

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7264906号  
(P7264906)

(45)発行日 令和5年4月25日(2023.4.25)

(24)登録日 令和5年4月17日(2023.4.17)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 8 (全237頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-544334(P2020-544334)	(73)特許権者	391015708 ブリistol - マイヤーズ スクイブ カンパニー BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY アメリカ合衆国08543ニュージャージー州 プリンストン、ルート206ア ンド・プロビンス・ライン・ロード
(86)(22)出願日	平成30年10月31日(2018.10.31)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(65)公表番号	特表2021-501805(P2021-501805 A)	(74)代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(43)公表日	令和3年1月21日(2021.1.21)	(74)代理人	100162695 弁理士 釜平 双美
(86)国際出願番号	PCT/US2018/058323	(74)代理人	100156155
(87)国際公開番号	WO2019/089670		
(87)国際公開日	令和1年5月9日(2019.5.9)		
審査請求日	令和3年10月29日(2021.10.29)		
(31)優先権主張番号	62/580,060		
(32)優先日	平成29年11月1日(2017.11.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

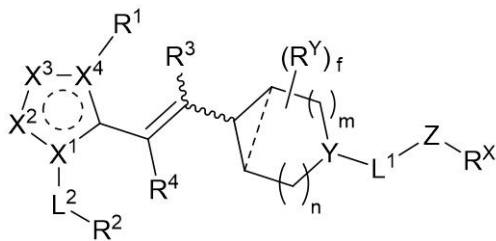
(54)【発明の名称】 ファルネソイドX受容体モジュレーターとしてのアルケン化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

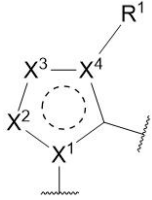
式(I)：

【化1】



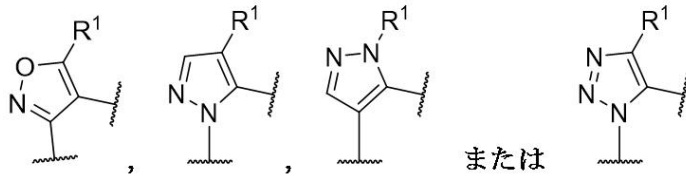
[ 式中：

## 【化 2】



で示される部分が

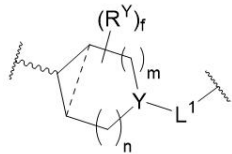
## 【化 3】



10

であり；

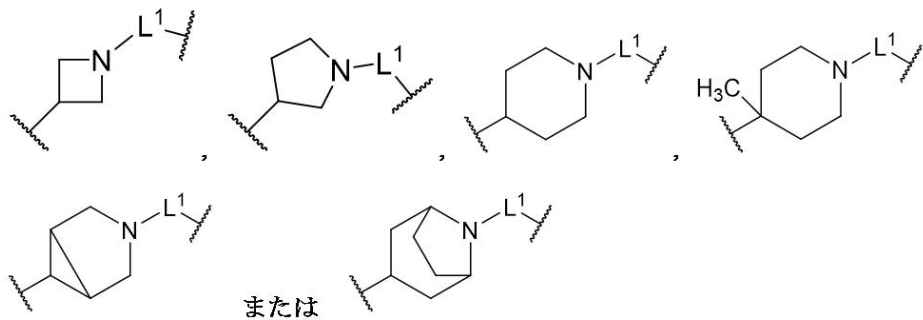
## 【化 4】



20

で示される部分が：

## 【化 5】



30

であり；

$L^1$ が、共有結合、フェニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはピリジニルであり；

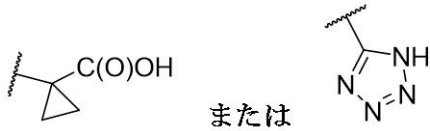
Zが、1,5-ナフチリジニル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、シンノリニル、イミダゾ[3,4-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロロ[2,1-f]トリアジニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピロロ[3,2-b]ピリジニル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、チアゾロ[5,4-b]ピリジニル、またはチアゾリルであり、各々独立して、0～2個の $R^8$ で置換され；

40

$R^X$ が、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2CH_3$ 、

50

## 【化 6】



であり；

R<sup>1</sup>がシクロプロピルであり；

R<sup>2</sup>がフェニルまたはピリジニルであり、各々独立して、1～2個のR<sup>10</sup>で置換され；

R<sup>3</sup>が水素であり；

R<sup>4</sup>が水素または-CH<sub>3</sub>であり；

R<sup>8</sup>が、各々独立して、F、Cl、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCD<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(シクロプロピル)、-O(シクロプロピル)、-O(シクロブチル)、-O(ジフルオロシクロブチル)、-O(フルオロシクロブチル)、-O(オキセタニル)、-O(テトラヒドロフランニル)、または-OCH<sub>2</sub>(メトキシフェニル)であり；

L<sup>2</sup>が共有結合であり；および

R<sup>10</sup>が、各々独立して、Cl、-CF<sub>3</sub>、または-OCF<sub>3</sub>である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

(E)-6-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸 (1)；

(E)-6-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (2)；

(Z)-6-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸 (3)；

(E)-2-(4-(1-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)プロパ-1-エン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸 (4)；

(E)-6-(4-(1-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)プロパ-1-エン-2-イル)ピペリジン-1-イル)キノリン-2-カルボン酸 (5)；

(E)-2-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸 (6)；

(E)-6-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-4-メチルピペリジン-1-イル)キノリン-2-カルボン酸 (7)；

(E)-2-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸 (8)；

(E)-6-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)キノリン-2-カルボン酸 (9)；

(E)-2-(4-(2-(4-シクロプロピル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸 (10)；

10

20

30

40

50

- ( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ニコチン酸 ( 1 1 ) ;
- ( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - シクロプロピル - 4 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸 ( 1 2 ) ;
- ( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピコリン酸 ( 1 3 ) ;
- ( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸 ( 1 4 ) ;
- ( Z ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸 ( 1 5 ) ;
- ( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ニコチン酸 ( 1 6 ) ;
- ( Z ) - 2 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ) - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸 ( 1 7 ) ;
- ( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピリダジン - 3 - カルボン酸 ( 1 8 ) ;
- ( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 9 ) ;
- ( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 0 ) ;
- ( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロニコチン酸 ( 2 1 ) ;
- ( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸 ( 2 2 ) ;
- ( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 3 ) ;
- ( E ) - 5 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 2 4 ) ;
- ( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 2 5 ) ;
- ( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 2 6 ) ;
- ( E ) - 5 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 2 - カルボン酸 ( 2 7 ) ;
- ( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )

10

20

30

40

50

イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 8 ) ;

( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - カルボン酸 ( 2 9 ) ;

( E ) - 5 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリン酸 ( 3 0 ) ;

( E ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン - 6 - カルボン酸 ( 3 1 ) ;

10

( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸 ( 3 2 ) ;

( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) キノリン - 6 - カルボン酸 ( 3 3 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ニコチン酸 ( 3 4 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 3 5 ) ;

20

( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) イソニコチン酸 ( 3 6 ) ;

( E ) - 7 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 3 7 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 3 8 ) ;

30

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( トリフルオロメチル ) イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 1 - カルボン酸 ( 3 9 ) ;

( E ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) 酢酸 ( 4 0 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 ( 4 1 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチン酸 ( 4 2 ) ;

40

( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸 ( 4 3 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 4 4 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ( トリフ

50

ルオロメチル)キノリン - 2 - カルボン酸 ( 4 5 ) ;

( E ) - 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 -  
イル ) ベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸 ( 4 6 ) ;

( E ) - 4 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 -  
イル ) 安息香酸 ( 4 7 ) ;

( E ) - 7 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 -  
イル ) イソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 4 8 ) ;

( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロ  
ベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸 ( 4 9 ) ;

( E ) - 4 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ベンゾニトリル ( 5 0 ) ;

( E ) - 4 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - フルオロ安息香酸  
( 5 1 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 -  
イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 5 2 ) ;

( E ) - 2 - クロロ - 4 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロ  
ロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) 安息香酸 ( 5 3 ) ;

( E ) - 4 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) 安息香酸 ( 5 4 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチ  
ル ) ニコチン酸 ( 5 5 ) ;

( E ) - 4 - ( 2 - ( 1 - ( 4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) ピペリ  
ジン - 4 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イ  
ソキサゾール ( 5 6 ) ;

( E ) - 4 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチ  
ル ) 安息香酸 ( 5 7 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
- 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 4 -  
( トリフルオロメチル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 5 8 ) ;

( E ) - 1 - ( 4 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェ  
ニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) シクロブ  
ロパン - 1 - カルボン酸 ( 5 9 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
- 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) キノリ  
ン - 2 - カルボン酸 ( 6 0 ) ;

( E ) - 4 - ( 2 - ( 3 - ( 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 3 -  
アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 -  
( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール ( 6 1 ) ;

( E ) - 4 - ( 2 - ( 1 - ( 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) ピペリ  
ジン - 4 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ )  
フェニル ) イソキサゾール ( 6 2 ) ;

10

20

30

40

50

(E) - 4 - (2 - (1 - (3 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) ビニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール (63);

(E) - 4 - (2 - (1 - (5 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ビニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール (64);

(E) - 4 - (2 - (3 - (2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) キノリン - 6 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - イル) ビニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール (65);

(E) - 7 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (66);

10

(E) - 7 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸 (67);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 (68);

(E) - 7 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) キノリン - 3 - カルボン酸 (69);

20

(E) - 4 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) ベンズアミド (70);

(E) - 4 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド (71);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 (72);

30

(E) - 7 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 (73);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 (74);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 (75);

40

(E) - 7 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 (76);

(E) - 2 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸 (77);

(E) - 2 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) ベンゾ[d]チアゾール - 6 - カルボン酸 (78);

(E) - 2 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン -

50

4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) キノリン - 6 - カルボン酸 ( 7 9 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 8 0 ) ;

( E ) - 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 8 1 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 8 2 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 8 3 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - ( 3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 8 4 ) ;

( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 8 5 ) ;

( E ) - 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) チアゾール - 5 - カルボン酸 ( 8 6 ) ;

( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 8 7 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 8 8 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 8 9 ) ;

( E ) - 7 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 9 0 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 9 1 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 9 2 ) ;

( E ) - 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) ベンゾ [ d ] チアゾール - 7 - カルボン酸 ( 9 3 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - メチルキノリン - 2 - カルボニトリル ( 9 4 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボン酸 ( 9 5 ) ;

10

20

30

40

50

(E) - 4 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) 安息香酸 (96);

(E) - 6 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 (97);

(E) - 6 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (98);

(E) - 6 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (99);

(E) - 6 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (100);

(E) - 7 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 (101);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) ニコチン酸 (102);

(E) - 7 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 (103);

(E) - 6 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) イソキノリン - 1 - カルボン酸 (104);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) イソキノリン - 1 - カルボン酸 (105);

(E) - 6 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) イソキノリン - 1 - カルボン酸 (106);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) ベンゾ[d]チアゾール - 2 - カルボン酸 (107);

(E) - 6 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸 (108);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸 (109);

(E) - 6 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - イソプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸 (110);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - メチルキノリン - 2 - カルボン酸 (111);

(E) - 2 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 7 - メチルチ

10

20

30

40

50

アゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 1 1 2 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 1 3 ) ;

( E ) - 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - メトキシベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸 ( 1 1 4 ) ;

( E ) - 7 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) イソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 1 1 5 ) ;

( E ) - 4 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) 安息香酸 ( 1 1 6 ) ;

( E ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) 安息香酸 ( 1 1 7 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 1 8 ) ;

( E ) - 7 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 1 - メチルイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 1 1 9 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 2 0 ) ;

( E ) - 8 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) キノリン - 5 - カルボン酸 ( 1 2 1 ) ;

( E ) - 7 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 - メトキシイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 1 2 2 ) ;

( E ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) 安息香酸 ( 1 2 3 ) ;

( E ) - 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 7 - メトキシチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 1 2 4 ) ;

( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 2 5 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - ( オキセタン - 3 - イルオキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 2 6 ) ;

10

20

30

40

50

6 - ( 6 - ( ( E ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - ( ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 2 7 ) ;

6 - ( 6 - ( ( E ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 2 8 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 2 9 ) ;

10

( E ) - 4 - シクロブトキシ - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 3 0 ) ;

( E ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 5 - メトキシ安息香酸 ( 1 3 1 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 3 2 ) ;

20

( E ) - 3 - ( 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) 安息香酸 ( 1 3 3 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - ( オキセタン - 3 - イルオキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 3 4 ) ;

30

( E ) - 7 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 - メトキシイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 1 3 5 ) ;

( E ) - 4 - シクロブトキシ - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 3 6 ) ;

( E ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 5 - ( オキセタン - 3 - イルオキシ ) 安息香酸 ( 1 3 7 ) ;

40

( E ) - 7 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) キノキサリン - 2 - カルボン酸 ( 1 3 8 ) ;

( E ) - 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 7 - メトキシチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 1 3 9 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) キノキサリン - 2 - カルボン酸 ( 1 4 0 ) ;

50

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
ピリジン - 3 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1  
. 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 4 1 ) ;

( E ) - 4 - シクロプトキシ - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
ピリジン - 3 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 -  
アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 4 2  
);

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
ピリジン - 3 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1  
. 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - ( オキセタン - 3 - イルオキシ ) キノリン - 2 - カル  
ボン酸 ( 1 4 3 ) ;

10

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル )  
イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 -  
イル ) ニコチン酸 ( 1 4 4 ) ;

( S , E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 4 - ( ト  
リフルオロメチル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 4 5 ) ;

( R , E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 4 - ( ト  
リフルオロメチル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 4 6 ) ;

20

( S , E ) - 4 - シクロプトキシ - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2  
- ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピロリジン -  
1 - イル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 4 7 ) ;

( R , E ) - 4 - シクロプトキシ - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2  
- ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピロリジン -  
1 - イル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 4 8 ) ;

( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 4 - イソプロ  
ポキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 4 9 ) ;

( E ) - 4 - シクロプトキシ - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( ト  
リフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 -  
イル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 5 0 ) ;

30

( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 4 - ( オキセ  
タン - 3 - イルオキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 5 1 ) ;

( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 4 - ( 3 , 3  
- ジフルオロシクロプトキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 5 2 ) ;

( E ) - 2 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 7 - メトキシ  
チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 1 5 3 ) ;

40

( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 4 - メトキシ  
キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 5 4 ) ;

( E ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメ  
チル ) ピリジン - 3 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]  
ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 5 -  
メトキシ安息香酸 ( 1 5 5 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
ピリジン - 3 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1

50

- . 0 ]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - エトキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 5 6 ) ;  
 6 - ( 6 - ( ( E ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
 ピリジン - 3 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1  
 . 0 ]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - ( ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ  
 ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 5 7 ) ;  
 ( E ) - 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
 フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]ヘキ  
 サン - 3 - イル) - 3 - エトキシピコリンアミド ( 1 5 8 ) ;  
 ( E ) - 4 - シクロプトキシ - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5  
 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 -  
 イル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 5 9 ) ;  
 ( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン -  
 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 4 - ( オキセ  
 タン - 3 - イルオキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 6 0 ) ;  
 ( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン -  
 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]ヘキ  
 サン - 3 - イル ) キノキサリン - 2 - カルボン酸 ( 1 6 1 ) ;  
 ( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン -  
 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 4 - ( トリフ  
 ルオロメチル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 6 2 ) ;  
 ( E ) - 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
 フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]ヘキ  
 サン - 3 - イル) - 3 - エトキシピコリン酸 ( 1 6 3 ) ;  
 ( E ) - 4 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリ  
 ジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0  
 ]ヘキサン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - メトキシピ  
 コリン酸 ( 1 6 4 ) ;  
 ( E ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリ  
 ジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0  
 ]ヘキサン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 5 - メトキシ安  
 息香酸 ( 1 6 5 ) ;  
 ( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン -  
 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 4 - メトキシ  
 キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 6 6 ) ;  
 ( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン -  
 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) キノキサリン -  
 2 - カルボン酸 ( 1 6 7 ) ;  
 ( E ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリ  
 ジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0  
 ]ヘキサン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシ安  
 息香酸 ( 1 6 8 ) ;  
 ( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
 ピリジン - 3 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 4  
 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 6 9 ) ;  
 ( E ) - 4 - シクロプトキシ - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( ト  
 リフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチ  
 ジン - 1 - イル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 7 0 ) ;  
 ( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル )  
 ピリジン - 3 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 4  
 - ( メトキシメチル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 1 7 1 ) ;

10

20

30

40

50

(E) - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (メトキシ - d3) キノリン - 2 - カルボン酸 (172);

(E) - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メトキシ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸 (173);

(E) - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (174);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - メトキシ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸 (175);

(E) - 5 - (3 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシ安息香酸 (176);

(E) - 4 - シクロプロポキシ - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) アゼチジン - 1 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (178);

(E) - 7 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (180);

(E) - 7 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (181);

(E) - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (182);

(E) - 4 - シクロプロポキシ - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボキシアミド (183);

(E) - 4 - シクロプロポキシ - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (184);

6 - (6 - ((E) - 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - ((1S, 3S) - 3 - フルオロシクロプトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (185);

(E) - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (メトキシメチル) キノリン - 2 - カルボン酸 (186);

6 - (3 - ((E) - 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((1S, 3S) - 3 - フルオロシクロプトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (187);

(R, E) - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キノリン - 2 - カルボン酸 (188);

10

20

30

40

50

(S, E) - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル)アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)キノリン - 2 - カルボン酸 (189);

(E) - 7 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (190);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)キノリン - 2 - カルボン酸 (191);

(E) - 7 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (192);

(S, E) - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル)アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)キノリン - 2 - カルボン酸 (193);

6 - (3 - ((E) - 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル)アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((1R, 3R) - 3 - フルオロシクロブトキシ)キノリン - 2 - カルボン酸 (194);

6 - (3 - ((E) - 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル)アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((1S, 3S) - 3 - フルオロシクロブトキシ)キノリン - 2 - カルボン酸 (195);

(E) - 4 - シクロプロポキシ - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル)アゼチジン - 1 - イル)キノリン - 2 - カルボン酸 (196);

(E) - 7 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル)アゼチジン - 1 - イル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (197);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (198);

6 - (6 - ((E) - 2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - ((1R, 3R) - 3 - フルオロシクロブトキシ)キノリン - 2 - カルボン酸 (199);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)キノリン - 2 - カルボン酸 (200);

(E) - 6 - (3 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル)アゼチジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 (201);

(E) - 6 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (メトキシ - d3)キノリン - 2 - カルボン酸 (202);

10

20

30

40

50

6 - ( 6 - ( ( E ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - フルオロシクロプトキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 2 0 3 ) ;

6 - ( 6 - ( ( E ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - フルオロシクロプトキシ ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 2 0 4 ) ;

( E ) - 4 ' - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - カルボン酸 ( 2 0 5 ) ;

10

( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 2 0 6 ) ;

( E ) - 4 ' - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3 - カルボン酸 ( 2 0 7 ) ;

( E ) - 3 - ( 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) チアゾール - 4 - イル ) - 5 - メトキシ安息香酸 ( 2 0 8 ) ;

20

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 0 9 ) ;

( E ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル ) - 5 - メトキシ安息香酸 ( 2 1 0 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 1 1 ) ;

30

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 2 - ( シクロプロピルメチル ) - 2 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 1 2 ) ;

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 1 3 ) ;

40

( E ) - 3 - ( 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル ) - 5 - メトキシ安息香酸 ( 2 1 4 ) ;

( E ) - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 8 - フルオロ - 4 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 2 1 5 ) ;

( E ) - 3 - ( 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) チアゾール - 5 - イル ) - 5 - メトキシ安息香酸 ( 2 1 6 ) ;

50

(E) - 4 - シクロプロポキシ - 6 - ( 3 - ( 2 - ( 3 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) キノリン - 2 - カルボン酸 ( 2 1 7 ) ;

(E) - 3 - ( 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) 安息香酸 ( 2 1 8 ) ;

(E) - 4 ' - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 5 - メトキシ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3 - カルボン酸 ( 2 1 9 ) ;

(E) - 1 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 2 2 0 ) ;

(E) - 3 - ( 5 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 5 - メトキシ安息香酸 ( 2 2 1 ) ;

(E) - 3 - ( 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 5 - メトキシ安息香酸 ( 2 2 2 )

(E) - 3 - ( 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 5 - メトキシ安息香酸 ( 2 2 3 ) ;

(E) - 3 - ( 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) 安息香酸 ( 2 2 4 ) ;

(E) - 3 - ( 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) 安息香酸 ( 2 2 5 ) ;

(E) - 3 - ( 6 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 5 - フルオロ安息香酸 ( 2 2 6 ) ; および

(E) - 3 - ( 5 - ( 3 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) 安息香酸 ( 2 2 7 ) ;

より選択される請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

#### 【請求項 3】

医薬的に許容される担体、および

請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 4】

療法において使用するための請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

#### 【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、病的線維症、がん、炎症性障害、代謝性または胆汁鬱滞性障害を治療するための医薬組成物。

#### 【請求項 6】

10

20

30

40

50

病的線維症が肝線維症、腎線維症、胆管線維症、または膵臓線維症である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、または原発性胆汁性肝硬変 (PBC) を治療するための医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、特発性肺線維症 (IPF) を治療するための医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(相互参照)

本願は、2017年11月1日付け出願の米国仮特許出願番号62/580,060の利益を主張するものであり、その全ての内容を本明細書に組み入れる。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、一般に、ファルネソイドX受容体 (farnesoid X receptor、FXR) モジュレーターとして有用な化合物に、かかる化合物を含む医薬組成物に、ならびにそれらの療法における使用、特に疾患、障害および症状の治療または予防においてそのためにFXRモジュレーターが示唆される使用に関する。

20

【背景技術】

【0003】

FXRまたはNR1H4 (核内受容体サブファミリー1、グループH、メンバー4) は、特定の標的遺伝子の発現を、リガンド依存的に活性化しうる核内受容体である。FXRは、ヒトにおいて、肝臓、胃腸管の至るところ、結腸、卵巣、副腎、腎臓にて、ならびに胆嚢および胆道系にて発現される。FXRはレチノイドX受容体 (Retinoid X Receptor) (RXR) とのヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子中の特定の応答因子と結合し、遺伝子転写を調節する (B. M. Formanら、Cell 1995; 81: 687; W. Seolら、Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72)。FXR/RXRヘテロ二量体は、典型的には、単一ヌクレオチドによって分離されるコンセンサスヘキサヌクレオチド配列 (AGGTCA) の逆方向反復配列、すなわち、IR-1配列と結合する。FXRの関連する生理的リガンドは、ケノデオキシコール酸およびそのタウリン-コンジュゲートを含む、胆汁酸である (D. J. Parksら、Science 1999; 284: 1365; M. Makishimaら、Science 1999; 284: 1362)。FXRの活性化は、肝臓および腸から由来の胆汁の合成、流入および流出に関する酵素および輸送体をコードする複数の遺伝子の発現を調整し、負のフィードバック・ループにて内因性胆汁酸全体の純減をもたらす。FXRは、サイトカイン線維芽細胞成長因子15 (齧歯類) または19 (霊長類) の発現をアップレギュレートすることにより、傍分泌および内分泌信号と関連付けられ、また、胆汁酸濃度の調節にも寄与し得る (Holtら、Genes Dev. 2003; 17: 1581; Inagakiら、Cell Metab 2005; 2: 217)。従って、FXRは胆汁酸恒常性のマスター調節物質であると考えられる。

30

40

【0004】

FXRアゴニストの使用の一つが、線維症、肝硬変、胆管がん、肝細胞がん、肝不全および死亡に至り得る、胆汁鬱滞性疾患 (例えば、原発性胆汁性肝硬変および原発性硬化性胆管炎) を含む、胆汁酸が調節不全となる疾患を治療することである。肝臓での高い胆汁酸濃度は有害な作用がある一方で、胆汁酸はまた、小腸にいるミクロフローラおよびその一体性に影響を及ぼす。ヒトまたは齧歯類での胆汁流出障害は腸内細菌の増殖および粘膜の傷害を引き起こし、それは粘膜閉門を通過するバクテリアルトランスロケーションおよ

50

び全身感染に至り得る (Berg, Trends Microbiol. 1995 ; 3 : 149-154)。F X Rを欠くマウスは、回腸での細菌レベル、および上皮バリアの易感染性を増大させ、その一方で、腸F X Rの活性化は細菌の過剰増殖を防止し、腸上皮の一体性を維持するのに重要な役割を果たす (Inagakiら、Proc Natl Acad Sci 2006 ; 103 : 3920-3925)。時間の経過と共に、F X Rヌルマウスは肝細胞がんを自発的に発症させ、これは腸にてF X Rを選択的に再活性化することによってアプロゲートされ得る (Degirolamoら、Hepatology 61 : 161-170)。F X Rの小分子アゴニストでの薬理的活性化または腸でのF X Rのトランスジェニック発現は、胆汁鬱滞の齧歯動物実験にて、胆汁酸濃度を標準化させ、肝胆管における細胞増殖を減少させ、そして炎症性細胞浸潤、壊死部分、および肝線維症を減らし得る (Liuら、J. Clin. Invest. 2003 ; 112 : 1678-1687 ; Modicaら、Gastroenterology. 2012 ; 142 : 355-365)。胆汁鬱滞の前臨床実験にて観察されるこれらの有益な作用のいくつかはヒト患者に変換可能であり、F X Rアゴニスト、オベチコール酸 (OCAまたはOCALIVA (登録商標)) が原発性胆汁性肝硬変の治療用に承認された (<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>)。 10

【0005】

F X Rアゴニストは、胆汁酸恒常性の制御に加えて、他にも経路があるが、コレステロールおよび脂質の代謝および輸送、グルコース恒常性、炎症、走化性およびアポトーシスと関連付けられるタンパク質をコードする数百の遺伝子の肝発現を調節する (Zhanら、PLOS One 2014 ; 9 : e105930 ; Ijssennaggerら、J Hepatol 2016 ; 64 : 1158-1166)。F X Rアゴニストを、これらの遺伝子発現に対する広範な作用と同様にして、線維症、がん、炎症性疾患、および代謝性障害 (脂質異常症、肥満、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) および代謝症候群を含む) の前臨床試験でも調べた (Crawley, Expert Opin. Ther. Patents 2010 ; 20 : 1047-1057)。 20

【0006】

F X Rアゴニストはまた、NAFLD、脂肪肝疾患のさらに進行した形態、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) および関連合併症の治療のためのヒト臨床試験でも調べられている。NAFLDは、現在の世界において、慢性肝疾患の最も一般的な原因の一つである (Vernonら、Aliment Pharmacol Ther 2011 ; 34 : 274-285)。NAFLDを発症するリスク要因として、肥満、2型真性糖尿病 (T2DM)、インスリン抵抗、高血圧、および脂質異常症が挙げられる。NAFLDのあるT2DM患者での6週間の臨床試験において、F X RアゴニストのOCAは、統計学的に有意に、インスリン感受性を改善し、体重を減少させ、これらのいくつかのリスク要因に対して有益な効果を示した (Mudaliarら、Gastroenterology 2013 ; 145 : 574-582)。NASHは、NAFLDの最も重度で進行した形態であり、脂肪肝、炎症、および膨化変性の組織学的知見を可変量の細胞周囲線維化と一緒に含む (Sanyalら、Hepatology 2015 ; 61 : 1392-1405)。NASHの患者での72週間の臨床試験において、OCAは、統計学的に有意に、肝生検の組織学的解析により評価されるように、脂肪肝、小葉炎症、肝細胞膨化、および線維化を改善した (Neuschwander-Tetriら、Lancet 2015 ; 385 : 956-965)。これらのデータはまた、NASHが合衆国における肝細胞がん (HCC) および肝移植の第2の主な原因であると 30

【0007】

本発明は、ファルネソイドX受容体 (F X R) 活性に付随する疾患、障害または症状の治療であって、その必要とする患者において用いるための新規な化合物を提供する。

【発明の概要】

【0008】

1の態様において、本発明は、F X Rモジュレーターとして有用である、式 (I) および (II) の、ならびにその下位群および種の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩および溶媒和物を提供する。 40

10

20

30

40

50

もう一つ別の態様において、本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

【0009】

もう一つ別の態様において、本発明はまた、医薬的に許容される担体、および少なくとも1つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

もう一つ別の態様において、本発明の化合物は、単独で、あるいは1または複数のさらなる治療剤と組み合わせるかのいずれかで、療法において使用されてもよい。

【0011】

本発明の化合物は、ファルネソイドX受容体(FXR)の活性に付随する疾患、障害、または症状の治療において、かかる治療を必要とする患者にて、治療的に効果的な量の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を該患者に投与することによって使用されてもよい。該疾患、障害または症状は、病理学的線維症と関連付けられてもよい。本発明の化合物は、単独で、本発明の1または複数の化合物と組み合わせ、あるいは1または複数の、例えば、1ないし2個の他の治療剤と組み合わせ使用され得る。

【0012】

本発明の化合物は、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、原発性硬化性胆管炎(PSC)および原発性胆汁性肝硬変(PBC)より選択される疾患、障害または症状の治療において、単一薬として、または他の薬剤と組み合わせるかのいずれかにて使用されてもよい。本発明の化合物は、突発性肺線維症(IPF)の治療において、単一薬として、または他の薬剤と組み合わせるかのいずれかにて使用されてもよい。

【0013】

本発明の化合物は、疾患、障害または症状の治療を必要とする患者にて、該疾患、障害または症状の治療用の医薬を製造するのに使用され得る。

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な記載および特許請求の範囲から明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本願は、式(I)に係る化合物、あるいはその全ての立体異性体、溶媒和物、プロドラッグ、ならびに医薬的に許容される塩および溶媒和物の形態を提供する。本願はまた、式(I)に係る少なくとも1つの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、および所望により少なくとも1つのさらなる治療薬を含有する医薬組成物を提供する。加えて、本願は、例えば、胆管線維症、肝線維症、腎線維症、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)および膵臓線維症などのFXRモジュレーターの疾患または障害を患っている患者を治療する方法であって、かかる治療を必要とする患者に、治療的に効果的な量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を、所望により少なくとも1つのさらなる治療薬を組み合わせ投与することによる、方法を提供する。

【0015】

I. 本発明の化合物

1の実施態様において、本発明は、式(I)：

10

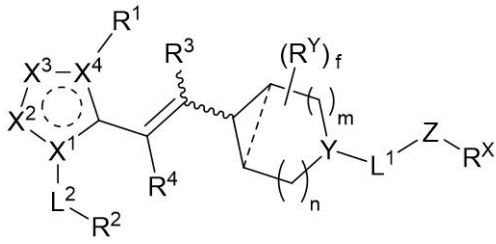
20

30

40

50

## 【化 1】



10

[ 式中 :

$X^1$  および  $X^4$  は、各々独立して、C または N であり ;

$X^2$  および  $X^3$  は、各々独立して、C、R<sup>5</sup>、N、NR<sup>6</sup>、O、または S であり ;

Y は、C、R<sup>7</sup> または N であり ;

直線状の破線は任意の共有結合であり ;

m および n は、各々独立して、0、1、または 2 の整数である ; ただし、m および n が共に 0 である場合、破線の任意の共有結合は存在せず ;

f は 0、1、2、または 3 の整数であり ;

Z は、6 - ないし 10 員のアリール、5 - ないし 10 員のヘテロアリール、3 - ないし 10 員のカルボシクリル、または 4 - ないし 10 員のヘテロシクリルであり、ここで該アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、0 ~ 5 個の R<sup>8</sup> で独立して置換され ;

20

L<sup>1</sup> は、共有結合、O、S、-NR<sup>17</sup>-、-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>ヘテロアルキレン、C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>アルキニレン、アリール、または 5 - または 6 員の、N、O および S より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する、ヘテロアリールであり ; ここで該アルキレン、ヘテロアルキレン、アリール、およびヘテロアリールは、0 ~ 3 個の R<sup>11</sup> で各々独立して置換され ;

L<sup>2</sup> は、共有結合、O、S、NR<sup>18</sup>、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレン、または C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>ヘテロアルキレンであり、ここで該アルキレンおよびヘテロアルキレンは、独立して、0 ~ 3 個の R<sup>16</sup> で置換され ;

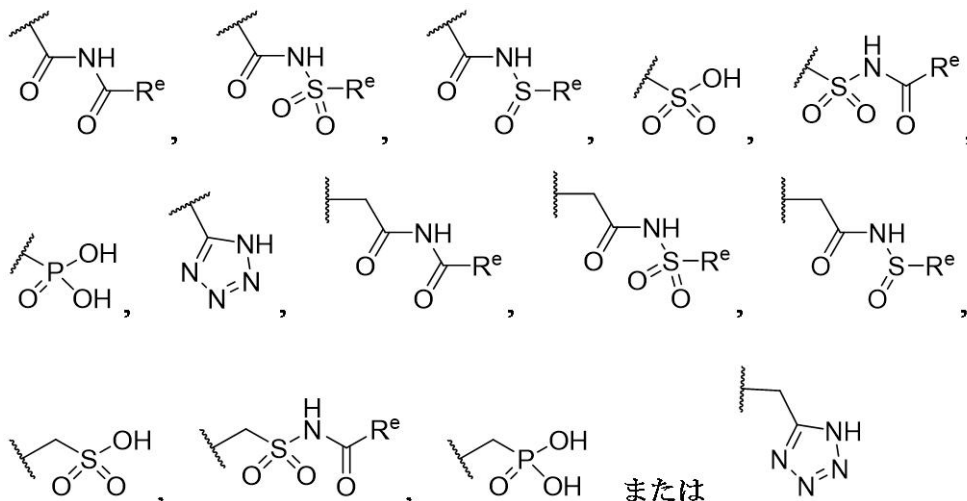
30

R<sup>X</sup> は -L<sup>3</sup>-R<sup>Z</sup> であり ;

L<sup>3</sup> は、共有結合、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレン、または -C(O)NR<sup>12</sup>-CH<sub>2</sub>- であり、ここで該 C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレンは 0 ~ 3 個の R<sup>15</sup> で置換され ;

R<sup>Z</sup> は、-CN、-C(O)OR<sup>13</sup>、-C(O)NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>、

## 【化 2】



40

50

であり；

$R^e$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシアルキルであり；

各  $R^Y$  は、独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであるか；あるいはまた、2個の  $R^Y$  が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、架橋部分を形成する；ただし、 $Y$  が  $N$  であって、 $R^Y$  が  $Y$  に隣接する炭素原子と結合する場合、その時は、 $R^Y$  は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、またはハロアルコキシ以外の基であり；

10

$R^1$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-5}$  シクロアルキル、または  $C_{4-6}$  ヘテロシクリルであり、ここで該アルキルおよびシクロアルキルは0～3個の  $R^9$  で置換され；

$R^2$  は、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、3～10員のカルボシクリル、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで該アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、独立して、0～5個の  $R^{10}$  で置換され；

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシアルキルであり；

$R^5$  および  $R^7$  は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

20

$R^6$ 、 $R^{17}$  および  $R^{18}$  は、各々独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシアルキルであり；

$R^8$  および  $R^{10}$  は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NHR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 、 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり；ここで該アルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、それ自体が、あるいはもう一つ別の基の一部として、各々独立して、0～5個の  $R^d$  で置換され；

30

$R^b$  は、各々独立して、水素または  $R^a$  であり；

$R^c$  は、各々独立して、 $R^b$  であるか、あるいはまた、2個の  $R^c$  が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4、5、6または7員のヘテロシクリルを形成し；

$R^d$  は、各々独立して、 $R^a$ 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NHR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R$

40

50

$b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 、または $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ であり；

$R^9$ は、各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、または $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{11}$ および $R^{16}$ は、各々独立して、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

$R^{12}$ は、各々独立して、水素または $C_{1-4}$ アルキルであり；

$R^{13}$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、またはグリコシルであり；

$R^{14a}$ および $R^{14b}$ は、各々独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ ヘテロシクリル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；および

$R^{15}$ は、各々独立して、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、またはアルキルアミノであるか；あるいはまた、2個の $R^{15}$ が、それらが結合する原子と一緒にあって、カルボシクリルまたはヘテロシクリル部分を形成する]で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0016】

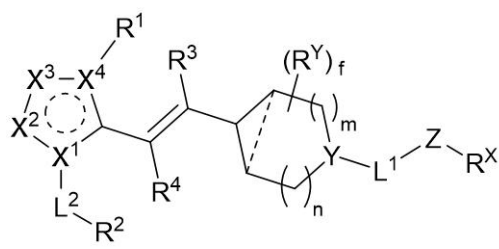
式(I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、 $X^2$ はNまたは $NR^6$ である。

当業者であれば、式(I)における円形の破線が $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、および炭素原子により形成される芳香族環を意味し；直線状の破線は任意の共有結合であって；波状または曲がりくねった線が幾何異性体を含むこと、例えば、 $R^3$ および $R^4$ がシスまたはトランス位置のいずれでもあり得ることを示唆するものと理解するべきである。

【0017】

式(I)の1の実施態様において、該化合物は、式(Ia)：

【化3】



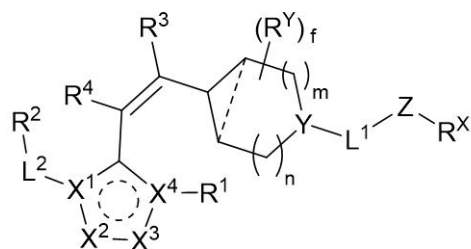
(I a)

で示される。

【0018】

式(I)の1の実施態様において、該化合物は、式(Ib)：

【化4】



(I b)

10

20

30

40

50

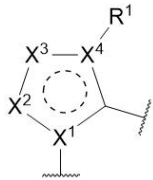
で示される。

【0019】

式(I)、式(Ia)または式(Ib)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、2個の $R^Y$ が、一緒になって、 $C_{1-3}$ アルキレンの架橋部分を形成する。 $(R^Y)_f$ は環構成員の原子上にある1または複数の任意の置換基を意味し、各 $R^Y$ は独立しており、同じまたは異なるとすることができる。

【0020】

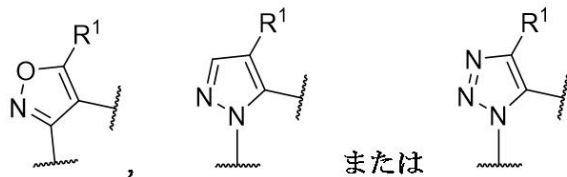
式(I)、式(Ia)または式(Ib)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、  
【化5】



10

で示される部分は

【化6】

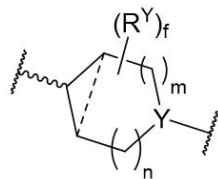


20

である。

【0021】

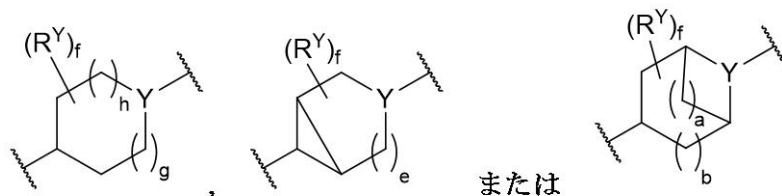
式(I)、式(Ia)または式(Ib)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、  
【化7】



30

で示される部分は

【化8】



40

であり；

hおよびgは、各々独立して、0または1の整数であり；

eは1または2の整数であり；

aは1または2の整数であり；

bは1または2の整数であり；

fは0、1、または2の整数であり；および

各 $R^Y$ は、独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアル

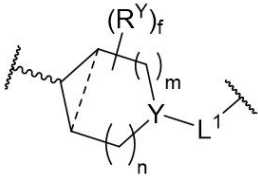
50

キル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである。

【0022】

式(I)、式(Ia)または式(Ib)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、

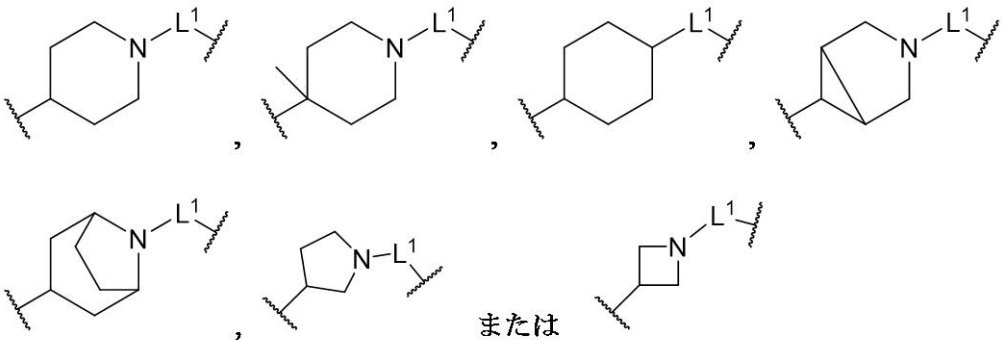
【化9】



10

で示される部分は

【化10】



20

である。

【0023】

式(I)、式(Ia)または式(Ib)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、Zはフェニルまたは5 - ないし10員のヘテロアリアルであり、ここで該フェニルおよびヘテロアリアルは、0 ~ 5個のR<sup>8</sup>で独立して置換され、R<sup>8</sup>は上記にて定義されるとおりである。

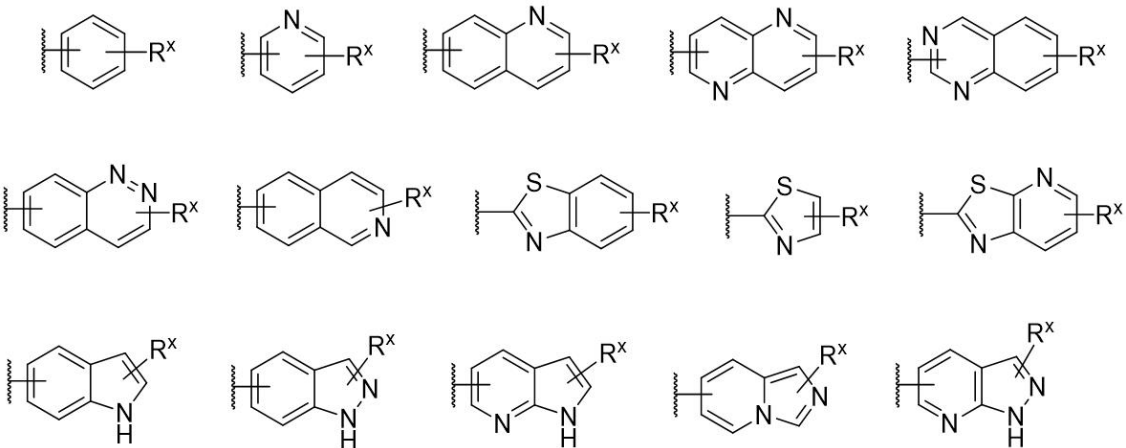
式(I)、式(Ia)または式(Ib)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、L<sup>1</sup>は共有結合である。

30

【0024】

式(I)、式(Ia)または式(Ib)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、  
- Z - R<sup>x</sup>は

【化11】



40

より選択され、ここで該Z部分は0 ~ 3個のR<sup>8</sup>でさらに置換され、R<sup>8</sup>は上記にて定義されるとおりである。

50

## 【 0 0 2 5 】

式 ( I )、式 ( I a ) または式 ( I b ) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、  
Y は N である。

式 ( I )、式 ( I a ) または式 ( I b ) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、  
Y は CH であり； $L^1$  は共有結合、O、S、または NH である。

式 ( I )、式 ( I a ) または式 ( I b ) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、  
 $R^2$  はフェニルまたは 6 員のヘテロアリアルであり、ここで該フェニルおよびヘテロアリアルは 0 ~ 3 個の  $R^{10}$  で置換される。

## 【 0 0 2 6 】

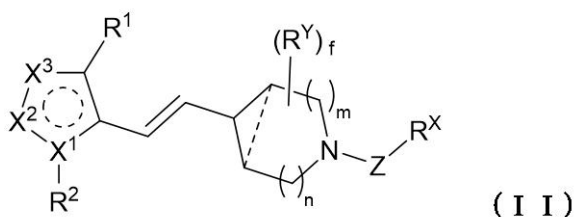
式 ( I )、式 ( I a ) または式 ( I b ) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、  
 $L^2$  は共有結合である。

式 ( I )、式 ( I a ) または式 ( I b ) の上記した実施態様のいずれか 1 つにおいて、  
 $R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素または  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【 0 0 2 7 】

式 ( I ) の 1 の実施態様において、該化合物は、式 ( I I ) :

## 【 化 1 2 】



## [ 式中

$X^1$  は C または N であり；

$X^2$  および  $X^3$  は、各々独立して、CH、N、O、または S であり；

Z は、フェニルまたは 5 - ないし 10 - 員のヘテロアリアルであり、ここで該フェニル  
およびヘテロアリアルは、独立して、0 ~ 3 個の  $R^8$  で置換され；

m および n は、各々独立して、0 または 1 の整数である；ただし、m および n が共に 0  
である場合、その時には破線の任意の共有結合は存在せず；

$R^X$  は  $-C(O)OR^{13}$  であり；

各  $R^Y$  は、独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキル、  
アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシアル  
キル、ハロアルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

f は 0、1、または 2 の整数であり；

$R^1$  は、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{3-5}$  シクロアルキルであり、ここで該アルキルおよ  
びシクロアルキルは、独立して、0 ~ 3 個の  $R^9$  で置換され；

$R^2$  は、フェニルまたは 6 員のヘテロアリアルであり、ここで該フェニルおよびヘテロ  
アリアルは、独立して、0 ~ 3 個の  $R^{10}$  で置換され；および

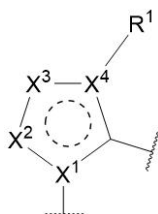
$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および  $R^{13}$  は上記にて定義されるとおりである ]

で示される。

## 【 0 0 2 8 】

式 ( I I ) の 1 の実施態様において、

## 【 化 1 3 】



10

20

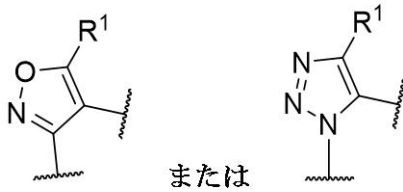
30

40

50

で示される部分は

【化 1 4】



である。

10

【0029】

式(I I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、 $R^2$ はフェニルまたはピリジニルであり、それらは、各々独立して、0~3個の $R^{10}$ で置換される。

式(I I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、 $m$ および $n$ は共に1である。

式(I I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、 $f$ は0である。

【0030】

式(I I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、 $Z$ は、5-または6員の単環式ヘテロアリアルまたは8-ないし10員の二環式ヘテロアリアルであり、ここでヘテロアリアルは、各々独立して、0~3個の $R^8$ で置換される。

式(I I)の上記した実施態様のいずれか1つにおいて、 $R^X$ は $-C(O)OH$ である。

20

【0031】

式(I)、式(I a)、式(I b)または式(I I)の1の実施態様において、 $X^1$ はCである。

式(I)、式(I a)、式(I b)または式(I I)の1の実施態様において、 $X^2$ はNである。

式(I)、式(I a)、式(I b)または式(I I)の1の実施態様において、 $X^3$ はOである。

式(I)、式(I a)または式(I b)の1の実施態様において、 $X^4$ はCである。

【0032】

式(I)、式(I a)または式(I b)の1の実施態様において、 $X^1$ はCであり、 $X^4$ はCである。

30

式(I)、式(I a)、式(I b)または式(I I)の1の実施態様において、 $X^2$ および $X^3$ の一方はNであり、 $X^2$ および $X^3$ の他方はOである。

式(I)、式(I a)、式(I b)または式(I I)の1の実施態様において、 $X^2$ はNであり、 $X^3$ はOである。

式(I)、式(I a)、式(I b)または式(I I)の1の実施態様において、 $X^2$ はOであり、 $X^3$ はNである。

【0033】

式(I)、式(I a)、式(I b)または式(I I)の1の実施態様において、 $X^1$ はCであり； $X^2$ はNであって； $X^3$ はOである。

40

式(I)、式(I a)または式(I b)の1の実施態様において、 $X^1$ はCであり； $X^2$ および $X^3$ の一方はNであり、 $X^2$ および $X^3$ の他方はOであって； $X^4$ はCである。

【0034】

式(I)、式(I a)または式(I b)の1の実施態様において、 $X^1$ はCであり； $X^2$ はNであり； $X^3$ はOであって； $X^4$ はCである。

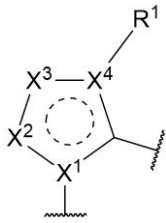
式(I)、式(I a)または式(I b)の1の実施態様において、 $X^1$ はCであり； $X^2$ はOであり； $X^3$ はNであって； $X^4$ はCである。

式(I)、式(I a)、式(I b)または式(I I)の1の実施態様において、 $X^1$ はNであり； $X^2$ はNであって； $X^3$ はNである。

【0035】

50

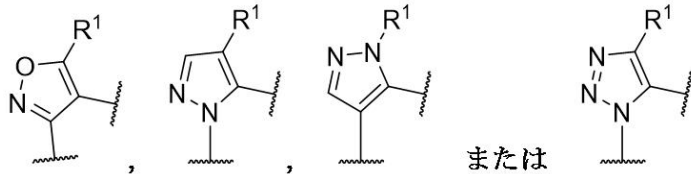
式 ( I )、式 ( I a ) または式 ( I b ) の 1 の実施態様において、  
【化 1 5】



で示される部分は

10

【化 1 6】



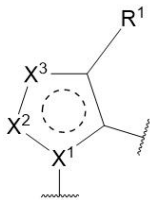
である。

【 0 0 3 6】

式 ( I I ) の 1 の実施態様において、

20

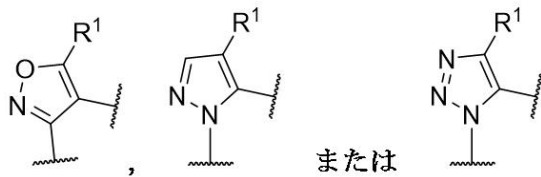
【化 1 7】



で示される部分は

30

【化 1 8】



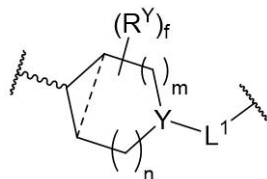
である。

【 0 0 3 7】

式 ( I )、式 ( I a )、式 ( I b ) または式 ( I I ) の 1 の実施態様において、

40

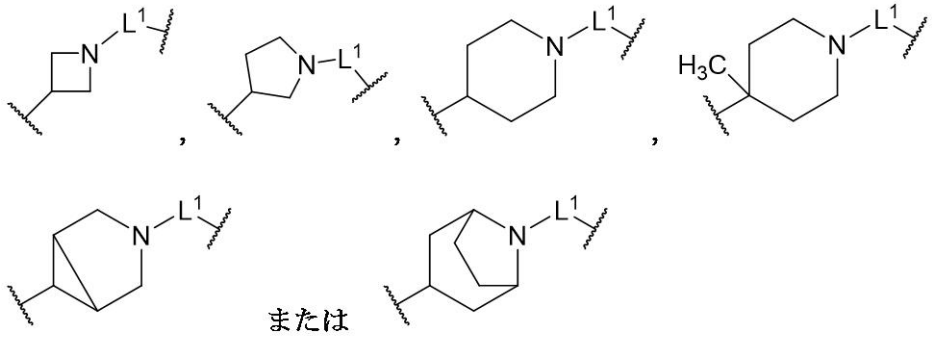
【化 1 9】



で示される部分は

50

## 【化 2 0】



10

である。

## 【0038】

式(I)、式(Ia)、式(Ib)または式(II)の1の実施態様において、 $L^1$ は、共有結合、 $C_{1-2}$ アルキレン、 $C_{1-2}$ ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレン、 $C_{2-4}$ アルキニレン、フェニル、または5-または6-員の、N、OおよびSより独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含有する、ヘテロアリールであり；ここで該アルキレン、フェニル、ヘテロアルキレン、およびヘテロアリールは、0~3個の $R^{11}$ で各々独立して置換される。

20

## 【0039】

式(I)、式(Ia)、式(Ib)または式(II)の1の実施態様において、 $L^1$ は、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、フェニル、または5-または6-員の、N、OおよびSより独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含有する、ヘテロアリールであり；ここで該フェニルおよびヘテロアリールは、各々独立して、0~2個の $R^{11}$ で置換される。

## 【0040】

式(I)、式(Ia)、式(Ib)または式(II)の1の実施態様において、 $L^1$ は、共有結合、フェニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはピリジニルである。

30

式(I)、式(Ia)、式(Ib)または式(II)の1の実施態様において、Zは、6-ないし10員のアリールまたは5-ないし10員のヘテロアリールであり、ここで該アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0~3個の $R^8$ で置換される。

## 【0041】

式(I)、式(Ia)、式(Ib)または式(II)の1の実施態様において、Zは、1,5-ナフチリジニル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、シンノリニル、イミダゾ[3,4-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロロ[2,1-f]トリアジニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピロロ[3,2-b]ピリジニル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、チアゾロ[5,4-b]ピリジニル、またはチアゾリルであり、各々独立して、0~2個の $R^8$ で置換される。

40

## 【0042】

式(I)、式(Ia)、式(Ib)または式(II)の1の実施態様において、 $L^1$ は、共有結合、フェニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはピリジニルであり；Zは6-ないし10員のアリールまたは5-ないし10員のヘテロアリールであり、ここで該アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0~3個の $R^8$ で置換される。

## 【0043】

50

式(I)、式(Ia)、式(Ib)または式(II)の1の実施態様において、L<sup>1</sup>は、共有結合、フェニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはピリジニルであり；Zは、1,5-ナフチリジニル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、シンノリニル、イミダゾ[3,4-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロロ[2,1-f]トリアジニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピロロ[3,2-b]ピリジニル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、チアゾロ[5,4-b]ピリジニル、またはチアゾリルであり、各々独立して、0~2個のR<sup>8</sup>で置換される。

10

【0044】

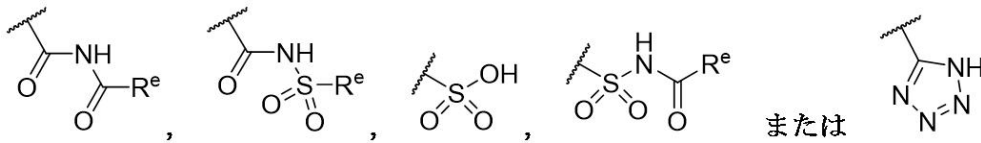
式(I)、式(Ia)、式(Ib)または式(II)の1の実施態様において、

R<sup>X</sup>は-L<sup>3</sup>-R<sup>Z</sup>であり；

L<sup>3</sup>は、共有結合またはC<sub>1-2</sub>アルキレンであり；ここで該C<sub>1-2</sub>アルキレンは0~2個のR<sup>15</sup>で置換され；

R<sup>Z</sup>は、-CN、-C(O)OR<sup>13</sup>、-C(O)NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>、

【化21】



20

であり；

R<sup>15</sup>は、各々独立して、F、Cl、または-CH<sub>3</sub>であるか；あるいはまた、2個のR<sup>15</sup>が、それらが結合する原子と一緒にあって、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルを形成する。

【0045】

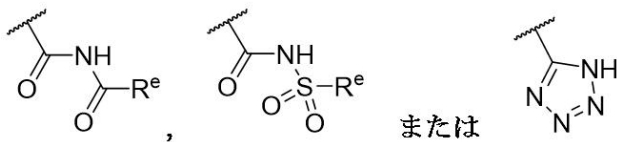
式(I)または式(II)の1の実施態様において、

R<sup>X</sup>は-L<sup>3</sup>-R<sup>Z</sup>であり；

L<sup>3</sup>は、共有結合またはC<sub>1-2</sub>アルキレンであり；ここで該C<sub>1-2</sub>アルキレンは0~2個のR<sup>15</sup>で置換され；

R<sup>Z</sup>は、-CN、-C(O)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、

【化22】



であり；および

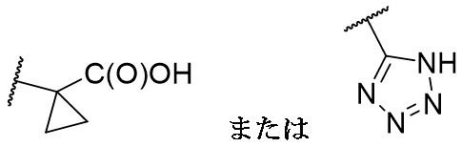
R<sup>15</sup>は、各々独立して、F、Cl、または-CH<sub>3</sub>であるか；あるいはまた、2個R<sup>15</sup>が、それらが結合する原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する。

【0046】

式(I)、式(Ia)、式(Ib)または式(II)の1の実施態様において、R<sup>X</sup>は、-CN、-C(O)OH、-CH<sub>2</sub>C(O)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

40

## 【化 2 3】



である。

## 【0047】

式 (I)、式 (I a)、式 (I b) または式 (II) の 1 の実施態様において、 $R^1$  は、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{3-5}$  シクロアルキルであり、ここで該アルキルおよびシクロアルキルは、独立して、0 ~ 3 個の  $R^9$  で置換される。

10

式 (I)、式 (I a)、式 (I b) または式 (II) の 1 の実施態様において、 $R^1$  は、 $C_{1-3}$  アルキルまたは  $C_{3-5}$  シクロアルキルであり、ここで該アルキルおよびシクロアルキルは、独立して、0 ~ 3 個の  $R^9$  で置換される。

## 【0048】

式 (I)、式 (I a)、式 (I b) または式 (II) の 1 の実施態様において、 $R^1$  は、0 ~ 3 個の  $R^9$  で置換される、 $C_{3-4}$  シクロアルキルである。

式 (I)、式 (I a)、式 (I b) または式 (II) の 1 の実施態様において、 $R^1$  はシクロプロピルである。

20

式 (I)、式 (I a)、式 (I b) または式 (II) の 1 の実施態様において、 $L^2$  は共有結合または  $C_{1-2}$  アルキレンであり、ここで該アルキレンは、独立して、0 ~ 3 個の  $R^{16}$  で置換される。

## 【0049】

式 (I)、式 (I a)、式 (I b) または式 (II) の 1 の実施態様において、 $L^2$  は共有結合である。

式 (I)、式 (I a)、式 (I b) または式 (II) の 1 の実施態様において、 $R^2$  はフェニルまたはピリジニルであり、各々独立して、1 ~ 2 個の  $R^{10}$  で置換される。

## 【0050】

式 (I)、式 (I a)、式 (I b) または式 (II) の 1 の実施態様において、 $L^2$  は共有結合または  $C_{1-2}$  アルキレンであり、ここで該アルキレンは、独立して、0 ~ 3 個の  $R^{16}$  で置換され； $R^2$  はフェニルまたはピリジニルであり、各々独立して、1 ~ 2 個の  $R^{10}$  で置換される。

30

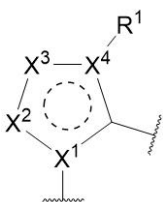
式 (I)、式 (I a)、式 (I b) または式 (II) の 1 の実施態様において、 $L^2$  は共有結合であり； $R^2$  はフェニルまたはピリジニルであって、各々独立して、1 ~ 2 個の  $R^{10}$  で置換される。

## 【0051】

1 の実施態様は、式 (I)、式 (I a)、式 (I b) または式 (II) の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、式中：

40

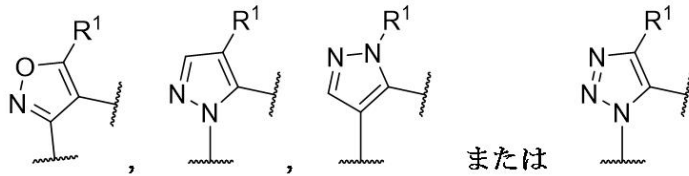
## 【化 2 4】



で示される部分が

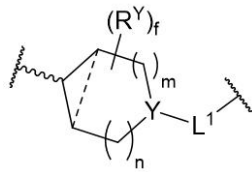
50

## 【化 2 5】



であり；

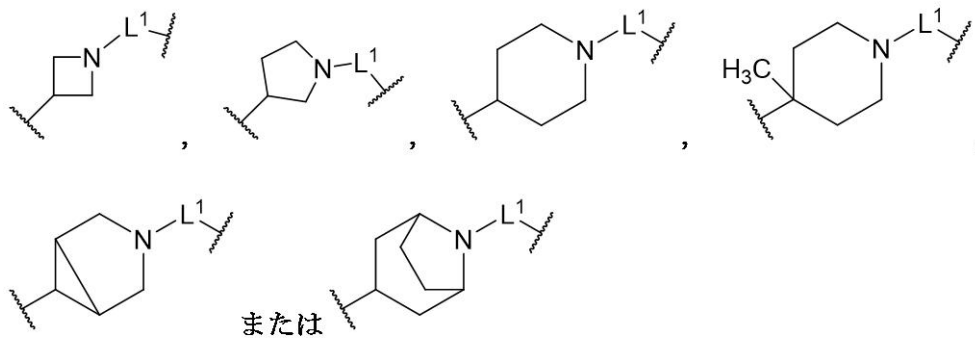
## 【化 2 6】



10

で示される部分が

## 【化 2 7】



20

であり；

L<sup>1</sup>が、共有結合、フェニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはピリジニルであり；

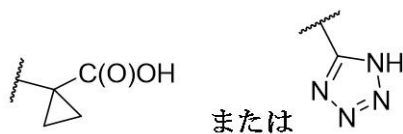
30

Zが、1,5 - ナフチリジニル、ベンゾ [ d ] イミダゾリル、ベンゾ [ d ] イソチアゾリル、ベンゾ [ d ] オキサゾリル、ベンゾ [ d ] チアゾリル、シンノリニル、イミダゾ [ 3 , 4 - a ] ピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリジニル、ピラゾロ [ 4,3 - b ] ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロロ [ 2,1 - f ] トリアジニル、ピロロ [ 2,3 - b ] ピリジニル、ピロロ [ 2,3 - d ] ピリミジニル、ピロロ [ 3,2 - b ] ピリジニル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、チアゾロ [ 5,4 - b ] ピリジニル、またはチアゾリルであり、各々独立して、0 ~ 2 個の R<sup>8</sup> で置換され；

R<sup>x</sup>が、- CN、- C ( O ) OH、- CH<sub>2</sub> C ( O ) OH、- C ( O ) NH<sub>2</sub>、- C ( O ) NH S ( O )<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>、

40

## 【化 2 8】



であり；

R<sup>1</sup>がシクロプロピルであり；

R<sup>2</sup>が、フェニルまたはピリジニルであり、各々独立して、1 ~ 2 個の R<sup>10</sup> で置換され

50

;

R<sup>3</sup> が水素であり；

R<sup>4</sup> が水素または -CH<sub>3</sub> であり；

R<sup>8</sup> が、各々独立して、F、Cl、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCD<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(シクロプロピル)、-O(シクロプロピル)、-O(シクロブチル)、-O(ジフルオロシクロブチル)、-O(フルオロシクロブチル)、-O(オキセタニル)、-O(テトラヒドロフラニル)、または-OCH<sub>2</sub>(メトキシフェニル)であり；

L<sup>2</sup> が共有結合であって；および

R<sup>10</sup> が、各々独立して、Cl、-CF<sub>3</sub>、または-OCF<sub>3</sub>である；

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

#### 【0052】

1の実施態様において、本発明は、とりわけ、本明細書中に記載されるいずれか1つの実施例より選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

#### 【0053】

II. 医薬組成物、治療的有用性、および組み合わせ

もう一つ別の実施態様において、本発明は、本発明の少なくとも1つの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、組成物を提供する。

#### 【0054】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、本発明の少なくとも1つの化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む、医薬組成物を提供する。

#### 【0055】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、治療的に効果的な量の本発明の少なくとも1つの化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む、医薬組成物を提供する。

#### 【0056】

もう一つ別の実施態様において、本発明は本発明の化合物の製造方法を提供する。

もう一つ別の実施態様において、本発明は本発明の化合物を製造するための中間体を提供する。

#### 【0057】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、1または複数のさらなる治療薬をさらに含む、上記されるような医薬組成物を提供する。

#### 【0058】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、胆汁酸の調節不全に付随する疾患、障害または症状の治療を必要とする患者において、かかる疾患、障害または症状を治療する方法を提供し、該方法は治療的に効果的な量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を該患者に投与することを含む。

#### 【0059】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、ファルネソイドX受容体(FXR)の活性に付随する疾患、障害または症状の治療を必要とする患者において、かかる疾患、障害または症状を治療する方法であって、治療的に効果的な量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

#### 【0060】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、疾患、障害または症状を治療する方法であ

10

20

30

40

50

って、かかる治療を必要とする患者に、治療的に効果的な量の本発明の少なくとも1つの化合物を、単独で、または所望により、もう一つ別の本発明の化合物および/または少なくとも1つの他の型の治療薬と組み合わせて投与することを含み、方法を提供する。

【0061】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、ファルネソイドX受容体(FXR)をアゴナイズする作用を患者において惹起する方法であって、治療的に効果的な量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を該患者に投与することを含み、方法を提供する。

【0062】

いくつかの実施態様において、FXRの機能不全に付随する疾患、障害または症状として、病学的線維症、がん、炎症性障害、代謝性または胆汁鬱滞性障害が挙げられる。

10

いくつかの実施態様において、該疾患、障害または症状は、肝臓、胆管、腎臓、心臓、皮膚、眼および膵臓線維症を含む線維症に付随する。

【0063】

他の実施態様において、該疾患、障害または症状は、がんなどの細胞増殖性障害と関連付けられる。いくつかの実施態様において、がんは、充実性腫瘍増殖または新生組織形成を包含する。他の実施態様において、がんは腫瘍転移を包含する。いくつかの実施態様において、がんは、肝臓、胆嚢、小腸、大腸、膵臓、前立腺、膀胱、血液、骨、脳、胸部、中枢神経系、頸部、結腸、子宮内膜、食道、生殖器、尿生殖路、頭部、咽頭、肺、筋肉組織、首部、口腔または鼻腔粘膜、卵巣、膵臓、皮膚、脾臓、胃、精巣、または甲状腺のがんである。他の実施態様において、がんは、上皮性悪性腫瘍、非上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である。

20

【0064】

本発明に従って予防、制御または治療され得る、FXRの活性に付随する疾患、障害または症状の例として、限定されないが、移植片拒絶反応、線維性障害(例えば、肝線維症)、炎症性障害(例えば、急性肝炎、慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH))、過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD))、ならびに細胞増殖性障害(例えば、がん、骨髄腫、線維腫、肝細胞がん、結腸直腸がん、前立腺がん、白血病、カポジ肉腫、充実性腫瘍)が挙げられる。

【0065】

本発明の化合物によって予防または治療されるのに適する線維性障害、炎症性障害、ならびに細胞増殖性障害として、限定されないが、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、アルコール性または非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、薬物誘発性肝炎、胆汁性肝硬変、門脈圧亢進症、再発不全、肝機能低下、肝血流障害、腎症、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患(IBD)、異常膵液分泌、良性前立腺肥大、神経因性膀胱疾患、糖尿病性腎症、巣状分節状糸球体硬化症、IgA腎症、薬物または移植誘発性腎症、自己免疫腎症、ループス腎炎、肝線維症、腎線維症、慢性腎疾患(CKD)、糖尿病性腎疾患(DKD)、皮膚線維症、ケロイド、全身性硬化症、強皮症、ウイルス誘発性線維症、特発性肺線維症(IPF)、間質性肺疾患、非特異的間質性肺炎(NSIP)、通常型間質性肺炎(UIP)、放射線照射誘発性線維症、家族性肺線維症、気道線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、心不全、心臓線維症、血管線維症、血管周囲線維症、口蹄疫、がん、骨髄腫、線維腫、肝細胞がん、結腸直腸がん、前立腺がん、白血病、慢性リンパ球性白血病、カポジ肉腫、充実性腫瘍、脳梗塞、脳出血、神経因性疼痛、末梢神経障害、加齢黄斑変性(AMD)、緑内障、眼線維症、角膜癒痕、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症(PVR)、癒痕性類天疱瘡の緑内障濾過手術による癒痕化(cicatricial pemphigoid glaucoma filtration surgery scarring)、クローン病または全身性紅斑性狼瘡;異常創傷治癒よりもたらされるケロイド形成;臓器移植後に生じる線維症、骨髄線維症、および筋腫が挙げられる。1の実施態様において、本発明は、線維性障害、炎症性障害、または細胞増殖性障害を治療するための方法であって、かかる治療を必要

30

40

50

とする患者に、治療的に効果的な量の本発明の少なくとも1つの化合物を、単独で、または、所望により、もう一つ別の本発明の化合物、および/または少なくとも1つの他の型の治療薬と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0066】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、療法において用いるための本発明の化合物を提供する。

もう一つ別の実施態様において、本発明は、その線維性障害、炎症性障害、または細胞増殖性障害の治療用の療法において用いるための本発明の化合物を提供する。

【0067】

もう一つ別の実施態様において、本発明はまた、その線維性障害、炎症性障害、または細胞増殖性障害の治療用の医薬の製造において用いるための本発明の化合物の使用を提供する。

10

【0068】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、線維性障害、炎症性障害、または細胞増殖性障害を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、治療的に効果的な量の第1および第2の治療薬を投与し、ここで該第1の治療薬が本発明の化合物である、ことを含む、方法を提供する。

【0069】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、療法において同時に、別々にまたは連続して用いるために、本発明の化合物および付加的な治療薬を組み合わせた調製物を提供する。

20

【0070】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、線維性障害、炎症性障害、または細胞増殖性障害の治療において同時に、別々にまたは連続して用いるために、本発明の化合物および付加的な治療薬を組み合わせた調製物を提供する。

本発明の化合物は、1または複数の抗線維性および/または抗炎症性治療薬などの付加的な治療薬と組み合わせて利用されてもよい。

【0071】

1の実施態様において、組み合わせた医薬組成物、組み合わせ方法または組み合わせ使用において使用される付加的な治療剤は、以下の治療剤：TGF 受容体阻害剤（例えば、ガルニセルチブ）、TGF 合成の阻害剤（例えば、ピルフェニドン）、血管内皮増殖因子（VEGF）の阻害剤、血小板誘発性成長因子（PDGF）および線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体キナーゼ（例えば、ニンテダニブ）、ヒト化抗 V<sub>6</sub> インテグリンモノクローナル抗体（例えば、3G9）、ヒト組換えペントラキシン-2、組換えヒト血清アミロイドP、TGF $\beta$ -1、-2、および-3に対する組換えヒト抗体、エンドセリン受容体アンタゴニスト（例えば、マシテンタン）、インターフェロンガンマ、c-Junアミノ-末端キナーゼ（JNK）阻害剤（例えば、4-[ [9-[ (3S)-テトラヒドロ-3-フラニル]-8-[ (2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]-9H-プリン-2-イル]アミノ]-トランス-シクロヘキサノール、3-ペンチルベンゼン酢酸（PBI-4050）、マンガン（III）含有のテトラ置換のボルフィリン、エオタキシン-2を標的とするモノクローナル抗体、インターロイキン-13（IL-13）抗体（例えば、レプリキズマブ、トラロキヌマブ）、インターロイキン4（IL-4）とインターロイキン13（IL-13）を標的とする二重特異性抗体、NK1タキキニン受容体アゴニスト（例えば、Sar<sup>9</sup>、Met（O<sub>2</sub>）<sup>11</sup>-サブスタンスP）、シントレデキンベストクス（Cintredekin Besudotox）、結合増殖因子に拮抗するヒト組換えDNA誘発のIgG1カップモノクローナル抗体およびCC-ケモカインリガンド2に対して選択的な完全なヒトIgG1カップ抗体（例えば、カルルマブ、CCX140）、抗酸化剤（例えば、N-アセチルシステイン）、ホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害剤（例えば、シルデナフィル）、ムスカリン性アンタゴニストなどの閉塞性気道疾患を治療するための薬剤（例えば、チオトロピウム、臭化イパトロピウム）、アドレナリン作動性 $\beta_2$ アゴニスト（例えば、サルブタモール、サルメテロール）、コルチコステロイド（例えば

30

40

50

、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルチカゾン）、免疫抑制剤（例えば、タクロリムス、ラパマイシン、ピメクロリムス）、および肝臓、胆管および腎臓の線維症、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、心臓線維症、特発性肺線維症（IPF）、および全身性硬化症などの線維化状態の治療に有用な治療薬のうち、1または複数の、好ましくは1～3個の治療剤より選択される。かかる線維性症状を治療するのに有用な治療薬は、限定されないが、FXRアゴニスト（例えばOCA、GS-9674、およびLJN452）、LOXL2阻害剤（例えばシムツズマブ）、LPA1アンタゴニスト（例えば、BMS-986020およびSAR-100842）、PPARモジュレーター（例えば、エラフィブラノル（elafibrinor）、ピオグリタゾン、およびサログリタザル、IVA337）、SSAO/VAP-1阻害剤（例えば、PXS-4728AおよびSZE5302）、ASK-1阻害剤（例えば、GS-4997またはセロンセルチブ）、ACC阻害剤（例えば、CP-640186およびNDI-010976またはGS-0976）、FGF21模倣体（例えば、LY2405319およびBMS-986036）、カスパーゼ阻害剤（例えば、エムリカザン）、NOX4阻害剤（例えば、GKT137831）、MGAT2阻害剤（例えば、BMS-963272）、Vインテグリン阻害剤（例えば、アビツズマブ）および胆汁酸/脂肪酸のコンジュゲート（例えば、アラムコール）を包含する。本発明の種々の実施態様のFXRアゴニストはまた、CCR2/5阻害剤（例えば、セニクリピロック）、ガレクチン-3阻害剤（例えば、TD-139、GR-MD-02）、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト（例えば、タイペルカスト、モンテルカスト）、SGLT2阻害剤（例えば、ダパグリフロジン、レモグリフロジン）、GLP-1受容体アゴニスト（例えば、リラグルチドおよびセマグルチド）、FAK阻害剤（例えば、GSK-2256098）、CB1インバーサアゴニスト（例えば、JD-5037）、CB2アゴニスト（例えば、APD-371およびJBT-101）、オートタキシン阻害剤（例えば、GLPG1690）、プロリルt-RNAシンセターゼ阻害剤（例えば、ハロフジノン（halofugenone））、FPR2アゴニスト（例えば、ZK-994）、およびTHRアゴニスト（例えば、MGL:3196）などの1または複数の治療薬と組み合わせて使用されてもよい。もう一つ別の実施態様において、組み合わせた医薬組成物、組み合わせ方法または組み合わせ使用において使用される付加的な治療剤は、アレムツズマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、オフアツムマブ、ペムプロリズマブ、およびリツキシマブなどの、1または複数の、好ましくは1ないし3個のがん免疫治療剤より選択される。

#### 【0072】

本発明の化合物は、例えば、錠剤、カプセル（それぞれ、徐放性製剤または持続放出性製剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒、エリキシル、チンキ、懸濁液、シロップおよび乳剤などで経口的に；舌下のに；バツカル的に；皮下、静脈内、筋肉内または胸骨下注射、あるいは注入技法（例えば、滅菌注射可能な水性または非水性溶液または懸濁液）によるなどで非経口的に；鼻粘膜への投与を含む、吸入スプレーによるなどで経鼻的に；クリームまたは軟膏の形態などで局所的に；あるいは坐剤の形態などで経直腸的に、いずれか適切な手段により本明細書に記載のいずれかの使用のために投与され得る。それらは単独で投与され得るが、通常、選択される投与経路および標準的な製剤学的基準に基づき選択される医薬的担体と共に投与されるであろう。

#### 【0073】

「医薬組成物」なる語は、本発明の化合物を少なくとも1つのさらなる医薬的に許容される担体と組み合わせて含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、投与経路および投与剤形の性質に依存する、動物、特に哺乳類への生理活性薬剤の送達分野で一般的に許容される媒体、すなわち、希釈剤、保存料、増量剤、流動性制御剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤などのアジュバント、賦形剤またはベヒクルをいう。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の数多くの因子に従い製剤化される。これらは、限定されないが、製剤化される活性薬剤の型および性質；薬剤を含む組成物が投与される対象；該組成物の意図される投

10

20

30

40

50

与経路；目標の治療指標を包含する。医薬的に許容される担体は水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は活性成分に加えて数多くの異なる成分および添加剤を含み得、かかるさらなる成分は、当業者に周知の様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤などの理由で該製剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体およびそれらの選択に関する因子に関する記載は、容易に入手できる様々な情報源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)に見られる。

【0074】

本明細書で使用される場合の「治療する」または「治療」なる語は、本発明の化合物または組成物を用いることで、有益な結果または望ましい結果（臨床結果を含む）を得るための解決方法をいう。本発明の目的のために、有益または望ましい臨床結果は、限定されないが、1または複数の次の結果：疾患、障害または症状よりもたらされる1または複数の徴候の重度および/または頻度を減らすこと；疾患、障害または症状の程度を下げるか、またはその退行を惹起すること；疾患、障害または症状を安定させること（例えば、疾患、障害または症状の悪化を防止するか、遅らせること）；疾患、障害または症状の進行を遅延または遅くすること；疾患、障害または症状の状態を改善すること；疾患、障害または症状を治療するのに必要とされる1または複数の他の医薬の用量を減少させること；および/または生活の質を上げることを含む。

10

【0075】

本発明の化合物のための投与計画は、当然のことながら、特定の薬剤の薬物動態学的性質ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学的状态、および体重；症状の性質および度合い；現在行われている治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに所望の効果といった既知の因子に応じて変化するであろう。

20

【0076】

一般的な指標として、各活性成分の1日あたりの経口投与量は、指示された効果について用いる場合、約0.01から約5000mg/日、好ましくは約0.01から約1000mg/日、最も好ましくは約0.01から約250mg/日の範囲にある。静脈内投与の場合、最も望ましい用量は持続静注の間で約0.001から約10mg/kg/分の範囲にある。本発明の化合物は1日に付き単回投与でもよく、あるいは、1日当たりの総用量を1日2、3、または4回に分割した用量で投与してもよい。

30

【0077】

該化合物は、典型的には、意図される投与剤形、例えば、経口錠剤、カプセル、エリキシル、およびシロップに関連して、一般的な製剤学的基準に一致する適切に選択される適切な医薬的希釈剤、賦形剤または担体（本明細書中では医薬的担体と総称する）との混合物で投与される。

【0078】

投与に適する剤形（医薬組成物）は、用量単位当たり約0.1mg～約2000mgの活性成分を含有してもよい。これらの医薬組成物中には、活性成分が、通常、組成物の総重量に基づいて、約0.1 - 95重量%の量で配合されるであろう。

40

【0079】

典型的な経口投与用カプセルは、本発明の少なくとも1つの化合物（250mg）、ラクトース（75mg）、およびステアリン酸マグネシウム（15mg）を含有する。該混合物を60メッシュのシープに通し、No.1のセラチンカプセルに詰める。

【0080】

典型的な注射剤は、本発明の少なくとも1つの化合物（250mg）をバイアルに無菌状態で入れ、無菌で凍結乾燥させて密封することで製造される。使用の際に、バイアルの中身を2mLの生理食塩水と混合し、注射可能な製剤を生成する。

【0081】

本発明は、その範囲内に、活性成分として治療的に効果的な量の本発明の少なくとも1

50

つの化合物を、単独でまたは医薬担体と組み合わせて含む、医薬組成物を包含する。所望により、本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせるか、あるいは1または複数の、好ましくは1～3個の他の治療薬、例えば、ASK-1阻害剤、CCR2/5アンタゴニスト、オートタキシン阻害剤、LPA1受容体アンタゴニストまたは他の医薬的に活性な材料と組み合わせることができる。

【0082】

上記した他の治療薬が本発明の化合物と組み合わせて利用される場合、該治療薬は、上記した特許にあるように、例えば、Physicians' Desk Referenceにおいて示されるそれらの量にて使用されてもよく、さもなければ当業者によって決定されてもよい。

【0083】

特に、単一の投与単位として提供される場合、組み合わせた活性成分の間で化学反応が発生する可能性がある。このために、本発明の化合物と、第2の治療薬とを単一の投与単位にて組み合わせる場合、活性成分は単一の投与単位において組み合わせられるが、該活性成分の間の物理的接触が最少（すなわち、減少）するように、それらは処方される。例えば、1の活性成分を腸溶性コーティングしてもよい。活性成分の1つに腸溶性コーティングを施すことにより、組み合わせた活性成分の接触を最少とすることが可能であるだけでなく、これらの成分の1つが胃で放出されるのではなく、むしろ腸で放出されるように、これらの成分の1つの消化管での放出を調節することも可能である。活性成分の1つが、消化管全体を通してその持続放出に影響を及ぼす材料で被覆されてもよく、組み合わせられた活性成分の間の物理的接触を最少にすることを供することもできる。さらには、持続放出成分は、この成分の放出が腸でだけ生じるように付加的に腸溶性コーティングされ得る。さらにもう一つ別の解決方法は、活性成分をさらに分離するために、1の成分を持続性および/または腸溶性放出ポリマーで被覆し、他の成分も低密度等級のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）または当該分野にて既知の他の適切な材料で被覆する、併用生成物を処方することを含むであろう。ポリマーコーティング剤は他の成分との相互作用に対してさらなるバリアーを形成するのに供する。

【0084】

単一剤形にて投与するか、あるいは同時に同じ方式によるものがあるが、別々の形態にて投与されるかのいずれかである、本発明の併用生成物の成分間の接触を最小限に抑えるこれらの方法および他の方法は、本開示を一度でも読めば、当業者であれば容易に理解するであろう。

【0085】

本発明の化合物は、単独で、あるいは1または複数の、好ましくは1～3個のさらなる治療薬と組み合わせて投与され得る。「組み合わせて投与」または「併用療法」とは、本発明の化合物と、1または複数の、好ましくは1～3個のさらなる治療薬が、治療される哺乳動物と一緒に投与されることを意味する。組み合わせて投与される場合、各成分は、同時に、あるいは異なる時点でいずれかの順序で連続的に投与されてもよい。かくして、各成分は、別々であるが、所望とする治療効果を得るために、時間的に十分に近接して投与されてもよい。

【0086】

本発明の化合物は、FXRアゴニストに関連する試験またはアッセイにて、標体または参照となる化合物として、例えば品質基準または管理物質として有用でもある。かかる化合物は、例えば、FXRアゴニスト活性に関する医薬研究に使用するための市販のキットにて提供されてもよい。例えば、本発明の化合物は、一のアッセイにて対照として用い、その既知の活性を、活性が不明な化合物と比較することができる。このことは、実験者に、該アッセイが適切に行われていることを保証し、特に試験化合物が対照となる化合物の誘導体である場合に、比較となる根拠を提供する。新たなアッセイまたはプロトコルが開発されると、本発明に係る化合物はその有効性を試験するのに使用され得る。

【0087】

本発明の化合物はまた、製造品も包含する。本明細書中で用いられるように、製造品は

10

20

30

40

50

、限定されないが、キットおよびパッケージを含むものとする。本発明の製造品は、(a) 第1の容器；(b) 第1の容器内にある医薬組成物（ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の形態を含む第1の治療薬を含む）；および(c) 該医薬組成物が脂質異常症およびその後遺症の治療に用いることができる旨を記載したパッケージ挿入物を含む。もう一つ別の実施態様において、該パッケージ挿入物には、該医薬組成物が線維症およびその後遺症の治療のための第2の治療薬と組み合わせて（上記と同意義）使用され得る旨が記載される。該製造品はさらに、(d) 第2の容器（ここで、構成要素(a)および(b)を第2の容器に入れ、構成要素(c)を第2の容器の内または外に配置する）を含んでいてもよい。第1および第2の容器内に入れるとは、各容器が該構成要素をその領域内に保持することを意味する。

10

#### 【0088】

第1の容器は、医薬組成物の保持に用いられる容器である。この容器は、製造、貯蔵、運搬、および/または個別/大量販売のためのものである。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ（例えば、クリーム製剤用のもの）、または医薬製剤の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられる任意の別の容器を包含するものとする。

#### 【0089】

第2の容器は、第1の容器を保持し、所望によりパッケージ挿入物を保持するために用いられるものである。第2の容器の例として、限定されないが、箱（例えば、ダンボールまたはプラスチック）、木箱、カートン、袋（例えば、紙またはプラスチックの袋）、ポーチ、およびサックが挙げられる。パッケージ挿入物は、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により第1の容器の外側に物理的に付着させることができ、あるいは、第1の容器に付着させる物理的手段を何ら用いることなく第2の容器内に置かれてもよい。あるいはまた、パッケージ挿入物は第2の容器の外に置かれてもよい。第2の容器の外に置く場合、パッケージ挿入物はテープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により物理的に付着していることが好ましい。あるいはまた、物理的に付着することなく第2の容器の外側に近接または接触した状態とすることができる。

20

#### 【0090】

パッケージ挿入物は、第1の容器内に入れられた医薬組成物に関する情報を記載するラベル、タグ、マーカなどである。該情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局（例えば、アメリカ食品医薬品局）により決定されるであろう。好ましくは、パッケージ挿入物は該医薬組成物が認可された旨を具体的に記載する。パッケージ挿入物は、ある人がそこにまたはその上に含まれる情報を読み取ることができるいずれの材料で作られてもよい。好ましくは、パッケージ挿入物は、それ上に所望の情報を形成する（例えば、印刷または貼り付ける）印刷可能な材料（例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイール、あるいは紙またはプラスチック製のシール等）である。

30

#### 【0091】

##### III. 定義

本明細書および添付される特許請求の範囲を通し、所定の化学式または名称は、異性体が存在する場合には、すべての立体および光学異性体ならびにそのラセミ体を包含する。特に断りがなければ、すべてのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマーの形態）およびラセミ体は本発明の範囲内にある。C=C二重結合、C=N二重結合、環系等の多数の幾何異性体も化合物においても存在することができ、かかるすべての安定した異性体は本発明に含まれる。本発明の化合物のシス-およびトランス-（あるいはE-およびZ-）幾何異性体が記載され、異性体の混合物としてあるいは分離した異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ形態にて単離され得る。光学活性体は、ラセミ体を分割することにより、あるいは光学活性な出発物質より合成することにより、製造されてもよい。本発明の化合物を製造するのに使用されるすべての方法およびその方法の中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が製造される場合、それらは従来の方法、例え

40

50

ば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離されてもよい。その方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離（中性）または塩の形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離形態および塩の両方が本発明の範囲内にある。所望により、化合物の一の形態は別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく；塩は遊離化合物またはもう一つ別の塩に変換されてもよく；本発明の異性体の化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が該分子の他の部分に転位し、該分子の原子間の化学結合がそれに伴って再編成された複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。存在する限り、すべての互変異性体の形態が本発明に含まれることを理解すべきである。本明細書にて使用される場合、「本発明の化合物」は、式（I）、（II a）、および（II b）のいずれか1つの式によって包含される1または複数の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を意味する。

10

【0092】

本明細書で使用される場合、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。「アルキル」は一価の飽和脂肪族基（エチルなど）を示す一方で、「アルキレン」は二価の飽和脂肪族基（エチレンなど）を意味する。例えば、「C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル」または「C<sub>1-10</sub>アルキル」は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>およびC<sub>10</sub>アルキル基を含むものとする。また、例えば、「C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル」または「C<sub>1-6</sub>アルキル」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを意味し；「C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン」または「C<sub>1-6</sub>アルキレン」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキレンを意味する。アルキル基は置換されていなくても、少なくとも1つの水素が別の化学基で置き換えられるように置換されていてもよい。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、n-プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル）、およびペンチル（例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）が挙げられる。「C<sub>0</sub>アルキル」または「C<sub>0</sub>アルキレン」が用いられる場合、それは直接結合を意味するものとする。

20

【0093】

特記されない限り、本明細書で単独で使用される、またはもう一つ別の基の部分としての「低級アルキル」なる語は、1~8個の炭素を含有する直鎖および分岐鎖の両方の炭化水素を包含し、本明細書で単独で使用される、またはもう一つ別の基の部分としての「アルキル」および「alk」なる語は、直鎖において、1~20個の炭素、好ましくは1~10個の炭素、より好ましくは1~8個の炭素を含有する、直鎖および分岐鎖の両方の炭化水素、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、その種々の分岐鎖異性体等を包含する。

30

【0094】

「ヘテロアルキル」は、1または複数の炭素原子が、O、NまたはSなどのヘテロ原子と置き換えられているアルキル基をいう。例えば、親分子に結合しているアルキル基の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）と置き換えられるとすれば、得られるヘテロアルキル基は、各々、アルコキシ基（例えば、-OCH<sub>3</sub>等）、アルキルアミノ（例えば、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等）、またはチオアルキル基（例えば、-SCH<sub>3</sub>）である。親分子と結合していないアルキル基の末端以外の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）と置き換えられるとすれば、得られるヘテロアルキル基は、各々、アルキルエーテル（例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>等）、アルキルアミノアルキル（例えば、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等）、またはチオアルキルエーテル（例えば、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>）である。アルキル基の末端の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）と置き換えられるとすれば、得られるヘテロアルキル基は、各々、ヒドロキシアルキル基（例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH）、アミノアルキル基（例え

40

50

ば、 $-CH_2NH_2$ ）、またはアルキルチオール基（例えば、 $-CH_2CH_2-SH$ ）である。ヘテロアルキル基は、例えば、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を有し得る。 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル基は1～6個の炭素原子を有するヘテロアルキル基を意味する。

## 【0095】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、特定数の炭素原子と、鎖内の任意の安定した位置にて存在し得る、1または複数の、好ましくは1ないし2個の炭素-炭素の二重結合とを有する直鎖または分岐したいずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとする。「アルケニル」は一価の基を示す一方で、「アルケニレン」は二価の基を意味する。例えば、「 $C_2-C_6$ アルケニル」または「 $C_{2-6}$ アルケニル」（またはアルケニレン）は、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ アルケニル基を包含するものとする。アルケニルの例として、限定されないが、エチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、および4-メチル-3-ペンテニルが挙げられる。

10

## 【0096】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖内の任意の安定した位置にて存在し得る、1または複数の、好ましくは1ないし3個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖のいずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとする。「アルキニル」は一価の基を示す一方で、「アルキニレン」は二価の基を意味する。例えば、「 $C_2-C_6$ アルキニル」または「 $C_{2-6}$ アルキニル」（またはアルキニレン）は、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ および $C_6$ アルキニル基；エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル等を包含するものとする。

20

## 【0097】

本明細書で使用される場合、「アリールアルキル」（a.k.a. アラルキル）、「ヘテロアリールアルキル」、「カルボシクリルアルキル」または「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子、典型的には末端または $sp^3$ 炭素原子に結合した水素原子の1つが、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルと個々に置き換えられている、非環式アルキル基をいう。典型的なアリールアルキル基は、限定されないが、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イル等を包含する。アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルキル基は、4～20個の炭素原子と、0～5個のヘテロ原子を含むことができ、例えば、アルキル部分は1～6個の炭素原子を含有してもよい。

30

## 【0098】

本明細書で使用される場合、「ベンジル」なる語は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられているメチル基をいい、該フェニル基は、所望により、1ないし5個の基、好ましくは1ないし3個の基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、および $-CO_2CH_3$ で置換されていてもよい。「ベンジル」はまた、記号「 $Bn$ 」で表すこともできる。

40

## 【0099】

「低級アルコキシ」、「アルコキシ」または「アルキルオキシ」、「アリールオキシ」または「アラルコキシ」なる語は、酸素原子と結合した上記のアルキル、アラルキルまたはアリール基のいずれかをいう。「 $C_1-C_6$ アルコキシ」または「 $C_{1-6}$ アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ アルコキシ基を含むものとする。アルコキシ基の例として、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 $n$ -プロポキシおよびイソプロポキシ）、および $t$ -ブトキシが挙げられる。同様にして、「低級アルキルチオ」、「アルキルチオ」、「チオアルコキシ」、「

50

アリールチオ」、または「アラルキルチオ」は、表示された数の炭素原子が硫黄架橋を介して結合した上記されるようなアルキル、アリール、またはアラルキル基、例えば、メチル - S - およびエチル - S - をいう。

【0100】

本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「アルカノイル」または「アルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基と結合したアルキルをいう。例えば、アルキルカルボニルは、アルキル - C ( O ) - で表すことができる。「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルカルボニル」(またはアルキルカルボニル)は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>アルキル - C ( O ) - 基を含むものとする。

【0101】

本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「アルキルスルホニル」または「スルホンアミド」なる語は、スルホニル基と結合したアルキルまたはアミノをいう。例えば、アルキルスルホニルは、- S ( O )<sub>2</sub> R' で表されてもよく、その一方でスルホンアミドは、- S ( O )<sub>2</sub> N R<sup>c</sup> R<sup>d</sup> で表されてもよい。R' は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> は「アミノ」について下記されるとおりである。

【0102】

本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「カルバメート」なる語は、アミド基と結合した酸素をいう。例えば、カルバメートは - N ( R<sup>c</sup> R<sup>d</sup> ) - C ( O ) - O - で表されてよく、R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> は「アミノ」について下記されるとおりである。

【0103】

本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「アミド」なる語は、カルボニル基と結合したアミノをいう。例えば、アミドは - N ( R<sup>c</sup> R<sup>d</sup> ) - C ( O ) - で表されてもよく、R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> は「アミノ」について下記されるとおりである。

【0104】

「アミノ」なる語は、- N R<sup>c1</sup> R<sup>c2</sup> として定義され、ここで R<sup>c1</sup> および R<sup>c2</sup> は、独立して、H または C<sub>1</sub> - 6アルキルであるか；あるいはまた、R<sup>c1</sup> および R<sup>c2</sup> は、それらが結合する原子と一緒にあって、3 - ないし 8 員のヘテロ環式環を形成し、それは所望によりハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、オキソ、C<sub>1</sub> - 6アルキル、アルコキシ、およびアミノアルキルより選択される 1 または複数の基で置換されてもよい。R<sup>c1</sup> または R<sup>c2</sup> (あるいはその両方) が C<sub>1</sub> - 6アルキルである場合、該アミノ基はアルキルアミノと称することもできる。アルキルアミノ基の例として、限定されないが、- NH<sub>2</sub>、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ等が挙げられる。

【0105】

「アミノアルキル」なる語は、水素原子の 1 つがアミノ基と置換されているアルキル基をいう。例えば、アミノアルキルは - N ( R<sup>c1</sup> R<sup>c2</sup> ) - アルキレン - で表されてもよい。「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>」または「C<sub>1</sub> - 6」アミノアルキル」(またはアミノアルキル)は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>アミノアルキル基を含むものとする。

【0106】

本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「ハロゲン」または「ハロ」なる語は、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素をいい、塩素またはフッ素が好ましい。

【0107】

「ハロアルキル」は、特定数の炭素原子を有し、1 または複数のハロゲンで置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>ハロアルキル」または「C<sub>1</sub> - 6ハロアルキル」(またはハロアルキル)は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>ハロアルキル基を包含するものとする。ハロアルキルの例として、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2 - トリフルオロエチル

10

20

30

40

50

、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例はまた、「フルオロアルキル」を包含し、特定数の炭素原子を有し、1または複数のフッ素原子で置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。本明細書で使用される、「ポリハロアルキル」なる語は、2～9個の、好ましくは2～5個の、FまたはCl、好ましくはFなどのハロ置換基を含む上記のような「アルキル」基を、例えば、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_3$ または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ をいう。

## 【0108】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、表示される数の炭素原子が酸素架橋を介して結合している、上記されるようなハロアルキル基を表す。例えば、「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ」または「 $\text{C}_{1-6}$ ハロアルコキシ」は、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、および $\text{C}_6$ ハロアルコキシ基を包含するものとする。ハロアルコキシの例として、限定されないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロエトキシが挙げられる。ハロアルコキシの他の例はまた、表示される数の炭素原子が酸素架橋を介して結合している、上記されるようなフルオロアルキル基を表す、「フルオロアルコキシ」を包含する。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、表示される数の炭素原子が硫黄架橋を介して結合している、上記されるようなハロアルキル基、例えば、トリフルオロメチル-S-、およびペンタフルオロエチル-S-を表す。本明細書にて使用されるような「ポリハロアルキルオキシ」なる語は、2ないし9個、好ましくは2ないし5個のFまたはClなどの、好ましくはFのハロ置換基を含む、ポリフルオロアルコキシ、例えば、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ などの、上記した「アルコキシ」または「アルキルオキシ」基をいう。

## 【0109】

「ヒドロキシアルキル」は、特定数の炭素原子を有し、1または複数のヒドロキシル(OH)で置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシアルキル」(またはヒドロキシアルキル)は、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ および $\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル基を包含するものとする。

## 【0110】

「シクロアルキル」なる語は、モノ-、ビ-またはポリ-環式環系を含む、環状アルキル基をいう。「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル」または「 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル」は $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ および $\text{C}_7$ シクロアルキル基を含むものとする。シクロアルキル基の例として、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびノルボルニルが挙げられる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルなどの分岐したシクロアルキル基は「シクロアルキル」の定義に含まれる。

## 【0111】

「シクロヘテロアルキル」なる語は、モノ-、ビ-またはポリ-環式環系を含む、環状ヘテロアルキル基をいう。「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロヘテロアルキル」または「 $\text{C}_{3-7}$ シクロヘテロアルキル」は $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ および $\text{C}_7$ シクロヘテロアルキル基を含むものとする。シクロヘテロアルキル基の例として、限定されないが、オキセタニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルが挙げられる。ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、およびピラジニルメチルなどの分岐したシクロヘテロアルキル基は「シクロヘテロアルキル」の定義に含まれる。

## 【0112】

本明細書で使用される場合、「アザシクリル」なる語は、環中に1または複数の窒素原子を含有するシクロヘテロアルキルをいう。アザシクリル基の例として、限定されないが、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルが挙げられる。

## 【0113】

本明細書で用いられる場合、「炭素環」、「カルボシクリル」または「炭素環式」は、いずれか安定した3、4、5、6、7または8員の単環式、あるいは5、6、7、8、9

10

20

30

40

50

、10、11、12または13員の多環式（二環式または三環式を含む）炭化水素環を意味するものとし、そのいずれも飽和であっても、部分的に不飽和であってもよい。すなわち、「炭素環」、「カルボシクリル」または「炭素環式」なる語は、限定されないが、シクロアルキルおよびシクロアルケニルを包含する。かかる炭素環の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ピシクロオクタン、[4.3.0]ピシクロノナン、[4.4.0]ピシクロデカン（デカリン）、[2.2.2]ピシクロオクタン、フルオレニル、インダニル、アダマンチル、およびテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられる。上記されるように、架橋環も、炭素環（例えば、[2.2.2]ピシクロオクタン）の定義に含まれる。好ましい炭素環は、特に断りがなければ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、インダニル、およびテトラヒドロナフチルである。架橋環は1または複数の、好ましくは1ないし3個の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結する場合に生じる。好ましい架橋は1または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋されると、その環にある置換基はまた架橋上に存在してもよい。

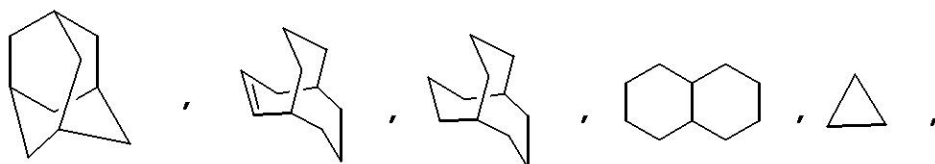
10

## 【0114】

さらには、本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「シクロアルキル」および「シクロアルケニル」を含む、「カルボシクリル」なる語は、飽和または部分的に不飽和の（1または2個の二重結合を含有する）、1～3個の環を含有する、合計で3～20個の環を形成する炭素、好ましくは3～10個の、または3～6個の環を形成する炭素を含有する、単環式アルキル、二環式アルキルおよび三環式アルキルを含む、環状炭化水素基を包含し、それらはアリールについて上記されるように1または2個の芳香族環と縮合してもよく、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニル、

20

## 【化29】



30

を包含し、それらの基はいずれも、所望により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび/またはアルキルチオなどの1～4個の置換基で、および/またはアルキル置換基のいずれかで置換されてもよい。

## 【0115】

本明細書で使用される場合、「二環式炭素環」または「二環式炭素環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子からなる安定した9または10員の炭素環式環系を意味するものとする。2個の縮合環のうち1つの環は第二の環に縮合したベンゾ環であり；第二の環は、飽和または部分不飽和の5または6員の炭素環である。二環式炭素環基は任意の炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定な構造となってもよい。本明細書に記載の二環式炭素環基は、得られる化合物が安定しているならば、いずれの炭素上で置換されてもよい。二環式炭素環基の例は、限定されないが、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルおよびインダニルである。

40

## 【0116】

本明細書で使用される場合、本明細書中で単独で、またはもう一つ別の基の一部として使用されるような、「アリール」なる語は、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニ

50

ルおよびフェナントラニルを含む、単環式または多環式（二環式および三環式を含む）芳香族炭化水素をいう。アリール部分は、周知であり、例えば、Lewis, R.J.編、Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)において記載される。1の実施態様において、「アリール」なる語は、環部分にて6～10個の炭素を含有する単環式および二環式芳香族基（フェニルまたは1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチルを含む）を意味する。例えば、「C<sub>6</sub>またはC<sub>10</sub>アリール」または「C<sub>6-10</sub>アリール」はフェニルおよびナフチルをいう。特記されない限り、「アリール」、「C<sub>6</sub>またはC<sub>10</sub>アリール」、「C<sub>6-10</sub>アリール」、または「芳香族残基」は、置換されていなくても、-OH、-OCH<sub>3</sub>、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、および-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>より選択される、1～5個の基、好ましくは1～3個の基で置換されてもよい。

10

【0117】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、または「ヘテロ環基」なる語は、飽和または部分的に不飽和であり、炭素原子ならびにN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、安定した3、4、5、6または7員の単環式または5、6、7、8、9、10、11、12、13または14員の多環式（二環式および三環式を含む）ヘテロ環式環を意味するものとし、上記したいずれかのヘテロ環式環が炭素環式環またはアリール環（例えば、ベンゼン環）と縮合している、いずれの多環式基も包含する。すなわち、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、または「ヘテロ環式基」なる語は、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニルなどの非芳香族環系を包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されてもよい（すなわち、N<sup>+</sup> OおよびS(O)<sub>p</sub>であり、ここでpは0、1または2である）。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、Hまたは他の置換基である）。ヘテロ環式環は、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定した構造がもたらされてもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、炭素原子上でまたは窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロ環の窒素は所望により四級化されてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1以下であることが好ましい。ヘテロシクリルの例として、限定されないが、アゼチジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、ピペロニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、モルホリニル、およびジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフランが挙げられる。

20

30

【0118】

本明細書で使用される場合、「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子と、N、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とから構成される、安定した9または10員のヘテロ環式環系を意味するものとする。2個の縮合環のうち、一の環は、5員のヘテロアリール環、6員のヘテロアリール環またはベンゾ環を含む5または6員の単環式芳香族環であり、それぞれが第二の環に縮合する。第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、5員のヘテロ環、6員のヘテロ環または炭素環を含む（ただし、第二の環が炭素環の場合、第一の環はベンゾ以外の環である）、5または6員の単環式環である。

40

【0119】

二環式ヘテロ環基は、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定した構造がもたらされてもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子にて置換されてもよい。ヘテロ環でのSおよびO原子の総数が1を超える場合、その時はこれらヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環でのSおよびO原子の総数は1を越えないことが

50

好ましい。二環式ヘテロ環基の例は、限定されないが、1,2,3,4 - テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8 - テトラヒドロキノリニル、2,3 - ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリニル、および1,2,3,4 - テトラヒドロキナゾリニルである。

#### 【0120】

架橋環もヘテロ環の定義に含まれる。架橋環は、1または複数の、好ましくは1ないし3個の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に生じる。架橋環の例は、限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素 - 窒素基を含む。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋している場合、該環に示される置換基はまた架橋上に存在してもよい。

10

#### 【0121】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」なる語は、硫黄、酸素または窒素などの少なくとも1個のヘテロ原子の環構成員を含む、安定した単環式および多環式（二環式および三環式を含む）芳香族炭化水素を意味するものとする。ヘテロアリアル基として、限定されないが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロイル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキササンが挙げられる。ヘテロアリアル基は置換されているか、置換されていないかである。窒素原子は置換されているか、置換されていないかである（すなわち、定義するとすれば、NまたはNRであり、ここでRはHであるか、または他の置換基である）。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されてもよい（すなわち、N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>およびS(O)<sub>p</sub>であり、ここでpは0、1または2である）。

20

#### 【0122】

ヘテロアリアル例として、限定されないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H - 1,5,2 - ジチアジニル、フラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H - インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3 - オキサジアゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチアニル、フェノキサジニル、フタラジニル、フテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 - ピロリドニル、2H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H - 1,2,5 - チアジニル、1,2,3 - チアジアゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、1,2,5 - チアジアゾリル、1,3,4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、

30

40

50

チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、およびキサントニルが挙げられる。

【0123】

5ないし10員のヘテロアリーの例として、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルが挙げられる。5ないし6員のヘテロ環の例として、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられる。

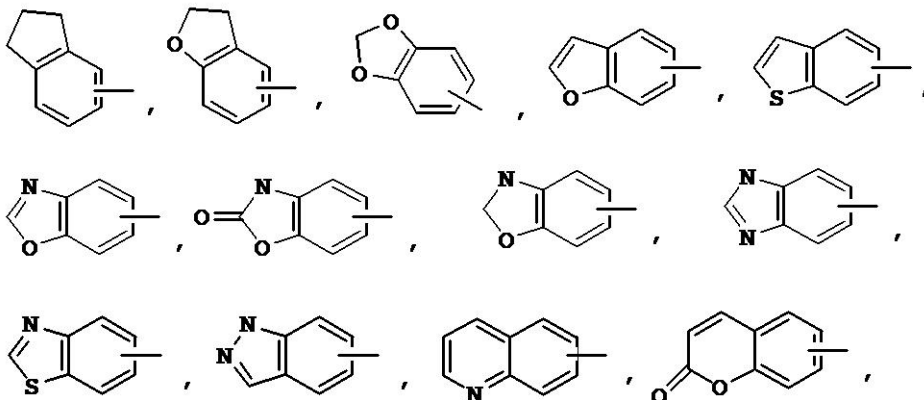
10

【0124】

特記されない限り、「カルボシクリル」または「ヘテロシクリル」は、炭素環式環またはヘテロ環式環（アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環など）に縮合した1または3個のさらなる環、例えば、

20

【化30】



30

を包含し、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル-アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルケニル、アミノカルボニルアリール、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノおよびアリールスルホンアミノカルボニルより選択される1、2または3個の基で、および/または本明細書中に示されるいずれかのアルキル置換基で、利用可能な炭素原子を介して所望により置換さ

40

50

れてもよい。

【0125】

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールのいずれかの用語が、もう一つ別の基の一部として使用される場合、炭素原子の数および環構成員は、それ自体がその用語において定義されるとおりである。例えば、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ハロアルコキシアルキルアミノ、アルキルチオ等は、各々独立して、1～4個の炭素原子、1～6個の炭素原子、1～10個の炭素原子等などの、「アルキル」なる語について定義されるのと同じ数の炭素原子を含有する。同様に、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ等は、各々独立して、3～6員、4～7員、6～10員、5～10員、5または6員等などの、「シクロアルキル」、「ヘテロシクリル」、「アリール」、および「ヘテロアリール」なる語について定義されるのと同じ環構成員を含有する。

10

【0126】

当該分野において使用される慣習によれば、本明細書中の構造式にて使用される

【化31】



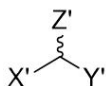
20

などの太線との結合は、部分または置換基が、コアまたはバックボーン構造と付着する点での結合を意味する。

【0127】

当該分野において使用される慣習によれば、

【化32】



などの構造式中の波形または曲がりくねった結合は、X'、Y'およびZ'が結合する炭素の立体中心を示すのに使用され、一つの図表で両方のエナンチオマーを表すものとする。すなわち、波形の結合などを用いる構造式は、

30

【化33】



などの各エナンチオマーを個々に、ならびにそのラセミ混合物を表すものとする。波形または曲がりくねった結合が二重結合(C=CまたはC=N)の部分と結合する場合、それはシス-またはトランス-(またはE-およびZ-)幾何異性体またはその混合物を包含する。

40

【0128】

炭素環またはヘテロ環の部分が、特定の結合点を示すことなく、異なる環原子を介して指定された基質と結合するか、さもなければ該基質に付着する場合、その時には炭素原子を介してであっても、または例えば3個の窒素原子を介するものであっても可能性のあるすべての点を意図することが本明細書にて理解される。例えば、「ピリジニル」および「ピリジル」なる語は2-、3-または4-ピリジニルを意味し、「チエニル」なる語は2-または3-チエニル等を意味する。

【0129】

50

置換基との結合が環にある2個の原子を結ぶ結合と交差して示される場合、その場合、かかる置換基は環のいずれの原子と結合してもよい。置換基が、かかる置換基が所定の式の化合物の残基と結合する際の原子を示すことなく、記載されている時には、その場合、かかる置換基はそのような置換基にあるいずれの原子を介して結合してもよい。置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0130】

当業者であれば、本発明の化合物の置換基および他の部分が、許容できる程度に安定した医薬組成物に処方され得る医薬的に有用な化合物を提供するのに十分に安定している化合物を供給するために、選択されるべきであることを認識するであろう。かかる安定性を有する本発明の化合物は本発明の範囲内にあるものと考えられる。

10

【0131】

「対イオン」なる語は、クロリド、ブロミド、ヒドロキシド、アセテート、およびサルフェートなどの負に帯電した種を表すのに使用される。「金属イオン」なる語は、ナトリウム、カリウムまたはリチウムなどのアルカリ金属イオンを、マグネシウムおよびカルシウムなどのアルカリ土類金属イオンを、ならびに亜鉛およびアルミニウムをいう。

【0132】

本明細書中で言及されるような「置換される」なる語は、少なくとも1個の水素原子(炭素原子またはヘテロ原子と結合している)が水素以外の基と置き換えられている:ただし、正常な原子価が維持され、置換が安定した化合物をもたらす、ことを意味する。置換基がオキソ(すなわち、=O)である場合、その場合には該原子にある2個の水素が置き換えられている。オキソ置換基は芳香族の部分には存在しない。環系(例えば、炭素環またはヘテロ環)がカルボニル基または二重結合で置換されているように見える場合、それはカルボニル基または二重結合が該環の一部である(すなわち、範囲内にある)ものとする。本明細書にて使用される場合の、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合(例えば、C=C、C=N、またはN=N)である。アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルに関して「置換される」なる語は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルが、各々、その中の、炭素またはヘテロ原子のいずれかに結合している1または複数の水素原子が、各々独立して、1または複数の水素以外の置換基と置き換えられている、ことを意味する。

20

30

【0133】

本発明の化合物で窒素原子がある場合(例えば、アミンである場合)には、これらの原子は、酸化剤(例えば、mCPBAおよび/または過酸化水素)で処理することによりN-オキシドに変換され、本発明の他の化合物とすることができる。かくして、特定される窒素原子はその特定される窒素およびそのN-オキシド(N-O)誘導体の両方に及ぶものと考えられる。

【0134】

任意の可変基が化合物の構成においてまたは式中で2回以上示される場合、その定義は、各々、他のすべての場合でその定義からは独立している。かくして、例えば、一の基が0~3個のR基で置換されるものとした場合、その場合、該基が0個のR基で置換されている時は、それは置換されておらず、あるいは3個までのR基で置換されており、Rは、各々、Rの定義から独立して選択される。

40

【0135】

また、置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

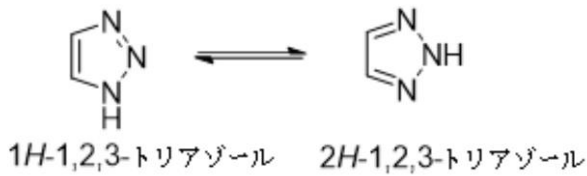
【0136】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」なる語は、一緒に平衡状態で存在する、2

50

またはそれ以上の異性体の各化合物をいい、分子内で原子または基を移動させることによって容易に交換される。例えば、当業者であれば、1,2,3-トリアゾールが下記のように2つの互変異性形態にて存在することが分かるであろう：

【化34】



10

【0137】

かくして、構造が可能性のあるあらゆる異性体の1つだけを示すものであっても、本開示はそのあらゆる可能性のある互変異性体にまで及ぶものとする。

【0138】

「医薬的に許容される」なる語は、正常な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応および/または他の問題または合併症がなく、合理的な利点/危険性の割合を考慮して、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適する、それらの化合物、材料、組成物および/または剤形をいうのに本明細書中で利用される。

【0139】

本発明の化合物は、本発明の範囲内にある、塩として存在し得る。医薬的に許容される塩が好ましい。本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」は開示の化合物の誘導体をいい、ここで親化合物は、その酸または塩基塩を製造することによって修飾される。本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含む親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、これらの化合物の遊離形態の酸または塩基を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒中、あるいはその両者の混合液中で反応させることにより製造することができ；一般に、エーテルなどの非水性媒体、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルが好ましい。適切な塩の一覧は、その開示内容が出典明示によって本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)にて見られる。

20

【0140】

本発明の化合物が、例えば、少なくとも1個の塩基性中心を有するならば、該化合物は酸付加塩を形成し得る。これらは、例えば、鉱酸、例えば、硫酸、リン酸またはハロゲン化水素酸などの無機強酸で、炭素数1~4のアルカンカルボン酸、例えば、置換されていないか、または例えば、クロロ酢酸としてハロゲンで置換されている酢酸など、飽和または不飽和のジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸またはテレフタル酸など、ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸など、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸あるいはリシンまたはアルギニン）、または安息香酸などの有機カルボン酸で、あるいは置換されていないか、または例えば、ハロゲンで置換されている、例えば、メチル-またはp-トルエン-スルホン酸である、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルまたはアリールスルホン酸などの有機スルホン酸で形成される。必要とあれば、さらなる塩基性中心が存在する、対応する酸付加塩も形成され得る。少なくとも1個の酸基（例えば、COOH）を有する本発明の化合物はまた、塩基との塩を形成し得る。塩基との適切な塩は、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウムまたはマグネシウム塩などの金属塩、あるいはアンモニア、またはモルホリン、チオモルホリン、ペペリジン、ピロリジン、モノ-、ジ-またはトリ-低級アルキルアミン、例えば、エチル、tert-ブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチルまたはジメチル-プロピルアミン、またはモノ-、ジ-またはトリ-ヒドロキシ低級アルキルアミン、例えばモノ-、ジ-またはトリ-エタノールアミンとの塩である。さらには、

40

50

対応する分子内塩が形成されてもよい。製薬学的使用には適さないが、例えば、式(Ⅰ)の遊離化合物またはその医薬的に許容される塩の単離または精製のために利用することのできる塩も包含される。

【0141】

塩基性基を含有する、式(Ⅰ)の化合物の好ましい塩は、モノ塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩、硝酸塩または酢酸塩を包含する。

酸基を含有する、式(Ⅰ)の化合物の好ましい塩は、ナトリウム、カリウムおよびマグネシウム塩、および医薬的に許容される有機アミンを包含する。

【0142】

加えて、本発明の化合物はプロドラッグの形態を有してもよい。インビボにて生体活性な薬物を提供するように変換されるであろういずれの化合物も、本発明の範囲および精神の範囲内にあるプロドラッグである。「プロドラッグ」なる語は、本明細書にて使用される場合、カルボン酸残基を基礎とするプロドラッグ、すなわち、「プロドラッグエステル」と、アルギニン模倣部分を基礎とするプロドラッグ、すなわち、「アルギニン模倣体のプロドラッグ」の両方を包含する。かかるプロドラッグは、多くの場合で、加水分解が主に消化酵素の影響下で生じるため、経口投与されるのが好ましい。エステル自体が活性である場合には、または加水分解が血中にて生じるそのような場合には非経口投与を利用してもよい。

【0143】

本発明の化合物は、体内で加水分解されることで本発明の化合物それ自体を提供する、プロドラッグ、すなわち、「プロドラッグエステル」として供する、生理学的に加水分解可能なエステルを形成し得る、カルボキシ基を含有する。本発明の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例として、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイルオキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルオキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メトキシカルボニルオキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル)、例えば、ペニシリンおよびセファロsporinの分野にて使用される他の周知な生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。かかるエステルは当該分野にて公知の慣用的技法により製造されてもよい。「プロドラッグエステル」は、本発明の化合物のカルボン酸部分を、アルキルまたはアリールアルコール、ハライド、またはスルホネートのいずれかと、当該分野にて公知の操作を利用して反応させることにより形成され得る。さらには、種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例については：

Bundgaard, H.編、Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、およびWidder, K.ら編、Methods in Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985)；

Bundgaard, H.、Chapter 5、「プロドラッグの設計および用途 (Design and Application of Prodrugs)」、Krosgaard-Larsen, P.ら編、A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Harwood Academic Publishers (1991)；

Bundgaard, H.、Adv. Drug Deliv. Rev., 8: 1-38 (1992)；

Bundgaard, H.ら、J. Pharm. Sci., 77: 285 (1988)；および

Takeya, N.ら、Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984)

を参照のこと。

【0144】

プロドラッグの製造は、当該分野において周知であり、例えば、King, F.D.編、Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994)；Testa, B.ら、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)；Wermuth, C.G.編、The Practice of Medicinal Chemistry,

10

20

30

40

50

Academic Press, San Diego, CA (1999) ; Rautio, J.ら、Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587 (2018) において記載される。

【0145】

本発明は本発明の化合物中に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なるそれらの原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素（記号Dまたは<sup>2</sup>H）および三重水素（記号Tまたは<sup>3</sup>H）を含む。炭素の同位体は<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cを包含する。本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的技法により、あるいは、そうでなければ使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により製造され得る。かかる化合物は、種々の潜在的用途、例えば、可能性のある医薬用化合物と標的とするタンパク質または受容体との結合能の測定における標体および試剤としての用途、あるいはインピボまたはインピトロにて生物学的受容体に結合した本発明の化合物を画像化するための用途がある。

10

【0146】

「安定した化合物」および「安定した構造」は、反応混合物から有用な純度に単離し、効果的な治療剤に処方して活性を示すのに十分にロバストである、化合物を示唆するものとする。本発明の化合物は、N - 八口、S(O)<sub>2</sub>H、またはS(O)H基を含有しないことが好ましい。

【0147】

「溶媒和物」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機のいずれかの、1または複数の溶媒分子との物理的会合物を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。溶媒和物中にある溶媒分子は規則的配置および/または非規則的配置にて存在し得る。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量のいずれかで溶媒分子を含みうる。「溶媒和物」は液相と分離可能な溶媒和物との両方を包含する。溶媒和物の例は、以下に限定されないが、水和物、エタノール和物、メタノール和物、およびイソプロパノール和物を包含する。溶媒和の方法は一般に当該分野で公知である。

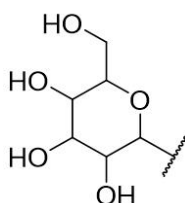
20

【0148】

「グリコシル」なる語は、ヘミアセタールヒドロキシル基を単糖類の環形から除去し、低級オリゴ糖を拡張することによって得られる一価の遊離基または置換基部分を意味する。1の実施態様において、グリコシル基は次の構造式：

30

【化35】



で示される。

【0149】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「1x」は1回と、「2x」は2回と、「3x」は3回と、「°」は摂氏温度と、「eq」は当量と、「g」はグラムと、「mg」はミリグラムと、「L」はリットルと、「mL」はミリリットルと、「μL」はマイクロリットルと、「N」は規定度と、「M」はモルと、「mmol」はミリモルと、「min」は分と、「h」は時間と、「rt」は室温と、「RBF」は丸底フラスコと、「atm」は大気圧と、「psi」はポンド毎平方インチと、「conc.」は濃縮と、「RCM」は閉環メタセシスと、「sat」または「sat'd」は飽和と、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィーと、「MW」は分子量と、「mp」は融点と、「ee」はエナンチオマー過剰率と、「MS」または「Mass Spec」は質量分析と、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析と、「HR」は高分解能と、「HRMS」は高分解能質量分析と、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「HPLC

40

50

」は高圧液体クロマトグラフィーと、「R P H P L C」は逆相H P L Cと、「T L C」または「t l c」は薄層クロマトグラフィーと、「N M R」は核磁気共鳴分光法と、「n O e」は核オーバーハウザー効果分光法と、「<sup>1</sup>H」はプロトンと、「 $\delta$ 」はデルタと、「s」は一重項と、「d」は二重項と、「t」は三重項と、「q」は四重項と、「m」は多重項と、「br」はブロードなど、「H z」はヘルツと定義され、「 $\Delta$ 」、「 $\delta$ 」、「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者に周知の立体化学表示である。

【0150】

略語

さらには、以下の略語がスキーム、実施例および本明細書の至る所で利用されている。

【表1】

Me	メチル	
Et	エチル	
Pr	プロピル	
i-Pr	イソプロピル	
Bu	ブチル	
i-Bu	イソブチル	
t-Bu	tert-ブチル	
Ph	フェニル	
Bn	ベンジル	20
BocまたはBOC	tert-ブチルオキシカルボニル	
Boc <sub>2</sub> O	ジ-tert-ブチルジカルボネート	
ACN	アセトニトリル	
AcOHまたはHOAc	酢酸	
AlCl <sub>3</sub>	塩化アルミニウム	
AI BN	アゾビスイソブチロニトリル	
BBr <sub>3</sub>	三臭化ボロン	
BCl <sub>3</sub>	三塩化ボロン	30
BEMP	2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン	
BOP試薬	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミ ノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート	
バージェス試薬	1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル メタンイミデート	
CBz	カルボベンジルオキシ	
DCMまたはCH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ジクロロメタン	
CH <sub>3</sub> CNまたはACN	アセトニトリル	40
CDCl <sub>3</sub>	ジューテロクロロホルム	
CHCl <sub>3</sub>	クロロホルム	
mCPBAまたは m-CPBA	メタ-クロロペル安息香酸	
CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸セシウム	
Cu(OAc) <sub>2</sub>	酢酸銅 (II)	
Cy <sub>2</sub> NMe	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン	
DBU	1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン	50

## 【表 2】

DCE	1, 2-ジクロロエタン	
DEA	ジエチルアミン	
DMPまたは デスマーチン・ ペルヨージナン	1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ) -1, 1-ジヒドロ-1, 2- ベンゾヨードキソール-3- (1H) -オン	
DICまたは DIPCDI	ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA、DIPEA またはヒューニツヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン	10
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	1, 2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
cDNA	相補性DNA	
Dppp	(R)-(+)-1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン	
DuPhos	(+) -1, 2-ビス ((2S, 5S) -2, 5-ジエチル ホスホラノ) ベンゼン	20
EDC	N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N' -エチル カルボジイミド	
EDCI	N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N' -エチルカルボ ジイミド・塩酸塩	
EDTA (S, S) -Et	エチレンジアミン四酢酸 (+) -1, 2-ビス ((2S, 5S) -2, 5-ジエチル ホスホラノ) ベンゼン (1, 5-シクロオクタジエン)	
DuPhosRh (I)	ロジウム (I) トリフルオロメタンスルホネート	30
Et <sub>3</sub> NまたはTEA	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
GMF グラブスII	ガラスマイクロファイバーフィルター (1, 3-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) -2- イミダゾリジニリデン) ジクロロフェニルメチレン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム	
HCl	塩酸	40

## 【表 3】

HATU	O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N, N -テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート	
HEPES	4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラキシン-1-エタン スルホン酸	
Hex	ヘキサン	
HOBtまたはHOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	過酸化水素	
IBX	2-ヨードキシ安息香酸	10
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸	
ジヨーンズ試薬	水性H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 中のCrO <sub>3</sub> 、2M	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸カリウム	
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	リン酸水素二カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	リン酸カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LG	脱離基	20
LiOH	水酸化リチウム	
MeOH	メタノール	
MgSO <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム	
MsCl	塩化メタンスルホニル	
MsOHまたはMSA	メタンスルホン酸	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム	30
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	亜硫酸ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NH <sub>3</sub>	アンモニア	
NH <sub>4</sub> Cl	塩化アンモニウム	
NH <sub>4</sub> OH	水酸化アンモニウム	
NH <sub>4</sub> COOH	ギ酸アンモニウム	40

## 【表 4】

NMM	N-メチルモルホリン	
OTf	トリフレートまたはトリフルオロメタンスルホネート	
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
Pd(OAc) <sub>2</sub>	酢酸パラジウム(II)	
Pd/C	パラジウム炭素	
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム(II)	10
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	トリフェニルホスフィンジクロリド	
PG	保護基	
POCl <sub>3</sub>	オキシ塩化リン	
PPTS	p-トルエンスルホン酸ピリジニウム	
i-PrOH	イソプロパノール	
またはIPA		
PS	ポリスチレン	
PtO <sub>2</sub>	酸化白金	20
rt	室温	
RuPhos-Pd-G2	クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)	
SEM-Cl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド	
SiO <sub>2</sub>	酸化シリカ	
SnCl <sub>2</sub>	塩化スズ(II)	
TBAI	ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム	30
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMSCHN <sub>2</sub>	トリメチルシリルジアゾメタン	
T3P	無水プロパンホスホン酸	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	
pTsOH	p-トルエンスルホン酸	
TsCl	p-トルエンスルホニルクロリド	

## 【0151】

40

## IV. 製造方法

本発明の化合物は、下記の方法を、合成有機化学の分野において公知の合成方法と一緒に、あるいは当業者によって認識されるようにそれに变形を加えて用い、有機合成の分野における当業者に周知の多くの方法にて製造され得る。本明細書中に引用される文献はすべて出典明示により本明細書の一部とされる。反応は、利用される試薬および材料に適し、変換を行うのに適する溶媒または混合溶媒中で行われる。有機合成の分野における当業者であれば、分子上に存する官能基が提案されている变形と調和しなければならないことを理解するであろう。このことは、時に、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序を修飾するか、あるいは一の特定のプロセススキームを別のプロセススキームに優先して選択するとの、一の判断を求めることとなるであろう。反応条件と適合する置換基

50

に対する制限は当業者であれば簡単に理解することであり、それならば別法を用いなければならぬ。この分野にていくつかの合成経路を計画するにおいても一つ別に主として考慮することは、本発明に記載の化合物に存在する反応性官能基を保護するのに使用される保護基を賢く選別することであることも理解されよう。Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989) において、本発明の化合物の製造に適用できる合成方法の特に有用な概要を見出すことができる。

#### 【0152】

本発明の化合物は、このセクションにて記載される反応および技法を用いて製造され得る。該反応は、利用される試薬および材料に適し、変換を行うのに適する溶媒中で行われる。また、下記の合成方法の記載において、溶媒、反応環境、反応温度、実験期間および後処理操作を含め、提案されるすべての反応条件はその反応に標準的な条件であるように選択され、当業者であれば容易に認識するはずと理解すべきである。有機合成の分野における当業者は、指示される分子の種々の部分に存在する官能性は提案されている試薬および反応と適合するものでなければならぬことを理解する。所定のクラスに分類される式(I)の化合物のすべてがすべて、記載されるいくつかの方法に必要とされるいくつかの反応条件と適合するものではない。反応条件と適合する置換基に対する制限は当業者であれば簡単に理解することであり、別法を用いなければならぬ。Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989) において、本発明の化合物の製造に適用できる合成方法の特に有用な概要を見出すことができる。

#### 【0153】

一般的スキーム

式(I)、式(II)で示される本発明の化合物、あるいはそのいずれかの下位群または種の化合物は、以下のスキーム1~5にて示される一般的経路に従って製造され得る。

#### 【0154】

スキーム1

10

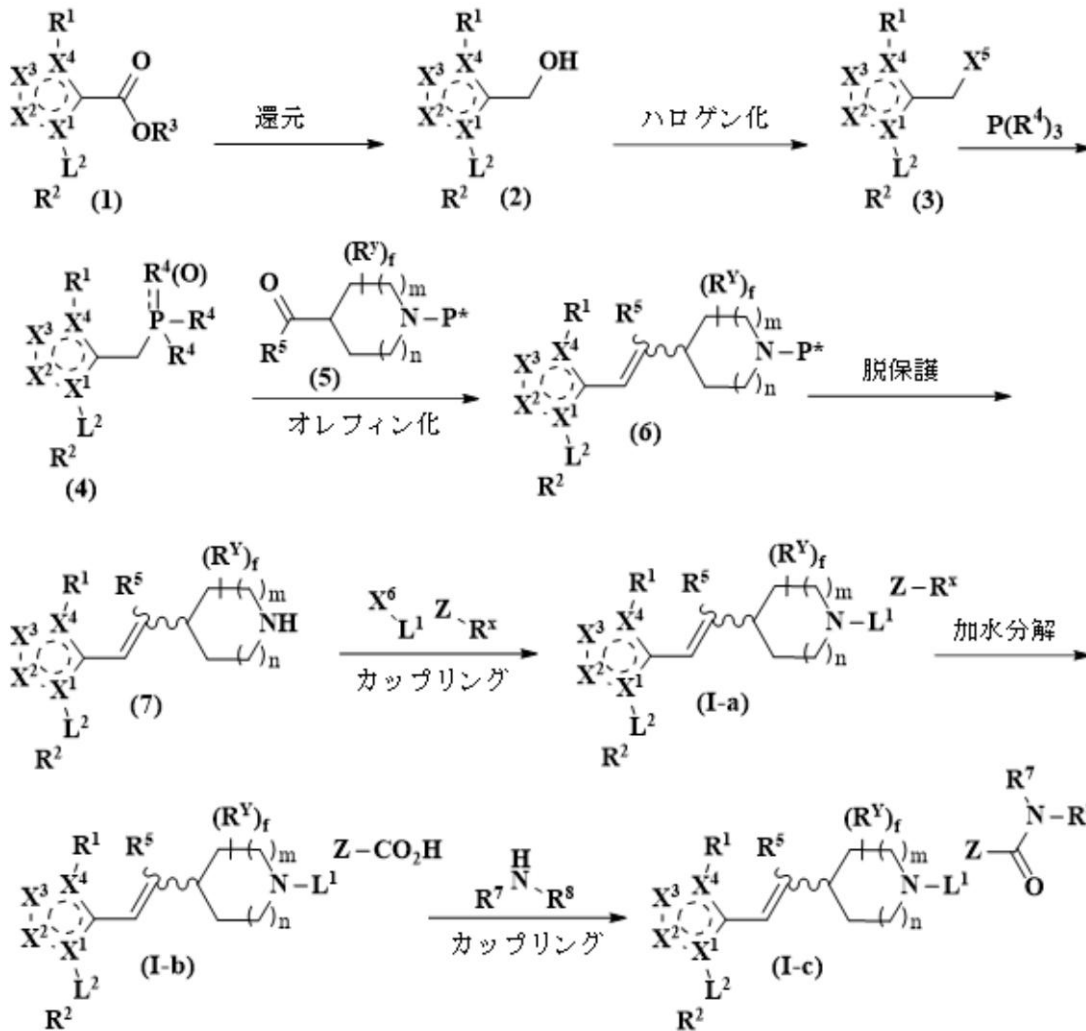
20

30

40

50

【化 3 6】



10

20

30

【 0 1 5 5】

スキーム 1 は、式 I の下位群の式 I - a、I - b および I - c の化合物の製造方法を記載する。中間体 1 のエステルの還元は、Et<sub>2</sub>O または THF などの適切な溶媒中、限定されないが、LiAlH<sub>4</sub>、DIBAL-H または LiBH<sub>4</sub> を含む、多くの試薬により達成され、中間体 2 の第 1 アルコールを得ることができる。得られた中間体 2 のヒドロキシルは、限定されないが、ジクロロメタンなどの溶媒中で Appel (Appel) 反応 (PPH<sub>3</sub>、CX<sub>4</sub>) に従うか、または 2 を、限定されないが、DCE などの溶媒中、水性 HBr または HCl と一緒に加熱することにより、ハロゲン化中間体 3 に変換され得る。中間体 3 は、ハライド 3 を、限定されないが、PPH<sub>3</sub> などの試薬と、トルエンなどの還流溶媒中にて反応させることにより対応するホスホニウム 4 に変換することができる。ホスホニウム 4 と、ケトンまたはアルデヒド 5 (商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される) との間で Wittig (Wittig) オレフィン化に供し、ホスホニウム 4 を、限定されないが、LiHMDS、LDA、NaH、KOtBu、または nBuLi などの塩基で処理し、つづいて 5 を THF などの適切な溶媒中にて添加することを含む条件下で、アルケン 6 の E - Z 混合物を得ることができる。オレフィン異性体は、典型的には、SiO<sub>2</sub> または C - 18 逆相クロマトグラフィーによって分離され得る。あるいはまた、ニートな 3 を、限定されないが、トリエトキシホスファイトなどのトリアルコキシホスファイト中にて加熱し、対応するホスホネート 4 を生成することができる。Wittig (Wittig) ・オレフィン化反応について記載される条件と同様の条件下で、ホーナー - ワズワース - エモンズ (HWE) オレフィン化反応を利用して 4 と 5 とをカップリ

40

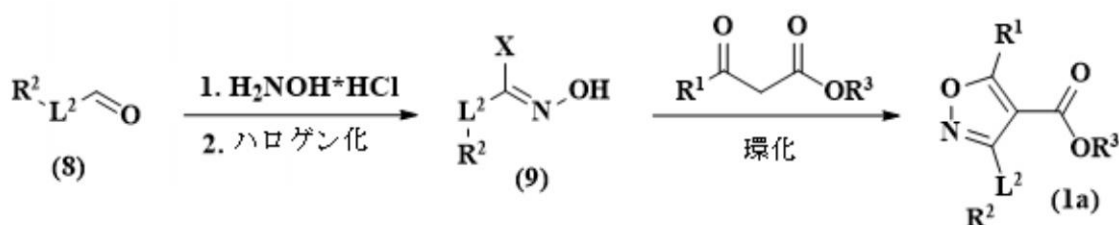
50

ングさせることができる。HWEオレフィン化条件下で得られるアルケン6は、典型的には、E異性体を形成するのに都合がよく、E-Z異性体の混合物が得られるならば、それらは同様にしてSiO<sub>2</sub>またはC-18逆相クロマトグラフィーによって分離され得る。保護基P\*の除去は、P\*の特性に、および6において存在する他の官能基との適合性に依りて変化するのである種々の条件によって達成され得る。大抵の例で、P\* = Bocであり、適切な酸性条件(すなわち、TFA、HCl)を用いて保護基の除去を促進し、中間体7を得ることができる。しかしながら、官能基の適合性のために別の保護基が必要とされるならば、その場合、該基は当業者に既知の方法により除去され得る。保護基を除去するためのさらなる方法が、Greene, T.およびWuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 2006およびその中の引用文献にて見つかるかもしれない。中間体7は、当業者に周知である条件下で、X<sup>6</sup>-L<sup>1</sup>-Z-R<sup>x</sup>(X<sup>6</sup>はハライド、トリフレートまたはその均等物であり、商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される)とのカップリングを介して生成物I-aに変換され得る。生成物I-aは、中間体1と、適切なアリールハライド、トリフレートまたは均等物との間の種々のC-N結合形成反応を介して、得ることができる。いくつかの例は、限定されないが、Pd触媒のBuchwald-Hartwig反応、Cu媒介のUllmannカップリング、Ni媒介のアミノ化、または求核芳香族置換(S<sub>N</sub>Ar)を包含する。別法として、仮にX<sup>6</sup>が商業的に入手可能であるか、または対応するアリールハライドのホウ素化によって得られる、ボロン酸またはエステルを表すならば、Cu触媒のChan-Evans-Lamカップリングが利用され得る。各ケースにおいて、触媒、リガンド、溶媒、塩基、添加剤および温度などのカップリング反応についての可変要素を最適化する必要があるかもしれない。I-aがエステルまたはニトリルを含有するならば、それは、限定されないが、MeOH、THFおよび水からなる溶媒中、加水分解を行いのに適する温度で、NaOHまたはLiOHを用いて処理するなど、の条件下で対応するカルボン酸I-bに加水分解され得る。いくつかのケースでは、I-bを得るのに、tert-ブチルエステルなどの特定のエステルを酸媒介の加水分解に付すことが要求されるかもしれない。実施例I-cは、I-bをR<sup>7</sup>-N-R<sup>8</sup>(商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法によって容易に製造される)と、ジクロロメタン、酢酸エチル、DMFまたはTHFなどの適切な溶媒中、HOBtまたはDMAPなどの添加剤と共にまたは無しで、適切な塩基、例えば、トリエチルアミン、ヒューニッヒ塩基、またはピリジンの存在下、限定されないが、T3P、EDC、DCCまたはCDIなどのカップリング試薬を利用してカップリングさせることで得ることができる。各ケースにて、温度および濃度を含む、I-cを得るのに利用される特定の条件は、最適化を必要とするかもしれない。

【0156】

スキーム2

【化37】



【0157】

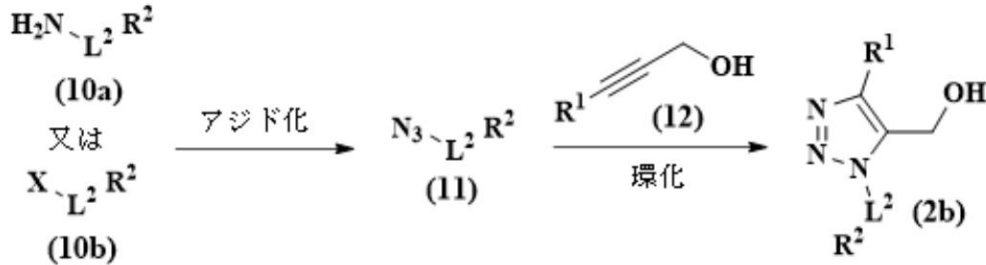
スキーム2は、中間体1の下位群の中間体1aの製造方法を記載する。アルデヒド8(商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される)は、限定されないが、両方の反応物をピリジン中にて室温で攪拌するか、または反応物を、エタノールなどの適切な溶媒中、水酸化ナトリウムまたは酢酸ナトリウムのような塩基の存在下で緩やかに加熱することを含む、種々の条件下でヒドロキシルアミン塩酸塩と縮合され得る。得られたオキシムは、DMFなどの適切な溶媒中、限定されないが、NCSまたはNBS

などの試薬によるハロゲン化を介して対応するヒドロキシモイルハライド 9 に変換され得る。ヒドロキシモイルハライド 9 は、限定されないが、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミンまたは他の適切な塩基の存在下で - ケトエステル（商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法により容易に製造される）と反応し、3,4,5 - 置換のイソキサゾールエステル中間体 1 a を得ることができる。

【 0 1 5 8 】

スキーム 3

【 化 3 8 】



【 0 1 5 9 】

スキーム 3 は、中間体 2 の下位群の中間体 2 b の製造方法を記載する。合成は、アミン 1 0 a（商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される）を、限定されないが、酸性媒体（H<sub>2</sub>O / TFA）中にて亜硝酸ナトリウムで処理し、つづいて水などの適切な溶媒中のアジ化ナトリウムを適温で添加する、などの条件下で、アジド化して開始され、アジド 1 1 を得ることができる。別法として、アジド 1 1 は、ハライド 1 0 b（商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される）をアジ化ナトリウムなどのアジド塩と、DMSO / 水の混合液中、適温で加熱することにより得ることができる。得られたアジド 1 1 は、反応物をトルエンなどの溶媒中で加熱することにより、アルキン 1 2 と環化して 1 b を得ることができる。アルキン 1 2 は商業的に入手可能であるか、または限定されないが、対応する末端アルキンを脱保護し、得られたアニオンをホルムアルデヒドもしくはホルムアルデヒドの均等物でトラップすることを含む、種々の方法により得ることができる。

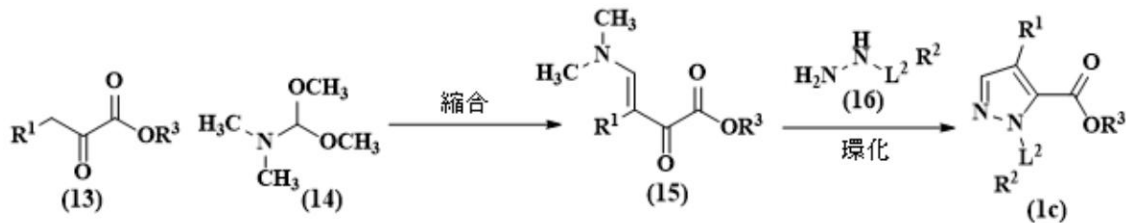
20

30

【 0 1 6 0 】

スキーム 4

【 化 3 9 】



【 0 1 6 1 】

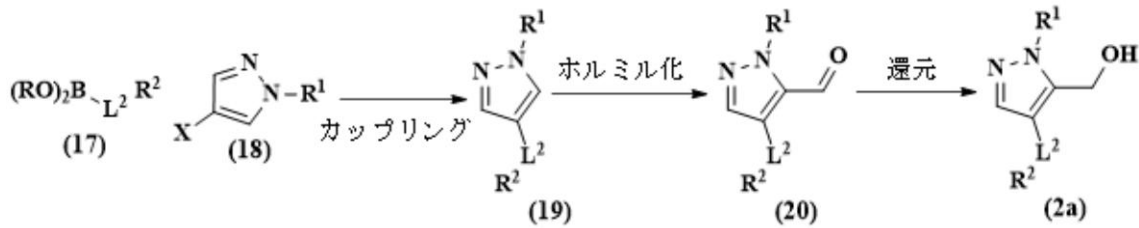
スキーム 4 は、中間体 1 の下位群の中間体 1 c を製造する方法を記載する。- ケトエステル 1 3（商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される）を、N,N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 1 4 と、EtOH または MeOH などの適切な溶媒中で加熱することにより縮合させ、中間体 1 5 を得ることができる。ヒドラジン 1 6 は、2 つの反応体を EtOH または MeOH などの適切な溶媒中で加熱することにより、中間体 1 5 で環化され、中間体 1 c を得ることができる。ヒドラジン 1 6 は商業的に入手可能であるか、あるいは酸性媒体中にて、対応するアミンを、限定されないが、亜硝酸ナトリウムなどの試薬で処理することにより、または対応するアリールハライドをヒドラジンとカップリングさせることにより製造され得る。

50

【 0 1 6 2 】

スキーム 5

【 化 4 0 】



10

【 0 1 6 3 】

スキーム 5 は、中間体 2 の下位群の中間体 2 a の製造方法を記載する。適宜置換されたボロン酸またはエステル 1 7 ( 商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される ) および適宜反応性に富むハロゲンまたは均等物 X を有するピラゾール 1 8 ( 商業的に入手可能であるか、当業者に公知の方法により容易に製造される ) は、Pd 触媒のスズキ反応を介してカップリングされ、中間体 1 9 を得ることができる。スズキカップリングを行うための典型的な条件は、限定されないが、反応体 1 7 および 1 8 を、適切な温度で脱酸素化溶媒または混合溶媒中にてパラジウム触媒、リガンドおよび塩基と一緒に加熱することを包含する。具体的な条件として、限定されないが、THF / 水中、1 2 0 °C での PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> が挙げられる。各ケースにおいて、化学量論量、パラジウム源、リガンド、塩基、溶媒、温度および濃度を含め、1 9 を得るのに利用される特定の条件は、独立した最適化を必要とするかもしれない。カップリングパートナーの 1 7 および 1 8 は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法により容易に製造され得る。中間体 1 9 は、THF または Et<sub>2</sub>O などの適切な溶媒中、限定されないが、n-BuLi または LDA などの十分に強い塩基によって、ピラゾールの 5 位で脱プロトン化され得る。1 9 の脱プロトン化によって得られるアニオンは、系内にて DMF などのホルミル均等物でトラップされ、アルデヒド中間体 2 0 を得ることができる。アルデヒド 2 0 の還元は、限定されないが、THF または Et<sub>2</sub>O などの適切な溶媒中、限定されないが、LiAlH<sub>4</sub>、DIBAL-H、または LiBH<sub>4</sub> を含む、多くの試薬により達成され、中間体 2 a を得ることができる。

20

30

【 実施例 】

【 0 1 6 4 】

以下の実施例は、例示として、本発明の部分的範囲および個々の実施態様として提供されるものであり、発明の範囲を制限することを意図としない。略語および化学記号は、特記されない限り、その一般的かつ慣習的意義を有する。特記されない限り、本明細書に記載の化合物は、本明細書に開示のスキームおよび他の方法を用いて製造され、単離され、かつ特徴付けられるか、またはその同じスキームまたは方法を用いて製造されてもよい。

【 0 1 6 5 】

必要に応じて、反応は乾燥窒素 ( またはアルゴン ) の環境下で行われた。無水反応の場合、EM からの DRISOLV ( 登録商標 ) 溶媒を利用した。他の反応では、試薬等級または HPLC 等級の溶媒を利用した。特記されない限り、商業的に入手可能な試薬はすべて入手したそのままで使用された。

40

【 0 1 6 6 】

実施例の特徴付けまたは精製に利用される HPLC / MS および分取 / 分析性 HPLC 方法

NMR ( 核磁気共鳴 ) スペクトルは、典型的には、Bruker または JEOL 製 4 0 0 MHz および 5 0 0 MHz 装置にて、指示される溶媒を用いて得られた。すべての化学シフトは、内部標体として溶媒共鳴したテトラメチルシランからの ppm の単位で報告される。<sup>1</sup>H NMR スペクトルデータは、典型的には、次のように：化学シフト、多重度 ( s = 一重項、b r s = ブロードな一重項、d = 二重項、d d = 二重項の二重項、t = 三重項、q = 四重項、s e p = 七重項、m = 多重項、a p p = 明らかな )、カップリング定数 ( Hz

50

)、および積分比を用いて報告される。

HPLCなる語は、以下の1つの方法を用いる、島津製高性能液体クロマトグラフィー装置をいう。

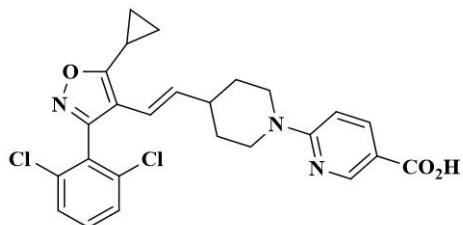
【0167】

一般的方法A

実施例1

(E)-6-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸

【化41】



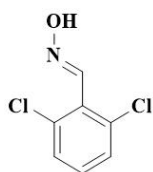
(1)

10

【0168】

工程1. 2,6-ジクロロベンズアルデヒドオキシム

【化42】



20

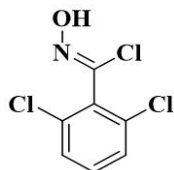
ヒドロキシルアミン塩酸塩(6.6g、95ミリモル)を、2,6-ジクロロベンズアルデヒド(11.1g、63.4ミリモル)の室温でのピリジン(31.7mL)中溶液に添加し、穏やかな発熱を生じさせた。10分後、過剰量のピリジンを真空下で除去し、残渣をEt<sub>2</sub>Oと水との間に分配した。有機層を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液、ブラインで連続して洗浄し、水層を合わせ、少量部のEt<sub>2</sub>Oで水回逆抽出した。有機抽出液を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して2,6-ジクロロベンズアルデヒドオキシム(12.4g、65.3ミリモル、収率100%)を白色の固体として得た。該生成物をさらに精製することなく次の工程に持ち越した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.39(s, 1H)、7.92(s, 1H)、7.40-7.36(m, 2H)、7.27-7.22(m, 1H)

30

【0169】

工程2. 2,6-ジクロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド

【化43】



40

2,6-ジクロロベンズアルデヒドオキシム(12.0g、63.1ミリモル)をDMF(45.9mL)に溶かし、40℃に加熱した。NCS(10.1g、76.0ミリモル)をDMF(38.3mL)に溶かし、それをその加温に付した溶液に約3分間にわたって添加した。一夜攪拌した後、該反応混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ、Et<sub>2</sub>Oで抽出した。有機層を集め、ブラインで洗浄した。水層を合わせ、Et<sub>2</sub>Oで逆抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣をSiO<sub>2</sub>でのフ

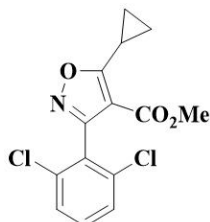
50

ラッシュクロマトグラフィー（0 - 50% EtOAc / ヘキサン、ISCO 120 g カラム）に付して精製し、2,6 - ジクロロ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド（13.3 g、59.3ミリモル、収率94%）をワックス状の白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz、CDCl<sub>3</sub>） 8.02（s, 1H）、7.43 - 7.37（m, 2H）、7.37 - 7.30（m, 1H）

【0170】

工程3. メチル 5 - シクロプロピル - 3 - （2,6 - ジクロロフェニル）イソキサゾール - 4 - カルボキシレート

【化44】



10

メチル 3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパノエート（1.3 g、8.9ミリモル）を含有する50 mLの丸底フラスコに、トリエチルアミン（2.5 mL、17.8ミリモル）を加えた。得られた透明な溶液を室温で15分間攪拌し、水浴中にて冷却した。その攪拌した溶液に、2,6 - ジクロロ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド（2.0 g、8.9ミリモル）のEtOH（4 mL）中溶液を10分間にわたって添加し、白色の懸濁液を得た。室温で一夜攪拌した後、該反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をSiO<sub>2</sub>でのラッシュクロマトグラフィー（0 - 10% EtOAc / ヘキサン、ISCO 80 g カラム）に付して精製し、メチル 5 - シクロプロピル - 3 - （2,6 - ジクロロフェニル）イソキサゾール - 4 - カルボキシレート（2.4 g、7.7ミリモル、収率87%）を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz、CDCl<sub>3</sub>） 7.45 - 7.39（m, 2H）、7.39 - 7.33（m, 1H）、3.71（s, 3H）、2.93（tt, J = 8.5、5.2 Hz, 1H）、1.47 - 1.40（m, 2H）、1.34 - 1.27（m, 2H）

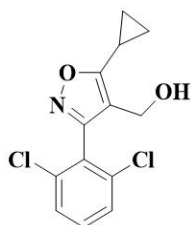
20

【0171】

工程4. （5 - シクロプロピル - 3 - （2,6 - ジクロロフェニル）イソキサゾール - 4 - イル）メタノール

30

【化45】



メチル 5 - シクロプロピル - 3 - （2,6 - ジクロロフェニル）イソキサゾール - 4 - カルボキシレート（3.0 g、9.6ミリモル）の0 でのTHF（11.1 mL）中の溶液に、トルエン中1 M 水素化アルミニウムジイソブチル（20.2 mL、20.2ミリモル）を添加した。該反応混合物を室温までの加温に付し、2時間攪拌した。該反応物を0 に冷却し、MeOH（2 mL）および1 M 水性HCl（約75 mL）を添加することでクエンチさせた。次に該混合物をEtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して（5 - シクロプロピル - 3 - （2,6 - ジクロロフェニル）イソキサゾール - 4 - イル）メタノール（2.5 g、8.9ミリモル、収率92%）を白色の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz、CDCl<sub>3</sub>） 7.46（d, J = 1.1 Hz, 1H）、7.45（s, 1H）、7.41 - 7.36（m, 1H）、4.44（s, 2H）、2.22（tt, J = 8.5、5.2

40

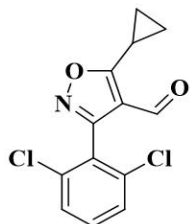
50

H z , 1 H )、1.42 ( b r s , 1 H )、1.35 - 1.25 ( m , 2 H )、1.23 - 1.11 ( m , 2 H )

【0172】

工程5 . 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - カルバルデヒド

【化46】



10

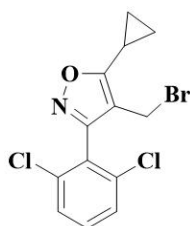
( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) メタノール ( 2.1 g、7.4 ミリモル ) のジクロロメタン ( 37.0 mL ) 中溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム ( 6.4 g、29.6 ミリモル ) および細かく粉碎した 3 のモレキュラーシーブ ( 6.1 g ) の混合物を添加した。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、ついでセライトのパッドを通して濾過した。該パッドを MeOH / DCM で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 100 % EtOAc / ヘキサン、ISCO 80 g カラム ) に付して精製し、5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - カルバルデヒド ( 1.9 g、6.8 ミリモル、収率 93 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 9.67 ( s , 1 H )、7.49 - 7.44 ( m , 2 H )、7.43 - 7.37 ( m , 1 H )、2.82 ( t t , J = 8.3、5.2 Hz , 1 H )、1.52 - 1.45 ( m , 2 H )、1.40 - 1.33 ( m , 2 H )

20

【0173】

工程6 . 4 - ( ブロモメチル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール

【化47】



30

テトラブロモメタン ( 3.8 g、11.4 ミリモル ) をジクロロメタン ( 5.1 mL ) に溶かし、それを ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) メタノール ( 2.2 g、7.6 ミリモル ) およびトリフェニルホスフィン ( 3.0 g、11.4 ミリモル ) の 0 のジクロロメタン ( 25.2 mL ) 中溶液に添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、2 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。ジクロロメタン層を真空下で濃縮乾固させた。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 20 % EtOAc / ヘキサン、ISCO 120 g カラム ) に付して精製し、4 - ( ブロモメチル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール ( 2.3 g、6.7 ミリモル、収率 89 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.49 - 7.42 ( m , 2 H )、7.42 - 7.36 ( m , 1 H )、4.23 ( s , 2 H )、2.14 ( t t , J = 8.4、5.1 Hz , 1 H )、1.33 - 1.29 ( m , 2 H )、1.23 - 1.17 ( m , 2 H )

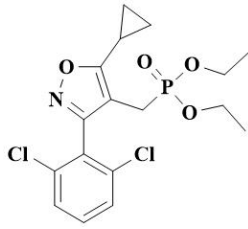
40

【0174】

50

工程 7 . ジエチル ( ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) メチル ) ホスホネート

【化 4 8】

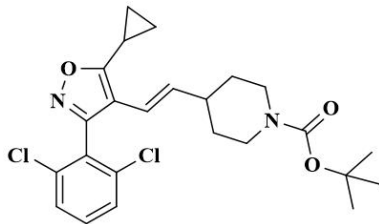


亜リン酸トリエチル ( 1.1 mL、6.2 ミリモル ) を 4 - ( プロモメチル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール ( 1.2 g、3.5 ミリモル ) のジオキサン ( 1.7 mL ) 中溶液に添加した。該反応混合物を 120 で一夜攪拌した。該反応混合物を SiO<sub>2</sub> 上にローディングさせ、SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィ ( 0 - 100 % EtOAc / ヘキサン、Isco 40 g カラム ) に付して精製し、ジエチル ( ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) メチル ) ホスホネート ( 1.4 g、3.4 ミリモル、収率 98 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.46 - 7.40 ( m、2 H )、7.38 - 7.31 ( m、1 H )、4.08 - 3.86 ( m、4 H )、2.97 - 2.79 ( m、2 H )、2.28 - 2.17 ( m、1 H )、1.25 ( dd、J = 5.0、2.2 Hz、2 H )、1.22 ( t、J = 7.0 Hz、6 H )、1.16 - 1.09 ( m、2 H )

【 0 1 7 5】

工程 8 . tert - ブチル ( E ) - 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 9】

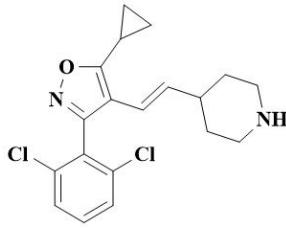


ジエチル ( ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) メチル ) ホスホネート ( 0.56 g、1.4 ミリモル ) の - 78 で、窒素雰囲気下での THF ( 11.0 mL ) 中の溶液に、LiHMDS ( THF 中 1.0 M ) ( 2.7 mL、2.7 ミリモル ) を滴下して加えた。該混合物を 30 分間攪拌し、tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0.29 g、1.4 ミリモル ) の THF ( 2.0 mL ) 中溶液を添加した。該反応混合物を室温までの加温に供し、5 時間攪拌した。該反応物を 0.2 mL の MeOH でクエンチさせ、SiO<sub>2</sub> ゲルのパッドを通して濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィ ( 0 - 100 % EtOAc / ヘキサン ) に付して精製し、tert - ブチル ( E ) - 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 339 mg、0.73 ミリモル、収率 54 % ) をソフトな固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.44 - 7.41 ( m、2 H )、7.39 - 7.33 ( m、1 H )、6.04 ( dd、J = 16.2、1.2 Hz、1 H )、5.41 ( dd、J = 16.3、7.0 Hz、1 H )、4.00 ( brd、J = 10.6 Hz、2 H )、2.72 ( brt、J = 12.1 Hz、2 H )、2.17 - 2.03 ( m、2 H )、1.61 ( brs、1 H )、1.57 ( s、2 H )、1.45 ( s、9 H )、1.32 - 1.21 ( m、2 H )、1.17 - 1.06 ( m、3 H )

【 0 1 7 6】

工程 9 . ( E ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾール

【化 5 0】



( E ) - tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0.16 g、0.35ミリモル ) の 0 でのジクロロメタン ( 0.6 mL ) 中の溶液に、TFA ( 0.14 mL、1.75ミリモル ) を滴下して加えた。該混合物を 0 で 30 分間、そして室温で一夜攪拌した。過剰量の TFA を真空下で除去し、残渣を 0 に冷却し、1 N NaOH で塩基性にし、少量部の EtOAc で 3 回抽出した。該抽出液をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して ( E ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾール ( 0.11 g、0.29ミリモル、収率 83% ) を明黄色の粘性の固体として得た。該生成物はさらに精製することなく使用された。

【0177】

S<sub>N</sub>AR 用の一般的方法：方法 A 1

実施例 1 . ( E ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ニコチン酸

( E ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾール ( 18.2 mg、0.050ミリモル )、メチル 6 - フルオロニコチネート ( 15.5 mg、0.10ミリモル ) および炭酸セシウム ( 49.0 mg、0.15ミリモル ) の DMA ( 0.5 mL ) 中混合物を 60 で加熱した。2 時間加熱した後、該混合物を室温に冷却し、SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 100% EtOAc / ヘキサン、Isco 12 g カラム ) に付して精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で蒸発させて ( E ) - メチル 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ニコチネート ( 20 mg、0.040ミリモル、収率 80% ) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 8.77 ( d、J = 2.2 Hz、1 H )、7.98 ( dd、J = 9.1、2.5 Hz、1 H )、7.45 - 7.38 ( m、2 H )、7.37 - 7.30 ( m、1 H )、6.56 ( d、J = 9.1 Hz、1 H )、6.07 ( d、J = 16.2 Hz、1 H )、5.43 ( dd、J = 16.2、6.9 Hz、1 H )、4.37 ( brd、J = 13.2 Hz、2 H )、3.86 ( s、3 H )、3.02 - 2.90 ( m、2 H )、2.29 ( dtd、J = 10.9、7.2、3.6 Hz、1 H )、2.15 - 2.05 ( m、1 H )、1.80 - 1.69 ( m、2 H )、1.36 - 1.20 ( m、4 H )、1.18 - 1.07 ( m、2 H )

【0178】

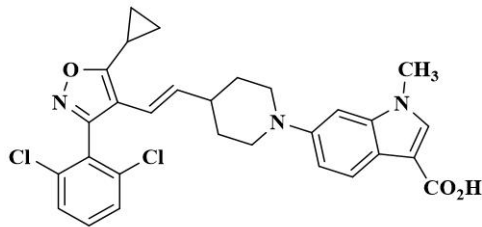
( E ) - メチル 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ニコチネート ( 20 mg、0.040ミリモル ) および 1 M 水性水酸化リチウム、( 140 μL、0.14ミリモル ) の THF ( 268 μL ) および MeOH ( 134 μL ) 中混合物を室温で攪拌した。室温で一夜攪拌した後、該混合物を真空下で濃縮し、溶媒を除去し、0 に冷却し、1 N HCl で酸性にした。該混合物を真空下で蒸発させ、1 : 1 DMF / DMSO ( 2 mL ) に溶かし、その粗材料を分取 LC / MS に付し、次の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5 : 95 アセトニトリル：水 +

10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；勾配：19分間にわたって10-80% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL /分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、(E)-6-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸(13.9 mg、0.028ミリモル、収率69%)を得た。MS (ESI) m/z : 484.3 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.88 (dd, J = 2.4、9.1 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.57 (dd, J = 7.0、9.0 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、6.15 (d, J = 16.3 Hz, 1H)、5.30 (dd, J = 7.0、16.2 Hz, 1H)、4.28 (d, J = 13.3 Hz, 2H)、2.93 (t, J = 12.4 Hz, 2H)、2.33 (dq, J = 4.3、5.0、8.5 Hz, 1H)、1.60 (d, J = 12.9 Hz, 2H)、1.23 - 0.99 (m, 6H) ; H L E G A L - F X R E C 5 0 = 1 4 n M  
【0179】

PD触媒のC-Nカップリングのための一般的方法：方法A2

### 実施例2

(E)-6-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸  
【化51】



(2)

(E)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(2-(ピペリジン-4-イル)ビニル)イソキサゾール(16.2 mg、0.045ミリモル)、メチル6-ブromo-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキシレート(14.4 mg、0.054ミリモル)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(29.1 mg、0.089ミリモル)のジオキサン(446 μL)中スラリーを、窒素を該混合物に5分間吹き込むことで、脱気処理に付した。次にクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(Ruphos-Pd-G2)(1.7 mg、2.2マイクロモル)を加え、該反応容器を密封し、90 に加熱した。2日間加熱した後、該混合物をMeOHで希釈し、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。該残渣にTHF(300 μL)、MeOH(150 μL)および1M水性水酸化リチウム(180 μL、0.18ミリモル)を添加し、得られた混合物を室温で一夜攪拌した。該混合物を50 で10時間、そして65 で3時間加熱した。該混合物を濃縮し、溶媒を除去し、0 に冷却し、1N HClで酸性にした。該混合物をDMSO(2 mL)に溶かし、濾過し、その粗材料を分取LC/MSに付し、以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19x200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；勾配：22分間にわたって45-90% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL /分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、(E)-6-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(5.3 mg、9.9マイクロモル、収率22%)を得た。MS (ESI) m/z : 536.1 [M+

H] <sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.84 - 7.76 (m, 2H)、7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.60 (dd, J = 7.1、9.1 Hz, 1H)、6.97 - 6.85 (m, 2H)、6.20 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、5.37 (dd, J = 7.0、16.2 Hz, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.56 (d, J = 12.0 Hz, 2H)、2.68 (t, J = 11.5 Hz, 2H)、2.37 (q, J = 3.4、5.5 Hz, 1H)、2.15 (brs, 1H)、1.67 (d, J = 12.7 Hz, 2H)、1.39 - 0.97 (m, 6H); HLE GAL - FXR EC<sub>50</sub> = 5 nM

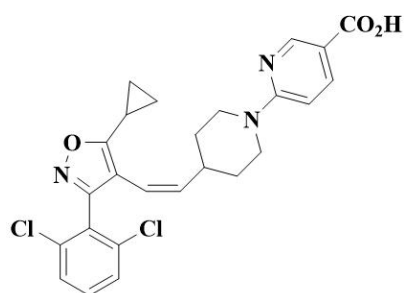
【0180】

実施例 3

(Z) - 6 - (4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチン酸

10

【化52】



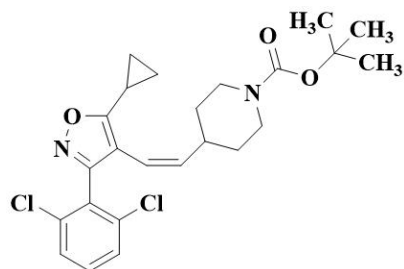
(3)

20

【0181】

工程 1. (Z) - 4 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化53】



30

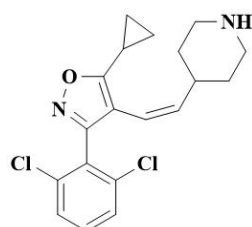
表記化合物は、一般的方法 A、工程 8 より副生成の単離体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.42 - 7.39 (m, 2H)、7.34 - 7.30 (m, 1H)、5.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、5.48 (t, J = 10.7 Hz, 1H)、4.00 (brs, 2H)、2.36 - 2.21 (m, 1H)、1.98 (tt, J = 8.5、5.0 Hz, 1H)、1.44 (s, 9H)、1.29 - 1.23 (m, 3H)、1.21 - 1.12 (m, 4H)、1.12 - 1.05 (m, 2H)

40

【0182】

工程 2. (Z) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 4 - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) ビニル) イソキサゾール

【化54】



50

(Z) - tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 47 mg、0.10ミリモル ) の 0 での CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0.6 mL ) 中の溶液に、TFA ( 0.04 mL、0.51ミリモル ) を滴下して加えた。該混合物を 0 で 30 分間、そして室温で一夜攪拌した。該混合物を真空下で濃縮乾固させ、0 に冷却し、1 N NaOH で塩基性にし、ついで EtOAc で 3 回抽出した。抽出液をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮させ、(Z) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾール ( 36.8 mg、1.0ミリモル、収率 100% ) をオフホワイト色の固体として得た。該生成物はさらに精製することなく使用された。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.42 - 7.38 ( m, 2 H)、7.35 - 7.29 ( m, 1 H)、5.94 ( d, J = 11.0 Hz, 1 H)、5.50 ( t, J = 10.7 Hz, 1 H)、3.15 ( br d, J = 12.8 Hz, 2 H)、2.63 ( td, J = 12.5、2.5 Hz, 2 H)、2.40 - 2.25 ( m, 1 H)、1.96 ( tt, J = 8.4、5.1 Hz, 1 H)、1.51 - 1.36 ( m, 2 H)、1.33 - 1.21 ( m, 5 H)、1.13 - 1.04 ( m, 2 H)

10

【 0 1 8 3 】

実施例 3 . (Z) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ニコチン酸

表記化合物は、工程 10 で、(E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾールの代わりに (Z) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾールを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A 1 において記載されるように製造された。MS ( ESI ) m/z : 484.3 [ M + H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.57 ( d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.88 ( dd, J = 2.4、9.2 Hz, 1 H)、7.65 ( d, J = 8.1 Hz, 2 H)、7.57 ( dd, J = 7.3、9.0 Hz, 1 H)、6.80 ( d, J = 9.2 Hz, 1 H)、5.87 ( d, J = 11.1 Hz, 1 H)、5.55 ( t, J = 10.8 Hz, 1 H)、4.34 ( d, J = 13.3 Hz, 2 H)、2.76 ( q, J = 9.3、11.8 Hz, 2 H)、2.34 ( d, J = 9.9 Hz, 1 H)、2.09 ( td, J = 5.6、9.9、11.2 Hz, 1 H)、1.28 - 1.00 ( m, 8 H) ; H L E G A L - F X R E C<sub>50</sub> = 107 nM

20

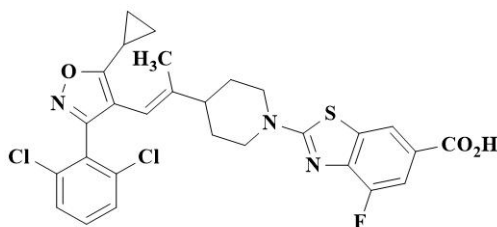
30

【 0 1 8 4 】

実施例 4

(E) - 2 - ( 4 - ( 1 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸

【 化 5 5 】



(4)

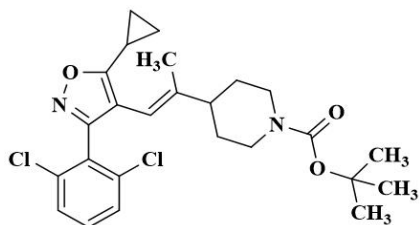
40

【 0 1 8 5 】

工程 1 . tert - ブチル (E) - 4 - ( 1 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

## 【化56】

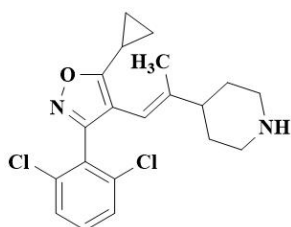


ジエチル（（5-シクロプロピル-3-（2,6-ジクロロフェニル）イソキサゾール-4-イル）メチル）ホスホネート（0.21g、0.51ミリモル、一般的方法Aにおいて記載される合成物）のトルエン（1.3mL）中溶液に、tert-ブチル 4-アセチルピペリジン-1-カルボキシレート（0.17g、0.76ミリモル）、KOtBu（0.11g、1.0ミリモル）、および18-クラウン-6（0.27g、1.0ミリモル）を添加した。該反応混合物を50℃で2時間加熱し、H<sub>2</sub>Oで希釈し、EtOAcで抽出した。EtOAc層を真空下で濃縮乾固させた。得られた残渣をSiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー（0-15% EtOAc / ヘキサン、ISCO 40gカラム）に付して精製し、EおよびZの異性体；tert-ブチル（E）-4-（2-（5-シクロプロピル-3-（2,6-ジクロロフェニル）イソキサゾール-4-イル）ビニル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル（Z）-4-（2-（5-シクロプロピル-3-（2,6-ジクロロフェニル）イソキサゾール-4-イル）ビニル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（0.10g）の混合物を白色の固体として得た。EおよびZの異性体を分取SFC（カラム：キラルパック（Chiralpak）IC、4.6×250mm、5μm；移動相 15% MeOH / 85% CO<sub>2</sub>、流速：2.0mL / 分、150バル、40℃）により分離し、真空下で濃縮してtert-ブチル（E）-4-（1-（5-シクロプロピル-3-（2,6-ジクロロフェニル）イソキサゾール-4-イル）プロパ-1-エン-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（75mg、0.16ミリモル、収率31%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（500MHz、CDCl<sub>3</sub>） 7.39（s, 1H）、7.38（s, 1H）、7.33-7.29（m, 1H）、5.66（s, 1H）、4.14（brd, J = 6.6 Hz, 2H）、2.66（brs, 2H）、2.12-2.02（m, 1H）、1.88（tt, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H）、1.62-1.59（m, 2H）、1.58（d, J = 1.1 Hz, 3H）、1.46（s, 9H）、1.41-1.31（m, 2H）、1.24-1.20（m, 2H）、1.11-1.05（m, 2H）

## 【0186】

工程2.（E）-5-シクロプロピル-3-（2,6-ジクロロフェニル）-4-（2-（ピペリジン-4-イル）プロパ-1-エン-1-イル）イソキサゾール

## 【化57】



1ドラムのバイアルに、tert-ブチル（E）-4-（1-（5-シクロプロピル-3-（2,6-ジクロロフェニル）イソキサゾール-4-イル）プロパ-1-エン-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.16g、0.34ミリモル）、ジクロロメタン（0.34mL）およびTFA（0.13mL、1.7ミリモル）を添加した。30分後、該反応混合物を0℃に冷却し、1N NaOHで、pHが約8-9になるまで、塩基性にした。さらなるジクロロメタンを添加し、該混合物をH<sub>2</sub>Oで洗浄した。該水層をジクロロメタンで3回洗浄し、有機層を合わせ、そこでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下

で濃縮させて (E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 1 - イル ) イソキサゾール ( 0.13 g、0.34 ミリモル、収率 99% ) をオフホワイト色の泡沫体として得た。

【 0187 】

実施例 4 . ( E ) - 2 - ( 4 - ( 1 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸

表記化合物は、(E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾールおよびメチル 6 - フルオロニコチネートの代わりに、(E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 1 - イル ) イソキサゾールおよびエチル 2 - プロモ - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A 1 において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 572.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 8.24 - 8.06 (m, 1H)、7.61 - 7.59 (m, 1H)、7.59 - 7.56 (m, 2H)、7.55 - 7.50 (m, 1H)、5.67 (s, 1H)、4.08 (brd, J = 10.6 Hz, 2H)、3.23 (brs, 2H)、2.35 - 2.26 (m, 1H)、2.04 - 1.95 (m, 1H)、1.70 (brd, J = 12.6 Hz, 2H)、1.54 (s, 3H)、1.51 - 1.41 (m, 2H)、1.15 - 1.09 (m, 2H)、1.07 - 1.02 (m, 2H); HLE GAL - FXR EC<sub>50</sub> = 2055 nM

10

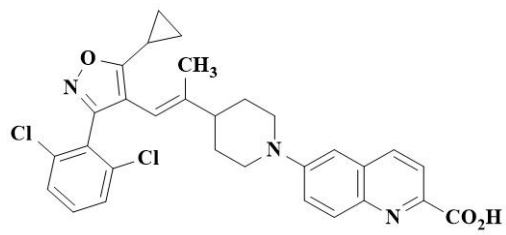
20

【 0188 】

実施例 5

( E ) - 6 - ( 4 - ( 1 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) キノリン - 2 - カルボン酸

【 化 5 8 】



30

表記化合物は、(E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾールおよびメチル 6 - プロモ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボキシレートの代わりに、(E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 1 - イル ) イソキサゾールおよびメチル 6 - プロモキノリン - 2 - カルボキシレートを用い、実施例 2 を製造するための一般的方法 A 2 において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 548.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 7.66 - 7.48 (m, 5H)、7.25 - 6.93 (m, 3H)、5.62 - 5.58 (m, 1H)、4.36 - 4.14 (m, 2H)、4.03 - 3.85 (m, 2H)、2.56 (brs, 2H)、2.19 - 2.11 (m, 1H)、2.00 - 1.96 (m, 1H)、1.59 - 1.54 (m, 2H)、1.50 (brs, 3H)、1.11 (brd, J = 5.5 Hz, 2H)、1.03 (brd, J = 1.3 Hz, 2H); HLE GAL - FXR EC<sub>50</sub> = 1250 nM

40

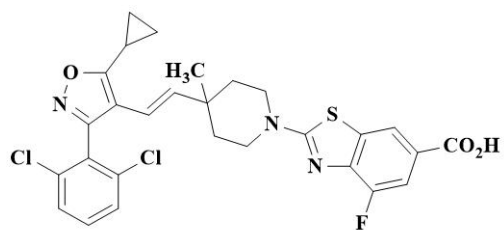
【 0189 】

実施例 6

( E ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロベ

50

ンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸  
【化 5 9】

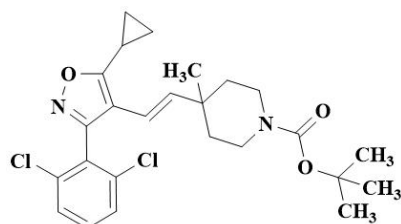


(6)

【0190】

工程 1 . tert - ブチル ( E ) - 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 6 0】

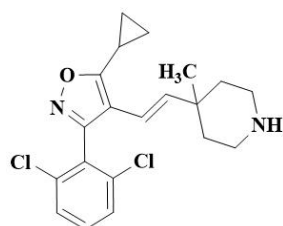


表記化合物は、tert - ブチル ( E ) - 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 一般的方法 A 、 工程 8 ) を製造するために記載されるように、tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに tert - ブチル 4 - ホルミル - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて製造された。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 MHz 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 4 8 - 7 . 4 2 ( m , 2 H ) 、 7 . 4 0 - 7 . 3 5 ( m , 1 H ) 、 6 . 0 5 ( d , J = 1 6 . 8 Hz , 1 H ) 、 5 . 4 4 ( d , J = 1 6 . 5 Hz , 1 H ) 、 3 . 7 6 - 3 . 6 0 ( m , 1 H ) 、 3 . 4 9 ( b r d , J = 1 1 . 6 Hz , 2 H ) 、 3 . 2 2 - 3 . 1 0 ( m , 1 H ) 、 3 . 1 0 - 2 . 9 9 ( m , 2 H ) 、 2 . 1 7 - 2 . 0 6 ( m , 1 H ) 、 1 . 9 9 - 1 . 8 7 ( m , 1 H ) 、 1 . 4 7 ( s , 9 H ) 、 1 . 4 2 ( b r d , J = 4 . 1 Hz , 2 H ) 、 1 . 3 7 - 1 . 3 0 ( m , 3 H ) 、 1 . 3 0 - 1 . 2 4 ( m , 2 H ) 、 1 . 2 1 - 1 . 1 3 ( m , 2 H )

【0191】

工程 2 . ( E ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( 4 - メチルピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾール

【化 6 1】



1 0 mL のフラスコに、( E ) - tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 3 g 、 0 . 2 7 ミリモル ) 、 ジクロロメタン ( 0 . 2 7 mL ) および T F A ( 0 . 1 0 mL 、 1 . 3 ミリモル ) を添加した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次にさらなる T F A ( 0 . 1 0 mL 、 1 . 3 ミリモル ) を添加した。2 0 分後、1 . 0 M N a O H を pH > 7 とするまで加えた。該混合物をジクロロメタンで希釈し

10

20

30

40

50

、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。ジクロロメタン層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させて(E)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(2-(4-メチルピペリジン-4-イル)ビニル)イソキサゾール(0.10g、0.26ミリモル、収率98%)を無色の油状物として得た。該生成物をその後の工程にてさらに精製または特徴付けすることなく用いた。

【0192】

実施例6 (E)-2-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

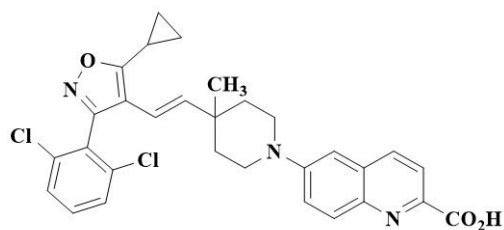
表記化合物は、(E)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(2-(ピペリジン-4-イル)ビニル)イソキサゾールおよびメチル 6-フルオロニコチネートの代わりに、(E)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(2-(4-メチルピペリジン-4-イル)ビニル)イソキサゾールおよびエチル 2-プロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを用い、実施例1を製造するための一般的な方法A1において記載されるように製造された。MS(ESI)m/z: 572.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.19(brs, 1H)、7.65(s, 1H)、7.64(s, 1H)、7.61-7.52(m, 2H)、6.27(d, J=16.8Hz, 1H)、5.32(d, J=16.8Hz, 1H)、3.74-3.56(m, 1H)、3.29-3.20(m, 1H)、3.16(s, 1H)、2.45-2.35(m, 1H)、1.56-1.50(m, 2H)、1.49-1.41(m, 2H)、1.22(s, 1H)、1.19-1.14(m, 2H)、1.09(brd, J=3.1Hz, 2H)、0.97(s, 3H); HLE GAL-FXR EC<sub>50</sub>=536nM

【0193】

実施例7

(E)-6-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-4-メチルピペリジン-1-イル)キノリン-2-カルボン酸

【化62】

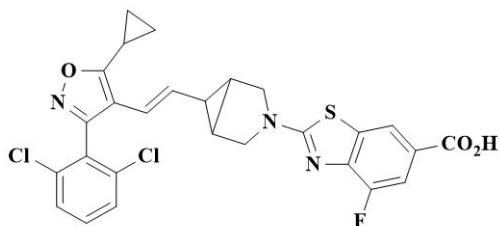


表記化合物は、(E)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(2-(ピペリジン-4-イル)ビニル)イソキサゾールおよびメチル 6-プロモ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキシレートの代わりに、(E)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(2-(4-メチルピペリジン-4-イル)ビニル)イソキサゾールおよびメチル 6-プロモキノリン-2-カルボキシレートを用い、実施例2を製造するための一般的な方法A2において記載されるように製造された。MS(ESI)m/z: 548.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.24(brd, J=8.5Hz, 1H)、7.97(d, J=8.5Hz, 1H)、7.93(brd, J=9.5Hz, 1H)、7.65(brd, J=7.3Hz, 1H)、7.61(s, 1H)、7.59(s, 1H)、7.53-7.45(m, 1H)、7.15(brd, J=2.1Hz, 1H)、6.30-6.29(m, 1H)、6.26(d, J=16.5Hz, 1H)、5.38(d, J=16.8Hz, 1H)、2.94(brt, J=8.9Hz, 2H)、2.44-2.34(m, 1H)、1.58-1.41(m, 4H)、1.23(s, 2H)、1.16(brd, J=7.9Hz, 2H)、1.09(brd, J=2.

4 Hz, 2H)、0.99 (s, 3H); HLE GAL - FXR EC<sub>50</sub> = 227 nM  
【0194】

### 実施例 8

(E)-2-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸  
【化63】



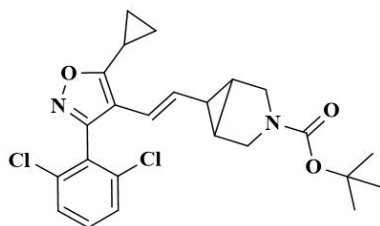
(8)

10

【0195】

工程1. tert-ブチル (E)-6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

【化64】



20

ジエチル ((5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)メチル)ホスホネート(0.46 g、1.14ミリモル、一般的方法Aにおいて記載される合成物)およびtert-ブチル 6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(0.29 g、1.4ミリモル)の40 でのTHF (7 mL)中の溶液に、KOtBu (THF中1.0 M、1.4 mL、1.4ミリモル)を添加した。該反応混合物を2 mLのNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液でクエンチさせ、EtOAc (2 x 20 mL)で抽出した。EtOAc層を合わせ、真空下で濃縮させて黄色の油状物を得た。残渣を分取HPLC (フェノメネックス・アキシア・ルナ (Phenomenex Axia Luna) C18 5 μ 30 x 100 mm カラム、A中5 ~ 100% Bの10%勾配、A = 10 : 90 : 0.1 MeCN : H<sub>2</sub>O : TFA、B = 90 : 10 : 0.1 MeCN : H<sub>2</sub>O : TFA)に付して精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、真空下で濃縮させてtert-ブチル (E)-6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(0.40 g、0.88ミリモル、収率77%)を泡沫体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.46 - 7.39 (m, 2H)、7.39 - 7.32 (m, 1H)、6.04 (d, J = 16.1 Hz, 1H)、5.12 (dd, J = 16.0、8.7 Hz, 1H)、3.70 - 3.48 (m, 2H)、3.44 - 3.26 (m, 2H)、2.08 (tt, J = 8.4、5.1 Hz, 1H)、1.43 (s, 1H)、1.31 - 1.20 (m, 3H)、1.17 - 1.05 (m, 2H)

30

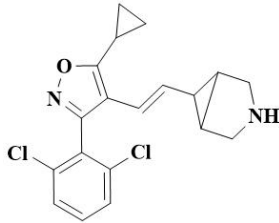
40

【0196】

工程2. (E)-4-(2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)ビニル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール

50

## 【化 6 5】



1 ドラムのバイアルに、tert - ブチル ( E ) - 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - カルボキシレート ( 85.1 mg、0.18 ミリモル )、ジクロロメタン ( 184  $\mu$  L ) および TFA ( 355  $\mu$  L、4.6 ミリモル ) を添加し、該混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を 1.0 N NaOH を用いて中和し、ジクロロメタンで希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。ジクロロメタン層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させて ( E ) - 4 - ( 2 - ( 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール ( 66.5 mg、0.18 ミリモル、収率 100% ) を白色の泡沫体として得た。該生成物をさらに精製または特徴付けすることなく用いた。MS ( ESI ) m/z : 361.0 [ M + H ]<sup>+</sup>

## 【 0 1 9 7 】

実施例 8 . ( E ) - 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸

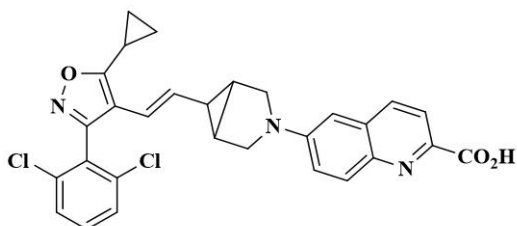
表記化合物は、( E ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾールおよびメチル 6 - フルオロニコチネートの代わりに、( E ) - 4 - ( 2 - ( 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾールおよびエチル 2 - プロモ - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A 1 において記載されるように製造された。MS ( ESI ) m/z : 556.2 [ M + H ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.21 ( d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.66 ( d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.65 ( s, 1H)、7.60 ( d, J = 6.9 Hz, 1H)、7.58 ( d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.13 ( d, J = 16.0 Hz, 1H)、5.19 ( dd, J = 16.2、8.8 Hz, 1H)、3.80 - 3.63 ( m, 4H)、2.38 - 2.30 ( m, 1H)、1.75 ( br s, 2H)、1.47 - 1.37 ( m, 1H)、1.20 - 1.12 ( m, 2H)、1.11 - 1.03 ( m, 2H); HLE GAL - FXR EC<sub>50</sub> = 120 nM

## 【 0 1 9 8 】

実施例 9

( E ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) キノリン - 2 - カルボン酸

## 【化 6 6】



( 9 )

表記化合物は、( E ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 -

10

20

30

40

50

(2 - (ピペリジン - 4 - イル) ビニル) イソキサゾールおよびメチル 6 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレートに代わり、(E) - 4 - (2 - (3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) ビニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾールおよびメチル 6 - プロモキノリン - 2 - カルボキシレートを用い、実施例 2 を製造するための一般的な方法 A 2 において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 531.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、7.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H)、7.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.62 - 7.57 (m, 1H)、7.32 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H)、6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、6.15 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、5.16 (dd, J = 16.1, 8.9 Hz, 1H)、3.69 (d, J = 9.9 Hz, 2H)、3.58 - 3.53 (m, 2H)、3.16 (brd, J = 5.5 Hz, 2H)、2.38 - 2.32 (m, 1H)、1.47 - 1.35 (m, 1H)、1.22 - 1.13 (m, 2H)、1.11 - 1.05 (m, 2H); HLE GAL - FXR EC50 = 39 nM

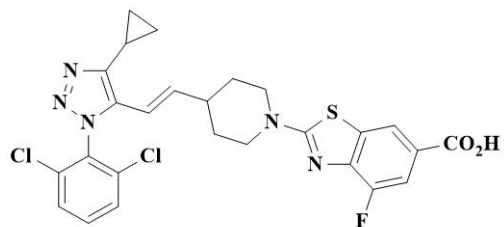
【0199】

一般的な方法 B

実施例 10

(E) - 2 - (4 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸

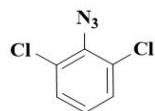
【化67】



【0200】

工程 1 . 2 - アジド - 1,3 - ジクロロベンゼン

【化68】



2,6 - ジクロロアニリン (0.96 g、5.9 ミリモル) の 0 での TFA (10 mL) および水 (2 mL) 中の溶液に、亜硝酸ナトリウム (0.41 g、5.9 ミリモル) を 30 分間にわたって添加した。次に最小量の水に溶かしたアジ化ナトリウム (0.98 g、15.0 ミリモル) を徐々に添加した。該反応混合物を 0 で 10 分間攪拌し、室温までの加温に供した。2 時間後、該反応物を水でクエンチさせ、EtOAc で抽出した。有機層を真空下で濃縮し、残渣を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 20% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、2 - アジド - 1,3 - ジクロロベンゼン (1.1 g、5.7 ミリモル、収率 97%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 (d, J = 8.25 Hz, 2H)、7.05 (t, J = 8.12 Hz, 1H)

【0201】

工程 2 . (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) メタノール

10

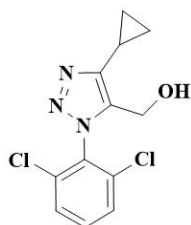
20

30

40

50

## 【化 6 9】



2 - アジド - 1,3 - ジクロロベンゼン ( 3.5 g、18.6 ミリモル ) および 3 - シクロ  
 プロピルプロパ - 2 - イン - 1 - オール ( 1.8 g、18.6 ミリモル ) のトルエン ( 12.  
 4 mL ) 中混合物を密封し、110 で週末にわたって加熱した。該粗反応混合物を Si  
 O<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 100 % EtOAc / ヘキサン ) に付して  
 精製し、( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1H - 1,2,3 - ト  
 リアゾール - 5 - イル ) メタノール ( 1.2 g、4.1 ミリモル、収率 22 % ) を黄褐色の  
 固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.49 - 7.53 ( m,  
 2 H )、7.42 - 7.47 ( m, 1 H )、4.63 ( s, 2 H )、1.96 - 1.99 ( m,  
 1 H )、1.10 - 1.16 ( m, 2 H )、0.99 - 1.04 ( m, 2 H )

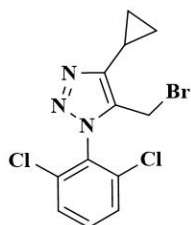
10

## 【 0 2 0 2】

工程 3 . 5 - ( プロモメチル ) - 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル )  
 ) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

20

## 【化 7 0】



( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1H - 1,2,3 - トリアゾ  
 ール - 5 - イル ) メタノール ( 0.33 g、1.2 ミリモル ) のジクロロメタン ( 4.6 mL )  
 ) 中溶液に、トリフェニルホスフィン ( 0.79 g、3.0 ミリモル ) を添加した。15分  
 後、CBr<sub>4</sub> ( 1.0 g、3.0 ミリモル ) を少しずつ添加した。得られた混合物を室温で 1  
 時間攪拌し、粗反応混合物を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 20 % E  
 tOAc / ヘキサン ) に付して精製し、5 - ( プロモメチル ) - 4 - シクロプロピル - 1  
 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール ( 426 mg、1.154  
 ミリモル、収率 99 % ) を黄褐色の泡沫体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、C  
 DCl<sub>3</sub> ) 7.52 - 7.58 ( m, 2 H )、7.47 - 7.51 ( m, 1 H )、4.38 ( s,  
 2 H )、1.87 - 1.98 ( m, 1 H )、1.18 ( dd, J = 2.06、4.81 Hz  
 , 2 H )、1.02 - 1.12 ( m, 2 H )

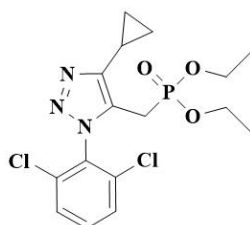
30

## 【 0 2 0 3】

工程 4 . ジエチル ( ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1H  
 - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル ) メチル ) ホスホネート

40

## 【化 7 1】



50

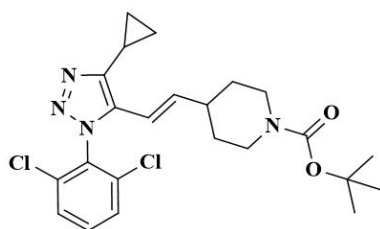
5 - (プロモメチル) - 4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (1.5 g、4.3 ミリモル) および亜リン酸トリエチル (1.3 g、7.8 ミリモル) のジオキササン (1.4 mL) 中混合物を、密封した試験管中にて攪拌しながら 120 で一夜加熱した。該反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (0 - 80 % EtOAc / ヘキサン) に付して精製するために、SiO<sub>2</sub> ゲルカラム上に直接オーディングし、ジエチル ((4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル)メチル)ホスホネート (1.81 g、4.30 ミリモル、収率 99%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.46 - 7.52 (m, 2H)、7.39 - 7.46 (m, 1H)、3.98 (ddd, J = 7.26、8.47、14.64 Hz, 4H)、3.10 - 3.22 (m, 2H)、1.90 - 1.99 (m, 1H)、1.21 (t, J = 7.04 Hz, 6H)、1.07 - 1.15 (m, 2H)、1.00 (dd, J = 2.31、8.25 Hz, 2H)

10

## 【0204】

工程 5 . tert - ブチル (E) - 4 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル)ビニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【化 7 2】



20

ジエチル ((4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル)メチル)ホスホネート (0.66 g、1.6 ミリモル) の 78 で、窒素雰囲気下での THF (12.0 mL) 中の溶液に、LiHMDS (THF 中 1.0 M) (3.1 mL、3.1 ミリモル) を滴下して加えた。該混合物を 30 分間攪拌し、tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.33 g、1.6 ミリモル) の THF (2.0 mL) 中溶液を添加した。該反応物を室温までの加温に供した。3 時間後、該反応物を 0.3 mL の MeOH でクエンチさせ、SiO<sub>2</sub> ゲルのパッドを通して濾過し、真空下で油状物まで濃縮させた。該油状物を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 15 % EtOAc / ヘキサン Isco SiO<sub>2</sub> カラム) に付して精製し、tert - ブチル (E) - 4 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル)ビニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.35 g、0.75 ミリモル、収率 48%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.44 - 7.54 (m, 3H)、5.97 - 6.08 (m, 2H)、4.07 (brd, J = 10.34 Hz, 2H)、2.74 (brs, 2H)、2.22 (brd, J = 5.94 Hz, 1H)、1.88 - 1.97 (m, 1H)、1.65 (brdd, J = 1.98、12.98 Hz, 2H)、1.46 (s, 9H)、1.22 - 1.31 (m, 2H)、1.14 (dd, J = 1.76、5.28 Hz, 2H)、1.04 (dd, J = 2.31、8.25 Hz, 2H)

30

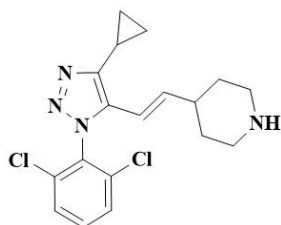
40

## 【0205】

工程 6 . (E) - 4 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル)ビニル)ピペリジン

50

## 【化 7 3】



(E) - tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 46 mg, 0.10 ミリモル ) のジクロロメタン ( 0.5 mL ) 中溶液に、HCl ( ジオキサン中 4 M, 0.30 mL, 1.2 ミリモル ) を添加した。反応物を 25 で 90 分間攪拌し、真空下で濃縮して (E) - 4 - ( 2 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル ) ビニル ) ピペリジン・HCl ( 39 mg, 0.10 ミリモル、収率 100% ) をオフホワイト色の固体として得た。該生成物をさらに精製または特徴付けすることなく用いた。

10

## 【 0 2 0 6】

実施例 10 . (E) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボン酸

20

表記化合物は、(E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ビニル ) イソキサゾールおよびメチル 6 - フルオロニコチネートの代わりに、(E) - 4 - ( 2 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル ) ビニル ) ピペリジンおよびエチル 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - カルボキシレートを用い、実施例 1 を製造するための一般的な方法 A 1 において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z : 558.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.15 (s, 1H)、7.74 - 7.79 (m, 2H)、7.69 (brd, J = 7.63 Hz, 1H)、7.57 (brd, J = 11.29 Hz, 1H)、6.12 (d, J = 16.17 Hz, 1H)、5.96 - 6.03 (m, 1H)、4.00 (brd, J = 10.07 Hz, 1H)、3.22 (brt, J = 11.90 Hz, 2H)、2.04 (brs, 1H)、1.71 (brd, J = 11.29 Hz, 2H)、1.24 - 1.37 (m, 2H)、1.01 (brd, J = 5.80 Hz, 2H)、0.86 - 0.93 (m, 2H); HLE GAL - FXR EC<sub>50</sub> = 64 nM

30

## 【 0 2 0 7】

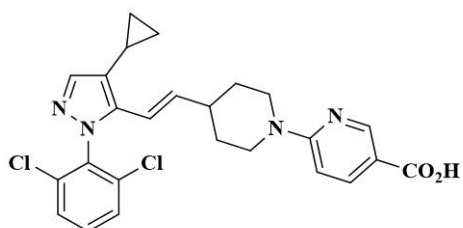
一般的な方法 C

実施例 11

(E) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ビニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ニコチン酸

## 【化 7 4】

40



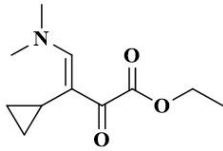
(11)

## 【 0 2 0 8】

工程 1 . エチル 3 - シクロプロピル - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソプタ - 3 - エノエート

50

## 【化75】



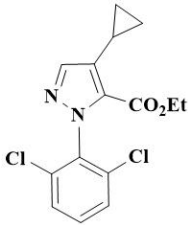
エチル 3 - シクロプロピル - 2 - オキソプロパノエート ( 0.50 g、3.2 ミリモル ) および 1,1 - ジメトキシ - N,N - ジメチルメタナミン ( 0.68 mL、5.1 ミリモル ) の THF ( 1.75 mL ) 中混合物を、密封した試験管中にて、80 で 2 時間加熱した。該反応混合物を真空下で濃縮乾固させ、残渣を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 80 % EtOAc / ヘキサン ) に付して精製し、エチル 3 - シクロプロピル - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソプロパ - 3 - エノエート ( 0.52 g、2.5 ミリモル、収率 77 % ) を油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.21 - 7.47 ( m、1 H)、4.27 ( q、J = 7.04 Hz、2 H)、3.23 ( br s、6 H)、1.48 ( br t、J = 7.04 Hz、1 H)、1.33 ( t、J = 7.15 Hz、3 H)、0.79 ( q、J = 5.80 Hz、2 H)、0.39 - 0.47 ( m、2 H)

10

## 【0209】

工程 2 . エチル 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

## 【化76】



20

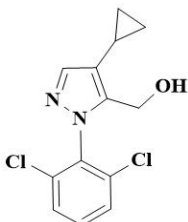
エチル 3 - シクロプロピル - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソプロパ - 3 - エノエート ( 0.40 g、1.9 ミリモル ) の EtOH ( 4.0 mL ) 中溶液に、( 2,6 - ジクロロフェニル ) ヒドラジン ( 0.34 g、1.9 ミリモル ) を添加した。反応フラスコを密封し、攪拌しながら、90 で 3 時間加熱した。該反応混合物を真空下で濃縮させ、残渣を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 30 % EtOAc / ヘキサン ) に付して精製し、エチル 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート ( 0.40 g、1.2 ミリモル、収率 63 % ) を油状物として得、それを放置して固化させた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.20 - 7.30 ( m、3 H)、7.13 - 7.19 ( m、1 H)、4.03 ( q、J = 7.04 Hz、2 H)、2.25 ( tt、J = 5.14、8.50 Hz、1 H)、0.96 ( t、J = 7.15 Hz、3 H)、0.88 ( dd、J = 1.87、8.47 Hz、2 H)、0.57 ( dd、J = 1.76、5.28 Hz、2 H)

30

## 【0210】

工程 3 . ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メタノール

## 【化77】



40

50

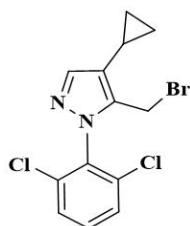
エチル 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート ( 0.32 g, 0.97 ミリモル ) の 0 での THF ( 3.9 mL ) 中の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム ( トルエン中 1.0 M ) ( 3.9 mL, 3.9 ミリモル ) を 15 分間にわたって滴下して加えた。次に該反応混合物を室温までの加温に供した。1 時間後、該混合物を EtOAc で希釈し、0.1 M HCl、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させて ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メタノール ( 243 mg, 0.86 ミリモル、収率 88% ) を黄褐色の固体として得た。該生成物はさらに精製することなく使用された。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.42 - 7.49 ( m, 3 H )、7.35 - 7.42 ( m, 1 H )、4.54 ( brs, 2 H )、0.95 ( brd, J = 7.98 Hz, 2 H )、0.62 - 0.74 ( m, 2 H )

10

【 0 2 1 1 】

工程 4 . 5 - ( プロモメチル ) - 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール

【 化 7 8 】



20

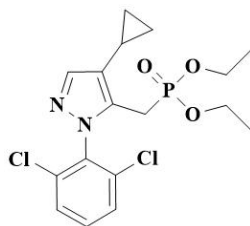
( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メタノール ( 0.15 g, 0.52 ミリモル ) のジクロロメタン ( 2.1 mL ) 中溶液に、トリフェニルホスフィン ( 0.34 g, 1.3 ミリモル ) を添加した。該混合物を 15 分間攪拌した後、CBr<sub>4</sub> ( 0.43 g, 1.3 ミリモル ) を少しずつ添加し、得られた混合物を室温で 90 分間攪拌した。該粗反応混合物を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 20% EtOAc / ヘキサン ) に付して直接精製し、5 - ( プロモメチル ) - 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 0.15 g, 0.44 ミリモル、収率 85% ) を黄褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.44 - 7.51 ( m, 3 H )、7.38 - 7.43 ( m, 1 H )、4.37 ( s, 2 H )、1.75 ( tt, J = 5.05, 8.42 Hz, 1 H )、0.92 - 1.03 ( m, 2 H )、0.66 - 0.76 ( m, 2 H )

30

【 0 2 1 2 】

工程 5 . ジエチル ( ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メチル ) ホスホネート

【 化 7 9 】



40

5 - ( プロモメチル ) - 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 61 mg, 0.18 ミリモル ) および亜リン酸トリエチル ( 0.06 mL, 0.35 ミリモル ) のジオキサン ( 0.1 mL ) 中溶液を、密封した試験管中にて攪拌しながら 140 で一夜加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、粗混合物を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 80% EtOAc / ヘキサン ) に付して直接精製し、ジエチル ( ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール

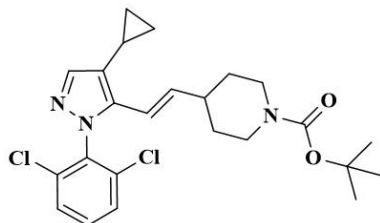
50

ル - 5 - イル)メチル)ホスホネート(64 mg、0.16ミリモル、収率90%)をフィルムとして得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.43 - 7.38 (m, 2H)、7.33 - 7.26 (m, 1H)、7.10 (s, 1H)、4.10 (t, J = 7.3 Hz, 4H)、3.41 (s, 1H)、3.35 (s, 1H)、1.89 (s, 1H)、1.28 (t, J = 7.0 Hz, 6H)、0.94 - 0.87 (m, 2H)、0.52 (dd, J = 5.1、1.8 Hz, 2H)

## 【0213】

工程6. tert-ブチル(E)-4-(2-(4-シクロプロピル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【化80】

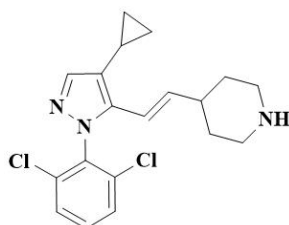


ジエチル((4-シクロプロピル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ホスホネート(0.11g、0.26ミリモル)のTHF(2.5mL)中の溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M)(0.12mL、0.29ミリモル)を滴下して加えた。該混合物を15分間攪拌し、tert-ブチル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(62.3mg、0.29ミリモル)のTHF(0.5mL)中溶液を添加した。該反応混合物を室温までの加温に供した。30分後、該反応物をEtOAcで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残渣をSiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー(0-20% EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、tert-ブチル(E)-4-(2-(4-シクロプロピル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(56mg、0.12ミリモル、収率46%)を、tert-ブチル(Z)-4-(2-(4-シクロプロピル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレートを約25%で含有する油として得た。MS(ESI)m/z: 462.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0214】

工程7. (E)-4-(2-(4-シクロプロピル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン

## 【化81】



tert-ブチル(E)-4-(2-(3-シクロプロピル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(56mg、0.12ミリモル)のジクロロメタン(0.36mL)中溶液に、HCl(ジオキサン中4M、0.36mL、1.5ミリモル)を添加した。該反応物を25℃で1時間攪拌し、真空下で濃縮して(E)-4-(2-(4-シクロプロピル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン・HCl(50mg、0.13ミリモル、収率100%)を黄褐色の固体として得た。該生成物を、さらに精製または

特徴付けすることなく、用いた。MS (ESI)  $m/z$ : 362.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0215】

実施例 11. (E)-6-(4-(2-(4-シクロプロピル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸  
表記化合物は、(E)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(2-(4-シクロプロピル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン・HCl を用い、実施例 1 を製造するための一般的方法 A 1 において記載されるように製造された。MS (ESI)  $m/z$ : 482.8 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.50 - 8.58 (m, 1H)、7.83 (br s, 1H)、7.64 (s, 2H)、7.56 (br d, J = 8.24 Hz, 1H)、7.40 (s, 1H)、6.77 (br d, J = 9.16 Hz, 1H)、5.94 - 6.03 (m, 1H)、5.90 (br d, J = 7.02 Hz, 1H)、4.30 (br d, J = 12.51 Hz, 2H)、4.23 (br d, J = 7.02 Hz, 1H)、2.83 - 2.94 (m, 2H)、1.72 (br s, 1H)、1.59 (br d, J = 12.51 Hz, 2H)、1.12 (br d, J = 9.46 Hz, 2H)、0.85 (br d, J = 6.71 Hz, 2H)、0.54 (br d, J = 3.97 Hz, 2H); HLE GAL - FXR EC<sub>50</sub> = 148 nM

10

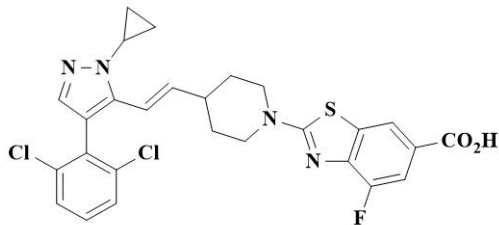
【0216】

一般的方法 D

実施例 12

(E)-2-(4-(2-(1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

【化 8 2】



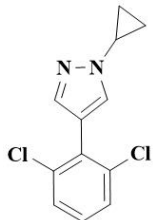
(12)

30

【0217】

工程 1. 1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール

【化 8 3】



40

(2,6-ジクロロフェニル) ボロン酸 (1.9 g、10.1 ミリモル)、4-プロモ-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール (1.7 g、9.2 ミリモル)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ (0.30 g、0.34 ミリモル) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.9 g、18.4 ミリモル) の THF (15 mL) および水 (5 mL) 中混合物を脱気処理に付し、ついでマイクロ波照射の下にて 100 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残渣を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー (0-30% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール (1.4 g、5.5 ミリモル、収率 60%) を油状物として得、

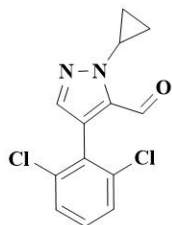
50

それは放置すると固形物となった。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.63 (s, 2H)、7.35 - 7.43 (m, 2H)、7.15 (t,  $J = 7.98$  Hz, 1H)、3.68 (tt,  $J = 3.78$ 、7.36 Hz, 1H)、1.21 (dt,  $J = 1.10$ 、3.03 Hz, 2H)、1.07 (dd,  $J = 1.93$ 、7.15 Hz, 2H)

【0218】

工程2. 1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド

【化84】



10

1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール (0.59 g、2.3ミリモル) の THF (4.6 mL) 中の -78 での溶液に、*n*-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、1.2 mL、2.9ミリモル) を滴下して加えた。該反応混合物を 60 分間攪拌し、つづいて *N,N*-ジメチルホルムアミド (0.23 mL、2.9ミリモル) / THF (2.3 mL) を滴下して加えた。該反応を -78 にてさらに 60 分間続け、EtOAc で希釈し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残渣を  $\text{SiO}_2$  でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 10% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (0.22 g、0.79ミリモル、収率 34%) をオフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.70 (s, 1H)、7.40 - 7.49 (m, 3H)、7.25 - 7.33 (m, 1H)、4.38 (tt,  $J = 3.82$ 、7.51 Hz, 1H)、1.27 - 1.44 (m, 2H)、1.10 - 1.21 (m, 2H)

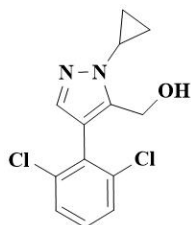
20

【0219】

工程3. (1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール

30

【化85】



1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (0.22 g、0.77ミリモル) の 0 での THF (3.1 mL) 中の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中 1.0 M、1.7 mL、1.7ミリモル) を 15 分間にわたって滴下して加えた。該反応混合物を室温までの加温に供し、1 時間後に EtOAc で希釈し、0.1 M  $\text{HCl}$  およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を  $\text{SiO}_2$  でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 30% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、(1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール (0.20 g、0.71ミリモル、収率 90%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.36 - 7.41 (m, 2H)、7.32 (s, 1H)、7.21 (dd,  $J = 7.59$ 、8.47 Hz, 1H)、4.60 (s, 2H)、3.70 (tt,  $J = 3.85$ 、7.37 Hz, 1

40

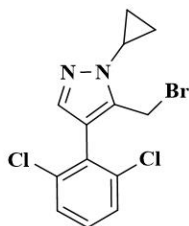
50

H)、2.22 (brs, 1H)、1.23 - 1.38 (m, 2H)

【0220】

工程4. 5-(プロモメチル)-1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール

【化86】



10

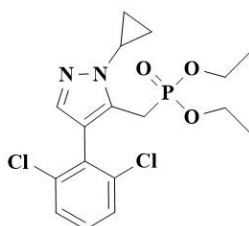
(1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(0.13g、0.45ミリモル)のジクロロメタン(1.8mL)中溶液に、トリフェニルホスフィン(0.30g、1.1ミリモル)を添加した。該反応混合物を15分間攪拌し、つづいてCBr<sub>4</sub>(0.38g、1.1ミリモル)を少しずつ添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、SiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー(0-20%EtOAc/ヘキサン)に付して直接精製し、5-(プロモメチル)-1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール(0.12g、0.35ミリモル、収率77%)を油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>)

20

【0221】

工程5. ジエチル((1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ホスホネート

【化87】



30

5-(プロモメチル)-1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール(121mg、0.35ミリモル)および亜リン酸トリエチル(120μL、0.70ミリモル)のジオキサン(120μL)中溶液を、密封した試験管中、攪拌しながら120℃で一晩加熱した。該反応物を140℃で4時間加熱し、室温に冷却し、SiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー(0-80%EtOAc/ヘキサン)に付して直接精製し、ジエチル((1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ホスホネート(160mg、0.35ミリモル、収率100%)を油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>)

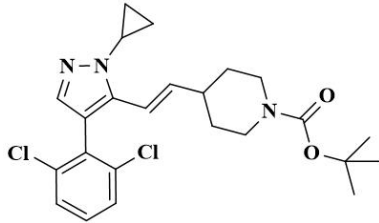
40

【0222】

工程6. tert-ブチル(E)-4-(2-(1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

## 【化 8 8】

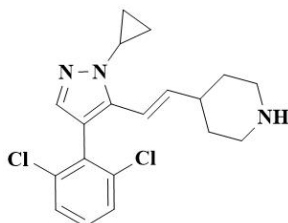


ジエチル ((1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ホスホネート(51mg、0.13ミリモル)の-78 の窒素  
 雰囲気下でのTHF(1.5mL)中の溶液に、LiHMDS(THF中1.0M、0.25  
 mL、0.25ミリモル)を滴下して加えた。該混合物を30分間攪拌し、tert-ブチル  
 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(27.0mg、0.13ミリモル)のT  
 HF(0.5mL)中溶液を添加した。該反応混合物を室温までの加温に供し、30分後に  
 EtOAcで希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥  
 させ、真空下で濃縮させた。残渣をSiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー(0-2  
 0%EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、tert-ブチル(E)-4-(2-(1-  
 シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニ  
 ル)ピペリジン-1-カルボキシレート(40mg、0.09ミリモル、収率68%)をフ  
 ィルムとして得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.33(d、J=7.  
 9Hz、2H)、7.22(s、1H)、7.16(dd、J=8.5、7.6Hz、1H)、  
 6.38(dd、J=16.3、0.7Hz、1H)、5.48(dd、J=16.1、7.0H  
 z、1H)、3.95(brs、3H)、3.42(tt、J=7.3、3.7Hz、1H)、  
 2.95-2.83(m、1H)、2.68(brt、J=12.1Hz、2H)、2.12(  
 dt、J=10.6、7.1、3.5Hz、1H)、1.92-1.79(m、1H)、1.4  
 0(s、9H)、1.28-1.18(m、3H)、1.08-0.98(m、3H)

## 【0223】

工程7.(E)-4-(2-(1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)  
 -1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン

## 【化 8 9】



tert-ブチル(E)-4-(2-(1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェ  
 ニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4  
 0mg、0.09ミリモル)のジクロロメタン(0.25mL)中溶液に、HCl(ジオキ  
 サン中4M、0.26mL、1.0ミリモル)を添加した。該反応物を室温で2時間攪拌し  
 、真空下で濃縮し、(E)-4-(2-(1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフ  
 ェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジンを得た。該生成物をさらに  
 精製または特徴付けすることなく用いた。

## 【0224】

実施例12.(E)-2-(4-(2-(1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロ  
 フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)ピペリジン-1-イル)-4-フル  
 オロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

表記化合物は、(E)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-  
 (2-(ピペリジン-4-イル)ビニル)イソキサゾールおよびメチル 6-フルオロニ

コチネートの代わりに、(E)-4-(2-(1-シクロプロピル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピニル)ピペリジンおよびエチル 2-ブromo-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを用い、実施例1を製造するための一般的方法A1において記載されるように製造された。MS (ESI) m/z: 557.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.18 (s, 1H)、7.58 (br d, J = 11.60 Hz, 1H)、7.53 (s, 2H)、7.40 (d, J = 7.93 Hz, 1H)、7.31 (s, 1H)、6.54 (d, J = 16.48 Hz, 1H)、5.51 (dd, J = 7.02、16.17 Hz, 1H)、3.99 (br d, J = 10.68 Hz, 2H)、3.63-3.73 (m, 1H)、3.26 (br t, J = 11.60 Hz, 2H)、2.41 (br d, J = 7.63 Hz, 1H)、1.72 (br d, J = 11.60 Hz, 2H)、1.26 (br s, 2H)、1.07 (br s, 2H)、0.99 (d, J = 6.41 Hz, 2H); HLE GAL-FXR EC<sub>50</sub> = 226 nM

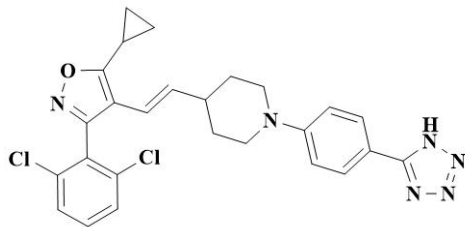
【0225】

一般的方法E

実施例56

(E)-4-(2-(1-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)ピニル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール

【化90】



(56)

(E)-4-(4-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ピニル)ピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル(33 mg、0.071ミリモル、実施例50)、酢酸アンモニウム(6.6 mg、0.085ミリモル)およびアジ化ナトリウム(5.5 mg、0.085ミリモル)のDMF(0.47 mL)中混合物を、密封した試験管中、120 で20時間加熱した。その粗材料を分取LC/MSに付し、以下の条件: カラム: エクスブリッジ(XBridge) C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 19分間にわたって10-80% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL/分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、(E)-4-(2-(1-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)ピニル)-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール(2.7 mg、0.005ミリモル、収率7%)を得た。MS (ESI) m/z: 507.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.82 (d, J = 8.85 Hz, 2H)、7.62-7.67 (m, 2H)、7.54-7.60 (m, 1H)、7.03 (br d, J = 8.85 Hz, 2H)、6.17 (d, J = 16.48 Hz, 1H)、5.32 (dd, J = 6.87、16.33 Hz, 1H)、3.74 (br d, J = 13.12 Hz, 2H)、2.81 (br t, J = 11.44 Hz, 2H)、2.28-2.41 (m, 1H)、2.23 (br s, 1H)、1.62 (br d, J = 11.90 Hz, 2H)、1.12-1.24 (m, 4H)、1.03-1.11 (m, 2H); HLE GAL-FXR EC<sub>50</sub> = 3 nM

【0226】

一般的方法F

実施例70

10

20

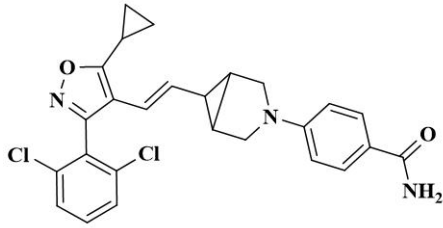
30

40

50

(E) - 4 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) ベンズアミド

【化91】

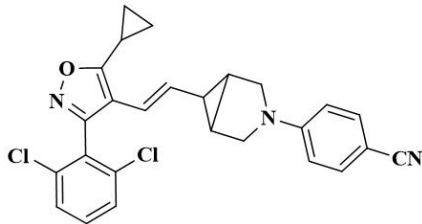


10

【0227】

工程1. (E) - 4 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) ベンゾニトリル

【化92】



20

(E) - 4 - (2 - (3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) ビニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール (30 mg、0.083ミリモル)、4 - プロモベンゾニトリル (35 mg、0.19ミリモル) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (75 mg、0.23ミリモル) のジオキサン (0.9 mL) 中のスラリーを、窒素を該混合物に5分間吹き込むことで、脱気処理に付した。次にクロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジイソプロポキシ - 1,1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1,1' - ビフェニル)] パラジウム (II) (RuPhos - Pd - G2) (7 mg、9.0マイクロモル) を添加し、該反応容器を密封し、100 で6時間加熱した。該反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、ジクロロメタン (3 mL) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮乾固させ、 $\text{SiO}_2$ でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 50% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、(E) - 4 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) ベンゾニトリル (30 mg、収率89%) を泡沫体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 461.9  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.48 - 7.45 (m, 2H)、7.45 - 7.42 (m, 2H)、7.37 (dd,  $J = 9.2, 6.8$  Hz, 1H)、6.56 - 6.41 (m, 2H)、6.08 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H)、5.17 (dd,  $J = 16.0, 8.7$  Hz, 1H)、3.59 (d,  $J = 9.7$  Hz, 2H)、3.39 (ddd,  $J = 9.7, 3.0, 1.4$  Hz, 2H)、2.15 - 2.01 (m, 2H)、1.68 (td,  $J = 3.1, 1.3$  Hz, 2H)、1.36 (dt,  $J = 8.7, 3.3$  Hz, 1H)、1.32 - 1.04 (m, 4H)

30

40

【0228】

実施例70. (E) - 4 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) ベンズアミド

(E) - 4 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) ベンゾニトリル (34 mg、0.074ミリモル)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.6

50

mg、0.096ミリモル)および $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (8.0mg、0.096ミリモル)のエタノール(0.7mL)および水(0.1mL)中溶液を、密封したバイアル中にて80で加熱した。3時間後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(14mg)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (17mg)およびエタノール(0.3mL)を添加した。該反応混合物を80で20時間加熱した。溶媒を蒸発させて、反応混合物を水(2mL)で希釈し、 $\text{EtOAc}$ (2x8mL)で抽出した。有機層を合わせ、真空下で濃縮乾固させ、残渣を $\text{SiO}_2$ でのフラッシュクロマトグラフィ(0-80% $\text{EtOAc}$ /ヘキサン)に付して精製した。該生成物を分取LC/MSに付し、次の条件:カラム:エクスブリッジ C18、19x200mm、5 $\mu\text{m}$ 粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;勾配:20分間にわたって36-76%Bとし、次に100%Bで5分間保持する;流速:20mL/分でさらに精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、(E)-4-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ベンズアミド(3.1mg、収率9%)を白色の固体として得た。MS(ESI)m/z:480.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.70(d, J=8.6Hz, 2H)、7.67-7.62(m, 2H)、7.59(dd, J=9.2、6.8Hz, 1H)、6.50(d, J=8.6Hz, 2H)、6.12(d, J=16.1Hz, 1H)、5.18(dd, J=16.1、8.7Hz, 1H)、3.56(d, J=9.9Hz, 2H)、3.20-3.18(1個のプロトンシグナルが水シグナル抑制に起因して見失われた)、2.32(td, J=8.5、4.3Hz, 1H)、1.71-1.62(m, 2H)、1.36(dt, J=8.8、3.3Hz, 1H)、1.23-1.01(m, 4H); HLE GAL-FXR EC<sub>50</sub>=377nM

10

20

【0229】

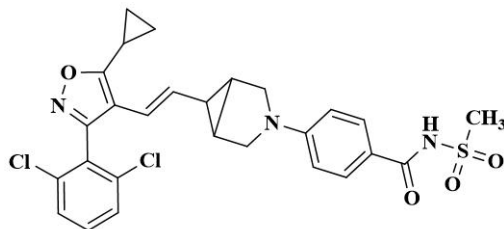
一般的方法G

実施例71

(E)-4-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド

【化93】

30



(71)

(E)-4-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)安息香酸(実施例47、15mg、0.031ミリモル)およびCDI(15.2mg、0.093ミリモル)のTHF(500 $\mu\text{L}$ )中混合物を、60で密封したバイアル中にて1時間加熱した。メタンサルホンアミド(11.9mg、0.12ミリモル)およびDBU(14.1 $\mu\text{L}$ 、0.093ミリモル)を添加した。該反応混合物を60で1.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物を分取LC/MSに付し、次の条件:カラム:エクスブリッジ C18、19x200mm、5 $\mu\text{m}$ 粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;勾配:23分間にわたって42-82%Bとし、次に100%Bで5分間保持する;流速:20mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、(E)-4-(6-(2-(5-シクロ

40

50

プロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - N - ( メチルスルホニル ) ベンズアミド ( 9.0 mg、収率 52% ) を白色の固体として得た。MS ( ESI ) m/z : 558.1 [ M + H ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 7.77 ( d, J = 8.6 Hz, 2H ), 7.66 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 7.60 ( dd, J = 9.1、7.0 Hz, 1H ), 6.54 ( d, J = 8.7 Hz, 2H ), 6.13 ( d, J = 16.1 Hz, 1H ), 5.14 ( dd, J = 16.1、8.9 Hz, 1H ), 3.58 ( d, J = 10.2 Hz, 2H ), 3.31 ( s, 3H ), 3.20 - 3.18 ( 2個のプロトンシグナルが水シグナル抑制に起因して見失われた ), 2.44 - 2.25 ( m, 1H ), 1.69 ( s, 2H ), 1.37 - 1.24 ( m, 1H ), 1.24 - 0.99 ( m, 4H ); H L E G A L - F X R E C<sub>50</sub> = 83 nM

10

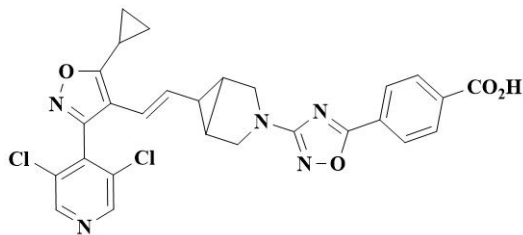
【 0 2 3 0 】

一般的方法 H

実施例 116

( E ) - 4 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) 安息香酸

【 化 9 4 】



20

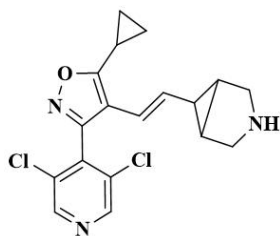
( 1 1 6 )

【 0 2 3 1 】

工程 1 . ( E ) - 4 - ( 2 - ( 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール

30

【 化 9 5 】



表記化合物は、( E ) - 4 - ( 2 - ( 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 2,6 - ジクロロフェニル ) イソキサゾール ( 実施例 8、工程 2 ) について記載される操作に従って、2,6 - ジクロロベンズアルデヒドの代わりに 3,5 - ジクロロイソニコチンアルデヒドを用いて製造された。

40

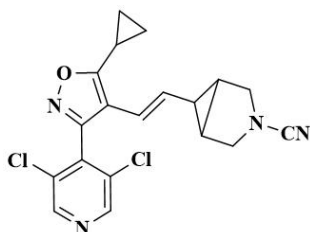
MS ( ESI ) m/z : 362.0 [ M + H ]<sup>+</sup>

【 0 2 3 2 】

工程 2 . ( E ) - 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - カルボニトリル

50

## 【化 9 6】

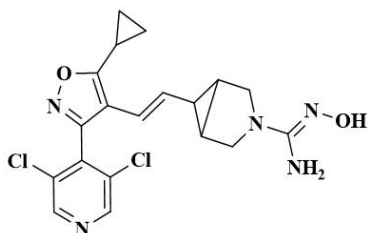


(E) - 4 - ( 2 - ( 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール ( 25 . 0 m g、0.069 ミリモル ) および炭酸カリウム ( 28.6 m g、0.21 ミリモル ) の H<sub>2</sub>O ( 0.6 m L ) 中混合物に、臭化シアン ( 8.0 m g、0.076 ミリモル ) の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 0.6 m L ) 中溶液を添加した。該反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。塩酸水溶液 ( 0.21 m L、0.21 ミリモル、1 M ) を添加し、該混合物を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 2 × 8 m L ) で抽出した。有機層を M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して ( E ) - 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - カルボニトリルの生成物を明褐色の泡沫固体として得た。MS ( E S I ) m / z : 387.0 [ M + H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z、C D C l<sub>3</sub> ) 8.63 ( s、2 H)、6.06 ( d d、J = 16.0、0.7 H z、1 H)、5.13 ( d d、J = 16.0、8.4 H z、1 H)、3.52 ( d t、J = 9.7、1.7 H z、2 H)、3.47 ( d、J = 9.8 H z、2 H)、2.08 ( t t、J = 8.4、5.1 H z、1 H)、1.56 - 1.48 ( m、2 H)、1.45 ( d t、J = 8.5、3.5 H z、1 H)、1.31 - 1.08 ( m、4 H)

## 【 0 2 3 3】

工程 3 . ( E ) - 6 - ( ( E ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - N' - ヒドロキシ - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - カルボキシイミダミド

## 【化 9 7】



( E ) - 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - カルボニトリル ( 164 m g、0.42 ミリモル )、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 38.3 m g、0.55 ミリモル ) および酢酸ナトリウム ( 34.7 m g、0.42 ミリモル ) のエタノール ( 6 m L ) 中混合物を、密封したバイアル中にて 60 で 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させて、反応混合物を水 ( 8 m L ) で希釈し、濾過した。固体を集め、真空下で乾燥させて ( E ) - 6 - ( ( E ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - N' - ヒドロキシ - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - カルボキシイミダミド ( 168 m g、0.40 ミリモル、収率 94 % ) を白色の粉末として得た。MS ( E S I ) m / z : 420.1 [ M + H ]<sup>+</sup>

## 【 0 2 3 4】

工程 4 . メチル ( E ) - 4 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ベンゾエート

10

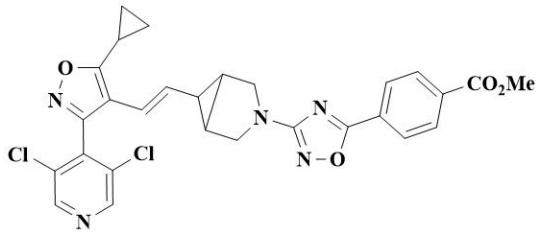
20

30

40

50

## 【化 9 8】



4 - (メトキシカルボニル)安息香酸 (9.0 mg、0.050ミリモル)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL)中混合物に、HOBt (7.6 mg、0.050ミリモル)およびEDC (9.6 mg、0.050ミリモル)を添加した。該反応混合物を1時間攪拌した。(E)-6-( (E)-2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-N'-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシイミダミド (20 mg、0.048ミリモル)を添加し、該混合物を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、得られた白色の固体をEtOH (1.5 mL)に溶かし、得られた混合物を密封したバイアル中にて85 °Cで5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮乾固させた。残渣をSiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー (0-40% EtOAc /ヘキサン)に付して精製し、メチル (E)-4-(3-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾエート (15 mg、収率57%)を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 564.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.63 (s, 2H)、8.32-7.91 (m, 4H)、6.02 (d, J = 15.8 Hz, 1H)、5.21 (dd, J = 16.0、8.7 Hz, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.79 (d, J = 10.2 Hz, 2H)、3.53 (dt, J = 10.3、2.0 Hz, 2H)、2.09 (tt, J = 8.4、5.1 Hz, 1H)、1.67-1.58 (m, 2H)、1.44-1.35 (m, 1H)、1.30-1.07 (m, 4H)

## 【0235】

実施例116. (E)-4-(3-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸メチル (E)-4-(3-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾエート (17 mg、0.030ミリモル)のメタノール (0.9 mL)、THF (0.3 mL)および1 M 水性水酸化ナトリウム (0.12 mL、0.120ミリモル)中溶液を、密封したバイアル中にて60 °Cで2時間加熱した。揮発物を真空下で除去し、残渣を分取HPLC (カラム: サンファイア (Sunfire) C18 OBD、30 x 100 mm、5 μm粒子; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA; 勾配 : 10分間にわたって65-100%Bとし、次に100%Bで5分間保持する; 流速 : 40 mL / 分)に付して精製し、(E)-4-(3-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸 (7.1 mg、収率29%)をベージュ色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 550.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.86 (s, 2H)、8.13 (s, 4H)、6.16 (d, J = 16.0 Hz, 1H)、5.29 (dd, J = 16.0、8.8 Hz, 1H)、3.64 (d, J = 10.2 Hz, 2H)、3.48 (d, J = 9.7 Hz, 2H)、2.43-2.33 (m, 1H)、1.74 (s, 2H)、1.45-1.38 (m, 1H)、1.28-0.95 (m, 4H); HLE GAL-FXR EC<sub>50</sub> = 862 nM

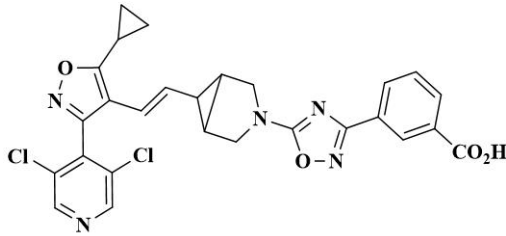
## 【 0 2 3 6 】

一般的方法 I

実施例 1 3 3

( E ) - 3 - ( 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) 安息香酸

## 【 化 9 9 】



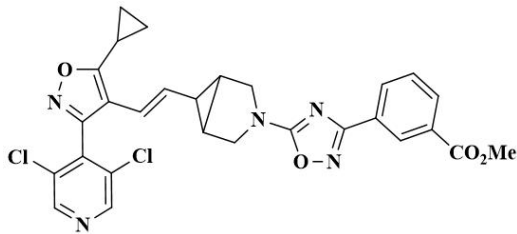
( 1 3 3 )

10

## 【 0 2 3 7 】

工程 1 . メチル ( E ) - 3 - ( 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンゾエート

## 【 化 1 0 0 】



20

( E ) - 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - カルボニトリル ( 実施例 1 1 6、工程 2、3 1 m g、0.0 8 0 ミリモル)、メチル ( Z ) - 3 - ( N' - ヒドロキシカルバミミドイル ) ベンゾエート ( 2 3.3 m g、0.1 2 ミリモル ) の酢酸エチル ( 0.7 m L ) 中混合物に、塩化亜鉛溶液 ( 0.2 4 m L、0.1 2 ミリモル、T H F 中 0.5 M ) をゆっくりと添加した。該反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をエーテル ( 1.5 m L ) で処理した。透明な上層をデカントし、残りの材料を真空下で濃縮して白色の固体を得た。該固体をジオキサン ( 0.8 8 m L ) に懸濁させ、塩酸溶液 ( 0.0 4 0 m L、0.1 6 ミリモル、ジオキサン中 4 M ) を添加した。該混合物を密封したバイアル中にて 1 0 0 で 1.5 時間加熱した。過剰量の溶媒を蒸発させ、残渣を C H 2 C l 2 ( 5 m L ) で希釈し、N a H C O 3 飽和溶液 ( 1 m L ) で洗浄した。有機層を分離し、真空下で濃縮乾固させた。残渣を S i O 2 でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 5 0 % E t O A c / ヘキサン ) に付して精製し、メチル ( E ) - 3 - ( 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンゾエート ( 2 0 m g、収率 4 5 % ) を白色の固体として得た。M S ( E S I ) m / z : 5 6 4.2 [ M + H ] + ; 1 H N M R ( 4 0 0 M H z、C D C l 3 ) 8.6 4 ( t, J = 1.8 H z, 1 H)、8.6 3 ( s, 2 H)、8.1 6 ( d t, J = 7.9、1.6 H z, 1 H)、8.1 3 ( d t, J = 7.9、1.6 H z, 1 H)、7.5 2 ( t, J = 7.8 H z, 1 H)、6.0 4 ( d, J = 1 6.1 H z, 1 H)、5.1 9 ( d d, J = 1 6.0、8.6 H z, 1 H)、3.9 4 ( s, 3 H)、3

30

40

50

.91 (d, J = 10.7 Hz, 2H)、3.74 - 3.67 (m, 2H)、2.09 (tt, J = 8.4、5.1 Hz, 1H)、1.70 - 1.63 (m, 2H)、1.39 - 1.31 (m, 1H)、1.30 - 1.06 (m, 4H)

【0238】

実施例133. (E)-3-(5-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸メチル (E)-3-(5-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート (20 mg、0.036ミリモル)のエタノール(0.9 mL)、THF(0.3 mL)および1 M 水性水酸化ナトリウム(0.14 mL、0.14ミリモル)中溶液を、密封したバイアル中にて60 で2時間加熱した。揮発物を真空下で除去し、残渣を分取HPLC(カラム: サンファイア C18 OBD、30×100 mm、5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 勾配: 10分間にわたって65-100%Bとし、次に100%Bで5分間保持する; 流速: 40 mL/分)に付して精製し、(E)-3-(5-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(11.6 mg、収率39%)をベージュ色の固体として得た。MS(ESI)m/z: 550.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.86(s, 2H)、8.44(t, J = 1.8 Hz, 1H)、8.10(d dt, J = 10.9、7.8、1.4 Hz, 2H)、7.65(t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.14(d, J = 16.0 Hz, 1H)、5.32(dd, J = 16.1、8.8 Hz, 1H)、3.76(d, J = 10.5 Hz, 2H)、3.70(dt, J = 10.5、1.8 Hz, 2H)、2.38(tt, J = 8.6、5.2 Hz, 1H)、1.83-1.78(m, 2H)、1.46(dt, J = 8.7、3.4 Hz, 1H)、1.26-1.01(m, 4H); HLE GAL-FXR EC<sub>50</sub> = 1292 nM

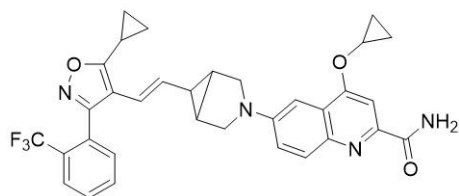
【0239】

一般的方法J1

実施例183

(E)-4-シクロプロポキシ-6-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)キノリン-2-カルボキシアミド

【化101】



(183)

【0240】

工程1. (E)-4-シクロプロポキシ-6-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル

10

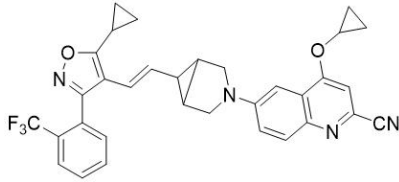
20

30

40

50

## 【化 1 0 2】



(E)-4-(2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)ビニル)-5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール(25 mg、0.069ミリモル)、6-ブromo-4-シクロプロポキシキノリン-2-カルボニトリル(25 mg、0.086ミリモル)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(90 mg、0.28ミリモル)のジオキサン(800 μL)中スラリーを、窒素を該混合物に5分間吹き込むことで、脱気処理に付した。ついで、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(RuPhos-Pd-G2)(8 mg、10.3マイクロモル)を添加し、反応容器を密封し、105 °Cで2時間加熱した。該反応物をセライトパッドを通して濾過し、ジクロロメタン(3 mL)で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:EtOAc、100:0~50:50)に付してさらに精製し、(E)-4-シクロプロポキシ-6-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル(35 mg、0.062ミリモル、収率89%)を黄色の泡沫体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.90(d, J=9.3 Hz, 1H)、7.82(dd, J=7.6、1.7 Hz, 1H)、7.69-7.56(m, 2H)、7.41(dd, J=7.4、1.7 Hz, 1H)、7.30(s, 1H)、7.17(dd, J=9.3、2.8 Hz, 1H)、6.80(d, J=2.7 Hz, 1H)、6.02(d, J=16.0 Hz, 1H)、5.16(dd, J=16.1、8.8 Hz, 1H)、4.04-3.83(m, 1H)、3.71(d, J=9.7 Hz, 2H)、3.46(dt, J=9.9、1.8 Hz, 2H)、2.13-2.03(m, 1H)、1.75-1.63(m, 2H)、1.38(dt, J=8.9、3.2 Hz, 1H)、1.26-1.20(m, 2H)、1.18-1.09(m, 2H)、1.05-0.89(m, 4H); MS(ESI): m/z 569.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0241】

実施例183. (E)-4-シクロプロポキシ-6-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)キノリン-2-カルボキシアミド (E)-4-シクロプロポキシ-6-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)キノリン-2-カルボニトリル(35 mg、0.062ミリモル)のMeOH(1.5 mL)中混合物、および水酸化カリウム6 M水溶液(0.10 mL、0.62ミリモル)をマイクロ波照射の下にて120 °Cで40分間加熱した。該混合物のpHを水性濃HClを添加することで4にした。溶媒を蒸発させて粗生成物を得た。その粗材料を分取LC/MSに付し、次の条件(カラム:エクスブリッジ C18、200 mm x 19 mm、5 μ粒子; 移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム; 移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム; 勾配:50%Bで0分間保持し、20分間にわたって50-90%Bとし、ついで100%Bで4分間保持する; 流速:20 mL/分; カラム温度:25 °C)で精製し、(E)-4-シクロプロポキシ-6-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)キノリン-2-カルボキシアミド(6.0 mg、収率35%)を橙色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.1

0.0 (bs, 1H)、7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.87 - 7.62 (m, 4H)、7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.34 (bs, 1H)、7.24 (dd, J = 9.3、2.7 Hz, 1H)、6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、6.04 (d, J = 16.1 Hz, 1H)、5.19 (dd, J = 16.1、8.8 Hz, 1H)、4.27 - 3.97 (m, 1H)、3.62 (d, J = 9.8 Hz, 2H)、3.41 - 3.27 (m, 2H)、2.26 (td, J = 8.5、4.3 Hz, 1H)、1.73 - 1.64 (m, 2H)、1.36 - 1.31 (m, 1H)、1.15 - 1.11 (m, 2H)、1.07 - 1.01 (m, 2H)、0.97 - 0.90 (m, 2H)、0.84 - 0.77 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 587.2 [M+H]<sup>+</sup>; HLE GAL - FXR EC<sub>50</sub> = 908 nM

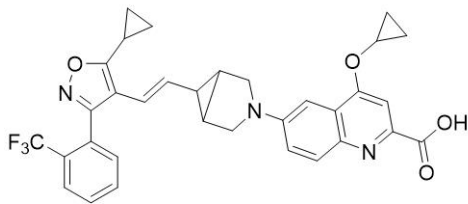
【0242】

一般的方法 J 2

実施例 184

(E)-4-シクロプロポキシ-6-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)キノリン-2-カルボン酸

【化103】



(184)

(E)-4-シクロプロポキシ-6-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)キノリン-2-カルボキシアミド (7 mg, 0.012 mmol) の MeOH (1.1 mL) 中混合物、および水酸化カリウム 6 M 水溶液 (110 μL, 0.660 mmol) を、マイクロ波照射の下にて 130 °C で 1 時間加熱した。溶媒を蒸発させた。反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) で希釈し、4 滴の TFA を添加した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それを分取 HPLC (カラム: サンファイア (Sunfire) C18 OBD、30 × 100 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル: 水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル: 水 + 0.1% TFA; 勾配: 10 分間にわたって 65 - 100% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する; 流速: 40 mL/分) に付して精製し、(E)-4-シクロプロポキシ-6-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)キノリン-2-カルボン酸 (6.24 mg、収率 70.8%) を橙色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 588.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.98 - 7.83 (m, 1H)、7.83 - 7.66 (m, 2H)、7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.03 - 6.80 (m, 1H)、6.11 (d, J = 16.1 Hz, 1H)、5.22 (dd, J = 16.0、8.7 Hz, 1H)、4.47 - 4.40 (m, 1H)、3.74 (d, J = 9.9 Hz, 2H)、3.52 (d, J = 10.1 Hz, 2H)、2.24 (tt, J = 8.0、5.2 Hz, 1H)、1.82 - 1.67 (m, 2H)、1.49 - 1.25 (m, 1H)、1.28 - 0.79 (m, 8H); HLE GAL - FXR EC<sub>50</sub> = 50 nM

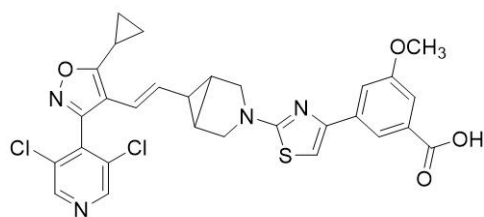
【0243】

一般的方法 K

実施例 208

(E)-3-(2-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン

- 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 5 - メトキシ安息香酸  
【化104】



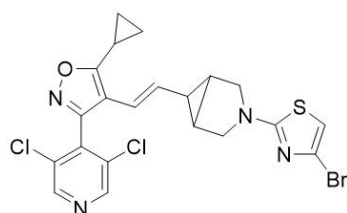
(208)

10

【0244】

工程1. (E) - 4 - (2 - (3 - (4 - プロモチアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル) ビニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール

【化105】



20

(E) - 4 - (2 - (3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル) ビニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール (23 mg、0.063ミリモル)、2,4 - ジプロモチアゾール (18 mg、0.074ミリモル) および Et<sub>3</sub>N (0.027 mL、0.190ミリモル) の DMF (0.1 mL) 中溶液を、密封したバイアル中にて、100 で2時間加熱した。該反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。該パッドを少量のジクロロメタンで洗浄した。濾液を集め、濃縮して粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : EtOAc、100 : 0 ~ 50 : 50) に付して精製し、(E) - 4 - (2 - (3 - (4 - プロモチアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル) ビニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール (25 mg、0.048ミリモル、収率75%) を黄色の泡沫状の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.62 (s, 2H)、6.33 (s, 1H)、6.02 (dd, J = 15.9、0.7 Hz, 1H)、5.17 (dd, J = 16.0、8.6 Hz, 1H)、3.66 (d, J = 10.2 Hz, 2H)、3.53 (ddd, J = 10.2、2.7、1.5 Hz, 2H)、2.09 (tt, J = 8.4、5.1 Hz, 1H)、1.70 - 1.61 (m, 2H)、1.34 (dt, J = 8.7、3.3 Hz, 1H)、1.27 - 1.22 (m, 2H)、1.20 - 1.05 (m, 2H); MS (ESI): m/z 523.0 [M+H]<sup>+</sup>

30

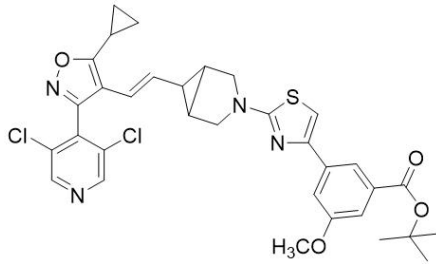
【0245】

工程2. tert - ブチル (E) - 3 - (2 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル) チアゾール - 4 - イル) - 5 - メトキシベンゾエート

40

50

## 【化106】



(E)-4-(2-(3-(4-ブロモチアゾール-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)ビニル)-5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール(25 mg、0.048ミリモル)、tert-ブチル 3-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(19.13 mg、0.057ミリモル)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(2.337 mg、2.86マイクロモル)、および三リン酸カリウム2 M水溶液(0.072 mL、0.143ミリモル)のジオキサン(0.8 mL)中混合物を、100 で1時間加熱した。該混合物を酢酸エチル(5 mL)で希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固させた。残渣を水(3 mL)で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×10 mL)で抽出した。抽出液を合わせ、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発乾固させて粗生成物を得た。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:EtOAc、100:0~0:100)に付して精製し、tert-ブチル(E)-3-(2-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)チアゾール-4-イル)-5-メトキシベンゾエート(25 mg、0.038ミリモル、収率80%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) 8.63(s, 2H)、7.98(t, J=1.5 Hz, 1H)、7.59(dd, J=2.7、1.5 Hz, 1H)、7.45-7.40(m, 1H)、6.74(s, 1H)、6.02(d, J=16.1 Hz, 1H)、5.20(dd, J=16.0、8.7 Hz, 1H)、3.88(s, 3H)、3.76(d, J=10.2 Hz, 2H)、3.64-3.38(m, 2H)、2.09(tt, J=8.4、5.1 Hz, 1H)、1.70-1.63(m, 2H)、1.60(s, 9H)、1.41(dt, J=8.8、3.3 Hz, 1H)、1.31-1.22(m, 2H)、1.21-1.06(m, 2H); MS(ESI): m/z 651.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0246】

実施例208. (E)-3-(2-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)チアゾール-4-イル)-5-メトキシ安息香酸 tert-ブチル(E)-3-(2-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)チアゾール-4-イル)-5-メトキシベンゾエート(25 mg、0.038ミリモル)のジクロロメタン(0.4 mL)およびTFA(0.4 mL)中混合物を、室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それを分取HPLC(カラム:サンファイア C18 OBD、30×100 mm、5 μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+0.1% TFA;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+0.1% TFA;勾配:10分間にわたって30-100% Bとし、次に100% Bで5分間保持する;流速:40 mL/分)に付して精製し、(E)-3-(2-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)チアゾール-4-イル)-5-メトキシ安息香酸(17.11 mg、0.023ミリモル、収率59.7%)を白色の固体として得た。MS(ESI) m/z: 595.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H N

MR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 8.73 (s, 2H)、7.98 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H)、7.60 (dd,  $J = 2.6$ 、1.4 Hz, 1H)、7.53 (dd,  $J = 2.5$ 、1.6 Hz, 1H)、7.10 (s, 1H)、6.19 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H)、5.30 (dd,  $J = 16.0$ 、8.5 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.80 (d,  $J = 10.5$  Hz, 2H)、3.76 (dt,  $J = 10.5$ 、1.8 Hz, 2H)、2.28 (tt,  $J = 8.2$ 、5.3 Hz, 1H)、1.90 - 1.81 (m, 2H)、1.47 (dt,  $J = 8.6$ 、3.5 Hz, 1H)、1.29 - 1.05 (m, 4H); HLE GAL - F X R  $E C_{50} = 247$  nM

【0247】

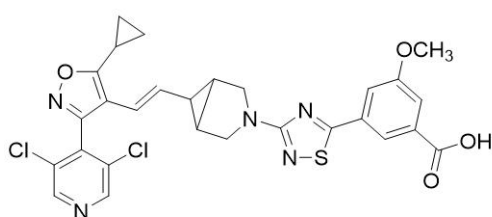
一般的方法 L

10

実施例 210

(E)-3-(3-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5-メトキシ安息香酸

【化107】



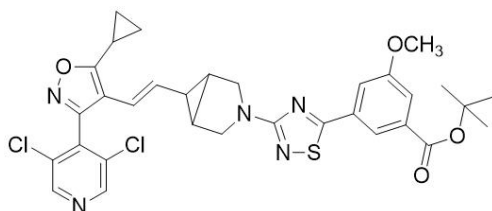
(210)

20

【0248】

工程 1. tert-ブチル (E)-3-(3-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5-メトキシベンゾエート

【化108】



30

(E)-4-(2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)ビニル)-5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール (15 mg、0.041ミリモル)、tert-ブチル 3-(3-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5-メトキシベンゾエート (17.59 mg、0.054ミリモル) および  $Et_3N$  (0.017 mL、0.124ミリモル) の DMF (0.1 mL) 中混合物を、105 で 6 時間加熱した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:  $EtOAc$ 、100:0~30:70) に付して精製し、tert-ブチル (E)-3-(3-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5-メトキシベンゾエート (17 mg、0.026ミリモル、収率 63%) を泡沫状の固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ ) 8.63 (s, 2H)、8.01 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H)、7.62 (dd,  $J = 2.6$ 、1.4 Hz, 1H)、7.58 (dd,  $J = 2.6$ 、1.5 Hz, 1H)、6.01 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H)、5.22 (dd,  $J = 16.0$ 、8.7 Hz, 1H)、4.01 (d,  $J = 10.5$  Hz, 2H)、3.91

40

50

(s, 3H)、3.65 (dt, J = 10.5、1.8 Hz, 2H)、2.10 (tt, J = 8.4、5.1 Hz, 1H)、1.61 (s, 1H)、1.47 - 1.37 (m, 1H)、1.27 - 1.21 (m, 2H)、1.18 - 1.11 (m, 2H); MS (ESI): m/z 652.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0249】

実施例 210. (E)-3-(3-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5-メトキシ安息香酸

tert-ブチル (E)-3-(3-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5-メトキシベンゾエート (15 mg、0.023ミリモル) のジクロロメタン (0.4 mL) および TFA (0.4 mL) 中混合物を、室温で一夜攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それを分取 HPLC (カラム: サンファイア C18 OBD、30 × 100 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 勾配: 10分間にわたって 45-100% B とし、次に 100% B で 5分間保持する; 流速: 40 mL/分) に付して精製し、(E)-3-(3-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5-メトキシ安息香酸 (8.65 mg、0.012ミリモル、収率 50.3%) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z: 596.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 8.74 (s, 2H)、8.10 (t, J = 1.5 Hz, 1H)、7.73 (dd, J = 2.6、1.4 Hz, 1H)、7.68 (dd, J = 2.6、1.5 Hz, 1H)、6.16 (d, J = 16.1 Hz, 1H)、5.27 (dd, J = 16.0、8.7 Hz, 1H)、3.97 (d, J = 10.6 Hz, 2H)、3.94 (s, 3H)、3.66 (dt, J = 10.6、2.0 Hz, 2H)、2.28 (tt, J = 8.2、5.2 Hz, 1H)、1.76 - 1.60 (m, 2H)、1.50 - 1.36 (m, 1H)、1.27 - 1.09 (m, 4H); HLE GAL-FXR EC<sub>50</sub> = 670 nM

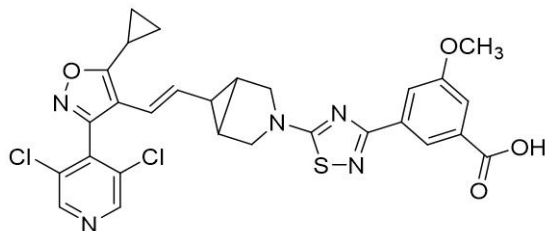
【0250】

一般的方法 M

実施例 214

(E)-3-(5-(6-(2-(5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)ビニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-5-メトキシ安息香酸

【化109】



(214)

【0251】

工程 1. (E)-4-(2-(3-(3-プロモ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)ビニル)-5-シクロプロピル-3-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)イソキサゾール

10

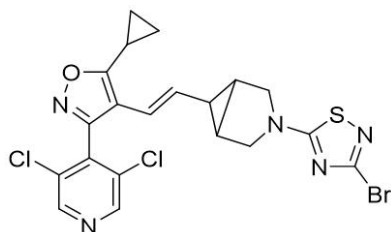
20

30

40

50

## 【化 1 1 0】



(E) - 4 - ( 2 - ( 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール ( 15 mg、0.041ミリモル)、3 - ブロモ - 5 - クロロ - 1,2,4 - チアジアゾール ( 9 mg、0.045ミリモル) および  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 8.66  $\mu\text{L}$ 、0.062ミリモル) の THF ( 0.5 mL ) 中混合物を、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、ヘキサン :  $\text{EtOAc}$ 、100 : 0 ~ 30 : 70 ) に付して精製し、(E) - 4 - ( 2 - ( 3 - ( 3 - ブロモ - 1,2,4 - チアジアゾール - 5 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール ( 17 mg、0.032ミリモル、収率 78% ) を黄色の泡沫状の固体として得た。MS (ESI) :  $m/z$  524.0 [M + H]<sup>+</sup>

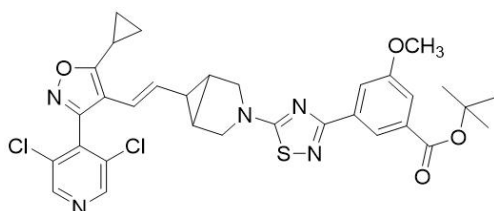
10

## 【0252】

工程 2 . tert - ブチル ( E ) - 3 - ( 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1,2,4 - チアジアゾール - 3 - イル ) - 5 - メトキシベンゾエート

20

## 【化 1 1 1】



(E) - 4 - ( 2 - ( 3 - ( 3 - ブロモ - 1,2,4 - チアジアゾール - 5 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール ( 17 mg、0.032ミリモル)、tert - ブチル 3 - メトキシ - 5 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾエート ( 12.98 mg、0.039ミリモル)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  アダクツ ( 1.586 mg、1.942マイクロモル)、および三リン酸カリウムの 2 M 水溶液 ( 0.049 mL、0.097ミリモル) のジオキサン ( 0.8 mL ) 中混合物を 100 で 1 時間加熱した。該混合物を酢酸エチル ( 5 mL ) で希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固させた。残渣を水 ( 3 mL ) で希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 x 5 mL ) で抽出した。抽出液を合わせ、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、蒸発乾固させて粗生成物を得た。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、ヘキサン :  $\text{EtOAc}$ 、100 : 0 ~ 10 : 90 ) に付して精製し、tert - ブチル ( E ) - 3 - ( 5 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 1,2,4 - チアジアゾール - 3 - イル ) - 5 - メトキシベンゾエート ( 17 mg、0.026ミリモル、収率 80% ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) 8.63 ( d、 $J = 0.7 \text{ Hz}$ 、3 H)、8.37 ( t、 $J = 1.4 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.89 ( dd、 $J = 2.7、1.4 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.57 ( d

30

40

50

d, J = 2.7、1.5 Hz, 1 H)、6.04 (d, J = 16.0 Hz, 2 H)、5.20 (dd, J = 16.0、8.6 Hz, 1 H)、3.90 (s, 3 H)、3.81 - 3.58 (m, 4 H)、2.16 - 2.05 (m, 1 H)、1.73 - 1.68 (m, 2 H)、1.61 (s, 9 H)、1.43 - 1.35 (m, 1 H)、1.25 - 1.21 (m, 2 H)、1.21 - 1.12 (m, 2 H)

【0253】

実施例 214 . (E) - 3 - (5 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 1,2,4 - チアジアゾール - 3 - イル) - 5 - メトキシ安息香酸

tert - ブチル (E) - 3 - (5 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 1,2,4 - チアジアゾール - 3 - イル) - 5 - メトキシベンゾエート (17 mg、0.026 ミリモル) のジクロロメタン (0.4 mL) および TFA (0.4 mL) 中混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それを分取 HPLC (カラム: サンファイア C18 OBD、30 x 100 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル: 水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル: 水 + 0.1% TFA; 勾配: 10 分間にわたって 45 - 100% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する; 流速: 40 mL / 分) に付して精製し、(E) - 3 - (5 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 1,2,4 - チアジアゾール - 3 - イル) - 5 - メトキシ安息香酸 (5.4 mg、7.2 マイクロモル、収率 29%) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 596.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 8.86 (s, 2 H)、8.25 (t, J = 1.5 Hz, 1 H)、7.81 (dd, J = 2.6、1.4 Hz, 1 H)、7.52 (dd, J = 2.6、1.5 Hz, 1 H)、6.15 (d, J = 16.0 Hz, 1 H)、5.33 (dd, J = 16.1、8.8 Hz, 1 H)、3.87 (s, 3 H)、3.81 - 3.51 (m, 4 H)、2.46 - 2.28 (m, 1 H)、1.87 - 1.77 (m, 2 H)、1.44 (dt, J = 8.9、3.4 Hz, 1 H)、1.23 - 1.02 (m, 4 H); HLE G A L - F X R E C<sub>50</sub> = 107 nM

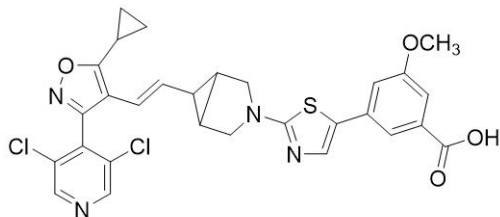
【0254】

一般的方法 N

実施例 216

(E) - 3 - (2 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) ビニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) チアゾール - 5 - イル) - 5 - メトキシ安息香酸

【化 112】



(216)

【0255】

工程 1 . (E) - 4 - (2 - (3 - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) ビニル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) イソキサゾール

10

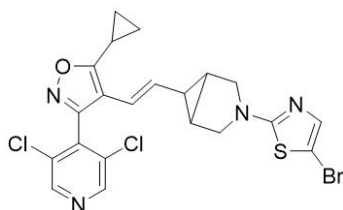
20

30

40

50

## 【化 1 1 3】

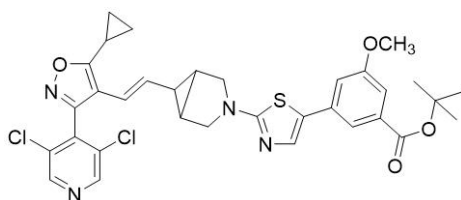


(E) - 4 - ( 2 - ( 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール ( 23 mg、0.063ミリモル)、2,5 - ジプロモチアゾール ( 18 mg、0.074ミリモル ) および  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0.027 mL、0.19ミリモル ) の DMF ( 0.1 mL ) 中溶液を、密封したバイアル中にて、100 で2時間加熱した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、ヘキサン :  $\text{EtOAc}$ 、100 : 0 ~ 50 : 50 ) に付して精製し、(E) - 4 - ( 2 - ( 3 - ( 5 - プロモチアゾール - 2 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール ( 23 mg、0.044ミリモル、収率69% ) を黄色の泡沫状固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) 8.62 ( s, 2 H)、7.03 ( s, 1 H)、6.02 ( dd,  $J = 16.0$ 、1.4 Hz, 1 H)、5.18 ( dd,  $J = 16.0$ 、8.6 Hz, 1 H)、3.61 ( d,  $J = 10.1$  Hz, 2 H)、3.50 ( ddd,  $J = 10.1$ 、2.7、1.4 Hz, 2 H)、2.08 ( tt,  $J = 8.4$ 、5.1 Hz, 1 H)、1.71 - 1.62 ( m, 2 H)、1.36 ( dt,  $J = 8.8$ 、3.4 Hz, 1 H)、1.30 - 1.22 ( m, 2 H)、1.19 - 1.07 ( m, 2 H) ; MS ( ESI ) :  $m/z$  523.0 [  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup>

## 【 0 2 5 6】

工程 2 . tert - ブチル ( E ) - 3 - ( 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル ) チアゾール - 5 - イル ) - 5 - メトキシベンゾエート

## 【化 1 1 4】



(E) - 4 - ( 2 - ( 3 - ( 5 - プロモチアゾール - 2 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 6 - イル ) ビニル ) - 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール ( 23 mg、0.044ミリモル)、tert - ブチル 3 - メトキシ - 5 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾエート ( 17.60 mg、0.053ミリモル)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  アダクツ ( 2.150 mg、2.63マイクロモル)、および三リン酸カリウムの 2 M 水溶液 ( 0.061 mL、0.122ミリモル ) のジオキサン ( 0.8 mL ) 中混合物を 100 で0.5時間加熱した。該混合物を酢酸エチル ( 5 mL ) で希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固させた。残渣を水 ( 3 mL ) で希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 x 5 mL ) で抽出した。抽出液を合わせ、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、蒸発乾固させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、ヘキサン :  $\text{EtOAc}$ 、100 : 0 ~ 20 : 80 ) に付して精製し、tert - ブチル ( E ) - 3 - ( 2 - ( 6 - ( 2 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( 3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) イソキサゾール - 4 - イル ) ビニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3.1.0 ] ヘキサン - 3 - イル

)チアゾール - 5 - イル) - 5 - メトキシベンゾエート (25 mg、0.038ミリモル、収率87%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 8.63 (s, 2H)、7.61 (t, J = 1.5 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.34 (dd, J = 2.6、1.3 Hz, 1H)、7.07 (dd, J = 2.5、1.6 Hz, 1H)、6.04 (d, J = 15.9 Hz, 1H)、5.20 (dd, J = 16.0、8.6 Hz, 1H)、3.86 (s, 3H)、3.72 (d, J = 10.2 Hz, 2H)、3.61 - 3.55 (m, 2H)、2.09 (tt, J = 8.4、5.1 Hz, 1H)、1.71 - 1.65 (m, 2H)、1.60 (s, 9H)、1.44 - 1.36 (m, 1H)、1.30 - 1.21 (m, 2H)、1.15 - 1.11 (m, 2H); MS (ESI): m/z 651.2 [M + H]<sup>+</sup>

10

## 【0257】

実施例216. (E) - 3 - (2 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 3 - イル)チアゾール - 5 - イル) - 5 - メトキシ安息香酸 tert - ブチル (E) - 3 - (2 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 3 - イル)チアゾール - 5 - イル) - 5 - メトキシベンゾエート (25 mg、0.038ミリモル)のジクロロメタン (0.4 mL)およびTFA (0.4 mL)中混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それを分取HPLC (カラム: サンファイア C18 OBD、30 x 100 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 勾配: 10分間にわたって20 - 100% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 40 mL/分)に付して精製し、(E) - 3 - (2 - (6 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)イソキサゾール - 4 - イル)ビニル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 3 - イル)チアゾール - 5 - イル) - 5 - メトキシ安息香酸 (7.0 mg、9.4マイクロモル、収率25%)を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z: 595.1 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) 8.62 (s, 2H)、7.65 (s, 1H)、7.60 (t, J = 1.5 Hz, 1H)、7.45 - 7.41 (m, 1H)、7.20 (t, J = 2.1 Hz, 1H)、6.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H)、5.20 (dd, J = 16.0、8.5 Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.69 (d, J = 11.5 Hz, 2H)、3.65 (d, J = 10.5 Hz, 2H)、2.16 (tt, J = 8.2、5.3 Hz, 1H)、1.82 - 1.76 (m, 2H)、1.38 (dt, J = 8.8、3.5 Hz, 1H)、1.17 - 0.87 (m, 4H); HLE GAL - FXR EC<sub>50</sub> = 202 nM

20

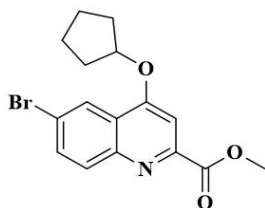
30

## 【0258】

中間体

メチル 6 - ブロモ - 4 - (シクロペンチルオキシ)キノリン - 2 - カルボキシレート

## 【化115】



40

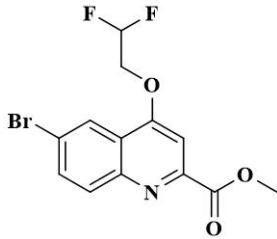
メチル 6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボキシレート (200 mg、0.71ミリモル)、ヨードシクロペンタン (0.25 mL、2.13ミリモル)および炭酸カリウム (300 mg、2.13ミリモル)をアセトニトリル (15 mL)中にて80 に加熱した。16時間後、該反応混合物を水 (25 mL)で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL)で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させ、SiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、メチル 6 - ブロモ - 4 - (シク

50

ロペンチルオキシ)キノリン-2-カルボキシレート(211mg、収率85%)を得た。MS(ESI)m/z:352.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.37(d, J=2.2Hz, 1H)、8.10(d, J=9.1Hz, 1H)、7.83(dd, J=8.8、2.2Hz, 1H)、7.59(s, 1H)、5.15(dt, J=5.6、3.0Hz, 1H)、4.10(s, 3H)、2.18-2.09(m, 2H)、2.08-2.01(m, 2H)、1.97-1.88(m, 2H)、1.81-1.65(m, 2H)

【0259】

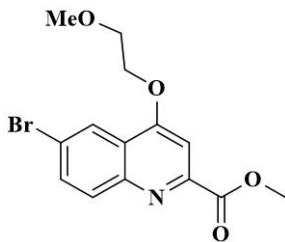
メチル 6-ブロモ-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)キノリン-2-カルボキシレート  
【化116】



メチル 6-ブロモ-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)キノリン-2-カルボキシレートは、ヨードシクロペンタンの代わりに1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタンを用い、メチル 6-ブロモ-4-(シクロペンチルオキシ)キノリン-2-カルボキシレートの製造について記載される操作に従って製造された(収率60%)。MS(ESI)m/z:345.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.22-8.36(m, 1H)、8.03(d, J=9.02Hz, 1H)、7.78(dd, J=2.20、9.02Hz, 1H)、7.50(s, 1H)、6.00-6.48(m, 1H)、4.43(dt, J=3.96、12.76Hz, 2H)、4.01(s, 3H)

【0260】

メチル 6-ブロモ-4-(2-メトキシエトキシ)キノリン-2-カルボキシレート  
【化117】



メチル 6-ブロモ-4-(2-メトキシエトキシ)キノリン-2-カルボキシレートは、ヨードシクロペンタンの代わりに1-ブロモ-2-メトキシエタンを用い、メチル 6-ブロモ-4-(シクロペンチルオキシ)キノリン-2-カルボキシレートの製造について記載される操作に従って製造された(収率79%)。MS(ESI)m/z:340.08 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.46(d, J=1.9Hz, 1H)、8.11(d, J=9.1Hz, 1H)、7.85(dd, J=9.1、2.2Hz, 1H)、7.63(s, 1H)、4.51-4.42(m, 2H)、4.10(s, 3H)、3.98-3.91(m, 2H)、3.54(s, 3H)

【0261】

メチル 6-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)キノリン-2-カルボキシレート

10

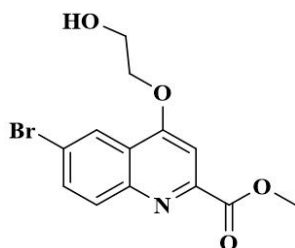
20

30

40

50

## 【化 1 1 8】



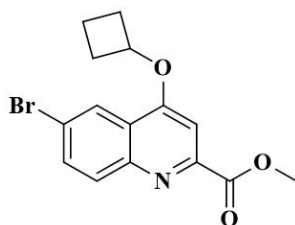
メチル 6 - プロモ - 4 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) キノリン - 2 - カルボキシレートは、ヨードシクロペンタンの代わりに 2 - プロモエタン - 1 - オールを用い、メチル 6 - プロモ - 4 - ( シクロペンチルオキシ ) キノリン - 2 - カルボキシレートの製造について記載される操作に従って製造された ( 収率 8 8 % ) . MS ( ESI )  $m/z$  : 326.08 [  $M+H$  ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.52 ( d , J = 2.2 Hz , 1 H )、8.09 - 8.01 ( m , 1 H )、8.00 - 7.94 ( m , 1 H )、7.60 - 7.56 ( m , 1 H )、4.36 ( t , J = 4.5 Hz , 2 H )、3.95 ( s , 3 H )、3.92 - 3.84 ( m , 2 H )

10

## 【 0 2 6 2】

メチル 6 - プロモ - 4 - シクロブトキシキノリン - 2 - カルボキシレート

## 【化 1 1 9】



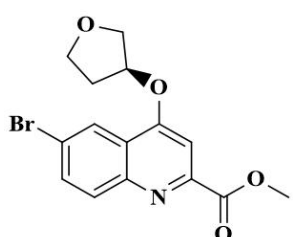
メチル 6 - プロモ - 4 - シクロブトキシキノリン - 2 - カルボキシレートは、ヨードシクロペンタンの代わりにプロモシクロブタンを用い、メチル 6 - プロモ - 4 - ( シクロペンチルオキシ ) キノリン - 2 - カルボキシレートの製造について記載される操作に従って製造された ( 収率 5 4 % ) . MS ( ESI )  $m/z$  : 336.08 [  $M+H$  ]<sup>+</sup> ; MS ( ESI )  $m/z$  : 336.08 [  $M+H$  ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 8.43 ( d , J = 1.9 Hz , 1 H )、8.10 ( d , J = 9.1 Hz , 1 H )、7.84 ( dd , J = 8.8、2.2 Hz , 1 H )、7.45 ( s , 1 H )、5.05 - 4.96 ( m , 1 H )、4.09 ( s , 3 H )、2.73 - 2.59 ( m , 2 H )、2.44 ( br d , J = 9.1 Hz , 2 H )、2.07 - 1.95 ( m , 1 H )、1.92 - 1.77 ( m , 1 H )

30

## 【 0 2 6 3】

メチル ( R ) - 6 - プロモ - 4 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) キノリン - 2 - カルボキシレート

## 【化 1 2 0】



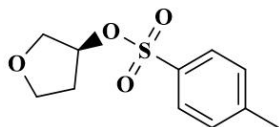
40

## 【 0 2 6 4】

工程 1 . ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート

50

## 【化121】



(S)-テトラヒドロフラン-3-オール(1g、11.35ミリモル)およびピリジン(1.8mL、22.7ミリモル)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中混合物に、p-トルエンスルホニルクロリド(3.3g、17.3ミリモル)を室温で添加した。該反応混合物をこの温度で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をEtOAc(50mL)で希釈し、水で、ついで1N HClで洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をSiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー(0-50% EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、(S)-テトラヒドロフラン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.9g、収率69%)を無色の油状物として得た。MS(ESI): m/z 243.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.81(d, J=8.1Hz, 2H)、7.37(d, J=8.1Hz, 2H)、5.14(tt, J=4.8、2.5Hz, 1H)、3.99-3.75(m, 4H)、2.48(s, 3H)、2.17-2.05(m, 2H)

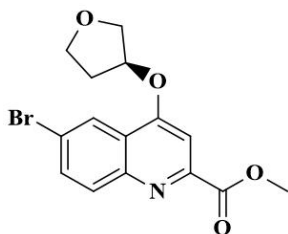
10

## 【0265】

工程2. メチル (R)-6-ブロモ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キノリン-2-カルボキシレート

20

## 【化122】



表記化合物は、ヨードシクロペンタンの代わりに(S)-テトラヒドロフラン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホネートを用い、メチル 6-ブロモ-4-(シクロペンチルオキシ)キノリン-2-カルボキシレートの製造について記載される操作に従って白色の固体として製造された(190mg、収率73%)。MS(ESI) m/z: 352.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.38(d, J=2.3Hz, 1H)、8.09(d, J=9.0Hz, 1H)、7.84(dd, J=9.0、2.2Hz, 1H)、7.52(s, 1H)、5.34-5.25(m, 1H)、4.20-4.14(m, 2H)、4.14-3.95(m, 2H)、4.08(s, 3H)、2.56-2.17(m, 2H)

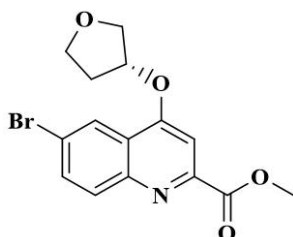
30

## 【0266】

メチル (S)-6-ブロモ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キノリン-2-カルボキシレート

40

## 【化123】



表記化合物は、メチル (R)-6-ブロモ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル

50

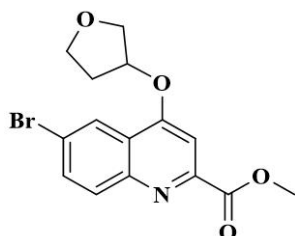
) オキシ)キノリン - 2 - カルボキシレート の製造について記載される操作に従って、(S) - テトラヒドロフラン - 3 - オールの代わりに (R) - テトラヒドロフラン - 3 - オールを用いて製造された。MS (ESI)  $m/z$ : 352.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.84 (dd, J = 9.0、2.2 Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、5.32 - 5.25 (m, 1H)、4.19 - 4.14 (m, 2H)、4.13 - 3.93 (m, 2H)、4.08 (s, 3H)、2.52 - 2.22 (m, 2H)

【0267】

(±)メチル 6 - ブロモ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)キノリン - 2 - カルボキシレート

10

【化124】



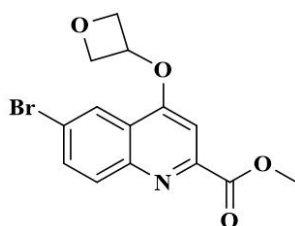
表記化合物は、メチル (R) - 6 - ブロモ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)キノリン - 2 - カルボキシレート の製造について記載される操作に従って、(S) - テトラヒドロフラン - 3 - オールの代わりに (±) - テトラヒドロフラン - 3 - オールを用いて製造された。MS (ESI)  $m/z$ : 352.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.85 (dd, J = 9.0、2.3 Hz, 1H)、7.53 (s, 1H)、5.31 - 5.26 (m, 1H)、4.20 - 4.14 (m, 2H)、4.13 - 3.96 (m, 2H)、4.09 (s, 3H)、2.52 - 2.25 (m, 2H)

20

【0268】

メチル 6 - ブロモ - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ)キノリン - 2 - カルボキシレート

【化125】



30

メチル 6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボキシレート (0.44 g、1.6 ミリモル)、3 - ヨードオキセタン (0.53 g、2.9 ミリモル) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.64 g、4.7 ミリモル) の DMF (8 mL) 中混合物を、密封したバイアル中にて、85 で 6 時間加熱した。もう一つ別の部材の 3 - ヨードオキセタン (0.20 g、1.1 ミリモル) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1 g、0.72 ミリモル) を添加した。該反応混合物を密封したバイアル中にて 85 で別途 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) で希釈し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、残渣を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 80% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、メチル 6 - ブロモ - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ)キノリン - 2 - カルボキシレート (0.29 g、収率 54%) を白色の固体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 340.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.87 (dd, J = 9.0、2.3 Hz, 1H)、7.16 (s, 1H)、5.54 (tt, J = 6.0、4.9 Hz, 1H)、5.

40

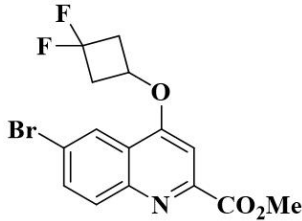
50

1.5 (ddd, J = 7.2, 6.0, 1.0 Hz, 2H), 4.90 (ddd, J = 7.6, 5.0, 1.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H)

【0269】

メチル 6-ブロモ-4-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)キノリン-2-カルボキシレート

【化126】



10

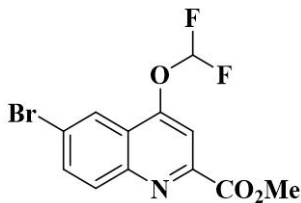
メチル 6-ブロモ-4-ヒドロキシキノリン-2-カルボキシレート (0.30 g, 1.1ミリモル)、3-ブロモ-1,1-ジフルオロシクロブタン (0.25 g, 1.4ミリモル)、および炭酸カリウム (0.37 g, 2.7ミリモル) の DMF (10 mL) 中混合物を 80 °C で 20 時間加熱した。該反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、セライトを通して濾過した。該濾液を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、その後で水 (3 x 25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣を Isco 固形ロードカートリッジ上にローディングさせ、SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー (20 - 60% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、メチル 6-ブロモ-4-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)キノリン-2-カルボキシレート (40 mg, 0.11ミリモル、収率 10%) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 372.1 [M+H]<sup>+</sup>

20

【0270】

メチル 6-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)キノリン-2-カルボキシレート

【化127】



30

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.98 g, 3.0ミリモル) の 0 °C での DMF (5 mL) 中の攪拌した懸濁液に、メチル 6-ブロモ-4-ヒドロキシキノリン-2-カルボキシレート (0.28 g, 1.0ミリモル) およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (0.46 g, 3.0ミリモル) を添加した。該反応混合物を 80 °C で加熱しながら 30 分間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却した後、水 (25 mL) を添加し、得られた懸濁液を 1 時間攪拌した。固体を吸引濾過で集め、水 (2 x 5 mL) で洗浄した。真空下で一夜乾燥させた後、メチル 6-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)キノリン-2-カルボキシレート (0.28 g, 0.81ミリモル、収率 81%) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 333.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.38 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.02 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.20, 9.24 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.10 Hz, 1H), 6.61 - 7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H)

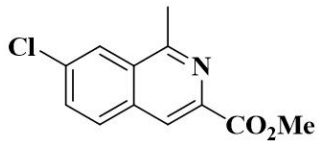
40

【0271】

メチル 7-クロロ-1-メチルイソキノリン-3-カルボキシレート

50

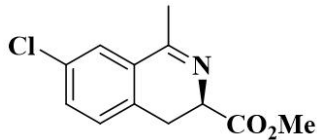
## 【化128】



## 【0272】

工程1. メチル (R) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート

## 【化129】

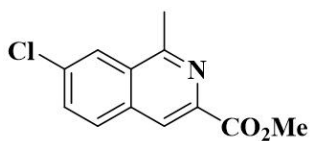


メチル (R) - 2 - アセトアミド - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパノエート (0.61 g、2.37ミリモル) の0 でのジクロロメタン (15.8 mL) 中の溶液に、オキサリルジクロリド (1.42 mL、2.8ミリモル) を滴下して加えた。該混合物を0 で1時間、そして室温で1時間攪拌した。該反応物を0 に冷却し、塩化鉄 (III) (0.46 g、2.8ミリモル) を少しずつ添加した。該混合物を室温までの加温に供し、1.5時間攪拌し、SiO<sub>2</sub> のパッドを通して濾過し、真空下で濃縮させた。油性の残渣をSiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 60% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、メチル (R) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート (0.62 g、2.0ミリモル、収率84%) を油状物として得た。MS (ESI) m/z : 238.0 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0273】

工程2. メチル 7 - クロロ - 1 - メチルイソキノリン - 3 - カルボキシレート

## 【化130】



メチル (R) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート (0.60 g、1.9ミリモル) および10% Pd - C (0.62 g、0.58ミリモル) のDCE (4.9 mL) 中混合物を、密封した試験管中にて、110 で4時間加熱した。該反応混合物をSiO<sub>2</sub> 固形カートリッジ上にローディングさせ、SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー (0 - 50% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、メチル 7 - クロロ - 1 - メチルイソキノリン - 3 - カルボキシレート (110 mg、0.47ミリモル、収率24%) を黄褐色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 236.0 (M+H)<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.44 (s, 1H)、8.16 - 8.19 (m, 1H)、7.92 (d, J = 8.58 Hz, 1H)、7.72 (dd, J = 1.98、8.80 Hz, 1H)、4.06 (s, 3H)、3.03 (s, 3H)

## 【0274】

エチル 7 - ブロモ - 1 - メトキシイソキノリン - 3 - カルボキシレート

10

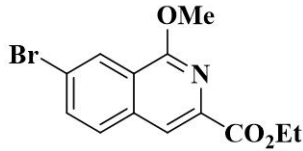
20

30

40

50

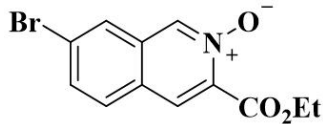
## 【化131】



## 【0275】

工程1. 7-ブロモ-3-(エトキシカルボニル)イソキノリン・2-オキシド

## 【化132】



10

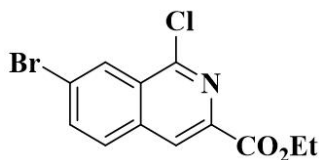
エチル 7-ブロモイソキノリン-3-カルボキシレート (0.46 g、1.6ミリモル) の0でのジクロロメタン (10 mL) 中溶液に、3-クロロベンゾペルオキシイック酸 (0.55 g、2.4ミリモル) を一度に添加した。得られた溶液を室温で22時間攪拌し、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液 (20 mL) でクエンチさせ、ジクロロメタン (3 x 40 mL) で抽出した。抽出液を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣をIsco固形ロードカートリッジ上にローディングさせ、SiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー (60-95% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、7-ブロモ-3-(エトキシカルボニル)イソキノリン 2-オキシド (0.34 g、1.1ミリモル、収率70%) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 297.9 (M+H)<sup>+</sup>

20

## 【0276】

工程2. エチル 7-ブロモ-1-クロロイソキノリン-3-カルボキシレート

## 【化133】



30

7-ブロモ-3-(エトキシカルボニル)イソキノリン 2-オキシド (0.19 g、0.64ミリモル) およびトリ塩化ホスホリル (4.0 mL、42.9ミリモル) の混合物を100で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮乾固させた。残渣をアセトニトリルに溶かし、分取HPLC (カラム: フェノメネックス・ルナ・アキシア (Phenomenex Luna Axia) C18 5 μ 21.2 x 100; 溶媒A: 90% H<sub>2</sub>O - 10% ACN - 0.1% TFA; 溶媒B: 10% ACN - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA; A中32-100%Bの16分間にわたる直線状勾配) に付して精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で中和し、真空下で濃縮させ、ジクロロメタン (3 x 30 mL) で抽出した。該抽出液を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮してエチル 7-ブロモ-4-クロロイソキノリン-3-カルボキシレート (61 mg、0.19ミリモル、収率30%) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 313.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.75 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.19 (dd, J = 8.8、1.9 Hz, 1H)、4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

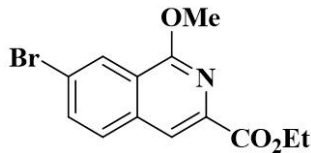
40

## 【0277】

工程3. エチル 7-ブロモ-1-メトキシイソキノリン-3-カルボキシレート

50

## 【化134】



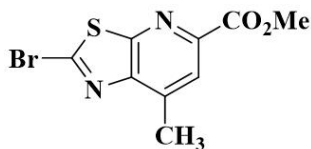
エチル 7 - プロモ - 1 - クロロイソキノリン - 3 - カルボキシレート ( 0.13 g、0.43 ミリモル ) の 0 での MeOH ( 5 mL ) 中溶液に、ナトリウムメトキシド / MeOH ( 0.32 mL、1.7 ミリモル ) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。さらなるナトリウムメトキシド / MeOH ( 0.32 mL、1.7 ミリモル ) を添加し、該混合物を別途に 2 時間攪拌した。該反応混合物を 0 に冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 10 mL ) でクエンチさせ、得られた混合物をジクロロメタン ( 4 x 30 mL ) で抽出した。有機抽出液を合わせ、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を Isco 固形ロードカートリッジ上にローディングさせ、SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 8 - 25 % EtOAc / ヘキサン ) に付して精製し、メチル 7 - プロモ - 1 - メトキシイソキノリン - 3 - カルボキシレート ( 80 mg、0.27 ミリモル、収率 63 % ) を白色の固体として得た。MS ( ESI ) m / z : 295.9 [ M + H ]<sup>+</sup>

10

## 【0278】

メチル 2 - プロモ - 7 - メチルチアゾロ [ 5,4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート  
【化135】

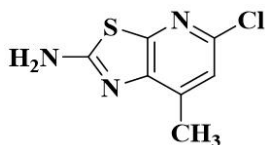
20



## 【0279】

工程 1 . 5 - クロロ - 7 - メチルチアゾロ [ 5,4 - b ] ピリジン - 2 - アミン

## 【化136】



30

2,6 - ジクロロ - 4 - メチルピリジン - 3 - アミン ( 0.50 g、2.8 ミリモル ) およびチオシアン酸カリウム ( 0.82 g、8.5 ミリモル ) の室温でのエタノール ( 7.5 mL ) 中混合物に、濃塩酸 ( 10.0 mL、330 ミリモル ) を滴下して加えた。該混合物を 100 で 44 時間加熱した。さらなるチオシアン酸カリウム ( 0.82 g、8.5 ミリモル ) を添加し、該混合物を 100 でさらに 31 時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮乾固させた。該残渣に、1 N NaOH 水溶液 ( 10 mL ) を、つづいて固形 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を、該混合物が塩基性 ( pH = 9 - 10 ) になるまで、添加した。該混合物をジクロロメタン ( 4 x 40 mL ) で抽出した。有機抽出液を合わせ、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣を Isco 固形ロードカートリッジ上にローディングさせ、SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 0 - 6 % MeOH / DCM ) に付して精製し、5 - クロロ - 7 - メチルチアゾロ [ 5,4 - b ] ピリジン - 2 - アミン ( 0.33 g、1.7 ミリモル、収率 59 % ) を黄褐色の固体として得た。MS ( ESI ) m / z : 199.9 [ M + H ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 7.90 ( s、2 H )、7.22 ( s、1 H )、2.41 ( s、3 H )

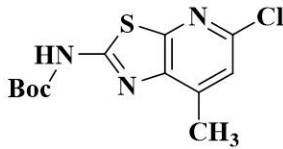
40

## 【0280】

工程 2 . tert - ブチル ( 5 - クロロ - 7 - メチルチアゾロ [ 5,4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) カルバメート

50

## 【化 1 3 7】



5 - クロロ - 7 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 3 3 g 、 1 . 6 5 ミリモル ) の 0 でのジクロロメタン ( 8 m L ) 中懸濁液に、ジ - tert - ブチルジカルボネート ( 0 . 5 4 g 、 2 . 5 ミリモル ) / ジクロロメタン ( 2 m L ) を、つづいて D M A P ( 0 . 0 3 0 g 、 0 . 2 5 ミリモル ) を添加した。異種混合物を室温で 1 時間攪拌し、異種溶液を得た。該溶液をジクロロメタン ( 1 2 0 m L ) で希釈し、水 ( 2 x 2 5 m L ) およびブライン ( 2 5 m L ) で洗浄した。有機層を無水 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣を I s c o 固形ロードカートリッジ上にローディングさせ、S i O <sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 5 - 3 5 % E t O A c / ヘキサン ) に付して精製し、tert - ブチル ( 5 - クロロ - 7 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) カルバメート ( 0 . 4 0 g 、 1 . 3 ミリモル、収率 8 2 % ) をベージュ色の固体として得た。

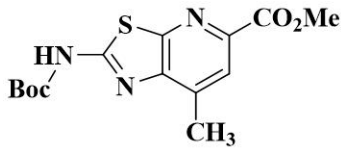
10

## 【 0 2 8 1】

工程 3 . メチル 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 7 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

20

## 【化 1 3 8】



tert - ブチル ( 5 - クロロ - 7 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) カルバメート ( 0 . 4 0 g 、 1 . 3 ミリモル ) 、 メタノール ( 1 5 m L 、 1 . 3 ミリモル ) 、 1 , 3 - ビス ( ジフェニルホスファニル ) プロパン ( 0 . 0 6 7 g 、 0 . 1 6 ミリモル ) 、 パラジウム ( I I ) アセテート ( 0 . 0 3 6 g 、 0 . 1 6 ミリモル ) 、 および炭酸カリウム ( 0 . 3 0 g 、 2 . 2 ミリモル ) の混合物を C O ( 5 0 p s i ) 下、圧力ボトル中、9 0 で 1 6 時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 4 0 m L ) で希釈し、セライトを介して濾過した。該濾液を真空下で濃縮乾固させた。該残渣に水 ( 1 5 m L ) を加え、得られたベージュ色の固体を吸引濾過により集めた。該固体を I s c o 固形ロードカートリッジ上にローディングさせ、S i O <sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 1 0 - 5 0 % E t O A c / ヘキサン ) に付して精製し、メチル 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 7 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 0 . 2 8 g 、 0 . 8 6 ミリモル、収率 6 4 % ) をベージュ色の固体として得た。M S ( E S I ) m / z : 3 2 4 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>

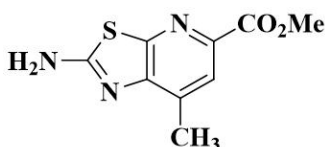
30

## 【 0 2 8 2】

工程 4 . メチル 2 - アミノ - 7 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

40

## 【化 1 3 9】



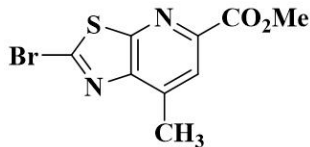
メチル 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 7 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 0 . 2 8 g 、 0 . 8 6 ミリモル ) の 0 でのジクロ

50

ロメタン (6 mL) 中懸濁液に、TFA (6 mL、78 ミリモル) を2分間にわたって添加した。得られた溶液を室温で1.5時間攪拌し、真空下で濃縮乾固させた。残渣にNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(10 mL)を加え、得られた沈殿物を集め、真空下で乾燥させてメチル 2 - アミノ - 7 - メチルチアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート (0.16 g、0.73 ミリモル、収率85%) をベージュ色の固体として得た MS (ESI) m/z : 223.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.22 (s, 2H)、7.84 (s, 1H)、3.85 (s, 3H)、2.47 (s, 3H) 【0283】

工程5. メチル 2 - プロモ - 7 - メチルチアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

【化140】

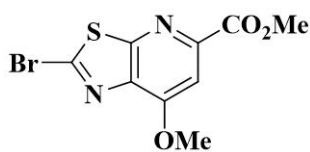


臭化銅 (II) (0.20 g、0.90 ミリモル) の0 でのアセトニトリル (7 mL) 中混合物に、亜硝酸tert - ブチル (0.15 mL、1.3 ミリモル) を滴下して加え、つづいてメチル 2 - アミノ - 7 - メチルチアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート (0.16 g、0.72 ミリモル) を少しずつ添加した。該反応混合物を室温で6時間攪拌し、酢酸エチル (15 mL) で希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮させた。残渣をIsc o固形ロードカートリッジ上にローディングさせ、SiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー (20 - 80% EtOAc / ヘキサン、Isc o 40 g カラム) に付して精製し、メチル 2 - プロモ - 7 - メチルチアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート (74 mg、0.26 ミリモル、収率36%) を淡黄色の固体として得た。(ESI) m/z : 286.8 [M+H]<sup>+</sup>

【0284】

メチル 2 - プロモ - 7 - メトキシチアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

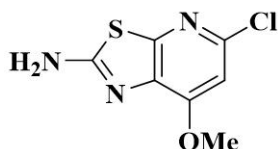
【化141】



【0285】

工程1. 5 - クロロ - 7 - メトキシチアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 2 - アミン

【化142】



6 - クロロ - 4 - メトキシピリジン - 3 - アミン (0.50 g、3.1 ミリモル) およびイソチオシアン酸カリウム (0.61 g、6.3 ミリモル) の室温での酢酸 (5 mL) 中混合物に、臭素 (0.18 mL、3.4 ミリモル) を酢酸 (2 mL) 中にて30分間にわたって添加した。該混合物を室温で16時間攪拌し、その後でさらなるイソチオシアン酸カリウム (0.61 g、6.3 ミリモル) および酢酸 (1 mL) を添加した。該混合物を室温で24時間攪拌した。該混合物に水 (100 mL) を加え、該混合物を2時間攪拌した。不溶性材料を吸引濾過で集め、濾過ケーキを水 (100 mL) に懸濁させ、2時間攪拌した。固体を吸引濾過で集め、真空下の50 で乾燥させ、5 - クロロ - 7 - メトキシチアゾロ [

10

20

30

40

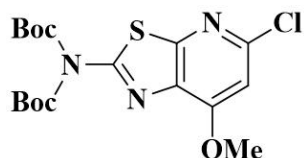
50

5,4-b]ピリジン-2-アミン(0.70g、3.1ミリモル、収率100%)を黄褐色の固体として得た。MS(ESI)m/z:215.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.74(brs,2H)、7.02(s,1H)、3.94(s,3H)

【0286】

工程2. 5-クロロ-2-ビス(Boc)アミノ-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン

【化143】



10

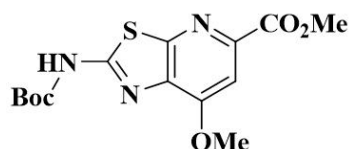
5-クロロ-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン(0.70g、3.1ミリモル)の0でのジクロロメタン(15mL)中懸濁液に、ジ-tert-ブチルジカルボネート(2.0g、9.4ミリモル)/ジクロロメタン(5mL)を、つづいてDMAP(0.076g、0.62ミリモル)を添加した。異種混合物を還流温度で2時間加熱した。該混合物をジクロロメタン(250mL)で希釈し、水(40mL)で洗浄した。水層をジクロロメタン(2x30mL)で抽出した。有機相を合わせ、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣をIsco固形ロードカートリッジ上にローディングさせ、SiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー(10-30%EtOAc/ヘキサン、Isco40gカラム)に付して精製し、5-クロロ-2-ビス(Boc)アミノ-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン(0.54g、1.3ミリモル、収率42%)を白色の固体として得た。MS(ESI)m/z:416.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.27(s,1H)、4.05(s,3H)、1.55(s,18H)

20

【0287】

工程3. メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

【化144】



30

5-クロロ-2-ビス(Boc)アミノ-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン(0.54g、1.3ミリモル)、メタノール(11mL、1.3ミリモル)、1,3-ビス(ジフェニルホスファニル)プロパン(0.080g、0.20ミリモル)、パラジウム(II)アセテート(0.044g、0.20ミリモル)、および炭酸カリウム(0.32g、2.3ミリモル)のDMF(3.5mL)中混合物を、CO(50psi)下、圧力ボトル中、90で7時間加熱した。該混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、セライトを通してろ過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣に、水(20mL)を添加し、該混合物をジクロロメタン(4x40mL)で抽出した。抽出液を合わせ、水(3x25mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣をIsco固形ロードカートリッジ上にローディングさせ、SiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィー(30-80%EtOAc/ヘキサン、Isco40gカラム)に付して精製し、メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(0.20g、0.58ミリモル、収率44%)を得た。MS(ESI)m/z:340.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.16(s,1H)、7.68(s,1H)、4.06(s,3H)、3.91(s,

40

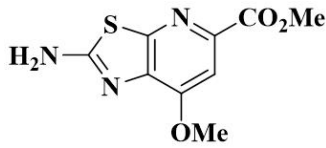
50

s, 3 H)、1.53 (s, 9 H)

【0288】

工程4. メチル 2-アミノ-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

【化145】

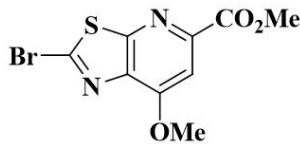


メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(0.26 g、0.76ミリモル)の0でのジクロロメタン(5 mL)中懸濁液に、TFA(5 mL、65ミリモル)を2分間にわたって添加した。得られた溶液を1.5時間攪拌し、ついで真空下で濃縮乾固させた。該残渣にNaHCO<sub>3</sub>飽和溶液(10 mL)を添加した。得られた固体を集め、真空下の50で乾燥させ、メチル 2-アミノ-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(0.160 g、0.669ミリモル、収率88%)をベージュ色の固体として得た。MS(ESI)m/z: 240.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.05 (s, 2 H)、7.57 (s, 1 H)、3.98 (s, 3 H)、3.86 (s, 3 H)

【0289】

工程5. メチル 2-ブロモ-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

【化146】

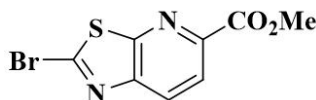


臭化銅(II)(0.18 g、0.82ミリモル)の0でのアセトニトリル(6 mL)中混合物に、亜硝酸tert-ブチル(0.16 mL、1.3ミリモル)を滴下して加え、つづいてメチル 2-アミノ-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(0.16 g、0.66ミリモル)を少しずつ添加した。該混合物を0で1時間攪拌し、ついで室温で4時間攪拌した。黄色の不溶性材料を吸引濾過により生成物の第1クロップ(0.17 g)として集めた。濾液をジクロロメタン(50 mL)で希釈し、水(2 x 15 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残渣をIsco固形ロードカートリッジ上にローディングさせ、SiO<sub>2</sub>でのフラッシュクロマトグラフィ(10-40% EtOAc/ヘキサン、Isco 40 gカラム)に付して精製し、メチル 2-ブロモ-7-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキシレートの第2クロップ(67 mg)を淡色の固体として得た。MS(ESI)m/z: 302.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.78 (br s, 1 H)、4.13 (s, 3 H)、3.93 (s, 3 H)

【0290】

メチル 2-ブロモチアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

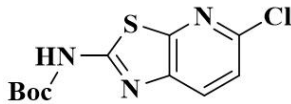
【化147】



【0291】

工程 1 . tert - ブチル ( 5 - クロロチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) カルバメート

【化 1 4 8】

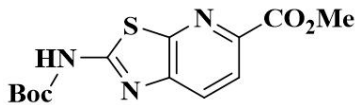


5 - クロロチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 5 3 g 、 2 . 8 ミリモル ) の 0 でのジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中懸濁液に、ジ - tert - ブチルジカルボネート ( 0 . 9 3 g 、 4 . 3 ミリモル ) を、つづいて DMAP ( 0 . 0 6 9 g 、 0 . 5 7 ミリモル ) を添加した。その異種混合物を室温で 3 . 5 時間攪拌し、ついで真空下で濃縮乾固させた。該残渣にヘキサン ( 1 0 m L ) を加え、得られた固体を吸引濾過で集め、tert - ブチル ( 5 - クロロチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) カルバメート ( 0 . 5 8 g 、 2 . 0 ミリモル、収率 7 1 % ) を白色の固体として得た。

【 0 2 9 2】

工程 2 . メチル 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

【化 1 4 9】

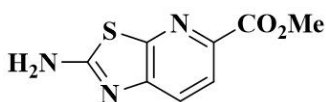


tert - ブチル ( 5 - クロロチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) カルバメート ( 0 . 3 0 g 、 1 . 0 ミリモル ) 、 1 , 3 - ビス ( ジフェニルホスファニル ) プロパン ( 0 . 0 5 2 g 、 0 . 1 3 ミリモル ) 、 パラジウム ( I I ) アセテート ( 0 . 0 2 8 g 、 0 . 1 3 ミリモル ) 、 および炭酸カリウム ( 0 . 2 3 g 、 1 . 7 ミリモル ) のメタノール ( 5 m L ) および DMF ( 2 . 5 m L ) 中混合物を、圧力ボトル中、CO ( 4 8 p s i ) 下にて 8 5 で 7 . 5 時間加熱した。該混合物を酢酸エチル ( 3 0 m L ) で希釈し、セライトを介して濾過した。該濾液を真空下で濃縮乾固させた。残渣を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) に溶かし、水 ( 2 0 m L ) で洗浄した。該水層を分離し、所望の生成物を水層より結晶化させた。固体を吸引濾過で集め、メチル 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレートの第 1 のクロップ ( 1 2 6 m g 、 3 9 % ) を白色の固体として得た。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮させた。残渣を SiO<sub>2</sub> でフラッシュクロマトグラフィー ( 2 0 - 8 0 % エチル EtOAc / ヘキサン、ISCO 4 0 g カラム ) に付して精製し、メチル 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレートの第 2 のクロップ ( 0 . 0 9 0 g 、 2 8 % ) を得た。MS ( ESI ) m / z : 3 1 0 . 0 [ M + H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 MHz 、 DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 2 . 2 5 ( b r s , 1 H ) 、 8 . 2 9 - 8 . 0 0 ( m , 2 H ) 、 3 . 9 1 ( s , 3 H ) 、 1 . 5 4 ( s , 9 H )

【 0 2 9 3】

工程 3 . メチル 2 - アミノチアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

【化 1 5 0】



メチル 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 0 . 2 1 2 g 、 0 . 6 8 5 ミリモル ) の 0 でのジクロロメタン ( 5 m L ) 中懸濁液に、TFA ( 5 m L 、 6 4 . 9 ミリモル ) を 2 分間にわたって添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、ついで真空下で濃縮乾固させた。該残渣に NaH

10

20

30

40

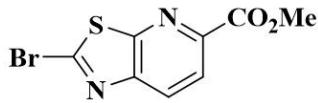
50

CO<sub>2</sub> 飽和溶液 ( 7 mL ) を加え、得られた固体を吸引濾過で集め、真空下にて 50 °C で乾燥させ、メチル 2 - アミノチアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 0.128 g、0.612 ミリモル、収率 89% ) を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 209.9 [ M + H ]<sup>+</sup>

【 0 2 9 4 】

工程 4 . メチル 2 - プロモチアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

【 化 1 5 1 】



10

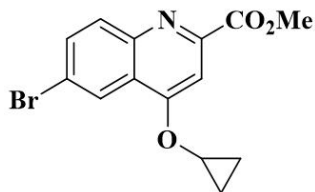
臭化銅 ( II ) ( 0.17 g、0.76 ミリモル ) の 0 °C でのアセトニトリル ( 6 mL ) 中に、亜硝酸 tert - ブチル ( 0.13 mL、1.1 ミリモル ) を、つづいてメチル 2 - アミノチアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 128 mg、0.61 ミリモル ) を添加した。該混合物を室温で 18 時間攪拌した。さらなる臭化銅 ( II ) ( 0.17 g、0.76 ミリモル ) および亜硝酸 tert - ブチル ( 0.13 mL、1.1 ミリモル ) を添加し、該混合物を室温で 4 時間攪拌した。第 3 の部材の亜硝酸 tert - ブチル ( 0.065 mL、0.55 ミリモル ) を添加し、該混合物を室温で 4 時間攪拌した。もう一つ別の部材の亜硝酸 tert - ブチル ( 0.060 mL、0.54 ミリモル ) を添加し、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。該混合物を酢酸エチル ( 25 mL ) で希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を真空下で濃縮させ、残渣を SiO<sub>2</sub> でのフラッシュクロマトグラフィー ( 20 - 80% EtOAc / ヘキサン、Isco 40 g カラム ) に付して精製し、メチル 2 - プロモチアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 90 mg、0.33 ミリモル、収率 54% ) をベージュ色の固体として得た MS (ESI) m/z : 272.8 [ M + H ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.59 ( d、J = 8.5 Hz、1 H )、8.25 ( d、J = 8.5 Hz、1 H )、3.94 ( s、3 H )

20

【 0 2 9 5 】

メチル 6 - プロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボキシレート

【 化 1 5 2 】

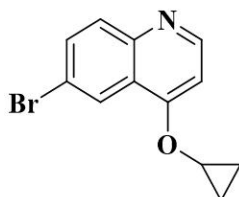


30

【 0 2 9 6 】

工程 1 . 6 - プロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン

【 化 1 5 3 】



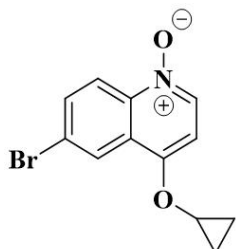
40

6 - プロモキノリン - 4 - オール ( 0.63 g、2.8 ミリモル )、KI ( 0.23 g、1.4 ミリモル ) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1.6 g、5.0 ミリモル ) / DMF ( 7.0 mL ) に、プロモシクロプロパン ( 0.42 mL、5.6 ミリモル ) を添加し、反応フラスコを密封し、マイクロ波照射の下で 180 °C で 5 時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル ( 3 x 60 mL ) で抽出し、抽出液を合わせ、真空下で濃縮乾固させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( 40 g シリカゲルカラム、固形ローディング、0 - 60% Et

50

OAc / ヘキサン) に付して精製し、6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン (0.31 g、1.2 ミリモル、収率 42%) を黄褐色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 264.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.76 (d, J = 5.06 Hz, 1H)、8.27 (d, J = 2.20 Hz, 1H)、7.89 (d, J = 9.02 Hz, 1H)、7.74 (dd, J = 2.31、8.91 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 5.06 Hz, 1H)、3.94 - 3.99 (m, 1H)、0.91 - 0.97 (m, 4H) 【0297】

工程 2 . 6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン 1 - オキシド  
【化 154】

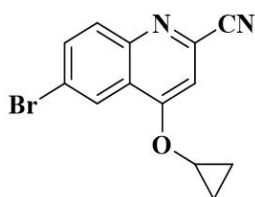


10

6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン (0.31 g、1.2 ミリモル) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) に、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (0.47 g、2.1 ミリモル) を添加し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。固体を吸引濾過で除去し、濾液を真空下で濃縮乾固させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (2.4 g シリカゲル カラム、0 - 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) に付して精製し、6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン 1 - オキシド (0.32 g、1.2 ミリモル、収率 98%) をオフホワイト色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 280.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.57 - 8.64 (m, 1H)、8.41 - 8.50 (m, 1H)、8.28 (d, J = 1.98 Hz, 1H)、7.85 (dd, J = 2.20、9.24 Hz, 1H)、7.01 - 7.06 (m, 1H)、3.93 - 3.99 (m, 1H)、0.92 - 0.99 (m, 4H) 【0298】

20

工程 3 . 6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボニトリル  
【化 155】



30

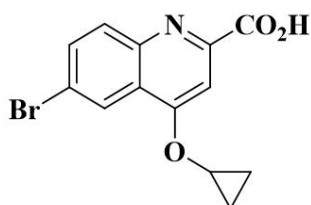
6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン 1 - オキシド (0.32 g、1.2 ミリモル) のアセトニトリル (2.2 mL) 中溶液を、KCN (0.15 g、2.3 ミリモル) の MeOH (1.1 mL) 中溶液に添加し、15 時間攪拌し、つづいて塩化ベンゾイル (0.27 mL、2.3 ミリモル) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮乾固させ、該粗固体をフラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカラム、固形ローディング、0 - 20% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボニトリル (0.27 g、0.93 ミリモル、収率 80%) をオフホワイト色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 289.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) 8.29 (d, J = 1.93 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 9.08 Hz, 1H)、7.85 (dd, J = 2.20、9.08 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、4.00 - 4.05 (m, 1H)、1.01 - 1.05 (m, 2H)、0.98 (dd, J = 1.79、3.16 Hz, 2H) 【0299】

40

工程 4 . 6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸

50

## 【化156】



6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボニトリル ( 0.3 g、1.0 ミリモル ) / 2 - プロパノール ( 10 mL ) に、KOH ( 6 M ) ( 0.85 g、5.1 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 80 で一夜撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、水 ( 20 mL ) および酢酸エチル ( 50 mL ) を添加した。沈殿生成物、6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 0.26 g、0.83 ミリモル、収率 81 % ) を白色の固体として集めた。MS ( ESI ) m/z : 308.0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、メタノール - d<sub>4</sub> ) 8.19 - 8.23 ( m、1 H )、7.98 ( d、J = 9.08 Hz、1 H )、7.90 ( s、1 H )、7.79 ( dd、J = 2.06、8.94 Hz、1 H )、4.12 - 4.17 ( m、1 H )、0.99 ( br d、J = 6.05 Hz、2 H )、0.91 ( br s、2 H )

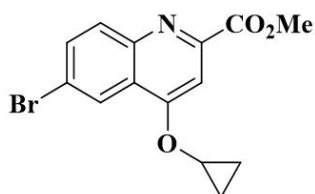
10

## 【0300】

工程 5 . メチル 6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボキシレート

20

## 【化157】



6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボン酸 ( 0.36 g、1.2 ミリモル ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.32 g、2.3 ミリモル ) / DMF ( 7 mL ) に、ヨードメタン ( 1.8 mL、3.5 ミリモル ) を添加した。反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( 40 g シリカゲル カラム、0 - 30 % EtOAc / ヘキサン ) に付して精製し、メチル 6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボキシレート ( 252 mg、0.782 ミリモル、収率 67.0 % ) をオフホワイト色の固体として得た。MS ( ESI ) m/z : 322.0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 8.27 ( d、J = 2.20 Hz、1 H )、8.05 ( d、J = 9.08 Hz、1 H )、7.90 ( s、1 H )、7.79 ( dd、J = 2.20、9.08 Hz、1 H )、4.07 ( s、3 H )、4.02 - 4.06 ( m、1 H )、0.98 ( s、2 H )、0.94 ( br s、2 H )

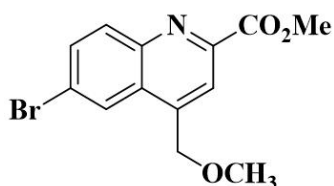
30

## 【0301】

メチル 6 - ブロモ - 4 - (メトキシメチル)キノリン - 2 - カルボキシレート

40

## 【化158】

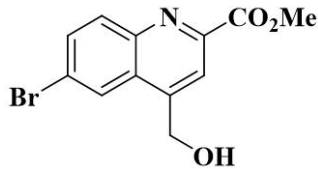


## 【0302】

工程 1 . メチル 6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボキシレート

50

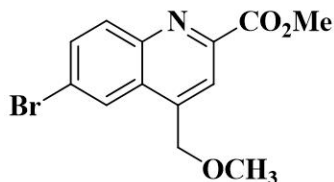
## 【化159】



メチル 6 - ブロモキノリン - 2 - カルボキシレート (0.52 g、2.0ミリモル)、硫酸鉄 (II) 5水和物 (0.16 g、0.59ミリモル) および鉄 (0.11 g、2.0ミリモル) の0 での MeOH (3 mL) および H<sub>2</sub>O (2 mL) 中の混合物に、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.10 mL、2.0ミリモル) を添加し、つづいて H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%) (0.40 mL、11.7ミリモル) を滴下して加えた。該反応混合物を室温までの加温に供し、4時間攪拌した。該混合物を水で希釈し、NH<sub>4</sub>OH で塩基性にし、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカラム、0 - 100% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、メチル 6 - ブロモ - 4 - (ヒドロキシメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート (0.29 g、0.97ミリモル、収率49%) を黄褐色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 296.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.30 - 8.35 (m, 1H)、8.19 (dd, J = 3.19、5.39 Hz, 2H)、7.86 (dd, J = 2.09、9.13 Hz, 1H)、5.22 (s, 2H)、4.09 (s, 3H)

## 【0303】

工程2. メチル 6 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシキノリン - 2 - カルボキシレート  
【化160】



メチル 6 - ブロモ - 4 - (ヒドロキシメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート (0.29 g、0.97ミリモル) / DMF (6.4 mL) に、NaH (鉱油中60%) (0.08 g、1.9ミリモル) を少しずつ添加した。該反応混合物を室温で30分間攪拌し、つづいてヨードメタン (0.18 mL、2.9ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で5時間攪拌し、ついで酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲル、0 - 30% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、メチル 6 - ブロモ - 4 - (メトキシメチル) キノリン - 2 - カルボキシレート (71 mg、0.23ミリモル、収率24%) を明黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 310.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.25 - 8.27 (m, 1H)、8.17 - 8.22 (m, 2H)、7.86 (dd, J = 2.20、9.02 Hz, 1H)、4.92 (d, J = 0.88 Hz, 2H)、4.09 (s, 3H)、3.54 (s, 3H)

## 【0304】

メチル 3 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート

10

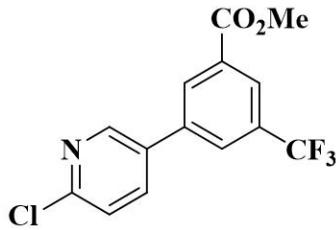
20

30

40

50

## 【化 1 6 1】



(6-クロロピリジン-3-イル)ボロン酸(0.14 g、0.89ミリモル)、メチル  
 3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(0.24 g、0.85ミリモル)  
 および三塩基性リン酸カリウム(2 M水溶液)(0.85 mL、1.7ミリモル)のジオキ  
 サン(3.5 mL)中混合物に、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(41.5  
 mg、0.051ミリモル)を加え、該反応物を脱気処理に付し、75 で一夜加熱した。  
 有機層を分離して濃縮させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(12 gシリカゲル  
 、0-30%酢酸エチル/ヘキサン)に付して精製し、メチル 3-(6-クロロピリジ  
 ン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(0.22 g、0.70ミリモ  
 ル、収率82%)を白色の固体として得た。MS(E SI)m/z: 316.0 [M+H]  
 ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.65(d, J=2.75 Hz, 1  
 H)、8.41(s, 1H)、8.34(s, 1H)、7.97(s, 1H)、7.91(dd,  
 J=2.48、8.25 Hz, 1H)、7.47(d, J=8.25 Hz, 1H)、4.00  
 (s, 3H)

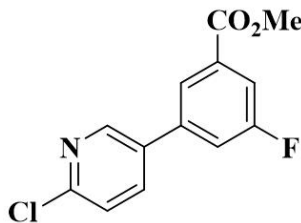
10

20

## 【0305】

メチル 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-フルオロベンゾエート

## 【化 1 6 2】



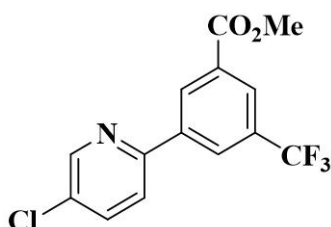
メチル 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-フルオロベンゾエートは、メチル  
 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエートの製  
 造について記載される操作に従って、メチル 3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)  
 ベンゾエートの代わりにメチル 3-ブromo-5-フルオロベンゾエートを用いて製造さ  
 れた(収率76%)。MS(E SI)m/z: 265.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(4  
 00 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.65-8.61(m, 1H)、8.04(t, J=1.4 H  
 z, 1H)、7.87(dd, J=8.3、2.5 Hz, 1H)、7.82-7.73(m, 1  
 H)、7.49-7.42(m, 2H)、3.98(s, 3H)

30

## 【0306】

メチル 3-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエ  
 ート

## 【化 1 6 3】



40

50

メチル 3 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾエートは、メチル 3 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾエートの製造について記載される操作に従って、( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) ボロン酸の代わりに ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) ボロン酸を用いて製造された ( 収率 11% )。MS ( ESI ) m/z : 315.9 [ M + H ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、クロロホルム - d ) 8.79 ( s, 1H)、8.69 ( t, J = 1.5 Hz, 1H)、8.51 ( s, 1H)、8.35 ( s, 1H)、7.80 ( d, J = 1.7 Hz, 2H)、4.03 - 3.99 ( m, 3H)

【 0307】

表 1

10

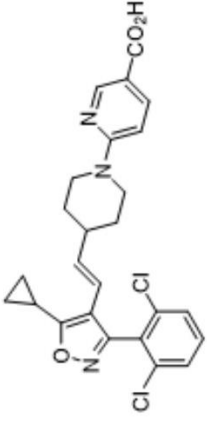
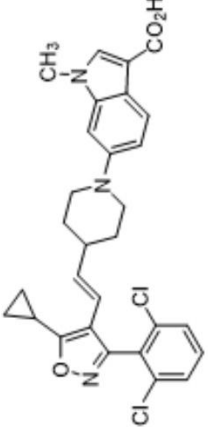
20

30

40

50

## 【 表 5 】

Ex. No.	構造式	LCMS, FXR EC <sub>30</sub> (mM) & NMR	方法
1		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 484.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 14; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.0, 9.0 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 5.30 (dd, <i>J</i> = 7.0, 16.2 Hz, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.33 (dq, <i>J</i> = 4.3, 5.0, 8.5 Hz, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.23-0.99 (m, 6H).</p>	A1
2		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 536.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 5; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.1, 9.1 Hz, 1H), 6.97-6.85 (m, 2H), 6.20 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 16.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.37 (q, <i>J</i> = 3.4, 5.5 Hz, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.39-0.97 (m, 6H).</p>	A2

10

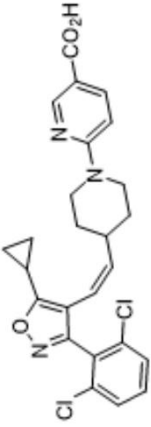
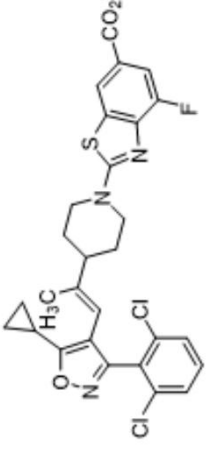
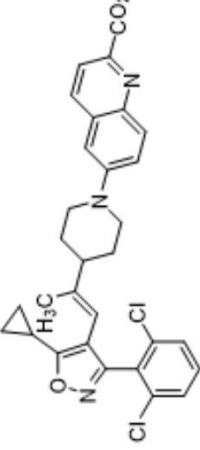
20

30

40

50

【表 6】

3		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 484.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 107; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.3, 9.0 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 5.55 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 2.76 (q, <i>J</i> = 9.3, 11.8 Hz, 2H), 2.34 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 2.09 (td, <i>J</i> = 5.6, 9.9, 11.2 Hz, 1H), 1.28-1.00 (m, 8H).</p>	A1
4		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 572.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 2055; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.24-8.06 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.08 (br d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 3.23 (br s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.70 (br d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H).</p>	A1
5		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 548.4 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 1250; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.66-7.48 (m, 5H), 7.25-6.93 (m, 3H), 5.62-5.58 (m, 1H), 4.36-4.14 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 2H), 2.56 (br s, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.50 (br s, 3H), 1.11 (br d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 1.03 (br d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 2H).</p>	A2

10

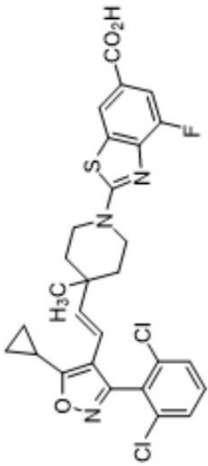
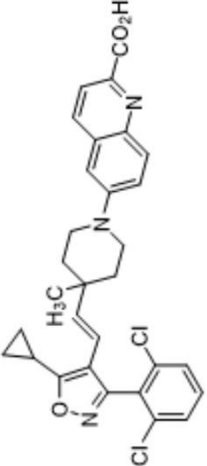
20

30

40

50

【表 7】

6		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 572.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 536; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.19 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 6.27 (d, <i>J</i>=16.8 Hz, 1H), 5.32 (d, <i>J</i>=16.8 Hz, 1H), 3.74-3.56 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 1H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i>=3.1 Hz, 2H), 0.97 (s, 3H).</p>	A1
7		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 548.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 227; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.24 (br d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1H), 7.93 (br d, <i>J</i>=9.5 Hz, 1H), 7.65 (br d, <i>J</i>=7.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.15 (br d, <i>J</i>=2.1 Hz, 1H), 6.30-6.29 (m, 1H), 6.26 (d, <i>J</i>=16.5 Hz, 1H), 5.38 (d, <i>J</i>=16.8 Hz, 1H), 2.94 (br t, <i>J</i>=8.9 Hz, 2H), 2.44-2.34 (m, 1H), 1.58-1.41 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.16 (br d, <i>J</i>=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i>=2.4 Hz, 2H), 0.99 (s, 3H).</p>	A2

10

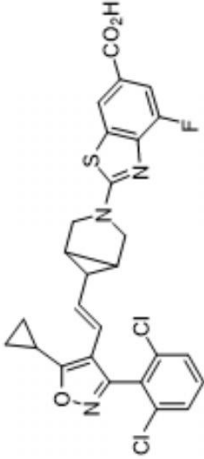
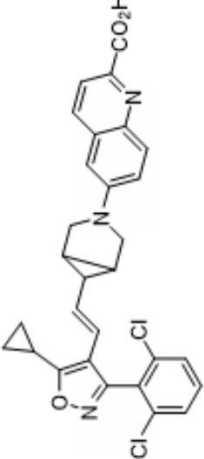
20

30

40

50

【表 8】

8		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 556.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 120; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.21 (d, <i>J</i>=1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i>=1.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i>=6.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i>=7.2 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i>=16.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, <i>J</i>=16.2, 8.8 Hz, 1H), 3.80-3.63 (m, 4H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.75 (br s, 2H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H).</p>	A1
9		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 531.9 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 39; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.13 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i>=3.6 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i>=4.1 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i>=1.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i>=9.4, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i>=2.5 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i>=16.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, <i>J</i>=16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i>=9.9 Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.16 (br d, <i>J</i>=5.5 Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H).</p>	A2

10

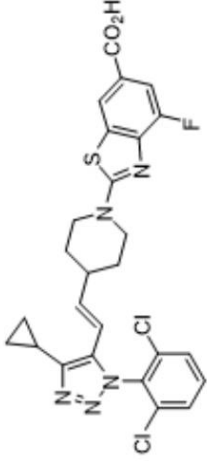
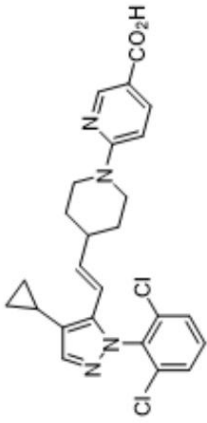
20

30

40

50

【表 9】

10		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 558.2 <math>[M+H]^+</math>; EC<sub>30</sub> = 64; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.69 (br d, <math>J</math>=7.63 Hz, 1H), 7.57 (br d, <math>J</math>=11.29 Hz, 1H), 6.12 (d, <math>J</math>=16.17 Hz, 1H), 5.96-6.03 (m, 1H), 4.00 (br d, <math>J</math>=10.07 Hz, 1H), 3.22 (br t, <math>J</math>=11.90 Hz, 2H), 2.04 (br s, 1H), 1.71 (br d, <math>J</math>=11.29 Hz, 2H), 1.24-1.37 (m, 2H), 1.01 (br d, <math>J</math>=5.80 Hz, 2H), 0.86-0.93 (m, 2H) さらなるシグナルは水の抑制に起因して見失われた。</p>	A1
11		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 482.8 <math>[M+H]^+</math>; EC<sub>30</sub> = 148; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.50-8.58 (m, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.56 (br d, <math>J</math>=8.24 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (br d, <math>J</math>=9.16 Hz, 1H), 5.94-6.03 (m, 1H), 5.90 (br d, <math>J</math>=7.02 Hz, 1H), 4.30 (br d, <math>J</math>=12.51 Hz, 2H), 4.23 (br d, <math>J</math>=7.02 Hz, 1H), 2.83-2.94 (m, 2H), 1.72 (br s, 1H), 1.59 (br d, <math>J</math>=12.51 Hz, 2H), 1.12 (br d, <math>J</math>=9.46 Hz, 2H), 0.85 (br d, <math>J</math>=6.71 Hz, 2H), 0.54 (br d, <math>J</math>=3.97 Hz, 2H).</p>	A1

10

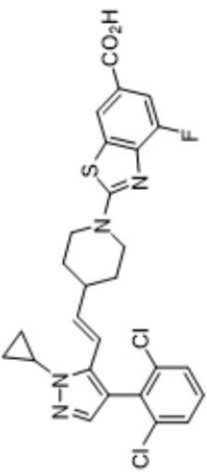
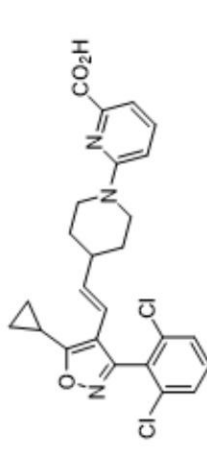
20

30

40

50

【表 10】

12		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 557.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 226; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.18 (s, 1H), 7.58 (br d, <i>J</i>=11.60 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.40 (d, <i>J</i>=7.93 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.54 (d, <i>J</i>=16.48 Hz, 1H), 5.51 (dd, <i>J</i>=7.02, 16.17 Hz, 1H), 3.99 (br d, <i>J</i>=10.68 Hz, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.26 (br t, <i>J</i>=11.60 Hz, 2H), 2.41 (br d, <i>J</i>=7.63 Hz, 1H), 1.72 (br d, <i>J</i>=11.60 Hz, 2H), 1.26 (br s, 2H), 1.07 (br s, 2H), 0.99 (d, <i>J</i>=6.41 Hz, 2H).</p>	A1
13		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 484.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 206; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.74-7.51 (m, 4H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 16.4 Hz, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 2.84 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.24-1.00 (m, 6H).</p>	A1

10

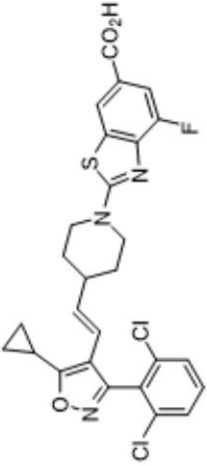
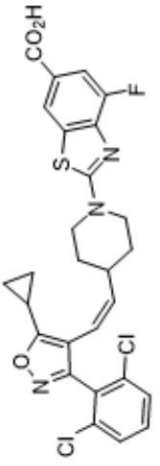
20

30

40

50

【表 1 1】

14		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 558.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 11; マウスインビボ (30 mg/kg, @ 6h): Cyp7a1 = -96%, Fgf15 = +10x; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, <i>J</i> = 6.9, 16.3 Hz, 1H), 3.97 (br s, 2H), 3.24 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 2.36 (td, <i>J</i> = 4.4, 8.6 Hz, 2H), 1.70 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.35-1.01 (m, 6H).</p>	A1
15		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 558.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 130; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 5.89 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 5.59 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.42-1.21 (m, 4H), 1.22-1.08 (m, 4H).</p>	A1

10

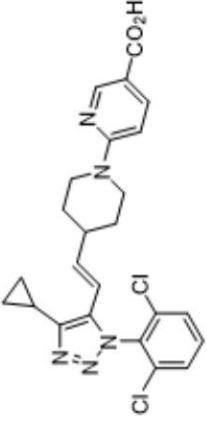
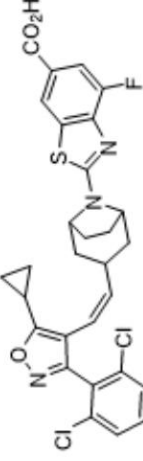
20

30

40

50

【表 1 2】

16		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 484.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 109; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 7.87 (br d, <i>J</i>=8.54 Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.67 (br t, <i>J</i>=8.09 Hz, 1H), 6.79 (br d, <i>J</i>=9.16 Hz, 1H), 6.09 (br d, <i>J</i>=16.48 Hz, 1H), 5.94 (br dd, <i>J</i>=6.87, 16.02 Hz, 1H), 4.30 (br d, <i>J</i>=12.51 Hz, 2H), 2.92 (br t, <i>J</i>=12.21 Hz, 2H), 2.02 (br d, <i>J</i>=3.97 Hz, 1H), 1.63 (br d, <i>J</i>=12.21 Hz, 2H), 1.14 (br d, <i>J</i>=10.38 Hz, 2H), 0.96-1.04 (m, 3H), 0.88 (br d, <i>J</i>=2.75 Hz, 2H).</p>	A1
17		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 584.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 243; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 5.72 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 5.50 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 3H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 1.61 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.28-1.10 (m, 4H), さ らなるシグナルは水のシグナル抑制に起因して見失われ た。</p>	A1

10

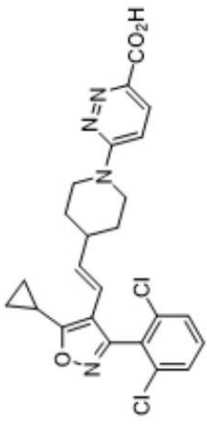
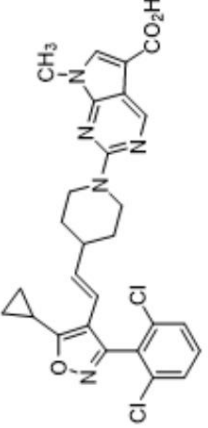
20

30

40

50

【表 1 3】

18		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 485.2 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 447</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.79 (d, <math>J = 9.6</math> Hz, 1H), 7.65 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 2H), 7.58 (dd, <math>J = 7.0, 9.0</math> Hz, 1H), 7.25 (d, <math>J = 9.6</math> Hz, 1H), 6.18 (d, <math>J = 16.2</math> Hz, 1H), 5.33 (dd, <math>J = 6.9, 16.3</math> Hz, 1H), 4.39 (d, <math>J = 13.2</math> Hz, 2H), 3.05 (t, <math>J = 12.5</math> Hz, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H), 1.66 (d, <math>J = 13.0</math> Hz, 2H), 1.31-0.94 (m, 6H).</p>	A1
19		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 538.1 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 194</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, <math>J = 8.2</math> Hz, 2H), 7.58 (dd, <math>J = 7.1, 9.0</math> Hz, 1H), 6.18 (d, <math>J = 16.3</math> Hz, 1H), 5.34 (dd, <math>J = 6.9, 16.2</math> Hz, 1H), 4.60 (d, <math>J = 13.1</math> Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.93 (t, <math>J = 12.4</math> Hz, 2H), 2.42-2.22 (m, 2H), 1.62 (d, <math>J = 12.8</math> Hz, 2H), 1.21-0.97 (m, 6H).</p>	A1

10

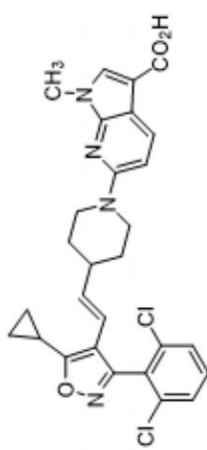
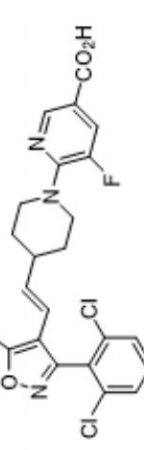
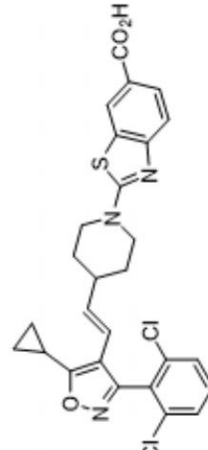
20

30

40

50

【表 1 4】

20		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 537.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 21; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, <i>J</i> = 6.9, 16.2 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.36 (br d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.21-0.94 (m, 6H).</p>	A2
21		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 502.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 20; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 7.87-7.47 (m, 4H), 6.15 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.39 (dd, <i>J</i> = 6.8, 16.3 Hz, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 3.02 (dd, <i>J</i> = 10.6, 23.1 Hz, 2H), 2.41-2.23 (m, 2H), 1.66 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.33-1.01 (m, 6H).</p>	A1
22		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 540.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 12; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 5.41 (dd, <i>J</i> = 6.8, 16.3 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 2.44-2.28 (m, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.32-1.03 (m, 6H). さらなるシグナルは水のシグナル抑制に起因して見失われた。</p>	A1

10

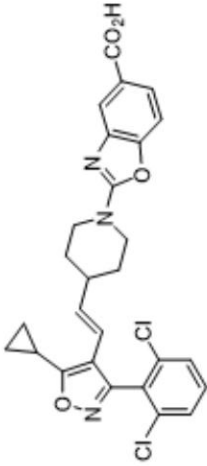
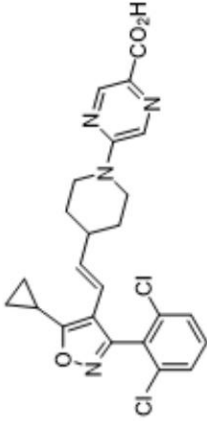
20

30

40

50

【表 1 5】

23		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 524.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 156; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.77 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 6.9, 9.1 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, <i>J</i> = 6.8, 16.3 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.17 (dt, <i>J</i> = 3.2, 8.2 Hz, 2H), 1.09 (dt, <i>J</i> = 3.2, 5.5 Hz, 2H), さらなるシグナルは水のシグナル抑制に起因して見失われた.</p>	A1
24		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 485.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 127; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.1, 9.0 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> = 6.9, 16.3 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.21-1.03 (m, 6H).</p>	A1

10

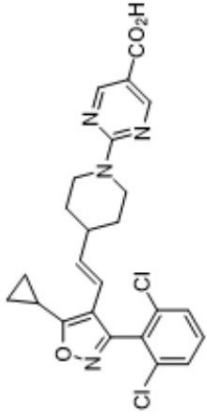
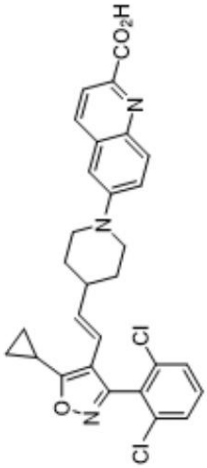
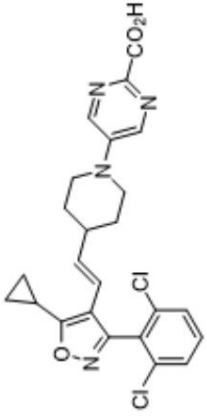
20

30

40

50

【表 1 6】

25		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 485.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 83; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.73 (s, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.1, 9.0 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> = 6.9, 16.2 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.21-1.02 (m, 6H).</p>	A1
26		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 534.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 6; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.9, 17.0 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.2, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.36 (dd, <i>J</i> = 6.9, 16.3 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 2.89 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.26 (br. s, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.34-1.02 (m, 6H).</p>	A2
27		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 485.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 2326; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.48 (s, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, <i>J</i> = 6.8, 16.2 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.35 (br. s, 1H), 2.28 (br. s, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.31-1.05 (m, 6H).</p>	A2

10

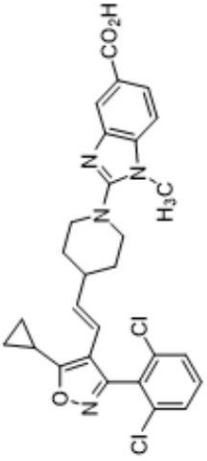
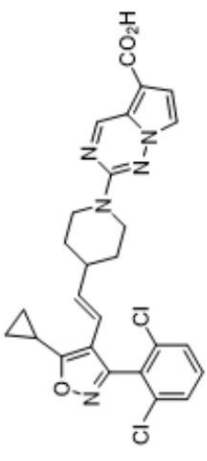
20

30

40

50

【表 1 7】

28		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 537.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 500; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, <math>J</math> = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, <math>J</math> = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (dd, <math>J</math> = 7.1, 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, <math>J</math> = 16.2 Hz, 1H), 5.39 (dd, <math>J</math> = 6.8, 16.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53 (d, <math>J</math> = 12.4 Hz, 2H), 2.92 (t, <math>J</math> = 12.1 Hz, 2H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.67 (d, <math>J</math> = 12.9 Hz, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.22-1.04 (m, 4H).</p>	A1
29		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 524.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 60; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.17 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 3H), 7.58 (dd, <math>J</math> = 7.0, 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <math>J</math> = 2.7 Hz, 1H), 6.16 (d, <math>J</math> = 16.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, <math>J</math> = 6.9, 16.2 Hz, 1H), 4.33 (d, <math>J</math> = 13.2 Hz, 2H), 2.94 (t, <math>J</math> = 12.3 Hz, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.62 (d, <math>J</math> = 12.8 Hz, 2H), 1.22-1.03 (m, 6H).</p>	A1

10

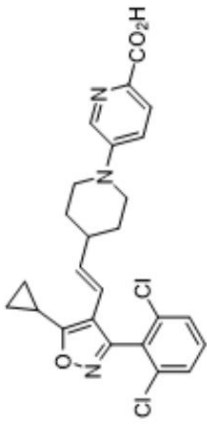
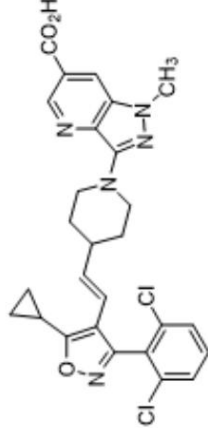
20

30

40

50

【表 1 8】

30		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 484.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 78; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.31 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.0, 9.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 3.0, 9.2 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, <i>J</i> = 7.0, 16.2 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 2.89 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 1.29-1.03 (m, 6H).</p>	A2
31		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 538.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 414; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.2, 8.9 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.36 (dd, <i>J</i> = 6.9, 16.2 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.88 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.22 (br s, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.36-1.02 (m, 6H).</p>	A2

10

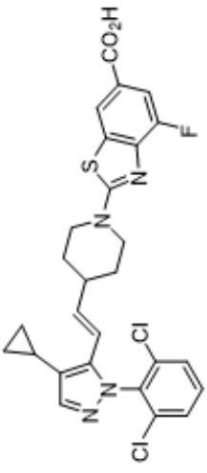
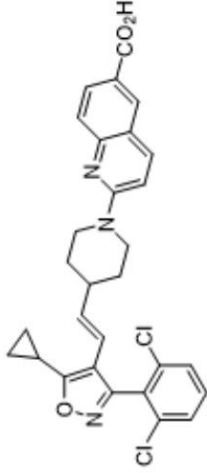
20

30

40

50

【表 1 9】

32		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 557.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 47; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.09-8.16 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i>=7.99 Hz, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.02 (d, <i>J</i>=16.24 Hz, 1H), 5.88-5.97 (m, 1H), 3.78 (br s, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 2H), 1.26 (br d, <i>J</i>=9.34 Hz, 2H), 0.84-0.92 (m, 2H), 0.55 (br d, <i>J</i>=4.46 Hz, 2H).</p>	A1
33		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 534.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 15; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 7.2, 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, <i>J</i> = 6.9, 16.3 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.66 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.21-1.03 (m, 6H).</p>	A2

10

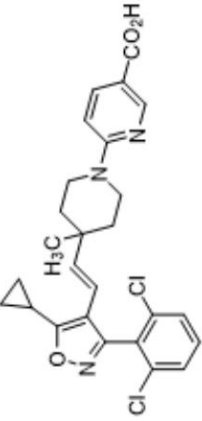
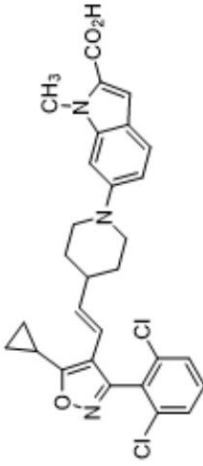
20

30

40

50

【表 2 0】

34		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 498.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 4033; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.58 (br s, 1H), 7.88 (br d, <math>J</math>=8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <math>J</math>=8.1 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 6.77 (br d, <math>J</math>=8.9 Hz, 1H), 6.24 (d, <math>J</math>=16.7 Hz, 1H), 5.34 (d, <math>J</math>=16.7 Hz, 1H), 3.76 (br d, <math>J</math>=13.1 Hz, 1H), 3.12 (br t, <math>J</math>=10.0 Hz, 2H), 2.46-2.32 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 2H), 1.22 (s, 1H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.95 (s, 3H).</p>	A1
35		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 536.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 25; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.59 (dd, <math>J</math> = 7.1, 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (dd, <math>J</math> = 2.1, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.18 (d, <math>J</math> = 16.0 Hz, 1H), 5.42 (dd, <math>J</math> = 6.9, 16.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (d, <math>J</math> = 12.1 Hz, 2H), 2.76 (t, <math>J</math> = 11.8 Hz, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.19 (br s, 1H), 1.68 (d, <math>J</math> = 12.2 Hz, 2H), 1.32 (q, <math>J</math> = 12.0, 12.8 Hz, 2H), 1.18 (dq, <math>J</math> = 3.6, 4.1, 6.7 Hz, 2H), 1.09 (dd, <math>J</math> = 2.6, 5.2 Hz, 2H).</p>	A2

10

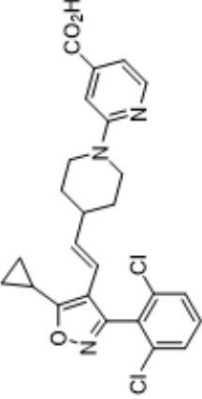
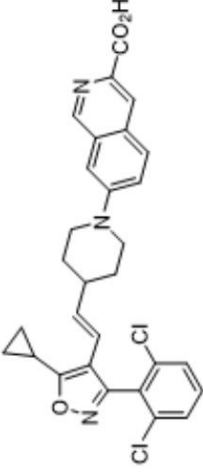
20

30

40

50

【表 2 1】

36		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 484.2 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 144</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 8.26 (d, <math>J=5.0</math> Hz, 1H), 7.43 (d, <math>J=1.1</math> Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.07 (dd, <math>J=16.1, 1.0</math> Hz, 1H), 5.45 (dd, <math>J=16.0, 7.2</math> Hz, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.91 (td, <math>J=12.7, 2.3</math> Hz, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.11 (tt, <math>J=8.4, 5.0</math> Hz, 1H), 1.73 (br dd, <math>J=13.2, 1.9</math> Hz, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.91-0.80 (m, 4H).</p>	A1
37		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 534.1 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 17</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9.08 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 3H), 7.58 (q, <math>J = 8.3, 9.4</math> Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.18 (d, <math>J = 16.2</math> Hz, 1H), 5.34 (dd, <math>J = 6.9, 16.2</math> Hz, 1H), 3.86 (d, <math>J = 12.8</math> Hz, 2H), 2.90 (t, <math>J = 12.2</math> Hz, 2H), 2.42-2.22 (m, 2H), 1.67 (d, <math>J = 12.6</math> Hz, 2H), 1.33-1.06 (m, 6H).</p>	A2

10

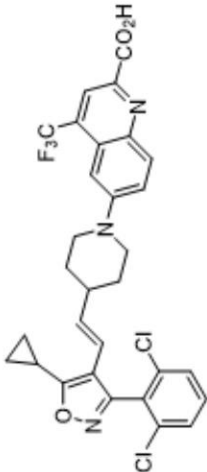
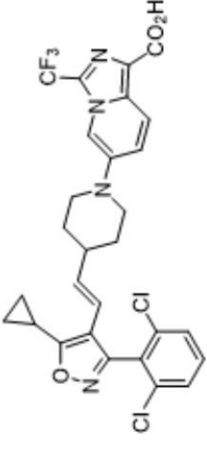
20

30

40

50

【表 2 2】

38		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 601.9 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 5; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i>=9.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i>=9.6, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.18 (d, <i>J</i>=15.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, <i>J</i>=16.2, 6.9 Hz, 1H), 3.89 (br d, <i>J</i>=13.2 Hz, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.71 (br d, <i>J</i>=11.0 Hz, 2H), 1.31-1.21 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.10-1.06 (m, 2H).</p>	A2
39		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 591.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 5; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.1, 9.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 16.2 Hz, 1H), 3.54 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.20 (br s, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.30 (q, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 1.18 (dt, <i>J</i> = 3.2, 8.3 Hz, 2H), 1.11 (dt, <i>J</i> = 3.2, 5.5 Hz, 2H).</p>	A2

10

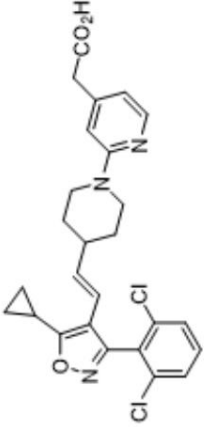
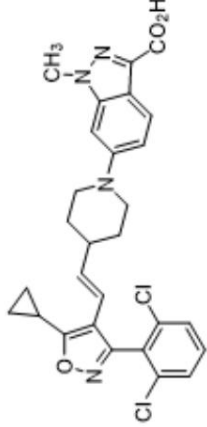
20

30

40

50

【表 2 3】

40		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 498.4 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 947; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 5.32 (dd, <i>J</i> = 16.4, 7.0 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 2.80 (br t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.58 (br dd, <i>J</i> = 12.9, 1.9 Hz, 2H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 4H).</p>	A1
41		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 537.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 236; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.68 (dd, <i>J</i> = 4.1, 8.1 Hz, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, <i>J</i> = 6.7, 16.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.67 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 1.69 (br d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.32 (br d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.18 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 1.10 (br s, 2H), さながらシグナルは水のシグナル抑制に起因して見失われた。</p>	A2

10

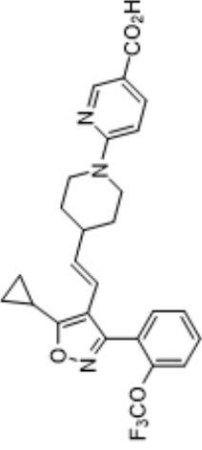
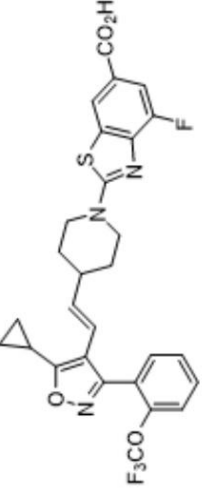
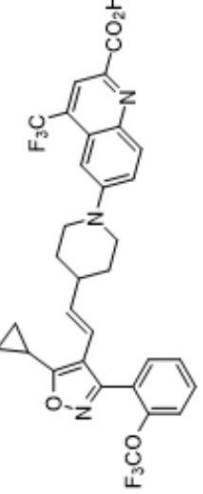
20

30

40

50

【表 2 4】

42		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 500.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 512; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.58 (d, <math>J=2.14</math> Hz, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.54 (br s, 3H), 6.83 (d, <math>J=9.16</math> Hz, 1H), 6.09 (d, <math>J=16.17</math> Hz, 1H), 5.58 (dd, <math>J=7.02</math>, 16.17 Hz, 1H), 4.31-4.41 (m, 2H), 2.94 (br s, 2H), 2.30 (br s, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 4H), 1.02-1.07 (m, 2H).</p>	A1
43		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 574.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 42; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.67 (br d, <math>J=2.14</math> Hz, 1H), 7.51-7.60 (m, 4H), 6.07-6.15 (m, 1H), 5.62 (br d, <math>J=7.02</math> Hz, 1H), 4.01 (br d, <math>J=11.90</math> Hz, 2H), 3.24 (br s, 2H), 2.30 (br s, 2H), 1.73 (br d, <math>J=12.51</math> Hz, 2H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.13 (br d, <math>J=8.24</math> Hz, 2H), 1.02-1.07 (m, 2H).</p>	A1
44		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 574.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 31; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.67 (br d, <math>J=2.14</math> Hz, 1H), 7.51-7.60 (m, 4H), 6.07-6.15 (m, 1H), 5.62 (br d, <math>J=7.02</math> Hz, 1H), 4.01 (br d, <math>J=11.90</math> Hz, 2H), 3.24 (br s, 2H), 2.30 (br s, 2H), 1.73 (br d, <math>J=12.51</math> Hz, 2H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.13 (br d, <math>J=8.24</math> Hz, 2H), 1.02-1.07 (m, 2H).</p>	A2

10

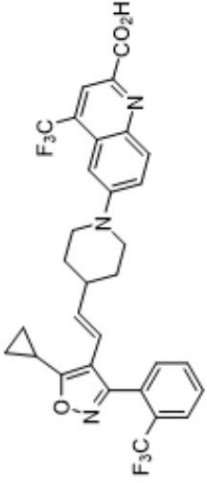
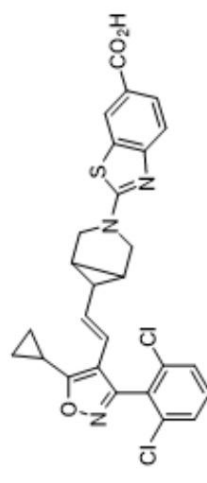
20

30

40

50

【表 2 5】

45		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 602.3 <math>[M+H]^+</math>; EC<sub>30</sub> = 12; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 7.93 (br d, <math>J=7.63</math> Hz, 1H), 7.74-7.85 (m, 3H), 7.47-7.59 (m, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.11 (d, <math>J=16.17</math> Hz, 1H), 5.40 (dd, <math>J=6.87</math>, 16.33 Hz, 2H), 3.82-3.93 (m, 2H), 2.95 (br t, <math>J=11.44</math> Hz, 2H), 2.33 (br t, <math>J=5.04</math> Hz, 2H), 1.69 (br d, <math>J=12.51</math> Hz, 2H), 1.27 (br d, <math>J=9.77</math> Hz, 2H), 1.14-1.20 (m, 2H), 1.07 (br d, <math>J=3.05</math> Hz, 2H).</p>	A2
46		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 537.9 <math>[M+H]^+</math>; EC<sub>30</sub> = 117; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.36 (d, <math>J = 1.8</math> Hz, 1H), 7.85 (dd, <math>J = 8.5</math>, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 2H), 7.61 (dd, <math>J = 9.0</math>, 7.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <math>J = 8.5</math> Hz, 1H), 6.16 (d, <math>J = 16.1</math> Hz, 1H), 5.19 (dd, <math>J = 16.1</math>, 8.8 Hz, 1H), 3.81-3.71 (2個のプロトンシグナルが水の抑制に起因して見失われた), 3.66 (d, <math>J = 10.0</math> Hz, 2H), 2.35 (tt, <math>J = 8.5</math>, 5.1 Hz, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.43 (dd, <math>J = 8.8</math>, 3.9 Hz, 1H), 1.27 - 1.04 (m, 4H).</p>	A1

10

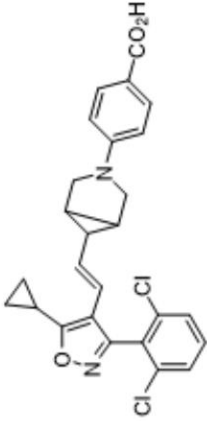
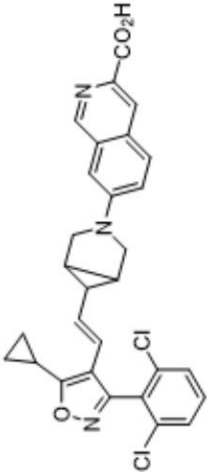
20

30

40

50

【表 2 6】

47		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 481.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 40; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.72 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.14 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 16.0, 9.0 Hz, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 1個のプロトンシグナルは水の抑制に起因して見失われた), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.34 (td, <i>J</i> = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.21-0.98 (m, 4H).</p>	A2
48		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 532.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 468; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.14 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 3.44 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 1個のプロトンシグナルは水の抑制に起因して見失われた), 2.45-2.23 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.24-0.98 (m, 4H).</p>	A2

10

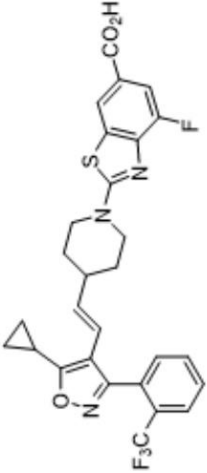
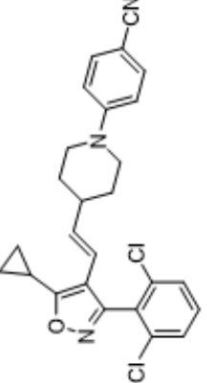
20

30

40

50

【表 2 7】

49		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 558.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 23; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.21 (br s, 1H), 7.94 (br d, <i>J</i>=7.32 Hz, 1H), 7.74-7.86 (m, 2H), 7.55-7.66 (m, 1H), 7.52 (br d, <i>J</i>=7.32 Hz, 1H), 6.11 (br d, <i>J</i>=16.17 Hz, 1H), 5.40 (br dd, <i>J</i>=6.71, 16.17 Hz, 1H), 3.99 (br d, <i>J</i>=9.16 Hz, 2H), 3.16-3.28 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 3H), 1.69 (br d, <i>J</i>=12.21 Hz, 2H), 1.25 (br d, <i>J</i>=10.07 Hz, 2H), 1.13-1.19 (m, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i>=2.75 Hz, 2H).</p>	A1
50		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 464.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 671; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.50 (m, 4H), 7.31-7.38 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i>=9.02 Hz, 2H), 6.08 (dd, <i>J</i>=1.21, 16.18 Hz, 1H), 5.44 (dd, <i>J</i>=7.04, 16.07 Hz, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.74 (br d, <i>J</i>=10.56 Hz, 2H), 1.29-1.43 (m, 2H), 1.22-1.29 (m, 2H), 1.10-1.18 (m, 2H).</p>	A2

10

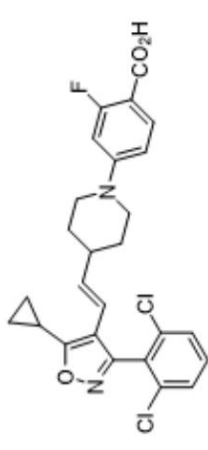
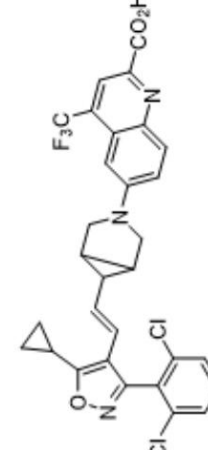
20

30

40

50

【表 2 8】

51		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 464.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 11; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.50 (m, 4H), 7.31-7.38 (m, 1H), 6.83 (d, <math>J</math>=9.02 Hz, 2H), 6.08 (dd, <math>J</math>=1.21, 16.18 Hz, 1H), 5.44 (dd, <math>J</math>=7.04, 16.07 Hz, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.74 (br d, <math>J</math>=10.56 Hz, 2H), 1.29-1.43 (m, 2H), 1.22-1.29 (m, 2H), 1.10-1.18 (m, 2H).</p>	A2
52		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 600.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 77; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.20-8.15 (m, 1H), 8.06 (d, <math>J</math>=9.5 Hz, 1H), 7.68 (d, <math>J</math>=1.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.13 (d, <math>J</math>=16.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, <math>J</math>=16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.72 (br d, <math>J</math>=10.1 Hz, 2H), 3.49 (br d, <math>J</math>=8.9 Hz, 2H), 2.34-2.31 (m, 1H), 1.78 (br s, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H).</p>	A2

10

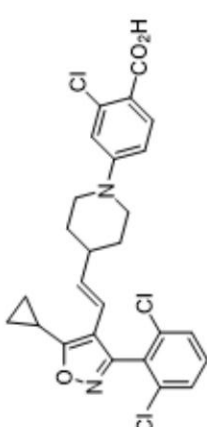
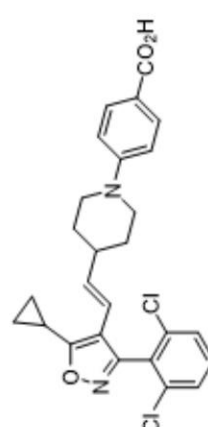
20

30

40

50

【表 2 9】

53		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 516.9 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 23</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.63-7.71 (m, 3H), 7.59 (br d, <math>J=7.32</math> Hz, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.15 (d, <math>J=16.48</math> Hz, 1H), 5.32 (dd, <math>J=6.87, 16.33</math> Hz, 1H), 3.75 (br d, <math>J=13.12</math> Hz, 2H), 2.83 (br s, 2H), 2.34 (br s, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.59 (br d, <math>J=12.82</math> Hz, 2H), 1.15 (br d, <math>J=8.54</math> Hz, 4H), 1.07 (br d, <math>J=2.75</math> Hz, 2H).</p>	A2
54		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 516.9 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 15</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.63-7.71 (m, 3H), 7.59 (br d, <math>J=7.32</math> Hz, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.15 (d, <math>J=16.48</math> Hz, 1H), 5.32 (dd, <math>J=6.87, 16.33</math> Hz, 1H), 3.75 (br d, <math>J=13.12</math> Hz, 2H), 2.83 (br s, 2H), 2.34 (br s, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.59 (br d, <math>J=12.82</math> Hz, 2H), 1.15 (br d, <math>J=8.54</math> Hz, 4H), 1.07 (br d, <math>J=2.75</math> Hz, 2H).</p>	A2

10

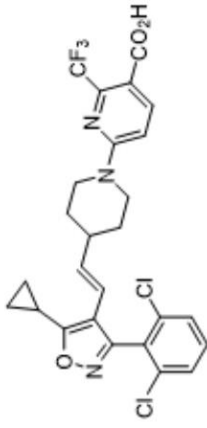
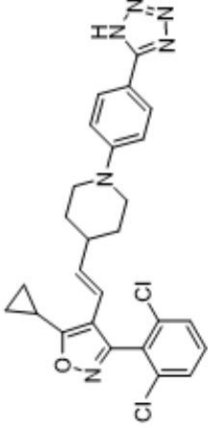
20

30

40

50

【表 3 0】

55		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 516.9 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 90; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.63-7.71 (m, 3H), 7.59 (br d, <i>J</i>=7.32 Hz, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.15 (d, <i>J</i>=16.48 Hz, 1H), 5.32 (dd, <i>J</i>=6.87, 16.33 Hz, 1H), 3.75 (br d, <i>J</i>=13.12 Hz, 2H), 2.83 (br s, 2H), 2.34 (br s, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.59 (br d, <i>J</i>=12.82 Hz, 2H), 1.15 (br d, <i>J</i>=8.54 Hz, 4H), 1.07 (br d, <i>J</i>=2.75 Hz, 2H).</p>	A2
56		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 507.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 3; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.82 (d, <i>J</i>=8.85 Hz, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.03 (br d, <i>J</i>=8.85 Hz, 2H), 6.17 (d, <i>J</i>=16.48 Hz, 1H), 5.32 (dd, <i>J</i>=6.87, 16.33 Hz, 1H), 3.74 (br d, <i>J</i>=13.12 Hz, 2H), 2.81 (br t, <i>J</i>=11.44 Hz, 2H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.23 (br s, 1H), 1.62 (br d, <i>J</i>=11.90 Hz, 2H), 1.12-1.24 (m, 4H), 1.03-1.11 (m, 2H).</p>	E

10

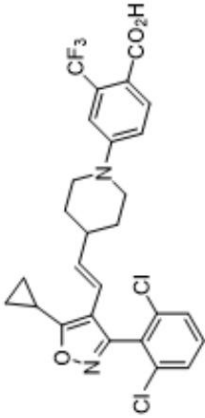
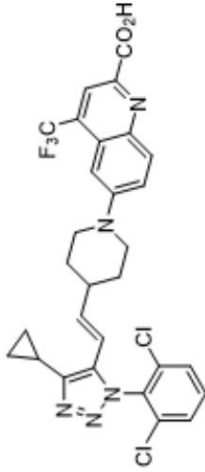
20

30

40

50

【表 3 1】

57		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 516.9 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 45; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.63-7.71 (m, 3H), 7.59 (br d, <i>J</i>=7.32 Hz, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.15 (d, <i>J</i>=16.48 Hz, 1H), 5.32 (dd, <i>J</i>=6.87, 16.33 Hz, 1H), 3.75 (br d, <i>J</i>=13.12 Hz, 2H), 2.83 (br s, 2H), 2.34 (br s, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.59 (br d, <i>J</i>=12.82 Hz, 2H), 1.15 (br d, <i>J</i>=8.54 Hz, 4H), 1.07 (br d, <i>J</i>=2.75 Hz, 2H).</p>	A2
58		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 602.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 24; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i>=9.51 Hz, 1H), 7.86 (br dd, <i>J</i>=1.98, 9.55 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i>=8.25 Hz, 2H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 6.12-6.21 (m, 1H), 6.06 (d, <i>J</i>=6.98 Hz, 1H), 3.97 (br d, <i>J</i>=12.71 Hz, 2H), 3.02 (br t, <i>J</i>=11.70 Hz, 2H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.76 (br d, <i>J</i>=11.44 Hz, 2H), 1.38 (br d, <i>J</i>=10.10 Hz, 2H), 1.03 (br dd, <i>J</i>=2.27, 8.08 Hz, 2H), 0.91-0.96 (m, 2H).</p>	A2

10

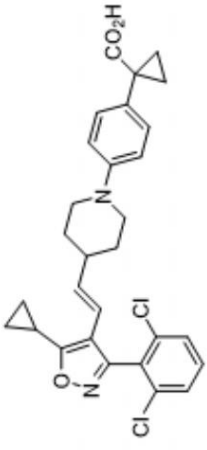
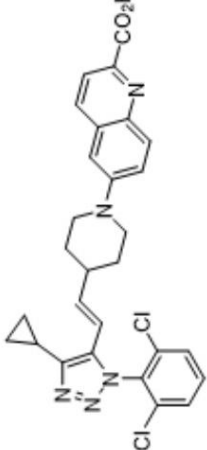
20

30

40

50

【表 3 2】

59		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 523.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 214; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.65 (s, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.17 (d, <i>J</i>=16.17 Hz, 1H), 5.34 (dd, <i>J</i>=7.02, 16.17 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.38 (br d, <i>J</i>=2.44 Hz, 2H), 1.25 (br d, <i>J</i>=11.90 Hz, 2H), 1.14-1.19 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 1.04 (br d, <i>J</i>=2.75 Hz, 2H).</p>	A2
60		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 523.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 17; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.65 (s, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.17 (d, <i>J</i>=16.17 Hz, 1H), 5.34 (dd, <i>J</i>=7.02, 16.17 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.38 (br d, <i>J</i>=2.44 Hz, 2H), 1.25 (br d, <i>J</i>=11.90 Hz, 2H), 1.14-1.19 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 1.04 (br d, <i>J</i>=2.75 Hz, 2H).</p>	A2

10

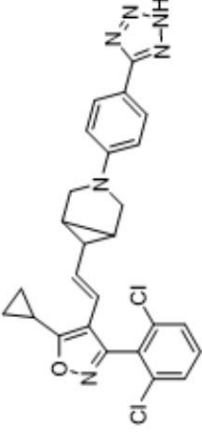
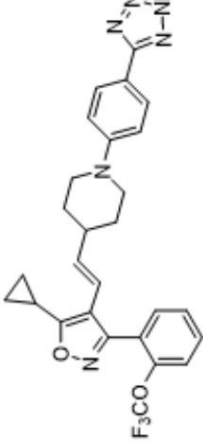
20

30

40

50

【表 3 3】

61		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 505.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 41; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.79 (br d, <i>J</i>=8.54 Hz, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.60 (br d, <i>J</i>=7.02 Hz, 1H), 6.64 (br d, <i>J</i>=8.54 Hz, 2H), 6.09-6.17 (m, 1H), 5.13 (dd, <i>J</i>=9.00, 16.02 Hz, 1H), 2.34 (br t, <i>J</i>=5.04 Hz, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.37 (br d, <i>J</i>=8.85 Hz, 1H), 1.13-1.18 (m, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i>=2.44 Hz, 2H) さ らなるシグナルは水の抑制に起因して見失われた。</p>	A1
62		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 523.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 20; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.85 (br d, <i>J</i>=8.85 Hz, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.08 (br d, <i>J</i>=8.85 Hz, 2H), 6.11 (d, <i>J</i>=16.17 Hz, 1H), 5.62 (dd, <i>J</i>=6.87, 16.33 Hz, 1H), 3.84 (br d, <i>J</i>=12.82 Hz, 2H), 2.85 (br t, <i>J</i>=11.60 Hz, 2H), 2.31 (br dd, <i>J</i>=5.04, 8.39 Hz, 2H), 1.69 (br d, <i>J</i>=11.90 Hz, 2H), 1.30 (br d, <i>J</i>=9.46 Hz, 2H), 1.12-1.20 (m, 2H), 1.04-1.09 (m, 2H).</p>	A1

10

20

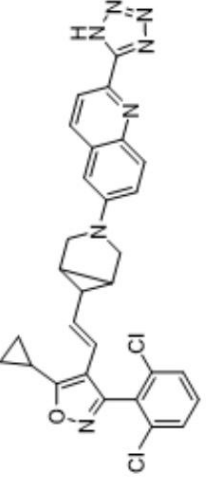
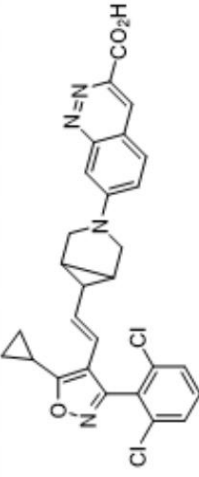
30

40

50



【表 3 5】

65		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 556.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 189; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.14-8.21 (m, 1H), 8.07 (br d, <i>J</i>=8.55 Hz, 1H), 7.91 (br d, <i>J</i>=9.16 Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.61 (br d, <i>J</i>=7.32 Hz, 1H), 7.30 (br d, <i>J</i>=9.46 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.09-6.21 (m, 1H), 5.16 (br dd, <i>J</i>=9.00, 16.02 Hz, 1H), 3.70 (br d, <i>J</i>=9.77 Hz, 2H), 2.35 (br s, 1H), 1.72 (br s, 2H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.13-1.19 (m, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i>=2.75 Hz, 2H) さらなるシグナルは水の抑制に起因して見失われた。</p>	E
66		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 533.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 227.</p>	A2

10

20

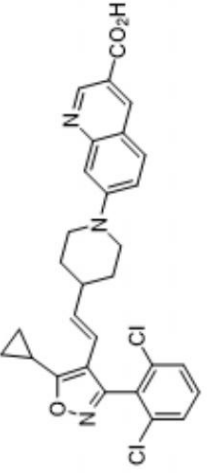
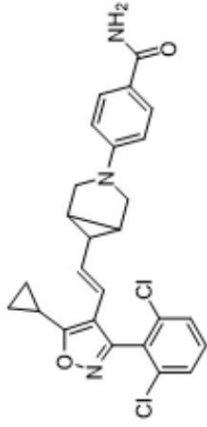
30

40

50



【表 3 7】

69		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 534.4 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 31; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.67 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.60 (br d, <i>J</i> = 7.32 Hz, 1H), 7.49 (br d, <i>J</i> = 9.16 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1H), 5.36 (dd, <i>J</i> = 6.71, 16.17 Hz, 1H), 3.93 (br d, <i>J</i> = 12.82 Hz, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 1H), 1.69 (br d, <i>J</i> = 11.60 Hz, 2H), 1.20-1.33 (m, 3H), 1.14-1.19 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> = 2.75 Hz, 2H).</p>	A2
70		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 480.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 377; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.12 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.18 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.7 Hz, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 3.20 - 3.18 (2個のプロトンシグナルが水の抑制に起因して見失われた), 2.32 (td, <i>J</i> = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.36 (dt, <i>J</i> = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 1.23 - 1.01 (m, 4H).</p>	F

10

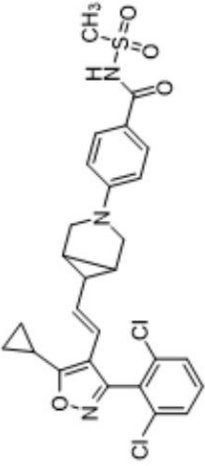
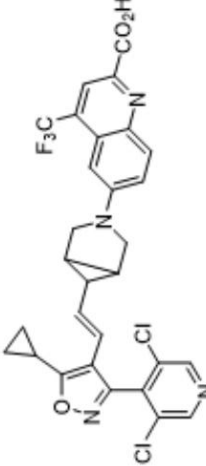
20

30

40

50

【表 3 8】

71		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 558.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 83; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.13 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.20-3.18 (2個のプロトンシグナルが水の抑制に起因して見失われた), 2.44-2.25 (m, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.37-1.24 (m, 1H), 1.24-0.99 (m, 4H).</p>	G
72		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 600.9 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 98; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8.71 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 9.35 Hz, 1H), 7.36-7.52 (m, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 16.23 Hz, 1H), 5.27 (dd, <i>J</i> = 8.80, 15.96 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.45-3.54 (m, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 1H), 1.17-1.21 (m, 2H), 1.14-1.17 (m, 2H).</p>	A2

10

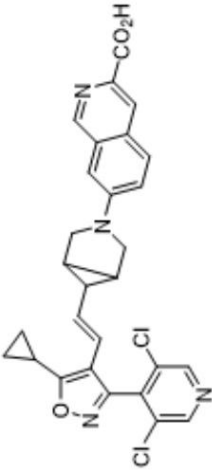
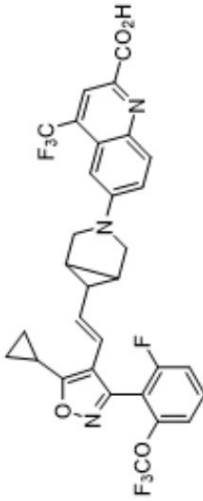
20

30

40

50

【表 3 9】

73		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 533.0 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50}</math> = 673; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 9.21 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (br d, <math>J=7.43</math> Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.16 (d, <math>J=16.23</math> Hz, 1H), 5.24-5.35 (m, 1H), 3.80 (d, <math>J=10.18</math> Hz, 2H), 3.57 (br d, <math>J=9.35</math> Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 1.18-1.22 (m, 2H), 1.13-1.18 (m, 2H).</p>	A2
74		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 534.4 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50}</math> = 308; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, <math>J=9.46</math> Hz, 1H), 7.76 (br d, <math>J=6.41</math> Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 6.68 (br s, 1H), 6.11 (d, <math>J=15.87</math> Hz, 1H), 5.31 (dd, <math>J=9.00</math>, 16.02 Hz, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.70 (br d, <math>J=10.07</math> Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.92 (br d, <math>J=6.10</math> Hz, 1H), 2.32 (br d, <math>J=4.88</math> Hz, 1H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.39-1.45 (m, 1H), 1.36 (br d, <math>J=6.41</math> Hz, 1H), 1.12-1.18 (m, 2H), 1.02-1.10 (m, 2H).</p>	A2

10

20

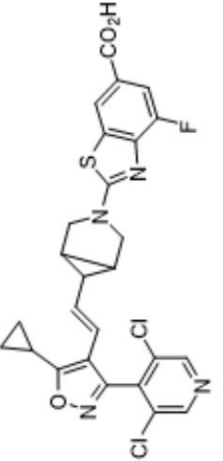
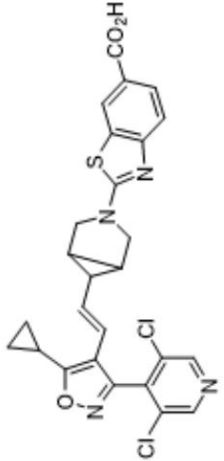
30

40

50



【表 4 1】

77		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 557.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 786; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.80 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (br d, <i>J</i>=11.61 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i>=15.99 Hz, 1H), 5.30 (dd, <i>J</i>=8.54, 16.11 Hz, 1H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.41-3.59 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.38-1.46 (m, 1H), 1.17 (br dd, <i>J</i>=2.57, 8.20 Hz, 2H), 1.03-1.12 (m, 2H).</p>	A2
78		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 538.8 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 515; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.76 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (br d, <i>J</i>=8.41 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i>=8.41 Hz, 1H), 6.09 (d, <i>J</i>=16.07 Hz, 1H), 5.25 (dd, <i>J</i>=8.58, 16.07 Hz, 1H), 3.58-3.70 (m, 4H), 2.28 (br t, <i>J</i>=4.88 Hz, 1H), 1.75 (br s, 2H), 1.36 (br d, <i>J</i>=8.50 Hz, 1H), 1.13 (br dd, <i>J</i>=2.61, 8.16 Hz, 2H), 1.00-1.06 (m, 2H).</p>	A1

10

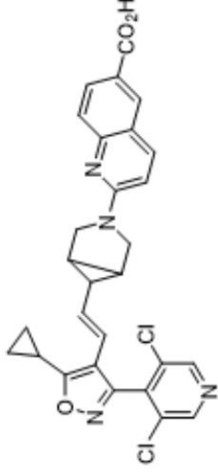
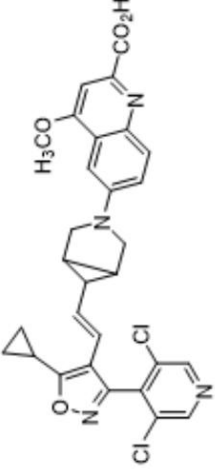
20

30

40

50

【表 4 2】

79		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 533.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 1160; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.85 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (br d, J=9.46 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (br d, J=8.54 Hz, 1H), 7.15 (br d, J=6.41 Hz, 1H), 6.09 (d, J=16.17 Hz, 1H), 5.33 (dd, J=8.85, 16.17 Hz, 1H), 3.98 (br d, J=11.60 Hz, 2H), 3.77 (br s, 1H), 1.60-3.61 (m, 4H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.13-1.22 (m, 2H), 1.05-1.13 (m, 2H).</p>	A2
80		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 563.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 38; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83 (s, 2H), 7.92 (br d, J=9.17 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (br d, J=9.17 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.13 (d, J=16.07 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=8.71, 16.03 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.67 (br d, J=9.76 Hz, 2H), 3.40 (br d, J=8.92 Hz, 1H), 2.35 (br s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.41-1.47 (m, 1H), 1.18 (br dd, J=2.52, 8.16 Hz, 2H), 1.06-1.13 (m, 2H).</p>	A2

10

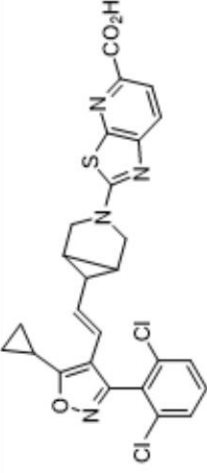
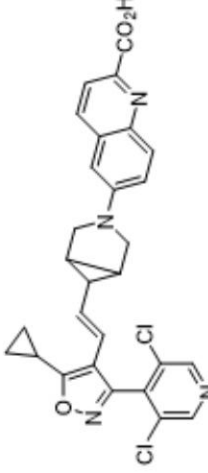
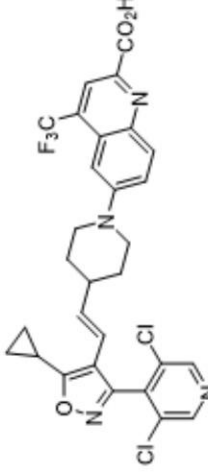
20

30

40

50

【表 4 3】

81		MS (ESI) $m/z$ : 539.0 $[M+H]^+$ ; EC <sub>50</sub> = 89.	A1
82		MS (ESI) $m/z$ : 532.9 $[M+H]^+$ ; EC <sub>50</sub> = 267; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, $\delta$ ) 7.19 (s, 2H), 6.94 (br d, $J=8.53$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=4.26, 8.94$ Hz, 2H), 5.99 (br d, $J=9.63$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.62 (d, $J=15.96$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=8.80, 15.96$ Hz, 1H), 2.24 (d, $J=10.18$ Hz, 2H), 1.98 (br d, $J=9.35$ Hz, 2H), 0.73 (s, 1H), 0.27 (br s, 2H), -0.11 (br d, $J=8.80$ Hz, 1H), -0.39- -0.32 (m, 4H).	A2
83		MS (ESI) $m/z$ : 603.0 $[M+H]^+$ ; EC <sub>50</sub> = 42; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, $\delta$ ) 7.16 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.57 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J=2.64, 9.68$ Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 4.65 (dd, $J=1.10, 16.29$ Hz, 1H), 3.91-4.02 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H), 0.66-0.86 (m, 2H), 0.24 (br s, 2H), -0.21- -0.06 (m, 2H), -0.41- -0.32 (m, 4H).	A2

10

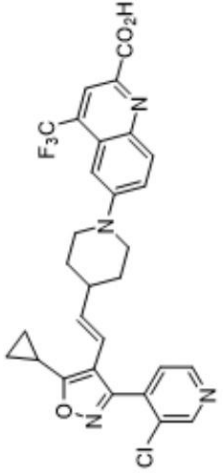
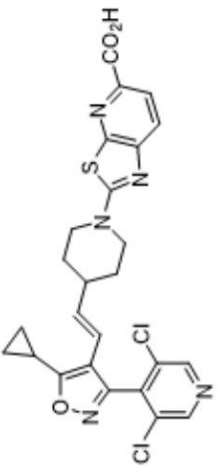
20

30

40

50

【表 4 4】

84		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 569.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 215; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 7.19 (s, 1H), 7.06 (d, <math>J=4.84</math> Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (d, <math>J=9.68</math> Hz, 1H), 6.21 (dd, <math>J=2.64, 9.68</math> Hz, 1H), 5.97 (d, <math>J=4.84</math> Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 4.64 (dd, <math>J=1.10, 16.29</math> Hz, 1H), 4.05 (dd, <math>J=7.04, 16.29</math> Hz, 1H), 2.43 (br d, <math>J=13.20</math> Hz, 2H), 1.49 (br d, <math>J=1.32</math> Hz, 2H), 0.75-0.86 (m, 1H), 0.68 (s, 1H), 0.21-0.34 (m, 2H), -0.13 (br s, 2H), -0.46- -0.34 (m, 4H).</p>	A2
85		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 542.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 156; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.73 (s, 2H), 8.11 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 1H), 7.76 (d, <math>J=8.5</math> Hz, 1H), 6.23 (d, <math>J=16.2</math> Hz, 1H), 5.51 (dd, <math>J=16.2, 7.2</math> Hz, 1H), 4.19 (br d, <math>J=11.3</math> Hz, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.44 (br dd, <math>J=6.9, 3.6</math> Hz, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.82 (br d, <math>J=12.4</math> Hz, 2H), 1.50-1.32 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 4H).</p>	A1

10

20

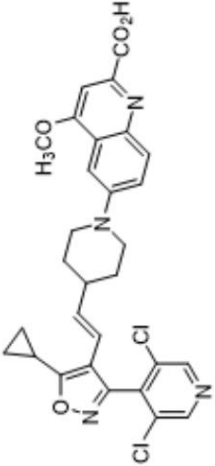
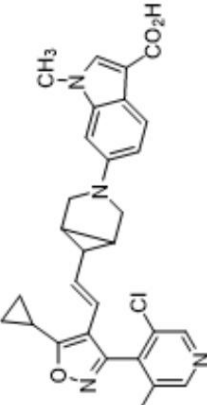
30

40

50



【表 4 6】

88		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 565.0 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 5</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.71 (s, 2H), 8.15 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1H), 7.89 (dd, <math>J=2.48, 9.63</math> Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (d, <math>J=2.48</math> Hz, 1H), 6.20 (dd, <math>J=1.10, 16.23</math> Hz, 1H), 5.43-5.54 (m, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.98 (br d, <math>J=13.20</math> Hz, 2H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.80 (br d, <math>J=11.00</math> Hz, 2H), 1.40 (br dd, <math>J=2.34, 11.42</math> Hz, 2H), 1.19-1.22 (m, 2H), 1.17 (td, <math>J=2.79, 5.16</math> Hz, 2H).</p>	A2
89		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 534.9 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 31</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.72 (s, 2H), 7.83 (d, <math>J=8.80</math> Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 6.66 (br s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 6.13 (d, <math>J=15.96</math> Hz, 1H), 5.19-5.31 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (br d, <math>J=8.25</math> Hz, 2H), 3.27 (ddd, <math>J=1.10, 2.20, 7.15</math> Hz, 2H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.69 (br s, 2H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.18-1.22 (m, 2H), 1.16 (br s, 2H).</p>	A2

10

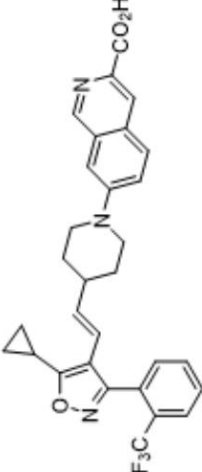
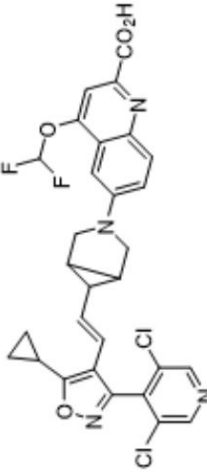
20

30

40

50

【表 4 7】

90		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 534.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 74; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i>=9.4 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i>=7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.11 (d, <i>J</i>=16.2 Hz, 1H), 5.40 (dd, <i>J</i>=16.4, 7.0 Hz, 1H), 3.91 (br d, <i>J</i>=12.7 Hz, 2H), 2.90 (br t, <i>J</i>=11.4 Hz, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.67 (br d, <i>J</i>=11.6 Hz, 2H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).</p>	A2
91		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 599.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 4; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, δ 8.73 (s, 2H), 8.10 (d, <i>J</i>=9.46 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i>=2.42 Hz, 1H), 6.12-6.23 (m, 1H), 5.29 (dd, <i>J</i>=8.80, 16.07 Hz, 1H), 3.77 (d, <i>J</i>=10.12 Hz, 2H), 3.54 (br s, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.82 (br s, 2H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.12-1.25 (m, 5H).</p>	A2

10

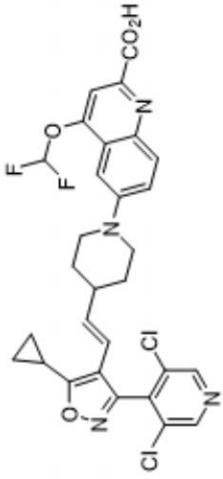
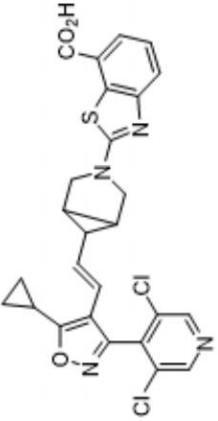
20

30

40

50

【表 4 8】

92		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 601.0 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 3</math>; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.71 (s, 2H), 8.10 (br d, <math>J=2.64</math> Hz, 1H), 7.74-7.87 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, <math>J=2.42</math> Hz, 1H), 6.20 (dd, <math>J=1.10, 16.07</math> Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 3.96 (br d, <math>J=12.98</math> Hz, 2H), 3.01 (br t, <math>J=11.33</math> Hz, 2H), 2.23-2.38 (m, 2H), 1.81 (br d, <math>J=11.00</math> Hz, 2H), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.29 (s, 1H), 1.14-1.23 (m, 4H).</p>	A2
93		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 539.0 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 280</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.86 (br s, 2H), 7.68 (br s, 2H), 7.41 (br s, 1H), 6.17 (br d, <math>J=15.1</math> Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.81-3.61 (m, 4H), 2.38 (br s, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.45 (br s, 1H), 1.25-1.06 (m, 4H).</p>	A1

10

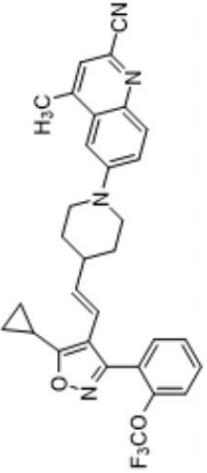
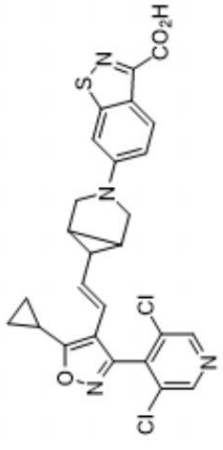
20

30

40

50

【表 4 9】

94		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 536.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 409; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.75 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.03-6.15 (m, 1H), 5.69 (dd, <math>J</math>=7.04, 16.07 Hz, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 3.63 (br d, <math>J</math>=12.32 Hz, 2H), 2.80 (br d, <math>J</math>=1.98 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.20 (tdd, <math>J</math>=3.71, 7.37, 10.95 Hz, 1H), 2.11 (tt, <math>J</math>=5.12, 8.42 Hz, 1H), 1.60 (br d, <math>J</math>=2.42 Hz, 2H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.21-1.24 (m, 2H), 1.10-1.18 (m, 2H).</p>	A2
95		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 539.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 108; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.87 (s, 2H), 8.33 (br d, <math>J</math>=9.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.91 (dd, <math>J</math>=9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.16 (d, <math>J</math>=16.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, <math>J</math>=16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.64 (d, <math>J</math>=9.9 Hz, 2H), 3.37 (br d, <math>J</math>=9.1 Hz, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.81 (br s, 2H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.08 (m, 2H).</p>	A2

10

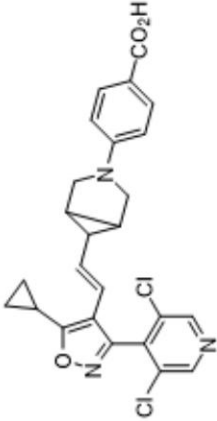
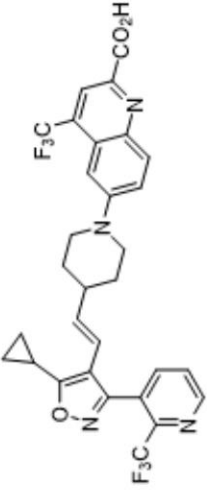
20

30

40

50

【表 5 0】

96		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 482.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 66; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.72 (s, 2H), 7.82 (d, <math>J</math>=8.80 Hz, 2H), 6.55 (d, <math>J</math>=9.02 Hz, 2H), 6.14 (d, <math>J</math>=16.07 Hz, 1H), 5.19-5.31 (m, 1H), 3.63 (d, <math>J</math>=9.90 Hz, 2H), 3.37 (br d, <math>J</math>=1.10 Hz, 2H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.37 (br d, <math>J</math>=8.80 Hz, 1H), 1.12-1.23 (m, 4H).</p>	A1
97		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 603.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 21; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.85 (dd, <math>J</math> = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.84-7.74 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.06 (dd, <math>J</math> = 16.3, 1.3 Hz, 1H), 5.36 (dd, <math>J</math> = 16.3, 6.9 Hz, 1H), 3.87 (d, <math>J</math> = 13.1 Hz, 2H), 2.93 (t, <math>J</math> = 12.3 Hz, 2H), 2.34-2.07 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 2H), 1.14-0.89 (m, 4H).</p>	A2

10

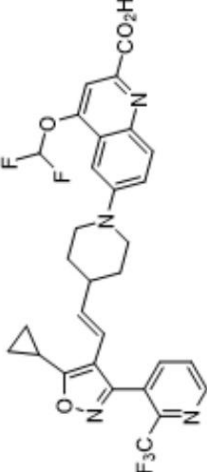
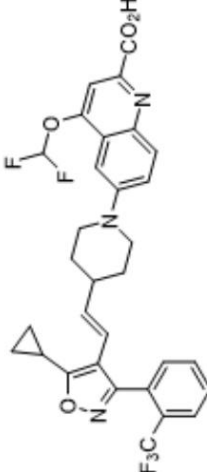
20

30

40

50

【表 5 1】

98		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 601.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 3; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.85 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 72.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.07 (dd, <i>J</i> = 16.3, 1.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, <i>J</i> = 16.3, 7.0 Hz, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.33-2.13 (m, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.32-1.14 (m, 2H), 1.14-0.82 (m, 4H).</p>	A2
99		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 600.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 3; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.05-7.66 (m, 7H), 7.63-7.48 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.11 (br d, <i>J</i> = 15.1 Hz, 1H), 5.41 (br d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.86 (br s, 2H), 2.91 (br s, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.69 (br d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.27 (br d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 1.19-1.05 (m, 4H).</p>	A2

10

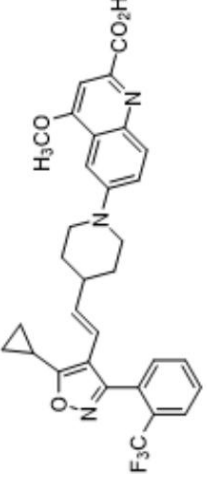
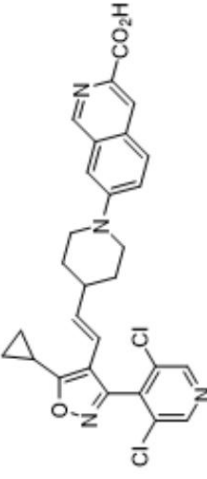
20

30

40

50

【表 5 2】

100		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 564.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 4; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.98-7.91 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.69 (dd, <math>J=9.5, 2.6</math> Hz, 1H), 7.53 (d, <math>J=7.4</math> Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (d, <math>J=2.8</math> Hz, 1H), 6.11 (d, <math>J=15.7</math> Hz, 1H), 5.40 (dd, <math>J=16.4, 7.0</math> Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.83 (br d, <math>J=12.9</math> Hz, 2H), 2.85 (br t, <math>J=11.4</math> Hz, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.68 (br d, <math>J=11.3</math> Hz, 2H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H).</p>	A2
101		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 535.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 47; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <i>メタノール-d</i><sub>4</sub>) δ 9.19 (br s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.63 (br s, 1H), 8.08 (br d, <math>J=9.1</math> Hz, 1H), 7.89 (br d, <math>J=8.3</math> Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 6.23 (d, <math>J=16.2</math> Hz, 1H), 5.51 (dd, <math>J=16.2, 6.9</math> Hz, 1H), 4.04 (br d, <math>J=12.7</math> Hz, 2H), 3.06 (br t, <math>J=12.0</math> Hz, 2H), 2.39 (br d, <math>J=7.2</math> Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.82 (br d, <math>J=12.1</math> Hz, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 4H).</p>	A2

10

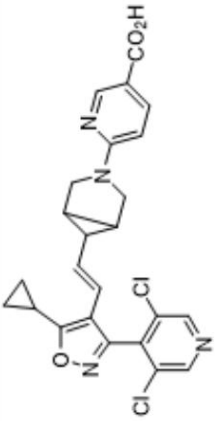
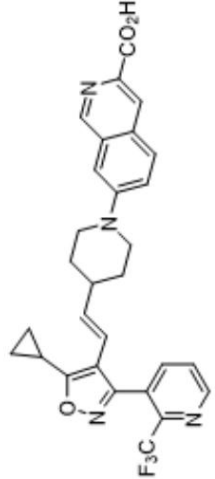
20

30

40

50

【表 5 3】

102		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 483.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 1270; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.82 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.87 (br d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1H), 6.45 (br d, <i>J</i>=8.92 Hz, 1H), 6.11 (br d, <i>J</i>=16.07 Hz, 1H), 5.24 (br dd, <i>J</i>=8.50, 15.99 Hz, 1H), 1.25-3.90 (8H), 1.12-1.21 (m, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i>=1.85 Hz, 2H).</p>	A1
103		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 535.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 189; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math> 9.12 (s, 1H), 8.84-8.67 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 16.3, 1.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, <i>J</i> = 16.3, 7.0 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.14 (td, <i>J</i> = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.38-1.17 (m, 2H), 1.13-1.00 (m, 4H).</p>	A2

10

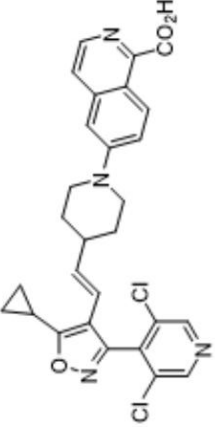
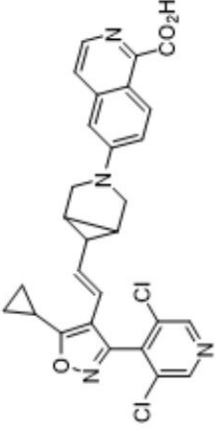
20

30

40

50

【表 5 4】

104		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 535.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 219; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 9.21 (d, <math>J=9.9</math> Hz, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.99 (d, <math>J=6.6</math> Hz, 1H), 7.85 (d, <math>J=6.6</math> Hz, 1H), 7.70 (dd, <math>J=9.9, 2.2</math> Hz, 1H), 7.25 (d, <math>J=2.2</math> Hz, 1H), 6.22 (dd, <math>J=16.2, 0.8</math> Hz, 1H), 5.50 (dd, <math>J=16.2, 7.2</math> Hz, 1H), 4.26 (br d, <math>J=13.5</math> Hz, 2H), 3.21 (br t, <math>J=11.7</math> Hz, 2H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.84 (br d, <math>J=11.6</math> Hz, 2H), 1.47-1.31 (m, 2H), 1.27-1.12 (m, 4H).</p>	A2
105		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 533.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 310; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 9.25 (br d, <math>J=9.4</math> Hz, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.99 (br d, <math>J=6.6</math> Hz, 1H), 7.85 (br d, <math>J=6.3</math> Hz, 1H), 7.38 (br d, <math>J=9.4</math> Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.19 (br d, <math>J=16.2</math> Hz, 1H), 5.31 (br dd, <math>J=16.0, 8.5</math> Hz, 1H), 3.86 (br d, <math>J=10.2</math> Hz, 2H), 3.68 (br d, <math>J=9.6</math> Hz, 2H), 2.30 (br d, <math>J=5.0</math> Hz, 1H), 1.87 (br s, 2H), 1.41 (br d, <math>J=8.0</math> Hz, 1H), 1.28-1.13 (m, 4H).</p>	A2

10

20

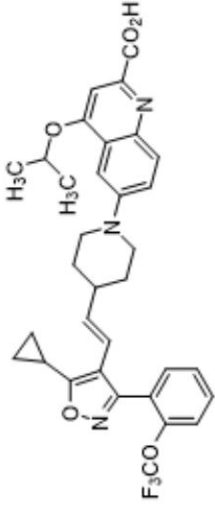
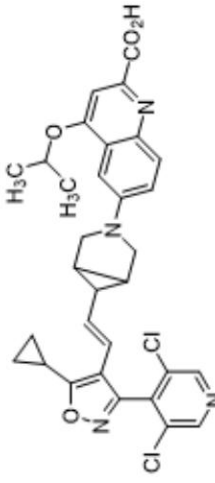
30

40

50



【表 5 6】

108		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 608.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 22; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.03 (br d, <i>J</i>=9.34 Hz, 1H), 7.60-7.73 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.25 (br s, 1H), 6.07 (br d, <i>J</i>=16.24 Hz, 1H), 5.60 (br dd, <i>J</i>=6.69, 16.28 Hz, 1H), 5.00-5.11 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 2.90 (br t, <i>J</i>=11.53 Hz, 2H), 2.19-2.32 (m, 2H), 1.72 (br d, <i>J</i>=11.86 Hz, 2H), 1.43 (br d, <i>J</i>=5.89 Hz, 6H), 1.28-1.38 (m, 3H), 1.13 (br d, <i>J</i>=5.81 Hz, 2H), 1.01 (br d, <i>J</i>=2.61 Hz, 2H).</p>	A2
109		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 591.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 25; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.77 (s, 2H), 7.93-8.07 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.06 (br d, <i>J</i>=16.17 Hz, 1H), 5.20 (br dd, <i>J</i>=8.85, 15.87 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.32 (br s, 2H), 2.78-2.91 (m, 1H), 2.28 (br d, <i>J</i>=4.58 Hz, 1H), 1.72 (br s, 2H), 1.36 (br d, <i>J</i>=3.97 Hz, 6H), 1.19 (br d, <i>J</i>=6.41 Hz, 2H), 1.02 (br d, <i>J</i>=2.44 Hz, 2H) さらなるシグナルは水の抑制に起因して見失われた。</p>	A2

10

20

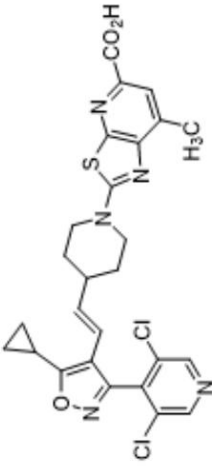
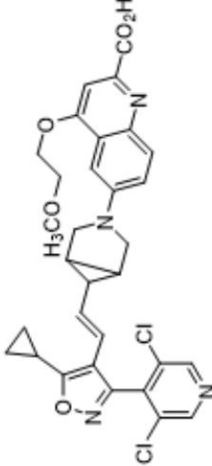
30

40

50



【表 5 8】

112		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 556.1 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 155</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, <math>\delta</math> タノール-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8.74 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 6.36-6.11 (m, 1H), 5.52 (dd, <math>J=16.2, 7.2</math> Hz, 1H), 4.22 (br d, <math>J=12.4</math> Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.81 (br d, <math>J=12.1</math> Hz, 2H), 1.46-1.33 (m, 2H), 1.28-1.14 (m, 4H).</p>	A1
113		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 607.1 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 154</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.85 (s, 2H), 8.00 (d, <math>J = 9.0</math> Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.15 (d, <math>J = 16.0</math> Hz, 1H), 5.29 (dd, <math>J = 16.1, 8.9</math> Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.75-3.5 (2個のプロトンシグナルが水の抑制に起因して見失われた), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.43-2.28 (m, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.31-0.90 (m, 4H).</p>	A2

10

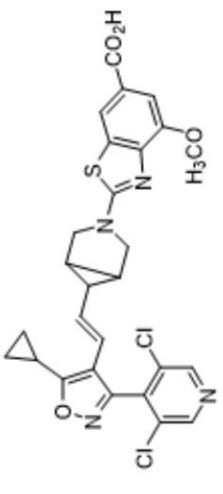
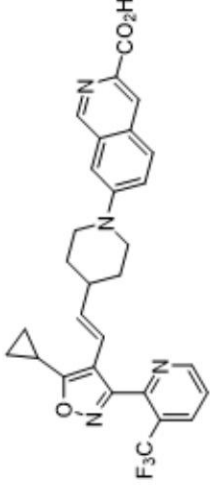
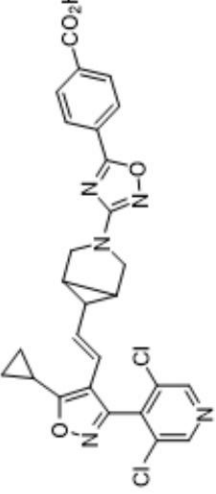
20

30

40

50

【表 5 9】

114		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 569.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 131; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math> 8.75 (br s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.19 (br d, <math>J=16.0</math> Hz, 1H), 5.29 (br dd, <math>J=16.0, 8.5</math> Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.82 (br d, <math>J=9.6</math> Hz, 2H), 3.72 (br d, <math>J=9.9</math> Hz, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.27-1.12 (m, 4H).</p>	A1
115		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 535.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 112; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math> 9.27 (s, 1H), 8.88-8.94 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31-8.37 (m, 1H), 8.16 (d, <math>J=9.24</math> Hz, 1H), 7.98 (br d, <math>J=8.14</math> Hz, 1H), 7.76 (dd, <math>J=4.84, 7.48</math> Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 6.20 (dd, <math>J=1.10, 16.29</math> Hz, 1H), 5.44 (dd, <math>J=7.15, 16.18</math> Hz, 1H), 4.10 (br d, <math>J=13.20</math> Hz, 2H), 3.09 (br s, 2H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.80 (br d, <math>J=11.44</math> Hz, 2H), 1.38 (br d, <math>J=9.46</math> Hz, 2H), 1.11-1.23 (m, 4H).</p>	A2
116		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 550.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 862; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.86 (s, 2H), 8.13 (s, 4H), 6.16 (d, <math>J=16.0</math> Hz, 1H), 5.29 (dd, <math>J=16.0, 8.8</math> Hz, 1H), 3.64 (d, <math>J=10.2</math> Hz, 2H), 3.48 (d, <math>J=9.7</math> Hz, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.28-0.95 (m, 4H).</p>	H

10

20

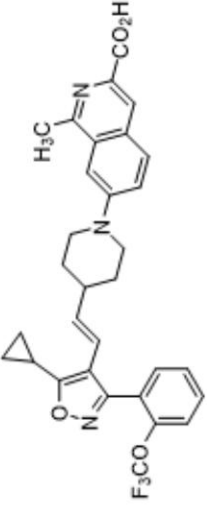
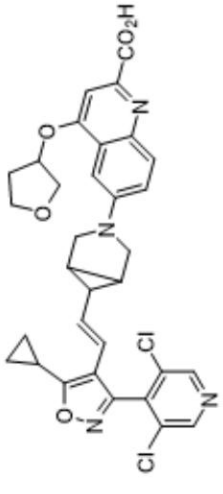
30

40

50



【表 6 1】

119		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 564.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 96; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.59 (s, 1H), 8.12 (d, <math>J</math>=9.24 Hz, 1H), 7.96 (br d, <math>J</math>=2.42 Hz, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.44-7.54 (m, 4H), 6.09-6.23 (m, 1H), 5.68 (dd, <math>J</math>=7.04, 16.07 Hz, 1H), 4.14 (br d, <math>J</math>=12.98 Hz, 2H), 3.07-3.17 (m, 5H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 2H), 1.45 (br dd, <math>J</math>=2.97, 12.21 Hz, 2H), 1.08-1.20 (m, 4H).</p>	A2
120		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 619.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 18; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.87 (s, 2H), 8.02 (d, <math>J</math>=9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (dd, <math>J</math>=9.4, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, <math>J</math>=2.6 Hz, 1H), 6.14 (d, <math>J</math>=16.1 Hz, 1H), 5.52-5.43 (m, 1H), 5.31 (dd, <math>J</math>=16.1, 8.9 Hz, 1H), 4.01 (d, <math>J</math>=2.9 Hz, 2H), 3.94 (q, <math>J</math>=7.7 Hz, 1H), 3.83 (td, <math>J</math>=8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.71 (d, <math>J</math>=10.1 Hz, 2H), 3.43 (d, <math>J</math>=9.5 Hz, 2H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.43 (dt, <math>J</math>=9.0, 3.2 Hz, 1H), 1.26-0.97 (m, 4H).</p>	A2

10

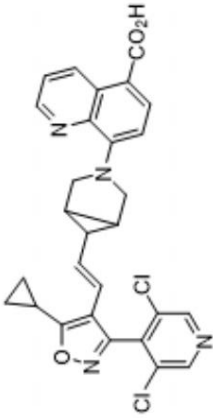
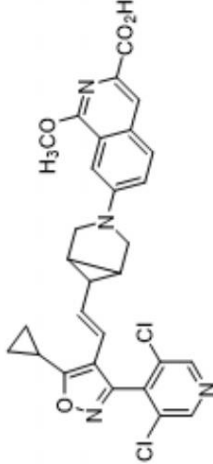
20

30

40

50

【表 6 2】

121		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 533.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 824; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 9.55 (dd, <math>J=8.8, 1.1</math> Hz, 1H), 8.77-8.72 (m, 3H), 8.24 (d, <math>J=8.5</math> Hz, 1H), 7.50 (dd, <math>J=8.8, 3.9</math> Hz, 1H), 6.80 (d, <math>J=8.5</math> Hz, 1H), 6.17 (d, <math>J=16.0</math> Hz, 1H), 5.29 (dd, <math>J=16.0, 8.8</math> Hz, 1H), 4.52 (d, <math>J=11.0</math> Hz, 2H), 3.70 (br d, <math>J=10.7</math> Hz, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H), 1.73 (br s, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 4H).</p>	A2
122		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 563.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 126; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 9.05 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, <math>J=9.0</math> Hz, 1H), 7.22 (dd, <math>J=8.9, 2.3</math> Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.15 (d, <math>J=16.1</math> Hz, 1H), 5.27 (dd, <math>J=16.1, 8.8</math> Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.72 (d, <math>J=9.7</math> Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.27 (tt, <math>J=8.1, 5.4</math> Hz, 1H), 1.77 (br s, 2H), 1.43 (dt, <math>J=8.8, 3.2</math> Hz, 1H), 1.26-1.10 (m, 4H).</p>	A2

10

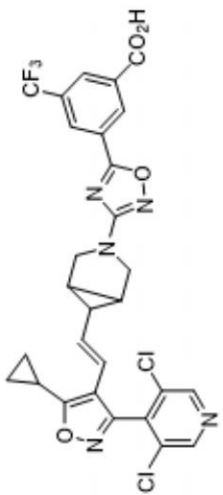
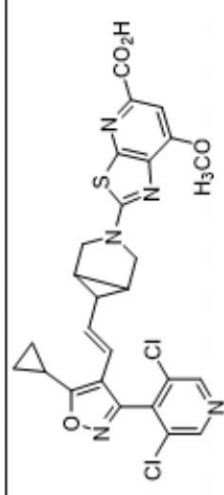
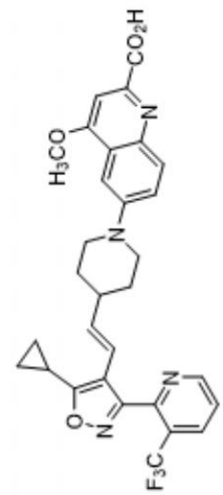
20

30

40

50

【表 6 3】

	H	A1	A2
123	 <p>MS (ESI): <math>m/z</math> 618.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 206; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.86 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.30 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.41 (dt, <i>J</i> = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 1.24-1.05 (m, 4H).</p>	 <p>MS (ESI): <math>m/z</math> 570.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 284; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <i>δ</i> 8.73 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 5.29 (dd, <i>J</i> = 16.0, 8.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.73 (br d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H), 1.81 (br s, 2H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 4H).</p>	 <p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 565.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 14; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <i>δ</i> 8.92 (br d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 7.98 Hz, 1H), 8.09-8.24 (m, 1H), 7.79-7.92 (m, 1H), 7.75 (br d, <i>J</i> = 2.75 Hz, 2H), 7.41 (br s, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.23 Hz, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 4.31 (br s, 3H), 3.95 (br d, <i>J</i> = 1.93 Hz, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.21-2.33 (m, 2H), 1.77 (br d, <i>J</i> = 12.10 Hz, 2H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 4H).</p>
124			
125			

10

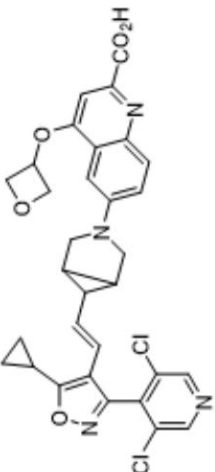
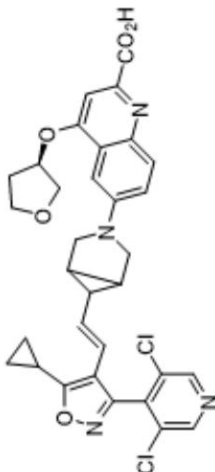
20

30

40

50

【表 6 4】

126		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 605.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 18; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.80 (s, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.58 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.24 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 4.98 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.64 (dd, <i>J</i> = 7.5, 4.5 Hz, 2H), 3.67 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.31 (tt, <i>J</i> = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.37 (dt, <i>J</i> = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 1.19-0.96 (m, 4H).</p>	A2
127		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 619.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 30; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.79 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 5.23 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.87 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.75 (td, <i>J</i> = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.36 (dt, <i>J</i> = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 1.18-0.96 (m, 4H).</p>	A2

10

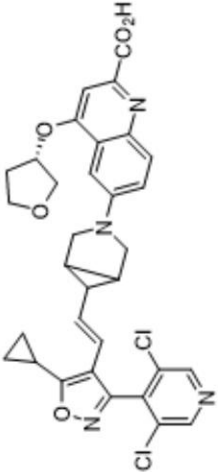
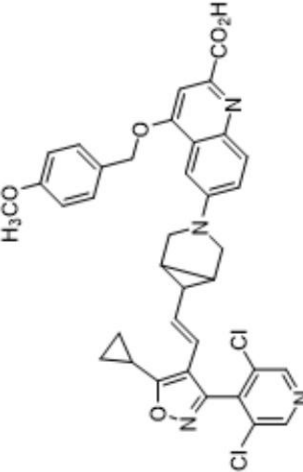
20

30

40

50

【表 6 5】

128		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 619.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 27; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.79 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 5.23 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.87 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.75 (td, <i>J</i> = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 3.35 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.36 (dt, <i>J</i> = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 1.21-0.91 (m, 4H).</p>	A2
129		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 669.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 240; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.83 (s, 2H), 7.93-8.02 (m, 1H), 7.46 (br d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 2H), 7.28-7.36 (m, 1H), 6.98 (br d, <i>J</i> = 8.54 Hz, 2H), 6.07-6.18 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.20-5.31 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (br d, <i>J</i> = 10.07 Hz, 1H), 3.37 (br d, <i>J</i> = 8.54 Hz, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 1.78 (br s, 2H), 1.37-1.43 (m, 1H), 1.15-1.20 (m, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i> = 2.44 Hz, 2H) さながらシグナルは水の抑制に起因して見失われた。</p>	A2

10

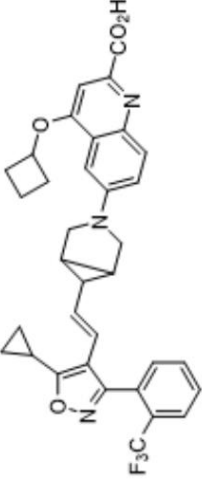
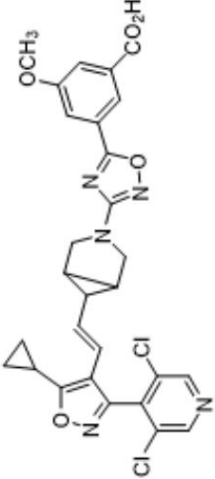
20

30

40

50

【表 6 6】

130		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 602.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 50; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 3-propanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8.13 (d, <i>J</i>=9.46 Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.68-7.80 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i>=6.82 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i>=2.64 Hz, 1H), 6.04-6.16 (m, 1H), 5.28 (t, <i>J</i>=7.26 Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i>=9.90 Hz, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.76 (br s, 2H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.11-1.20 (m, 4H).</p>	A2
131		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 580.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 73; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 3-propanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8.62 (s, 2H), 8.14 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.76-7.51 (m, 2H), 6.05 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 16.0, 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.16-0.99 (m, 4H).</p>	H

10

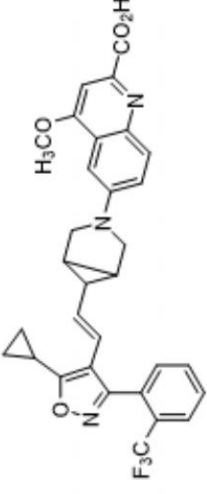
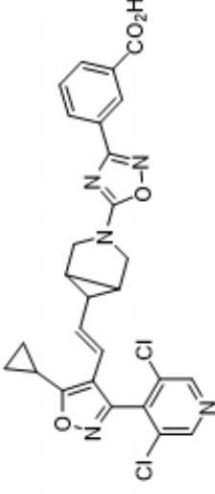
20

30

40

50

【表 6 7】

132		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 562.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 16; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.02 (d, <i>J</i>=9.24 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i>=7.48 Hz, 1H), 7.73-7.85 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i>=2.53, 9.35 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i>=2.42 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i>=16.07 Hz, 1H), 5.17 (dd, <i>J</i>=8.91, 16.18 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.66 (d, <i>J</i>=9.90 Hz, 2H), 3.39 (br d, <i>J</i>=9.24 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.72 (br s, 2H), 1.32-1.39 (m, 1H), 1.10-1.18 (m, 2H), 1.06 (dd, <i>J</i>=2.20, 5.06 Hz, 2H).</p>	A2
133		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 550.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 1292; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.86 (s, 2H), 8.44 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (ddt, <i>J</i> = 10.9, 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 5.32 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.8 Hz, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 3.70 (dt, <i>J</i> = 10.5, 1.8 Hz, 2H), 2.38 (tt, <i>J</i> = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.46 (dt, <i>J</i> = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 1.26-1.01 (m, 4H).</p>	I

10

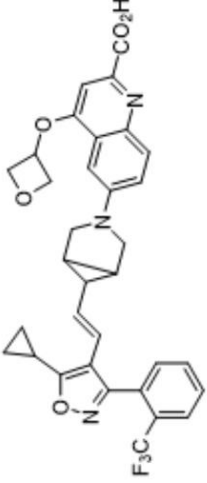
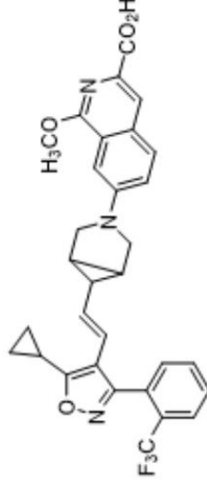
20

30

40

50

【表 6 8】

134		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 604.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 15; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.14 (br d, <math>J=8.53</math> Hz, 1H), 7.88 (d, <math>J=7.70</math> Hz, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.55 (br d, <math>J=9.08</math> Hz, 1H), 7.45 (br d, <math>J=7.15</math> Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.06-6.14 (m, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.15-5.26 (m, 3H), 4.90 (br dd, <math>J=4.54, 7.29</math> Hz, 2H), 3.76 (br d, <math>J=10.18</math> Hz, 2H), 3.52 (br d, <math>J=9.08</math> Hz, 2H), 2.22 (br s, 1H), 1.75 (br s, 2H), 1.34-1.39 (m, 1H), 1.10-1.19 (m, 4H).</p>	A2
135		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 562.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 416; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.04 (s, 1H), 7.93 (br d, <math>J=7.70</math> Hz, 1H), 7.87 (d, <math>J=9.08</math> Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.78 (br d, <math>J=7.70</math> Hz, 1H), 7.52 (br d, <math>J=7.43</math> Hz, 1H), 7.22 (br d, <math>J=7.70</math> Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.03-6.11 (m, 1H), 5.17 (dd, <math>J=8.94, 16.09</math> Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.65 (br d, <math>J=9.90</math> Hz, 2H), 3.37 (br d, <math>J=8.80</math> Hz, 2H), 2.31 (br d, <math>J=4.95</math> Hz, 1H), 1.71 (br s, 2H), 1.30-1.39 (m, 1H), 1.11-1.18 (m, 2H), 1.06 (br d, <math>J=2.48</math> Hz, 2H).</p>	A2

10

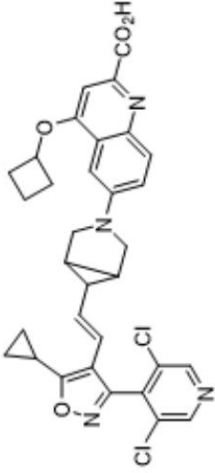
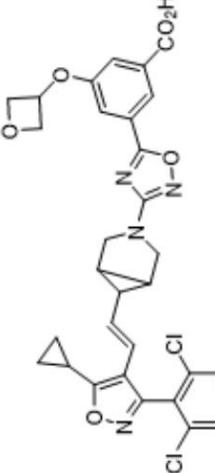
20

30

40

50

【表 6 9】

136		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 603.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 20; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.72 (s, 2H), 8.28-7.99 (m, 1H), 7.62-7.34 (m, 2H), 7.02 (br s, 1H), 6.15 (d, <math>J=16.1</math> Hz, 1H), 5.28 (dd, <math>J=16.1, 8.8</math> Hz, 1H), 3.75 (d, <math>J=10.1</math> Hz, 2H), 3.48 (td, <math>J=3.4, 2.0</math> Hz, 2H), 3.13 (dt, <math>J=3.2, 1.6</math> Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.81 (br s, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.29 (br s, 2H), 1.22-1.16 (m, 4H).</p>	A2
137		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 622.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 932; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8.66 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.04 (d, <math>J = 15.9</math> Hz, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 5.24 (dd, <math>J = 16.0, 8.7</math> Hz, 1H), 5.11-5.00 (m, 2H), 4.87-4.76 (m, 2H), 3.81 (d, <math>J = 10.3</math> Hz, 2H), 3.55 (d, <math>J = 10.0</math> Hz, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.22-0.72 (m, 4H).</p>	H

10

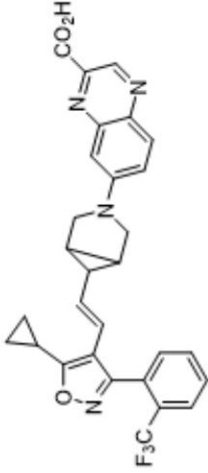
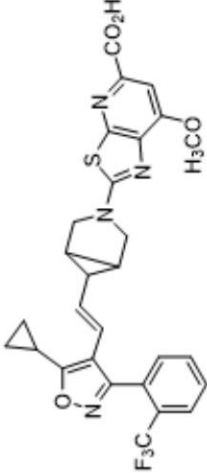
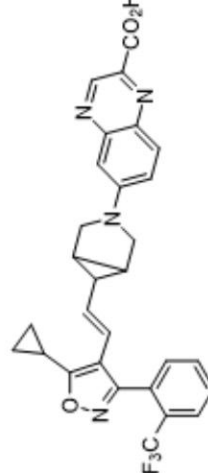
20

30

40

50

【表 7 0】

138		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 533.2 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50}</math> = 2470; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 9.07 (s, 1H), 7.84-7.94 (m, 2H), 7.67-7.81 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 2H), 6.98 (br s, 1H), 6.02-6.17 (m, 1H), 5.20 (dd, <math>J=8.80, 16.07</math> Hz, 1H), 3.75 (d, <math>J=10.12</math> Hz, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.73 (br s, 2H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.08-1.22 (m, 4H).</p>	A2
139		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 569.2 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50}</math> = 163; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 7.89 (d, <math>J=7.4</math> Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.46 (d, <math>J=7.4</math> Hz, 1H), 6.14 (d, <math>J=16.2</math> Hz, 1H), 5.20 (dd, <math>J=16.0, 8.5</math> Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 3.71 (br d, <math>J=10.2</math> Hz, 2H), 2.24 (br s, 1H), 1.73 (br s, 2H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 4H).</p>	A1
140		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 533.2 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50}</math> = 142; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 9.19 (s, 1H), 7.96 (br d, <math>J=9.02</math> Hz, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H), 7.66-7.79 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 2H), 6.85 (d, <math>J=2.64</math> Hz, 1H), 6.04-6.14 (m, 1H), 5.21 (d, <math>J=8.80</math> Hz, 1H), 3.76 (d, <math>J=10.56</math> Hz, 2H), 3.55 (dd, <math>J=1.76, 8.36</math> Hz, 2H), 2.17-2.26 (m, 1H), 1.74 (br s, 2H), 1.32-1.39 (m, 1H), 1.10-1.19 (m, 4H).</p>	A2

10

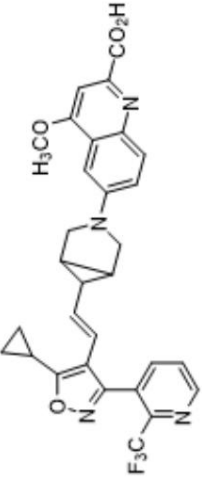
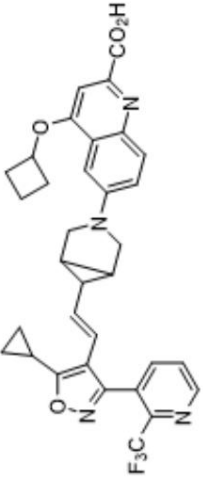
20

30

40

50

【表 7 1】

141		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 563.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 98; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.93 (dd, <math>J</math> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, <math>J</math> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, <math>J</math> = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, <math>J</math> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (dd, <math>J</math> = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, <math>J</math> = 2.7 Hz, 1H), 6.12 (d, <math>J</math> = 16.1 Hz, 1H), 5.25 (dd, <math>J</math> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.68 (d, <math>J</math> = 10.0 Hz, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.40-2.21 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.41 (dt, <math>J</math> = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 1.31-0.95 (m, 4H).</p>	A2
142		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 603.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 54; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.93 (dd, <math>J</math> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, <math>J</math> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, <math>J</math> = 9.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, <math>J</math> = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, <math>J</math> = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.87 (d, <math>J</math> = 2.6 Hz, 1H), 6.11 (d, <math>J</math> = 16.1 Hz, 1H), 5.26 (dd, <math>J</math> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 5.15 (p, <math>J</math> = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (d, <math>J</math> = 10.1 Hz, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.38-2.39 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.97-1.6 (m, 4H), 1.40 (dt, <math>J</math> = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 1.25-1.00 (m, 4H).</p>	A2

10

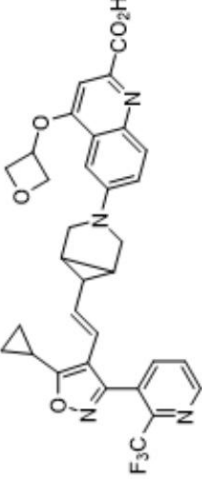
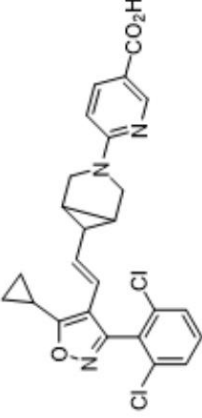
20

30

40

50

【表 7 2】

143		<p>MS (ESI): <math>m/z</math> 605.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 88; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.86 (dd, <math>J</math> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, <math>J</math> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <math>J</math> = 9.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, <math>J</math> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, <math>J</math> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (d, <math>J</math> = 2.7 Hz, 1H), 6.05 (d, <math>J</math> = 16.0 Hz, 1H), 5.59 (p, <math>J</math> = 5.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, <math>J</math> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 5.04-4.90 (m, 2H), 4.64 (dd, <math>J</math> = 7.6, 4.5 Hz, 2H), 3.65 (d, <math>J</math> = 10.1 Hz, 2H), 3.41-3.27 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.34 (dt, <math>J</math> = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 1.18-0.88 (m, 4H).</p>	A2
144		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 482.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 424; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.58 (d, <math>J</math> = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, <math>J</math> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.28-6.99 (m, 1H), 6.47 (d, <math>J</math> = 9.2 Hz, 1H), 6.14 (d, <math>J</math> = 15.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, <math>J</math> = 16.0, 9.0 Hz, 1H), 3.82-3.66 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H), 1.69 (br s, 2H), 1.37-1.29 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H) さらなるシグナルは水の抑制に起因して見失われた。</p>	A1

10

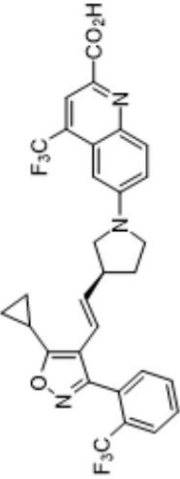
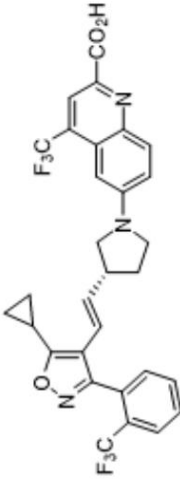
20

30

40

50

【表 7 3】

145		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 588.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 419; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.32 (br s, 1H), 7.29-7.92 (m, 6H), 6.48-6.64 (m, 1H), 6.13-6.24 (m, 1H), 5.35-5.52 (m, 1H), 2.99 (br s, 2H), 2.34 (br dd, <i>J</i>=4.27, 8.85 Hz, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.68 (br s, 1H), 1.13-1.18 (m, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i>=2.44 Hz, 2H) さらなるシグナルは水の抑制に起因して見失われた。</p>	A2
146		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 588.4 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 22; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.15 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.78 (br d, <i>J</i>=7.63 Hz, 1H), 7.70 (br d, <i>J</i>=7.63 Hz, 1H), 7.61 (br d, <i>J</i>=7.32 Hz, 1H), 7.47 (br d, <i>J</i>=7.32 Hz, 1H), 7.37 (br d, <i>J</i>=6.10 Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.17 (br d, <i>J</i>=16.17 Hz, 1H), 5.37-5.49 (m, 1H), 2.98 (br d, <i>J</i>=4.58 Hz, 2H), 2.32 (br d, <i>J</i>=4.27 Hz, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.12 (br d, <i>J</i>=7.93 Hz, 2H), 1.04 (br s, 2H) さらなるシグナルは水の抑制に起因して見失われた。</p>	A2

10

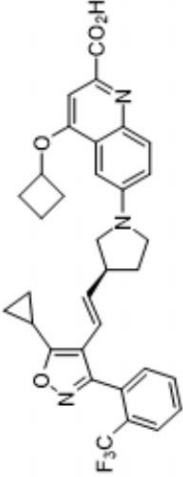
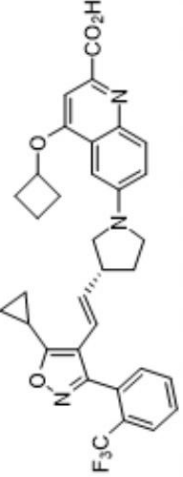
20

30

40

50

【表 7 4】

147		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 590.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 139; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math> 8.11 (br d, <math>J=9.24</math> Hz, 1H), 7.78 (d, <math>J=7.70</math> Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 6.88-6.97 (m, 1H), 6.23 (d, <math>J=16.07</math> Hz, 1H), 5.49-5.60 (m, 1H), 5.27 (br t, <math>J=7.15</math> Hz, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.43 (br t, <math>J=6.71</math> Hz, 2H), 3.08 (br d, <math>J=5.72</math> Hz, 2H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.42 (ddd, <math>J=2.64, 7.43, 9.96</math> Hz, 2H), 2.16-2.30 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.80 (br dd, <math>J=8.14, 12.32</math> Hz, 1H), 1.12-1.22 (m, 5H).</p>	A2
148		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 590.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math> 8.11 (d, <math>J=9.46</math> Hz, 1H), 7.79 (d, <math>J=7.92</math> Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 6.93 (d, <math>J=2.42</math> Hz, 1H), 6.23 (d, <math>J=16.07</math> Hz, 1H), 5.49-5.60 (m, 1H), 5.27 (br t, <math>J=7.15</math> Hz, 1H), 3.59 (br d, <math>J=1.76</math> Hz, 1H), 3.43 (br dd, <math>J=5.94, 7.70</math> Hz, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.42 (br s, 2H), 2.16-2.31 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.17 (dtd, <math>J=2.42, 5.45, 11.11</math> Hz, 5H).</p>	A2

10

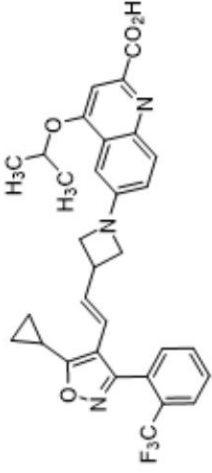
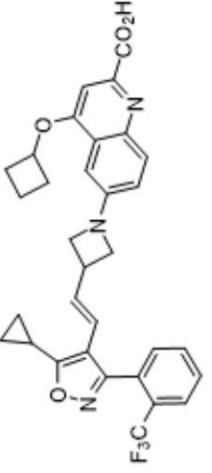
20

30

40

50

【表 7 5】

149		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 564.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 164; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.14 (br d, <math>J=9.1</math> Hz, 1H), 7.90 (d, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.49 (br d, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.30 (br d, <math>J=8.5</math> Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.25 (d, <math>J=16.0</math> Hz, 1H), 5.81 (dd, <math>J=16.1, 8.4</math> Hz, 1H), 5.26 (dt, <math>J=12.0, 5.8</math> Hz, 1H), 4.27 (br t, <math>J=7.8</math> Hz, 2H), 3.72 (br t, <math>J=6.6</math> Hz, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.59 (d, <math>J=6.1</math> Hz, 6H), 1.25-1.14 (m, 4H).</p>	A2
150		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 576.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 58; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.13 (br d, <math>J=8.8</math> Hz, 1H), 7.90 (d, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.78 (t, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.72 (t, <math>J=7.6</math> Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, <math>J=7.5</math> Hz, 1H), 7.29 (br d, <math>J=8.8</math> Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.26 (d, <math>J=16.0</math> Hz, 1H), 5.82 (dd, <math>J=16.0, 8.3</math> Hz, 1H), 5.26 (quin, <math>J=7.0</math> Hz, 1H), 4.28 (br t, <math>J=7.7</math> Hz, 2H), 3.72 (br t, <math>J=6.3</math> Hz, 2H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.03 (q, <math>J=10.3</math> Hz, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 4H).</p>	A2

10

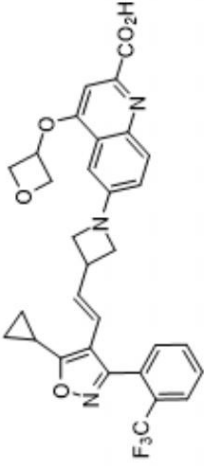
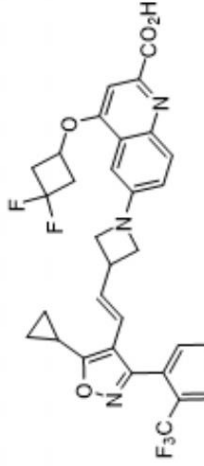
20

30

40

50

【表 7 6】

151		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 578.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 96; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11.82 (br s, 1H), 7.95 (br d, <math>J</math>=9.1 Hz, 1H), 7.79 (br d, <math>J</math>=7.2 Hz, 1H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.48 (br d, <math>J</math>=7.2 Hz, 1H), 7.21 (br d, <math>J</math>=8.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.05 (br t, <math>J</math>=5.8 Hz, 2H), 4.71 (br s, 2H), 4.42 (br s, 2H), 4.07 (br s, 4H), 2.14-2.06 (m, 1H), 0.78-0.57 (m, 4H).</p>	A2
152		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 612.4 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 228; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 3-<i>tert</i>-butyl-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8.13 (br d, <math>J</math>=9.1 Hz, 1H), 7.90 (d, <math>J</math>=8.0 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, <math>J</math>=7.4 Hz, 1H), 7.26 (br d, <math>J</math>=8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, <math>J</math>=1.4 Hz, 1H), 6.25 (d, <math>J</math>=16.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, <math>J</math>=16.1, 8.4 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.27 (t, <math>J</math>=7.8 Hz, 2H), 3.71 (br t, <math>J</math>=6.7 Hz, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 4H).</p>	A2

10

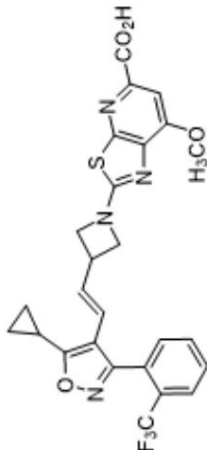
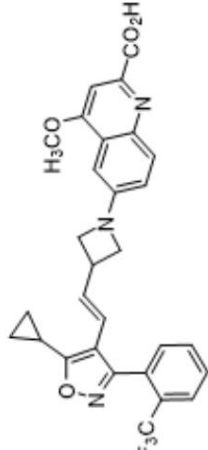
20

30

40

50

【表 7 7】

153		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 543.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 473; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math> 7.89 (d, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.49 (d, <math>J=7.4</math> Hz, 1H), 6.25 (d, <math>J=16.0</math> Hz, 1H), 5.81 (br dd, <math>J=15.8, 8.4</math> Hz, 1H), 4.40 (br t, <math>J=8.4</math> Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (br t, <math>J=6.9</math> Hz, 2H), 3.65-3.57 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 4H).</p>	A1
154		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 536.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 63; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math> 7.89 (d, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.49 (d, <math>J=7.4</math> Hz, 1H), 7.28 (dd, <math>J=9.1, 2.5</math> Hz, 1H), 6.92 (d, <math>J=2.5</math> Hz, 1H), 6.25 (d, <math>J=16.0</math> Hz, 1H), 5.81 (dd, <math>J=16.1, 8.4</math> Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.26 (t, <math>J=7.8</math> Hz, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 4H).</p>	A2

10

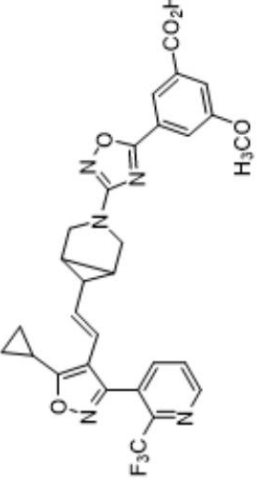
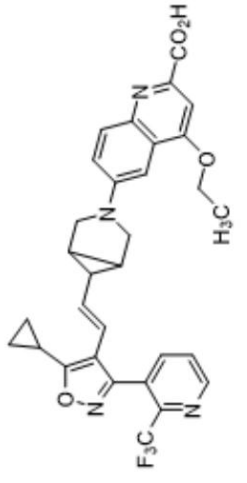
20

30

40

50

【表 7 8】

		H
155		<p>EC<sub>50</sub> = 784; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 13.48 (s, 1H), 8.92 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 6.12 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.24 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 3.46 (dt, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 2H), 2.33 (tt, <i>J</i> = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 1.38 (dt, <i>J</i> = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 1.30-0.83 (m, 4H).</p>
156		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 577.5 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 43; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.86 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.18 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 4.36 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 3.47-3.15 (m, 2H), 2.26 (ddt, <i>J</i> = 10.1, 8.2, 4.2 Hz, 1H), 1.71 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (dt, <i>J</i> = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 1.17-1.05 (m, 2H), 1.05 - 0.92 (m, 2H).</p>

10

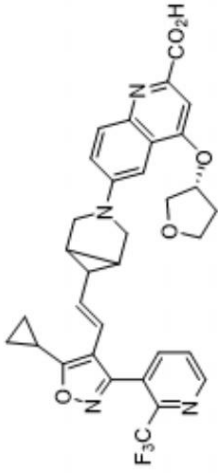
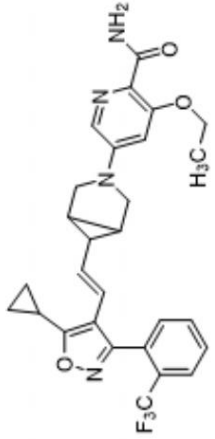
20

30

40

50

【表 7 9】

157		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 619.5 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 165; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.86 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 5.18 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 3.87 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.76 (td, <i>J</i> = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 3.45-3.28 (m, 2H), 2.58-2.17 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.32 (dt, <i>J</i> = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 1.19-1.05 (m, 2H), 1.05-0.94 (m, 2H).</p>	A2
158		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 525.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 555; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 異性溶媒) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 7.70 Hz, 1H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.15 Hz, 1H), 6.42-6.45 (m, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 16.23 Hz, 1H), 5.18 (dd, <i>J</i> = 8.80, 15.96 Hz, 1H), 4.17 (q, <i>J</i> = 7.15 Hz, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 10.18 Hz, 2H), 3.43 (br d, <i>J</i> = 9.90 Hz, 2H), 2.18-2.25 (m, 1H), 1.70 (br s, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.02 Hz, 3H), 1.27-1.41 (m, 1H), 1.10-1.19 (m, 4H).</p>	A2

10

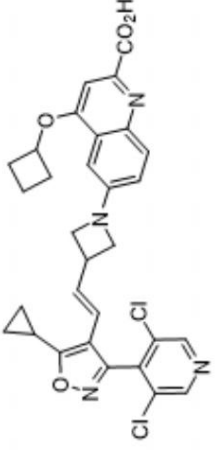
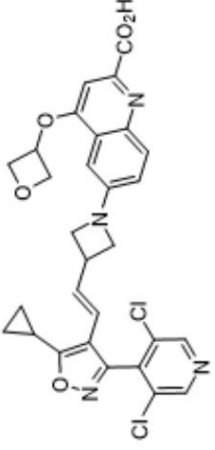
20

30

40

50

【表 8 0】

159		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 577.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 39; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <i>メタノール-d<sub>4</sub></i>) δ 8.68 (s, 2H), 8.06-8.16 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (br d, J=7.70 Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.20 Hz, 1H), 6.28 (d, J=15.96 Hz, 1H), 5.84 (dd, J=8.25, 15.96 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.79 (br t, J=6.74 Hz, 2H), 3.59 (br d, J=7.70 Hz, 1H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.41 (br s, 2H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.89 (br d, J=10.18 Hz, 1H), 1.15-1.28 (m, 4H).</p>	A2
160		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 579.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 65; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <i>メタノール-d<sub>4</sub></i>) δ 8.64 (s, 2H), 8.08 (br d, J=7.98 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.21 (br d, J=15.13 Hz, 1H), 5.79-5.87 (m, 1H), 5.69 (br s, 1H), 5.20 (br s, 2H), 4.88 (br s, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 1.22 (br s, 4H).</p>	A2

10

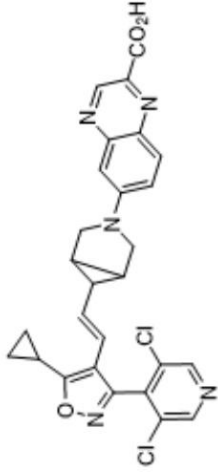
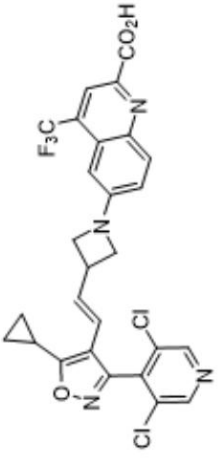
20

30

40

50

【表 8 1】

161		<p>MS (ESI) m/z: 534.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 192; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 3-propanol-d<sub>2</sub>) δ 9.22 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.98 (br d, J=9.46 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (dd, J=2.64, 9.46 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.20 Hz, 1H), 6.08 (d, J=15.85 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=8.58, 16.07 Hz, 1H), 3.79 (d, J=10.34 Hz, 2H), 3.59 (br d, J=10.12 Hz, 2H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.82 (br s, 2H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.82 Hz, 4H).</p>	A2
162		<p>MS (ESI) m/z: 575.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 150; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 3-propanol-d<sub>2</sub>) δ 8.71 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.24 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.42, 9.24 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.30 (dd, J=0.88, 16.07 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=8.14, 16.07 Hz, 1H), 4.29 (t, J=8.03 Hz, 2H), 3.78 (dd, J=5.94, 7.92 Hz, 2H), 3.52-3.62 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 1H), 1.13-1.28 (m, 4H).</p>	A2

10

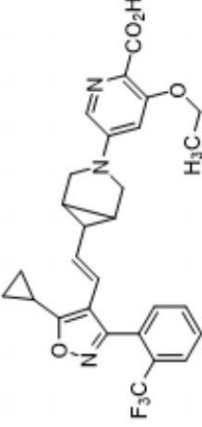
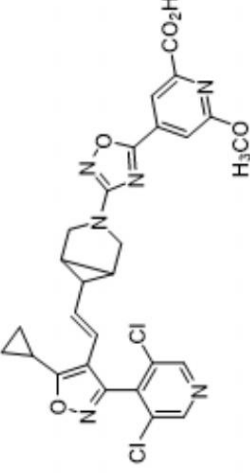
20

30

40

50

【表 8 2】

163		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 526.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 424; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\lambda</math>-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>O) <math>\delta</math> 8.29 (s, 1H), 7.87 (br d, <math>J</math>=7.43 Hz, 1H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.44 (br d, <math>J</math>=7.15 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.10 (d, <math>J</math>=15.96 Hz, 1H), 5.22 (dd, <math>J</math>=8.80, 15.96 Hz, 1H), 4.29 (q, <math>J</math>=6.88 Hz, 2H), 3.78 (br d, <math>J</math>=10.73 Hz, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 2.21 (br t, <math>J</math>=4.95 Hz, 1H), 1.84 (br s, 2H), 1.49 (t, <math>J</math>=7.02 Hz, 3H), 1.34-1.39 (m, 1H), 1.11-1.19 (m, 4H).</p>	A2
164		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 581.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 297; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.78 (s, 2H), 8.00 (d, <math>J</math> = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, <math>J</math> = 1.2 Hz, 1H), 6.07 (d, <math>J</math> = 16.1 Hz, 1H), 5.22 (dd, <math>J</math> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (d, <math>J</math> = 10.2 Hz, 2H), 3.41 (dt, <math>J</math> = 10.1, 1.9 Hz, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.33 (dt, <math>J</math> = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 1.18-1.06 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H).</p>	H

10

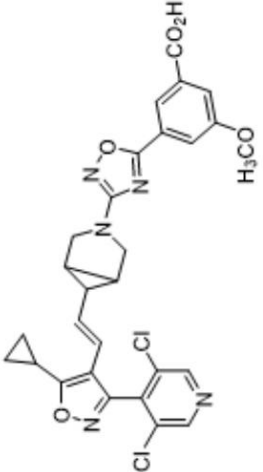
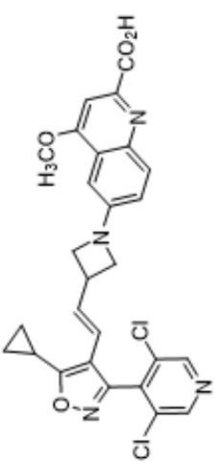
20

30

40

50

【表 8 3】

165		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 582.3 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 222</math>; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.80 (s, 2H), 8.04 (t, <math>J = 1.5</math> Hz, 1H), 7.64 (dd, <math>J = 2.6, 1.5</math> Hz, 1H), 7.61 (dd, <math>J = 2.7, 1.4</math> Hz, 1H), 6.12 (dd, <math>J = 16.4, 1.3</math> Hz, 1H), 5.37 (dd, <math>J = 16.3, 6.8</math> Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 2.91 (td, <math>J = 12.6, 2.7</math> Hz, 2H), 2.32 (tt, <math>J = 8.3, 5.1</math> Hz, 1H), 2.25–2.12 (m, 1H), 1.68–1.44 (m, 2H), 1.28–1.06 (m, 4H), 1.06–0.99 (m, 2H).</p>	H
166		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 537.1 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 29</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, <math>\delta</math> 8.62 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.16 (br d, <math>J = 8.25</math> Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.18 (br d, <math>J = 15.96</math> Hz, 1H), 5.80 (dd, <math>J = 8.25, 15.96</math> Hz, 1H), 4.20–4.33 (m, 5H), 3.75 (br t, <math>J = 6.46</math> Hz, 2H), 3.56 (br d, <math>J = 6.88</math> Hz, 1H), 2.11–2.22 (m, 1H), 1.18–1.25 (m, 4H).</p>	A2

10

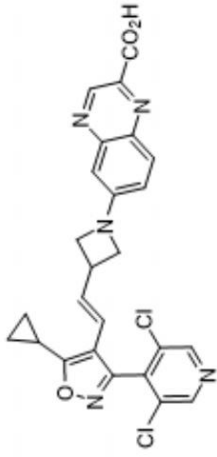
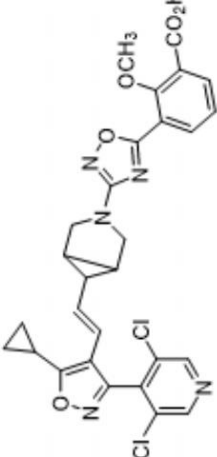
20

30

40

50

【表 8 4】

167		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 508.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 308; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 9.21 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.98 (d, J=9.24 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.64, 9.24 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.42 Hz, 1H), 6.32 (dd, J=0.88, 16.07 Hz, 1H), 5.92 (d, J=8.36 Hz, 1H), 4.35 (t, J=8.47 Hz, 2H), 3.85 (dd, J=6.05, 8.47 Hz, 2H), 3.60 (br d, J=7.48 Hz, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 1.16-1.25 (m, 4H).</p>	A2
168		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 580.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 1101; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.86 (s, 2H), 8.06 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.47 (dt, J = 10.0, 1.9 Hz, 2H), 2.44-2.26 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.43 (dt, J = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 1.27-0.95 (m, 4H).</p>	H

10

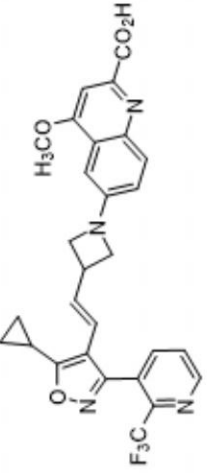
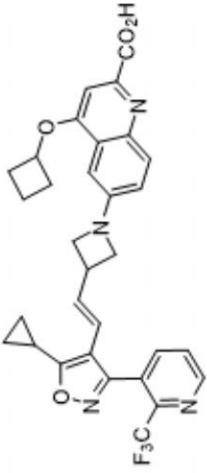
20

30

40

50

【表 8 5】

169		<p>MS (ESD) <math>m/z</math>: 537.2 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 223</math>; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.83 (dd, <math>J=1.10, 4.84</math> Hz, 1H), 8.10 (d, <math>J=9.24</math> Hz, 1H), 7.98 (dd, <math>J=1.10, 7.92</math> Hz, 1H), 7.78 (dd, <math>J=4.73, 7.81</math> Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28 (dd, <math>J=2.53, 9.35</math> Hz, 1H), 6.86 (d, <math>J=2.42</math> Hz, 1H), 6.25 (dd, <math>J=0.88, 16.07</math> Hz, 1H), 5.83 (dd, <math>J=8.36, 16.07</math> Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.26 (t, <math>J=8.03</math> Hz, 2H), 3.74 (dd, <math>J=5.94, 7.92</math> Hz, 2H), 3.48-3.62 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 1.12-1.24 (m, 4H).</p>	A2
170		<p>MS (ESD) <math>m/z</math>: 577.2 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 50</math>; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.83 (br s, 1H), 7.93-8.18 (m, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.25 (br d, <math>J=15.85</math> Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.46-3.64 (m, 1H), 2.70 (br s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.81-2.09 (m, 2H), 1.06-1.29 (m, 4H).</p>	A2

10

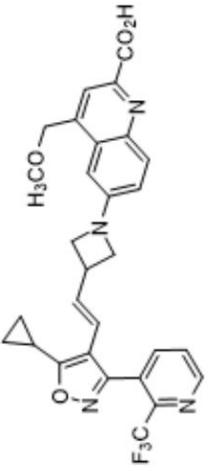
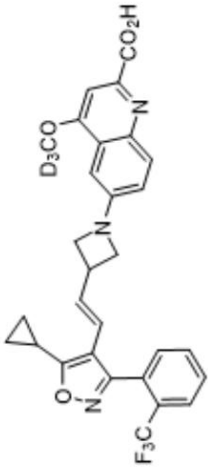
20

30

40

50

【表 8 6】

171		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 551.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 65; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.84 (br d, J=4.18 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (br d, J=8.80 Hz, 1H), 7.99 (br d, J=7.70 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=4.73, 7.81 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.59 (d, J=1.98 Hz, 1H), 6.22-6.31 (m, 1H), 5.81-5.89 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.28 (t, J=8.03 Hz, 2H), 3.76 (br t, J=6.82 Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 2.30 (s, 1H), 1.11-1.26 (m, 4H).</p>	A2
172		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 539.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 29; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.84 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.13 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.12 (d, J=16.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, J=16.0, 8.5 Hz, 1H), 4.12 (br t, J=7.8 Hz, 2H), 3.57 (br t, J=6.5 Hz, 2H), 3.46-3.35 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.13-1.02 (m, 4H).</p>	A2

10

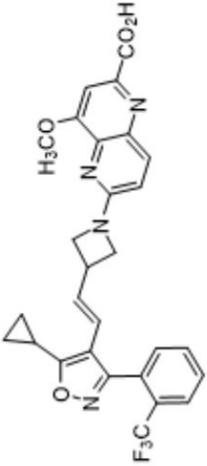
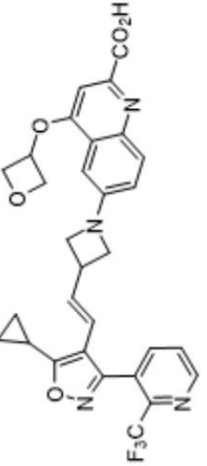
20

30

40

50

【表 8 7】

173		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 537.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 375; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.28 (d, <math>J=9.4</math> Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.50 (d, <math>J=7.5</math> Hz, 1H), 7.14 (d, <math>J=9.7</math> Hz, 1H), 6.29 (d, <math>J=16.1</math> Hz, 1H), 5.83 (dd, <math>J=15.8, 8.3</math> Hz, 1H), 4.55 (br t, <math>J=9.0</math> Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.05 (br dd, <math>J=9.3, 6.2</math> Hz, 2H), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 4H).</p>	A2
174		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 579.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 324; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.84 (br d, <math>J=4.13</math> Hz, 1H), 8.13 (br d, <math>J=8.80</math> Hz, 1H), 7.99 (br d, <math>J=7.43</math> Hz, 1H), 7.79 (dd, <math>J=4.68, 7.70</math> Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.94 (d, <math>J=1.38</math> Hz, 1H), 6.27 (d, <math>J=15.96</math> Hz, 1H), 5.78-5.89 (m, 2H), 5.20 (t, <math>J=6.74</math> Hz, 2H), 4.89 (br dd, <math>J=4.54, 7.57</math> Hz, 2H), 4.29 (br t, <math>J=7.84</math> Hz, 2H), 3.77 (br d, <math>J=6.88</math> Hz, 2H), 3.51-3.63 (m, 1H), 2.30 (br s, 1H), 1.18-1.22 (m, 2H), 1.16 (br d, <math>J=3.03</math> Hz, 2H).</p>	A2

10

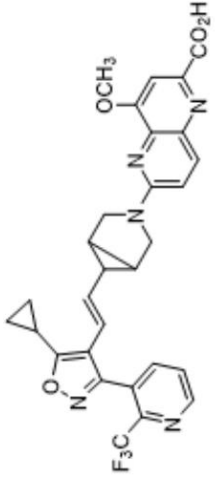
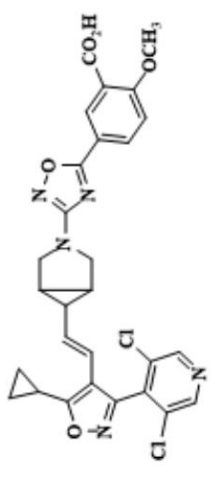
20

30

40

50

【表 8 8】

175		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 564.3 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50}</math> = 1891; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.88-8.76 (m, 1H), 8.25 (d, <math>J</math> = 9.5 Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (dd, <math>J</math> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <math>J</math> = 9.5 Hz, 1H), 6.13 (d, <math>J</math> = 16.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, <math>J</math> = 16.1, 8.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.11-3.85 (m, 2H), 3.72 (dt, <math>J</math> = 11.3, 2.0 Hz, 2H), 2.25 (tt, <math>J</math> = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.36 (dt, <math>J</math> = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 1.31-0.96 (m, 4H).</p>	A2
176		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 564.3 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50}</math> = 1347; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.86 (s, 2H), 8.24 (dd, <math>J</math> = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (d, <math>J</math> = 16.1 Hz, 1H), 5.28 (dd, <math>J</math> = 16.1, 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (d, <math>J</math> = 10.1 Hz, 2H), 3.45 (d, <math>J</math> = 9.9 Hz, 2H), 2.43-2.26 (m, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.22-0.94 (m, 4H).</p>	H

10

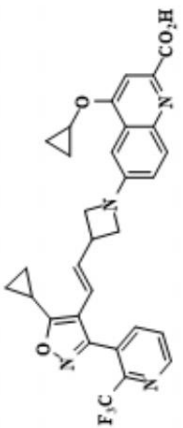
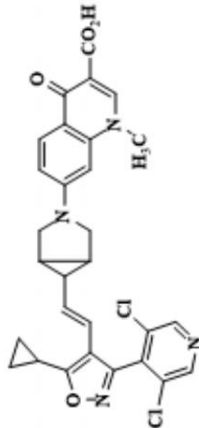
20

30

40

50

【表 8 9】

178		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 563.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 37; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\lambda</math> 2) <math>\delta</math> 8.84 (d, <math>J=3.74</math> Hz, 1H), 8.14 (br d, <math>J=8.80</math> Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 7.80 (dd, <math>J=4.84, 7.92</math> Hz, 1H), 7.31 (br d, <math>J=8.14</math> Hz, 1H), 6.80 (d, <math>J=2.20</math> Hz, 1H), 6.19-6.34 (m, 1H), 5.83 (dd, <math>J=8.14, 16.07</math> Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.27 (br t, <math>J=8.03</math> Hz, 2H), 3.74 (br s, 2H), 3.51-3.61 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.15-1.25 (m, 4H), 1.08-1.14 (m, 2H), 1.04 (br s, 2H).</p>	A2
180		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 563.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 276; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.87 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.10 (d, <math>J=9.0</math> Hz, 1H), 6.93 (dd, <math>J=9.2, 2.1</math> Hz, 1H), 6.48 (d, <math>J=2.1</math> Hz, 1H), 6.15 (d, <math>J=16.1</math> Hz, 1H), 5.31 (dd, <math>J=16.1, 8.9</math> Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (d, <math>J=10.0</math> Hz, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.38 (ddd, <math>J=8.3, 6.9, 4.1</math> Hz, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.39 (dt, <math>J=9.0, 3.3</math> Hz, 1H), 1.26-0.99 (m, 4H).</p>	A2

10

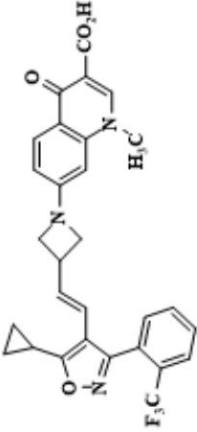
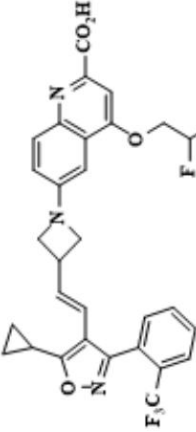
20

30

40

50

【表 9 0】

181		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 536.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 400; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.83 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.87-7.71 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 16.1, 1.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 8.2, 6.0 Hz, 2H), 3.52 (th, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.41 (tt, <i>J</i> = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 1.23-0.92 (m, 4H).</p>	A2
182		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 586.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 72; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <i>δ</i>-DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.18-8.09 (m, 1H), 7.89 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.49 (br d, <i>J</i>=7.4 Hz, 1H), 7.25 (br d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.60-6.31 (m, 1H), 6.25 (br d, <i>J</i>=16.0 Hz, 1H), 5.81 (br dd, <i>J</i>=15.8, 8.4 Hz, 1H), 4.81-4.72 (m, 2H), 4.26 (br t, <i>J</i>=7.7 Hz, 2H), 3.70 (br t, <i>J</i>=6.3 Hz, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 4H).</p>	A2

10

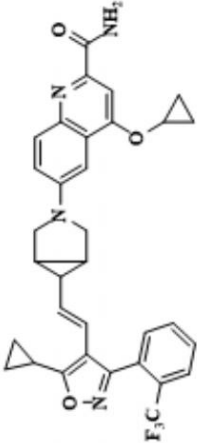
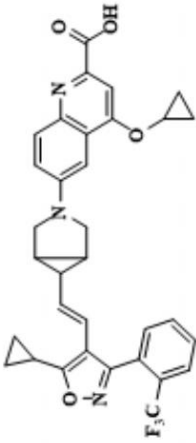
20

30

40

50

【表 9 1】

183		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 587.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 908; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.00 (bs, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.87-7.62 (m, 4H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.19 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.8 Hz, 1H), 4.27-3.97 (m, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 3.41-3.27 (m, 2H), 2.26 (td, <i>J</i> = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H).</p>	J1
184		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 588.3 [M+H]<sup>+</sup>; HLE GAL-FXR EC<sub>50</sub>= 50; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, δ 8.16 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 1H), 7.83-7.66 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.03-6.80 (m, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.22 (dd, <i>J</i> = 16.0, 8.7 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 2.24 (tt, <i>J</i> = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.49-1.25 (m, 1H), 1.28-0.79 (m, 8H).</p>	J2

10

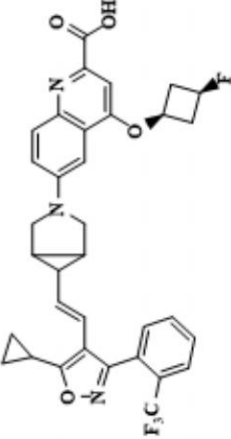
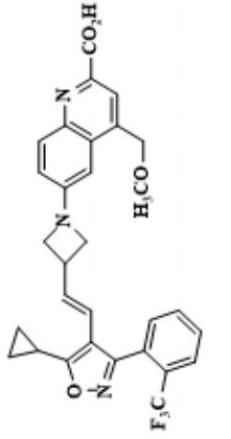
20

30

40

50

【表 9 2】

185		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 620.3 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 11</math>; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.15 (d, <math>J = 9.4</math> Hz, 1H), 7.90 (dd, <math>J = 7.6, 1.6</math> Hz, 1H), 7.83-7.67 (m, 2H), 7.56 (dd, <math>J = 9.5, 2.6</math> Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.06 (d, <math>J = 2.6</math> Hz, 1H), 6.12 (d, <math>J = 16.1</math> Hz, 1H), 5.22 (dd, <math>J = 16.1, 8.8</math> Hz, 1H), 5.06 (p, <math>J = 6.3</math> Hz, 1H), 5.00-4.89 (m, 2H), 3.77 (d, <math>J = 10.1</math> Hz, 2H), 3.66-3.48 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.72-2.52 (m, 1H), 2.24 (tt, <math>J = 8.2, 5.3</math> Hz, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.38 (dt, <math>J = 8.8, 3.3</math> Hz, 1H), 1.29-0.97 (m, 4H).</p>	A2
186		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 550.2 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 228</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.22 (br s, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.89 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.49 (d, <math>J = 7.4</math> Hz, 1H), 7.17 (br d, <math>J = 8.5</math> Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.25 (br d, <math>J = 16.0</math> Hz, 1H), 5.82 (br dd, <math>J = 15.7, 8.3</math> Hz, 1H), 4.93 (br s, 2H), 4.26 (br t, <math>J = 7.4</math> Hz, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 4H).</p>	A2

10

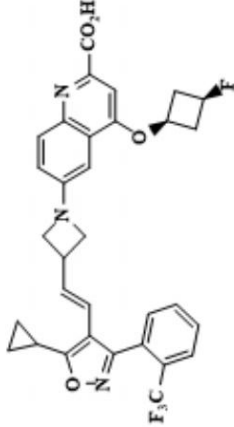
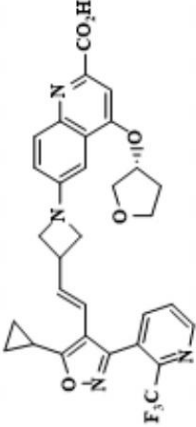
20

30

40

50

【表 9 3】

187		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 594.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 348; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.14 (br d, <math>J=9.4</math> Hz, 1H), 7.90 (d, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, <math>J=7.4</math> Hz, 1H), 7.29 (br d, <math>J=7.4</math> Hz, 1H), 6.92 (d, <math>J=1.7</math> Hz, 1H), 6.26 (d, <math>J=16.0</math> Hz, 1H), 5.82 (dd, <math>J=16.1, 8.4</math> Hz, 1H), 5.08-4.90 (m, 2H), 4.28 (t, <math>J=7.8</math> Hz, 2H), 3.73 (t, <math>J=6.7</math> Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.29 (td, <math>J=7.0, 3.9</math> Hz, 2H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 4H).</p>	A2
188		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 593.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub> = 1690; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.84 (d, <math>J=3.96</math> Hz, 1H), 8.13 (br d, <math>J=8.58</math> Hz, 1H), 7.98 (d, <math>J=7.04</math> Hz, 1H), 7.79 (dd, <math>J=4.73, 7.81</math> Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.30 (br d, <math>J=8.36</math> Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.26 (d, <math>J=16.07</math> Hz, 1H), 5.85 (br d, <math>J=8.14</math> Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 2H), 3.96 (br d, <math>J=4.84</math> Hz, 1H), 3.75 (br t, <math>J=6.38</math> Hz, 2H), 3.56 (br d, <math>J=6.16</math> Hz, 1H), 2.47-2.61 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 1.12-1.23 (m, 4H).</p>	A2

10

20

30

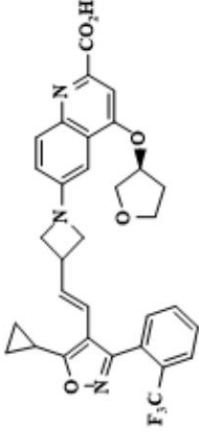
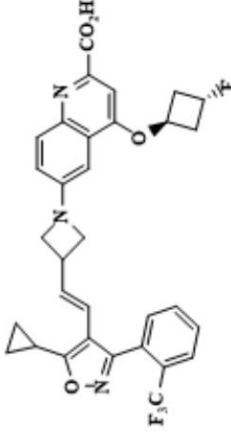
40

50





【表 9 6】

193		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 592.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub>= 343; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.15 (br d, <math>J=8.8</math> Hz, 1H), 7.89 (d, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.81-7.67 (m, 3H), 7.49 (d, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.30 (br d, <math>J=8.5</math> Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.25 (d, <math>J=16.0</math> Hz, 1H), 5.81 (dd, <math>J=16.1, 8.4</math> Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.32-4.19 (m, 3H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.98 (td, <math>J=8.4, 5.0</math> Hz, 1H), 3.72 (br t, <math>J=6.5</math> Hz, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 4H).</p>	A2
194		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 594.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>30</sub>= 159; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.01 (br d, <math>J=9.2</math> Hz, 1H), 7.78 (d, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.71-7.56 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.16 (br d, <math>J=8.1</math> Hz, 1H), 6.78 (d, <math>J=1.1</math> Hz, 1H), 6.14 (d, <math>J=16.1</math> Hz, 1H), 5.69 (dd, <math>J=16.1, 8.4</math> Hz, 1H), 5.36 (td, <math>J=6.7, 3.3</math> Hz, 2H), 4.15 (br t, <math>J=7.8</math> Hz, 2H), 3.60 (br t, <math>J=6.6</math> Hz, 2H), 2.93-2.62 (m, 4H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 5H).</p>	A2

10

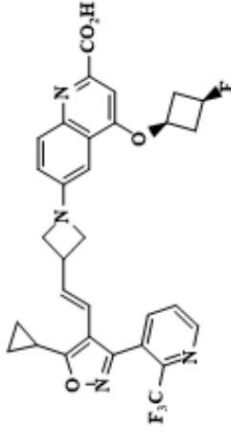
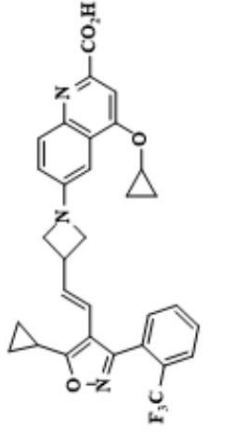
20

30

40

50

【表 9 7】

195		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 595.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 286; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\lambda</math>-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8.80-8.87 (m, 1H), 8.13 (br d, J=7.98 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.43 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=4.68, 7.70 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (br d, J=7.43 Hz, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.26 (d, J=15.96 Hz, 1H), 5.84 (dd, J=8.25, 15.96 Hz, 1H), 5.03 (quin, J=6.33 Hz, 1H), 4.87-4.96 (m, 2H), 4.29 (br t, J=7.43 Hz, 2H), 3.76 (br s, 2H), 3.56 (br d, J=7.15 Hz, 1H), 3.21-3.26 (m, 1H), 2.52-2.66 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.16 (br d, J=3.03 Hz, 2H).</p>	A2
196		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 562.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 53; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\lambda</math>-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8.01 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J=16.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, J=15.8, 8.4 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.13 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.57 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.12-1.04 (m, 4H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H).</p>	A2

10

20

30

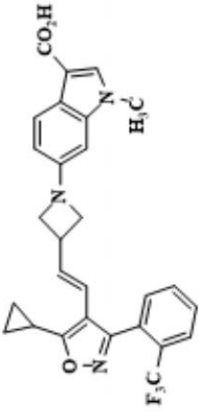
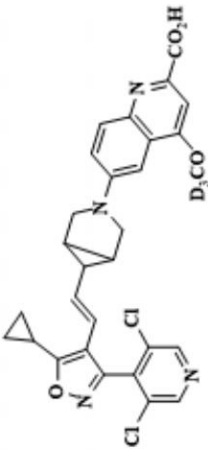
40

50





【表 100】

201		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 508.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 178; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 7.95 (d, <math>J=8.5</math> Hz, 1H), 7.90 (d, <math>J=7.4</math> Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.49 (d, <math>J=7.4</math> Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.23 (d, <math>J=16.5</math> Hz, 1H), 5.80 (dd, <math>J=16.1, 8.4</math> Hz, 1H), 4.19 (br t, <math>J=7.6</math> Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 4H).</p>	A2
202		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 566.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 30; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.74 (s, 2H), 8.16 (d, <math>J=9.5</math> Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (dd, <math>J=9.5, 2.6</math> Hz, 1H), 7.07 (d, <math>J=2.6</math> Hz, 1H), 6.17 (d, <math>J=16.0</math> Hz, 1H), 5.30 (dd, <math>J=16.0, 8.7</math> Hz, 1H), 3.78 (d, <math>J=10.0</math> Hz, 2H), 3.53 (d, <math>J=9.8</math> Hz, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.44 (dt, <math>J=8.1, 4.2</math> Hz, 1H), 1.28-0.96 (m, 4H).</p>	A2

10

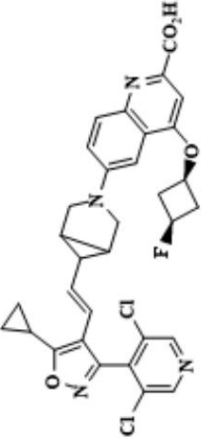
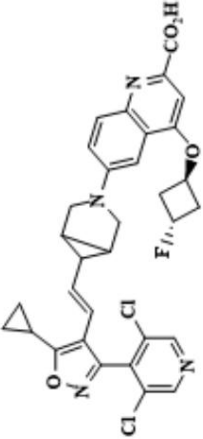
20

30

40

50

【表 1 0 1】

203		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 621.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 16; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <i>メタノール-d<sub>4</sub></i>) δ 8.63 (s, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.7 Hz, 1H), 5.04-4.78 (m, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 3.51-3.30 (m, 2H), 3.08-3.31 (m, 2H), 2.62-2.33 (m, 2H), 2.17 (t, <i>J</i> = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.33 (dt, <i>J</i> = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 1.28-0.96 (m, 4H).</p>	A2
204		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 621.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 19; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <i>メタノール-d<sub>4</sub></i>) δ 8.74 (s, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.60-5.35 (m, 2H), 5.31 (dd, <i>J</i> = 16.0, 8.7 Hz, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 10.1, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.29 (t, <i>J</i> = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.31-0.99 (m, 4H).</p>	A2

10

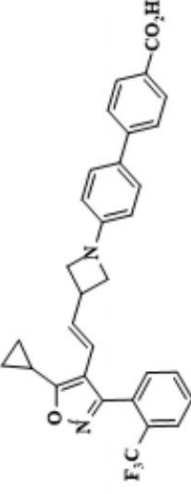
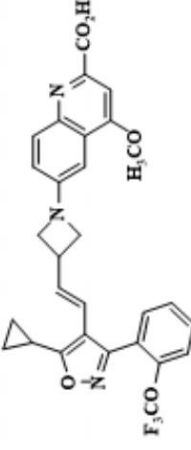
20

30

40

50

【表 1 0 2】

205		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 531.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 189; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.97-7.93 (m, 3H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.61-7.52 (m, 3H), 6.49 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.19 (d, J=16.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J=16.1, 7.8 Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 3H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).</p>	A2
206		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 552.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 216; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <i>δ</i> 8.09-8.17 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.31 (br dd, J=1.87, 9.13 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.20 Hz, 1H), 6.27 (d, J=16.07 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=8.36, 16.07 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.27-4.31 (m, 2H), 3.78 (br t, J=6.82 Hz, 2H), 3.54-3.64 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 1.11-1.22 (m, 4H).</p>	A2

10

20

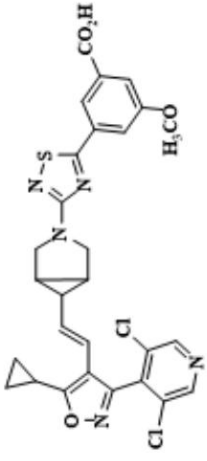
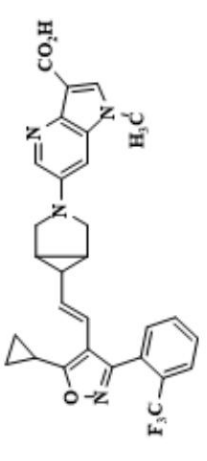
30

40

50



【表 1 0 4】

210		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 596.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 670; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.74 (s, 2H), 8.10 (t, <math>J</math> = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, <math>J</math> = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, <math>J</math> = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.16 (d, <math>J</math> = 16.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, <math>J</math> = 16.0, 8.7 Hz, 1H), 3.97 (d, <math>J</math> = 10.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.66 (dt, <math>J</math> = 10.6, 2.0 Hz, 2H), 2.28 (tt, <math>J</math> = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 1H), 1.27-1.09 (m, 4H).</p>	L
211		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 535.3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 154; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.29 (s, 1H), 7.90 (d, <math>J</math> = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.47 (d, <math>J</math> = 7.2 Hz, 1H), 6.11 (d, <math>J</math> = 16.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, <math>J</math> = 15.8, 8.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.73 (br d, <math>J</math> = 9.4 Hz, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.79 (br s, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 4H).</p>	A2

10

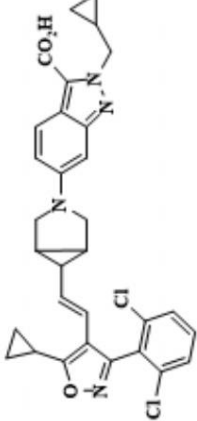
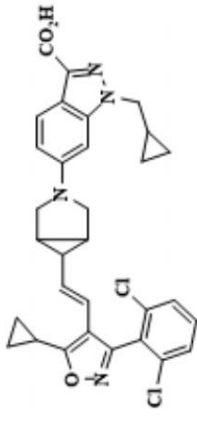
20

30

40

50

【表 105】

212		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 575.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 21; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\lambda</math>-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 7.92 (br d, <math>J</math>=9.1 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 6.88 (br d, <math>J</math>=8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, <math>J</math>=1.4 Hz, 1H), 6.16 (d, <math>J</math>=16.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, <math>J</math>=16.0, 8.8 Hz, 1H), 4.69 (d, <math>J</math>=7.4 Hz, 2H), 3.68 (d, <math>J</math>=9.4 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 4H), 0.56-0.48 (m, 4H).</p>	A2
213		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 575.2; [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 18; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.79 (d, <math>J</math>=8.8 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 6.72 (dd, <math>J</math>=8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.16 (d, <math>J</math>=16.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, <math>J</math>=16.0, 9.1 Hz, 1H), 4.24 (d, <math>J</math>=6.9 Hz, 2H), 3.64 (d, <math>J</math>=9.6 Hz, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.69 (br s, 2H), 1.43 (dt, <math>J</math>=8.8, 3.0 Hz, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H), 0.52-0.47 (m, 2H), 0.43-0.38 (m, 2H).</p>	A2

10

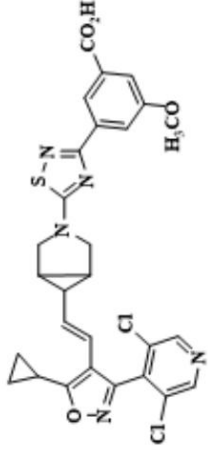
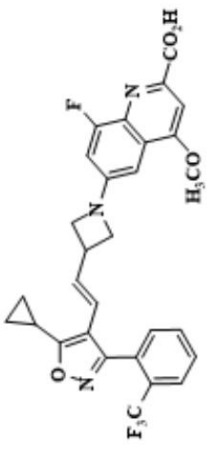
20

30

40

50

【表 106】

214		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 596.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 107; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.86 (s, 2H), 8.25 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.51 (m, 4H), 2.46-2.28 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.44 (dt, <i>J</i> = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 1.23-1.02 (m, 4H).</p>	M
215		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 554.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub>= 199; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, δ 7.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (br d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.4 Hz, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.21 (dt, <i>J</i> = 8.3, 2.8 Hz, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H).</p>	A2

10

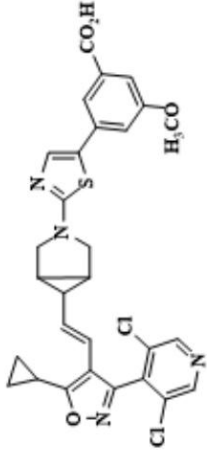
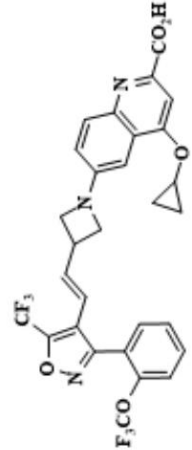
20

30

40

50

【表 107】

216		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 595.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 202; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.62 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (t, <math>J</math> = 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.20 (t, <math>J</math> = 2.1 Hz, 1H), 6.08 (d, <math>J</math> = 16.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, <math>J</math> = 16.0, 8.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (d, <math>J</math> = 11.5 Hz, 2H), 3.65 (d, <math>J</math> = 10.5 Hz, 2H), 2.16 (tt, <math>J</math> = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.38 (dt, <math>J</math> = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 1.17-0.87 (m, 4H).</p>	N
217		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 606.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 1400; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.13 (d, <math>J</math> = 9.08 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.27 (dd, <math>J</math> = 2.20, 8.80 Hz, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.40 (br d, <math>J</math> = 16.23 Hz, 1H), 5.90-6.05 (m, 1H), 4.38 (br d, <math>J</math> = 3.30 Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 1.06-1.13 (m, 2H), 1.03 (br s, 2H).</p>	A2

10

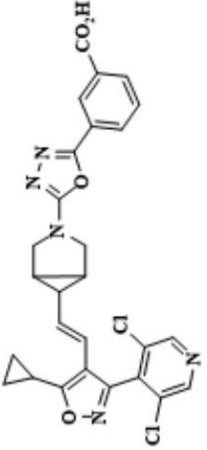
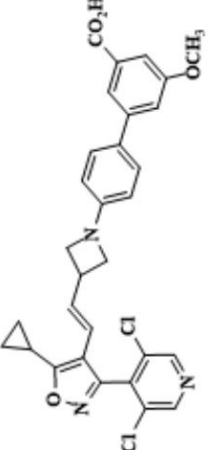
20

30

40

50

【表 108】

218		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 550.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 1600; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.67 (s, 2H), 8.48-8.51 (m, 1H), 8.14 (td, J=1.35, 7.87 Hz, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.60 (t, J=7.81 Hz, 1H), 6.10 (d, J=15.85 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=8.47, 15.96 Hz, 1H), 3.84 (d, J=10.12 Hz, 2H), 3.71 (br d, J=10.56 Hz, 2H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.77 (br s, 2H), 1.44 (td, J=3.22, 8.53 Hz, 1H), 1.20 (s, 2H), 1.18 (s, 2H).</p>	A2
219		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 562.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 117; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.72 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.57 (br d, J=8.53 Hz, 2H), 6.26 (d, J=15.96 Hz, 1H), 5.84 (dd, J=8.25, 15.96 Hz, 1H), 4.09 (br t, J=7.43 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (br t, J=6.46 Hz, 2H), 3.46 (br d, J=7.98 Hz, 1H), 2.28-2.36 (m, 1H), 1.15-1.25 (m, 4H).</p>	A2

10

20

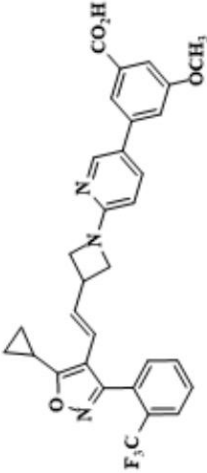
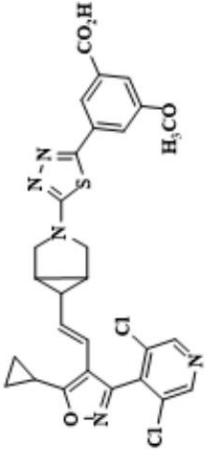
30

40

50



【表 1 1 0】

222		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 562.2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> 34; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.39 (d, <i>J</i>=2.2 Hz, 1H), 8.00 (br d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.71 (t, <i>J</i>=1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i>=7.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 6.57 (br d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i>=16.0, 0.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i>=16.1, 8.4 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i>=8.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).</p>
223		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 596.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 1400; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <i>l</i>-lysine) δ 8.70-8.75 (m, 2H), 7.94 (t, <i>J</i>=1.38 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i>=1.38, 2.48 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i>=1.38 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i>=15.96 Hz, 1H), 5.27 (dd, <i>J</i>=8.67, 16.09 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68-3.73 (m, 4H), 2.23-2.30 (m, 1H), 1.79 (br s, 2H), 1.42-1.47 (m, 1H), 1.20 (td, <i>J</i>=2.68, 8.39 Hz, 2H), 1.16 (td, <i>J</i>=2.68, 5.09 Hz, 2H).</p>

10

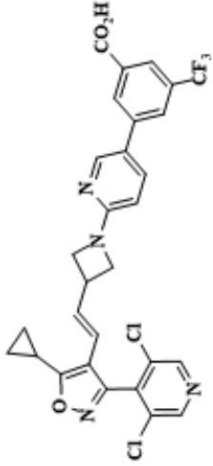
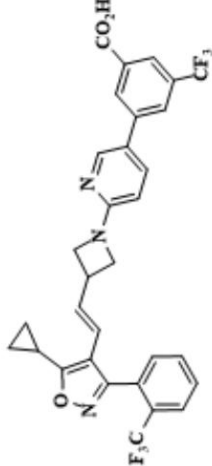
20

30

40

50

【表 1 1 1】

224		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 601.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 166; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <math>\delta</math>) 8.73 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.26-8.31 (m, 2H), 8.21 (dd, <math>J=2.31, 9.13</math> Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.35 (dd, <math>J=0.88, 16.07</math> Hz, 1H), 5.89 (dd, <math>J=8.47, 15.96</math> Hz, 1H), 4.46 (t, <math>J=8.80</math> Hz, 2H), 3.99 (dd, <math>J=6.16, 9.02</math> Hz, 2H), 3.61-3.72 (m, 1H), 2.34 (ddd, <math>J=2.86, 5.39, 8.25</math> Hz, 1H), 1.18-1.26 (m, 4H).</p>	A2
225		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 600.0 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 6; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, <math>\delta</math>) 8.44-8.48 (m, 1H), 8.25-8.30 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, <math>J=7.70</math> Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.48 (d, <math>J=7.43</math> Hz, 1H), 6.84 (d, <math>J=9.08</math> Hz, 1H), 6.24-6.30 (m, 1H), 5.83 (dd, <math>J=8.53, 15.96</math> Hz, 1H), 4.45 (t, <math>J=8.80</math> Hz, 2H), 3.95 (dd, <math>J=6.19, 8.94</math> Hz, 2H), 3.62 (br d, <math>J=7.98</math> Hz, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 1.13-1.25 (m, 4H).</p>	A2

10

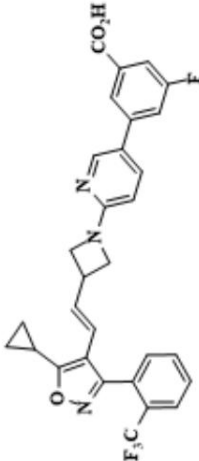
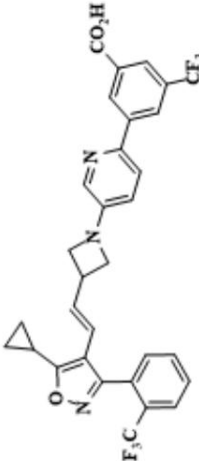
20

30

40

50

【表 1 1 2】

226		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 550.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 14; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8.19-8.26 (m, 2H), 8.07 (t, <i>J</i>=1.43 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i>=7.48 Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.66 (dd, <i>J</i>=1.76, 9.68 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i>=0.88, 16.07 Hz, 1H), 5.84 (dd, <i>J</i>=8.36, 16.07 Hz, 1H), 4.47 (t, <i>J</i>=8.91 Hz, 2H), 3.99 (dd, <i>J</i>=6.16, 9.24 Hz, 2H), 3.58-3.69 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.16-1.23 (m, 4H).</p>	A2
227		<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 600.1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 4; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i>=7.48 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.68-7.80 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i>=7.26 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i>=2.86, 8.80 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i>=16.07 Hz, 1H), 5.81 (d, <i>J</i>=8.36 Hz, 1H), 4.23 (t, <i>J</i>=7.92 Hz, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 3.49-3.60 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 1.18 (tdd, <i>J</i>=2.45, 8.31, 11.22 Hz, 4H).</p>	A2

10

20

30

40

## 【0308】

## 生物学的評価

本発明の代表例としての化合物を一時的なヒトFXR/Gα14-ルシフェラーゼ受容体アッセイにおいて試験し、アッセイ結果を表1にて記載した。

## 【0309】

Gα14-hFXR融合構築受容体系を一次アッセイとして用い、化合物の活性を特徴付けた。ホタルルシフェラーゼ受容体cDNAの上流のGα14プロモーター応答因子の5コピーを含む構築物がHEK293細胞において安定して発現された。この受容体細胞系は、1%ペニシリン-ストレプトマイシン(P/S)溶液、500 μg/mLのゼオシ

50

ン、および10%チャコール/デキストラン処理のウシ胎児血清(c s - F B S)を補足した、ダルベッコ修飾イーグル培地(DMEM; Gibco)中にて37℃で、加湿5%CO<sub>2</sub>雰囲気下で維持された。もう一つ別のプラスミドであって、ヒトサイトメガロウイルスプロモーターが、p c D N A 3.1ベクターにおいて、G a l 4転写因子からのDNA結合ドメインをヒトF X Rからのリガンド結合ドメインと融合させてなる、融合タンパク質をコードするc D N Aの発現を指示するところのプラスミドが構築された。

#### 【0310】

トランスフェクションを行う前日に、レポーター細胞を培養中にてトリプシンを用いてプレートから切り離し、翌朝には約90%のコンフルエンスを達成するのに十分な密度でT75フラスコにてプレート培養させる。25μgのp c D N A 3.1 - G a l 4 - F X R プラスミドを1.87mLのO p t i - M E M (Thermo-Fisher)中に、40μLのリポフェクタミン2000(Thermo-Fisher)を1.87mLのO p t i - M E M中に別々に希釈することでトランスフェクション試薬を製造し、ついでその希釈したDNA溶液を上記の希釈したリポフェクタミン2000溶液に加え、室温で15-20分間インキュベートする。該混合物を、細胞に移す直前に、DMEM、10% c s - F B S、および1% P / Sからなる10mLの溶液でさらに希釈する。維持培地を細胞から吸引し、最終のトランスフェクション混合物を添加し、その後で該細胞を37℃の加湿した5%CO<sub>2</sub>雰囲気下で一夜インキュベートする。このプロトコルはスケールアップすることができ、一時的にトランスフェクトされた細胞はアッセイレディフォーマットにて冷凍保存され得る。

#### 【0311】

化合物の試験には、100nLの化合物(DMSOでの連続希釈)を、Echoアコースティックディスペンサー(Labcyte)で、Corning/Costar製の底部が透明の384ウェルの白色プレートのウェルに分配させる。トランスフェクトした細胞を採取し、計数し、希釈して、25μL中に10-25,000個の細胞が384ウェルの化合物アッセイプレートの各ウェルに配置されるようにする。化合物で処理した細胞を加湿5%CO<sub>2</sub>雰囲気下にて37℃で一夜インキュベートする。翌朝、25μLのSteady-Glo(登録商標)(Promega)をプレートの各ウェルに加え、該混合物を振盪しながら15分間インキュベートし、エンビジョン(Envision)(Perkin Elmer)プレートリーダーで発光を測定する。DMSO単独で処理した細胞からのバックグラウンド計数を修正前のすべての計数から減算し、その修正した値を8μM GW-4064で得られる対照応答のパーセンテージに変換する。これらのデータを4係数ロジスティックアゴニスト応答の式に適合させ、EC<sub>50</sub>値を算定する。

#### 【0312】

##### 急性のマウスインビボアッセイ

雄のC57BL6/NTacマウス(体重:25-28g)をTaconic Labs(Hudson, NY)より購入し、Teklad Global 18% Protein Rodent Diet(Harlan Laboratories)を続ける。1週間にわたって順応させてから、体重でマウスを分類する。1回経口用量のビヒクルまたは実験用化合物をマウスに投与する。投与から1時間経過した後に、および研究の終わり(6時間後)に、顎下腺静脈を介して収集した血液から由来の血漿中での化合物の全身暴露を評価する。研究の終わりに、動物を殺し、速やかに解剖する。肝臓の中葉を分割し、半分を均質化して化合物の暴露について分析し、残りの半分をRNAlater(Thermo-Fisher Scientific)中に確保する。回腸も切断し、RNAlater中に保存する。RNAlaterにて組織サンプルをMP Biomedicalsビーズで均質化する。MagMax-96 Total RNA Isolationキット(Thermo-Fisher Scientific)を用い、製造業者のプロトコルに従ってRNAを抽出する。RNA濃度をNano-Drop 8000 Spectrophotometer(Thermo Fisher)で測定する。InvitrogenのSuper Script(登録商標)VIL0 cDNA Synthesis Kitを用い、製造業者のプロトコルに従って逆転写を行う。Applied BiosystemsのTaqman PCRマスターミックス(master mixture)を用い、製造業者のプロトコルに従ってリアルタイムPCRを行う

。プライマーはすべてThermo-Fisher Scientificより購入する。解析したマウス遺伝子は、Nr0b2（小型ヘテロ二量体パートナー、SHP（small heterodimer partner）をコードする）、Abcb11（胆汁酸塩排出ポンプ、BSEPをコードする）、Cyp7a1、およびCyp8b1を肝臓にて、ならびにFgf15、Fabp6（回腸部胆汁酸結合タンパク質、I-BABPをコードする）、Slc51a（有機溶質輸送体アルファサブユニット、OSTAをコードする）、およびSlc51b（有機溶質輸送体ベータサブユニット、OSTBをコードする）を回腸において含む。FGF15遺伝子発現における統計的有意性の変化が倍増で表され、CYP7A1発現がビヒクル対照に対する%減少として表される。

#### 【0313】

本発明の別の特徴が、発明を説明するために記載され、それを限定しないものとする、例示としての実施態様の上記した記載を読む過程で明らかとなるであろう。本発明は、その精神または本質的属性から逸脱することなく、他の特定の形態にて具現化され得る。本発明は本明細書に記載の発明の好ましい態様のあらゆる組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様は、他のいずれの実施態様とも一緒になってさらなる実施態様を記載し得ることが理解される。実施態様の各々個々の構成要素がそれ自体独立した実施態様であることも理解される。その上、実施態様のいずれの構成要素もいずれかの実施態様からのありとあらゆる他の構成要素と合わさってさらなる実施態様を記載するものとする。

#### 【0314】

生物学的評価

本発明の代表例としての化合物を一時的なヒトFXR/Ga14-ルシフェラーゼ受容体アッセイにおいて試験し、アッセイ結果を上記した実施例のセクションにおいて記載した。

#### 【0315】

Ga14-hFXR融合構築受容体系を一次アッセイとして用い、化合物の活性を特徴付けた。ホタルルシフェラーゼ受容体cDNAの上流のGa14プロモーター応答因子の5コピーを含む構築物がHEK293細胞において安定して発現された。この受容体細胞系は、1%ペニシリン-ストレプトマイシン(P/S)溶液、500µg/mLのゼオシン、および10%チャコール/デキストラン処理のウシ胎児血清(csf-FBS)を補足した、ダルベッコ修飾イーグル培地(DMEM; Gibco)中にて37°Cで、加湿5%CO<sub>2</sub>雰囲気下で維持された。もう一つ別のプラスミドであって、ヒトサイトメガロウイルスプロモーターが、pcDNA3.1ベクターにおいて、Ga14転写因子からのDNA結合ドメインをヒトFXRからのリガンド結合ドメインと融合させてなる、融合タンパク質をコードするcDNAの発現を指示するところのプラスミドが構築された。

#### 【0316】

トランスフェクションを行う前日に、レポーター細胞を培養中にてトリプシンを用いてプレートから切り離し、翌朝には約90%のコンフルエンスを達成するのに十分な密度でT75フラスコにてプレート培養させる。25µgのpcDNA3.1-Ga14-FXRプラスミドを1.87mLのOpti-MEM(Thermo-Fisher)中に、40µLのリポフェクタミン2000(Thermo-Fisher)を1.87mLのOpti-MEM中に別々に希釈することでトランスフェクション試薬を製造し、ついでその希釈したDNA溶液を上記の希釈したリポフェクタミン2000溶液中に加え、室温で15-20分間インキュベートする。該混合物を、細胞に移す直前に、DMEM、10%csf-FBS、および1%P/Sからなる10mLの溶液でさらに希釈する。維持培地を細胞から吸引し、最終のトランスフェクション混合物を添加し、その後で該細胞を37°Cの加湿した5%CO<sub>2</sub>雰囲気下で一夜インキュベートする。このプロトコルはスケールアップすることができ、一時的にトランスフェクトされた細胞はアッセイレディフォーマットにて冷凍保存され得る。

#### 【0317】

化合物の試験には、100nLの化合物(DMSOでの連続希釈)を、Echoアコースティックディスペンサー(Labcyte)で、Corning/Costar製の底部が透明の384ウェル

10

20

30

40

50

の白色プレートのウェルに分配させる。トランスフェクトした細胞を採取し、計数し、希釈して、25  $\mu$ L中に10 - 25,000個の細胞が384ウェルの化合物アッセイプレートの各ウェルに配置されるようにする。化合物で処理した細胞を加湿5%CO<sub>2</sub>雰囲気下にて37℃で一晩インキュベートする。翌朝、25  $\mu$ LのSteady-Glo(登録商標)(Promega)をプレートの各ウェルに加え、該混合物を振盪しながら15分間インキュベートし、エンビジョン(Envision)(Perkin Elmer)プレートリーダーで発光を測定する。DMSO単独で処理した細胞からのバックグラウンド計数を修正前のすべての計数から減算し、その修正した値を8  $\mu$ M GW-4064で得られる対照応答のパーセンテージに変換する。これらのデータを4係数ロジスティックアゴニスト応答の式に適合させ、EC<sub>50</sub>値を算定する。

10

## 【0318】

インビボ試験例：急性マウスPK/PD

雄のC57BL/6/NTacマウス(体重：25 - 28g)をTaconic Labs(Hudson, NY)より購入し、Teklad Global 18% Protein Rodent Diet(Harlan Laboratories)を続ける。1週間にわたって順応させてから、体重でマウスを分類する。1回経口用量のビヒクルまたは実験用化合物をマウスに投与する。投与から1時間経過した後に、および研究の終わり(6時間後)に、顎下腺静脈を介して収集した血液から由来の血漿中での化合物の全身暴露を評価する。研究の終わりに、動物を殺し、速やかに解剖する。肝臓の中葉を分割し、半分を均質化して化合物の暴露について分析し、残りの半分をRNAlater(Thermo-Fisher Scientific)中に確保する。回腸も切断し、RNAlater中に保存する。RNAlaterにて組織サンプルをMP Biomedicalsビーズで均質化する。MagMax-96 Total RNA Isolationキット(Thermo-Fisher Scientific)を用い、製造業者のプロトコルに従ってRNAを抽出する。RNA濃度をNano-Drop 8000 Spectrophotometer(Thermo Fisher)で測定する。InvitrogenのSuper Script(登録商標)VIL0 cDNA Synthesis Kitを用い、製造業者のプロトコルに従って逆転写を行う。Applied BiosystemsのTaqman PCRマスターミックス(master mixture)を用い、製造業者のプロトコルに従ってリアルタイムPCRを行う。プライマーはすべてThermo-Fisher Scientificより購入する。解析したマウス遺伝子は、Nr0b2(小型ヘテロ二量体パートナー、SHP(small heterodimer partner)をコードする)、Abcb11(胆汁酸塩排出ポンプ、BSEPをコードする)、Cyp7a1、およびCyp8b1を肝臓にて、ならびにFgf15、Fabp6(回腸部胆汁酸結合タンパク質、I-BABPをコードする)、Slc51a(有機溶質輸送体アルファサブユニット、OSTAをコードする)、およびSlc51b(有機溶質輸送体ベータサブユニット、OSTBをコードする)を回腸において含む。FGF15遺伝子発現における統計的有意性の変化が倍増で表され、CYP<sub>7A1</sub>発現がビヒクル対照に対する%減少として表される。

20

30

## 【0319】

表A. マウスPD

40

50

【表 1 1 3】

実施例 番号	用量 (mg/kg)	Cyp7a1 (ベヒクルと比べた 6時間後の倍増変化)	Fgf15 (ベヒクルと比べた 6時間後の倍増変化)
27	30	0.10	2.8
101	3	0.06	21

10

## 【0320】

本発明の別の特徴が、発明を説明するために記載され、それを限定しないものとする、例示としての実施態様の上記した記載を読む過程で明らかとなるであろう。本発明は、その精神または本質的屬性から逸脱することなく、他の特定の形態にて具現化され得る。本発明は本明細書に記載の発明の好ましい態様のあらゆる組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様は、他のいずれの実施態様とも一緒になってさらなる実施態様を記載し得ることが理解される。実施態様の各々個々の構成要素がそれ自体独立した実施態様であることも理解される。その上、実施態様のいずれの構成要素もいずれかの実施態様からのありとあらゆる他の構成要素と合わさってさらなる実施態様を記載するものとする。

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 P 1/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4545(2006.01)  
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)  
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4709(2006.01)  
 A 6 1 K 31/428(2006.01)  
 A 6 1 K 31/46 (2006.01)  
 C 0 7 D 451/02 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/501(2006.01)  
 A 6 1 K 31/519(2006.01)  
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/497(2006.01)  
 A 6 1 K 31/506(2006.01)  
 A 6 1 K 31/53 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4725(2006.01)  
 A 6 1 K 31/422(2006.01)  
 C 0 7 D 413/06 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/502(2006.01)  
 A 6 1 K 31/437(2006.01)  
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/444(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)  
 A 6 1 K 31/498(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4375(2006.01)

## F I

A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 1/16 1 0 1  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 1/18  
 A 6 1 P 3/06  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 K 31/4545  
 C 0 7 D 413/14 C S P  
 A 6 1 K 31/454  
 C 0 7 D 417/14  
 A 6 1 K 31/4709  
 A 6 1 K 31/428  
 A 6 1 K 31/46  
 C 0 7 D 451/02  
 A 6 1 K 31/501  
 A 6 1 K 31/519  
 C 0 7 D 487/04 1 4 0  
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z  
 A 6 1 K 31/497  
 A 6 1 K 31/506  
 A 6 1 K 31/53  
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z  
 A 6 1 K 31/4725  
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 X  
 A 6 1 K 31/422  
 C 0 7 D 413/06  
 A 6 1 K 31/502  
 A 6 1 K 31/437  
 C 0 7 D 513/04  
 A 6 1 K 31/444  
 A 6 1 K 31/4439  
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 A  
 A 6 1 K 31/498  
 A 6 1 K 31/4375  
 C 0 7 D 471/04 1 1 3

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ジョセフ・イー・カーペンター

アメリカ合衆国 0 8 5 3 6 ニュージャージー州プレインズボロ、クレブス・ロード 6 1 番

(72)発明者 マティアス・ブルーケマ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 フォン・ジエンシン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 チュンジアン・シー・リウ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウェイ・ワン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 イン・ワン

---

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・  
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 土橋 敬介

- (56)参考文献 特表2010-533722(JP,A)  
特表2014-500319(JP,A)  
特表2014-500317(JP,A)  
特表2014-500318(JP,A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D  
A61K  
CAplus/REGISTRY(STN)