独立して選択される1個または2個の基で置換されていてもよく；

R³²¹は以下：



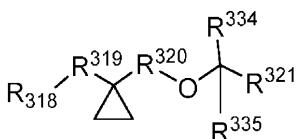
であり、式中、 R^{326} はCH、N、NOであり；

R^{327} は水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_5$ アルキルシクロアルキルからなる群より選択され；

R^{328} および R^{329} は独立して水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、およびハロゲンからなる群より選択される。 10

【0124】

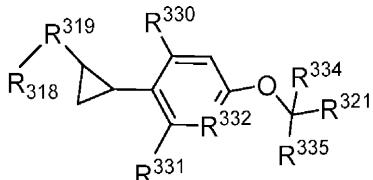
いくつかの態様では、式XVを有する化合物は式XVI：



を有してもよい。

【0125】

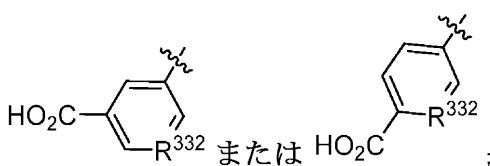
他の態様では、式XVを有する化合物は式XVII：



を有してもよく、式中、 R^{332} はCH、CD、またはNであり；

R^{330} および R^{331} は独立してH、D、低級アルキル、ハロゲン、および CF_3 からなる群より選択され；

$R^{318} \sim R^{319}$ は以下：



より選択され、 R^{327} はイソプロピル、 t -ブチル、およびシクロプロピルからなる群より選択され；

R^{328} および R^{329} は独立してハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、メトキシ、およびトリフルオロメトキシからなる群より選択され；

R^{334} および R^{335} はそれぞれ独立してHまたはDである。いくつかの態様では、 R^{334} および R^{335} の少なくとも1つはDである。 30

【0126】

式XV、XVI、またはXVIIを有する化合物の他の態様では、 R^{319} はフェニルであり；

R^{320} は置換されていてもよいフェニルであり、1個の置換基、好ましくはハロゲン、または2個の置換基、好ましくは2個のハロゲン、もしくは1個のハロゲンと1個の重水素で置換されていることが好ましく；

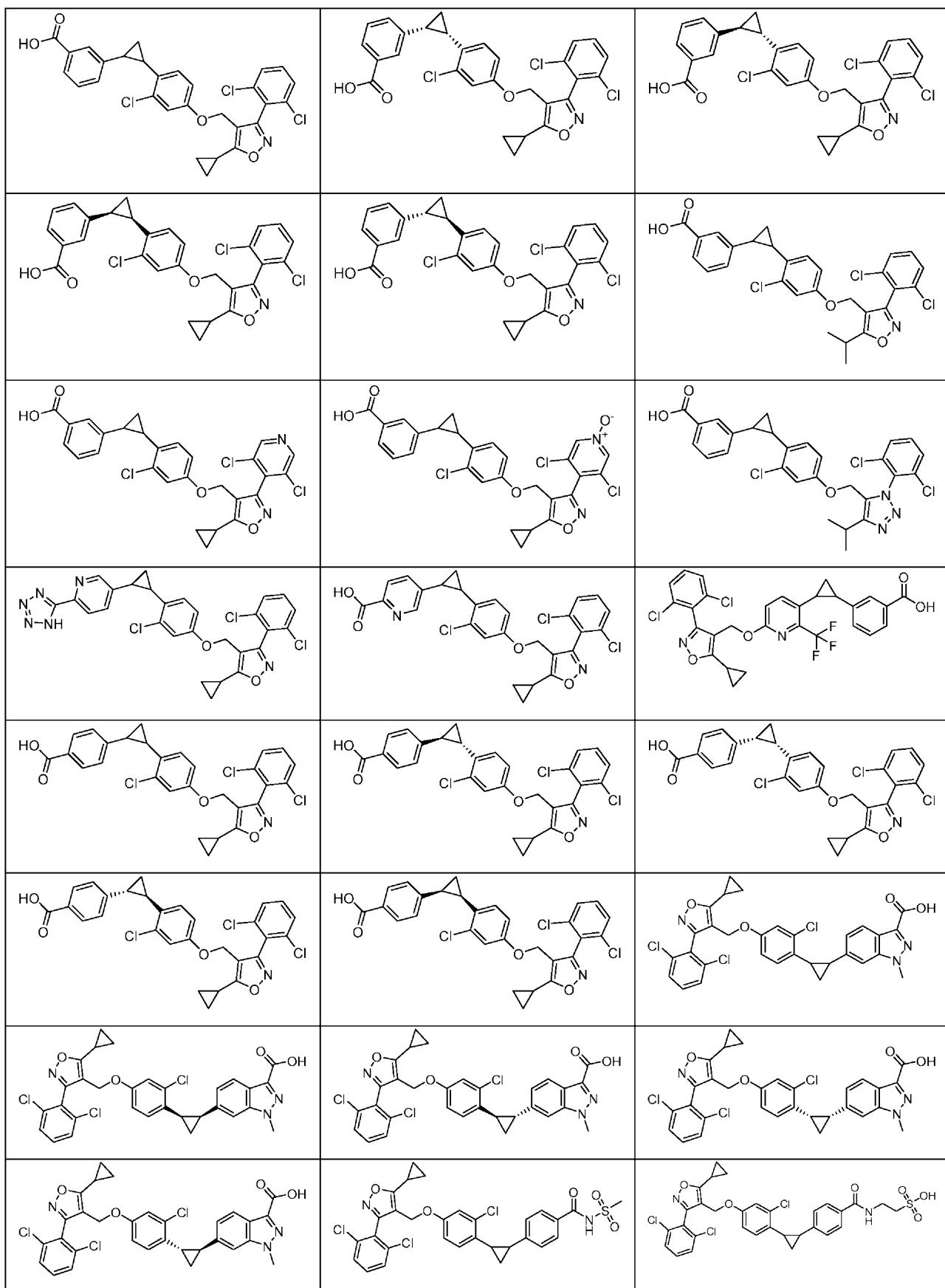
R^{326} はCHであり；

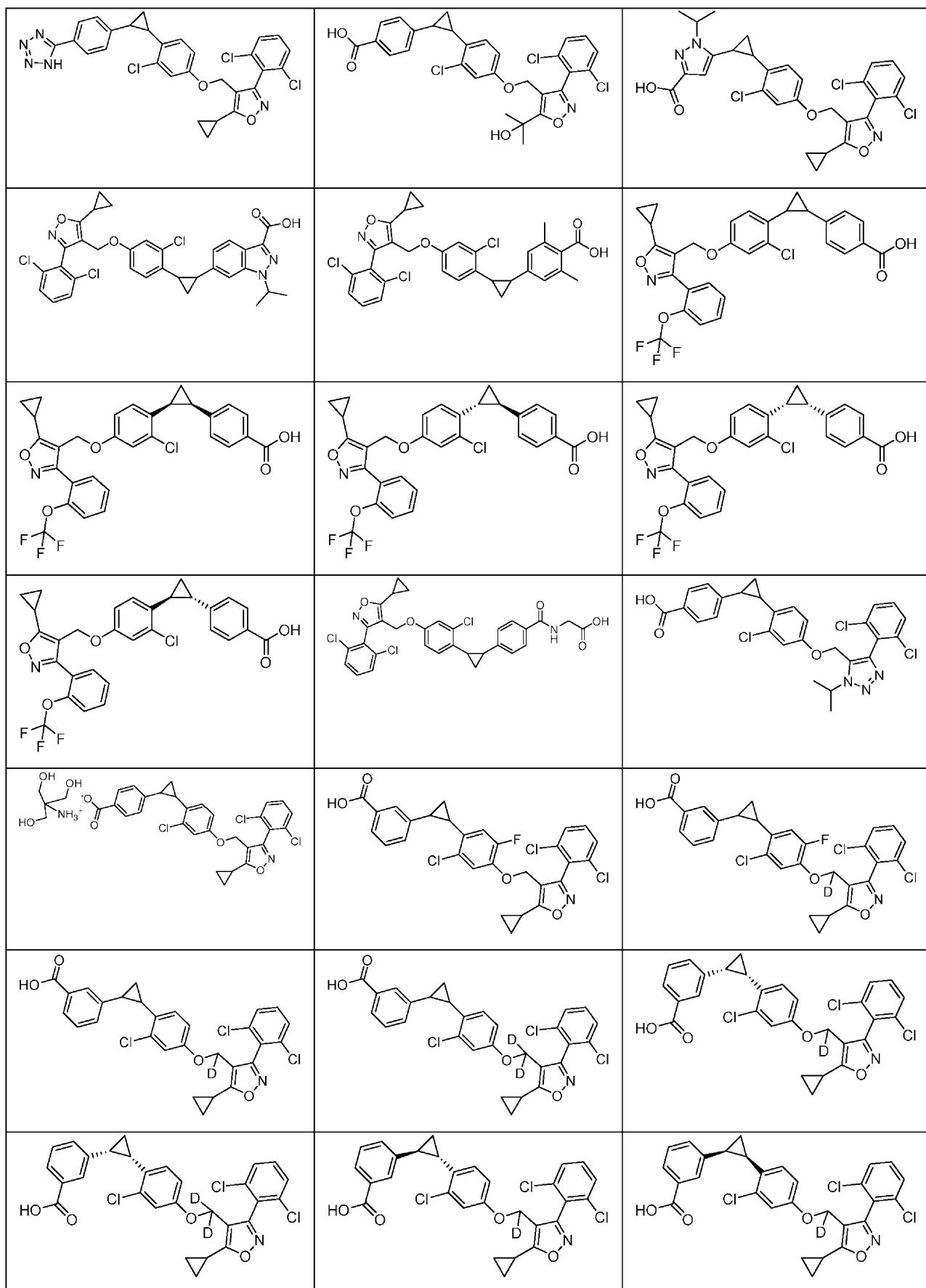
R^{327} はシクロアルキルであり；

R^{328} および R^{329} はそれぞれハロゲンである。 40

【0127】

式XV、XVI、またはXVIIを有する例示的な化合物としては以下が挙げられる：



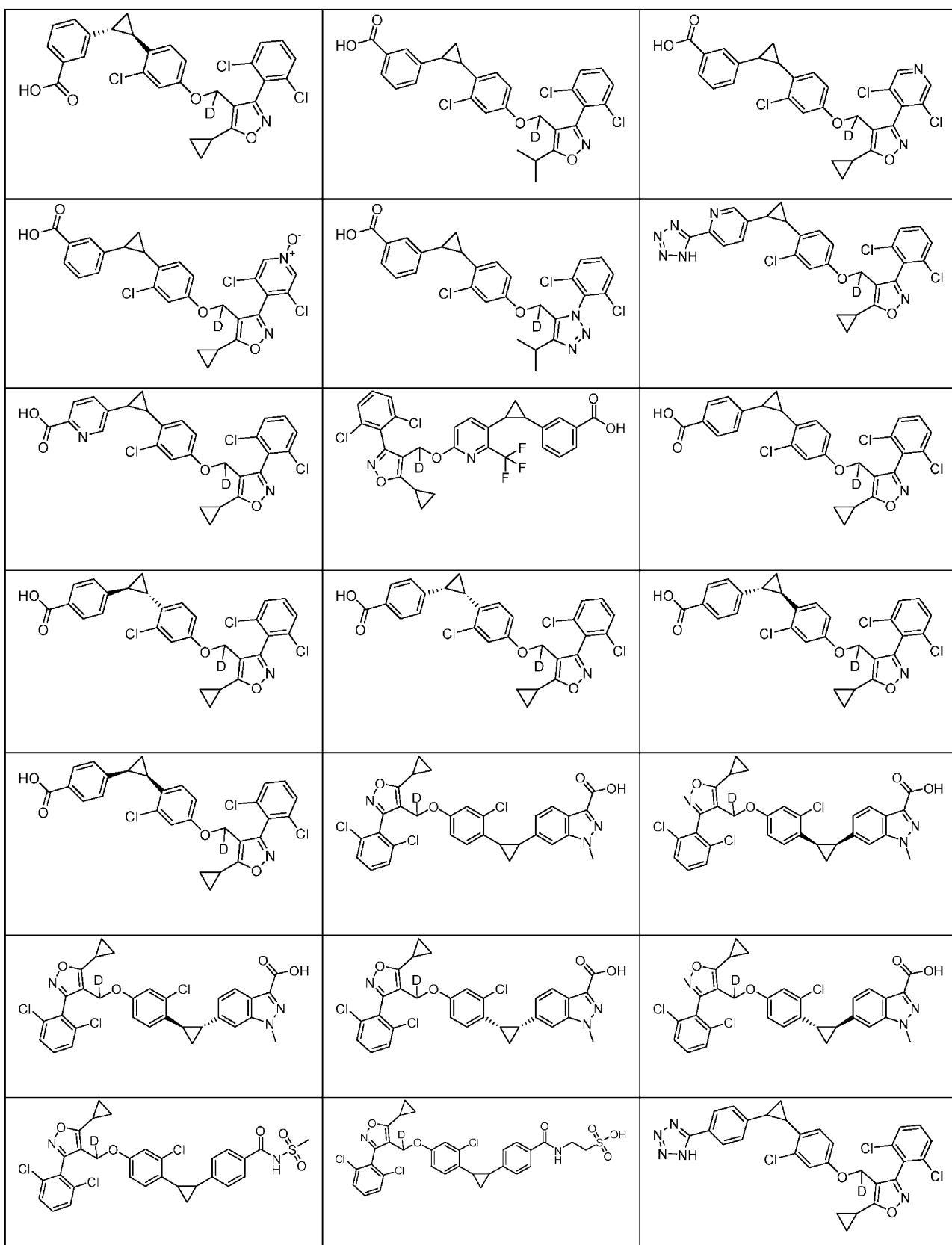


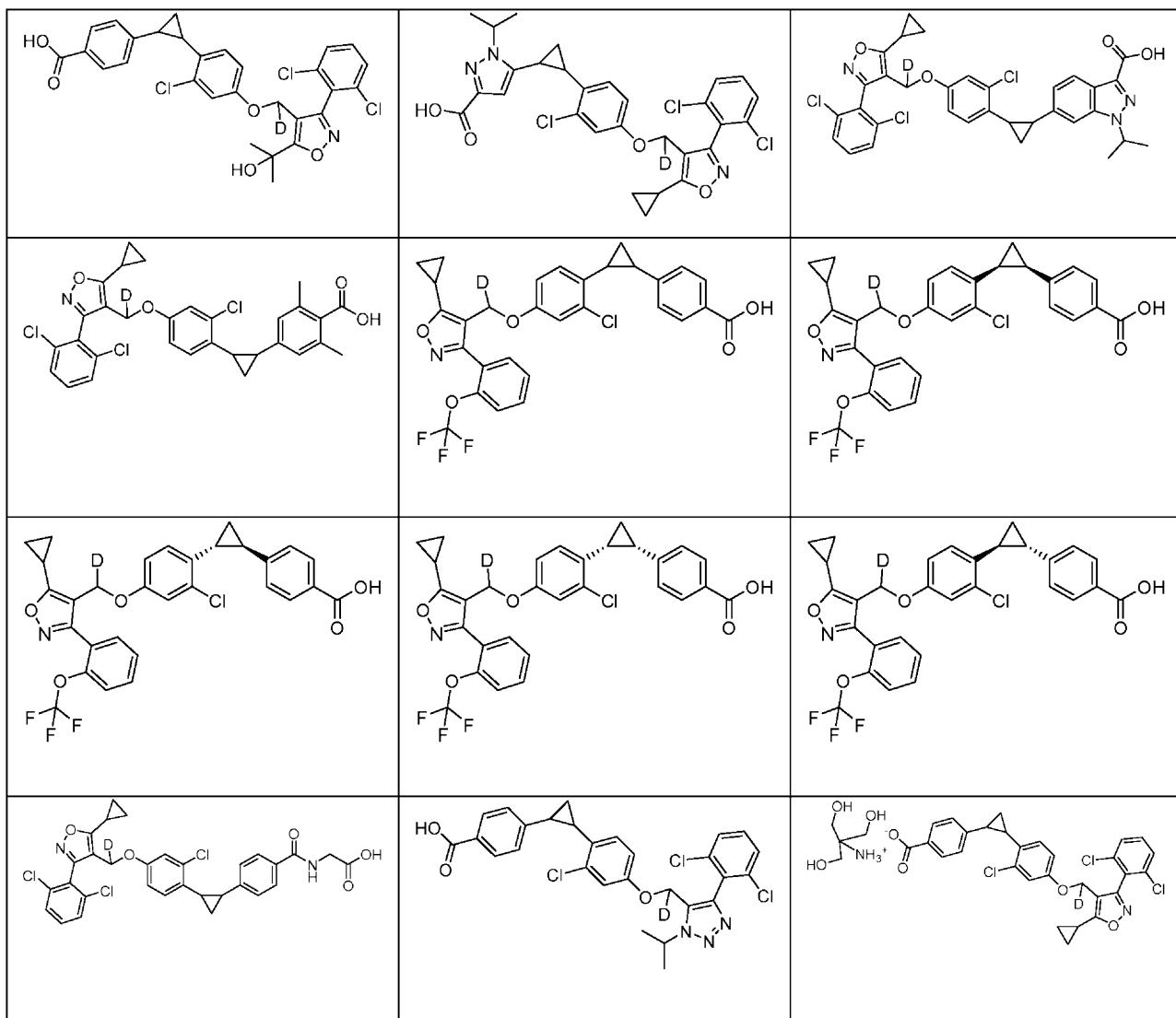
10

20

30

40





3-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

(-)-3-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

3-((1R,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

3-((1S,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

3-((1S,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

3-((1R,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

(+)-3-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

3-(2-(2-クロロ-4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

3-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

4-(4-((4-(2-(3-カルボキシフェニル)シクロプロピル)-3-クロロフェノキシ)メチル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-イル)-3,5-ジクロロピリジン-1-オキシド、

3-(2-(2-クロロ-4-((1-(2,6-ジクロロフェニル)-4-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸。

10

20

30

40

50

-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((4-(2-(6-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3-クロロフェノキシ)メチル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール、
 5-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)ピコリン酸、
 3-(2-(6-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 1,3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-アミニウム 4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)ベンゾエート、
 (+)-4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1S,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1R,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1R,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1S,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 (-)-4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 6-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 (+)-6-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 6-((1S,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 6-((1R,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 6-((1R,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 6-((1S,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 (-)-6-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド、
 2-(4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸、
 4-((4-(2-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3-クロロフェノキシ)メチル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール、

10

20

30

40

50

4-(2-(2-クロロ-4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

5-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

6-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、

4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)-2,6-ジメチル安息香酸、

4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

(+)-2-(4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸、

4-((1R,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

4-((1R,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

4-((1S,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

4-((1S,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

(-)-2-(4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸、

2-(4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)ベンズアミド)酢酸、

4-(2-(2-クロロ-4-((4-(2,6-ジクロロフェニル)-1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

3-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)シクロプロピル)安息香酸、

3-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)-5-フルオロフェニル)シクロプロピル)安息香酸、

3-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロビル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロビル)安息香酸、

3-((1R,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d2)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
3-((1R,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d2)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、

ール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
3-((1R,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾ

ール-4-イル)メトキシ-d2)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
3-((1S,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾ

ール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
3-((1S,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾ

ール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
3-((1R,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾ

ー ル-4- イル) メトキシ-d) フェニル) シクロプロピル) 安息香酸、
 3-(2-(2- クロロ-4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル)イソオキサゾール-4-イ

ル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
5-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-

イル)メトキシ- d) フェニル)シクロプロピル)ピコリン酸、

10

20

30

40

50

- 3-(2-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1S,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1R,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1R,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1S,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 6-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 6-((1S,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 6-((1R,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 6-((1R,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 4-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド、
 2-(4-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)ベンズアミド)エタン-1-スルホン酸、
 4-((4-(2-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3-クロロフェノキシメチル-d)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール、
 4-(2-クロロ-4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 5-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、
 6-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)-1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、
 4-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)-2,6-ジメチル安息香酸、
 4-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1R,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1R,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 4-((1S,2R)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 10
 20
 30
 40
 50

4-((1S,2S)-2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 (4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)ベンゾイル)グリシン、
 4-(2-(2-クロロ-4-((4-(2,6-ジクロロフェニル)-1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)安息香酸、
 1,3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-アミニウム 4-(2-(2-クロロ-4-((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)メトキシ-d)フェニル)シクロプロピル)ベンゾエート。

【0128】

10

本明細書に記載の任意のFXRアゴニスト(または該アゴニストを含有する組成物)、および回腸または結腸などの腸管の領域内の局所送達用の装置を含む、キットも、本明細書において提供される。特定の態様では、装置はシリンジ、バッグ、または加圧容器である。

【0129】

IV. 組成物

式I~IIIを有する少なくとも1つの化合物を含む薬学的組成物も本明細書に開示される。参考により本明細書に組み入れられるRemington's Pharmaceutical Sciences, by E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 15th Edition, 1975では、開示される化合物の薬学的送達に好適である例示的な製剤(およびその成分)が記載されている。少なくとも1つの開示される化合物を含む薬学的組成物を、ヒト医学または獣医学における使用向けに製剤化することができる。開示される薬学的組成物の特定の製剤は、例えば投与様式(例えば経口)に依存しうる。いくつかの態様では、開示される薬学的組成物は、本明細書に開示される化合物などの少なくとも1つのまたは2つ以上の有効成分以外にも、薬学的に許容される担体を含む。他の態様では、処置される病気(肥満、脂質異常症、または糖尿病などの)に対して同様の効果、関連する効果、または相補的な効果を例えば示す他の医学的または薬学的な剤も、薬学的組成物中の有効成分として含まれうる。例えば、開示される化合物のうち1つまたは複数を、抗生物質(例えばメトロニダゾール、パンコマイシン、および/またはフィダキソマイシン)、スタチン、グルコシダーゼ阻害剤、アミリンアゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害剤(シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、リナグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、ゲミグリプチン、またはデュトグリプチンなどの)、メグリチニド、スルホニル尿素、ペルオキシソーム増殖活性化受容体(PPAR)アゴニスト(例えばチアゾリジンジオン(TZD)[ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リボグリタゾン、もしくはトログリタゾンなどの]、アレグリタザル、ファルグリタザル、ムラグリタザル、またはテサグリタザル)、抗炎症剤(例えば経口コルチコステロイド)、化学療法薬、生物製剤、放射線治療薬、ニコチンアミドリボヌクレオシド、ニコチンアミドリボヌクレオシド類似体(FXRの標的であるp450などの多くの酵素反応の基質であるNAD⁺の産生を促進するようなものであり、例えば参考により本明細書に組み入れられるYang et al., J. Med. Chem. 50:6458-61, 2007を参照)などのうち1つまたは複数(例えば1つ、2つ、3つ、4つ、または5つ)と共に製剤化することができる。

20

30

40

【0130】

50

開示される方法および組成物に有用な薬学的に許容される担体は、使用される特定の投与様式に依存する。例えば、固体組成物(例えば散剤、丸剤、錠剤、またはカプセル剤の形態)では、従来の無毒の固体担体としては薬学等級のマンニトールもしくは乳糖などの糖、デンプンなどの多糖、またはステアリン酸マグネシウムなどの有機酸塩を挙げることができるがそれに限定されない。薬学的組成物は、生物学的に中性の担体以外にも、湿潤剤または乳化剤、保存料、およびpH緩衝剤などの微量の補助物質(例えば賦形剤)、例えば酢酸ナトリウムまたはソルビタンモノラウレートを含有してもよい。他の非限定的な賦形剤としては、cremophorなどの非イオン性可溶化剤、またはヒト血清アルブミンもしくは

血漿製剤などのタンパク質が挙げられる。いくつかの態様では、薬学的組成物は、所望の治療効果を示すために十分な量の開示される化合物を含む。通常、開示される化合物は、薬学的組成物の0%超～100%未満、例えば薬学的組成物の10%以下、20%以下、30%以下、40%以下、50%以下、60%以下、70%以下、80%以下、90%以下、または90%～100%未満を構成する。

【0131】

開示される薬学的組成物を、開示された化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、N-オキシド、またはそれらの組み合わせとして製剤化することができる。さらに、薬学的組成物は、開示される化合物の1つまたは複数の多形を含みうる。薬学的に許容される塩とは、遊離塩基の所望の薬理活性を有する、化合物の遊離塩基形態の塩のことである。これらの塩は無機酸または有機酸から誘導することができる。好適な無機酸の非限定的な例としては塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸、ヨウ化水素酸、およびリン酸が挙げられる。好適な有機酸の非限定的な例としては酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メチルスルホン酸、サリチル酸、ギ酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスパラギン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などが挙げられる。他の好適な薬学的に許容される塩の例はRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985に見られる。

10

20

【0132】

いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物を、好適な粒径を有するように製剤化することができる。好適な粒径は、組成物の成分の分離を減少させるかまたは実質的に防止する、例えば、薬物と組成物の任意の他の成分、例えば第2の薬物、薬学的に許容される賦形剤、コルチコステロイド、抗生物質、またはそれらの任意の組み合わせとを分離させない、粒径でありうる。さらに、粒径は、組成物が経口送達などの送達に好適であることを確実にするように選択されうる。

30

【0133】

特定の態様では、組成物は腸溶コーティングをさらに含む。通常、腸溶コーティングは、胃、食道、および/または口の酸および/または酵素から薬物を保護することに役立つように経口薬に適用されるポリマー障壁である。いくつかの態様では、このコーティングは、開示される化合物の全身送達を減少させるかまたは実質的に防止することで、腸管への実質的に選択的な送達を可能にすることができます。いくつかの態様では、腸溶コーティングは、酸性pH約3を有する胃の酸性環境では溶解しないが、pH約7～9を有する小腸のアルカリ性環境では溶解する。腸溶コーティングに使用される材料としては脂肪酸、ワックス、セラック、プラスチック、および植物纖維が挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、コーティングはアクリル酸メチル-メタクリル酸共重合体、セルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(ヒプロメロースアセテートスクシネート)、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)、メタクリル酸メチル-メタクリル酸共重合体、セラック、セルロースアセテートトリメリテート、アルギン酸ナトリウム、またはそれらの任意の組み合わせを含みうる。

40

【0134】

V. 化合物を作製する方法

当業者であれば、どのようにして式I～XVIIの化合物を作製するかを理解するであろう。開示される化合物を作製するための方法に関するさらなる情報は、PCT出願公開番号WO2003090745、WO2013007387、およびWO2011020615、ならびに以下のスキームに見ることができる。

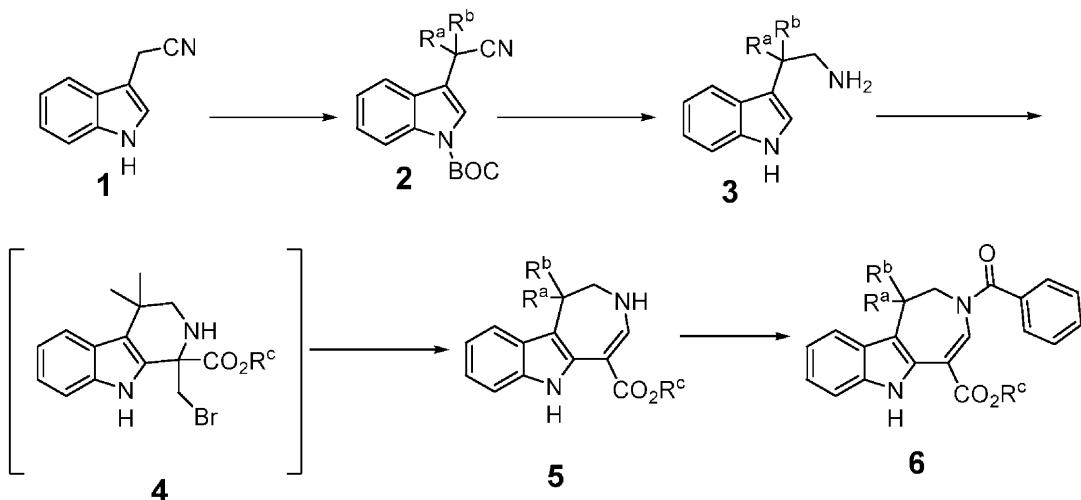
【0135】

式Iを有する化合物を作製する一般的方法の1つの例示的態様をスキーム1に示す。この

50

方法は、その全体が本明細書に組み入れられるFlatt, B. et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 904-907の方法の変更である。当業者であれば、式1を有する化合物を作製するための他の好適な方法を決定可能であることを認識するであろう。

スキーム1



10

20

30

【0136】

スキーム1に関して、インドールアセトニトリル1を好適な保護基で処理する。スキーム1は、塩基の存在下および好適な溶媒中で二炭酸ジ-*tert*-ブチルを使用することでBOC保護インドール(図示せず)を形成することを示す。好適な溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、THF、クロロホルムなどの非プロトン性溶媒、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。好適な塩基としてはトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、ジイソプロピルエチルアミン、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。BOC保護インドールとリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LiHMDS)とをTHFまたはエーテルなどの好適な非プロトン性溶媒中および反応を促進するために有効な温度でさらに反応させることで、化合物2を形成する。いくつかの態様では、有効温度は約-100 ~ 約-50 、例えば約-80 ~ 約-60 である。次に好適なハロゲン化アルキルを反応混合物に加え、反応混合物を室温、例えば約20 ~ 25 に昇温させる。当業者であれば、ハロゲン化アルキルのアルキル部分が所望のR^aおよび/またはR^b基に対応することを認識するであろう。例えば、R^aおよび/またはR^bがメチルである場合、好適なハロゲン化アルキルはヨウ化メチルでありうる。また、当業者であれば、R^aおよびR^bがいずれもアルキルである場合、過剰量、例えば約2.5当量のLiHMDSおよびハロゲン化アルキルが反応において使用されることを認識するであろう。しかし、R^aまたはR^bの一方のみがアルキルであり、他方が水素である場合、1当量のLiHMDSおよびハロゲン化アルキルのみが使用される。

30

40

【0137】

次に化合物2を例えればBOC基の除去により脱保護することで、脱保護インドール化合物(図示せず)を形成する。好適な脱保護方法は、当業者に公知であり、典型的には、トリフルオロ酢酸または塩酸を含むがそれに限定されない酸または酸性溶液との反応が挙げられる。次に脱保護インドール化合物上のシアノ基を、反応を促進するために有効な温度で、水素化アルミニウムリチウム(LAH、LiAlH₄)などの好適な還元剤によって還元することで、化合物3を形成する。還元反応に好適な溶媒としては、還元剤と反応しない任意の非プロトン性溶媒、例えばTHFおよびエーテルが挙げられる。いくつかの態様では、有効温度は約20 ~ 100 超、例えば約40 ~ 約80 である。

40

50

【0138】

次に化合物3とR^cが所望のエステルであるR^c-プロモピルビン酸エステルなどのハロピルビン酸エステルとを反応させる。反応を酸の存在下、および好適な溶媒中、および有効温度で行うことで、化合物4を形成する。例示的なプロモピルビン酸エステルとしてはプロ

モピルビン酸エチルおよびプロモピルビン酸イソプロピルが挙げられる。好適な酸としては塩酸などの水性酸が挙げられる。好適な溶媒としてはアルコールなどのプロトン性溶媒が挙げられる。いくつかの態様では、エタノールが溶媒として使用される。通常、有効温度は約20 ~ 100 超、例えば約50 ~ 約80 である。

【0139】

次に化合物4と塩基とを、化合物5を形成するために有効な温度で反応させる。好適な塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、有効温度は約20 ~ 120 超、例えば約50 ~ 約110 である。

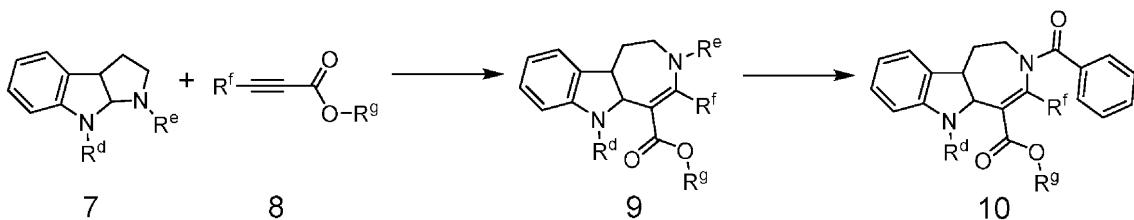
【0140】

次に化合物5と好適な酸、または酸塩化物などの活性化酸誘導体とを反応させることで、所望の化合物6を形成する。反応は好適な溶媒中および好適な塩基の存在下で行われる。好適な溶媒としてはクロロホルム、ジクロロエタン、およびジクロロメタンなどのハロゲン化溶媒、DMF、DMSO、THF、アセトニトリル、ピリジン、トルエンなどの非プロトン性溶媒、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。好適な塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸水素ナトリウムが挙げられるがそれに限定されない。反応は、反応を促進するために有効な温度で行われる。いくつかの態様では、有効温度は20 超 ~ 120 超、例えば約50 ~ 約100 である。

【0141】

式1を有する化合物を作製する一般的方法の別の例示的態様をスキーム2に示す。この方法は、その全体が本明細書に組み入れられるWang, et al. *Tetrahedron Letters*, 2011, 52, 3295-3297に開示される方法の変更である。

スキーム2



【0142】

スキーム2に関して、ピロインドリン7とアセチレンエステル8とを好適な溶媒中および反応を促進するために有効な温度で反応させることで、化合物9を形成する。いくつかの態様では、反応は窒素またはアルゴンなどの不活性雰囲気下で行われる。好適な溶媒としてはDMF、DMSO、またはアセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒が挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、有効温度は0 超 ~ 約100 超、例えば約10 ~ 約50 、または約20 ~ 約30 である。いくつかの態様では、反応は触媒の存在下で進行する。好適な触媒としてはヨウ化銅、臭化銅、もしくは塩化銅などのハロゲン化銅、ナトリウム塩、カリウム塩、もしくはリチウム塩などのビタミンC塩、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。

【0143】

化合物9に関して、R^eは水素またはメチルでありうる。R^eがメチルである態様では、化合物9をアシル化(図示せず)の前に脱メチル化する。脱メチル化は、任意の好適な方法で、例えば、第三級アミンとクロロギ酸1-クロロエチルとを好適な溶媒中で反応させることで行うことができる。脱メチル化に好適な溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、およびクロロホルムなどのハロゲン化溶媒、またはTHFが挙げられるがそれに限定されない。反応混合物を蒸発させた後、第二級アミンを形成するために有効な時間、メタノールなどのアルコールと共に加熱する。有効時間は1分超 ~ 1時間超、例えば約10分 ~ 約30分である。

10

20

30

40

50

【0144】

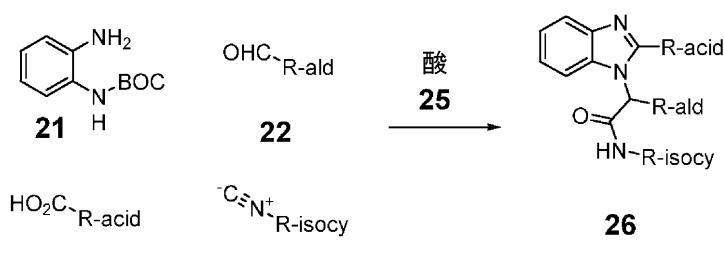
次に化合物9または脱メチル化化合物9と好適な酸、または酸塩化物などの活性化酸誘導体とを反応させることで、所望の化合物10を形成する。反応は好適な溶媒中および好適な塩基の存在下で行われる。好適な溶媒としてはクロロホルム、ジクロロエタン、およびジクロロメタンなどのハロゲン化溶媒、DMF、DMSO、THF、アセトニトリル、ピリジン、トルエンなどの非プロトン性溶媒、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。好適な塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸水素ナトリウムが挙げられるがそれに限定されない。反応は、反応を促進するために有効な温度で行われる。いくつかの態様では、有効温度は20超～120超、例えば約50～約100である。

10

【0145】

式IVを有する化合物を作製する方法の1つの例示的態様をスキーム3に示す。当業者であれば、式IVを有する化合物を作製するための他の好適な方法を決定可能であることを認識するであろう。

スキーム3



20

【0146】

スキーム3に関して、BOC保護ジアミンなどの保護ジアミン21とアルデヒド22とを好適な溶媒中で約10分～60分超、例えば約20分～約40分反応させる。好適な溶媒としてはメタノールもしくはエタノールなどのアルコール、水、またはDMFもしくはDMSOなどの極性非プロトン性溶媒、あるいはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。次に酸23およびイソシアニド24を加える。反応を進行させるために有効な時間の後、得られた生成物を、例えばBOC保護基の除去に好適な酸25を加えることで脱保護する。有効時間は約30分～12時間超、例えば約1時間～約4時間である。好適な酸は、保護基を除去することが当業者に知られている酸であり、塩酸およびトリフルオロ酢酸が挙げられるがそれに限定されない。酸の添加後、反応混合物を、化合物26を形成する反応を促進するために有効な時間、例えば約6時間～24時間超、例えば約12時間～約20時間放置する。

30

【0147】

通常、反応混合物を例えば攪拌または振盪によって反応時間の少なくとも一部、いくつかの態様では反応時間の実質的に全部にわたってかき混ぜる。反応は、反応を促進するために有効な温度、例えば約10～約50超、通常は約20～約40で行われる。

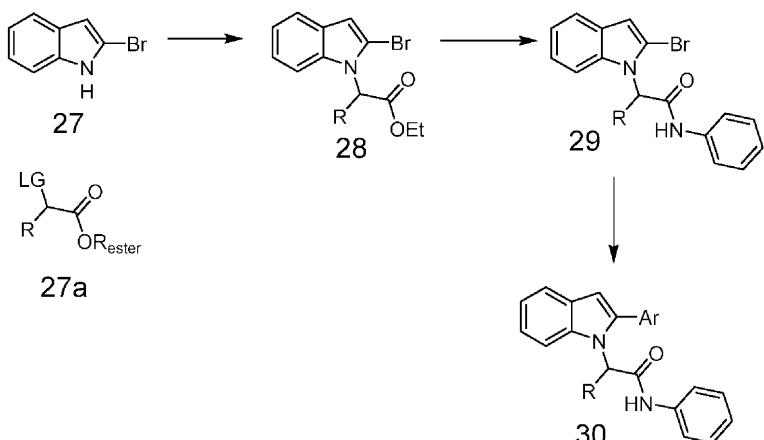
30

【0148】

式IVを有する化合物を作製する別の例示的方法をスキーム4に示す。この方法は、その全体が本明細書に組み入れられるWO2004087714に開示される方法の変更である。

40

スキーム4



10

20

30

40

【0149】

スキーム4に関して、プロモインドールなどのハロインドール27と、所望のR基および脱離基LGを含むエステル化合物27aとを反応させることで、化合物28を形成する。脱離基はハロゲン化物、トリフレート、メシレート、またはトシレートなどの任意の好適な脱離基でありうる。反応は水素化ナトリウムなどの塩基の存在下およびDMFまたはTHFなどの好適な溶媒中で行われる。

【0150】

通常、化合物28を、当業者に公知である任意の好適な方法によって、例えば、酸と水酸化物塩基との反応、または塩酸などの水性酸による処理によって、酸(図示せず)に酸化する。次に、酸を例えれば酸塩化物の形成により通常は活性化した後、アニリンと反応させることで化合物29を形成する。反応は好適な溶媒中および好適な塩基の存在下で行われる。好適な溶媒としてはクロロホルム、ジクロロエタン、およびジクロロメタンなどのハロゲン化溶媒、DMF、DMSO、THF、アセトニトリル、ピリジン、トルエンなどの非プロトン性溶媒、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。好適な塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸水素ナトリウムが挙げられるがそれに限定されない。反応は、反応を促進するために有効な温度で行われる。いくつかの態様では、有効温度は20超～120超、例えば約50～約100である。

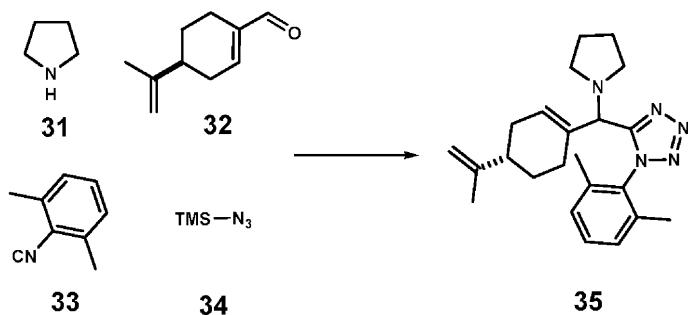
【0151】

次に化合物29とボロン酸(図示せず)とを鈴木型カップリングにおいて反応させることで、化合物30を形成する。いくつかの態様では、ボロン酸は芳香族ボロン酸である。いくつかの態様では、カップリングは、カップリング反応を促進するために有効な触媒の存在下で、かつ場合によっては1つまたは複数のさらなる化合物の存在下で行われる。鈴木カップリングに典型的な触媒としてはパラジウム触媒またはニッケル触媒があり、 $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、または $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ を含むがそれに限定されない。典型的なさらなる化合物としてはトリフェニルホスフィン(PPh_3)、および/または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、リン酸三カリウム、もししくはそれらの任意の組み合わせなどの塩基が挙げられるがそれに限定されない。カップリング反応は、DMF、エタノール、メタノール、イソプロパノール、プロパノール、ベンゼン、トルエン、THF、ジオキサン、水、またはその任意の組み合わせなどの任意の好適な溶媒中で行われる。

【0152】

式VIIを有する化合物を作製する方法の1つの例示的態様をスキーム5に示す。当業者であれば、式VIIを有する化合物を作製するための他の好適な方法を決定可能であることを認識するであろう。

スキーム5



10

【0153】

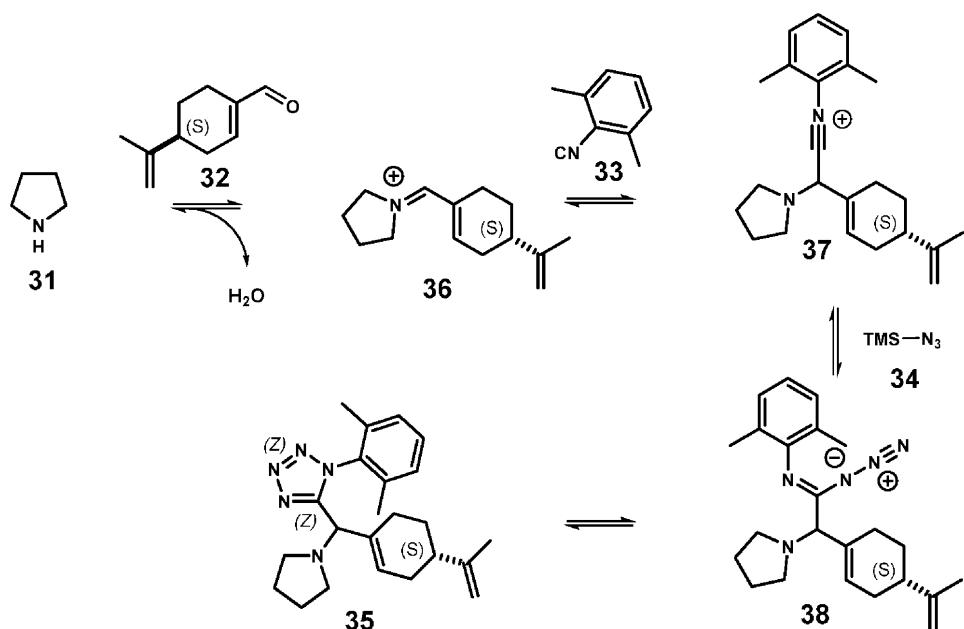
スキーム5に関して、アミン31とアルデヒド32とを反応させる。通常、反応はメタノールもしくはエタノールなどのアルコール、水、またはDMFもしくはDMSOなどの極性非プロトン性溶媒、あるいはそれらの組み合わせなどの好適な溶媒中で、約10分～60分超、例えば約20分～約40分行われる。次にイソシアニド33および好適なアジド34を加え、反応混合物を、化合物35を形成する反応を促進するために有効な時間、例えば約6時間～48時間超、例えば約12時間～約24時間放置する。1つのありうる好適なアジドはトリメチルシリルアジドである。

【0154】

任意の特定の理論に拘束されるものではないが、スキーム6は、スキーム5に記載の反応の1つのありうる反応機構を示す。

20

スキーム6



30

【0155】

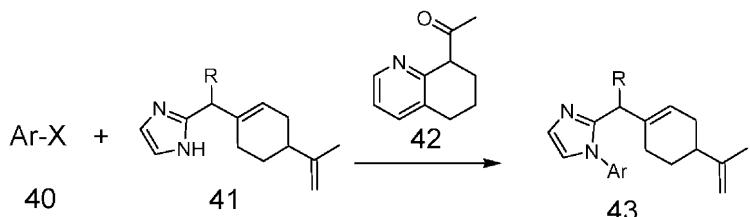
スキーム6に関して、アミン31とアルデヒド32とを水の損失なしに反応させることで、イミン36を形成する。次にイミン36とイソシアニド33とを反応させることで中間体37を形成した後、これとアジド化合物34とを反応させることで中間体38を形成する。次に中間体38を環化することで所望の化合物35を形成する。

40

【0156】

式VIIを有する化合物を作製する方法の別の例示的態様をスキーム7に示す。この方法は、その全体が本明細書に組み入れられるChen, et al. *Synthesis*, 2010, No. 9, 1505-1511に開示される方法の変更である。

スキーム7



【0157】

スキーム7に関して、芳香族ハロゲン化物化合物40とイミダゾール化合物41とを臭化銅(1)などの銅触媒、およびさらなる化合物42の存在下で反応させる。反応は好適な溶媒中および好適な塩基の存在下で行われる。好適な溶媒としてはDMSOまたはDMFなどの非プロトン性溶媒が挙げられる。好適な塩基としては、反応を促進する任意の塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、または炭酸セシウムが挙げられる。反応は、反応を促進するために有効な温度で行われる。いくつかの態様では、有効温度は20超~120超、例えば約50~約80である。

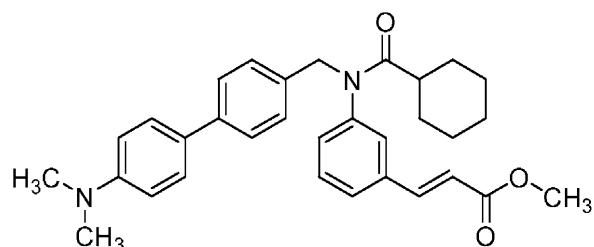
10

【0158】

VI. 化合物/組成物を使用する方法

経口送達フェキサラミン(Fex)(Downes et al., Mol Cell 11:1079-1092, 2003)の吸収が不十分であることから、FXR活性化は腸管に限定される。本明細書においては、活性化がこのように限定的であるにもかかわらず、食事性肥満(DIO)マウスのFex処置によって、体重増加の減少、炎症の減少、白色脂肪組織の褐変、およびインスリン感作の増加を含む新規代謝プロファイルが生成されることが示される。Fexによって実現される有益な全身有効性は、インスリン抵抗性およびメタボリックシンドロームの処置における潜在的により安全なアプローチとしての腸管FXR治療を示唆している。

20



30

フェキサラミン

【0159】

本明細書においては、腸管特異的FXRアゴニストであるフェキサラミンが、マウス肥満モデルにおいて著明な代謝上の利点を示すことが示される。Fexは、熱産生、ミトコンドリア生合成、および脂肪酸酸化に関与する遺伝子の発現を促進することで食事性体重増加から保護する。Fexは、白色脂肪の予期しない褐変に関連して、アドレナリン作動性シグナル伝達を上方制御しながら炎症性サイトカインレベルを低下させる。これらの変化は、部分的に胆汁酸のレベルおよび組成の変化により媒介されるようである。さらに、腸管特異的FXR活性化は、数多くの肥満関連異常を補正し、耐糖能を増加させ、肝グルコース産生量を低下させた。注目すべきことに、これらの生理学的变化は、FXR発現に依存するものであり、以前はこのクラスの薬物に関連づけられなかった特性である肝インスリン感作およびBAT活性化を生じさせる。

40

【0160】

全身代謝活性化を誘発する初期イベントはおそらくFGF15によりコードィネートされ、FGF15は、食物摂取量の有意な変化なしに代謝率を増加させかつグルコース恒常性および脂質恒常性を改善すると報告された、エネルギー消費の主要な制御因子である(Fu et al., Endocrinology 145:2594-2603, 2004; Bhatnagar et al., J Biol Chem 284:10023-10033, 2009)。食欲制御の失敗が体重増加の主要な理由であることから、食物摂取量が変化し

50

ないことは重要である(Foster-Schubert & Cummings, *Endocr Rev* 27:779-793, 2006)。したがって、Fex処置マウスに見られるように、エネルギー消費の全身的増加は、肥満処置の実行可能な選択肢を提供しうる。しかし、全身FXRアゴニストがFGF15を強力に誘導するものの腸管特異的FXR活性化の多くの利点を示さないことから、この説明だけでは十分ではない。

【0161】

腸管特異的FXR活性化と全身FXR活性化との間の1つの大きな違いは、血清胆汁酸に対する影響であり、Fexに関しては循環BAの相対組成の有意な変化が挙げられる。CYP7B1発現の増加を伴う肝CYP7A1の減少により、BA合成がコール酸からケノデオキシコール酸誘導体、とりわけリトコール酸へ移行する。Fex後に、リトコール酸の絶対量は変化しなかったが、相対量は劇的に増加した。リトコール酸は、疎水性二次胆汁酸であり、Gタンパク質共役胆汁酸受容体TGR5の最も強力な内因性リガンドである(Ullmer et al., *Br. J. Pharmacol.* 169:671-684, 2013)。興味深いことに、Fex処置は、合成TGR5アゴニストの全身投与で観察されたものと同様の代謝変化を誘導した(Ullmer et al., *Br. J. Pharmacol.* 169:671-684, 2013)。また、経口FexによりBAT中でTGR5の下流標的DIO2が誘導されることで(Watanabe et al., *Nature* 439:484-489, 2006)、この経路は、観察されたエネルギー消費の増加に関与する。実際、Fex処置に起因する代謝改善がTGR5^{-/-}マウスにおいて抑制された。このことは、TGR5活性化がFexのいくつかの作用を媒介する上で重要であることを示している。さらに、WAT貯蔵部位の協調的「褐変」は、熱産生能力の増加に独立的に、但し相補的に寄与するものである。

10

20

30

40

50

【0162】

これらの結果は、核内受容体FXRの腸管特異的活性化を通じて食欲の変化なしにエネルギー消費を操作するための新規治療経路を明らかにするものである。反対意見が最近報告されたが、腸管恒常性におけるFXRの不可欠な役割は、これらの研究に対する反論となる(Kim et al., *J Lipid Res* 48:2664-2672, 2007; Li, et al., *Nat Commun* 4:2384, 2013)。本来的に、Fexなどの腸管限定的薬物は、全身毒性を回避しながら全身有効性を実現するという改善された安全性プロファイルを提供する。経口Fex処置によって著しい代謝改善が実現されることを裏づけるものとして、最近、腸管FXRが垂直スリープ状胃切除術の分子標的として同定された(Ryan et al., *Nature* 509:183-188, 2014)。このことは、Fexが代謝疾患の調節に関する非外科的選択肢を提供しうることを示している。

【0163】

A. 代謝障害の処置または予防

開示されるFXRアゴニストのうち1つまたは複数(例えば2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上の開示されるFXRアゴニスト、例えば2つ、3つ、4つ、または5つの開示されるFXRアゴニスト)による、食事性肥満(DIO)対象をふくむ対象の処置によって、体重減少、炎症減少、白色脂肪組織の褐変、BATの活性化、インスリン感作の改善、またはそれらの組み合わせなどの有益な全身代謝効果を生じさせ得る。したがって、肥満およびメタボリックシンドロームを含む全身代謝障害に関して、腸管限定的FXR投与は全身FXR治療よりも優れている。本明細書に開示されるFXRアゴニストのうち1つまたは複数を対象の胃腸(GI)管に投与することで、腸管中のFXR受容体を活性化し、それにより対象における代謝障害を処置または予防し得る。したがって、FXRアゴニストを、非限定的に、口(例えば注射、または対象による経口摂取によって)、食道、胃、または腸管それ自体に投与することができる。

【0164】

これらのアゴニストは、経口送達されると、いくつかの例では非効率的に吸収されて腸管限定的FXR活性化を生じさせ得る。いくつかの態様では、FXR活性化は腸管に完全に限定される。いくつかの態様では、開示されるアゴニストのうち1つまたは複数の投与は、肝臓または腎臓中で有意な活性化を生じさせない。他の態様では、何らかの測定可能な腸管外FXR活性化が生じるが、腸管中のFXR活性化は身体の他の位置、例えば肝臓または腎臓中よりも相當に大きい。いくつかの態様では、FXRアゴニストは最小限に吸収される。いく

つかの態様では、FXRアゴニストは、それを必要とする個体の腸管(例えば遠位回腸)に直接投与される。いくつかの態様では、FXRアゴニストは、それを必要とする個体の結腸または直腸に直接投与される。いくつかの態様では、FXRアゴニストは経口投与され、FXRアゴニストの50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満が全身吸収される。

【0165】

いくつかの例では、処置される対象は、糖尿病であり(例えばII型糖尿病を有する)、高血糖性であり、かつ/またはインスリン抵抗性である対象である。いくつかの例では、対象は肥満であり、例えば肥満度指数(BMI)25以上、30以上、35以上、40以上、例えばBMI 25~29、30~34、または35~40を有する。

10

【0166】

いくつかの例では、開示される方法は、対象(ヒトなどの)中の体重増加、例えば食事性体重増加を減少させ得る。いくつかの例では、該方法は、対象の体重増加を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、さらには少なくとも50%(例えば5%~50%、5%~25%、10%~20%、または10%~30%)減少させる。同様に、いくつかの例では、開示される方法は、対象(ヒトなど)のBMIを減少させる。いくつかの例では、該方法は、対象のBMIを、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、または少なくとも30%(例えば5%~30%、5%~25%、10%~20%、または10%~30%)減少させる。

20

【0167】

いくつかの例では、開示される方法は、対象(ヒトなどの)中の白色脂肪組織の褐変を増加させ得る。いくつかの例では、該方法は、対象における白色脂肪組織の褐変を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、またはさらには少なくとも50%(例えば5%~50%、5%~25%、10%~20%、または10%~30%)増加させる。

30

【0168】

いくつかの態様では、該方法は、例えばヒトなどの哺乳動物対象における食事性体重増加を減少させるかまたは予防し得る。いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストは、肥満が食事関連である(すなわち食事性肥満である)肥満対象に投与される。他の態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストは、肥満が食事関連ではない肥満対象(例えば家族性肥満/遺伝性肥満または薬物使用による肥満を有する個体)に投与されうる。他の態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストは、過体重である(但し肥満ではない)対象、または過体重でも肥満でもない対象に投与されうる。したがって、いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストは、肥満の発症を予防するために使用されうる。いくつかの態様では、治療を腸管に標的化することで、全身作用により生じうる副作用の可能性が減少し、したがって治療の安全性プロファイルが改善される。

【0169】

いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストは、肥満または体重増加以外の代謝障害または代謝状態について、肥満患者または非肥満患者に投与される。特定の態様では、代謝障害は、インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)(すなわちII型糖尿病)を含むインスリン抵抗性である。1つまたは複数のFXRアゴニストの投与は、肝臓中のインスリンに対するインスリン感受性の増加を生じさせ、これにより肝細胞中へのグルコースの取り込み量の増加を生じさせることができる。特定の態様では、代謝障害は、高脂血症(高LDL、VLDL、もしくはトリグリセリド)または低HDLレベルを含む脂質異常症である。したがって、特定の態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストの投与は、対象におけるグルコース恒常性および/または脂質恒常性の改善を生じさせることができる。いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストの投与は、対象における血清脂質および/または血清トリグリセリドの量の減少、肝遊離脂肪酸の減少、肝コレステロールの減少、肝グリコーゲンの増加、筋遊離脂肪酸の減少、筋コレステロールの減少、またはそれらの組み合わせを生じさせ

40

50

る。したがって、いくつかの例では、開示される方法は、対象(ヒトなどの)における血清脂質および/またはトリグリセリドの量を減少させる。いくつかの例では、該方法は、対象における血清脂質および/またはトリグリセリドを、例えば開示される治療薬で処置されていない対象において観察されるレベルに比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、さらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)減少させる。いくつかの例では、該方法は、対象における肝遊離脂肪酸を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象において観察されるレベルに比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、さらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)減少させる。いくつかの例では、該方法は、対象における肝コレステロールを、例えば開示される治療薬で処置されていない対象において観察されるレベルに比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、さらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)減少させる。いくつかの例では、該方法は、対象における肝グリコーゲンを、例えば開示される治療薬で処置されていない対象において観察されるレベルに比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、さらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)減少させる。いくつかの例では、該方法は、対象における筋遊離脂肪酸を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象において観察されるレベルに比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、さらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)減少させる。いくつかの例では、該方法は、対象における筋コレステロールを、例えば開示される治療薬で処置されていない対象において観察されるレベルに比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、さらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)減少させる。いくつかの例では、開示される態様は、対象(ヒトなどの)の肝臓中のインスリンに対するインスリン感受性を増加させることができる。いくつかの例では、該方法は、対象の肝臓中のインスリンに対するインスリン感受性を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、さらには少なくとも50%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)増加させる。

【0170】

いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストの投与は、対象における食物摂取量および/または脂肪消費量の実質的变化を生じさせない。他の態様では、食物摂取量および/または脂肪消費量は最小限に減少し、例えば15%未満、10%未満、または5%未満減少する。いくつかの態様では、対象における食欲の実質的变化が生じない。他の態様では、食欲の減少は、対象が報告するように最小限である。

【0171】

いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストの投与は、対象における代謝率の増加を生じさせる。したがって、いくつかの例では、開示される方法は、対象(ヒトなどの)における代謝率を増加させ得る。いくつかの例では、該方法は、対象における代謝率を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、またはさらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)増加させる。

【0172】

いくつかの態様では、この代謝増加は対象における酸化的リン酸化の増加により生じ、これにより、組織(BATなどの)中のエネルギー消費の増加が生じうる。したがって、いくつかの例では、開示される方法は、対象(ヒトなどの)におけるBAT活性を増加させ得る。

10

20

30

40

50

いくつかの例では、該方法は、対象におけるBAT活性を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、またはさらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)増加させる。

【0173】

いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストの投与は、対象における血清インスリンの量の減少を生じさせる。したがって、いくつかの例では、開示される方法は、対象(ヒトなどの)における血清インスリンの量を減少させる。いくつかの例では、該方法は、対象における血清インスリンを、例えば開示される治療薬で処置されていない対象において観察されるレベルに比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、またはさらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)減少させる。

10

【0174】

いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストの投与は、対象における血清グルコースの量の減少を生じさせる。したがって、いくつかの例では、開示される方法は、対象(ヒトなどの)における血清グルコースの量を減少させる。いくつかの例では、該方法は、対象における血清グルコースを、例えば開示される治療薬で処置されていない対象において観察されるレベルに比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、またはさらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)減少させる。対象における食物摂取により生じる血糖値上昇を低下させるための方法の態様が提供される。したがって、いくつかの例では、該方法は、対象における血糖値を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、またはさらには少なくとも75%(例えば5%～50%、5%～25%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)減少させる。該方法は、対象に1つの開示される最小吸収FXRアゴニストの治療有効量を経口投与する段階を含みうる。いくつかの態様では、対象における高体重を低下させるための方法であって、該対象に1つの開示される最小吸収FXRアゴニストの治療有効量を経口投与する段階を含む方法が提供される。したがって、いくつかの例では、該方法は、対象の体重を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、または少なくとも50%(例えば5%～50%、5%～25%、5%～20%、10%～20%、10%～70%、または10%～30%)減少させる。いくつかの態様では、高体重および/または高グルコースレベルは、特定の食物摂取パターン、例えば高脂肪食および/または高カロリー食により生じた。

20

【0175】

いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストは、代謝障害の処置または予防のために、1つまたは複数のさらなる化合物または治療薬と同時投与される。例えば、1つまたは複数のFXRアゴニストは、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド(GLP)アゴニスト、DPP-4阻害剤(シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、リナグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、ゲミグリプチン、またはデュトグリプチンなどの)、カテコールアミン(エピネフリン、ノルエピネフリン、またはドバミンなどの)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)アゴニスト(例えばチアゾリジンジオン(TZD)[ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リボグリタゾン、もしくはトログリタゾンなどの]、アレグリタザル、ファルグリタザル、ムラグリタザル、またはテサグリタザル)、あるいはそれらの組み合わせと共に投与されうる。同様に、1つまたは複数のFXRアゴニストは、スタチン、HMG-CoA還元酵素阻害剤、魚油、フィブラーート、ナイアシン、または脂質異常症用の他の処置薬と共に投与されうる。いくつかの態様では、対象における代謝障害を処置するための方法、例えば、食物摂取による高体重を低下させかつ/または高血糖値を低下させるための方法であって、該対象に開示される最小吸収FXRアゴニストおよびレチノイン酸の

30

40

50

治療有効量を同時経口投与する段階を含む方法が、本明細書において提供される。9-cis-レチノイン酸は、FXRのヘテロ二量体パートナーであるレチノイン酸受容体(RXR)のリガンドである。いくつかの例では、方法は、ニコチンアミドリボヌクレオシドおよび/またはニコチンアミドリボヌクレオシド類似体(FXRの標的であるp450などの多くの酵素反応の基質であるNAD⁺の产生を促進するようなものであり、例えば参照により本明細書に組み入れられるYang et al., J. Med. Chem. 50:6458-61, 2007を参照)を投与する段階も含む。

【0176】

グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)は、プログルカゴン遺伝子の転写産物に由来するインクレチンである。体内のGLP-1の主要な供給源は、GLP-1を腸管ホルモンとして分泌する腸管L細胞である。GLP-1の生物活性形態としてはGLP-1-(7-37)およびGLP-1-(7-36)NH₂ (HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR; SEQ ID NO: 1)

が挙げられ、これらはプログルカゴン分子の選択的切断により生じる。GLP-2はヒトにおける33アミノ酸ペプチド

(HADGSFSDEMNTILDNLAAARDFINWLIQTKITD; SEQ ID NO: 2)

である。GLP-2は、GLP-1も遊離させるプロセスにおいて、プログルカゴンの特異的翻訳後タンパク質切断により作り出される。GLPアゴニストは、2型糖尿病を処置するために使用可能な薬物のクラス(「インクレチン模倣体」)である。例としてはエキセナチド(Byetta/Bydureon)、リラグルチド(Victoza)、リキシセナチド(Lyxumia)、およびアルビグルチド(Tanzeum)が挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、FXRアゴニストは、グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)および/またはグルカゴン様ペプチド2(GLP-2)の分泌を増加させる。いくつかの態様では、FXRアゴニストは、ペプチドYY(PYY)などの脛ポリペプチドフォールドの分泌を増加させる。特定の態様では、FXRアゴニストはFGF15またはFGF19の活性を増加させる。特定の態様では、FXRアゴニストは、腸内分泌ペプチドの分泌を増加させ、かつ/または、腸内分泌ペプチドの分泌もしくは活性を増加させる剤との組み合わせで投与される。したがって、いくつかの例では、開示される方法は、対象(ヒトなどの)におけるGLP-1、GLP-2、およびPYYのうち1つまたは複数の分泌を増加させ得る。いくつかの例では、該方法は、対象におけるGLP-1、GLP-2、およびPYYのうち1つまたは複数の分泌を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、またはさらには少なくとも75%(例えば5%~50%、5%~25%、10%~20%、10%~70%、または10%~30%)増加させる。さらに、いくつかの例では、開示される方法は、対象(ヒトなどの)におけるGLP-1、GLP-2、およびPYYのうち1つまたは複数の分泌を増加させる。いくつかの例では、該方法は、対象におけるFGF15およびFGF19のうち1つまたは複数の活性を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、またはさらには少なくとも75%(例えば5%~50%、5%~25%、10%~20%、10%~70%、または10%~30%)増加させる。

【0177】

本明細書に開示されている腸管特異的FXRアゴニストは、肥満に関する著明な代謝上の利点を有しうる。腸管特異的FXRアゴニストは、熱産生、ミトコンドリア生合成、および/または脂肪酸酸化に関する遺伝子の発現を例えれば促進することで食事性体重増加から保護することができる。いくつかの態様では、開示される腸管特異的FXRアゴニストは、白色脂肪の予期しない褐変に関連して、アドレナリン作動性シグナル伝達を上方制御しながら炎症性サイトカインレベルを低下させることができる。これらの変化は、少なくとも部分的に胆汁酸のレベルおよび組成の変化により媒介されうる。様々な態様では、対象に本明細書に開示される1つのFXRアゴニスト、例えば合成FXRアゴニストであるフェキサラミン(Fex)を投与することで、食後の腸管FXR活性化が誘発される。本明細書に開示される腸管特異的FXR活性化を使用することで、耐糖能を増加させかつ肝グルコース産生量を低下させることができる。したがって、いくつかの例では、該方法は、対象における肝グルコース産生量を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、ま

10

20

30

40

50

たはさらには少なくとも75%(例えば5%~50%、5%~25%、10%~20%、10%~70%、または10%~30%)減少させ得る。これらの生理学的变化は、以前はFXRアゴニストに関連づけられなかつた特性である肝インスリン感作および/またはBAT活性化を生じさせうる。

【0178】

本明細書に開示される腸管FXRの選択的活性化は、全身薬物(全身FXRアゴニストを含む)の効果とは対照的に、摂食に関連する限局的な胆汁酸応答を模倣しうる。本明細書に開示されるFXRアゴニストは、腸管特異的であり得、腸内FGF15を強力に誘導することで、肝FXR標的遺伝子を活性化することなく胆汁酸組成の改変を生じさせる。これらの腸管特異的FXRアゴニストは、全身薬物とは異なって、食事性体重増加に対して保護し、全身炎症を減少させ、熱産生を増加させ、白色脂肪組織の褐変を促進し、BATの活性化を促進し、肝グルコース産生量を抑制し得る。

10

【0179】

いくつかの態様では、全身代謝活性化を誘発する初期イベントが、FGF15(ヒトFGF19のマウス等価物)またはFGF19によりコーディネートされる。一態様では、FXRアゴニストの投与はFGF15またはFGF19の活性化(例えば、FXRアゴニストによる処置がない場合に比べて少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、または少なくとも95%のFGF15またはFGF19活性の増加)を生じさせ、この活性化によれば、例えば代謝率を増加させ、(例えばインスリン感受性を改善することで)グルコース恒常性を改善し、かつ/または脂質恒常性を改善することにより、食物摂取量の有意な変化を必要とせずにエネルギー消費を制御することができる。食欲制御の失敗が体重増加および体重減少困難の主要な理由であることから、食物摂取量の変化が必須でないまたは結果的に生じないことで有効性が向上すると予想されうる。したがって、Fex処置マウスに見られるように、エネルギー消費の全身的増加は、肥満処置の基礎を形成しうる。

20

【0180】

いくつかの態様では、開示されるFXRアゴニストのうち1つまたは複数による処置は、胆汁酸プールの変化、例えば、Gタンパク質共役胆汁酸受容体TGR5の強力なリガンドであるデオキシコール酸のレベルの劇的な増加(例えば、FXRアゴニストによる処置がない場合に比べて少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、または少なくとも100%の増加)を生じさせることができる。Fex処置が、褐色脂肪組織(BAT)中でTGR5の下流標的D102を誘導することが観察された。これにより、このさらなる経路は観察されたエネルギー消費の増加に関与した。さらに、白色脂肪組織の協調的「褐変」は、熱産生能力の増加に独立的に、但し相補的に寄与するものである。

30

【0181】

したがって、核内受容体FXRの腸管特異的活性化を通じて食欲の変化なしにエネルギー消費を操作するための新規治療経路が存在する。さらに、Fexなどの腸管限定的FXRアゴニストは、血清中循環が限定的であることでオフターゲット作用および毒性の危険性を減少させるという、改善された安全性プロファイルを提供することができる。Fex処置により実現される著しい代謝改善は、代謝疾患の調節における腸管標的化の新たな役割を示す。

【0182】

B. 炎症の処置または予防

腸管炎症状態を処置または予防するための方法の態様も本明細書において提供される。特定の開示される態様は、それを必要とする個体に1つまたは複数のFXRアゴニスト、例えば本明細書に開示される新規FXRアゴニストのうち1つまたは複数(例えば1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの該アゴニスト)の治療有効量を投与する段階を含みうる。

40

【0183】

したがって、いくつかの例では、開示される態様は、対象(ヒトなどの)における炎症、例えば腸管中の炎症を減少させ得る。いくつかの例では、そのような態様は、対象における炎症(腸管炎症などの)を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、またはさらには少なくとも50%(例えば5%~50%、5%~25%、10%~20%、または10%~30%)減少させ得

50

る。

【0184】

様々な態様では、炎症状態は壊死性腸炎(NEC)、胃炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、偽膜性大腸炎、胃腸炎、放射線性腸炎、化学療法性腸炎、胃食道逆流症(GERD)、消化性潰瘍、非潰瘍性消化不良(NUD)、セリック病、腸管セリック病、肥満外科手術後の胃腸合併症、胃の発がん、または胃切除術もしくは腸切除術後の胃の発がんでありうる。いくつかの態様では、炎症状態はNECであり、対象は新生児または未熟児である。いくつかの態様では、対象は経腸栄養児または人工栄養児である。

【0185】

いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストは、腸管炎症状態の処置または予防のために、1つまたは複数のさらなる化合物または治療薬と同時投与される。いくつかの態様では、1つまたは複数のFXRアゴニストは、経口コルチコステロイドおよび/または他の抗炎症治療薬もしくは免疫調節治療薬と同時投与される。いくつかの態様では、FXRアゴニストは、炎症状態を処置または予防するために、1つまたは複数の抗生物質(例えばメトロニダゾール、バンコマイシン、および/またはフィダキソマイシン)との組み合わせで対象に投与されうる。いくつかの態様では、FXRアゴニストは、対象における細菌過剰増殖(クロストリジウム・ディフィシル(*C. difficile*)過剰増殖などの)に関連する偽膜性大腸炎を処置または予防するために、抗生物質治療薬との組み合わせでまたは抗生物質治療薬の後に対象に投与されうる。いくつかの態様では、FXRアゴニストは、腸管区域内の細菌過剰増殖に関連する炎症を処置するために、メトロニダゾールまたは他の示される治療薬との組み合わせで対象に投与されうる。いくつかの態様では、FXRアゴニストは、対象(セリック病を有する対象など)の胃腸系中で炎症を誘発すると予測される食物または他の物質の経口摂取との組み合わせで対象に投与されうる。いくつかの例では、ニコチンアミドリボヌクレオシドおよび/またはニコチニアミドリボヌクレオシド類似体(FXRの標的であるp450などの多くの酵素反応の基質であるNAD⁺の産生を促進するようなものであり、例えば参考により本明細書に組み入れられるYang et al., J. Med. Chem. 50:6458-61, 2007を参照)を投与する段階も含む。

【0186】

C. 細胞増殖疾患の予防および/または処置

特定種類のがんなどの細胞増殖疾患を予防および/または処置するための方法の態様が本明細書に開示される。特定の開示される態様は、それを必要とする個体に1つまたは複数のFXRアゴニスト、例えば本明細書に開示される新規FXRアゴニストのうち1つまたは複数(例えば1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの該アゴニスト)の治療有効量を投与する段階を含みうる。

【0187】

いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物は、腺がん、すなわち、腺組織に由来するがん、または腫瘍細胞が認識可能な腺構造を形成するがんの予防または処置において使用可能である。腺がんは、優勢な細胞配列パターンに従って乳頭がん、肺胞がんなどに、または特定の細胞産物に従って粘液性腺がんに分類可能である。腺がんは、結腸、腎臓、乳房、子宮頸部、食道、胃、脾臓、前立腺、および肺を含むいくつかの組織中で生じる。

【0188】

特定の態様では、本明細書に開示される化合物は、腸管のがん、例えば、結腸がん、すなわち結腸(大腸の最長部分)の組織中に形成されるがん、または腸管の別の部分のがん、例えば空腸および/もしくは回腸のがんの予防または処置において使用可能である。結腸がんは「結腸直腸がん」とも呼ばれる。大部分の結腸がんは腺がん(内臓を覆いかつ腺様特性を有することができる細胞中で始まるがん)である。がんの進行はステージ、すなわち体内のがんの程度によって特徴づけられる。通常、ステージ分類は、腫瘍のサイズ、リンパ節ががんを含むか否か、および、がんが当初の部位から身体の他の部分に転移したか否かに基づく。結腸がんのステージとしてはステージI、ステージII、ステージIII、およ

10

20

30

40

50

びステージIVが挙げられる。本明細書におけるいくつかの態様では、結腸腺がんは任意のステージの腺がんである。他の態様では、結腸腺がんはステージIがん、ステージIIがん、またはステージIIIがんである。

【0189】

したがって、いくつかの例では、開示される態様は対象(ヒトなどの)における腫瘍量を減少させる。いくつかの例では、開示される態様は、対象における腫瘍量(結腸腫瘍量などの)を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、さらには少なくとも50%(例えば5%~50%、5%~25%、10%~20%、または10%~30%)減少させる。

【0190】

したがって、いくつかの例では、開示される態様は対象(ヒトなどの)における腫瘍サイズおよび/または腫瘍体積を減少させる。いくつかの例では、開示される態様は、対象における腫瘍サイズおよび/または腫瘍体積(結腸腫瘍などの)を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%(例えば5%~50%、5%~25%、10%~20%、または10%~30%)減少させる。

【0191】

したがって、いくつかの例では、開示される態様は対象(ヒトなどの)における腫瘍による悪液質の効果を減少させる。いくつかの例では、開示される態様は、対象における悪液質の効果(例えば結腸腫瘍による)を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、またはさらには少なくとも50%(例えば5%~50%、5%~25%、10%~20%、または10%~30%)減少させる。したがって、いくつかの例では、開示される態様は、腫瘍を有する対象(ヒトなど)の生存率を増加させる。いくつかの例で、開示される態様は、腫瘍(結腸がんなどの)を有する対象において該対象の生存率を、例えば開示される治療薬で処置されていない対象に比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、またはさらには少なくとも50%(例えば5%~50%、5%~25%、10%~20%、または10%~30%)増加させる。

【0192】

いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物は、細胞増殖疾患を予防または処置するために、1つまたは複数のさらなる抗がん治療薬(生物製剤[例えば抗体、例えばベバシズマブ、セツキシマブ、もしくはパニツムマブ]、化学療法薬、または放射線製剤、例えばFOLFOX、FOLFIRI、CapeOX、5-FU、ロイコボリン、レゴラフェニブ、イリノテカン、およびオキサリプラチンなどの)との組み合わせで投与されうる。いくつかの例では、ニコチニアミドリボヌクレオシドおよび/またはニコチニアミドリボヌクレオシド類似体(FXRの標的であるp450などの多くの酵素反応の基質であるNAD⁺の産生を促進するようなものであり、例えば参照により本明細書に組み入れられるYang et al., J. Med. Chem. 50:64 58-61, 2007を参照)を投与する段階も含む。

【0193】

D. 投与

主治医は、特定の投与様式および投与レジメンを、症例の特殊性(例えば対象、疾患、関係する病状、特定の処置、および処置が予防的であるか否か)を考慮して選択する。処置は、数日間~数ヶ月間、さらには数年間にわたる1日1回または1日複数回または1日1回未満(例えば週1回もしくは月1回など)の投与を包含しうる。例えば、本明細書に開示される1つまたは複数の化合物の治療有効量を、1日1回、1日2回、週1回、または例えば毎日もしくは処置過程中複数回投与することができる。特定の非限定的な例では、処置は1日1回の投与または1日2回の投与を包含する。

【0194】

いくつかの態様では、FXRアゴニストを経口投与する。いくつかの態様では、FXRアゴニストを、個体の腸管、例えば回腸にFXRアゴニストを送達する回腸pH感受性放出製剤とし

10

20

30

40

50

て投与する。いくつかの態様では、FXRアゴニストを腸溶コーティング製剤として投与する。いくつかの態様では、本明細書において提供されるFXRアゴニストの経口送達は、任意の数の機構による胃腸管への薬物の長期送達または持続送達を実現する当技術分野において周知の製剤を含みうる。これらの機構としては、小腸のpHに基づく剤形からのpH感受性放出、錠剤もしくはカプセル剤の緩徐な浸食、製剤の物理的特性に基づく胃内保持、腸管の粘膜内壁への剤形の生体付着、または剤形からの活性薬物の酵素による放出が挙げられるがそれに限定されない。所期の効果は、活性薬物分子が作用部位(例えば腸管)に送達される期間を、剤形の操作によって延長することである。したがって、腸溶コーティング製剤および腸溶コーティング制御放出製剤は、本開示の範囲内である。好適な腸溶コーティングとしてはセルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ならびにメタクリル酸およびメタクリル酸メチルエステルのアニオン性ポリマーが挙げられる。

10

【0195】

いくつかの態様では、FXRアゴニストを食物の経口摂取前に、例えば食物の経口摂取の少なくとも10分、少なくとも15分、少なくとも20分、または少なくとも30分前(例えば食物の経口摂取の10~60分前または10~30分前)に投与する。本明細書に記載の方法のいくつかの態様では、FXRアゴニストを食物の経口摂取の約60分未満前に投与する。上記の方法のいくつかの態様では、FXRアゴニストを食物の経口摂取の約30分未満前に投与する。本明細書に記載の方法のいくつかの態様では、FXRアゴニストを食物の経口摂取後に投与する。いくつかの態様では、該方法は、DPP-IV阻害剤、TGR5アゴニスト、ビグアナイド、インクレチン模倣体、またはGLP-1もしくはその類似体を投与する段階をさらに含む。いくつかの態様では、該方法は、腸管内で効果を示しうるステロイドまたは他の抗炎症化合物を投与する段階をさらに含む。いくつかの態様では、該方法は抗生物質治療薬を同時投与する段階をさらに含み、FXRアゴニストは、抗生物質性大腸炎に関連する炎症などの炎症を処置または予防する。

20

【0196】

投与される組成物は、拡散剤または湿潤剤のうち少なくとも一方を含みうる。いくつかの態様では、吸収阻害剤は粘膜付着剤(例えば粘膜付着性ポリマー)である。いくつかの態様では、粘膜付着剤はメチルセルロース、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびそれらの組み合わせより選択される。いくつかの態様では、投与される薬学的組成物は、腸内分泌ペプチド、および/または腸内分泌ペプチドの分泌もしくは活性を増加させる剤をさらに含む。

30

【0197】

本明細書に開示される1つまたは複数の化合物を含む薬学的組成物は、正確な投与量の個々の投与に好適な単位剤形として製剤化されうる。1つの非限定的な例では、単位剤形は、約1mg~約50g、例えば約10mg~約10g、約100mg~約10g、約100mg~約1g、約500mg~約5g、または約500mg~約1gの本明細書に開示される1つまたは複数の化合物を含有する。他の例では、本明細書に開示される1つまたは複数の化合物の治療有効量は約0.01mg/kg~約500mg/kg、例えば約0.5mg/kg~約500mg/kg、約5mg/kg~約250mg/kg、または約50mg/kg~約100mg/kgである。他の例では、本明細書に開示される1つまたは複数の化合物の治療有効量は約50mg/kg~約250mg/kg、例えば約100mg/kgである。

40

【実施例】

【0198】

VII. 実施例

実施例1

経口投与フェキサラミンの活性は腸管に限定される

フェキサラミン(Fex)投与のインビオ効果を調査したところ、非効率的な吸収が理由で、経口(PO)および腹腔内(IP)薬物送達が非常に異なる効果を生じさせたことが発見された(図1Dおよび図1E)。腸管全体にわたるFXR標的遺伝子SHPの強力な誘導が急性POおよびIPの両方のFex処置(100mg/kgで5日間)で見られたが、肝臓および腎臓中のSHPの誘導はIP処置

50

後にしか見られなかった(図1A)。この所見と一致して、PO Fex処置は腸管中でIBABP、OST、およびFGF15を含む複数のFXR標的遺伝子を誘導したが、肝臓または腎臓中のこれらの遺伝子の発現に影響を与えることができなかった(図1B、図1C、および図1F)。血清Fexレベルの定量化は、急性PO処置後の薬物レベルがIP処置に比べて一桁低かった(IPレベルの約10%)ことを明らかにした(図1Dおよび図1E)。注目すべきことに、PO投与後の血清FexレベルはFexのEC₅₀ 25nM未満であり、これは腎臓および肝臓中の標的遺伝子活性化の欠如と一致していた。

【0199】

実施例2

フェキサラミンは食事性肥満・体重増加を予防する

フェキサラミンによる腸管FXR活性化の生理学的效果を調査するために、マウスを5週間の慢性フェキサラミン(100mg/kg Fex)PO処置に供した。慢性処置固形飼料摂食マウスは、体重増加、基礎代謝活性、および耐糖能に関して媒体処置マウスと区別がつかなかった(図3A～図3D)。

【0200】

確立された肥満(食事性肥満、DIO)モデルにおけるフェキサラミンの生理学的效果を評価した。C57BL/6Jマウスに60%脂肪食を14週間摂食させた後、媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)で5週間PO処置した。驚くべきことに、慢性フェキサラミン経口投与はDIOマウスにおける体重増加を予防した(図2A)。フェキサラミンによる体重増加の予防は用量依存的に生じ(図4A)、腸管毒性の徴候はなかった(図4B)。最高用量で体重増加はほぼ完全に抑制された。Fex処置マウスの体重増加の減少は全体脂肪量(MRIにより解析)の減少に大きく起因し、皮下(鼠径部)ならびに内臓(生殖腺および腸間膜)の両方の脂肪貯蔵部位の湿重量が有意に減少した(図2Bおよび図2C)。Fex処置マウスは、体脂肪蓄積の減少と一致して、グルコース、インスリン、レブチン、コレステロール、およびレジスチンのレベルの減少を含む内分泌および代謝プロファイルの有意な改善を示した。フェキサラミン媒介性の体重増加抵抗性が、改善した内分泌および代謝プロファイルを伴うことを、レブチン、インシュリン、コレステロール、およびレジスチンを含む血清の代謝パラメーターは反映していた(図2Dおよび図4D)。

【0201】

肥満およびその代謝合併症は慢性低度炎症に関連しており、この炎症は炎症性サイトカインの高血清レベルに反映される。炎症性サイトカインTNF-α、IL-1^β、IL-1^β、IL-17、およびMCP-1の血清レベルはフェキサラミンによって有意に減少した(図2E)(例えば少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも80%、さらには少なくとも90%の減少)。このことは、フェキサラミンが誘導した体重増加抵抗性が全身炎症を減少させたことを示す。また、フェキサラミン処置DIOマウスにおいて、空腹時インスリンレベルの減少は耐糖能およびインスリン感受性の改善を示唆した。したがって、グルコース負荷試験(GTT)およびインスリン負荷試験(ITT)を行うことで、グルコース恒常性がフェキサラミン処置DIOマウスにおいて改善されたか否かを確定した。Fex処置は、DIOマウスにおける耐糖能およびインスリン感受性の用量依存的改善(グルコース負荷試験およびインスリン負荷試験により測定)を誘導した(図2Fおよび図2Gならびに図4C)。さらに、DIOマウスにおいてフェキサラミンがグルコース恒常性を用量依存的に改善したが、通常固形飼料摂食マウスにおいては様々な用量で効果が観察されなかった。注目すべきことに、Fexが誘導したこれらの遺伝子発現の変化および代謝恒常性の改善はFex処置FXRヌルマウスにおいて抑制され、これにより、観察された効果がFXRに依存することが確定した(図5A～図5I)。

【0202】

実施例3

フェキサラミンは褐色脂肪組織中のエネルギー消費を増加させる

差次の体重効果が媒体処置対照マウスとFex処置マウスとの間の食物摂取量の差に起因しなかったことから(図6A)、体重が同等のマウスの代謝率を比較した。Fex処置DIOマウスは、媒体処置対照よりも一貫して高い酸素消費量(VO₂)を示し、多くの二酸化炭素(VCO₂)

10

20

30

40

50

を発散したが(図6B～図6C)、同様の呼吸交換率を示した(図6M)。これは糖および脂肪の両方の代謝の増加を示唆している。歩行数に基づけば、Fex処置マウスは対照マウスよりも活動的であった(図6D)。これは、処置マウスにおけるエネルギー消費の増加を裏づける体重低下の帰結でありうる。

【0203】

Fex処置は、エネルギー消費の増加と一致して、深部体温を約1.5 ℃増加させた(図6E)。さらに、媒体処置DIOマウスの褐色脂肪組織(BAT)中の脂質小胞の顕著な蓄積は、Fex処置マウスにおいて有意に減少した(図6F)。遺伝子発現解析は、ERRα、PGC-1α、およびPGC-1β、ならびに、BAT中の熱産生、ミトコンドリア生合成、および脂肪酸酸化に関与するいくつかのそれらの標的遺伝子の誘導を確認した(図6G)。さらに、Fex処置は、BAT中の熱産生転写プログラムの主要なコアクチベーターであるPGC-1αを安定化することが既に示されたp38のリン酸化レベルを増加させた(図6Hおよび図6I)。鼠径部脂肪、生殖腺脂肪、および褐色脂肪の貯蔵部位中でFexが誘導した転写変化の比較は、BAT中でのみOXPHOS活性を選択的に増加させる協調的变化を明らかにした(図6J)。このことは、BATがエネルギー消費および熱産生の増加に対する主要な寄与体であることを示している。この結論と一致して、BAT中のRNA配列解析によるFex誘導転写変化のKEGG経路解析では酸化的リン酸化が有意に変化したと同定され(表1)、また、PKA活性の増加がFex処置マウスにおいて見られた(図6L)。

10

【0204】

(表1)

KEGG経路名

p値

20

酸化的リン酸化	8.12E-07
ケモカインシグナル伝達経路	2.21E-03
サイトカイン-サイトカイン受容体相互作用	4.40E-03
不飽和脂肪酸の生合成	7.04E-03
PPARシグナル伝達経路	7.53E-03

【0205】

さらに、Fex処置DIOマウスにおいて血清乳酸レベルが有意に減少した(図6N)。これは、全身エネルギー代謝がより酸化的な状態に移行していることを示唆している。したがって、脂質の有意な減少、PKA活性およびp38リン酸化の増加、ならびに深部体温の上昇は、Fex処置DIOマウスにおけるBAT中の熱産生の協調的活性化を示す。

30

【0206】

実施例4

フェキサラミンはFGF15を誘導し、胆汁酸組成を改変する

腸管組織のRNA-Seqを使用して、Fexがそれを通じてエネルギー消費および代謝率の全身変化に寄与しうる機構を調査した。マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFDと共に毎日5週間の媒体またはフェキサラミン(100mg/kg)の経口注射に供した。KEGG経路解析は、回腸中および結腸中の両方でのPPARおよびアディポサイトカインシグナル伝達を含む複数の細胞代謝経路の誘導を明らかにした(表2および表3)。

40

【0207】

(表2) KEGG経路(回腸)

KEGG経路名

p値

PPARシグナル伝達経路	1.86E-05
アディポサイトカインシグナル伝達経路	2.91E-03
レチノール代謝	3.03E-03
薬物代謝	4.01E-03
アラキドン酸代謝	5.33E-03

【0208】

(表3) KEGG経路(結腸)

KEGG 経路名	p値
PPARシグナル伝達経路	3.52E-11
アディポサイトカインシグナル伝達経路	8.90E-03
レチノール代謝	7.06E-02

【 0 2 0 9 】

Fex誘導発現変化と既に同定された腸管FXR結合部位との重複により、潜在的な直接FXR標的遺伝子としての遺伝子のサブセットが同定された(図7A)。このサブセット内で、FGF15(ヒトにおけるFGF19に対応)がFexによって劇的に上方制御されることがわかった。Lplなどの確立されたFXR標的遺伝子以外にも、FXRによる制御を示すPer1を含む他の遺伝子も同定された(図7A)。

10

【 0 2 1 0 】

腸管内分泌ホルモンとしては、FGF15誘導がBAT中で熱産生プログラムを活性化し、かつ、BA合成の律速酵素である肝CYP7A1の抑制を通じてBA合成を陰性制御することから、FGF15誘導が関心の対象となる。循環FGF15の増加は、回腸中のmRNA発現の増加を伴った(図7Bおよび図7C)(例えば少なくとも100%、少なくとも125%、または少なくとも150%の増加)。血清FGF15の増加と一致して、慢性Fex処置後に肝CYP7A1発現がmRNAレベルおよびタンパク質レベルの両方で有意に抑制され、一方、CYP8B1およびCYP27A1(FGF15によって制御されない酵素)の発現は影響を受けなかった(図7Dおよび図8)。さらに、確立された肝FXR標的遺伝子SHPおよびBSEPの発現は変化しなかった。このことはさらに、慢性Fex処置後に肝FXR活性化が存在しないことを示しており(図7D)、また、FGF15などの他の経路が肝遺伝子発現の変化を媒介することを示している。

20

【 0 2 1 1 】

腸管FXRの遺伝子活性化が胆汁酸組成を変化することが既に示されている。食事ストレス、微生物ストレス、または肝ストレスがプールを変化することがあり、かつタウリン抱合ケノデオキシコール酸(T-CDCA)およびタウリン抱合コール酸(T-CA)などの毒性および胆汁うっ滞性BAの産生を増加させることから、このことは重要である。肝FXR活性化が明らかに存在しないにもかかわらず、Fex処置はBAプールの組成の著しい変化を生じさせた。Fex処置は、胆汁酸プールのサイズを減少させたこと以外では、循環胆汁酸の相対割合を変化させ、とりわけ、タウロコール酸の割合を減少させ、二次胆汁酸であるリトコール酸の割合を増加させた(図7Eおよび図7F、表4)。肝臓中の胆汁酸合成に循環FGF15の増加が与えた効果を含む、これらの変化は、腸管FXR活性化の増加と一致している。実際、血清タウロコール酸の減少が、腸管中で構成的活性化FXR導入遺伝子を発現するFGF15のヒト類似体FGF19の注射後のマウスにおいて既に観察された(Wu et al. PLoS one 6, e17868, 2011)。さらに、コール酸からケノデオキシコール酸、およびリトコール酸を含むその誘導体への胆汁酸組成の変化がFGF19処置時に観察された。これは、肝CYP7A1の減少およびCYP7B1発現の増加と一致している。

30

【 0 2 1 2 】

(表4) フェキサラミンは血清胆汁酸組成を変化する

胆汁酸組成(%)

媒体	フェキサラミン	
CA	4.08	7.51
TCA	34.96	12.23
CDCA	1.86	2.51
TCDCA	3.52	1.13
LCA	7.67	28.13
GLCA	N.D.	0.51
DCA	6.03	7.67
TDCA	1.42	1.02
HDCA	1.20	0.36
T-HDCA	0.99	N.D
UDCA	0.01	0.05
T-UDCA	2.85	3.07
α MCA	0.33	N.D
β MCA	0.55	N.D
T- β MCA	31.78	29.16
ω MCA	2.74	6.65

マウスにHFDを14週間摂食させた後、HFD摂食を維持しつつ媒体またはフェキサラミン(経口100mg/kg/日を5週間)で処置した。血清胆汁酸組成は質量分析により確定した。N.D:未確定。

【0213】

FXR活性化が粘膜防御遺伝子発現および腸管バリア機能を増強することが報告された(Inagaki et al., Proc Natl Acad Sci U S A 103:3920-3925, 2006; Gadaleta., et al. Gut 60:463-472, 2011)。これらの報告と一致して、マウスは、慢性Fex処置後に、血清中のFITC-デキストラン漏出によって測定される腸管透過性の減少、ならびに粘膜防御遺伝子オクルディンおよびMuc2の発現の増加を示した(図7Gおよび図7H)。

【0214】

FexはGタンパク質共役胆汁酸受容体TGR5を活性化しないが(図9)、BAの顕著な変化は、観察される生理学的効果にこの経路が寄与しうることを示した。注目すべきことに、GTTおよびインスリン分泌により測定されたように、腸管限定TGR5アゴニストL7550379によるHFD摂食マウスの処置が代謝変化を誘導することができなかった一方で、全身TGR5アゴニストR05527239による処置はグルコース恒常性を改善した(図10A～図10F)。これらの結果は、腸管外でのTGR5活性化がFex処置の有益な効果に寄与しうることを示した(図10B、図10C)。

0D、図10E、および図10F)。

【0215】

この可能性に焦点を当てるために、HFD摂食TGR5ヌルマウスをFex(100mg/kg/日POで5週間)で慢性処置した。野生型マウスに見られるように、Fex処置は、FGF15を含むTGR5ヌルマウスの回腸中の複数のFXR標的遺伝子を誘導することで、血清BAレベルを低下させた(図11A、11B)。このTGR5ヌルバックグラウンドにおいて、Fex処置は空腹時グルコースレベルおよび耐糖能の中程度の改善を誘導した(図11C、11D)。さらに、BAT中の熱産生遺伝子の誘導と相関する、深部体温および代謝率の多少鈍い増加が観察された(図11E～図11H)。この観察は、これらの効果がTGR5活性化に必須ではないことを示している。野生型マウスとは対照的に、Fex処置TGR5ヌルマウスにおいて体重増加またはインスリン感受性の有意な変化は観察されず、肝臓および筋肉中で遺伝子発現パターンの変化が見られた(図11I～図11N)。これはTGR5経路の関与を示している。特に、主要な肝脂質生成遺伝子および肝トリグリセリド含有量がFex処置の影響を受けなかったことから(図11L、11M)、肝臓中のFexの抗脂質生成効果はTGR5活性化を必要とするようである。

10

【0216】

実施例5

フェキサラミンは白色脂肪組織の褐変を誘導する

肥満中に、脂肪組織は、過形成性および/または肥大性増殖により膨張し、慢性炎症を起こし、また、最終的に全身代謝調節異常の原因となる炎症性サイトカインを生成する。慢性Fex処置後、生殖腺および腸間膜を含む内臓貯蔵部位中の脂肪細胞の断面積が有意に減少した(図12A)。食事性炎症に関するシグナル伝達経路の調査によって、Fex処置DIOマウスにおけるIKK-αおよびTANK結合キナーゼ1(TBK1)のレベルの減少を同定した(図12B、13)。最近、これらの非古典的IL-6キナーゼが、食事性肥満時の脂肪組織炎症の結果としてのエネルギー消費において重要な役割を果たすことが示された(Reilly et al., Nat Med 19:313-321, 2013)。さらに、高脂肪食(HFD)により活性化される主要な脂質生成経路であるラパマイシン複合体1(mTORC1)経路の哺乳動物標的の活性化が、S6Kリン酸化の減少により証明された通り、Fex処置生殖腺WAT中で減少した(図12B)。体脂肪蓄積の減少と一致して、炎症性サイトカインTNF-α、MCP-1、およびIL-1、ならびにマクロファージマーカーF4/80の発現が、Fex処置マウスの内臓脂肪および褐色脂肪貯蔵部位中で減少した(図12Cおよび図14)。

20

【0217】

主にホルモン感受性リパーゼ(HSL)の作用によってトリグリセリド貯蔵部から循環中に放出される遊離脂肪酸(FFA)のミトコンドリア酸化により、褐色脂肪が誘発する適応熱産生が促進される。肥満時にWAT中でアドレナリン作動性経路が脱感作されることから、予想通り、対照マウスの内臓脂肪および皮下脂肪貯蔵部位中で低いHSLリン酸化レベルが見られた(Carmen & Victor, Cell Signal 18:401-408, 2006; Song et al. Nature 468:933-9, 2010)。対照的に、慢性Fex処置後に、HSLリン酸化および血清遊離脂肪酸レベルの顕著な増加(図12Dおよび図12G)が、血清カテコールアミンレベルおよび3アドレナリン受容体発現の増加(図12C、図12E、および図12F)を伴って観察された。アドレナリン受容体活性化が鼠径部脂肪組織中で「褐色脂肪様」細胞を誘導することが示され、かつ、これらの細胞が食事性肥満への抵抗性およびグルコース代謝の改善に関連していたことから(Tsukiyama-Kohara et al., Nat Med 7:1128-1132, 2001; Fisher et al., Genes Dev 26:271-281, 2012; Hansen et al., Proc Natl Acad Sci U S A 101:4112-4117, 2004; Wang et al., Mol Cell Biol 28:2187-2200, 2008)、UCP-1発現を鼠径部脂肪組織中で調査した。免疫組織化学的検査は、Fex処置動物中のUCP1発現多胞性脂肪細胞の存在量の実質的な増加を明らかにした(図12H)。さらに、Fex処置は、鼠径部脂肪組織の間質血管画分中で「褐色脂肪様」シグネチャー遺伝子の発現を増加させ、かつ呼吸容量を増加させた(図12Iおよび図12J)。これらの結果は、フェキサラミンが、全身FXRリガンドとは異なって、脂肪分解を促進するためにアドレナリン作動性シグナル伝達を増加させ、BAT中の酸化および白色脂肪組織中の細胞の「褐変」のために脂肪酸を動員するという、独特の協調的代

30

40

50

謝応答を誘導することを示す。

【0218】

実施例6

フェキサラミンはインスリン感受性および耐糖能を改善する

慢性Fex処置がそれを通じてグルコース恒常性を改善した機構を調査するために、高インスリン正常血糖クランプ試験を行った。体重が同等のコホート(当初は比較的(2~3グラム)重かったマウスをFexで処置することで作成(図15A~図15C、図15I、および図15K))の間で、基礎肝グルコース産生量(HGP)、グルコース処理速度(GDR)、インスリン刺激GDR(IG-GDR)、遊離脂肪酸(FFA)抑制、および空腹時インスリンレベルの差は観察されなかった。しかし、Fex処置マウスは、HGPのインスリン媒介性抑制が対照DIOマウスに比べて有意に増加したことを示した(図15D)。したがって、Fex処置マウスにおける体重増加の減弱はグルコースクリアランスの改善に起因するが、Fex処置後のこの肝グルコース抑制の改善は肝インスリン感受性の増加を示すものである。10

【0219】

肝インスリン抵抗性は肥満性脂肪肝に関連している(Cohen et al., *Science* 332:1519-1523, 2011)。Fex処置DIOマウスの肝組織の組織学的検査は、対照に比べて脂肪滴が減少したことを明らかにした(図15E)。これは脂肪肝の寛解を示すものである。この組織学的検査と一致して、慢性Fex処置後に肝トリグリセリドの有意な減少(例えば少なくとも10%または少なくとも20%の減少)ならびに糖新生遺伝子および脂質生成遺伝子の肝発現の減少(例えば少なくとも20%、または少なくとも30%、または少なくとも50%の減少)が見られた(図15Fおよび図15G)。さらに、Fex処置マウスにおいて血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベルの減少が測定された(図15H)。これはHFD誘導肝損傷の減少を示すものである。したがって、DIOマウスにおいて、Fexは肝インスリン感作、脂肪肝の減少、代謝マーカーの改善、ALTの減少、およびBAT活性の増加を促進する。20

【0220】

実施例7

EC₅₀を確定するためのFXR活性スクリーニング

細胞培養および遺伝子導入

CV-1細胞をDMEM+10%チャコール処理FCS中で増殖させた。遺伝子導入の前日に細胞を384ウェルプレート中に播種して、遺伝子導入時の培養密度を50~80%とした。pCMX-hFXRf1 0.32マイクログラム、pCMX-hRXRf1 0.32マイクログラム、pCMX-Gal 0.1マイクログラム、pGLFXREレポーター 0.08マイクログラム、およびpCMX空ベクター0.02マイクログラムを含有するDNA合計0.8グラムをウェル毎にFuGene遺伝子導入試薬を製造者の説明書(Roche)に従って使用して遺伝子導入した。細胞にタンパク質を48時間発現させた後、化合物を加えた。30

【0221】

プラスミド

ヒトFXR完全長およびRXR完全長をRonald Evans' laboratoryから得て、hFXR cDNAおよびhRXR cDNAのPCR増幅を行った。増幅cDNAをベクター-pCMX中にクローニングしてプラスミドpCMX-hFXRf1およびpCMX-hRXRf1を生じさせた。引き続く融合を配列決定により確認した。pCMXMH2004ルシフェラーゼレポーターは、最小真核生物プロモーター下でGAL4 DNA応答配列の複数のコピーを含む(Hollenberg and Evans, 1988)。pCMX-GalをEvans laboratory, Salk Instituteにおいて作成した。40

【0222】

化合物

すべての化合物をDMSOに溶解し、細胞への添加時点で1:1000希釈した。化合物を0.001~100 μMの範囲の濃度で、四つ組で試験した。細胞を化合物で24時間処理した後、ルシフェラーゼアッセイを行った。各化合物を少なくとも2回の別々の実験で試験した。

【0223】

ルシフェラーゼアッセイ

10

20

30

40

50

試験化合物を含む培地を吸引し、PBSで洗浄した。次に1mM Mg²⁺およびCa²⁺を含むPBS 50 μLを各ウェルに加えた。ルシフェラーゼアッセイを、LucLiteキットを製造者の説明書(Packard Instruments)に従って使用して行った。発光をPerkin Elmer Envisionリーダー上でカウントすることで定量化した。3-ガラクトシダーゼ活性を測定するために、各遺伝子導入溶解液からの上清25 μLを新たな384マイクロプレートに移した。-ガラクトシダーゼアッセイを該マイクロウェルプレート中でPromegaのキットを使用して行い、Perkin Elmer Envisionリーダーで読み取った。-ガラクトシダーゼデータを使用してルシフェラーゼデータを正規化した(遺伝子導入効率、細胞増殖など)。

【0224】

統計手法

10

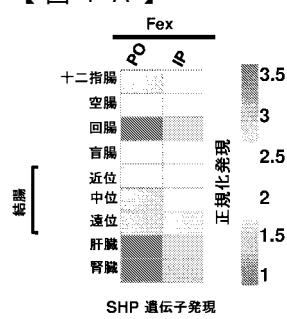
化合物の活性を、未処理試料に対する誘導倍率として計算する。各化合物について、有効性(最大活性)をFXRアゴニストであるフェキサラミンに対する相対活性として示す。EC₅₀は、観察される最大活性の50%を示す濃度である。EC₅₀値はGraphPad PRISM(カリフォルニア州サンジエゴ、GraphPad Software)を使用して非線形回帰によって計算した。

【0225】

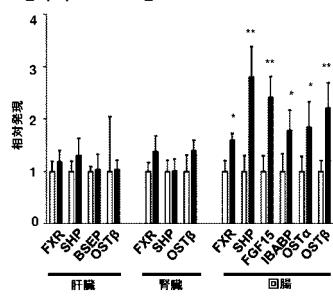
本開示の原理が適用可能な多くのありうる態様に鑑み、例示される態様が、単に本開示の例でしかなく、本発明の範囲を限定するものと見なされるべきではないということを認識すべきである。むしろ、本発明の範囲は以下の特許請求の範囲によって規定される。したがって本発明者らは、これら請求項の範囲および真意内にあるすべてを、本発明者らの発明として特許請求する。

20

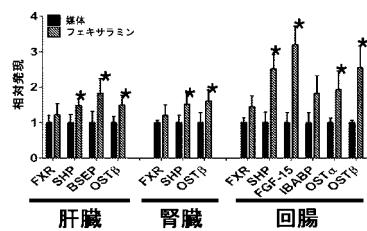
【図1A】



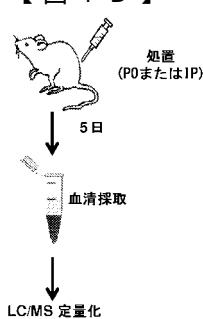
【図1B】



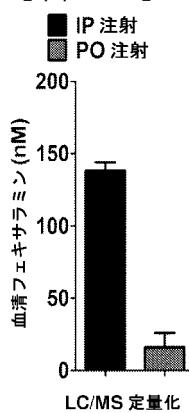
【図1C】



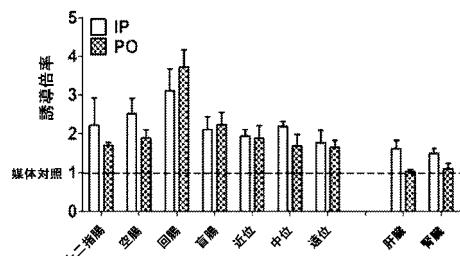
【図1D】



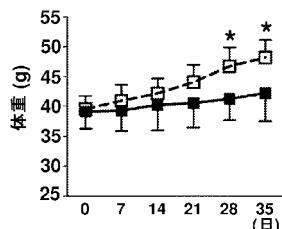
【図1E】



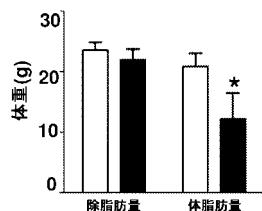
【図 1 F】



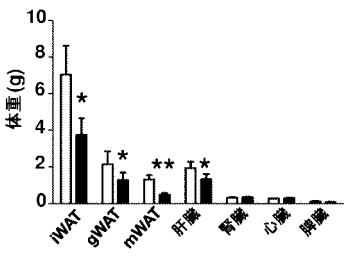
【図 2 A】



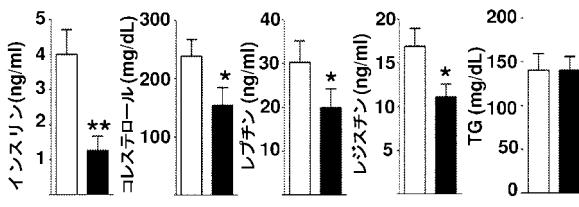
【図 2 B】



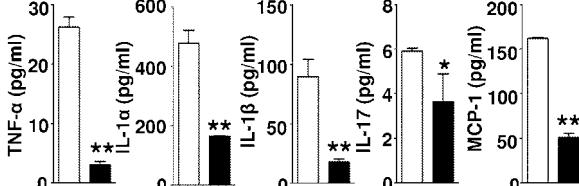
【図 2 C】



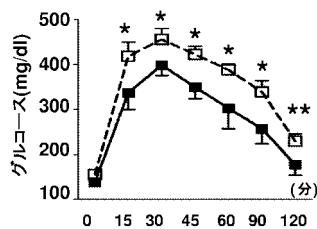
【図 2 D】



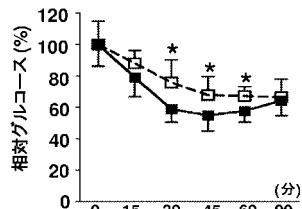
【図 2 E】



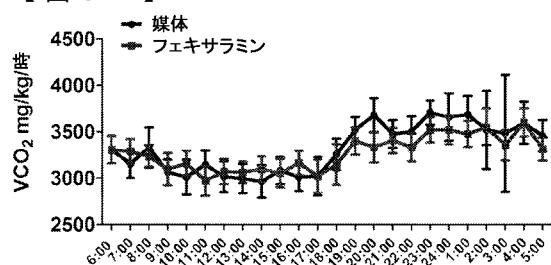
【図 2 F】



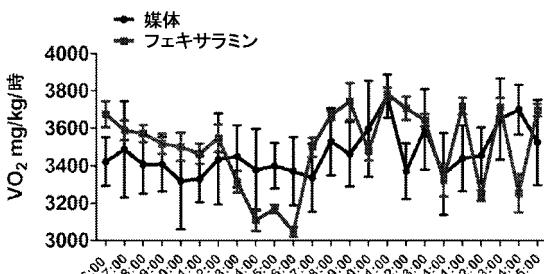
【図 2 G】



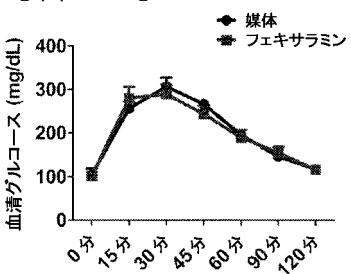
【図 3 A】



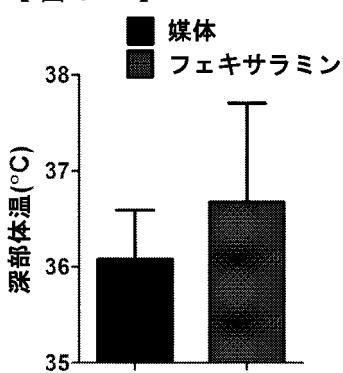
【図 3 B】



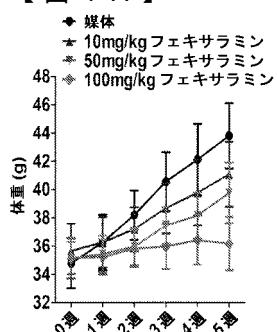
【図 3 C】



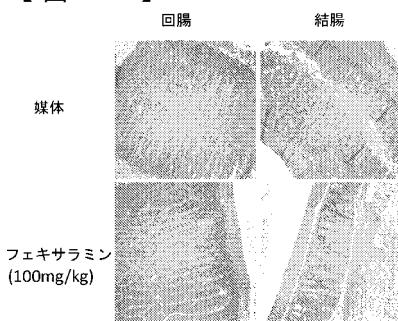
【図 3 D】



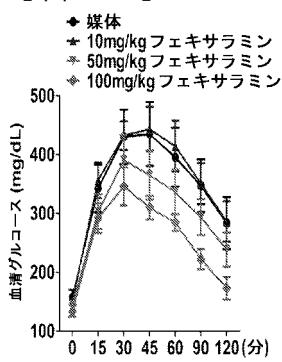
【図 4 A】



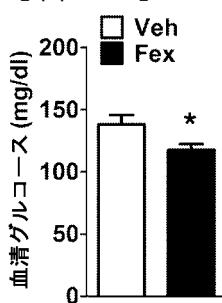
【図 4 B】



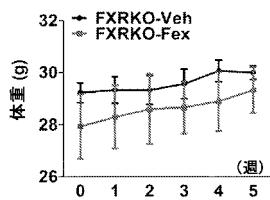
【図 4 C】



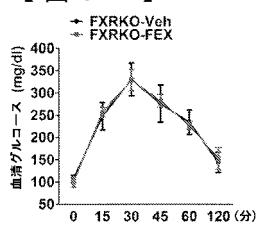
【図 4 D】



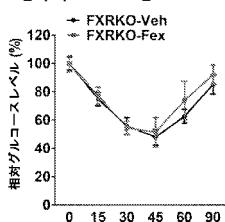
【図 5 A】



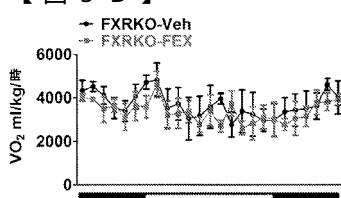
【図 5 B】



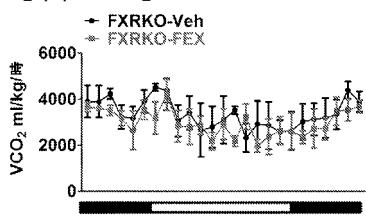
【図 5 C】



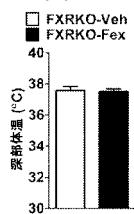
【図 5 D】



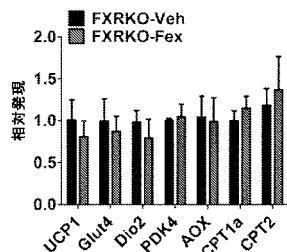
【図 5 E】



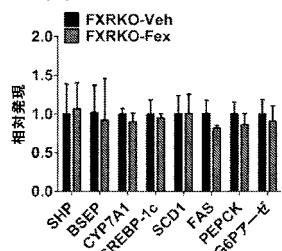
【図 5 F】



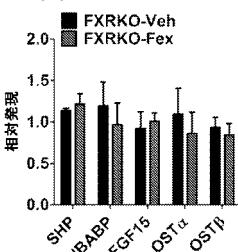
【図 5 G】



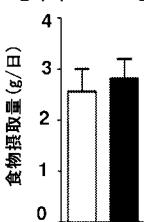
【図 5 H】



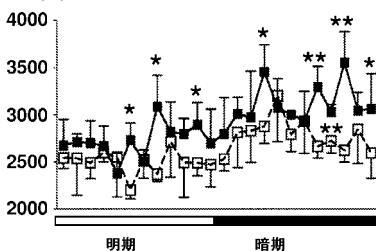
【図 5 I】



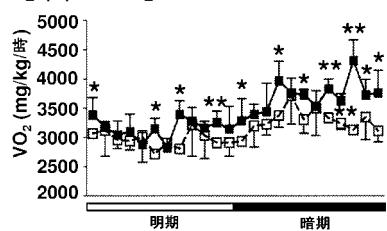
【図 6 A】



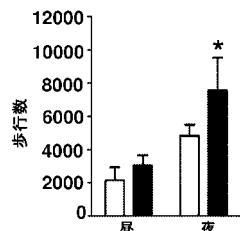
【図 6 B】



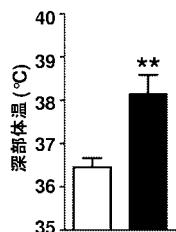
【図 6 C】



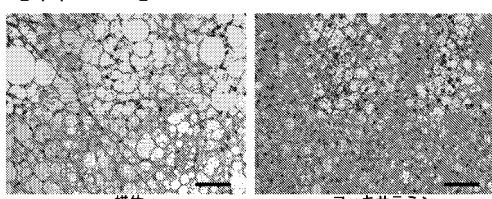
【図 6 D】



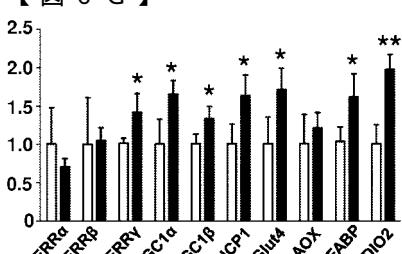
【図 6 E】



【図 6 F】



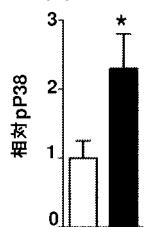
【図 6 G】



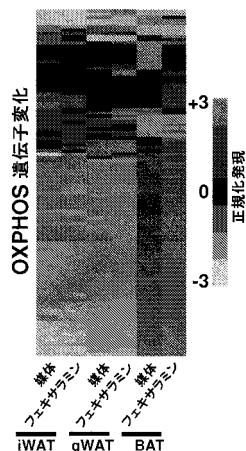
【図 6 H】



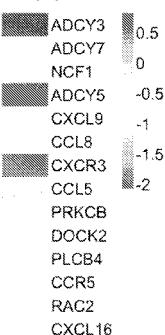
【図 6 I】



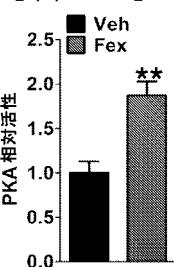
【図 6 J】



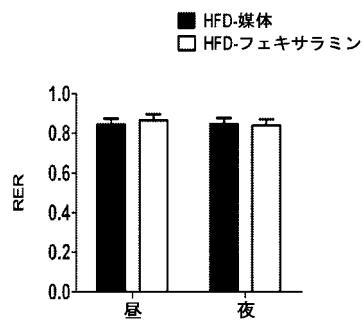
【図 6 K】



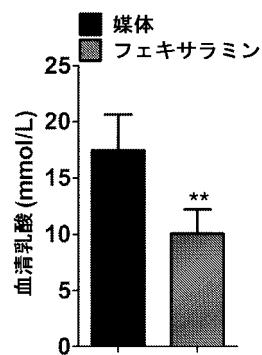
【図 6 L】



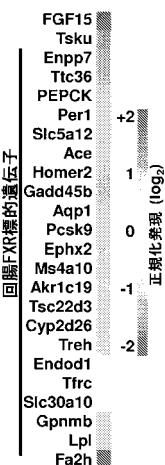
【図 6 M】



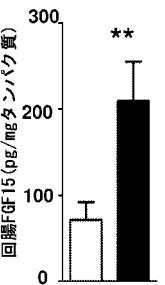
【図 6 N】



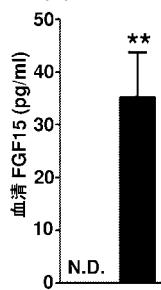
【図 7 A】



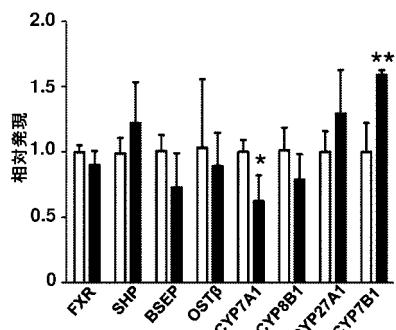
【図 7 B】



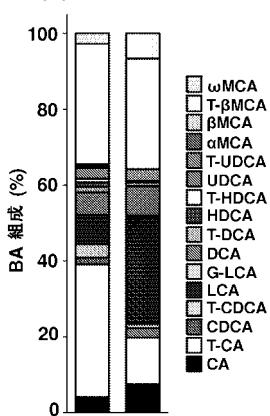
【図 7 C】



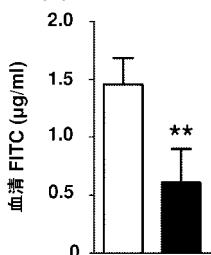
【図 7 D】



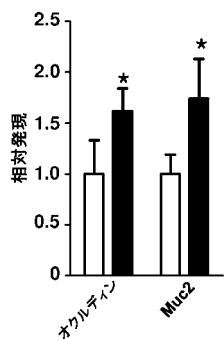
【図 7 F】



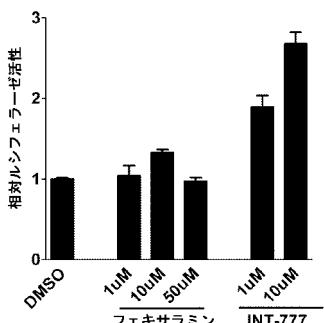
【図 7 G】



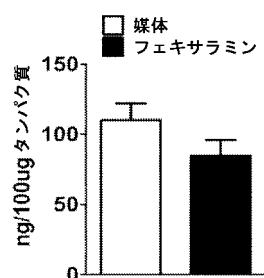
【図 7 H】



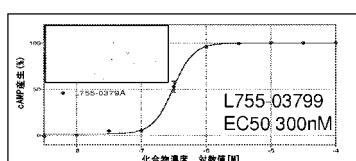
【図 9】



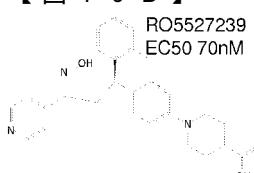
【図 8】



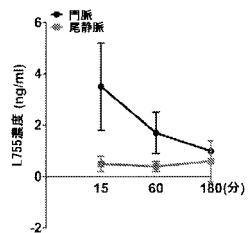
【図 10 A】



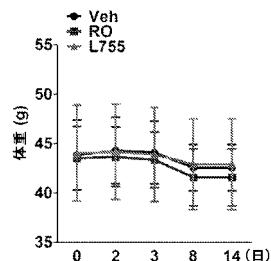
【図 10 B】



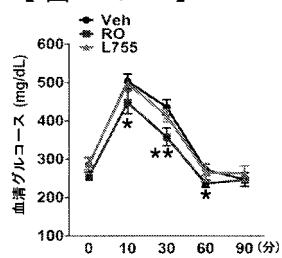
【図 1 0 C】



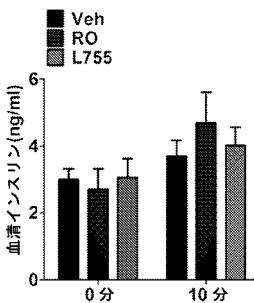
【図 1 0 D】



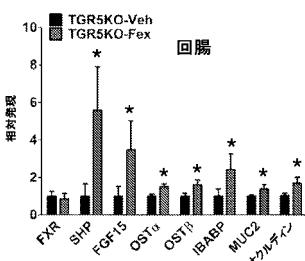
【図 1 0 E】



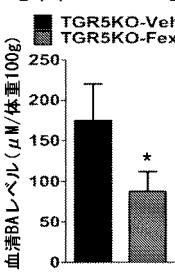
【図 1 0 F】



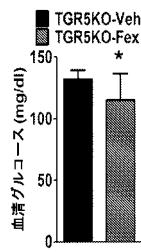
【図 1 1 A】



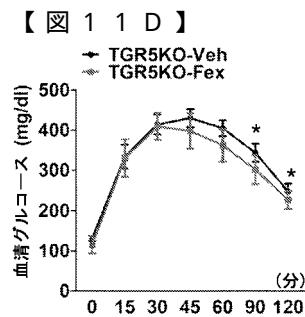
【図 1 1 B】



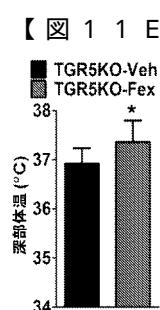
【図 1 1 C】



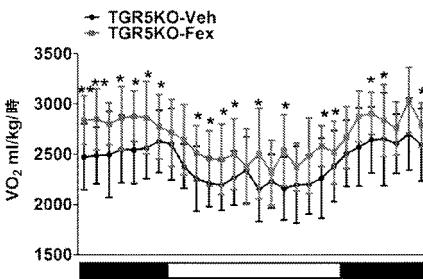
【図 1 1 D】



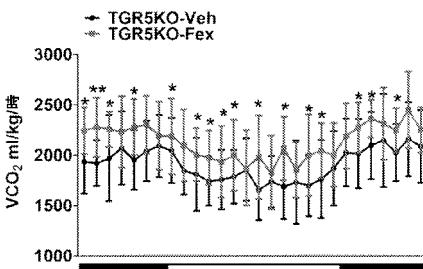
【図 1 1 E】



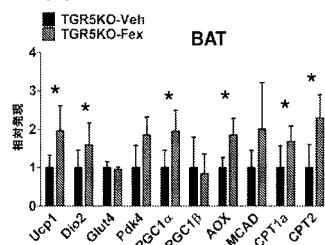
【図 1 1 F】



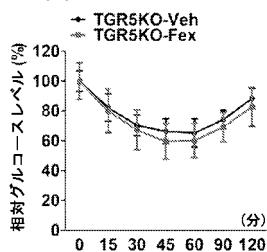
【図 1 1 G】



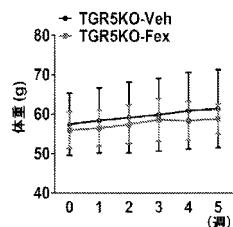
【図 1 1 H】



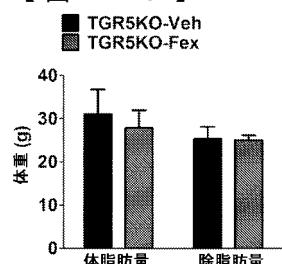
【図 1 1 K】



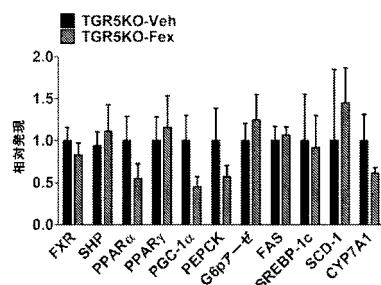
【図 1 1 I】



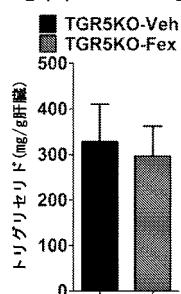
【図 1 1 J】



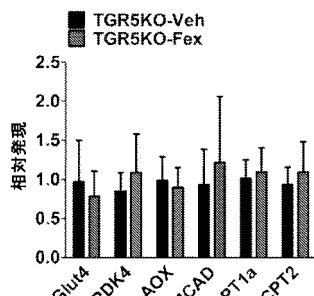
【図 1 1 L】



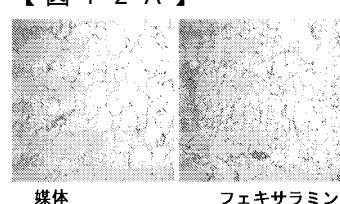
【図 1 1 M】



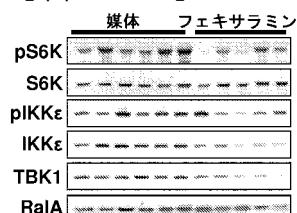
【図 1 1 N】



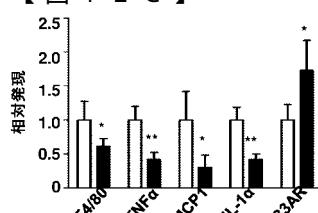
【図 1 2 A】



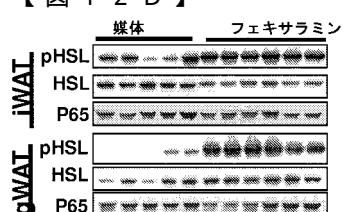
【図 1 2 B】



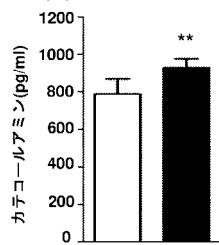
【図 1 2 C】



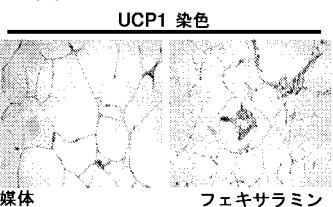
【図 1 2 D】



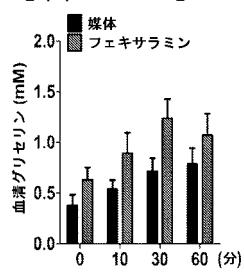
【図 1 2 E】



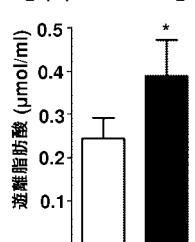
【図 1 2 H】



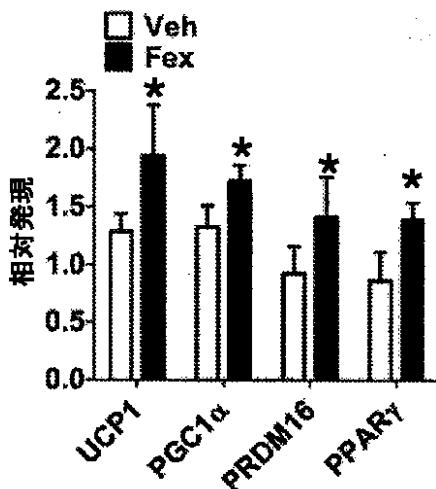
【図 1 2 F】



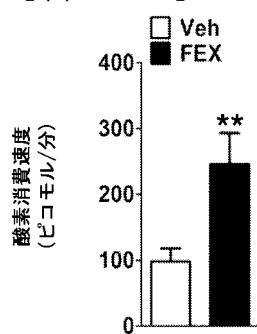
【図 1 2 G】



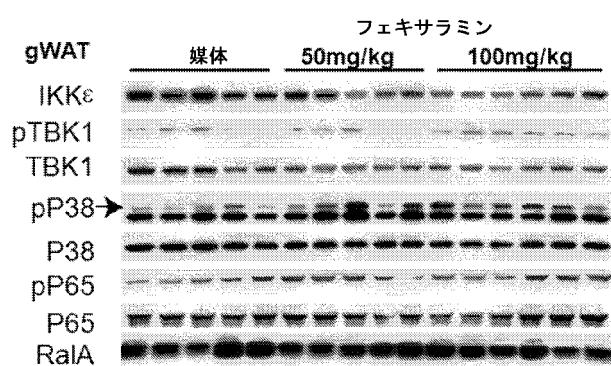
【図 1 2 I】



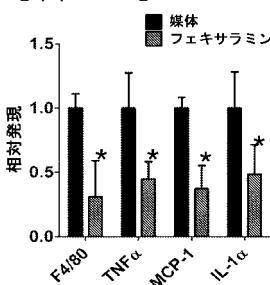
【図 1 2 J】



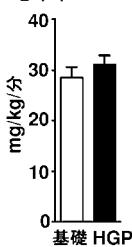
【図 1 3】



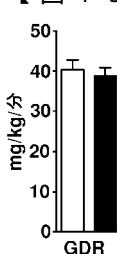
【図 1 4】



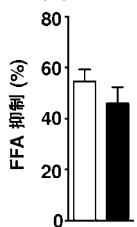
【図 1 5 A】



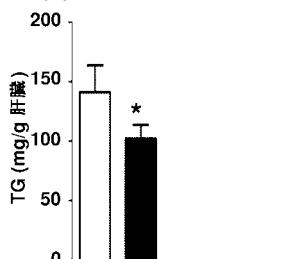
【図 1 5 B】



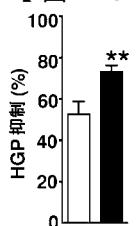
【図 1 5 C】



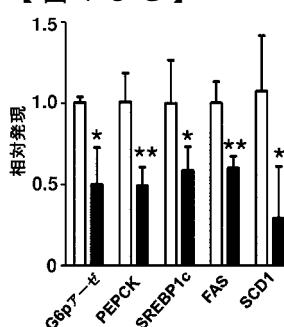
【図 1 5 F】



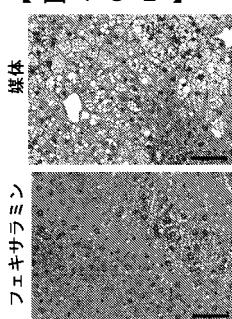
【図 1 5 D】



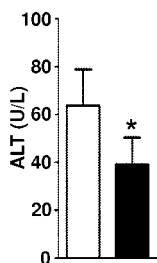
【図 1 5 G】



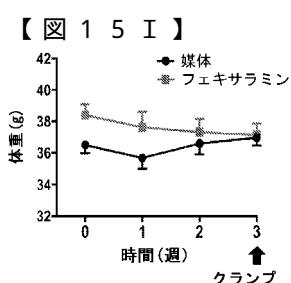
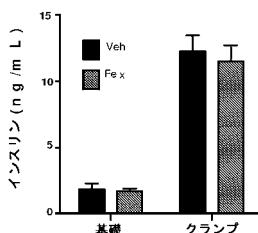
【図 1 5 E】



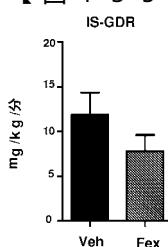
【図 1 5 H】



【図 1 5 K】



【図 1 5 J】



【配列表】

2017510572000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/020582										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER [See Supplemental Sheet]												
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)												
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched												
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Google Patents. Search terms: Salk Institute for Biological Studies; FXR; farnesoid; Evans, R; Downes, M; Baiga, T; Keana, J Registry and Cplus. Sub-structure search based on the formula of claim 1.												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Category*</th> <th style="width: 75%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 10%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Documents are listed in the continuation of Box C</td> <td></td> </tr> </tbody></table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		Documents are listed in the continuation of Box C					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
	Documents are listed in the continuation of Box C											
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex										
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; vertical-align: top;"> "** document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance </td> <td style="width: 30%; vertical-align: top;"> "** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "** earlier application or patent but published on or after the international filing date </td> <td style="vertical-align: top;"> "** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "** document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) </td> <td style="vertical-align: top;"> "** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "** document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means </td> <td style="vertical-align: top;"> "** document member of the same patent family </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "** document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td></td> </tr> </table>			"** document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"** earlier application or patent but published on or after the international filing date	"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"** document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"** document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"** document member of the same patent family	"** document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"** document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"** earlier application or patent but published on or after the international filing date	"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"** document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"** document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"** document member of the same patent family											
"** document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 1 June 2015	Date of mailing of the international search report 01 June 2015											
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	Authorised officer Maree Staples AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262223634											

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2015/020582
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/070796 A1 (EXELIXIS, INC.) 21 June 2007 Paragraphs [0014], [0015], [0042], pages 121-141 and 171-173, Examples.	1-13 (in full) and claims 46-78 (in part)
X	WO 2003/099821 A1 (X-CEPTOR THERAPEUTICS, INC.) 04 December 2003 Page 4, lines 14-23; page 12, lines 13-25; page 27, lines 2-12; pages 177, Example 64; and Examples.	1-13 (in full) and claims 46-78 (in part)
X	WO 2010/036362 A1 (WYETH) 01 April 2010 Paragraphs [0020], [0022], [0081]-[00103], [00126] and [00130] and page 63.	1-13 (in full) and claims 46-78 (in part)
X	LUNDQUIST et al., 'Improvement of Physicochemical Properties of the Tetrahydrazepineindole Series of Farnesoid X Receptor (FXR) Agonists: Beneficial Modulation of Lipids in Primates', Journal of Medicinal Chemistry, 2010, Vol. 53, No. 4, pages 1774-1787 Pages 1775-1780.	1-13 (in full) and claims 46-78 (in part)
X	US 2009/0163474 A1 (ZHANG ET AL) 25 June 2009 Paragraphs [0002], [0007], [0056] and [0121-0171] and Examples 1-13.	1-13 (in full) and claims 46-78 (in part)
X	WO 2013/020108 A2 (LUMENA PHARMACEUTICALS, INC.) 07 February 2013 Paragraphs [0003] and [0026].	1-13 (in full) and claims 46-78 (in part)
X	HAMBRUCH et al., 'Synthetic Farnesoid X Receptor Agonists Induce High-Density Lipoprotein-Mediated Transhepatic Cholesterol Efflux in Mice and Monkeys and Prevent Atherosclerosis in Cholesteryl Ester Transfer Protein Transgenic Low-Density Lipoprotein Receptor (-/-) Mice', Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2012, Vol. 343, No. 3, pages 556-567 Abstract and page 559, Figure 1 and Table 1.	1-13 (in full) and claims 46-78 (in part)
X	WO 2011/150286 A2 (SATIOGEN PHARMACEUTICALS, INC.) 01 December 2011 Paragraphs [0005] and [0012].	1-13 (in full) and claims 46-78 (in part)
X	US 2008/0300235 A1 (HARNISH ET AL) 04 December 2008 Paragraphs [0002], [0070-0121], claim 3 and page 15.	1-13 (in full) and claims 46-50 (in part)
X	SCHUSTER et al., 'Pharmacophore-based discovery of FXR agonists. Part I: Model development and experimental validation', Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, Vol 19, No. 23, pages 7168-7180 Abstract and page 7172.	1-13 (in full)
X	US 2009/0215748 A1 (HARNISH, D) 27 August 2009 Paragraphs [0011] and [0085-0135].	1-13 (in full) and claims 46-50 (in part)
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/020582

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box for Details

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-13 (in full) and claims 46-78 (in part)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2015/020582
Supplemental Box	
<p>Continuation of: Box III</p> <p>The International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to from a single general inventive concept. The International Searching Authority has found that there are six inventions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Claims 1-13 (full) and claims 46-78 (in part) are directed to a compound of formula I-III, compositions comprising the compound and methods of treatment involving administration of the compound. 2. Claims 14-29 (full) and claims 46-78 (in part) are directed to a compound of formula IV-VI, compositions comprising the compound and methods of treatment involving administration of the compound. 3. Claims 30-45 (full) and claims 46-78 (in part) are directed to a compound of formula VII-XI, compositions comprising the compound and methods of treatment involving administration of the compound. 4. Claims 79-82 (in part) and 83 (full) are directed to methods of treatment involving administration of compounds of formula XII and formula XIII. 5. Claims 79-82 (in part) and 84 (full) are directed to methods of treatment involving administration of compounds of formula XIV. 6. Claims 79-82 (in part) and 85 (full) are directed to methods of treatment involving administration of compounds of formula XV, XVI and XVII. <p>PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.</p> <p>When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.</p> <p>PCT rule 13.2 also governs the situation involving a single claim that defines alternatives (the so-called "Markush practice"). In this special situation, the requirement of a technical interrelationship and the same or corresponding special technical features as defined in Rule 13.2, is considered met when the alternatives are of a similar nature.</p> <p>When the Markush grouping is for alternatives of chemical compounds, they are regarded as being of a similar nature where the following criteria are fulfilled:</p> <p style="margin-left: 40px;">(A) all alternatives have a common property or activity, and</p> <p style="margin-left: 40px;">(B)(1) a common structure is present, that is, a significant structural element is shared by all of the alternatives,</p> <p>or</p> <p style="margin-left: 40px;">(B)(2) in cases where the common structure cannot be the unifying criteria, all alternatives belong to a recognized class of chemical compounds in the art to which the invention pertains.</p> <p>In the above groups of claims, the identified chemical formulae are taught as having a common property or activity (i.e. that they are FXR agonists) and therefore may have the potential to make a contribution over the prior art, however, each formula is not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a priori</i>.</p> <p>Consequently, the International Search Report and the Written Opinion of the International Searching Authority was restricted to the invention defined in claims 1-13 (full) and claims 46-78 (in part).</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2015/020582
Supplemental Box – IPC Marks	
<i>C07D 487/04 (2006.01)</i> <i>A61K 31/551 (2006.01)</i> <i>A61P 3/00 (2006.01)</i> <i>A61P 35/00 (2006.01)</i> <i>C07D 235/18 (2006.01)</i> <i>C07D 209/04 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4184 (2006.01)</i> <i>A61K 31/404 (2006.01)</i> <i>C07D 403/06 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4453 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4196 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4164 (2006.01)</i> <i>A61K 31/41 (2006.01)</i> <i>A61K 31/42 (2006.01)</i> <i>C07D 413/14 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4192 (2006.01)</i> <i>C07D 257/04 (2006.01)</i> <i>C07D 249/08 (2006.01)</i> <i>C07D 233/64 (2006.01)</i> <i>C07D 261/08 (2006.01)</i> <i>C07D 413/12 (2006.01)</i> <i>C07D 413/04 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4439 (2006.01)</i> <i>C07D 249/06 (2006.01)</i> <i>A61K 31/422 (2006.01)</i>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2015/020582	
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2007/070796 A1	21 June 2007	AR 058781 A1	20 Feb 2008
		AU 2006325815 A1	21 Jun 2007
		AU 2006325815 B2	05 Jul 2012
		BR PI0620156 A2	20 Dec 2011
		CA 2633243 A1	21 Jun 2007
		CN 101374842 A	25 Feb 2009
		EC SP088623 A	29 Aug 2008
		EP 1963331 A1	03 Sep 2008
		JP 2009519964 A	21 May 2009
		JP 5420908 B2	19 Feb 2014
		JP 2014028829 A	13 Feb 2014
		PE 11002007 A1	21 Dec 2007
		RU 2008128823 A	20 Jan 2010
		US 2009203577 A1	13 Aug 2009
WO 2003/099821 A1	04 December 2003	AU 2003243328 A1	12 Dec 2003
		AU 2003243328 B2	20 May 2010
		AU 2004297198 A1	23 Jun 2005
		AU 2004297198 B2	09 Feb 2012
		BR PI0417260 A	06 Mar 2007
		CA 2485909 A1	04 Dec 2003
		CA 2555279 A1	23 Jun 2005
		CN 1914207 A	14 Feb 2007
		CN 102358741 A	22 Feb 2012
		CR 8497 A	17 Nov 2006
		EP 1532153 A1	25 May 2005
		EP 1532153 B1	29 Feb 2012
		EP 1692136 A2	23 Aug 2006
		JP 2005531585 A	20 Oct 2005
		JP 4646293 B2	09 Mar 2011
		JP 2007513168 A	24 May 2007
		JP 2010229148 A	14 Oct 2010
		JP 2011207907 A	20 Oct 2011
		KR 20060124662 A	05 Dec 2006
		KR 20120091269 A	17 Aug 2012
		NO 20063080 A	23 Aug 2006

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2015/020582	
Patent Document/s Cited in Search Report			
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		NZ 548179 A	27 Nov 2009
		RU 2006123424 A	10 Jan 2008
		TW 200307684 A	16 Dec 2003
		TW 1329111 B	21 Aug 2010
		US 2004023947 A1	05 Feb 2004
		US 7485634 B2	03 Feb 2009
		US 2005054634 A1	10 Mar 2005
		US 7595311 B2	29 Sep 2009
		US 2009326218 A1	31 Dec 2009
		US 8133992 B2	13 Mar 2012
		US 2010173824 A1	08 Jul 2010
		US 8524704 B2	03 Sep 2013
		WO 2005056554 A2	23 Jun 2005
		ZA 200604352 A	31 Dec 2008

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2015/020582	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2010/036362 A1	01 April 2010	CA 2736880 A1 EP 2334681 A1 JP 2012503654 A US 2011039824 A1	01 Apr 2010 22 Jun 2011 09 Feb 2012 17 Feb 2011
US 2009/0163474 A1	25 June 2009		
WO 2013/020108 A2	07 February 2013	CA 2842707 A1 EP 2739286 A2 JP 2014521699 A US 2013034536 A1	07 Feb 2013 11 Jun 2014 28 Aug 2014 07 Feb 2013
WO 2011/150286 A2	01 December 2011	EP 2575821 A2 US 2011294767 A1 US 2013059807 A1 US 2015087642 A1	10 Apr 2013 01 Dec 2011 07 Mar 2013 26 Mar 2015
US 2008/0300235 A1	04 December 2008		
US 2009/0215748 A1	27 August 2009		
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 H 0 4 5
C 0 7 D 257/04 (2006.01)	C 0 7 D 257/04	C
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	
C 0 7 D 233/64 (2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 5
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
C 0 7 K 14/575 (2006.01)	C 0 7 K 14/575	Z N A

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

- (74) 代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74) 代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74) 代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74) 代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74) 代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74) 代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74) 代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74) 代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72) 発明者 エバンス ロナルド エム.
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ ホーヤ コットンテイル レーン 1 4 7
1
- (72) 発明者 ダウンズ マイケル

アメリカ合衆国 92117 カリフォルニア州 サンディエゴ ハヴァスパイ アベニュー 2
730

(72)発明者 バイガ トーマス ジェイ.

アメリカ合衆国 92027 カリフォルニア州 エスコンディード モーニング ウォーク コート 2764

(72)発明者 キーナ ジヨン エフ.ダブリュ.

アメリカ合衆国 97405 オレゴン州 ユージーン オニックス ストリート 3854

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC10 EE02 FF02 FF03 GG01

4C063 AA01 BB03 CC25 CC41 CC47 DD03 EE01

4C084 AA19 NA14 ZA66 ZA68 ZA70 ZB26 ZB35 ZC03 ZC20 ZC21
ZC33 ZC35 ZC41 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC38 BC60 BC62 BC67 CB11 GA07
GA09 GA12 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA66 ZA68 ZA70 ZB26
ZB35 ZC03 ZC20 ZC21 ZC33 ZC35 ZC41 ZC75

4C204 CB03 DB11 EB02 FB24 GB01

4H045 AA30 BA18 CA40 DA30 EA20 EA50

【要約の続き】

