

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7550777号

(P7550777)

(45)発行日 令和6年9月13日(2024.9.13)

(24)登録日 令和6年9月5日(2024.9.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 493/08 (2006.01)	C 0 7 D 493/08	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

請求項の数 9 (全230頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-547529(P2021-547529)

(86)(22)出願日 令和2年2月14日(2020.2.14)

(65)公表番号 特表2022-519771(P2022-519771
A)

(43)公表日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/018211

(87)国際公開番号 WO2020/168149

(87)国際公開日 令和2年8月20日(2020.8.20)

審査請求日 令和4年12月12日(2022.12.12)

(31)優先権主張番号 62/806,060

(32)優先日 平成31年2月15日(2019.2.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(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 SQUI
BB COMPANY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

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

最終頁に続く

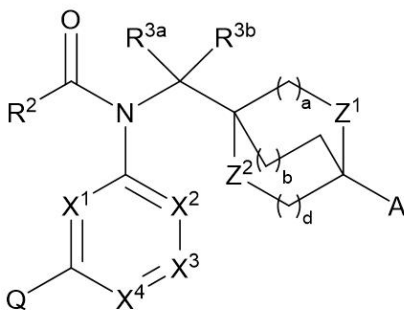
(54)【発明の名称】 ファルネソイドX受容体モジュレーターとして有用な置換アミド化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

X¹はCHであり；X²はCHであり；X³はCHであり；X⁴はNまたはCHであり；Z¹およびZ²の一方はCH₂であり、Z¹およびZ²の他方はOであり；

Qは：

(i) F、Cl、Br、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-P(O)(CH_3)_2$ であるか；または

(ii) $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2C(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH$ (シクロプロピル)、 $-S(O)_2NH(CH_3)$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH$ (チアゾリル)、 $-NH$ (トリフルオロメチルフェニル)、 $-NH$ (エチルフェニル)、 $-NH$ (エトキシフェニル)、または $-NH$ (ジフルオロメチルフェニル)であり；

R^2 は、 $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-NH$ (ヒドロキシシクロヘキシル)、 $-NH$ (メチル-ヒドロキシシクロヘキシル)、またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、およびジオキソテトラヒドロチオピラニルより選択される環状基であって、各環状基がF、ヒドロキシル、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-C(CH_3)_2OH$ より独立して選択される0~2個の置換基で置換され；

R^{3a} は水素または $-CH_3$ であり；

R^{3b} は水素であり；

Aは、フェニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、またはインダゾリルであり、各々、0~2個の R^{4a} で置換され；

各 R^{4a} は、独立して、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、シクロプロピル、またはフルオロシクロプロピルであり；

aは1であり；

bは1であり；および

dは1である]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

R^2 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、およびジオキソテトラヒドロチオピラニルより選択される環状基であって、各環状基が、F、ヒドロキシル、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-C(CH_3)_2OH$ より独立して選択される0~2個の置換基で置換される、請求項1に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

Qが、F、Cl、Br、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-P(O)(CH_3)_2$ である、請求項1に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

N-(3-クロロフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド(実施例1)；

N-(3-クロロフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド(実施例2)；

N-(3-クロロフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキシアミド(実施例3)；

N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド(実施例4)；

10

20

30

40

50

N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 5) ;

N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 6) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - フルオロフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 7) ;

10

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 8) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロ - N - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 9) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 10) ;

20

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 11) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 12) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 13) ;

30

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 14) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 15) ;

40

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 16) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 17) ;

N - (3 - (N - シクロプロピルスルファモイル) フェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2]

50

オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 18) ;

(1 S, 3 S) - N - (3 - (N - シクロプロピルスルファモイル)フェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 19) ;

N - (3 - (N - シクロプロピルスルファモイル)フェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 20) ;

10

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (N - メチルスルファモイル)フェニル)ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 21) ;

(1 S, 3 S) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - (N - メチルスルファモイル)フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 22) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 4, 4 - ジフルオロ - N - (3 - (N - メチルスルファモイル)フェニル)シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 23) ;

20

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル)フェニル) - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 24) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 25) ;

30

(1 S, 3 S) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル)フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 26) ;

メチル 3 - (N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド)ベンゾエート (実施例 27) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (エチルカルバモイル)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 28) ;

40

N - (3 - カルバモイルフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 29) ;

1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ((1 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル)尿素 (実施例 30) ;

N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2,

50

- 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロパン - 1 - カルボキシアミド (実施例 3 1) ;
- tert - ブチル (3 - (N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェニル) カルバメート (実施例 3 2) ;
- N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 3 3) ;
- N - (3 - プロモフェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 3 4) ;
- N - (3 - プロモフェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 3 5) ;
- (1 S, 3 S) - N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 3 6) ;
- N - (3 - プロモ - 4 - クロロフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 3 7) ;
- N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 3 8) ;
- (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 3 9) ;
- (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 4 0) ;
- N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 4 1) ;
- N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 4 2) ;
- N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 4 3) ;
- N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル) フェニル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 4 4) ;
- (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル) フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 4 5) ;
- N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ

- [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル)フェニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド (実施例 4 6) ;
- N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル)フェニル)テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキシアミド 1, 1 - ジオキシド (実施例 4 7) ;
- N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル)ピリジン - 2 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 4 8) ;
- N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル)ピリジン - 2 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 4 9) ;
- (1 S, 3 S) - N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル)ピリジン - 2 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 5 0) ;
- (1 S, 3 S) - N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル)ピリジン - 2 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 5 1) ;
- N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 5 2) ;
- N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 5 3) ;
- N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 5 4) ;
- N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - エトキシフェニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド (実施例 5 5) ;
- N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - エトキシフェニル)テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキシアミド 1, 1 - ジオキシド (実施例 5 6) ;
- (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 5 7) ;
- N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシフェニル)ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 5 8) ;
- N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3, 3 - ジフルオロ - N - (3 - メトキシフェニル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 5 9) ;
- N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - メトキシフェニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド (実施例 6 0) ;
- N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - メトキシフェニル)テトラヒド

- - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキシアミド 1, 1 - ジオキシド (実施例 6 1) ;
 N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 6 2) ;
 (1 S, 3 S) - N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 6 3) ;
 N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 6 4) ;
 N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3, 3 - ジフルオロ - N - (3 - (メチルスルホンアミド) フェニル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 6 5) ;
 N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (メチルスルホンアミド) フェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 6 6) ;
 (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - (メチルスルホンアミド) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 6 7) ;
 N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 6 8) ;
 N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 6 9) ;
 N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - (4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) エチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 7 0) ;
 N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロプロパンスルホンアミド (実施例 7 1) ;
 N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 7 2) ;
 N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 7 3) ;
 (1 S, 3 S) - N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 7 4) ;
 (1 S, 3 S) - N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 7 5) ;
 (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 -

カルボキシアミド (実施例 76) ;

N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピシクロ
口 [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 4、4 - ジフルオロ - N - (3 - (メチ
ルスルホニル) フェニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (実施例 77) ;

N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピシクロ
口 [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (メチルスル
ホニル) フェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 78
);

メチル 2 - (3 - (N - ((4 - (3 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ピ
シクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) フェ
ノキシ) アセテート (実施例 79) ;

10

メチル 2 - (3 - (N - ((4 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ピシクロ [2.2.
2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) フェノキシ) アセ
テート (実施例 80) ;

メチル 2 - (3 - (N - ((1 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2
- オキサピシクロ [2.2.2] オクタン - 4 - イル) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラ
ン - 4 - カルボキシアミド) フェノキシ) アセテート (実施例 81) ;

3 - (N - ((4 - (3 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2]
オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) - N - (チ
アゾール - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 82) ;

20

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ
口 [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((4 - エトキシフェニル) ア
ミノ) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド
(実施例 83) ;

N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ
口 [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ
フェニル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カ
ルボキシアミド (実施例 84) ;

N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ
口 [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((4 - エトキシフェニル) ア
ミノ) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド
(実施例 85) ;

30

N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ
口 [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((4 - エチルフェニル) アミ
ノ) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実
施例 86) ;

N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ
口 [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - ((4 - (トリ
フルオロメチル) フェニル) アミノ) フェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カ
ルボキシアミド (実施例 87) ;

40

メチル 3 - (3 - (N - ((4 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ピシクロ [2.2.
2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) フェニル) プロパ
ノエート (実施例 88) ;

メチル 3 - (3 - (N - ((4 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ピシクロ [2.2.
2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) フェニル) プロパ
ノエート (実施例 89) ;

(1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 -
イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3
- (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カ
ルボキシアミド (実施例 90) ;

50

(1S,3S) - N - (3 - (4 - (1 - シアノシクロプロピル)フェニル)アミノ)フェニル) - N - (4 - (5 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド(実施例91);
 (1S,3S) - N - (3 - (4 - ((2 - シアノプロパン - 2 - イル)オキシ)フェニル)アミノ)フェニル) - N - (4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル)ピリジン - 2 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド(実施例92);

(1S,3S) - N - (3 - (4 - (1 - シアノシクロプロピル)フェニル)アミノ)フェニル) - N - (4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル)ピリジン - 2 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド(実施例93);

10

N - (4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド(実施例94);
 1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - (4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル)尿素(実施例95);

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - (4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)尿素(実施例96);

20

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - (4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチルプロピル)尿素(実施例97);

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - (4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)尿素(実施例98);

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - (4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル)尿素(実施例99);

30

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - (4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチルプロピル)尿素(実施例100);

1 - (3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)尿素(実施例101);

N - (4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド(実施例102);

40

N - (4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - ((2 - シクロプロピルピリジン - 5 - イル)アミノ)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド(実施例103);

N - (4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタ

50

- ン - 1 - カルボキシアミド (実施例 104) ;
- N - (3 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 105) ;
- N - (3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 106) ;
- N - (3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 107) ;
- N - (3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 108) ;
- N - (3 - ((5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 109) ;
- N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 110) ;
- N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (シアノメトキシ) フェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 111) ;
- N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 112) ;
- 2 - (3 - (N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 (実施例 113) ;
- N - (3 - シアノフェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 114) ;
- (1S,3S) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 115) ;
- N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボキシアミド (実施例 116) ;
- (1S,3S) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 117) ;
- N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ

[2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ)ピリミジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 1 8) ;

N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 1 9) ;

3 - (N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド)安息香酸 (実施例 1 2 0) ;

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 2 1) ;

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (エチルカルバモイル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 2 2) ;

(1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 2 3) ;

(1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 2 4) ;

(1 S, 3 S) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 2 5) ;

(1 S, 3 S) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 2 6) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - イソプロポキシフェニル)ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 2 7) ;

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル)ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 2 8) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシフェニル)ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 2 9) ;

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 1 3 0) ;

10

20

30

40

50

(S) - 1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) 尿素 (実施例 131) ;

N - (3 - ブロモフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 132) ;

(1S, 3S) - N - (3 - ブロモフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 133) ;

10

N - (3 - ブロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 134) ;

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 135) ;

(1S, 3S) - N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 136) ;

20

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3,3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (実施例 137) ;

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) テトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - カルボキシアミド 1,1 - ジオキシド (実施例 138) ;

30

3 - (4 - ((1S, 3S) - N - (3 - ブロモフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド) メチル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシアミド (実施例 139) ; または

3 - (4 - ((N - (3 - ブロモフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) メチル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシアミド (実施例 140)

である化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

40

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 6】

病理学的線維症、がん、炎症性障害、代謝性障害、または胆汁鬱滞性障害を治療するのに用いるための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、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 7】

病理学的線維症が、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 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

50

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（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）を治療するのに用いるための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、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 9】

特発性肺線維症（IPF）を治療するのに用いるための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本願は、2019年2月15日付け出願の米国仮特許出願番号62/806,060の利益を主張するものであり、その内容全体を本明細書に組み込むものとする。

【0002】

発明の分野

本発明は、一般に、ファルネソイドX受容体（FXR）モジュレータとして有用な置換アミド化合物に、かかる化合物を含む医薬組成物に、およびそれらを療法にて、特にFXRモジュレータが示される疾患、障害および症状の治療または予防にて使用することに関する。

【背景技術】

【0003】

FXRまたはNR1H4（核内受容体のサブファミリー1、グループH、メンバー4）は、特定の標的遺伝子の発現を、リガンド依存的方法にて活性化しうる核内受容体である。FXRは、肝臓にて、胃腸管、結腸、卵巣、副腎、腎臓の至る所で、およびヒトの胆嚢および胆道樹において発現される。FXRは、レチノイドX受容体（RXR）とヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子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（AGGTC A）の逆方向反復配列、すなわち、IR-1配列と結合する。FXRの生理学的に関連するリガンドが、ケノデオキシコール酸およびそのタウリンの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、胆汁酸の合成、流入、および負のフィードバックループにおける総内因性胆汁酸の正味の減少をもたらす肝臓および腸からの流出に関する酵素およびトランスポータをコードする複数の遺伝子の発現を調節する。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って、傍分泌および内分泌のシグナル伝達に関与し、そのことは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は胆汁酸ホメオスタシスのマスターレギュレータであると考えられる。

【0004】

FXRアゴニストの1つの用途が、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、胆汁酸が制御不全である疾患の治療に用いることである。肝臓で胆汁酸の濃度が高いことは有害な作用があるが、胆汁酸は小腸の微生物叢および一体性にも影響を及ぼす。ヒトまたは齧歯類での胆汁の流れを閉塞することは、腸内細菌の増殖および粘膜損傷を惹起し、それによって細菌が粘膜バリアを横切って転座し、全身感染に至り得る（Berg、Trends Microbiol. 1995；3：149-154）。FXRを欠くマウスは細菌の回腸レベルが上昇し、上皮バリアが損なわれるが、腸内FXRの活性化は細菌の異常増殖

10

20

30

40

50

を防止し、腸の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、FXRヌルマウスは、自発的に、肝細胞がんを発症し、このことはFXRの腸内での選択的再活性化によって無効とされ得る (Degirolamoら、Hepatology 61 : 161-170)。小型分子のアゴニストを用いるFXRの薬理的活性化または腸内でのFXRのトランスジェニック発現は、胆汁酸濃度を正常化し、肝胆管での細胞増殖を減少させ、胆汁鬱滞の齧歯類モデルにおける炎症性細胞浸潤、壊死領域および肝線維症を減らすことができる (Liuら、J. Clin. Invest. 2003 ; 112 : 1678-1687 ; Modicaら、Gastroenterology. 2012 ; 142 : 355-365)。胆汁鬱滞の前臨床モデルにて観察されるこれらの有益な効果のいくつかは、ヒト患者にトランスレートされており、FXRアゴニストの、オベチコール酸 (OCAまたはOCA LIVA (登録商標)) が、原発性胆汁性肝硬変の治療用に承認されている (<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>)。

【0005】

FXRアゴニストは、胆汁酸ホメオスタシスの制御に加えて、コレステロールと脂質の代謝と輸送、グルコースホメオスタシス、炎症、化学走性およびアポトーシスなどの経路に参与するタンパク質をコードする数百の遺伝子の肝臓での発現を調節する (Zhanら、P LoS One 2014 ; 9 : e105930 ; Ijssennaggerら、J Hepatol 2016 ; 64 : 1158-1166)。遺伝子発現に対するこれらの広範囲に及ぶ効果と一致して、FXRアゴニストは、線維症、がん、炎症性疾患、および脂質異常症、肥満、2型糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) および代謝性症候群を含む、代謝障害の前臨床モデルでも調査された (Crawley、Expert Opin. Ther. Patents 2010 ; 20 : 1047-1057)。

【0006】

FXRアゴニストは、NAFLD、より進行した形態の脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、および関連する合併症を治療するためのヒト臨床実験でも調査されている。NAFLDは、現在、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を発症する危険因子として、肥満、2型真性糖尿病 (T2DM)、インスリン耐性、高血圧、および脂質異常症が挙げられる。NAFLDのあるT2DM患者を対象とした6週間の臨床試験では、FXRアゴニストのOCAは、統計的に有意にインスリン感受性を改善し、体重を減らし、これらの危険因子のいくつか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、および細胞周囲線維化の量が変化するバルーニング変性の組織学的知見を包含する (Sanyalら、Hepatology 2015 ; 61 : 1392-1405)。NASHの患者を対象とした72週間の臨床試験にて、OCAは、肝生検の組織学的分析によって評価されるように、肝脂肪変性、小葉炎症、肝細胞バルーニング、および線維症を統計学的に有意に改善した (Neuschwander-Tetriら、Lancet 2015 ; 385 : 956-965)。これらのデータはまた、NASHが米国における肝細胞がん (HCC) および肝移植の2番目の主要な原因であることを考えると、FXRアゴニストが臨床結果に利益を示す可能性のあることを示唆する (Wongら、Hepatology 2014 ; 59 : 2188-2195)。

【0007】

本出願人は、その必要とする患者において、ファルネソイドX受容体 (FXR) 活性に付随する疾患、障害または症状を治療するのに有用な化合物を見出した。これらの化合物は、その薬物アピリティにとって重要である、所望の安定性、生物学的利用能、治療指数、および毒性値を有する医薬として有用であるものとして提供される。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、式 (I) の化合物、ならびにFXRモジュレータとして有用である、その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、およびその溶媒和物を含め、その下位群および種を提供する。

本発明はまた、医薬的に許容される担体、および本発明の少なくとも1つの化合物また

10

20

30

40

50

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。

式(I)の化合物、および式(I)の化合物を含む組成物は、単独で、または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、療法にて使用され得る。

本発明はまた、本発明の化合物および/またはその塩を製造するための方法および中間体を提供する。

【0009】

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り、かかる疾患、障害または症状を治療するのに使用され得る。該疾患、障害または症状は病理学的線維症に関連付けられるかもしれない。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の他の治療剤と組み合わせ使用され得る。

10

【0010】

本発明の化合物は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、原発性硬化性胆管炎(PSCL)、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て、単剤として、または他の薬剤と組み合わせるかのいずれかで使用されてもよい。本発明の化合物は、特発性肺線維症(IPF)の治療にて、単剤として、または他の薬剤と組み合わせるかのいずれかで使用されてもよい。

20

【0011】

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おいて、そのような治療のための薬剤を製造するのに使用されてもよい。

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明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】

【0012】

本発明は、式(I)で示される、あらゆる立体異性体、溶媒和物、プロドラッグおよび医薬的に許容される塩および溶媒和物の形態を含む、化合物を提供する。本願はまた、式(I)で示される少なくとも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を含有し、所望により少なくとも1つのさらなる治療剤を含有してもよい、医薬組成物を提供する。さらには、本願は、例えば、胆汁性線維症、肝線維症、腎線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、原発性硬化性胆管炎(PSCL)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、および膵臓線維症などのFXR調節疾患または障害に罹患している患者を治療するための方法であって、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投与し、所望により少なくとも1つのさらなる治療剤を組み合わせ投与してもよい、方法を提供する。

30

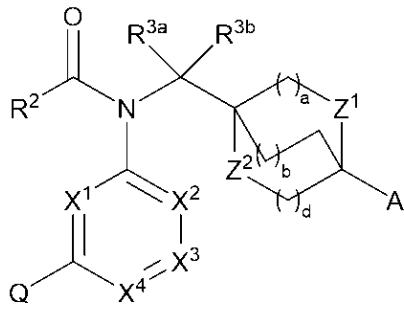
40

【0013】

本発明の第1の態様は、式(I)：

50

【化 1】



(I)

10

[式中 :

X¹ は C R^{5 a} または N であり ;X² は C R^{5 b} または N であり ;X³ は C R^{5 c} または N であって ;X⁴ は C R^{5 d} または N である ; ただし、X¹、X²、X³、および X⁴ のうちの 0、1 または 2 個は N であり ;Z¹ および Z² は、独立して、C H₂ または O である ; ただし、Z¹ および Z² のうち少なくとも 1 個は C H₂ であり ;

a は 0 または 1 であり ;

b は 0、1 または 2 であり ;

d は 0、1 または 2 である ; ただし、a、b および d の各々が 0 である場合、Z¹ および Z² は、各々、C H₂ であり ;

Q は :

(i) ハロ、シアノ、ヒドロキシル、- N R^x R^x、- C (O) O H、- C (O) N H₂、C₁-₆アルキル (0 ~ 6 個の R^{1 a} で置換される)、または - P (O) R^{1 c} R^{1 c} であるか ; または(i i) - L - R¹ であり ;L は、- O -、- O C R^{1 d} R^{1 d} C (O) -、- C (O) -、- C (O) O -、- C (O) N R^{1 e} -、- C (O) N R^{1 e} C (O) -、- N R^{1 e} -、- N R^{1 e} C (O) -、- N R^{1 e} C (O) O -、- N R^{1 e} C (O) N R^{1 e} -、- N R^{1 e} S (O)₂ -、- S (O)₂ -、または - S (O)₂ N R^{1 e} - であり ;R¹ は、C₁-₆アルキル (0 ~ 6 個の R^{1 a} で置換される)、あるいは 3 ~ 8 員のカルボシクリル、6 ~ 10 員のアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員のヘテロアリールより選択される環状基であり、ここで該環状基は 0 ~ 3 個の R^{1 b} で置換される ; ただし、R¹ が該環状基である場合、Z¹ および Z² は、各々、C H₂ であり ;各 R^{1 a} は、独立して、ハロ、ヒドロキシル、- N R^w R^w、オキソ、シアノ、C₁-₃アルコキシ、C₁-₃ハロアルコキシ、- C (O) O R^x、- C (O) N R^w R^w、または - N R^x C (O) R^y であり ;各 R^{1 b} は、独立して、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、- N H₂、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、- N H (C₁-₆アルキル)、- N (C₁-₆アルキル)₂、- N R^x C (O) (C₁-₆アルキル)、または C₃-₆シクロアルキルであり、ここで該アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは、各々、0 ~ 6 個の R^{1 a} で置換され ;各 R^{1 c} は、独立して、C₁-₆アルキルであり ;各 R^{1 d} は、独立して、水素、ハロ、C₁-₃アルキル、または C₃-₆シクロアルキルであり ;各 R^{1 e} は、独立して、水素、C₁-₃アルキル、または C₃-₆シクロアルキルであり ;R² は :(i) C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、C₁-₆アルコキシ、または - N R^v R^v であり、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、およびアル

20

30

40

50

コキシは、各々、0～6個の R^{2a} で置換され；

(i i) C_{3-8} カルボシクリル、 C_{6-8} スピロシクリル、4～7員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールであり、ここで該カルボシクリル、スピロシクリル、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールは、各々、0～3個の R^{2b} で置換されるか；または

(i i i) $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-CH_2(4\sim 6$ 員のヘテロシクリル)、 $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ ピシクロアルキル)、 $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ スピロロピシクロアルキル)、 $-NR^x(CH_2)_{0-2}(4\sim 6$ 員のヘテロシクリル)、 $-NR^x(CH_2)_{0-2}(5\sim 6$ 員のヘテロアリール)、 $-NR^x(CH_2)_{0-2}$ (フェニル)、 $-O(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-O(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ ピシクロアルキル)、 $-O(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ スピロロピシクロアルキル)、 $-O(CH_2)_{0-2}(4\sim 6$ 員のヘテロシクリル)、 $-O(CH_2)_{0-2}(5\sim 6$ 員のヘテロアリール)、または $-O(CH_2)_{0-2}$ (フェニル)であり、ここで該シクロアルキル、ヘテロシクリル、ピシクロアルキル、スピロロピシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、各々、0～3個の R^{2b} で置換され；

10

各 R^{2a} は、独立して、ハロ、アルキル、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、 $-NR^xR^x$ 、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)OR^x$ 、 $-C(O)NR^wR^w$ 、 $-S(O)_2R^y$ 、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ フルオロアルキル)、 $-NR^xS(O)_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NR^xS(O)_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2NR^zR^z$ 、または $-P(O)R^yR^y$ であり；

20

各 R^{2b} は、独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^xR^x$ 、 $-NR^xC(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-3}$ アルキル)、または $-S(O)_2(C_{1-3}$ アルキル)であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0～6個の R^{2a} で置換され；

R^{3a} および R^{3b} は、独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであるか、または R^{3a} および R^{3b} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキルを形成し；

30

Aは：

(i) シアノであるか；

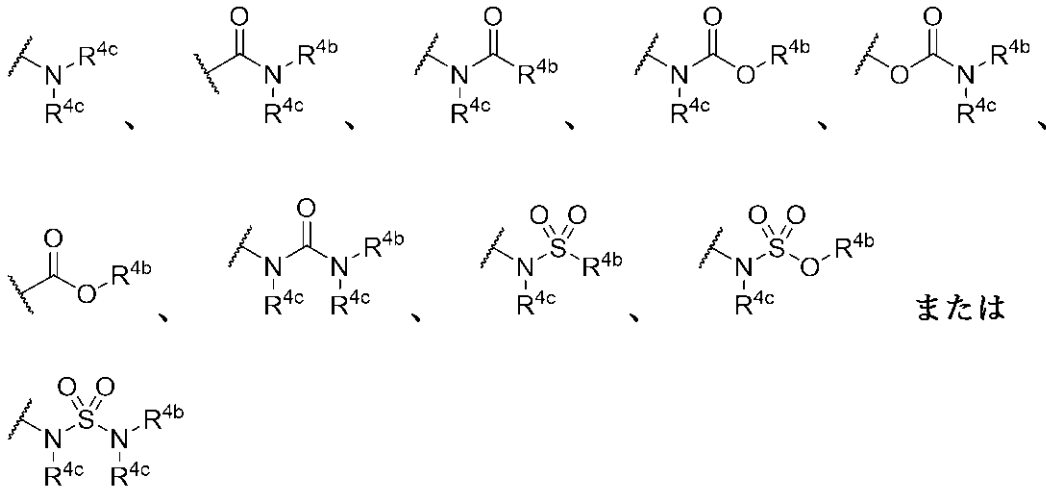
(i i) フェニル、またはN、OおよびSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員のヘテロアリールであり、ここで該フェニルおよびヘテロアリールは、各々、0～3個の R^{4a} で置換されるか；または

(i i i)

40

50

【化2】



10

であり；

各 R^{4a} は、独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6}$ カルボシクリル)、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(4\sim 6$ 員のヘテロシクリル)であり、ここで該アルキル、アルコキシ、アルケニル、およびアルキニルは、各々、 $0\sim 6$ 個の R^{4d} で置換され、該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、各々、 $0\sim 3$ 個の R^{4e} で置換され；

20

R^{4b} は、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル)、または $-(\text{CH}_2)_{0-3}(4\sim 6$ 員のヘテロシクリル)であり、ここで該アルキルは、各々、 $0\sim 6$ 個の R^{4d} で置換され、該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、各々、 $0\sim 3$ 個の R^{4e} で置換され；

各 R^{4c} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $4\sim 6$ 員のヘテロシクリル、フェニル、または $5\sim 6$ 員のヘテロアリールであり；

30

各 R^{4d} は、独立して、ハロ、ヒドロキシル、 $-\text{NR}^x\text{R}^x$ 、オキソ、シアノ、 C_{1-3} アルコキシ、または C_{1-3} ハロアルコキシであり；

各 R^{4e} は、独立して、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、または $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、 $0\sim 6$ 個の R^{4d} で置換され；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、および R^{5d} は、各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル ($0\sim 6$ 個の R^{5e} で置換される)、 C_{1-6} アルコキシ ($0\sim 6$ 個の R^{5e} で置換される)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^w$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^z\text{R}^z$ 、またはフェニル ($0\sim 3$ 個の R^{5f} で置換される) であり；

R^{5e} は、各々独立して、ハロ、ヒドロキシル、 $-\text{NR}^x\text{R}^x$ 、オキソ、シアノ、 C_{1-3} アルコキシ、または C_{1-3} ハロアルコキシであり；

40

各 R^{5f} は、独立して、ハロ、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、または $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、 $0\sim 6$ 個の R^{5e} で置換され；

各 R^v は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルであるか、あるいはまた、 2 個の R^v が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、 N 、 O および S から独立して選択される $0\sim 2$ 個のさらなるヘテロ原子を含有する $4\sim 7$ 員の二環式またはスピロ環式環部分を形成し、ここで各環は $0\sim 6$ 個の R^{2a} で置換され得；

各 R^w は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであるか；あるいはまた、 2 個の R^w が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、 N 、 O およ

50

びSから独立して選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を含有する4~7員の環部分を形成し；

各R^xは、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであり；
R^yは、C₁₋₆アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；および

各R^zは、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであるか；あるいはまた、2個のR^zが、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、N、OおよびSから独立して選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を含有する4~7員の環部分を形成する]

で示される、少なくとも1つの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0014】

1の実施態様において、

Qが：

(i) F、Cl、Br、シアノ、ヒドロキシル、-NR^xR^x、-C(O)OH、-C(O)NH₂、C₁₋₄アルキル(0~6個のR^{1d}で置換される)、または-P(O)R^{1c}R^{1c}であるか；または

(ii) -L-R¹であり；

Lが、-O-、-OCR^{1a}R^{1a}C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{1b}-、-NR^{1b}-、-NR^{1b}C(O)-、-NR^{1b}C(O)NR^{1b}-、-NR^{1b}S(O)₂-、-S(O)₂-、または-S(O)₂NR^{1b}-であり；

R¹が、C₁₋₆アルキル(0~6個のR^{1a}で置換される)、またはC₃₋₆シクロアルキル、フェニル、4~10員ヘテロシクリル、および5~10員のヘテロアリールより選択される環状基であり、ここで該環状基は0~3個のR^{1b}で置換され；

各R^{1a}が、独立して、F、Cl、ヒドロキシル、-NR^wR^w、オキソ、シアノ、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、-C(O)OH、または-C(O)O(C₁₋₂アルキル)であり；

各R^{1b}が、独立して、F、Cl、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-NH₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-NR^xC(O)(C₁₋₆アルキル)、またはC₃₋₄シクロアルキルであり、ここで該アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは、各々、0~6個のR^{1a}で置換され；

各R^{1c}が、独立して、C₁₋₄アルキルであり；

R²が：

(i) C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、または-NR^vR^vであり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個のR^{2a}で置換されるか；

(ii) C₃₋₈カルボシクリル、C₆₋₈スピロシクリル、フェニル、または4~7員のヘテロシクリルであり、ここで該カルボシクリル、スピロシクリル、およびヘテロシクリルは、各々、0~3個のR^{2b}で置換されるか；または

(iii) -CH₂(C₃₋₅シクロアルキル)、-CH₂(4~6員のヘテロシクリル)、-NR^x(CH₂)₀₋₂(C₃₋₅シクロアルキル)、-NR^x(CH₂)₀₋₂(4~6員のヘテロシクリル)、-NR^x(CH₂)₀₋₂(フェニル)、または-O(フェニル)であり、ここで該シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、およびピリジニルは、各々、0~3個のR^{2b}で置換され；

各R^{2a}が、独立して、F、Cl、ヒドロキシル、-NR^xR^x、オキソ、シアノ、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、または-C(O)OHであり；

各R^{2b}が、独立して、F、Cl、シアノ、ヒドロキシル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR^xR^x、-NR^xC(O)O(C₁₋₃アルキル)、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、または-S(O)₂(C₁₋₂アルキル)であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個のR^{2a}で置換され；

Aが：

(i) シアノであるか；

10

20

30

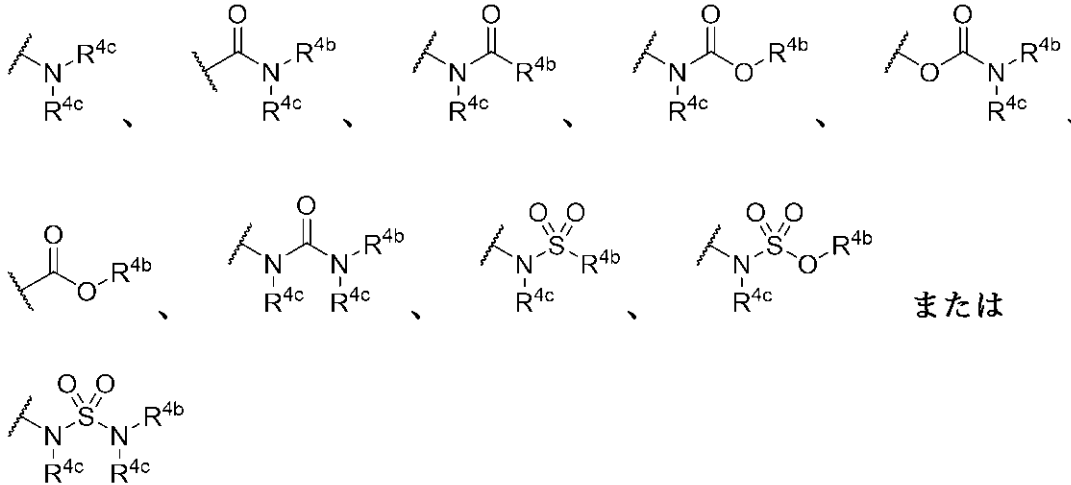
40

50

(i i) フェニル、またはN、OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5~6員の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、0~3個のR^{4a}で置換されるか；または

(i i i)

【化3】



10

20

であり；

各R^{4a}が、独立して、F、Cl、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-(CH₂)₀₋₃NH(C₁₋₆アルキル)、-(CH₂)₀₋₃N(C₁₋₆アルキル)₂、-(CH₂)₀₋₃(C₃₋₆カルボシクリル)、または-(CH₂)₀₋₃(4~6員のヘテロシクリル)であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個のR^{4d}で置換され；該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、各々、0~3個のR^{4e}で置換され；

R^{4b}が、C₁₋₄アルキル、-(CH₂)₀₋₃(C₃₋₆シクロアルキル)、または-(CH₂)₀₋₃(4~6員のヘテロシクリル)であり、ここで該アルキルは、各々、0~4個のR^{4d}で置換され、該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、各々、0~3個のR^{4e}で置換され；

30

各R^{4c}が、独立して、水素、C₁₋₃アルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであり；
各R^{4d}が、独立して、F、Cl、ヒドロキシル、-NR^xR^x、オキソ、シアノ、C₁₋₃アルコキシ、またはC₁₋₃フルオロアルコキシであり；

各R^{4e}が、独立して、F、Cl、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-NH(C₁₋₆アルキル)、または-N(C₁₋₆アルキル)₂であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個のR^{4d}で置換され；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、およびR^{5d}が、各々独立して、水素、F、Cl、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₃アルキル(0~4個のR^{5e}で置換される)、C₁₋₃アルコキシ(0~4個のR^{5e}で置換される)、-C(O)OR^x、-C(O)NR^wR^w、-S(O)₂R^y、-S(O)₂NR^zR^z、またはフェニル(0~3個のR^{5f}で置換される)であり；

40

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、およびR^{5d}が、各々独立して、水素、F、Cl、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₃アルキル(0~4個のR^{5e}で置換される)、C₁₋₃アルコキシ(0~4個のR^{5e}で置換される)、-C(O)OR^x、-C(O)NR^wR^w、-S(O)₂R^y、-S(O)₂NR^zR^z、またはフェニル(0~3個のR^{5f}で置換される)であり；

各R^wが、独立して、水素、C₁₋₄アルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであるか；あるいはまた、2個のR^wが、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、N、Oおよ

50

びSから独立して選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を含有する4~7員の環部分を形成し；

各 R^x が、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^y が、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；および

各 R^z が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであるか；あるいはまた、2個の R^z が、それらが結合する窒素原子と一緒に、N、OおよびSから独立して選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を含有する4~7員の環部分を形成する、

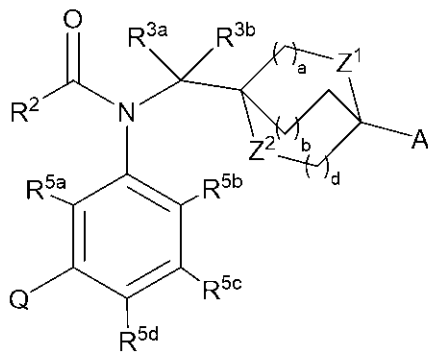
式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。

10

【0015】

1の実施態様において、 X^1 が CR^{5a} であり； X^2 が CR^{5b} であり； X^3 が CR^{5c} であって； X^4 が CR^{5d} である、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様の化合物は、構造式(Ia)：

【化4】



20

で示される。この実施態様には、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、および R^{5d} が、各々独立して、水素、F、Cl、シアノ、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ である、化合物が含まれる。この実施態様には、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、および R^{5d} の1つがF、Cl、シアノ、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ であり、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、および R^{5d} のうち3つが水素である、化合物も含まれる。

30

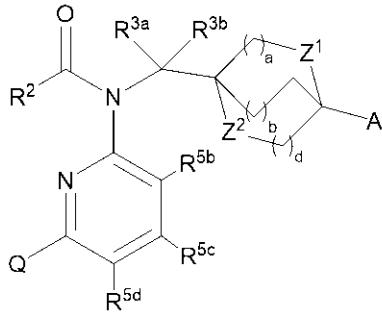
【0016】

1の実施態様において、 X^1 が CR^{5a} またはNであり； X^2 が CR^{5b} またはNであり； X^3 が CR^{5c} またはNであって； X^4 が CR^{5d} またはNであり； X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうち1つがNである、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様の化合物は、次の構造：式(Ib)の構造、式(Ic)の構造、式(Id)の構造、および式(Ie)の構造：

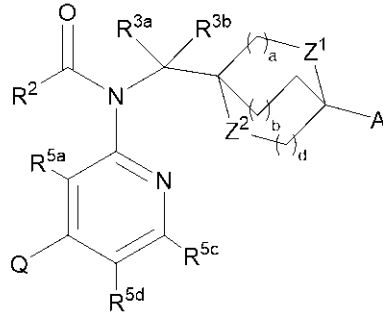
40

50

【化5】

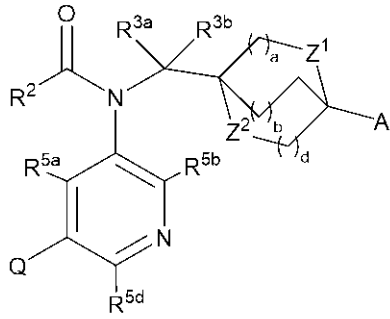


(I b)

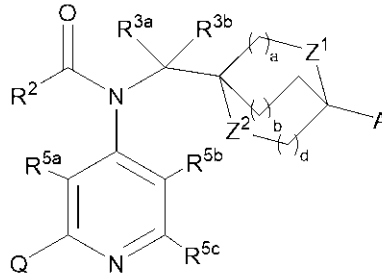


(I c)

10



(I d)



(I e)

のうちの1つの構造を有する。この実施態様には、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、および R^{5d} が、各々独立して、水素、F、Cl、シアノ、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ である、化合物が含まれる。

20

【0017】

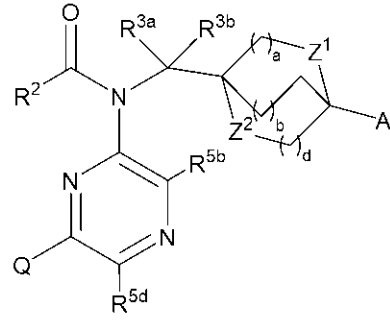
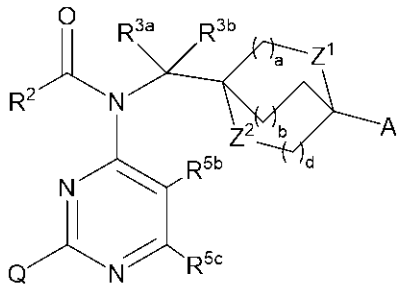
1の実施態様において、 X^1 が CR^{5a} またはNであり； X^2 が CR^{5b} またはNであり； X^3 が CR^{5c} またはNであって； X^4 が CR^{5d} またはNであり； X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの2つがNである、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様の化合物は、次の構造：式(I f)の構造、式(I g)の構造、式(I h)の構造、式(I i)の構造、式(I j)の構造、および式(I k)の構造：

30

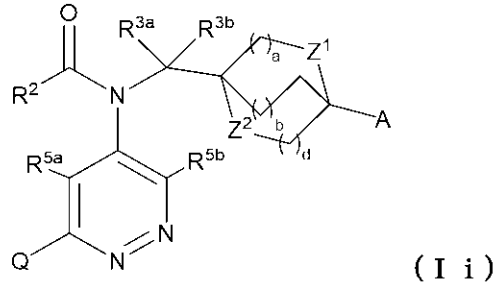
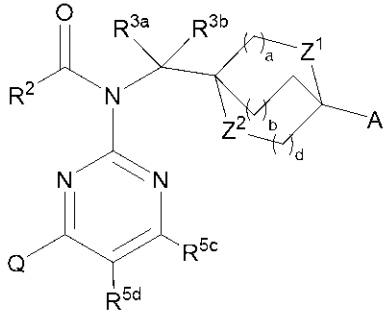
40

50

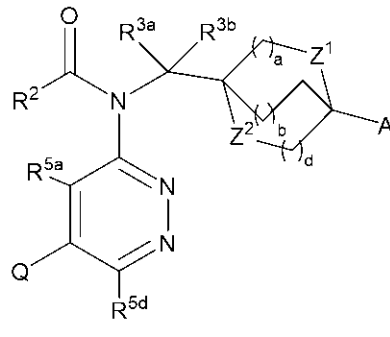
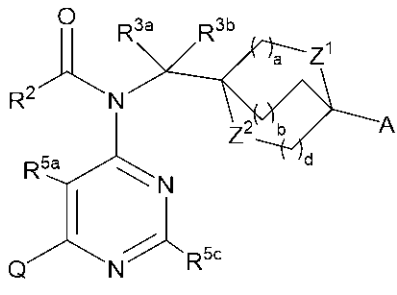
【化6】



10



20



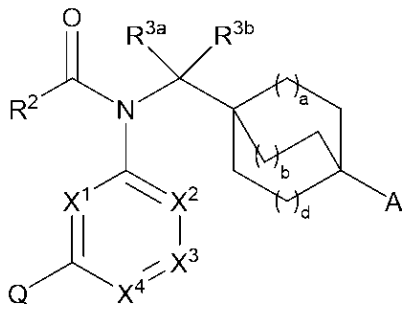
のうちの1つの構造を有する。この実施態様には、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、および R^{5d} が、各々独立して、水素、F、Cl、シアノ、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ である、化合物が含まれる。

30

【0018】

1の実施態様において、 Z^1 および Z^2 が、各々、 CH_2 である、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様の化合物は、式(II)：

【化7】



40

で示される構造を有する。この実施態様には、 a 、 b および d が、各々、1である、化合物が含まれる。この実施態様には、 a 、 b および d が、各々、0または1である、化合物も含まれる。加えて、この実施態様には、 a 、 b および d が、各々、1または2である、

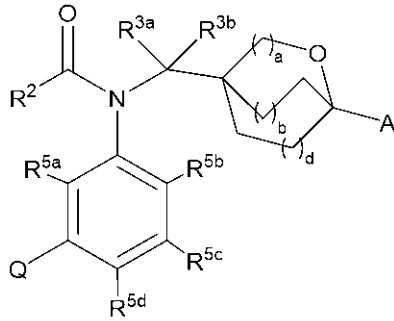
50

化合物も含まれる。

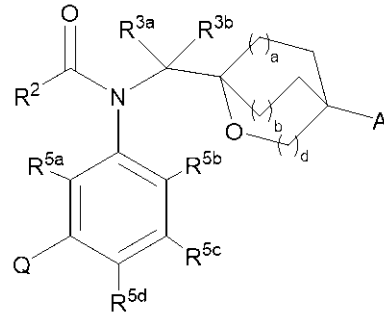
【0019】

1の実施態様において、 Z^1 および Z^2 の一方が CH_2 であり、 Z^1 および Z^2 の他方がOである、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様の化合物は、式(I_m)の構造、および式(I_n)の構造：

【化8】



(I_m)



(I_n)

10

のいずれかの構造を有する。この実施態様には、 a 、 b および d が、各々、1である、化合物が含まれる。この実施態様には、 a 、 b および d が、各々、0または1である、化合物も含まれる。加えて、この実施態様には、 a 、 b および d が、各々、1または2である、化合物も含まれる。

20

【0020】

1の実施態様において、 Q が(i)F、Cl、Br、シアノ、ヒドロキシル、 $-NR^xR^x$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル(0~6個の R^{1d} で置換される)、または $-P(O)R^{1c}R^{1c}$ であるか；または(ii) $-L-R^1$ である、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様には、 Q が(i)F、Cl、Br、シアノ、ヒドロキシル、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-P(O)(CH_3)_2$ であるか；または(ii) $-L-R^1$ であり； L が $-O-$ 、 $-OCR^{1a}R^{1a}C(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{1b}-$ 、 $-NR^{1b}-$ 、 $-NR^{1b}C(O)O-$ 、 $-NR^{1b}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}-$ であり； R^1 が C_{1-4} アルキル(0~4個の R^{1a} で置換される)、 C_{3-4} シクロアルキル、またはフェニル、チアゾリル、ピリジニル、およびピリミジニルから独立して選択される環状基であり、ここで該環状基が0~1個の R^{1b} で置換される、化合物が含まれる。この実施態様には、 R^1 が $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CHF_2$ 、シクロプロピル、チアゾリル、あるいは $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-OCH_2CH_3$ で置換される、化合物も含まれる。加えて、この実施態様には、 Q が(i)F、Cl、Br、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-P(O)(CH_3)_2$ であるか；または(ii) $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2C(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH$ (シクロプロピル)、 $-S(O)_2NH(CH_3)$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH$ (チアゾリル)、 $-NH$ (トリフルオロメチルフェニル)、 $-NH$ (エチルフェニル)、 $-NH$ (エトキシフェニル)、または $-NH$ (ジフルオロメチルフェニル)である、化合物も含まれる。

30

40

【0021】

1の実施態様において、 A がシアノである、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様には、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が、各々、 CH である、化合物が含まれる。この実施態様には、 Z^1 および

50

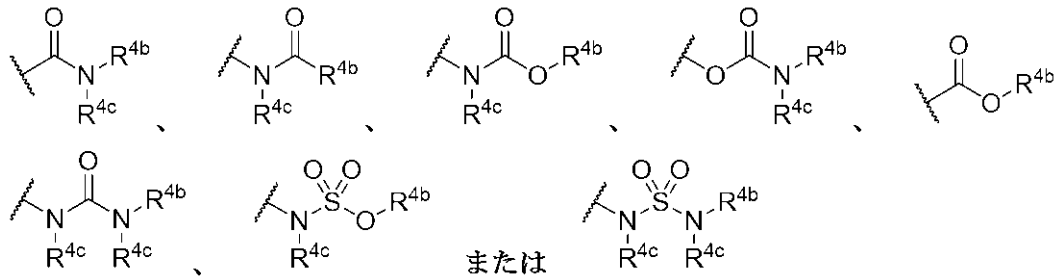
Z²が、各々、CH₂である、化合物も含まれる。

【0022】

1の実施態様において、Aが(i)フェニル、またはN、OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5~6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、各々、0~3個のR^{4a}で置換されるか；または

(ii)

【化9】



10

である、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様には、各R^{4a}が、独立して、F、Cl、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-(CH₂)₀₋₃NH(C₁₋₆アルキル)、-(CH₂)₀₋₃N(C₁₋₆アルキル)₂、-(CH₂)₀₋₃(C₃₋₆カルボシクリル)、または-(CH₂)₀₋₃(4~6員のヘテロシクリル)であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個のR^{4d}で置換され；該カルボシクリルおよびヘテロシクリルが、各々、0~3個のR^{4e}で置換され；R^{4b}が、C₁₋₄アルキル、-(CH₂)₀₋₃(C₃₋₆シクロアルキル)、または-(CH₂)₀₋₃(4~6員のヘテロシクリル)であり、ここで該アルキルは、各々、0~4個のR^{4d}で置換され、該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、各々、0~3個のR^{4e}で置換され；各R^{4c}が、独立して、水素、C₁₋₃アルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであり；各R^{4d}が、独立して、F、Cl、ヒドロキシル、-NR^xR^x、オキソ、シアノ、C₁₋₃アルコキシ、またはC₁₋₃フルオロアルコキシであり；各R^{4e}が、独立して、F、Cl、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-NH(C₁₋₆アルキル)、または-N(C₁₋₆アルキル)₂であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個のR^{4d}で置換される、化合物が含まれる。

20

30

【0023】

1の実施態様において、Aが、フェニル、またはN、OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5~6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、各々、0~3個のR^{4a}で置換される、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様には、Aが、フェニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、またはピリダジニルであり、各々、0~3個のR^{4a}で置換される、化合物が含まれる。この実施態様には、Aが、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、またはチアゾリルであり、各々、アゼチジニル、フルオロピシクロ[1.1.1]ペンチル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、-C(CH₃)₂CN、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-N(CH₃)₂、-CH₂(シクロプロピル)、シクロプロピル、トリフルオロメチルシクロプロピル、シアノシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、メチルシクロプロピル、モルホリニル、メチルオキサタニル、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される0~2個の置換基で置換される、化合物も含まれる。

40

【0024】

50

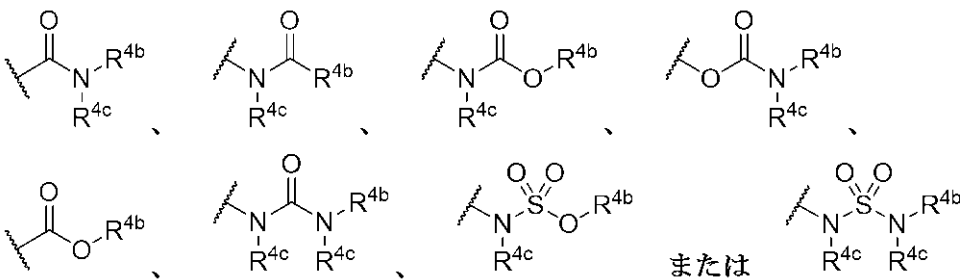
1の実施態様において、Aが、N、OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有し、0~3個のR^{4a}で置換される5員のヘテロアールである、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様には、Aが、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、またはオキサトリアゾリルであり、各々、0~3個のR^{4a}で置換される、化合物が含まれる。この実施態様には、Aが、ピラゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、またはチアゾリルであり、各々、C₁、-CH₃、-C(CH₃)₃、-CF₃、-CF₂CH₃、-N(CH₃)₂、シクロプロピル、およびフルオロシクロプロピルより独立して選択される0~2個の置換基で置換される、化合物も含まれる。

10

【0025】

1の実施態様において、Aが

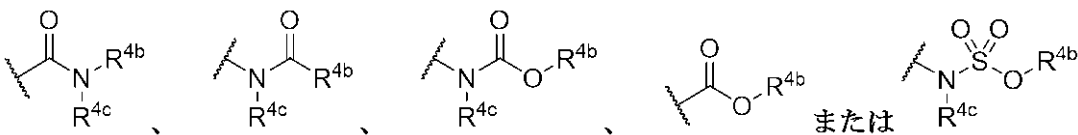
【化10】



20

である、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様には、Aが：

【化11】



30

である、化合物が含まれる。この実施態様には、R^{4b}が、C₁₋₄アルキル、-(CH₂)₀₋₃(C₃₋₆シクロアルキル)、または-(CH₂)₀₋₃(4~6員のヘテロシクリル)であり、ここで該アルキルは、各々、0~4個のR^{4d}で置換され、該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、各々、0~3個のR^{4e}で置換され；各R^{4c}が、独立して、水素、C₁₋₃アルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであり；各R^{4d}が、独立して、F、C₁、ヒドロキシル、-NR^xR^x、オキソ、シアノ、C₁₋₃アルコキシ、またはC₁₋₃フルオロアルコキシであって；各R^{4e}が、独立して、F、C₁、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、-NH₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-NH(C₁₋₆アルキル)、または-N(C₁₋₆アルキル)₂であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個のR^{4d}で置換される、化合物も含まれる。

40

【0026】

1の実施態様において、R²が(i)C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、または-NR^vR^vであり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個のR^{2a}で置換されるか；(ii)C₃₋₈カルボシクリル、C₆₋₈スピロシクリル、フェニル、または4~7員のヘテロシクリルであり、ここで該カルボシクリル、スピロシクリル、およびヘテロシクリルは、各々、0~3個のR^{2b}で置換されるか；または(iii)-CH₂(C₃₋₅シクロアルキル)、-CH₂(4~6員のヘテロシクリル)、-NR^x(CH₂)₀₋₂(C₃₋₅シクロアルキル)、-NR^x(CH₂)₀₋₂(4~6員のヘテロシクリル)、-NR^x(CH₂)₀₋₂(フェニル)、-O(フェニル)、または-S(O)₂(

50

C₃-6シクロアルキル)であり、ここで該シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびフェニルは、各々、0~3個のR^{2b}で置換される、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様には、R²が(i)C₁-3アルキル、C₁-3アルコキシ、または-NR^vR^vであり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個のR^{2a}で置換されるか；(ii)C₃-8カルボシクリル、C₆-8スピロピシクリル、フェニル、または4~7員のヘテロシクリルであり、ここで該カルボシクリル、スピロピシクリル、およびヘテロシクリルは、各々、0~3個のR^{2b}で置換されるか；または(iii)-CH₂(C₃-5シクロアルキル)、-CH₂(4~6員のヘテロシクリル)、-NR^x(CH₂)₀₋₂(C₃-5シクロアルキル)、-NR^x(CH₂)₀₋₂(4~6員のヘテロシクリル)、-NR^x(CH₂)₀₋₂(フェニル)、-O(フェニル)、または-S(O)₂(C₃-6シクロアルキル)であり、ここで該シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびフェニルは0~3個のR^{2b}で置換される、化合物が含まれる。

10

【0027】

1の実施態様において、R²が(i)C₁-4アルキル、C₁-4アルコキシ、または-NR^vR^vであり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個のR^{2a}で置換されるか；または(ii)C₃-8カルボシクリル、C₆-8スピロピシクリル、フェニル、または4~5員のヘテロシクリルであり、ここで該カルボシクリル、スピロピシクリル、およびヘテロシクリルは、各々、0~3個のR^{2b}で置換される、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。

20

【0028】

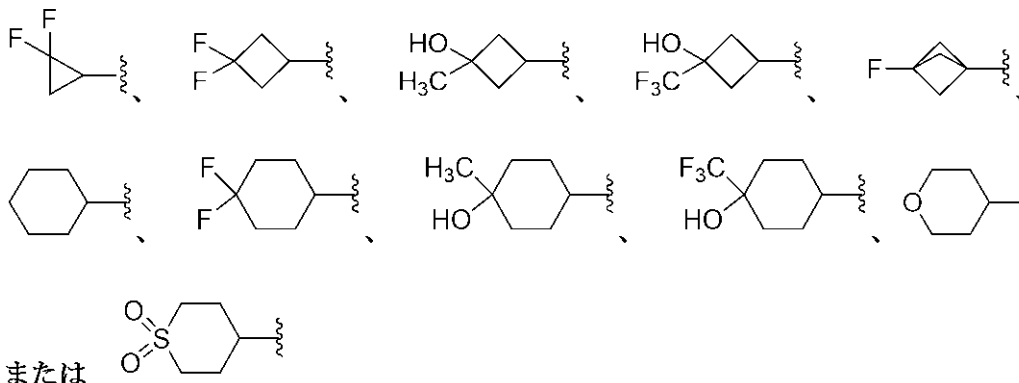
1の実施態様において、R²がC₃-5炭素環、C₆-8スピロピシクリル、-NR^x(CH₂)₀₋₂(C₃-6シクロアルキル)、またはN、OおよびSから独立して選択される1または2個ヘテロ原子を有する4~5員のヘテロシクリルであり、ここで該シクロアルキル、炭素環、およびヘテロシクリルは、独立して、0~3個のR^{2b}で置換される、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。加えて、この実施態様には、R²が-NH(メチル-ヒドロキシシクロプロピル)、またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、およびジオキソテトラヒドロチオピラニルより選択される環状基であって、各環状基が、F、-OH、-CH₃、および-CF₃より独立して選択される0~2個の置換基で置換される、化合物も含まれる。

30

【0029】

1の実施態様において、R²が：

【化12】



40

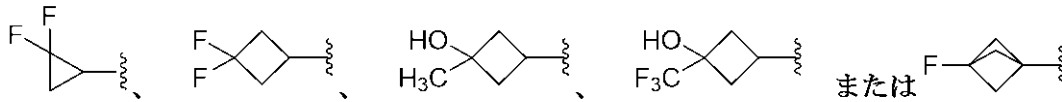
である、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0030】

1の実施態様において、R²が：

50

【化13】



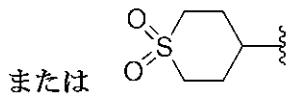
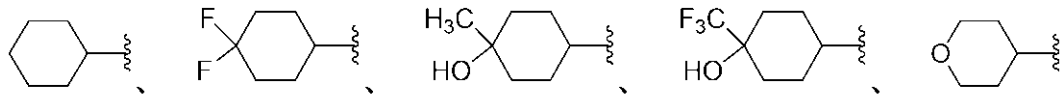
である、式 (I) の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0031】

1の実施態様において、 R^2 が：

10

【化14】



20

である、式 (I) の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0032】

1の実施態様において、

Q が：

(i) F、Cl、Br、シアノ、ヒドロキシル、 $-NR^xR^x$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル (0~6個の R^{1d} で置換される)、または $-P(O)R^{1c}R^{1c}$ であるか；または

(ii) $-L-R^1$ であり；

L が、 $-O-$ 、 $-OCR^{1a}R^{1a}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{1b}-$ 、 $-NR^{1b}-$ 、 $-NR^{1b}C(O)-$ 、 $-NR^{1b}C(O)NR^{1b}-$ 、 $-NR^{1b}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}-$ であり；

30

R^1 が、 C_{1-6} アルキル (0~6個の R^{1a} で置換される)、または C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4~10員ヘテロシクリル、および5~10員のヘテロアリールより選択される環状基であり、ここで該環状基は0~3個の R^{1b} で置換され；

R^2 が、(i) C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または $-NR^vR^v$ であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個の R^{2a} で置換されるか；(ii) C_{3-5} カルボシクリルまたは4~5員のヘテロシクリル (N、OおよびSより独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含有する)であり、ここで該シクロアルキル、炭素環、およびヘテロシクリルは、各々独立して、0~3個の R^{2b} で置換されるか；または (iii) $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{3-5}$ シクロアルキル)、または $-NR^x(CH_2)_{0-2}$ (フェニル)であり；および

40

A が、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し、0~3個の R^{4a} で置換される5員のヘテロアリールである、

式 (I) の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0033】

1の実施態様において、

Q が：

(i) F、Cl、Br、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)$

50

) NH₂、または - P (O) (CH₃)₂であるか；または

(i i) - L - R¹であり；

Lが、 - O - 、 - O C R^{1 a} R^{1 a} C (O) O - 、 - C (O) O - 、 - C (O) N R^{1 b} - 、 - N R^{1 b} - 、 - N R^{1 b} C (O) O - 、 - N R^{1 b} S (O)₂ - 、 - S (O)₂ - 、
または - S (O)₂ N R^{1 b} - であり；

R¹が、 - CH₃、 - CH₂CH₃、 - C (CH₃)₃、 - CHF₂、シクロプロピル、
チアゾリル、またはフェニル (- CHF₂、 - CF₃、 - CH₂CH₃、または - OCH₂
CH₃で置換される) であり；

R²が、 - NH (メチル - ヒドロキシシクロプロピル)、またはシクロプロピル、シク
ロブチル、およびピシクロ [1.1.1] ペンチルより選択される環状基であって、各環状
基が、F、 - OH、 - CH₃、および - CF₃より独立して選択される0 ~ 2個の置換基
で置換され；

Aが、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し、0 ~ 3
個のR^{4 a}で置換される5員のヘテロアリアルである、
式 (I) の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供
される。

この実施態様には、Aがピラゾリルまたはオキサジアゾリルであり、各々、0 ~ 3個のR
4 aで置換される、化合物が含まれる。この実施態様には、Qが (i) - CF₃、 - CH₂
CH₂C (O) OCH₃、 - C (O) NH₂、または - P (O) (CH₃)₂であるか；ま
たは (i i) - C (O) OCH₃、 - C (O) NH (CH₂CH₃)、 - OCH₃、 - OC
H₂CH₃、 - OCHF₂、 - OCH₂C (O) OCH₃、 - NHC (O) OC (CH₃)
3、 - NHS (O)₂CH₃、 - S (O)₂CH₃、 - S (O)₂NH (シクロプロピル)
、 - S (O)₂NH (CH₃)、 - P (O) (CH₃)₂、 - C (O) NH (チアゾリル)
、 - NH (トリフルオロメチルフェニル)、 - NH (エチルフェニル)、 - NH (エトキシ
フェニル)、または - NH (ジフルオロメチルフェニル)である、化合物も含まれる。

【 0 0 3 4 】

1の実施態様において、Aが、ピラゾリル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジニル
、またはインダゾリルであり、各々、0 ~ 3個のR^{4 a}で置換され；Qが (i) - CF₃、
- CH₂CH₂C (O) OCH₃、 - C (O) NH₂、または - P (O) (CH₃)₂であ
るか；または (i i) - C (O) OCH₃、 - C (O) NH (CH₂CH₃)、 - OCH₃
、 - OCH₂CH₃、 - OCHF₂、 - OCH₂C (O) OCH₃、 - NHC (O) OC (CH₃)
3、 - NHS (O)₂CH₃、 - S (O)₂CH₃、 - S (O)₂NH (シクロプ
ロピル)、 - S (O)₂NH (CH₃)、 - P (O) (CH₃)₂、 - C (O) NH (チア
ゾリル)、 - NH (トリフルオロメチルフェニル)、 - NH (エチルフェニル)、 - NH
(エトキシフェニル)、または - NH (ジフルオロメチルフェニル)である、式 (I) の
化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。こ
の実施態様には、Aがピラゾリルまたはオキサジアゾリルであり、各々、0 ~ 3個のR^{4 a}
で置換される、化合物が含まれる。

【 0 0 3 5 】

1の実施態様において、Z¹およびZ²が、各々、CH₂であり；aが1であり；bが1
であり；dが1であり；Aが、ピラゾリル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジニル、
またはインダゾリルであり、各々、0 ~ 3個のR^{4 a}で置換される、式 (I) の化合物あ
るいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。

【 0 0 3 6 】

1の実施態様において、R^{3 a}およびR^{3 b}が、独立して、水素、C₁ - 3アルキル、C
1 - 3フルオロアルキル、またはC₃ - 6シクロアルキルであるか；またはR^{3 a}およびR^{3 b}
が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃ - 6シクロアルキルを形成する、
式 (I) の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供
される。この実施態様には、R^{3 a}およびR^{3 b}が、独立して、水素、C₁ - 2アルキル、
- CH₂F、 - CHF₂、 - CF₃、またはC₃ - 4シクロアルキルであるか；またはR³

10

20

30

40

50

^a および R^{3b} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{3-4} シクロアルキルを形成する、化合物が含まれる。この実施態様には、 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、水素、 $-CH_3$ 、またはシクロプロピルであるか；または R^{3a} および R^{3b} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する、化合物も含まれる。加えて、この実施態様には、 R^{3a} および R^{3b} の一方が水素または $-CH_3$ であり、 R^{3a} および R^{3b} の他方が水素である、化合物も含まれる。

【0037】

1の実施態様において、

X^1 が CH であり； X^2 が CH であり； X^3 が CH であって； X^4 が CR^{5d} または N であり；

a が 1 であり；

b が 1 であり；

d が 1 であり；

Q が

(i) F 、 Cl 、 Br 、シアノ、ヒドロキシル、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-P(O)(CH_3)_2$ であるか；または

(ii) $-L-R^1$ であり；

L が、 $-O-$ 、 $-OCR^{1a}R^{1a}C(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{1b}-$ 、 $-NR^{1b}-$ 、 $-NR^{1b}C(O)O-$ 、 $-NR^{1b}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR^{1b}-$ であり；

R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CHF_2$ 、シクロプロピル、チアゾリル、またはフェニル ($-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-OCH_2CH_3$ で置換される) であり；

A が、ピラゾリル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジニル、またはインダゾリルであり、各々、0~3個の R^{4a} で置換され；

各 R^{4a} が、独立して、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、またはフルオロシクロプロピルであり；

R^{5d} が、水素、 F 、または Cl である、

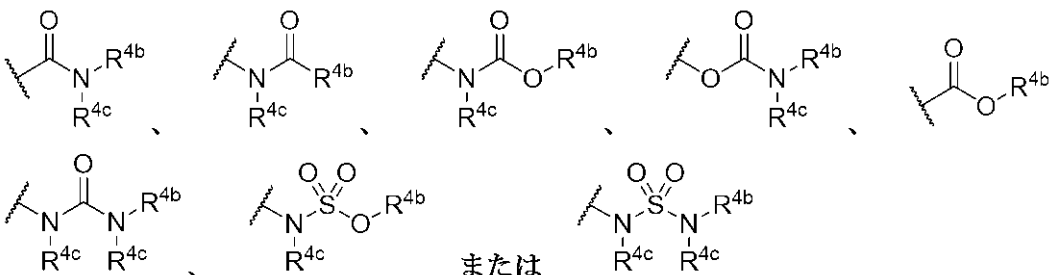
式 (I) の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。

この実施態様には、 A がピラゾリルまたはオキサジアゾリルであり、各々、0~3個の R^{4a} で置換される、化合物が含まれる。

【0038】

1の実施態様において、 A が：

【化15】



であり；

各 R^{4a} が、独立して、 F 、 Cl 、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_{0-3}NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0-3}N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ カルボシクリル)、または $-(CH_2)_{0-3}(4\sim 6$ 員のヘテロシクリル) であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0~4個の R^{4d} で置換され；該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、各々

10

20

30

40

50

、0～3個の R^{4e} で置換され； R^{4b} が、 C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ シクロアルキル)、または $-(CH_2)_{0-3}$ (4～6員のヘテロシクリル)であり、ここで該アルキルは、各々、0～4個の R^{4d} で置換され、該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、各々、0～3個の R^{4e} で置換され；各 R^{4c} が、独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；各 R^{4d} が、独立して、F、Cl、ヒドロキシル、 $-NR^xR^x$ 、オキソ、シアノ、 C_{1-3} アルコキシ、または C_{1-3} フルオロアルコキシであり；および各 R^{4e} が、独立して、F、Cl、オキソ、シアノ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、または $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂であり、ここで該アルキルおよびアルコキシは、各々、0～4個の R^{4d} で置換される、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。

10

【0039】

1の実施態様において、各 R^w が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであるか；あるいはまた、2個の R^w が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、N、OおよびSから独立して選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含有する4～7員の環部分を形成する、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様には、各 R^w が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルである、化合物が含まれる。この実施態様には、2個の R^w が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルより選択される4～7員の環部分を形成する、化合物も含まれる。

20

【0040】

1の実施態様において、各 R^z が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであるか；あるいはまた、2個の R^z が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、N、OおよびSから独立して選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含有する4～7員の環部分を形成する、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供される。この実施態様には、各 R^z が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルである、化合物が含まれる。この実施態様には、2個の R^w が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルより選択される4～7員の環部分を形成する、化合物も含まれる。

30

【0041】

1の実施態様において、式(I)の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または塩もしくは溶媒和物が提供され、ここで該化合物は、N-(3-クロロフェニル)-N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド(1)；N-(3-クロロフェニル)-N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド(2)；N-(3-クロロフェニル)-N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキシアミド(3)；N-(3-シアノフェニル)-N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド(4)；N-(3-シアノフェニル)-N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド(5)；N-(3-シアノフェニル)-N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-

40

50

1 - イル)メチル) - 4,4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド(6);
 N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - フルオロフェニル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド(7); N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド(8);
 ; N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 4,4 - ジフルオロ - N - (3 - フルオロフェニル)シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド(9); N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド(10); N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3,4 - ジフルオロフェニル) - 4,4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド(11); N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド(12); N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド(13); N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド(14); N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド(15); N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 4,4 - ジフルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド(16); N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロ - N - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド(17); N - (3 - (N - シクロプロピルスルファモイル)フェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド(18); (1S,3S) - N - (3 - (N - シクロプロピルスルファモイル)フェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド(19); N - (3 - (N - シクロプロピルスルファモイル)フェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 4,4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド(20);

【0042】

N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (N - メチルスルファモイル)フェニル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド(21); (1S,3S) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,

10

20

30

40

50

2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - (N - メチルスルファモイル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (2 2) ; N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 4,4 - ジフルオロ - N - (3 - (N - メチルスルファモイル) フェニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (2 3) ; N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル) フェニル) - 4,4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (2 4) ; N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル) フェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (2 5) ; (1 S, 3 S) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル) フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (2 6) ; メチル 3 - (N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) ベンゾエート (2 7) ; N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (エチルカルバモイル) フェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (2 8) ; N - (3 - カルバモイルフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (2 9) ; 1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) 尿素 (3 0) ; N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 2,2 - ジフルオロシクロプロパン - 1 - カルボキシアミド (3 1) ; tert - ブチル (3 - (N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェニル) カルバメート (3 2) ; N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (3 3) ; N - (3 - プロモフェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (3 4) ; N - (3 - プロモフェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (3 5) ; (1 S, 3 S) - N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (3 6) ; N - (3 - プロモ - 4 - クロロフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (3 7) ; N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 -

10

20

30

40

50

フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (38) ; (1 S, 3 S)
 - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシク
 ロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 - ヒド
 ロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (39) ; (1 S, 3 S)
 - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル)
) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (40) ;

【 0043 】

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ
 [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 3, 3 - ジフル
 ルオロシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (41) ; N - ((4 - (3 - (tert - ブチ
 ル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル
) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カル
 ボキシアミド (42) ; N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾ
 ール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメ
 チルホスホリル) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボ
 キシアミド (43) ; N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾ
 ール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチ
 ルホスホリル) フェニル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (4
 4) ; (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾ
 ール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメ
 チルホスホリル) フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタ
 ン - 1 - カルボキシアミド (45) ; N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オ
 キサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N -
 (3 - (ジメチルホスホリル) フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシ
 アミド (46) ; N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチルホ
 スホリル) フェニル) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキシアミド 1, 1 - ジ
 オキシド (47) ; N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオ
 ロエチル) ピリジン - 2 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) -
 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (48) ; N - (3
 - シアノフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イ
 ル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.
 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (49) ; (1 S, 3 S) - N - (3 - シアノフェニ
 ル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) ピシクロ [2.2.2] オ
 クタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタ
 ン - 1 - カルボキシアミド (51) ; N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキ
 サジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 -
 エトキシフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシ
 アミド (52) ; N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - エトキシフェ
 ニル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (53) ; N - ((4 -
 (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オ
 クタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (ト
 リフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (54) ; N - ((4 - (3
 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタ
 ン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン -

10

20

30

40

50

4 - カルボキシアミド (55) ; N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキシアミド 1, 1 - ジオキシド (56) ; (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (57) ; N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシフェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (58) ; N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3, 3 - ジフルオロ - N - (3 - メトキシフェニル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (59) ; N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - メトキシフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド (60) ;

【 0 0 4 4 】

N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - メトキシフェニル) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキシアミド 1, 1 - ジオキシド (61) ; N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (62) ; (1 S, 3 S) - N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (63) ; N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (64) ; N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3, 3 - ジフルオロ - N - (3 - (メチルスルホンアミド) フェニル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (65) ; N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (メチルスルホンアミド) フェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (66) ; (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - (メチルスルホンアミド) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (67) ; N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (メチルスルホンニル) フェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (68) ; N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロ - N - (3 - (メチルスルホンニル) フェニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (69) ; N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - (4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) エチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (70) ; N - (3 - ブロモフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロプロパンスルホンアミド (71) ; N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシク

10

20

30

40

50

ロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (7 2) ; N - (3 - シアノフェニル)
 - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1
 - カルボキシアミド (7 3) ; (1 S, 3 S) - N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 -
 (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カ
 ルボキシアミド (7 4) ; (1 S, 3 S) - N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (3 -
 シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブ
 タン - 1 - カルボキシアミド (7 5) ; (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - シクロプロピ
 ル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - (ト
 リフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (7 6) ; N - ((4 - (3 -
 シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オク
 タン - 1 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェ
 ニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド (7 7) ; N - ((4 - (3 - シクロプロ
 ピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 -
 イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ビシク
 クロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (7 8) ; メチル 2 - (3 - (N - ((4 -
 (3 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 -
 イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) フェノキシ) アセテート (7 9) ; メ
 チル 2 - (3 - (N - ((4 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)
 メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) フェノキシ) アセテ
 ート (8 0) ;

【 0 0 4 5 】

メチル 2 - (3 - (N - ((1 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2
 - オキサビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 4 - イル) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラ
 ン - 4 - カルボキシアミド) フェノキシ) アセテート (8 1) ; 3 - (N - ((4 - (3
 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 -
 イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベン
 ズアミド (8 2) ; N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール -
 5 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((4 - エ
 トキシフェニル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロビシク
 クロ [1.1.1] ペンタン - 1
 - カルボキシアミド (8 3) ; N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジ
 アゾール - 3 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 -
 ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロビシク
 クロ
 [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (8 4) ; N - ((4 - (5 - (tert - ブチ
 ル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル
) メチル) - N - (3 - ((4 - エトキシフェニル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ
 ビシク
 クロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (8 5) ; N - ((4 - (5 - (t
 ert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン
 - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((4 - エチルフェニル) アミノ) フェニル) - 3 -
 フルオロビシク
 クロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (8 6) ; N - ((4 -
 (5 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシク
 クロ [2.2.2]
 オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - ((4 - (トリフルオロメチ
 ル) フェニル) アミノ) フェニル) ビシク
 クロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミ
 ド (8 7) ; メチル 3 - (3 - (N - ((4 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ビ
 シク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) フェ
 ニル) プロパノエート (8 8) ; メチル 3 - (3 - (N - ((4 - (4 - (ジメチル
 アミノ) フェニル) ビシク
 クロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサン

10

20

30

40

50

カルボキシアミド)フェニル)プロパノエート(89);(1S,3S)-N-(4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド(90);(1S,3S)-N-(3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル)アミノ)フェニル)-N-(4-(5-(1-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド(91);(1S,3S)-N-(3-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)アミノ)フェニル)-N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド(92);(1S,3S)-N-(3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル)アミノ)フェニル)-N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド(93);N-(4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(5-シアノピリジン-3-イル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド(94);1-(3-シアノフェニル)-1-(4-(5-(2-フルオロプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-(1R,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)尿素(95);1-(3-シアノフェニル)-1-(4-(5-(2-フルオロプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-(1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)尿素(96);1-(3-シアノフェニル)-1-(4-(5-(2-フルオロプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)尿素(97);1-(3-シアノフェニル)-1-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-(1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)尿素(98);1-(3-シアノフェニル)-1-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-(1R,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)尿素(99);1-(3-シアノフェニル)-1-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)尿素(100);

【0046】

1-(3-プロモ-4-フルオロフェニル)-1-(4-(5-(2-フルオロプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-(1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)尿素(101);N-(4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド(102);N-(4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド(103);N-(4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-

1 - カルボキシアミド (104) ; N - (3 - (5 - シクロプロピルピリミジン - 2 -
 イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ - N - (4 - (5 - (トリフルオロメチル)
 ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.
 1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (105) ; N - (3 - (5 - (ジフルオロメ
 トキシ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ - N - (4 - (5
 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イ
 ル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (106) ; N - (3
 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ - N
 - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オ
 クタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (1
 07) ; N - (3 - (5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) フェ
 ニル) - 3 - フルオロ - N - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル)
) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1
 - カルボキシアミド (108) ; N - (3 - (5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル)
) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ - N - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリ
 ジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1
] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (109) ; N - (4 - (5 - (tert - ブチル) -
 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチ
 ル) - 3 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン -
 1 - カルボキシアミド (110) ; N - (4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサ
 ジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3
 - (シアノメトキシ) フェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 -
 カルボキシアミド (111) ; N - (4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジ
 アゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオ
 ロ - N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル) ビシクロ [1.1.
 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (112) ; 2 - (3 - (N - (4 - (5 - (ter
 t - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン -
 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミ
 ド) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 (113) ; N - (3 - シアノフェニル) - 3
 - フルオロ - N - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール
 - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペ
 ンタン - 1 - カルボキシアミド (114) ; (1S,3S) - N - (3 - シアノフェニル)
 - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - N - (4 - (5 - (トリフルオロメ
 チル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イ
 ル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (115) ; N - (3 - シアノフェニ
 ル) - N - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 -
 イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン
 - 4 - カルボキシアミド (116) ; (1S,3S) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 -
 ヒドロキシ - 3 - メチル - N - (4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1,2,4 - オキサ
 ジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロブ
 タン - 1 - カルボキシアミド (117) ; N - (4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4
 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) -
 N - (3 - (5 - (ジフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) フェニル)
 - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (118) ; N -
 (4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2
 .2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (5 - (ジフルオロメトキシ) ピ
 リジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン -
 1 - カルボキシアミド (119) ; 3 - (N - (4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル)
) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)
 メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) 安息香

10

20

30

40

50

酸 (1 2 0) ;

【 0 0 4 7 】

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (1 2 1) ; N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (エチルカルバモイル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (1 2 2) ; (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (1 2 3) ; (1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (1 2 4) ; (1 S, 3 S) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (1 2 5) ; (1 S, 3 S) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (1 2 6) ; N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (1 2 7) ; N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (1 2 8) ; N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシフェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (1 2 9) ; N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (1 3 0) ; (S) - 1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) 尿素 (1 3 1) ; N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (1 3 2) ; (1 s, 3 s) - N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (1 3 3) ; N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (1 3 4) ; N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド (1 3 5) ; (1 S, 3 S) - N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4

10

20

30

40

50

- (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド (136) ; N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - カルボキシアミド (137) ; N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキシアミド 1, 1 - ジオキシド (138) ; 3 - (4 - ((1 S, 3 S) - N - (3 - プロモフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド) メチル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシアミド (139) ; または 3 - (4 - ((N - (3 - プロモフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) メチル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシアミド (140)

10

である。

【 0048 】

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てもよい。本発明は、本明細書に記載の発明の態様および/または実施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、他のいずれかの実施態様と併せて、付加的な実施態様を説明すると解釈されてもよいと理解される。実施態様の個々の各要素は、いずれかの実施態様からのありとあらゆる他の要素と組み合わせあって、さらなる実施態様を説明するものとする。

20

【 0049 】

III. 定義

本発明の特徴および利点は、当業者であれば、以下の詳細な説明を読むにしたがって、より容易に理解し得る。明確にするために、別個の実施態様の文脈の上下に記載されている本発明の特定の特徵もまた、組み合わせて単一の実施態様を形成し得ると理解されるべきである。反対に、簡潔にするために、単一の実施態様の文脈で説明される本発明の様々な特徴もまた、そのサブコンビネーションを形成するように組み合わせられてもよい。本明細書にて例示的または好ましいと特定された実施態様は、説明のためのものであり、限定的でないことを意図とする。

30

【 0050 】

本明細書にて特記されない限り、単数形で示されるリファレンスは複数形も含み得る。例えば、「a」および「an」は、1、あるいは1または複数をいう場合がある。

本明細書で用いられる場合、「化合物および/またはその塩」なる語は、少なくとも1つの化合物、少なくとも1つの化合物の塩、またはそれらの組み合わせをいう。例えば、式(I)の化合物および/またはその塩には、式(I)の化合物；式(I)の2つの化合物；式(I)の化合物の塩；式(I)の化合物および式(I)の化合物の1または複数の塩；ならびに式(I)の化合物の2またはそれ以上の塩が含まれる。

40

【 0051 】

特記されない限り、原子価が満たされていない原子はいずれも、原子価を満たすのに十分な水素原子があるものとみなされる。

本明細書に記載の定義は、参照により本明細書の一部とされる、いずれの特許、特許出願、および/または特許出願刊行物に記載される定義よりも優先される。

本発明を説明するのに使用される種々の用語の定義を以下に列挙する。これらの定義は、個々に、または大きな基の一部としていずれかにて、それらが明細書全体を通して使用される(それらが特定の場合に限定される場合を除く)用語に適用される。

【 0052 】

明細書全体を通して、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するよ

50

うに、当業者によって選択され得る。

当該分野において使用される慣習によれば、

【化16】

〜

は、本明細書の構造式にて使用され、部分または置換基のコアまたは骨格構造との付着点である結合を表す。

【0053】

本明細書にて使用される「ハロ」および「ハロゲン」なる語は、F、Cl、Br、およびIをいう。 10

「シアノ」なる語は基-CNをいう。

「ヒドロキシ」なる語は基-OHをいう。

「アミノ」なる語は-NH₂基をいう。

「オキシ」なる語は基=Oをいう。

【0054】

本明細書にて使用される「アルキル」なる語は、例えば、1~12個の炭素原子、1~6個の炭素原子、および1~4個の炭素原子を含有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基の例として、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i-プロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、および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)、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチル、および4-メチルペンチルが挙げられる。記号「C」の後の下付き文字に数字が表示される場合、その下付き文字は、特定の基が含有し得る、炭素原子の数をより具体的に定義する。例えば、「C₁₋₄アルキル」は、1~4個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルキル基を意味する。 20

【0055】

本明細書にて使用される「ハロアルキル」なる語は、1または複数のハロ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包含するものとする。例えば、「C₁₋₄ハロアルキル」は1または複数のハロ原子で置換されるC₁、C₂、C₃、およびC₄アルキル基を包含するものとする。ハロアルキル基の代表例には、限定されないが、-CF₃、-CCl₃、-CHF₂、および-CF₂CCl₃が含まれる。 30

【0056】

本明細書にて使用される「フルオロアルキル」なる語は、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包含するものとする。例えば、「C₁₋₄フルオロアルキル」は1または複数のフッ素原子で置換されるC₁、C₂、C₃、およびC₄アルキル基を包含するものとする。フルオロアルキル基の代表例には、限定されないが、-CF₃および-CH₂CF₃が含まれる。

【0057】

本明細書にて使用される「ヒドロキシアルキル」なる語は、1または複数のヒドロキシ基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包含するものとする。例えば、「C₁₋₄ヒドロキシアルキル」は1または複数のヒドロキシ基で置換されるC₁、C₂、C₃、およびC₄アルキル基を包含するものとする。ヒドロキシアルキル基の代表例には、限定されないが、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、および-C(CH₃)₂OHが含まれる。 40

【0058】

「アルケニル」なる語は、2ないし12個の炭素原子、および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。例示的なそのような基には、エテニルまたはアリルが含まれる。例えば、「C₂₋₆アルケニル」は、2~6個の炭素原子を有する、直鎖および分岐鎖のアルケニル基を意味する。 50

「アルキニル」なる語は、2ないし12個の炭素原子、および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。例示的なそのような基には、エチニルが含まれる。例えば、「C₂₋₆アルキニル」は、2~6個の炭素原子を有する、直鎖および分岐鎖のアルキニル基を意味する。

【0059】

本明細書にて使用される「アルコキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子の部分に結合したアルキル基、例えば、メトキシ基(-OCH₃)をいう。例えば、「C₁₋₃アルコキシ」は、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。

「ハロアルコキシ」および「-O(ハロアルキル)」なる語は、酸素結合(-O-)を介して結合した、上記のハロアルキル基を表す。例えば、「C₁₋₄ハロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、およびC₄ハロアルコキシ基を含むものとする。

10

【0060】

「フルオロアルコキシ」および「-O(フルオロアルキル)」なる語は、酸素結合(-O-)を介して結合した、上記のフルオロアルキル基を表す。例えば、「C₁₋₄フルオロアルコキシ」はC₁、C₂、C₃、およびC₄フルオロアルコキシ基を含むものとする。

【0061】

本明細書にて使用される「シクロアルキル」なる語は、飽和環炭素原子から1個の水素原子を除去することにより、非芳香族の単環または多環式炭化水素分子より誘導される基をいう。シクロアルキル基の代表例には、限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが含まれる。記号「C」の後の下付き文字に数字が表示される場合、その下付き文字は、特定のシクロアルキル基が含有し得る、炭素原子の数をより具体的に定義する。例えば、「C₃₋₆シクロアルキル」は、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

20

【0062】

「カルボシクロ」、「カルボサイクリック」または「カルボシクリル」なる語は、互換的に使用されてもよく、すべての環のあらゆる原子が炭素である、少なくとも1個の飽和または部分的に飽和した非芳香環を有する環状基をいい、1または複数の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を結びつける時に発生する架橋環であって、1または複数のそのような架橋環を有する基を包含する。該用語は、例えば、シクロアルキルおよびシクロアルケニル、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、アダマンチル、およびテトラヒドロナフチルなどの非芳香環を包含する。

30

【0063】

本明細書にて使用される「ビシクロアルキル」なる語は、少なくとも1つの架橋を有するカルボシクリル基をいう。ビシクロアルキル基の代表例には、限定されないが、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、およびアダマンチルが含まれる

本明細書にて使用される「アリール」なる語は、芳香環に結合している1個の水素を除去することにより、芳香環を含有する分子より誘導される一群の原子をいう。アリール基の代表例には、限定されないが、フェニルおよびナフチルが含まれる。アリール環は非置換であってもよく、または原子価が許す限り1または複数の置換基を含有してもよい。

40

【0064】

「ヘテロ原子」なる語は、酸素(O)、硫黄(S)、および窒素(N)をいう。

「ヘテロシクロ」、「ヘテロサイクリック」、または「ヘテロシクリル」なる語は、互換的に使用されてもよく、少なくとも飽和または部分的に飽和した非芳香環を有する環状基をいい、ここで1または複数の環が少なくとも1個のヘテロ原子(O、SまたはN)を有し、該ヘテロ原子を含有する環は、O、Sおよび/またはNより独立して選択される1ないし3個のヘテロ原子を有することが好ましい。ヘテロ原子を含有するそのような基の環は、1または2個の酸素または硫黄原子、および/または1~4個の窒素原子を含有することができる：ただし、各環でのヘテロ原子の総数は4個以下であり、さらには該環は少なくとも1個の炭素原子を含有することを条件とする。窒素および硫黄原子は所望によ

50

り酸化されてもよく、窒素原子は所望により四級化されてもよい。ヘテロシクロ基は利用可能ないずれかの窒素または炭素原子で結合し得る。ヘテロシクロ環は非置換であってもよく、または原子価が許す限り1または複数の置換基を含有してもよい。

【0065】

代表的な単環式ヘテロシクリル基には、ピロリジニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン、テトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、ジヒドロイソインドリル、およびテトラヒドロキノリニルが含まれる。

10

【0066】

「スピロビシクリル」および「スピロビシクロ」なる語は、互換的に使用されてもよく、2個の環がその2個の環の各々のメンバーである単一の炭素原子で結合している二環式基をいう。該用語は、2個の環がその2個の環の各々のメンバーである単一の炭素原子で結合しているシクロアルキル環である、スピロビシクロアルキルと、一方の環がヘテロシクリル環であり、他方の環が2個の環の各々のメンバーである単一の炭素原子で結合しているシクロアルキル環であるか、または両方の環が2個の環の各々のメンバーである単一の炭素原子で結合しているヘテロシクリル環である、スピロビシクロヘテロアルキルとの両方を包含する。スピロビシクリル基の例には、スピロ[3.3]ヘプテニル、スピロ[3.4]オクタニル、アザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサ-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、およびアザスピロ[3.4]オクタニルが含まれる。

20

【0067】

「ヘテロアリール」なる語は、置換および非置換の芳香族5または6員の単環式基、および少なくとも1個の環にて少なくとも1個のヘテロ原子(O、SまたはN)を含有する9または10員の二環式基をいい、該ヘテロ原子を含有する環は、O、Sおよび/またはNより独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有することが好ましい。ヘテロ原子を含有するヘテロアリール基の各々の環は、1または2個の酸素または硫黄原子、および/または1~4個の窒素原子を含有することができる：ただし、各環でのヘテロ原子の総数は4個以下であり、各環は少なくとも1個の炭素原子を有することを条件とする。二環式基を完成させる縮合環は芳香族であり、炭素原子だけを含有してもよい。窒素および硫黄原子は、所望により、酸化されてもよく、窒素原子は、所望により、四級化されてもよい。二環式ヘテロアリール基では、含まれるのは芳香族環だけでなければならない。該ヘテロアリール基は任意の環のいずれか利用可能な窒素または炭素原子と結合することができる。該ヘテロアリール環系は非置換であってもよく、あるいは1または複数の置換基を含有してもよい。

30

【0068】

例示的な単環式ヘテロアリール基には、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルが含まれる。

40

例示的な二環式ヘテロアリール基には、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インドゾリル、およびピロロピリジルが含まれる。

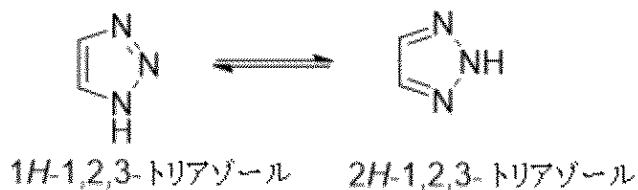
【0069】

本明細書にて使用される「互変異性体」なる語は、平衡状態で一緒に存在し、分子内の原子または基の移動によって容易に交換される、化合物の2以上の異性体の各々をいう。

50

例えば、当業者であれば、1,2,3-トリアゾールが上記されるように2種の互変異性形態にて存在することを容易に理解するであろう：

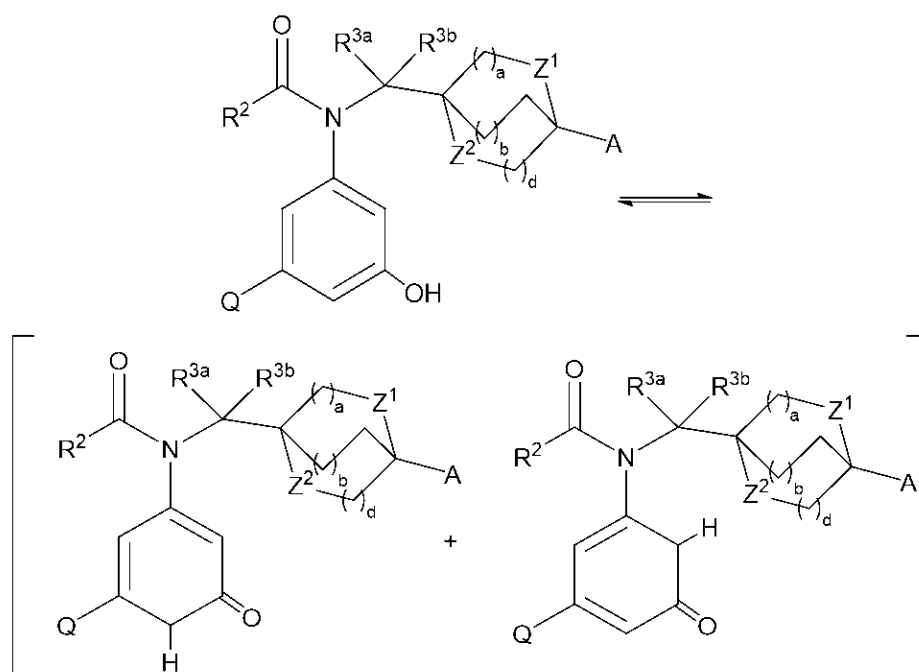
【化17】



【0070】

かくして、本開示は、構造式がそのうちの1つだけを描写するものであっても、可能性のあるすべての互変異性体を網羅するものとする。例えば、 R^{5c} がヒドロキシであり、 R^{5a} 、 R^{5b} 、および R^{5d} の各々が水素である場合、式(Ia)の化合物は互変異性形態にて存在し得る：

【化18】



【0071】

「医薬的に許容される」なる語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、あるいは他の問題または合併症もなく、合理的な利益/リスクの割合に見合った、ヒトおよび動物の組織と接触して用いるのに適する、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にて利用される。

【0072】

式(I)の化合物は本発明の範囲内にもある塩を形成し得る。特記されない限り、本発明の化合物への言及は、1または複数のその塩への言及をも包含すると理解される。「塩」なる語は、無機および/または有機酸および塩基とで形成される酸性および/または塩基性の塩を意味する。加えて、「塩」なる語は、例えば、式(I)の化合物が、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環などの塩基性の部分と、カルボン酸などの酸性の部分との両方を含有する場合、両性イオン(内塩)を包含し得る。例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に有意に寄与しない許容される金属およびアミンなどの医薬的に許容される(すなわち、非毒性で、生理学的に許容される)塩が好ましい。しかしながら、他の塩は、例えば、製造の間に利用され得る単離または精製工程にて、有用である可能性があり、かくして本発明の範囲内にあると考えられる。式(I)の化合物の塩は、例えば、式

10

20

30

40

50

(I) の化合物を、等量などの一定量の塩基と、塩が沈殿するなどの媒体中、または水性媒体中で反応させ、つづいて凍結乾燥させることで形成され得る。適切な塩の一覧が、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990) に記載されており、その開示を出典明示により本明細書の一部とする。

【 0 0 7 3 】

例示的な酸付加塩には、アセテート（酢酸、またはトリフルオロ酢酸などのトリハロ酢酸で形成される塩など）、アジペート、アルギネート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ピサルフェート、ボレート、ブチレート、シトレート、カンホレート、カンホスルホネート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルサルフェート、エタンスルホネート、フマレート、グルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、塩酸塩（塩酸で形成）、臭化水素酸塩（臭化水素で形成）、ヨウ化水素酸塩、マレエート（マレイン酸で形成）、2 - ヒドロキシエタンスルホネート、ラクテート、メタンスルホネート（メタンスルホン酸で形成）、2 - ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オキサレート、ペクチネート、ペルサルフェート、3 - フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、サリチレート、スクシレート、サルフェート（硫酸で形成されるものなど）、スルホネート（本明細書で記載されるものなど）、タートレート、チオシアネート、トシレートなどのトルエンスルホネート、ウンデカノエート等が含まれる。

【 0 0 7 4 】

例示的な塩基性塩には、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウムおよびカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウムおよびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；バリウム、亜鉛およびアルミニウム塩；トリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N - ベンジル - フェネチルアミン、1 - エフェナミン、N, N' - ジベンジルエチレン - ジアミン、デヒドロアピエチルアミン、N - エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、または同様の医薬的に許容されるアミンなどの有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、ならびにアルギニン、リジン等などのアミノ酸との塩が含まれる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロリド、プロミドおよびヨーダイド）、ジアルキルサルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルサルフェート）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルのクロリド、プロミドおよびヨーダイド）、アラルキルハライド（例えば、ベンジルおよびフェネチルプロミド）等などの剤で四級化され得る。好ましい塩には、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩が含まれる。

【 0 0 7 5 】

式 (I) の化合物は非晶質固体または結晶固体として提供され得る。凍結乾燥を利用して式 (I) の化合物を固体として提供し得る。

さらには、式 (I) の化合物の溶媒和物（例えば、水和物）も本発明の範囲内にあることを理解すべきである。「溶媒和物」なる語は、式 (I) の化合物と、有機または無機を問わず、1または複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合には水素結合が含まれる。ある場合には、例えば、1または複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれている場合には、溶媒和物は単離能を有するであろう。「溶媒和物」は溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物には、水和物、エタノール和物、メタノール和物、イソプロパノール和物、アセトニトリル溶媒和物、および酢酸エチル溶媒和物が含まれる。溶媒和の方法は当該分野にて知られている。

【 0 0 7 6 】

様々な形態のプロドラッグが当該分野にて周知であり、以下に記載される：

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuthら、第31章、(Academic Press, 1996) ；

10

20

30

40

50

b) Design of Prodrugs, H.Bundgaard編, (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, P.Krogsgaard-LarsonおよびH.Bundgaard編、第5章、113-191頁 (Harwood Academic Publishers, 1991);

d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard TestaおよびJoachim M.Mayer、(Wiley-VCH, 2003); および

e) Rautio, J.ら、Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587, (2018)

【0077】

さらに、式(I)の化合物は、その製造の後に、単離および精製されて、式(I)の化合物を99重量%以上の量で含有する(実質的に純粋な)組成物を得ることができ、次にそれを本明細書に記載されるように単離および精製することができる。かかる「実質的に純粋な」式(I)の化合物はまた、本明細書にて本発明の一部を形成すると考えられる。

10

【0078】

「安定した化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度までの単離、および有効な治療剤への処方耐えるのに十分に頑強である、化合物を示すことを意味する。本発明は安定した化合物を具現化するものとする。

【0079】

「治療的に効果的な量」は、FXRのアゴニストとして作用するのに効果的な、あるいは病理学的線維症、がん、炎症性障害、代謝性または胆汁鬱滞性障害などの胆汁酸の調節不全に付随する障害を治療または予防するのに効果的な、本発明の化合物の単独での量、または特許請求の範囲に記載の化合物を組み合わせた量、または本発明の化合物を他の活性化成分と組み合わせた量を包含するものとする。

20

【0080】

本発明の化合物は、本発明の化合物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。同位体には、原子番号は同じであるが、質量数が異なる、それらの原子が含まれる。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体には、重水素(D)および三重水素(T)が含まれる。炭素の同位体には、 ^{13}C および ^{14}C が含まれる。本発明の同位体標識標識の化合物は、一般に、当業者に知られている従来の技法によって、あるいは他の方法で利用される非標識の試薬の代わりに同位体標識された適切な試薬を用い、本明細書に記載の方法に類似する方法によって製造され得る。そのような化合物は、例えば、標的タンパク質または受容体と結合する可能性のある医薬化合物の能力を測定する際の標体および試薬として、またはインビボまたはインビ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様々な潜在的用途がある。

30

【0081】

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。

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、および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、医薬組成物を提供する。

【0082】

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、および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を含む、医薬組成物を提供する。

40

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。

【0083】

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。

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剤をさらに含む、上記される医薬組成物を提供する。

【0084】

50

有用性

1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、障害または症状を治療する必要のある患者での該疾患、障害または症状の治療方法を提供し、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。

【0085】

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、障害または症状を治療する必要のある患者での該疾患、障害または症状の治療方法であって、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。

10

【0086】

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、本発明のもう一つ別の化合物および/または少なくとも1つの別の型の治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0087】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、患者でのファルネソイドX受容体(FXR)アゴナイズ作用を誘発するための方法であって、該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投与することを含む、方法を提供する。

20

いくつかの実施態様において、該疾患、障害または症状は、FXRの機能不全に付随しており、病理学的線維症、がん、炎症性障害、代謝性または胆汁鬱滞性障害を包含する。

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、および膵臓の線維症を含む、線維症と関連付けられる。

【0088】

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物を包含する。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、腎臓、前立腺、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、頸部、結腸、子宮内膜、食道、生殖器、泌尿生殖器、頭、咽頭、肺、筋肉組織、首、口腔または鼻粘膜、卵巣、膵臓、皮膚、脾臓、胃、睾丸、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、癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、またはセミノーマである。

30

【0089】

本発明に従って予防、調節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には、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、腎臓線維症)、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)、刺激性腸症候群(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)が含まれる。

40

【0090】

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には、限定されないが、非アルコール性脂肪性肝疾患(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、再生不全、肝機能低下、肝血流障害、腎症、刺激性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)、異常腎分泌、良性前立腺肥大、神経障害性膀胱疾患、糖尿病性腎症、限局性分節性糸球体硬化症、IgA腎症、薬物または移植によって誘発される腎症、自己免疫性腎症、ループス腎炎、肝線維症、腎線維症、慢性腎疾患(CKD)、糖尿病性

50

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、非特異性間質性肺炎（NSIP）、通常間質性肺炎（UIP）、放射線誘発性線維症、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、脊髄管狭窄症、心不全、心臓線維症、血管線維症、血管周囲線維症、足口疾患、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、神経障害性疼痛、末梢神経障害、加齢性黄斑変性症（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、緑内障濾過手術後の癒痕、クローン病または全身性紅斑性ループス；異常な創傷治癒に由来するケロイド形成；臓器移植後に発生する線維症、骨髄線維症、および筋腫が含まれる。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、かかる治療を必要とする患者に治療的に効果的な量の少なくとも1つの本発明の化合物を、単独で、あるいは本発明のもう一つ別の化合物、および/または少なくとも1つの他の型の治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供す【0091】

10

もう一つ別の実施態様において、本発明は、療法に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における療法にて使用す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、本発明はまた、その線維性障害、炎症性障害または細胞増殖性障害を治療するための医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。【0092】

20

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方法であって、その必要とする患者に、治療的に効果的な量の第1および第2治療剤を投与することを含み、ここで該第1の治療剤が本発明の化合物である、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、療法において同時に、別々に、または連続的に使用するための、本発明の化合物と、付加的な治療剤とを組み合わせた製剤を提供する。【0093】

30

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、または連続的に使用するための、本発明の化合物と、付加的な治療剤とを組み合わせた製剤を提供する。

本発明の化合物は、抗線維性および/または抗炎症性治療剤などの1または複数のさらなる治療剤と組み合わせて利用されてもよい。【0094】

1の実施態様において、組み合わせた医薬組成物または組み合わせ方法もしくは組み合わせ使用にて用いられるさらなる治療剤は、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）、血管内皮成長因子（VEGF）の阻害剤、血小板由来成長因子（PDGF）および線維芽細胞成長因子（FGF）受容体キナーゼ（例えば、ニンテダニブ）、ヒト化抗-v6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-1、-2および-3に拮抗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）、テトラ置換のマンガン（III）含有のポルフィリン誘導体、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-

40

50

4) およびインターロイキン13 (IL-13) を標的とする二特異的抗体、NK1タチキニン受容体アゴニスト (例えば、Sar⁹、Met(O₂)¹¹-サブスタンスP)、シントレデキン・ベストトックス、ヒト組換えDNA誘導の、CC-ケモカインリガンド2 に対して選択的である、結合成長因子に対するIgG1カッパモノクローナル抗体、および完全ヒトIgG1カッパ抗体 (例えば、カルルマブ、CCX140)、酸化防止剤 (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)、ムスカリン作動性拮抗剤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、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルチカソン)、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)、ならびに肝臓、胆道、および腎臓線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NALFD)、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性症状の治療に有用な治療剤のうち、1または複数の、好ましくは1ないし3種治療剤より選択される。かかる線維性症状の治療に有用な治療剤には、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SAR100842)、PPARモジュレーター (例えば、エラフィドリノール、ピオグリタゾン、およびサログリタザール、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模倣剤 (例えば、LY2405319およびBMS-986036)、カスパーゼ阻害剤 (例えば、エムリカサン)、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/脂肪酸コンジュゲート (例えば、アラムコール) が含まれる。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、チペルカスト、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インバースアゴニスト (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)、プロリルト-RNAシントラーゼ阻害剤 (例えば、ハロフジノン)、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) が含まれる。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または組み合わせ方法もしくは組み合わせ使用にて用いられるさらなる治療剤は、1または複数の、好ましくは1ないし3種の、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、オファツムマブ、ペムプロリズマブ、およびリツキシマブなどの免疫学の薬剤より選択される。

【0095】

本発明の化合物は、任意の適切な手段により、例えば、錠剤、カプセル (その各々が、徐放性または時間放出性製剤を含む)、ピル、散剤、顆粒、エリキシル、チンキ、懸濁液、シロップおよびエマルジョンなどで経口的に；舌下のに；パッカルのに；皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射、あるいは注入技法 (例えば、滅菌の注射可能な水性または非水性溶液または懸濁液など) によるなどで非経口的に；吸入スプレーによるなどで、鼻粘膜への投与を含む、経鼻的に；例えば、クリームまたは軟膏の形態で局所的に；あるいは、例えば、坐剤の形態にて経直腸的に、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、一般には、選択された投与経路に、および標準的な製薬における慣行に基づいて選択される医薬担体と一緒に投与されるであろう。

【0096】

10

20

30

40

50

「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、投与方法および剤形の特性に応じて、生物学的に活性な剤を動物に、特に哺乳動物に、送達するためにその分野にて一般的に受け入れられる媒体、すなわち、希釈剤、保存剤、充填剤、流動調節剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、沈殿防止剤、甘味剤、矯味矯臭剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分配剤などのアジュバント、賦形剤、またはビヒクルを含む、媒体をいう。医薬的に許容される担体は、当業者の範囲内にある極めて多数の要因に従って処方される。これらは、限定されないが、処方される活性剤の型および特性；薬剤含有の組成物が投与される対象；組成物の意図する投与経路；および標的とされる治療適応症を包含する。医薬的に許容される担体は、水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに種々の固体および半固体剤形を包含する。かかる担体は、活性剤に加えて、多くの異なる成分および添加剤を包含することができ、かかる付加的な成分は、様々な理由から、例えば、当業者に周知である、活性剤、結合剤の安定化のために製剤中に含まれる。適切な医薬的に許容される担体の説明、およびその選択に関する要因は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990) などの様々な容易に入手可能な情報源にて記載される。

10

【0097】

本明細書にて使用される「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によって、臨床結果を含め、有益なまたは望ましい結果を得るためのアプローチをいう。本発明の目的を達成するため、有益なまたは望ましい臨床結果には、限定されないが、1または複数の次の事項：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篤度および/または頻度を減らすこと；疾患、障害または症状の程度を減少させるか、またはその退行を生じさせること；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または遅延させること）；疾患、障害または症状の進行を遅延または遅くさせること；疾患、障害または病態を改善すること；疾患、障害または症状を治療するのに必要とされる1または複数の他の薬剤の用量を減らすこと；および/または生活の質を向上させること、が含まれる。

20

【0098】

医薬的に許容される担体は、当業者の範囲内にある極めて多数の要因に従って、処方される。これらには、限定されないが、処方される活性剤の型および特性；活性剤含有の組成物が投与される対象；組成物の意図される投与経路；および標的とされる治療適応症が含まれる。医薬的に許容される担体には、水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに種々の固体および半固体の剤形が含まれる。かかる担体は、活性剤に加えて、多くの異なる成分および添加剤を包含することができ、かかる付加的な成分は、様々な理由から、例えば、当業者に周知である、活性剤、結合剤の安定化のために製剤中に含まれる。適切な医薬的に許容される担体の説明、およびその選択に関する要因は、例えば、Allen, L. V. Jr.ら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Pressなどの様々な容易に入手可能な情報源にて記載される。

30

【0099】

本発明の化合物の投与計画は、もちろん、特定の薬剤の薬力学的特性およびその投与方法および経路；受容者の種類、年齢、性別、健康状態、病状、および体重；徴候の特性および程度；同時に治療する種類；治療の頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、望ましい効果などの既知の要因に応じて変化するであろう。

40

【0100】

一般的な指針として、示される効果を得るために使用される場合、各活性成分の1日の経口投与量の範囲は約0.01~約5000mg/日、好ましくは約0.01~約1000mg/日、最も好ましくは約0.01~約250mg/日であろう。静脈内投与では、最も好ましい用量は、一定速度の注入の間で約0.01から約10mg/kg/分の範囲であろう。本発明の化合物は1日1回の用量で投与されてもよく、または1日の総容量を1日に

50

2回、3回または4回に分割した用量で投与されてもよい。

【0101】

化合物は、典型的には、意図される投与形態、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して適切に選択され、従来の製薬慣行と適合する、適切な医薬希釈剤、賦形剤、または担体（本明細書にて集合的に医薬担体と称される）と混合して投与される。

投与に適した剤形（医薬組成物）は、投与単位当たり約1ミリグラム～約2000ミリグラムの活性成分を含有し得る。これらの医薬組成物中に、活性成分は、通常、組成物の総重量に基づいて約0.1 - 95重量%の量で存在するであろう。

【0102】

経口投与用の典型的なカプセルは、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ゼラチンカプセルに詰める。

典型的な注射用製剤は、本発明の少なくとも1つの化合物（250mg）を無菌状態にてバイアルに入れ、無菌状態にて凍結乾燥させ、密封することにより製造される。使用するには、バイアルの中身を2mLの生理食塩水と混合し、注射可能な製剤を製造する。

【0103】

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少なくとも1つの本発明の化合物を、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て、あるいは1または複数の、好ましくは1ないし3の他の治療剤、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て使用され得る。

上記の他の治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて利用される場合、例えば、上記した特許にあるように、あるいは当業者によって決定されるように、Physicians' Desk Referenceにおいて示される量で使用されてもよい。

【0104】

特に単一の投与単位として提供される場合、組み合わせられる活性成分がその間で化学的に相互作用する可能性が存在する。このため、本発明の化合物と、第2の治療剤とを単一の投与単位中で組み合わせる場合、その活性成分は単一の投与単位にて組み合わせられるが、その活性成分の間の物理的接触が最小限となる（すなわち、減少する）ように、それらは処方される。例えば、1の活性成分が腸溶コーティングされてもよい。活性成分の一方を腸溶コーティングすることにより、組み合わせた活性成分の間の接触を最小限とすることが可能であるだけでなく、これらの成分の一方が胃で放出されず、むしろ腸で放出されるように、これらの成分の1つの胃腸管での放出を調節することも可能である。活性成分の一方はまた、胃腸管を通して徐放性に影響を及ぼし、また組み合わせられた活性成分間の物理的接触を最小限にするのに供する材料で被覆されてもよい。さらには、徐放性成分は、この成分の放出が腸だけで起こるように、付加的に腸溶コーティングされ得る。さらにもう一つ別の方法は、活性成分をさらに分離するために、一方の成分を徐放性および/または腸溶性放出ポリマーで被覆し、他方の成分も低密度グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのポリマー、または当該分野にて公知の他の適切な材料で被覆する、組み合わせ製品を処方することと関連付けられる。ポリマーコーティングは他の成分との相互作用に対するさらなるバリアを形成するのに役立つ。

【0105】

単一の剤形で投与されるか、あるいは別々の形態であるが、同じ様式で同時に投与されるかのいずれかで、本発明の組み合わせ製品の成分間の接触を最小限とする、これらの、ならびに他の方法は、一度でも本開示と接触している当業者にとって自明なことであろう。

【0106】

本発明の化合物は、単独で、または1または複数の、好ましくは1ないし3の、さらなる治療剤と組み合わせて投与され得る。「組み合わせて投与される」または「組み合わせ

10

20

30

40

50

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ないし3のさらなる治療剤が、治療される哺乳動物に同時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、または時間的に異なる時点でいずれの順序で連続して投与されてもよい。よって、各成分は、別々であってもよいが、所望の治療効果が得られるように時間的に十分に密接して投与されてもよい。

【0107】

組み合わせ療法は、これらの治療剤を連続的に投与すること、すなわち、各治療剤を異なる時間に投与すること、ならびにこれらの治療剤、または少なくとも2つの治療剤を実質的に同時に投与することを包含するものとする。実質的に同時に投与することは、例えば、対象に、各治療剤を固定した割合で有する単一の剤形を、あるいは各治療剤について単一の剤形を複数で、投与することにより達成され得る。各治療剤の連続的または実質的に同時の投与は、限定されないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織を介する直接吸収を含む、適切ないずれかの経路により行われ得る。治療剤は同じ経路または異なる経路で投与され得る。例えば、選択された組み合わせの第1の治療剤は静脈内注射により投与されてもよく、一方でその組み合わせの他の治療剤は経口的に投与されてもよい。あるいはまた、例えば、すべての治療剤が経口的に投与されてもよく、またはすべての治療剤が静脈内注射されてもよい。組み合わせ療法はまた、他の生物学的に活性な成分および非薬物療法（例えば、手術または放射線治療）とさらに組み合わせた、上記の治療剤の投与を包含し得る。組み合わせ療法が非薬物治療をさらに含む場合、該非薬物治療は、治療剤と非薬物治療との組み合わせの共作用からの有益な効果が達成される限り、いずれか適切な時期に実施され得る。例えば、適切な場合には、非薬物治療が、治療剤の投与から一時的に、おそらくは数日または数週間にわたって除外された場合でも、有益な効果はなお達成される。

10

20

【0108】

本発明の化合物はまた、FXRアゴニストに関連する試験またはアッセイにおいて、標体または参照の化合物として、例えば、品質の標体または対照として有用である。かかる化合物は、例えば、FXRアゴニスト活性に関連する製薬研究において用いるための市販のキットで提供され得る。例えば、本発明の化合物は、その既知の活性を未知の活性の化合物と比較するためのアッセイにて、参照となる化合物として使用され得る。このことは、特に試験化合物が参照となる化合物の誘導体である場合に、アッセイが適切に行われていることを実験者に保証し、比較のための基準を提供する。新たなアッセイまたはプロトコルを開発する場合に、本発明の化合物を用いてそれら有効性を試験することができる。

30

【0109】

本発明は製造品も包含する。本明細書にて使用されるように、製造品は、キットおよびパッケージを含むが、これに限定されないものとする。本発明の製造品は（a）第1の容器と、（b）第1の容器に入れられる医薬組成物（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の治療剤を含む）と、（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添付文書とを含む。別の実施態様において、該添付文書には、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の治療剤と組み合わせ（上と同義）用いることができる旨が記載される。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）は第2の容器に入れられ、構成要素（c）は第2の容器内または容器外に置かれる）を含み得る。第1および第2の容器に入れられるとは、各容器が該アイテムをその領域内に保持することを意味する。

40

【0110】

第1の容器は医薬組成物を保持するの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）、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。

50

【 0 1 1 1 】

第2の容器は、第1の容器と、所望により添付文書とを保持するの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、紙箱、袋（例えば、紙またはプラスチックの袋）、ポーチ、および布袋が挙げられる。添付文書は、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か、または、第1の容器と物理的に付着するいずれの手段も用いることなく第2の容器内に入れることもできる。あるいはまた、添付文書は第2の容器の外に置かれる。第2の容器の外に置かれる場合、添付文書はテープ、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もできる。

10

【 0 1 1 2 】

添付文書は、第1の容器に入れられた医薬組成物に関連する情報が記載されたラベル、タグ、マーカなどである。その記載される情報は、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、添付文書は該医薬組成物が認可された旨の表示を具体的に記載する。添付文書は、人々がその内にもたはその上に記載された情報を読み取ることができる、いずれの材料で作られていてもよい。好ましくは、添付文書は、それ上に目的の情報が形成される（例えば、印刷または貼り付けられる）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、紙またはプラスチック製のシール）である。

20

【 0 1 1 3 】

製造方法

本発明の化合物は、有機化学の分野の当業者に利用可能な多くの方法によって合成され得る。本発明の化合物を製造するための一般的な合成スキームは下記のとおりである。これらのスキームは例示的なものであり、当業者が本明細書に開示の化合物を製造するために使用し得る、可能性のある技法を限定するものではない。本発明の化合物を製造するための異なる方法は当業者に明らかであろう。一般的なスキームにて記載の方法によって製造される本発明の化合物の例を、下記の実施例のセクションにて示す。ホモキラルな例の製造は、当業者に公知の方法により実施され得る。例えば、ホモキラル化合物は、キラル相分取性HPLCによってラセミ生成物またはジアステレオマーを分離することにより製造され得る。あるいはまた、実施例の化合物は、エナンチオマーまたはジアステレオマーに富む生成物を得ることが公知の方法によって製造されてもよい。

30

【 0 1 1 4 】

このセクションに記載の反応および技法は、利用される試薬および材料に適し、変換が行われるのに適切である、溶媒中で実施される。また、下記に示される合成方法の記載では、溶媒の選択、反応の雰囲気、反応温度、実験の期間、および後処理の操作を含む、提案されているすべての反応条件は、その条件がその反応に標準的であるように選択されることを理解すべきであり、そのことは当業者であれば容易に認識するはずである。分子の様々な場所に存在する官能性が提案されている試薬および反応と適合する必要があることは、有機合成の分野の当業者であれば理解する。反応条件と適合し得る置換基に対するそのような制限は、適合できない置換基が存在する場合に、必要とされる代替案と共に、当業者にとって自明であろう。このことは、本発明の化合物を得るために、時に、合成工程の順序を修飾するか、または一の特定のプロセスのスキームを別のスキームとの比較で選択する、判断を要求するであろう。この分野にていずれかの合成経路を設計するのにもう一つ別の主に考慮すべき事は、本発明にて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の賢明な選択であることも理解されよう。当業者に対して多くの代替となる方法を記載する権威のあるアカウントが、WutsおよびGreene、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007) である。

40

【 0 1 1 5 】

50

実施例

以下の実施例は、本発明の特定の好ましい実施態様を説明しており、本発明の範囲を限定するものではない。化学的な略語および記号ならびに科学的な略語および記号は、特記されない限り、その通常の慣習的な意義を有する。本願の実施例および他の箇所で利用されるさらなる略語を以下に定義する。共通の中間体は、一般に、複数の実施例の製造に有用であり、順次識別され（例えば、中間体 1、中間体 2）、Int. 1 または I 1、Int. 2 または I 2 と略される。実施例の化合物は、それらが製造される実施例および工程によって（例えば、「1 - A」は実施例 1、工程 A を意味する）、または化合物が実施例の表記化合物である場合には、実施例だけで（例えば、「1」は実施例 1 の表記化合物を意味する）識別される。場合によっては、中間体または実施例の代替の製造が記載される。多くの場合、合成の分野における当業者は、反応時間をより短くすること、高価な出発材料の使用を減らすこと、操作または単離を容易にすること、収率を改善すること、触媒作用の影響を受けやすくすること、毒性のある試薬を回避すること、特殊な装置とのアクセス可能性を減らすこと、および直列工程（linear STEPs）の数を減らすこと、などの 1 または複数の考慮事項に基づいて、望ましい可能性のある代替の製造を提案することができる。代替の製造を説明する意図は、本発明の実施例の製造をさらに可能とすることにある。場合によっては、概説された実施例および特許請求の範囲に記載のいくつかの官能基は、当該分野にて知られている周知の生物学的等価置換、例えば、カルボン酸基とテトラゾールまたはホスフェート部分との置換によって置き換えられてもよい。重水素化ジメチルスルホキシドで集められた ^1H NMR データは、データ処理において水分抑制を用いた。報告されたスペクトルでは水分抑制の作用を修正しない。3.35 ppm の水分抑制の周波数に隣接するプロトンはシグナル強度の低下を示す。

【0116】

10

20

30

40

50

【表 1】

Et OAc = 酢酸エチル	
PE = 石油エーテル	
DMF = ジメチルスルホキシド	
THF = テトラヒドロフラン	
K ₂ CO ₃ = 炭酸カリウム	
Na ₂ CO ₃ = 炭酸ナトリウム	
Mg SO ₄ = 硫酸マグネシウム	
DCM = CH ₂ Cl ₂ = 塩化メチレン	
Me OH = メタノール	
HCl = 塩酸	
Ac OH = 酢酸	10
Cs ₂ CO ₃ = 炭酸セシウム	
DMSO = ジメチルスルホキシド	
TEA = トリエチルアミン	
BOP = (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	
DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン	
2-DMAP = 2-ジメチルアミノピリジン	
PCC = クロロクロム酸ピリジニウム	
PDC = ジクロム酸ピリジニウム	
DI BAL-H = 水素化ジイソブチルアルミニウム	
rot ovap = ロータリーエバポレーション	20
mi n = 分	
h または hr = 時間	
d = 日	
rt = 室温	
mL = ミリリットル	
g = グラム	
mg = ミリグラム	
mmol = ミリモル	
LRMS = 低分解能質量分析	
NMR = 核磁気共鳴	
HPLC = 高性能液体クロマトグラフィー	

【0117】

30

合成

本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者に周知の多くの方法で製造され得る。本発明の化合物は、有機合成の分野にて既知の合成方法、または当業者によって理解されるようなその変法と一緒に、下記の方法を用いて合成され得る。好ましい方法には、限定されないが、下記の方法が含まれる。本明細書にて引用される参考文献はすべて、出典明示により本明細書の一部とする。

【0118】

式 I の新規な化合物は、このセクションに記載の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する溶媒中で行われ、なされる変換に適している。また、下記の合成方法を説明するにおいて、溶媒、反応環境、反応温度、実験の器官および後処理の操作を含む、提案されているすべての反応条件は、その反応について標準的な条件であるように選択され、当業者によって容易に認識されるべきであることを理解されたい。有機合成の分野の当業者は、エディクト分子の様々な部分に存在する官能基が、提案されている試薬および反応と適合可能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 のすべての化合物が、記載された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し得るとは限らない。反応条件と適合しうる、置換基に対するかかる制限は、当業者にとって自明であり、別法が使用されなければならぬであろう。

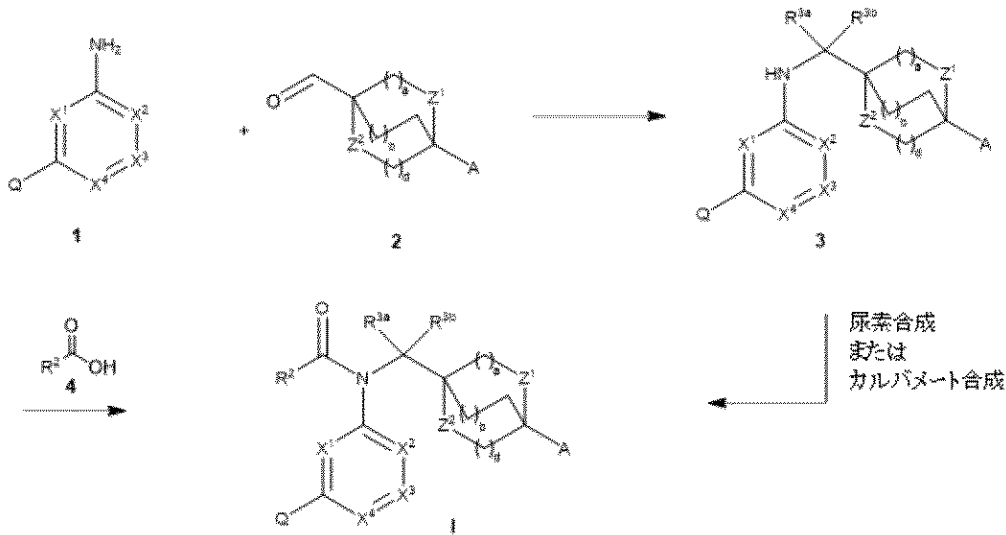
40

【0119】

スキーム 1

50

【化 1 9】



【 0 1 2 0】

スキーム 1 は式 I の化合物の合成を記載する。中間体 3 は、当業者によって理解され得る公知の方法である還元アミン化条件下で、中間体 1 を中間体 2 とカップリングさせることにより合成され得る。イミン合成は、酢酸などの酸の存在下にて、適切な極性のプロトン性溶媒（例えば、MeOH、EtOH 等）中、室温または還流温度で起こり、つづいてイミンを還元剤（例えば、シアノホウ水素化ナトリウム、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム等）で還元させて中間体 3 を得ることができる。中間体 3 は、限定されないが、次の方法を含む、当業者によって理解される多くの既知の方法を用いて種々の異なる変形に供され、式 I の変種を得ることができる。

20

【 0 1 2 1】

アミド：中間体 4 は、商業的供給源より得ることができるか、または当業者によって容易に理解される既知の方法により合成され得る。中間体 4 は、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬（例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキサリル、メチルまたはエチルクロロホルメート等）を、極性の非プロトン性溶媒（例えば、DCM、THF 等）中、 -30°C と還流温度の間にある温度で、用いてアシル化するのに活性化され得る。その活性化された酸の中間体を次に中間体 3 と塩基（例えば、ピリジン、DMA P、2 - (ジメチルアミノ)ピリジン、N - メチルモルホリン等、またはこれらの少なくとも 2 種の組み合わせ）の存在下で反応させ、式 I の化合物を生成することができる。

30

【 0 1 2 2】

尿素：中間体 3 は、塩基（例えば、 Et_3N 、DIPEA、ピリジン等）の存在下、極性の非プロトン性溶媒（例えば、DCM、DCE 等）中、室温でイソシアネートとの処理に供し、式 I で示される尿素を得ることができる。あるいはまた、該中間体 3 は、塩基（例えば、 Et_3N 、DIPEA 等）の存在下、溶媒（例えば、DCM、DCE 等）中、 0°C ないし室温でトリホスゲンで処理されて活性化され得る。その活性化された中間体 3 は、次に、塩基（例えば、 Et_3N 、DIPEA 等）の存在下、溶媒（例えば、DCM、DCE 等）中、室温にて置換されたアルキルまたはアリアルまたはヘテロアリアルアミンで処理され、式 I で示される尿素を得ることができる。

40

【 0 1 2 3】

カルバメート：中間体 3 は、塩基（例えば、 Et_3N 、DIPEA、ピリジン、*t*-BuOK 等）の存在下、極性の非プロトン性溶媒（例えば、DCM、DCE、THF 等）中、 0°C ないし室温にてクロロホルメート（またはカルボネートとして活性化されるアルコール）で処理され、式 I で示されるカルバメートを得ることができる。

50

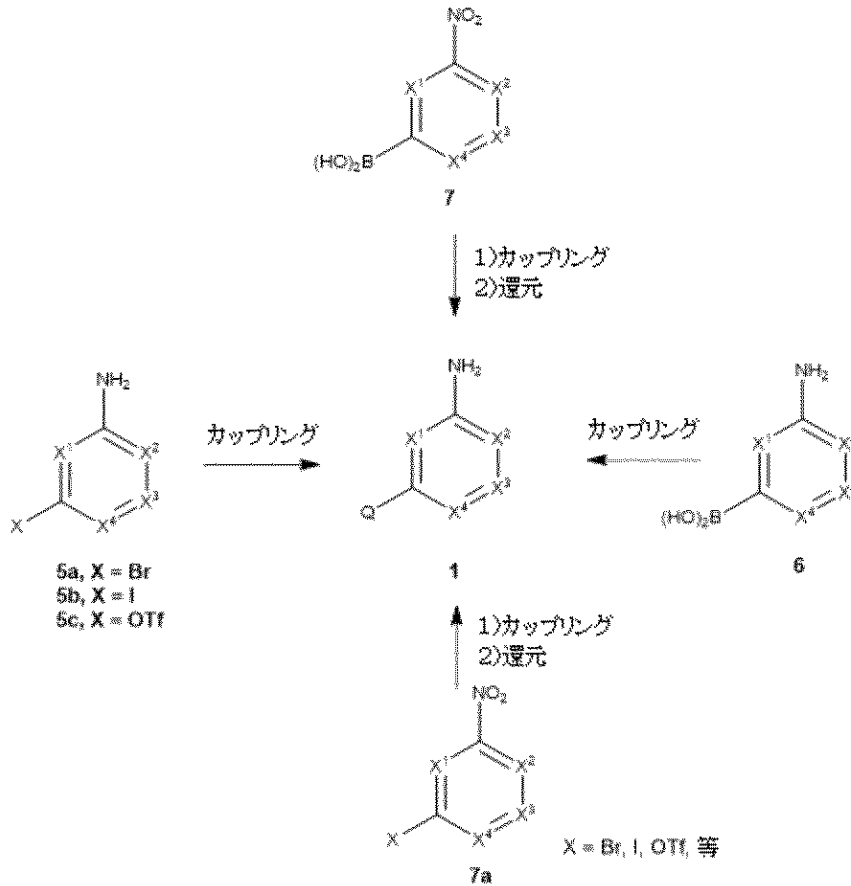
【 0 1 2 4】

中間体 1 (スキーム 1) は、商業的に入手可能であるか、または当業者によって理解され得る既知の方法により合成され得る。中間体 1 は、限定されないが、次の方法を含む、当業者によって理解される既知の多数の方法を用い、スキーム 2 - 10 に記載されるように種々の方法にてアクセスされ得る。

【 0 1 2 5 】

スキーム 2

【 化 2 0 】



10

20

30

【 0 1 2 6 】

中間体 1 はスキーム 2 にて記載されるように様々な方法にてアクセスされ得る。中間体 5、6 および 7 は、商業的供給源より得ることができ、または当業者によって容易に理解される既知の方法により合成され得る。中間体 5、6 および 7 は、Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Armin de Meijere, Francois Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH およびその中に記載の参考文献に記載される方法を含む、当業者によって理解される多くの既知の方法を用いて金属触媒のクロスカップリング反応に供され得る。

中間体 5、6 および 7 は、様々な金属触媒反応 (限定されないが、ウルマン、バックワルド、鈴木、スチル、菌頭カップリング等などの反応を含む) に供され得る。これらのカップリング反応は、必要に応じて、金属触媒 (例えば、CuBr、Pd(OAc)₂、Pd(dba)₃、Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(dppf)Cl₂ 等) および適なりガンド (限定されないが、プロリン、1,10-フェナントロリン、トリシクロヘキシルホスフィン、dppf 等などのリガンドを含む) の存在下にて実施され得る。中間体 5 のウルマンおよびバックワルドカップリング反応は、アルキルまたはシクロアルキルまたはヘテロシクリルまたはヘテロアリーールアミン、アルキルまたはシクロアルキルまたはヘテロシクリルまたはヘテロアリーールアルコール、フェノール等などの種々のカップリングパートナーを用いて実施され得る。中間体 6 および 7 の鈴木、ヘック、チャン-ラムカップリング反応は、アルケン、アルケニルハライドまたはトリフレート等な

40

50

どの種々のカップリングパートナーとで実施され得る。中間体 5 は、アルキル、アルキル、アルキニルボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸塩、アルキル、アルキル、アルキニル、オルガノスズ試薬等などのカップリングパートナーとの鈴木、スチル等のクロスカップリング反応に供され得る。該カップリング反応は、必要に応じて、塩基（限定されないが、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaHCO_3 、 K_3PO_4 、 NaOtBu 等を含む）および溶媒（例えば、ジオキサン、THF、DME、トルエン、メタノール、DMF、水等、あるいはこれらの溶媒の 2 または 3 種の混合液）の存在下、加熱条件下にて実施され、中間体 1 を得ることができる。あるいはまた、中間体 5 は、パラジウム触媒の存在下、溶媒（例えば、トルエン、THF 等）中、還流温度でヘキサメチルジスズを用いてオルガノスズ試薬に変換され、それはスチルカップリングにてアルキル、アシル、アルケニル、アリルハライド、トリフレート等などの適切なカップリングパートナーとのカップリングに供され（Sherer, B.ら、PCT 国際出願 2016/039734、2016）、式 I で示される化合物を得ることができる。中間体 5 は、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ などのパラジウム触媒および酢酸カリウムなどの塩基の存在下、溶媒（例えば、ジオキサン、DMSO 等）中、還流温度でビス（ピナコラト）ジボロン、ビス（ネオペンチルグリコラト）ジボロン等を用いてオルガノボロン試薬に変換され得、それを、鈴木カップリングにて、アルケン、アルケニルハライドまたはトリフレートなどの適切なカップリングパートナーとカップリングさせ、式 I で示される化合物を得ることができる。中間体 7 a は、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムなどのパラジウム触媒およびキサントホスなどのリガンド、および炭酸セシウムなどの無機塩基の存在下、溶媒（例えば、ジオキサン、DMSO 等）中、加熱条件下にてジメチルホスフィンオキシドとのカップリング反応に供され、対応するホスフィンオキシドを得ることができる。

10

20

【0127】

中間体 7 または 7 a は、つづいて上記されるようにカップリング反応に供され、ニトロ中間体を得、それは、限定されないが、Pd などの触媒および水素ガスの存在下、外界圧および温度での還元を含む、当業者によって理解される条件を用いて還元され、中間体 1 を得ることができる。

【0128】

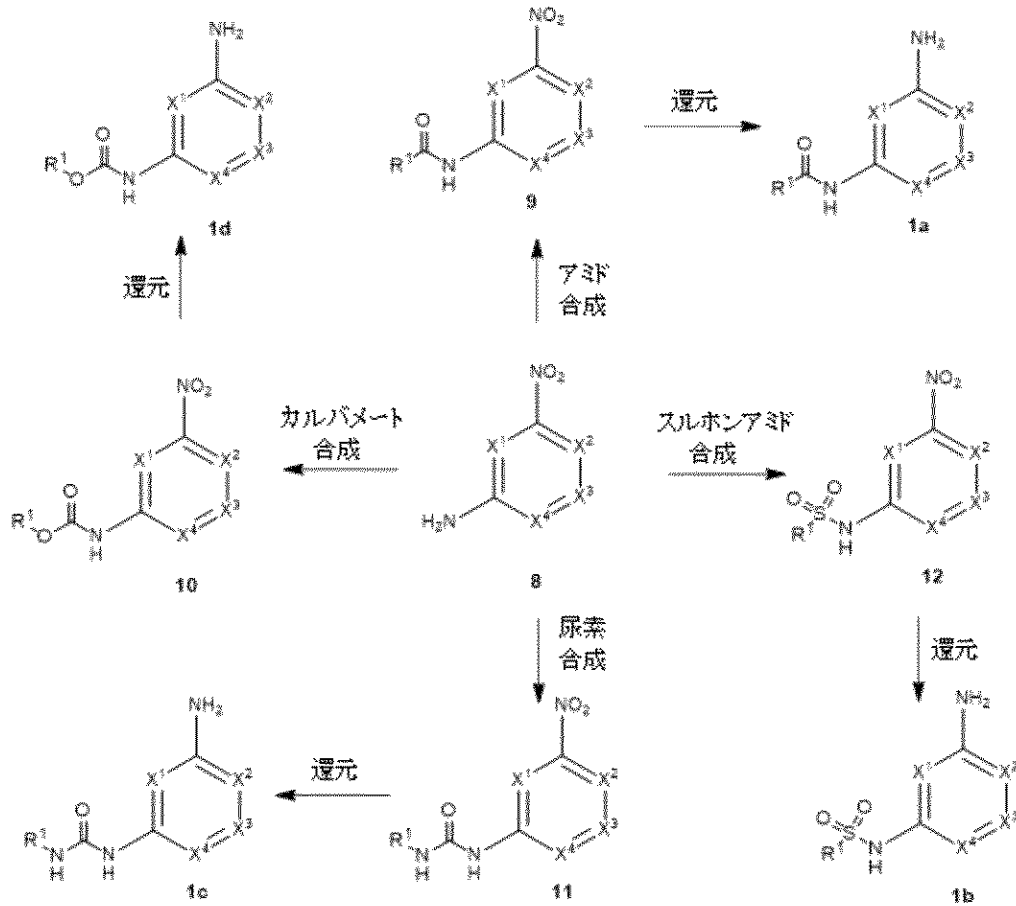
スキーム 3

30

40

50

【化 2 1】



10

20

【 0 1 2 9】

中間体 1 a - d は、スキーム 3 において記載される種々の方法にて、アクセスされ得る。中間体 8 は、商業的供給源より得ることができ、または当業者によって容易に理解される既知の方法により合成され得る。中間体 8 は、限定されないが、次の方法を含む、当業者によって理解される多くの既知の方法を用いて様々な異なる変形に供され、中間体 9 - 1 2 を得ることができる：

30

【 0 1 3 0】

アミド：中間体 8 は、塩基（例えば、ピリジン、DMAP、2 - (ジメチルアミノ)ピリジン、N - メチルモルホリン等）の存在下、極性の非プロトン性溶媒（例えば、DCM、THF 等）中にて活性化された酸の中間体と反応させ、中間体 9 を生成することができる。

カルバメート：中間体 8 は、塩基（例えば、Et₃N、DIPEA、ピリジン、t - BuOK 等）の存在下、極性の非プロトン性溶媒（例えば、DCM、DCE、THF 等）中にて 0 ないし室温でクロロホルメート（またはカルボネートとして活性化されたアルコール）を用いて処理され、中間体 1 0 を得ることができる。

40

【 0 1 3 1】

尿素：中間体 8 は、塩基（例えば、Et₃N、DIPEA、ピリジン等）の存在下、極性の非プロトン性溶媒（例えば、DCM、DCE 等）中にて室温でイソシアネートでの処理に供され、中間体 1 1 を得ることができる。あるいはまた、中間体 8 は、塩基（例えば、Et₃N、DIPEA 等）の存在下、溶媒（例えば、DCM、DCE 等）中、0 ないし室温でトリホスゲンで処理することにより活性化され得る。活性化された中間体 8 は、次に、塩基（例えば、Et₃N、DIPEA 等）の存在下、溶媒（例えば、DCM、DCE 等）中、室温で置換アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミンで処理され、中間体 1 1 を得ることができる。

50

【 0 1 3 2 】

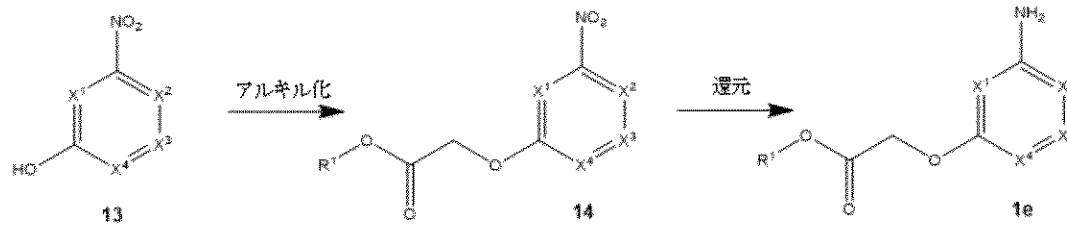
スルホンアミド：中間体 8 は、塩基（例えば、ピリジン、DMA P、2 - (ジメチルアミノ)ピリジン、N - メチルモルホリン等）の存在下、極性の非プロトン性溶媒（例えば、DCM、THF等）中、0 と 90 との間にある温度で塩化スルホニルで処理され、中間体 1 2 を生成することができる。

中間体 9 - 1 2 は、限定されないが、Pd などの触媒および水素ガスの存在下、外界圧および温度での還元を含む、当業者によって理解される条件を用いて還元され、各々、（スキーム 3 にて示されるように）中間体 1 a - d を得ることができる。

【 0 1 3 3 】

スキーム 4

【化 2 2】



10

【 0 1 3 4 】

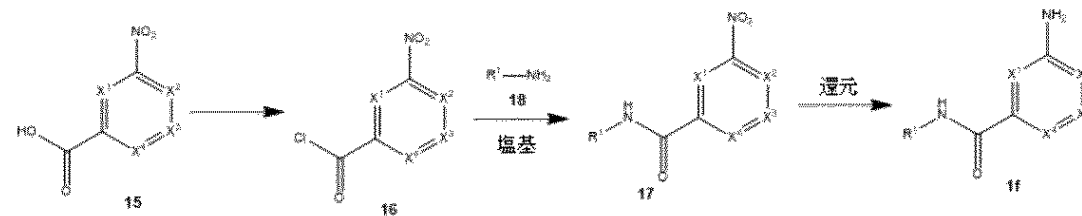
中間体 1 e はスキーム 3 にて記載されるようにアクセスされ得る。中間体 1 3 は、商業的供給源より得ることができるか、または当業者によって容易に理解される既知の方法により合成され得る。中間体 1 3 は、限定されないが、塩基（例えば、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 等）の存在下、極性の非プロトン性溶媒（例えば、アセトン等）中、加熱条件下にて、アルキルまたはアリアルまたはヘテロアリアル 2 - プロモアセテートとの反応を含め、当業者によって理解される多数の既知の方法を用いてアルキル化に供され、中間体 1 4 を得ることができる。中間体 1 4 は、限定されないが、Pd などの触媒および水素ガスの存在下、外界圧および温度での還元を含む、当業者によって理解される条件を用いて還元され、中間体 1 e を得ることができる。

20

【 0 1 3 5 】

スキーム 5

【化 2 3】



30

【 0 1 3 6 】

スキーム 5 は中間体 1 f の合成を記載する。中間体 1 5 は、商業的供給源より得ることができるか、または当業者によって容易に理解される既知の方法により合成され得る。中間体 1 6 は、限定されないが、本明細書に記載の当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬（例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキサリル、メチルまたはエチルクロロホルメート等）を、極性の非プロトン性溶媒（例えば、DCM、THF等）中にて、- 30 と還流温度との間にある温度で用いることにより、中間体 1 5 より製造され得る。その活性化された酸の中間体 1 6 は、次に、塩基（例えば、ピリジン、DMA P、2 - (ジメチルアミノ)ピリジン、N - メチルモルホリン等）の存在下、中間体 1 8 と反応させ、中間体 1 7 を生成することができる。中間体 1 7 は、限定されないが、Pd などの触媒および水素ガスの存在下、外界圧および温度での還元を含む、当業者によって理

40

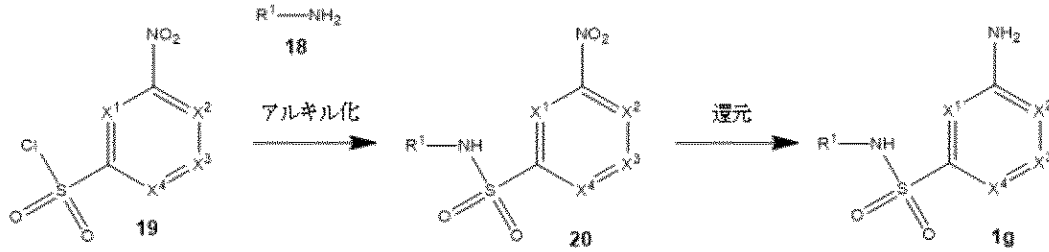
50

解される条件を用いて還元され、中間体 1 f を得ることができる。

【 0 1 3 7 】

スキーム 6

【 化 2 4 】



【 0 1 3 8 】

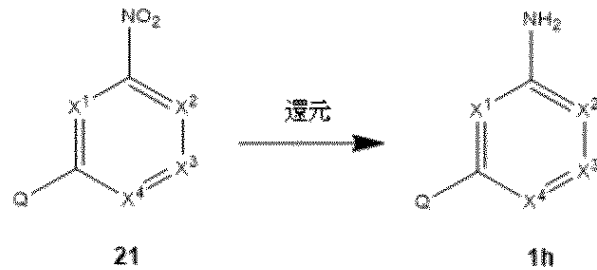
スキーム 6 は中間体 1 g の合成を記載する。中間体 1 9 は、商業的供給源より得ることができるか、または当業者によって容易に理解される既知の方法により合成され得る。中間体 1 9 は、次に、塩基（例えば、ピリジン、DMA P、2 - (ジメチルアミノ) ピリジン、N - メチルモルホリン等）の存在下にて中間体 1 8 と反応され、中間体 2 0 を生成することができる。中間体 2 0 は、限定されないが、Pd などの触媒および水素ガスの存在下、外界圧および温度での還元を含む、当業者によって理解される条件を用いて還元され、中間体 1 g を得ることができる。

20

【 0 1 3 9 】

スキーム 7

【 化 2 5 】



【 0 1 4 0 】

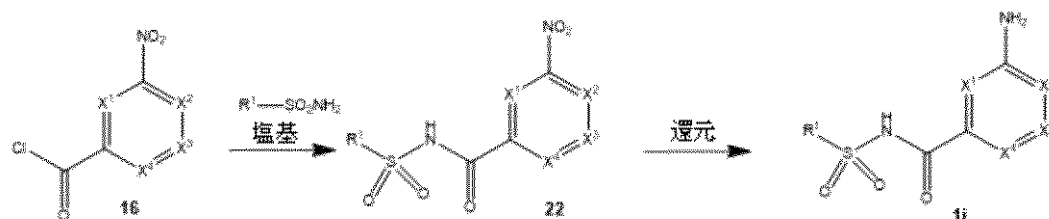
スキーム 7 は中間体 1 h の合成を記載する。中間体 2 1 は、商業的供給源より得ることができるか、または当業者によって容易に理解される既知の方法により合成され得る。中間体 2 1 は、限定されないが、Pd などの触媒および水素ガスの存在下、外界圧および温度での還元を含む、当業者によって理解される条件を用いて還元され、中間体 1 h を得ることができる。中間体 1 h は商業的供給源より得ることができるか、または本明細書に記載される方法を含め、当業者によって容易に理解され得る既知の方法により合成され得る。

40

【 0 1 4 1 】

スキーム 8

【 化 2 6 】



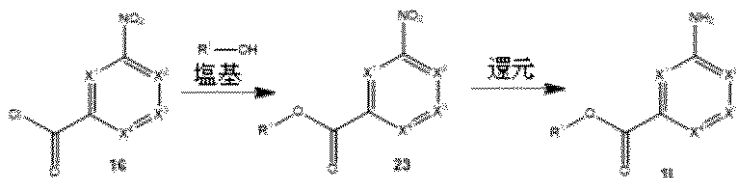
【 0 1 4 2 】

スキーム 8 は中間体 1 i の合成を記載する。中間体 1 6 (スキーム 5 にて記載されるように合成される) は、塩基 (例えば、ピリジン、DMA P、2 - (ジメチルアミノ) ピリジン、N - メチルモルホリン等) の存在下、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCM、THF 等) 中にて 0 と 90 の間にある温度でスルホンアミドと反応させ、中間体 2 2 を生成することができる。中間体 2 2 は、限定されないが、Pd などの触媒および水素ガスの存在下、外界圧および温度での還元を含む、当業者によって理解される条件を用いて還元され、中間体 1 i を得ることができる。

【0143】

スキーム 9

【化 27】



10

【0144】

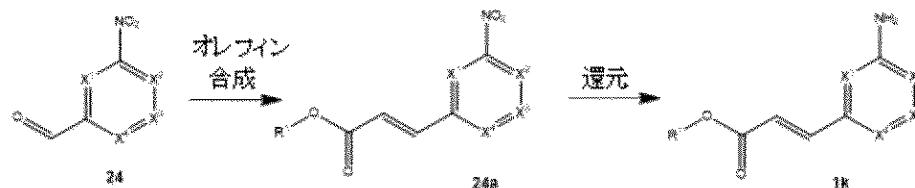
スキーム 9 は中間体 1 j の合成を記載する。中間体 1 6 (スキーム 5 にて記載されるように合成される) は、塩基 (例えば、ピリジン、DMA P、2 - (ジメチルアミノ) ピリジン、N - メチルモルホリン等) の存在下、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCM、THF 等) 中、0 と 90 との間にある温度でアルコールまたはフェノールと反応させ、中間体 2 3 を生成することができる。中間体 2 3 は、限定されないが、Pd などの触媒および水素ガスの存在下、外界圧および温度での還元を含む、当業者によって理解される条件を用いて還元され、中間体 1 j を得ることができる。

20

【0145】

スキーム 10

【化 28】



30

【0146】

スキーム 10 は中間体 1 k の合成を記載する。中間体 2 4 は、商業的供給源より得ることができるか、または当業者によって容易に理解される既知の方法により合成され得る。中間体 2 4 は、塩基 (例えば、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 等) の存在下、極性のプロトン性溶媒 (例えば、水、メタノール、エタノール等) 中にてアルキル 2 - (ジメトキシホスホリル) アセテートとの反応に供され、中間体 2 4 a を得ることができる。中間体 2 4 a は、限定されないが、塩化スズ (II) 二水和物の存在下、水などの極性のプロトン性溶媒中にて加熱するなどの記載の条件を含む、当業者によって理解される条件を用いて還元

40

に供され、中間体 1 k を得ることができる。中間体 1 k はスキーム 1 に記載の工程を用いることにより式 I の化合物に変換され得る。

【0147】

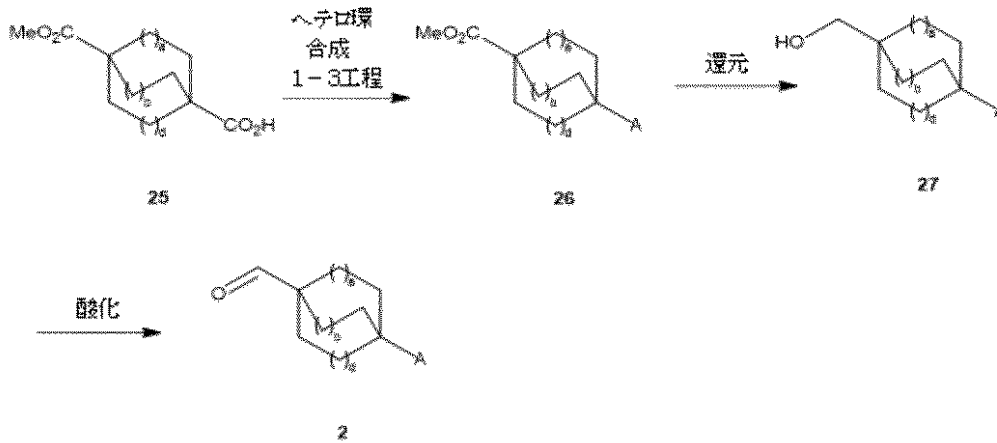
中間体 2 (スキーム 1) は、限定されないが、次の方法を含む、当業者によって理解される多くの既知の方法を用いて、スキーム 11 にて記載されるように種々の方法にてアクセスされ得る。

【0148】

スキーム 11

50

【化 2 9】



10

【0149】

スキーム 11 は中間体 2 の合成を記載する。商業的に入手可能な 4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸 25 はヘテロ環式環合成に供せられ、中間体 26 の化合物を得ることができる。

【0150】

ヘテロ環形成 (A) : 化合物 25 のカルボン酸部分は、限定されないが、次の方法を含む、当業者によって理解される多くの既知の方法を用いて、種々のヘテロ環 (A) に変換され得る：

20

【0151】

A = 1, 2, 4 - オキサジアゾール : 中間体 25 は、アミド結合カップリング試薬 (例えば、CDI、BOP、EDC 等) を極性の非プロトン性溶媒 (例えば、THF、1,4 - ジオキサン、DMF 等) 中、室温で用いて、種々のアミドオキシム (ヒドロキシルアミンとの反応によって対応するニトリルより誘導される ; Hirawat, S.ら、WO 2006 / 110483 を参照のこと) とカップリングさせることができる。その非環状中間体は、その後で、高温 (60 ないし 100) にて環化され得る。あるいはまた、系内環化が、酸 25 とアミドオキシムとのカップリングを高温 (60 ないし 100) で行うことにより達成され得る。

30

【0152】

A = 1, 2, 5 - オキサジアゾール : 中間体 25 は、Brostrom, J.ら、J. Med. Chem. 2012, 55, 1817-1830 およびその中に記載の参考文献にて記載されるように、1, 2, 5 - オキサジアゾールに変換され得る。

A = 1, 3, 4 - オキサジアゾール、または A = 1, 3, 4 - チアジアゾール : 中間体 25 は、アミド結合カップリング試薬 (例えば、CDI、BOP、EDC 等) を極性の非プロトン性溶媒 (例えば、THF、1,4 - ジオキサン、DMF、MeCN 等) 中で用い、酢酸ヒドラジド (WO 2014 / 071247、Bradner, J.E.ら) とカップリングさせることができる。その非環状のヒドラジド中間体は、次に、4 - トルエンスルホン酸 (Stabile, P.ら、Tetrahedron Lett. 2010, 51, 4801-4805) またはローソン試薬 (Kitamura, S.ら、PCT 国際出願 2008011130 (2008)) を用いて、各々、1, 3, 4 - オキサジアゾールまたは 1, 3, 4 - チアジアゾールのいずれかに環化され得る。

40

【0153】

A = 3 - 置換の 5 - アルキル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール : メチルケトン は中間体 25 の塩基および酸クロリドで処理され、ジケトンを得ることができ、それをエタノールなどの極性のプロトン性溶媒中にて還流温度で反応させてエステル 26 (A はアルキル置換または非置換のピラゾールである) を得た。(Cadilla, R.ら、WO 03 / 074495 A1 に記載されるとおりである)

A = イソキサゾール : 上記される中間体 25 から製造されるジケトンは、塩酸ヒドロキ

50

シルアミンと、エタノールなどの極性のプロトン性溶媒中、還流温度で反応させてエステル26 (Aはアルキル置換のイソキサゾールである)を得た (Cadilla, R.ら、WO 03/074495 A1に記載されるとおりである)。

【0154】

A = 5 - (3 - アルキル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール) : 上記される中間体25から製造されるジケトン、アルキルヒドラジンと、エタノールなどの極性のプロトン性溶媒中、還流温度で反応させてエステル26 (Aはアルキル置換のピラゾールである)を得た。

A = 置換ヘテロアリアル : 中間体25は、硝酸銀および過硫酸カリウムまたは過硫酸アンモニウムの溶媒としてDCM (または炭素中心基を生成するのに使用され得るいずれか他の条件) および水の混合液中での存在下、外界温度で、置換ヘテロアリアル化合物 (ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、キノリン、ピラゾール等) とのミニッシ反応に供され、エステル26を得ることができる (Ling-Bo, Quら、Org. Biomol. Chem., 2015, 13, 2750-2755およびReview : Duncton, M.A. J. Med. Chem. Commun., 2011, 2, 1135-1161およびその中に記載の参考文献にて記載されるとおりである)。

【0155】

A = 2 - ベンゾチアゾール :

方法A : 中間体25は、アミド結合カップリング試薬 (例えば、BOP、T3P、EDC等) を極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCE、THF等) 中で用い、置換2 - アミノベンゼンチオール (一般に、Chedekel, M.R.ら、Synth. Commun. 1980, 10, 167-173を参照のこと ; 種々の2 - アミノベンゼンチオールの合成) とカップリングさせることができる。そのカップリング反応は、高温 (60 ~ 80) で行うことができ、それによって環状2 - ベンゾチアゾールの系内での形成が達成される。

方法B : あるいはまた、中間体25は、アミド結合カップリング試薬 (例えば、T3P、BOP等) を用いて、あるいはアシル化するためにいずれか多数の試薬 (例えば、塩化オキサリル、POCl₃等) を用いて中間体25を活性化することにより、置換2 - クロロアニリン (商業的に入手可能) とカップリングさせることができる。得られたカルボキシアミドは、ローソン試薬を用いて高温 (120) で処理され、それによって2 - ベンゾチアゾールとする系内環化が達成される。

【0156】

A = 2 - ベンズオキサゾール : 中間体25は、アミド結合カップリング試薬 (例えば、BOP、EDC等) を、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DMF、THF等) 中で用い、置換2 - アミノフェノール (商業的に入手可能) とカップリングさせることができる。環化は、トシル酸の存在下にある還流トルエン中で達成され得る。

A = 2 - ベンズイミダゾール : 中間体25は、アミド結合カップリング試薬 (例えば、TBTU、T3P、PyBOP等) を極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DMF、NMP等) 中で用い、エチル 3,4 - ジアミノベンゾエートとカップリングさせることができ、ついで酸性条件 (AcOHニート) 下の高温 (115) で2 - ベンズイミダゾールに環化される。

A = 2 - キナゾリン : 中間体25は、アミド結合カップリング試薬 (例えば、HBTU、EDC、PyBOP等) を、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、MeCN、THF等) 中で用い、4 - アミノ - 3 - (アミノメチル) ベンゾエート・二塩酸塩 (Pascal, R.ら、Eur. J. Org. Chem. 2000, 22, 3755-3761) とカップリングさせることができる。環化は、酸性条件 (AcOHニート) 下の高温 (115) で達成され得る。得られたジヒドロキナゾリン中間体は、DDQなどの酸化剤を用いて2 - キナゾリンに酸化され得る。

【0157】

A = 1 - トリアゾール : 中間体25は、(Shioiri, T.ら、J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205に記載されるように) クルチウス転位を介して対応するアミンに変換され得る。そのアミンは、(Boren, B.C.ら、J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8923-8930に記載されるように) p - トルエンスルホニルアジドなどの試薬で処理されることで対

10

20

30

40

50

応するアジドに変換され、それを適切なアルキンと反応させてトリアゾールを得ることができる。

A = 置換 1, 2, 4 - トリアゾール：中間体 25 は、Charette, A.B.ら、Org. Lett., 2015, 17, 1184-1187に記載されるように、対応するヒドラジドに変換され、無水トリフルオロメタンスルホン酸および 2 - フルオロピリジンの存在下、加熱条件下にて置換カルボキシアミドとの反応に供され得る。

【0158】

「A」は、置換ならびに非置換のオキサゾール、チアゾール、イミダゾール、イソキサゾール、トリアゾール、ピラゾールなどの他のヘテロ環であり得、参考文献：Wlochaj, J.ら、Org. Lett. 2014, 16,4094-4097、およびその中に記載の参考文献に記載されるように合成され得る。あるいはまた、中間体 25 の酸官能基は、スキーム 2 ~ 9 に記載の方法を用い、その中に記載の参考文献に従って、ヘテロ環に変換され得る。

10

【0159】

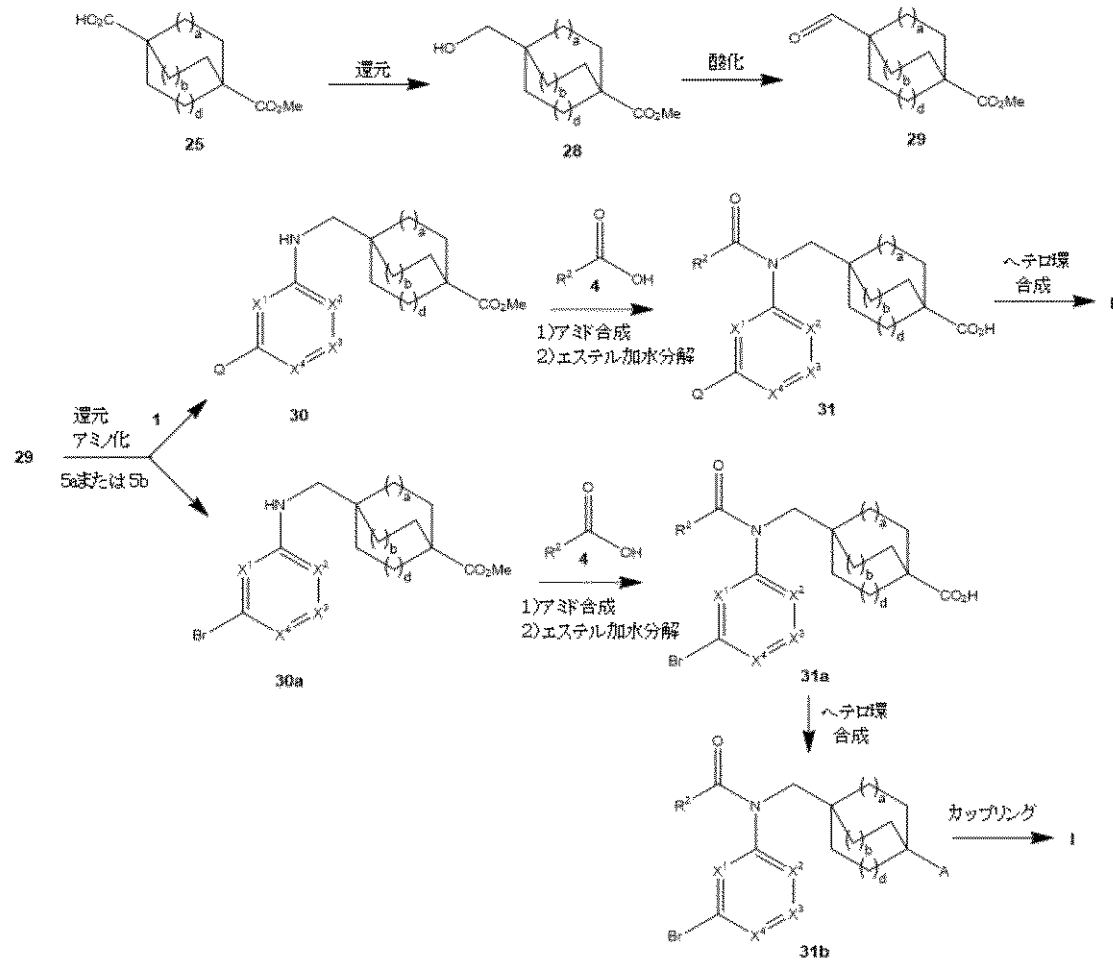
中間体 26 は、塩素化またはエーテル性溶媒（例えば、DCM、エーテル、1,4 - ジオキサン、THF 等）中、還元剤（例えば、LAH、DIBAL-H、NaBH4 等）による還元に供され、中間体 27 を得ることができる。中間体 27 は、酸化条件（例えば、デスマーチン・ペルヨージナン、スワーン酸化条件、PDC 等）を用いて当業者によって理解される方法により酸化され、中間体 2 を得ることができる。

【0160】

スキーム 12

20

【化30】



30

40

【0161】

スキーム 12 は、工程の順序を修飾した式 I の化合物を合成する別法を記載する。商業的に入手可能な 4 - (メトキシカルボニル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボ

50

ン酸 25 は、水素化物をベースとする還元剤（例えば、L A H、D I B A L - H、N a B H₄等）の存在下にて還元に供され、中間体 28 を得ることができる。中間体 28 は、酸化条件（例えば、デス - マーチン・ペルヨージナン、スワーン酸化条件、P D C、P C C等）を用いて当業者によって理解される方法により中間体 29 に酸化され得る。中間体 1 および中間体 29 は、酢酸などの酸の存在下、適切な極性のプロトン性溶媒（例えば、M e O H、E t O H等）中、室温または還流温度で反応され、つづいて還元剤（例えば、シアノホウ水素化ナトリウム、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム等）で還元し、中間体 30 を得ることができる。中間体 4 は、アシル化を行うために、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬（例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、メチルまたはエチルククロホルメート等）を極性の非プロトン性溶媒（例えば、D C M、T H F等）中、- 30 と還流温度との間にある温度で活性化され得る。その活性化された酸中間体は、塩基の存在下で中間体 30 と反応し、対応するアミドを生成する。その後でメチルエステルをアルカリ水酸化物の塩基で加水分解に付し、中間体 31 を得ることができる。中間体 31 は、限定されないが、スキーム 11 に記載の方法を含む、当業者によって理解される既知の方法を用いて、種々のヘテロ環（A）に変換され、式 I の化合物を得ることができる。

【0162】

あるいはまた、中間体 29 および中間体 5 a または 5 b は、当業者によって理解され得る既知の多くの方法を用いて還元アミノ化に供することができる。酢酸などの酸の適切な極性のプロトン性溶媒（例えば、M e O H、E t O H等）中での存在下、室温または還流温度でイミン合成に付し、つづいてイミンを還元剤（例えば、シアノホウ水素化ナトリウム、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム等）で還元して中間体 30 a を得た。中間体 4 は、アシル化のために、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬（例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、メチルまたはエチルククロホルメート等）を、極性の非プロトン性溶媒（例えば、D C M、T H F等）中、- 30 と還流温度との間にある温度で用いて活性化され得る。その活性化された酸中間体を、塩基の存在下で中間体 30 a と反応させ、対応するアミドを生成することができる。その後でメチルエステルをアルカリ水酸化物の塩基で加水分解に付し、中間体 31 a を得ることができる。中間体 31 a は、限定されないが、スキーム 11 に記載の方法を含む、当業者によって理解される既知の方法を用いて、種々のヘテロ環（A）に変換され、中間体 31 b を得ることができる。中間体 31 b は、限定されないが、Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Armin de Meijere, Francois Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1、Wiley-VCH およびその中に記載の参考文献に記載される方法を含む、当業者によって理解される多くの既知の方法を用いて金属触媒のクロスカップリング反応に供され得る。中間体 31 b は、種々の金属触媒反応（限定されないが、ウルマン、バックワルド、鈴木、スチル、菌頭カップリング等などの反応を含む）に供され得る。これらのカップリング反応は、必要に応じて、金属触媒（例えば、C u B r、P d (O A c)₂、P d₂ (d b a)₃、P d (P P h₃)₄、P d (P P h₃)₂ C l₂、P d (d p p f) C l₂等）および適切なリガンド（限定されないが、プロリン、1,10 - フェナントロリン、トリシクロヘキシルホスフィン、d p p f 等などのリガンドを含む）の存在下にて実施され得る。中間体 31 b のウルマンおよびバックワルドカップリング反応は、アルキルまたはシクロアルキルまたはヘテロシクリルまたはヘテロアリアルアミン、アルキルまたはシクロアルキルまたはヘテロシクリルまたはヘテロアリアルアルコール、フェノール等などの種々のカップリングパートナーを用いて実施され得る。中間体 31 b は、アルキル、アリル、アルケニルボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸塩；アルキル、アリル、アルケニル、オルガノスズ試薬等などのカップリングパートナーとの鈴木、ヘック、スチル等のクロスカップリングに供され得る。該カップリング反応は、必要に応じて、塩基（限定されないが、N a₂ C O₃、K₂ C O₃、N a H C O₃、K₃ P O₄、N a O t B u 等を含む）および溶媒（例えば、ジオキサン、T H F、D M E、トルエン、メタノール、D M F、水等、あるいはこれらの溶媒の 2 または

10

20

30

40

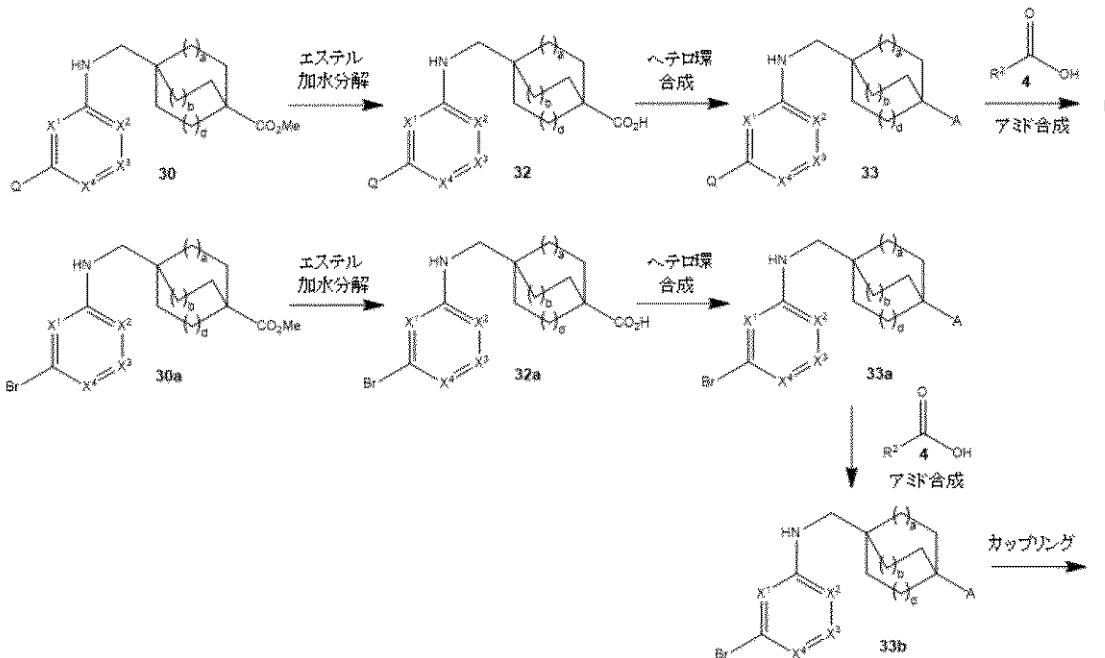
50

3種の混合液)の存在下、加熱条件下にて実施され、中間体1を得ることができる。あるいはまた、中間体31bは、パラジウム触媒の存在下、溶媒(例えば、トルエン、THF等)中、還流温度でヘキサメチルジスズを用いてオルガノスズ試薬に変換され、それはスチルカップリングにてアルキル、アシル、アルケニル、アリルハライド、トリフレート等などの適切なカップリングパートナーとのカップリングに供され(Sherer, B.ら、PCT国際出願2016/039734、2016)、式Iで示される化合物を得ることができる。中間体31bは、Pd(dppf)Cl₂などのパラジウム触媒および酢酸カリウムなどの塩基の存在下、溶媒(例えば、ジオキサン、DMSO等)中、還流温度でビス(ピナコラト)ジボロン、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン等を用いてオルガノボロン試薬に変換され得、それを、鈴木カップリングにて、アルケン、アルケニルハライドまたはトリフレート等などの適切なカップリングパートナーとカップリングさせ、式Iで示される化合物を得ることができる。中間体31bは、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムなどのパラジウム触媒およびキサントホスなどのリガンド、および炭酸セシウムなどの無機塩基の存在下、溶媒(例えば、ジオキサン、DMSO等)中、加熱条件下にてジメチルホスフィンオキシドとのカップリング反応に供され、対応するホスフィンオキシドを得ることができる。

【0163】

スキーム13

【化31】



【0164】

スキーム13は、工程の順序を修飾した式Iの化合物を合成する別法を記載する。

中間体30(スキーム12に記載)は、メチルエステルをアルカリ水酸化物の塩基で加水分解に供され、中間体32を得ることができる。中間体32は、限定されないが、スキーム11に記載の方法を含む、当業者によって理解される既知の多くの方法を用いて、種々のヘテロ環(A)に変換され、式33の化合物を得ることができる。中間体4は、アシル化のために、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬(例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、メチルまたはエチルクロロホルメート等)を、極性の非プロトン性溶媒(例えば、DCMまたはTHF)中、-30~還流温度の間にある温度で活性化され得る。その活性化された酸の中間体を塩基の存在下で中間体33と反応させて式Iの化合物を生成することができる。

【0165】

あるいはまた、中間体30a(スキーム12にて記載される)は、メチルエステルをア

ルカリ水酸化物の塩基で加水分解に供され、中間体 3 2 a を得ることができる。中間体 3 2 a は、限定されないが、スキーム 1 1 に記載の方法を含む、当業者によって理解される既知の多くの方法を用いて、種々のヘテロ環 (A) に変換され、式 3 3 a の化合物を得ることができる。中間体 4 は、アシル化のために、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬 (例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、メチルまたはエチルクロロホルメート等) を、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCM、THF 等) 中、 $-30 \sim$ 還流温度の間にある温度で活性化され得る。その活性化された酸の中間体を塩基の存在下で中間体 3 3 a と反応させて中間体 3 3 b を生成することができる。中間体 3 3 b は、限定されないが、Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Armin de Meijere, Francois Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH およびその中に記載の参考文献に記載される方法を含む、当業者によって理解される多くの既知の方法を用いて金属触媒のクロスカップリング反応に供され得る。中間体 3 3 b は、種々の金属触媒反応 (限定されないが、ウルマン、バックワルド、鈴木、スチル、菌頭カップリング等などの反応を含む) に供され得る。これらのカップリング反応は、必要に応じて、金属触媒 (例えば、CuBr、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(dppf)Cl₂ 等) および適切なリガンド (限定されないが、プロリン、1,10-フェナントロリン、トリシクロヘキシルホスフィン、dppf 等などのリガンドを含む) の存在下にて実施され得る。中間体 3 3 b のウルマンおよびバックワルドカップリング反応は、アルキルまたはシクロアルキルまたはヘテロシクリルまたはヘテロアリールアミン、アルキルまたはシクロアルキルまたはヘテロシクリルまたはヘテロアリールアルコール、フェノール等などの種々のカップリングパートナーを用いて実施され得る。中間体 3 3 b は、アルキル、アリル、アルケニルボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸塩; アルキル、アリル、アルケニル、オルガノスズ試薬等などのカップリングパートナーとの鈴木、ヘック、スチル等のクロスカップリングに供され得る。該カップリング反応は、必要に応じて、塩基 (限定されないが、Na₂CO₃、K₂CO₃、NaHCO₃、K₃PO₄、NaOtBu 等を含む) および溶媒 (例えば、ジオキサン、THF、DME、トルエン、メタノール、DMF、水等、あるいはこれらの溶媒の 2 または 3 種の混合液) の存在下、加熱条件下にて実施され、中間体 1 を得ることができる。あるいはまた、中間体 3 3 b は、パラジウム触媒の存在下、溶媒 (例えば、トルエン、THF 等) 中、還流温度でヘキサメチルジスズを用いてオルガノスズ試薬に変換され、それはスチルカップリングにてアルキル、アシル、アルケニル、アリルハライド、トリフレート等などの適切なカップリングパートナーとのカップリングに供され (Sherer, B.ら、PCT 国際出願 2016/039734、2016)、式 I で示される化合物を得ることができる。中間体 3 3 b は、Pd(dppf)Cl₂ などのパラジウム触媒および酢酸カリウムなどの塩基の存在下、溶媒 (例えば、ジオキサン、DMSO 等) 中、還流温度でビス (ピナコラト) ジボロン、ビス (ネオペンチルグリコラト) ジボロン等を用いてオルガノボロン試薬に変換され得、それを、鈴木カップリングにて、アルケン、アルケニルハライドまたはトリフレート等などの適切なカップリングパートナーとカップリングさせ、式 I で示される化合物を得ることができる。中間体 3 3 b は、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムなどのパラジウム触媒およびキサントホスなどのリガンド、および炭酸セシウムなどの無機塩基の存在下、溶媒 (例えば、ジオキサン、DMSO 等) 中、加熱条件下にてジメチルホスフィンオキシドとのカップリング反応に供され、対応するホスフィンオキシドを得ることができる。

【0166】

スキーム 1 4

10

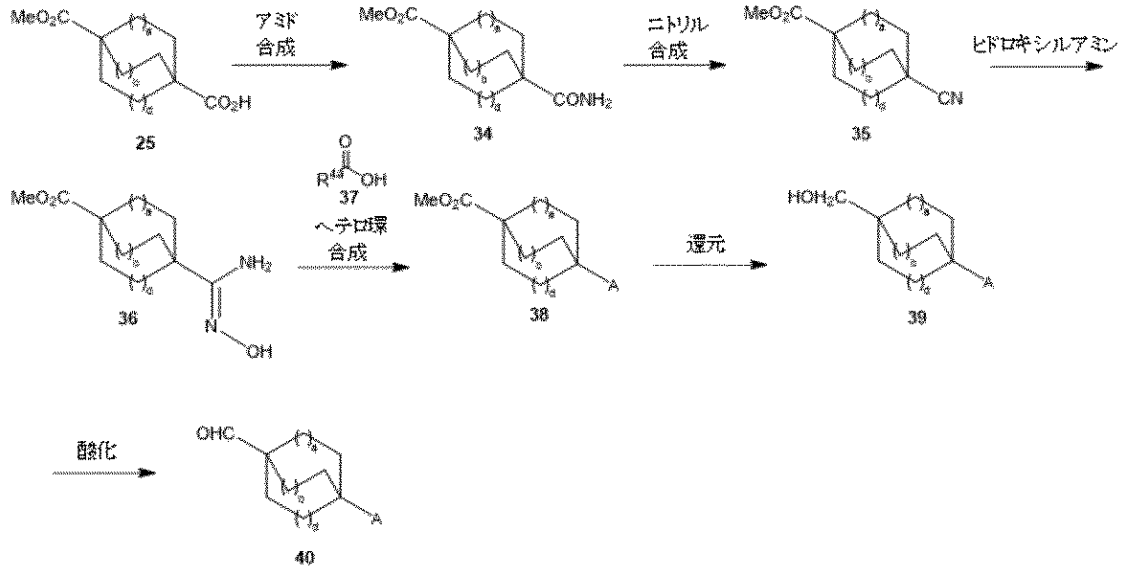
20

30

40

50

【化 3 2】



10

【0167】

スキーム 14 は、A が 3 - (5 - 置換の 1, 2, 4 - オキサジアゾリル) 環である、中間体 40 の合成を記載する。商業的に入手可能な 4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸 25 は、DCM、DMF などの溶媒ならびに Et_3N 、DIPEA などの有機塩基の存在下、外界温度にて塩化アンモニウムの存在下にて BOP、HATU などの活性化剤を用いて処理することによりアミド合成に供せられ、中間体 34 を得ることができる。中間体 34 は、ピリジン中にて 0 で無水トリフルオロ酢酸で処理することにより、または POCl_3 およびイミダゾールなどの塩基で処理することにより、中間体 35 に変換され得る。中間体 36 は、中間体 35 をヒドロキシルアミンと反応させることにより合成され得る；Hirawat, S.ら、WO 2006/110483 を参照のこと。多様に置換された中間体 37 は、アミド結合カップリング試薬 (例えば、CDI、BOP、EDC 等) を極性の非プロトン性溶媒 (例えば、THF、1,4 - ジオキサン、DMF 等) 中にて室温で用いて、中間体 36 とカップリングされ得る。非環状中間体は、その後で、高温 (60 ないし 100) で環化に供され得る。あるいはまた、系内環化は、酸 37 の、アミドオキシム 36 の高温 (60 ないし 100) でのカップリングを行うことにより達成され、式 38 の中間体を得ることができる。中間体 38 の還元は、水素化物をベースとする還元剤 (例えば、LAH、DIBAL-H、 NaBH_4 等) の、DCM、エーテル、1,4 - ジオキサン、THF などの塩素化またはエーテル性溶媒中での存在下で達成され、中間体 39 を得ることができる。中間体 39 は、酸化条件 (例えば、デス - マーチン・ペルヨージナン、スワーン酸化条件、PDC、PCC 等) を用いて当業者によって理解される方法により、中間体 40 に酸化され得る。中間体 40 は、スキーム 1 にて記載される工程によって、式 I の化合物に変換され得る。

20

30

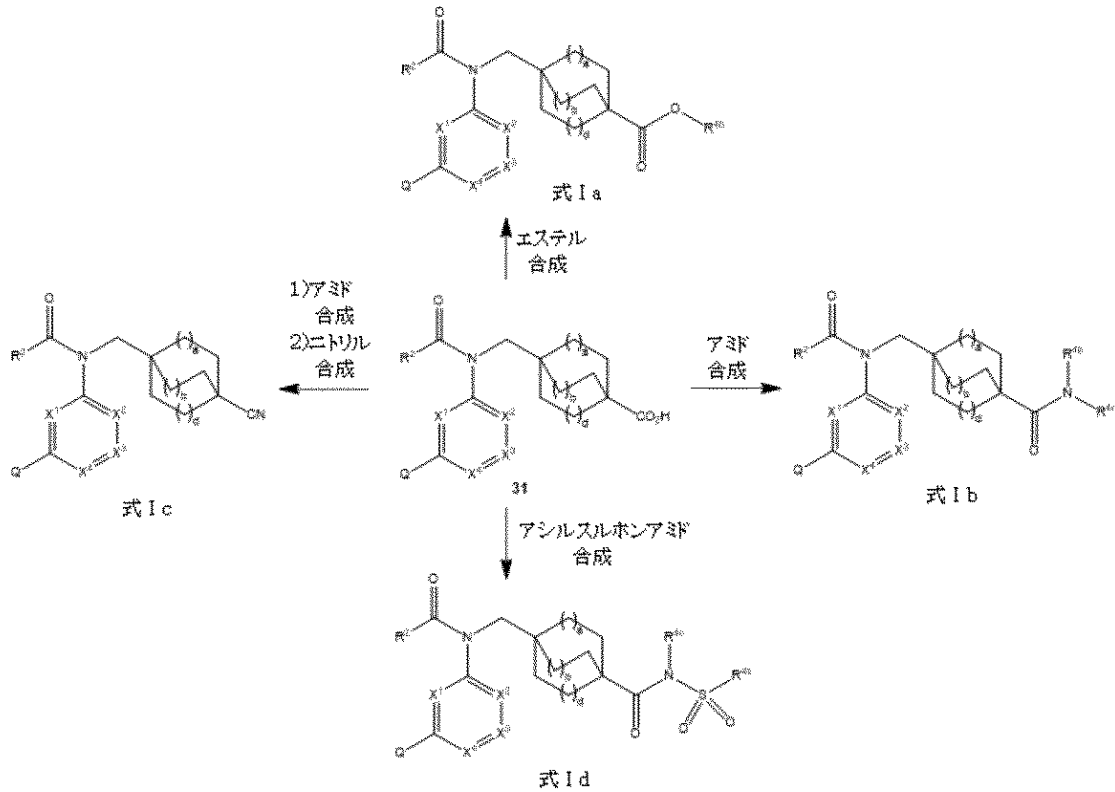
【0168】

スキーム 15

40

50

【化 3 3】



10

20

【0169】

スキーム 15 は式 I (a - d) の化合物の合成を記載する。式 31 で示される中間体 (スキーム 12 に記載の合成) は、エステル化に供され得る。中間体 31 は、アシル化のために、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬 (例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、メチルまたはエチルククロホルメート等) を、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCM、THF 等) 中、 -30 と還流温度との間にある温度で用いて活性化され得る。その活性化された酸の中間体は、塩基の存在下にてアルコールと反応し、式 Ia の化合物を生成することができる。中間体 31 は、酸を、塩基 (例えば、 Et_3N 、DIPEA 等) の存在下にある溶媒 (例えば、DCM、DMF 等) 中にて外界温度で、または塩化アンモニウムまたは置換アミン (例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール等) の存在下にて加熱条件で、活性化剤 (例えば、BOP、CDI、HATU 等) を用いて活性化することによりアミド合成に供せられ、式 Ib のアミドを得ることができる。中間体 31 は、塩基 (例えば、 Et_3N 、DIPEA 等) および塩化アンモニウムの外界温度での存在下、活性化剤 (例えば、BOP、CDI、HATU 等) の溶媒 (例えば、DCM、DMF 等) 中での処理により一次アミド合成に供せられ得る。そうして得られた一次アミドは、i) 0 のピリジン中にて無水トリフルオロ酢酸、または ii) POCl_3 およびイミダゾール、で処理され、式 Ic のニトリルを得ることができる。中間体 31 は、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬 (例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、メチルまたはエチルククロホルメート等) を、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCM または THF) 中にて、 -30 と還流温度との間にある温度で用いて活性化され得る。その活性化された酸の中間体は、塩基 (例えば、ピリジン、DMA P、2 - (ジメチルアミノ) ピリジン、N - メチルモルホリン等) の極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCM、THF 等) 中での存在下、 0 と 90 との間にある温度で、スルホンアミドと反応させ、式 Id のスルホンアミドを生成し得る。

30

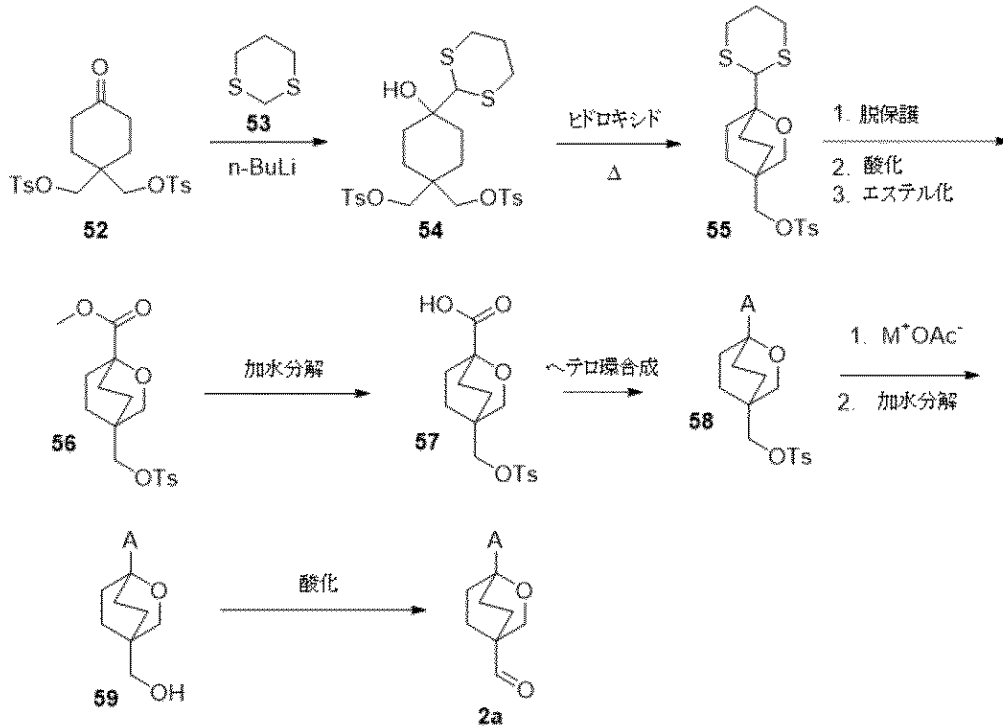
40

【0170】

スキーム 16

50

【化 3 4】



10

20

【0171】

スキーム 16 は中間体 2 a の合成を記載する。中間体 5 2 は、Singh, S.B.ら (ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614) によって記載される方法に従って、合成され得る。中間体 5 3 は、エーテル性溶媒 (例えば、THF、1,4-ジオキサン等) 中、 -78 と 0 の間で変化する温度で $n\text{-BuLi}$ で脱保護され、ついで中間体 5 2 と反応させて中間体 5 4 を得ることができる。中間体 5 4 は、アルカリ水酸化物の塩基の存在下にて高温 (70) で環化され、中間体 5 5 を形成し得る。チオアセタールの脱保護は、任意の多数の試薬 (例えば、 NCS 、 $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ 、 DDQ 等) を用いて達成され、アルデヒドを提供し、それは酸化剤 (NaClO_2 、 PCC 、 PDC 、 KMnO_4 等) を用いることで酸に酸化され、ついでその後にヨードメタンとの反応でエステル化され、中間体 5 6 を提供し得る。該中間体 5 6 はアルカリ水酸化物の塩基でその後に加水分解に付され、中間体 5 7 を提供し得る。中間体 5 7 は、限定されないが、スキーム 11 に記載の方法を含む、当業者によって理解される既知の方法を用いて種々のヘテロ環 (A) に変換され、中間体 5 8 の化合物を得ることができる。中間体 5 8 は、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DMF、NMP 等) 中にて高温 (120) で酢酸塩 (例えば、 CsOAc 、 KOAc 等) で処理され、対応するアセテートを提供することができ、それをその後で酸性条件 (HCl) 下の加水分解に付し、中間体 5 9 を得た。中間体 5 9 は、酸化条件 (例えば、デス-マーチン・ペルヨージナン、スワーン酸化条件、 PDC 、 PCC 等) を用いて当業者によって理解される方法によって酸化され、式 2 a の化合物を得ることができる。中間体 2 a はスキーム 1 に記載の工程を用いることで式 I の化合物に変換され得る。

30

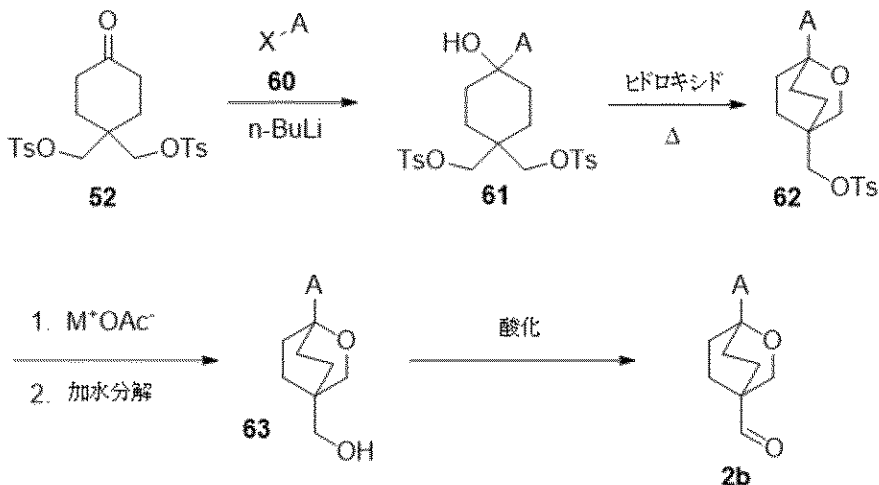
40

【0172】

スキーム 17

50

【化 3 5】



10

【0173】

スキーム 17 は中間体 2 b を合成する別の方法を記載する。中間体 5 2 は、Singh, S. B. ら (ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614) に記載の方法に従って合成され得る。ハロゲン化されたヘテロ環 6 0 (商業的に入手可能であるか、または当業者に既知の方法により得られる) は、エーテル性溶媒 (例えば、THF、1,4-ジオキサン等) 中、-78 と 0 の間で変化する温度で、(n-BuLi、s-BuLi、MeLi 等) などの塩基で処理され、ついでケトン 5 2 と反応させて中間体 6 1 を得ることができる。中間体 6 1 は、アルカリ水酸化物の塩基の存在下にて高温 (70) で環化され、中間体 6 2 を得ることができる。中間体 6 2 は、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DMF、NMP 等) 中にて高温 (120) で酢酸塩 (例えば、CsOAc、KOAc 等) で処理され、対応するアセテートを提供することができ、それをその後で酸性条件 (HCl) 下の加水分解に付し、中間体 6 3 を得た。中間体 6 3 は、酸化条件 (例えば、デス-マーチン・ペルヨージナン、スワーン酸化条件、PDC、PCC 等) を用いて当業者によって理解される方法によって酸化され、中間体式 2 b を得ることができる。中間体 2 b はスキーム 1 に記載の工程を用いることで式 I の化合物に変換され得る。

20

30

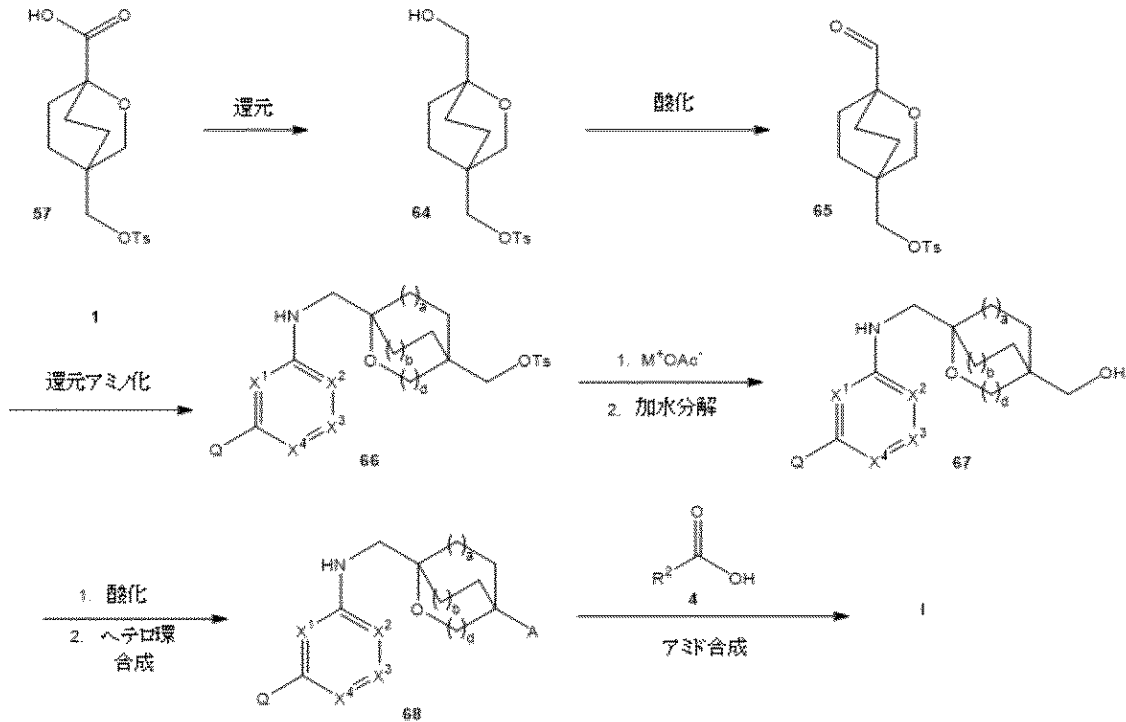
【0174】

スキーム 18 A

40

50

【化 3 6】



【0175】

スキーム 18 A は式 I の化合物を合成する別の方法を記載する。中間体 57 (スキーム 16 にて記載されるように合成される) は、水素化物をベースとする還元剤 (例えば、L A H、D I B A L - H、N a B H₄ 等) の存在下にて還元に従事され、中間体 64 を得ることができる。中間体 64 は、酸化条件 (例えば、デス - マーチン・ペルヨージナン、スワーン酸化条件、P D C、P C C 等) を用いて当業者によって理解される方法によりアルデヒド 65 に酸化され得る。中間体 1 および中間体 65 は、酢酸などの酸の存在下、適切な極性のプロトン性溶媒 (例えば、M e O H、E t O H 等) 中、室温または還流温度で、当業者によって理解され得る既知の多数の方法を用いて還元アミノ化に従事され、つづいてイミンを還元剤 (例えば、シアノホウ水素化ナトリウム、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム等) で還元し、中間体 66 を得ることができる。中間体 66 は、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、D M F、N M P 等) 中、高温 (120) で酢酸塩 (例えば、C s O A c、K O A c 等) で処理され、対応するアセテートを得、それをその後で酸性条件 (H C l) 下にて加水分解に付し、中間体 67 を得ることができる。中間体 67 は、酸化剤 (N a C l O₂、P C C、P D C、K M n O₄ 等) を用いて酸に酸化され、つづいて限定されないが、スキーム 11 に記載の方法を含む、当業者によって理解される既知の方法を用いて、様々なヘテロ環 (A) の合成に従事され、中間体 68 を得ることができる。中間体 4 は、アシル化のために、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬 (例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、メチルまたはエチルクロロホルメート等) を用いて、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、D C M、T H F 等) 中、- 30 と還流温度との間にある温度で活性化され得る。活性化された酸の中間体は、塩基の存在下で、中間体 68 と反応して式 I の化合物を生成し得る。

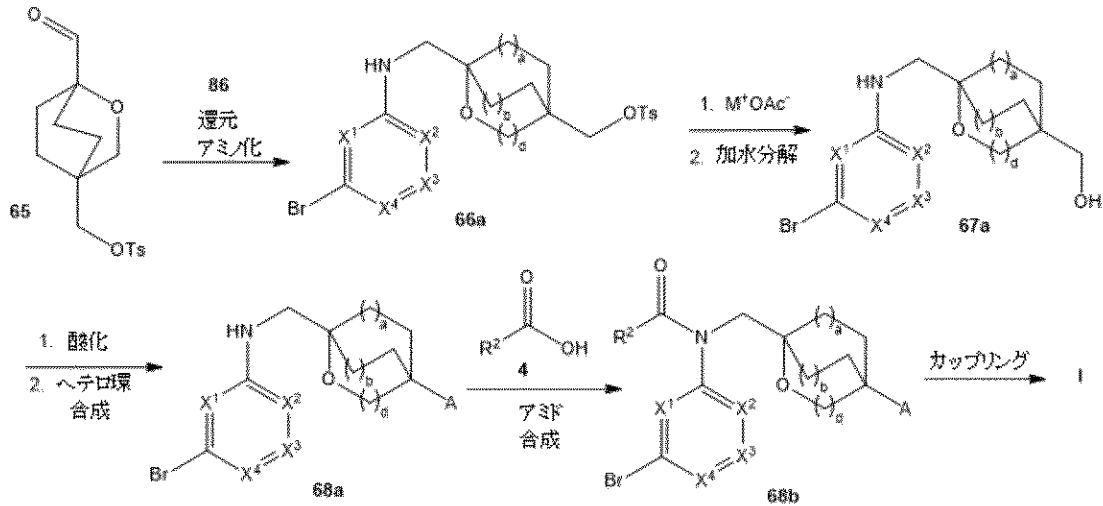
30

40

【0176】

スキーム 18 B

【化 3 7】



10

【0177】

スキーム 18 B は式 I の化合物を合成する別の方法を記載する。中間体 86 および中間体 65 (スキーム 18 A に記載される) は、酢酸などの酸の存在下、適切な極性のプロトン性溶媒 (例えば、MeOH、EtOH 等) 中、室温または還流温度で、当業者によって理解され得る既知の多数の方法を用いて還元アミノ化に供され、つづいてイミンを還元剤 (例えば、シアノホウ水素化ナトリウム、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム等) で還元し、中間体 66 a を得ることができる。中間体 66 a は、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DMF、NMP 等) 中、高温 (120) で酢酸塩 (例えば、CsOAc、KOAc 等) で処理され、対応するアセテートを得、それをその後で酸性条件 (HCl) 下にて加水分解に付し、中間体 67 a を得ることができる。中間体 67 a は、酸化剤 (NaClO₂、PCC または PDC、KMnO₄ 等) を用いることで酸に酸化され、つづいて限定されないが、スキーム 11 に記載の方法を含む、当業者によって理解される既知の方法を用いて、様々なヘテロ環 (A) の合成に供され、中間体 68 a を得ることができる。中間体 68 a は、スキーム 13 に記載の工程に従うことによって、連続的なアミド合成およびカップリングを介して式 I の化合物に変換され得る。

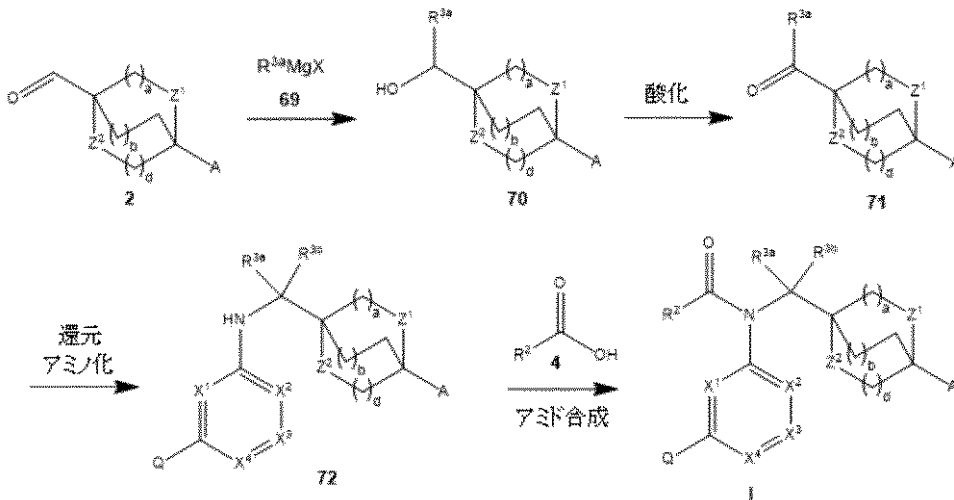
20

30

【0178】

スキーム 19

【化 3 8】



40

【0179】

スキーム 19 は式 I の化合物を合成する別の方法を記載する。中間体 2 は、エーテル性

50

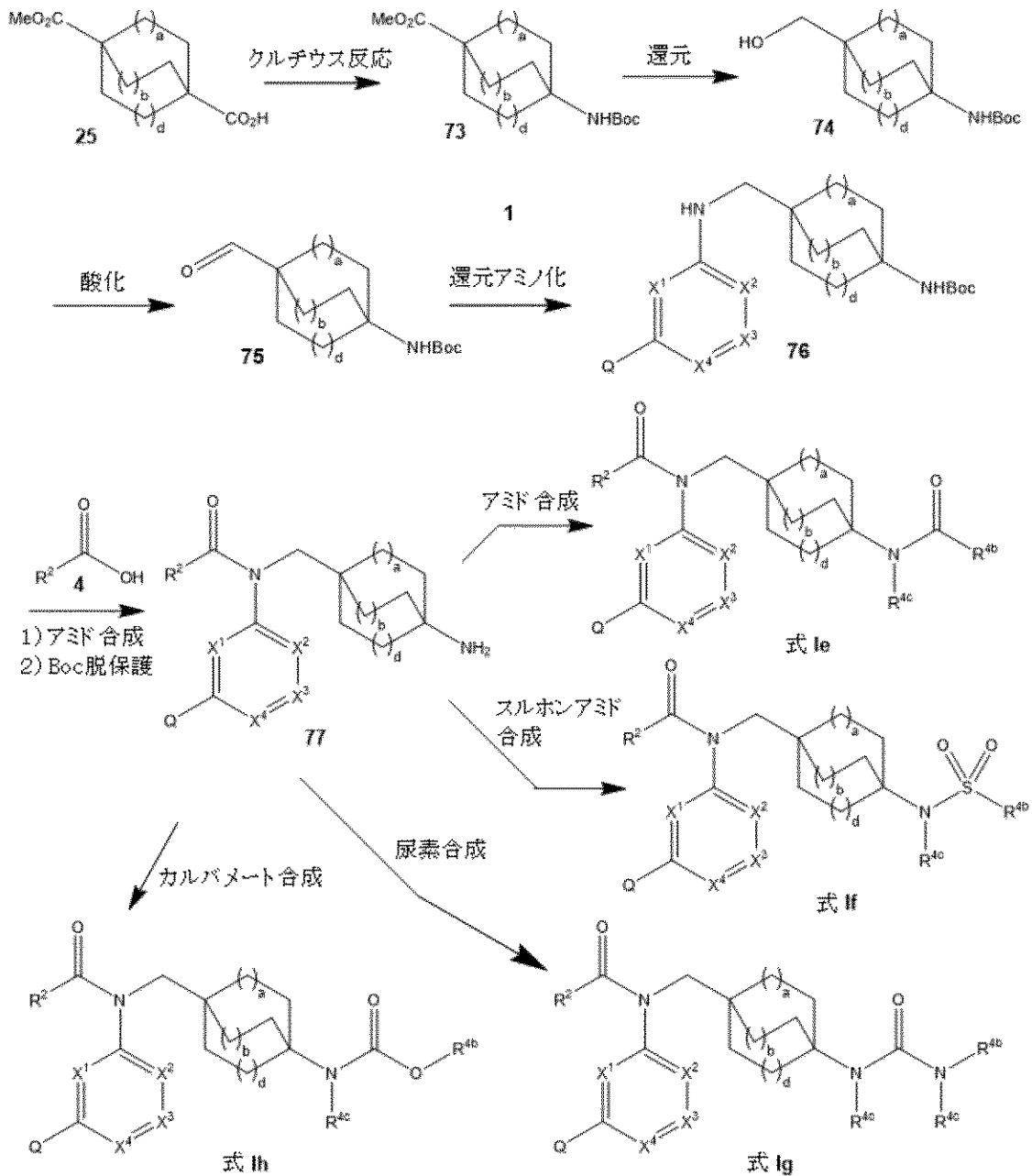
溶媒 (Et₂O、THF 等) 中、-78 と 0 との間で変化する温度でオルガノマグネシウム試薬との処理に供され、中間体 70 を得ることができる。中間体 70 は、デスマーチン・ペルヨージナン、PDC または PCC などの酸化剤を用いる、酸化条件下にて当業者によって理解される方法により中間体 71 に酸化され得る。中間体 71 および中間体 1 は、(MeOH、EtOH 等) の極性のプロトン性溶媒中において、外界温度で、トリエチルシランおよび塩化インジウムで処理して式 72 の中間体を得ることができる。中間体 4 は、アシル化のために、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬 (例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、メチルまたはエチルクロロホルメート等) を用いて、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCM、THF 等) 中、-30 と還流温度との間にある温度で活性化され得る。活性化された酸の中間体は、塩基の存在下で、中間体 72 と反応して式 I の化合物を生成し得る。

10

【0180】

スキーム 20

【化 39】



20

30

40

【0181】

50

スキーム 20 は式 I (e - g) の化合物 (ここで、「 A 」はアミド、スルホンアミド、尿素またはカルバメートである) の合成を記載する。中間体 25 は、(Shioiri, T.ら、J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205 に記載されるように) クルチウス転位を介して対応する中間体 73 に変換され得る。中間体 73 は、水素化物をベースとする還元剤 (例えば、L A H、D I B A L - H、N a B H₄ 等) の存在下にて還元に供され、中間体 74 を得ることができる。中間体 74 は、酸化条件 (例えば、デス - マーチン・ペルヨージナン、スワーン酸化条件、P D C、P C C 等) を用いて当業者によって理解される方法によりアルデヒド 75 に酸化され得る。中間体 1 および中間体 75 は、酢酸などの酸の存在下、適切な極性のプロトン性溶媒 (例えば、M e O H、E t O H 等) 中、室温または還流温度で、当業者によって理解され得る多数の既知の方法を用い、還元アミノ化に供され、つづいてイミンを還元剤 (例えば、シアノホウ水素化ナトリウム、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム等) で還元し、中間体 76 を得ることができる。中間体 4 は、アシル化を行うために、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬 (例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、メチルまたはエチルクロロホルメート等) を極性の非プロトン性溶媒 (例えば、D C M、T H F 等) 中、- 30 と還流温度との間にある温度で活性化され得る。その活性化された酸中間体は、塩基の存在下で中間体 76 と反応し、対応するアミドを生成することができる。アミド中間体は、室温でトリフルオロ酢酸を用い、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、D C M、T H F 等) 中にて B o c - 脱保護に供され、中間体 77 を得ることができる。中間体 77 は、限定されないが、次の方法を含む、当業者によって理解される多くの既知の方法を用いて種々の異なる変形に供され、式 I の変種を得ることができる。

10

20

【 0 1 8 2 】

アミド：中間体 77 は、活性化された酸の中間体と、塩基 (例えば、ピリジン、D M A P、2 - (ジメチルアミノ)ピリジン、N - メチルモルホリン等) の存在下、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、D C M、T H F 等) 中で反応し、式 I e のアミドを生成し得る。
スルホンアミド：中間体 77 は、塩基 (例えば、ピリジン、D M A P、2 - (ジメチルアミノ)ピリジン、N - メチルモルホリン等) の存在下、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、D C M、T H F 等) 中、0 と 90 との間にある温度で塩化スルホニルで処理され、式 I f のスルホンアミドを生成し得る。

【 0 1 8 3 】

尿素：中間体 77 は、塩基 (例えば、E t₃N、D I P E A、ピリジン等) の存在下、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、D C M、D C E 等) 中、室温でイソシアネートでの処理に供され、式 I g で示される尿素を得ることができる。あるいはまた、中間体 77 は、塩基 (例えば、E t₃N、D I P E A 等) の存在下、溶媒 (例えば、D C M、D C E 等) 中、0 ないし室温でトリホスゲンを用いて処理することにより活性化され得る。その活性化された中間体 3 は、次に、塩基 (例えば、E t₃N、D I P E A 等) の存在下、溶媒 (例えば、D C M、D C E 等) 中、室温にて置換アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミンで処理され、式 I g で示される尿素を得ることができる。

30

【 0 1 8 4 】

カルバメート：中間体 77 は、塩基 (例えば、E t₃N、D I P E A、ピリジン、t - B u O K 等) の存在下、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、D C M、D C E、T H F 等) 中、0 ないし室温でクロロホルメート (またはカルボネートとして活性化されたアルコール) で処理され、式 I h で示されるカルバメートを得ることができる。

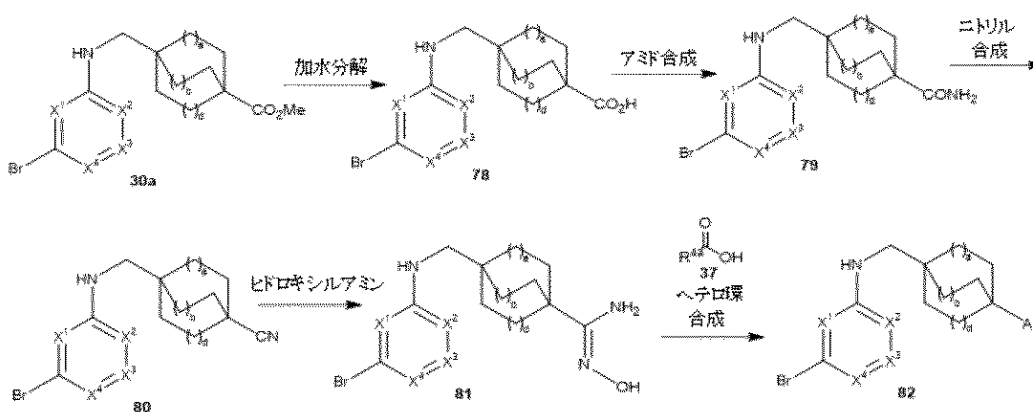
40

【 0 1 8 5 】

スキーム 21

50

【化 4 0】



10

【 0 1 8 6】

スキーム 21 は中間体 82 (ここで、A は 3 - (5 - 置換の 1,2,4 - オキサジアゾリル) 環である) の合成を記載する。中間体 30a (スキーム 12 の記載とおりに合成される) は、アルカリ水酸化物の塩基で加水分解され、中間体 78 を得ることができる。中間体 78 は、酸を、塩基 (例えば、 Et_3N 、DIPEA 等) の存在する極性の非プロトン性溶媒 (DCM、DMF 等) 中、外界温度で、塩化アンモニウムの存在下にて活性化剤 (BOP、CDI、HATU 等) で活性化することにより第 1 アミド合成に供され、中間体 79 を得ることができる。中間体 79 は、限定されないが、試薬 (POCl_3 、 SOCl_2 、TFAA 等) および塩基 (イミダゾール、 Et_3N 、DIPEA 等) を用いる処理を含む、当業者に理解される様々な方法を用いて、中間体 80 に変換され得る。中間体 81 は、中間体 80 をヒドロキシルアミンと反応させることにより合成され得る; Hirawat, S. ら、WO 2006/110483 を参照のこと。中間体 37 は、商業的供給源より得ることができるか、または当業者によって容易に理解される既知の方法により合成され得る。中間体 37 は、アミド結合カップリング試薬 (例えば、CDI、BOP、EDC 等) を極性の非プロトン性溶媒 (例えば、THF、1,4 - ジオキサン、DMF 等) 中にて室温で用いて、中間体 81 とカップリングさせることができる。非環状中間体は、その後で、高温 (60 ~ 100) で環化され得る。あるいはまた、系内環化が、中間体 37 と中間体 81 とを高温 (60 ~ 100) でカップリングさせることにより達成され、オキサジアゾール 82 を得ることができる。中間体 82 は、スキーム 13 に記載されるように、連続的なアミド合成およびカップリングを介して式 I の化合物に変換され得る。

20

30

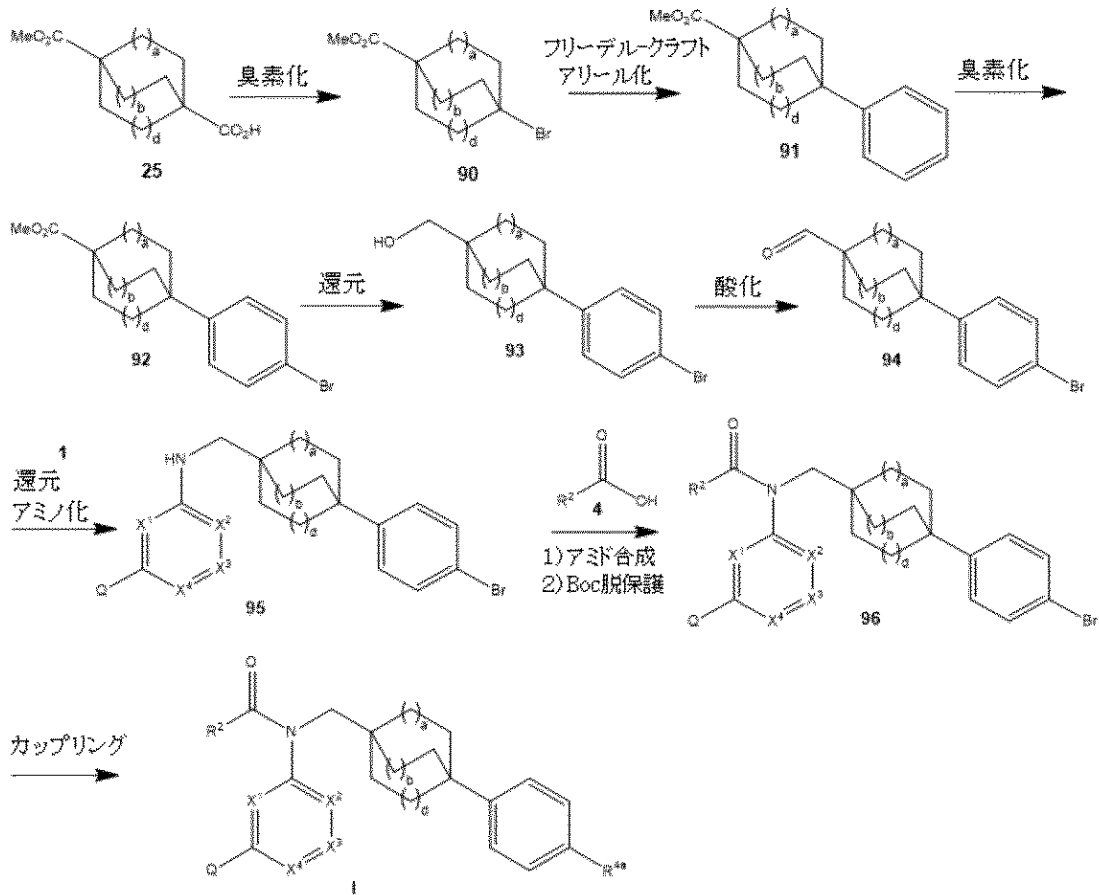
【 0 1 8 7】

スキーム 22

40

50

【化 4 1】



10

20

【0188】

スキーム 22 は式 I の化合物（ここで「A」はフェニルである）の合成を記載する。商業的に入手可能な 4 - (メトキシカルボニル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸 25 は、溶媒としてのジブロモメタン中、酸化水銀の存在下、加熱条件下にて臭素を用いる臭素化に供され、中間体 90 を得ることができる (Owen ら、PCT 国際出願 2014113485、2014 に記載されるとおりである)。中間体 90 は、Piyasena ら、PCT 国際出願 2015005901、2015 に記載される条件下でベンゼン中、 AlCl_3 の存在下にて中間体 91 に変換され得る。中間体 91 は、 CHCl_3 中、室温でのトリフルオロ酢酸銀および臭素の存在下にて臭素化に供され、中間体 92 を得ることができる (Piyasena ら、PCT 国際出願 2015005901、2015 に記載されるとおりである)。中間体 92 は、水素化物をベースとする還元剤 (例えば、LAH、DIHAL-H、 NaBH_4 等) の存在下での還元に供され、中間体 93 を得ることができる。中間体 93 は、酸化条件 (例えば、デス - マーチン・ペルヨージナン、スワーン酸化条件、PDC、PCC 等) を用いて当業者によって理解される方法によりアルデヒド 94 に酸化され得る。中間体 1 および中間体 94 は、酢酸などの酸の存在下、適切な極性のプロトン性溶媒 (例えば、MeOH、EtOH 等) 中、室温または還流温度で、当業者によって理解され得る多数の既知の方法を用い、還元アミノ化に供され、つづいてイミンを還元剤 (例えば、シアノホウ水素化ナトリウム、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム等) で還元し、中間体 95 を得ることができる。中間体 4 は、アシル化を行うために、当業者によって理解され得る多数のいずれかの試薬 (例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、メチルまたはエチルクロロホルメート等) を極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCM、THF 等) 中、 -30 と還流温度との間にある温度で活性化され得る。その活性化された酸の中間体は、塩基の存在下で中間体 95 と反応し、中間体 96 を生成することができる。中間体 96 は、必要に応じて、金属触媒 (例えば、CuBr、Pd (

30

40

50

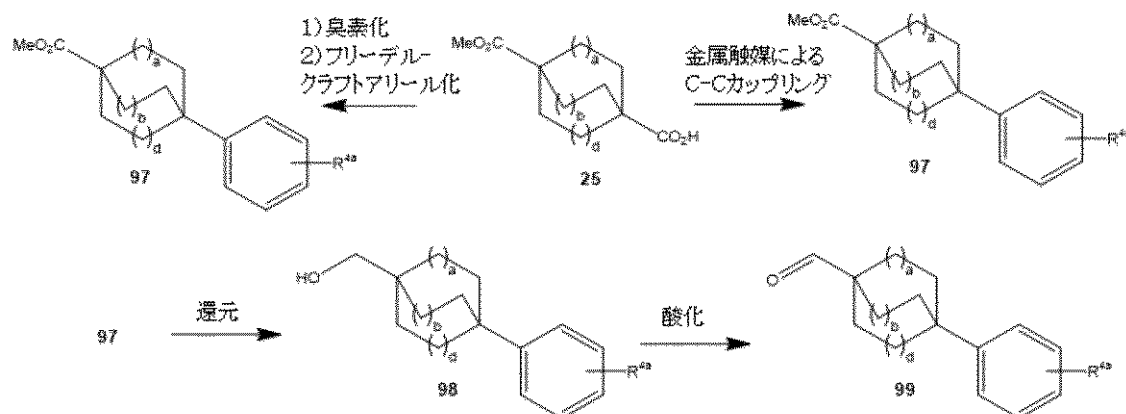
OAc 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 等)および適切なリガンド(限定されないが、トリシクロヘキシルホスフィン、 dppf などのリガンドを含む)の存在下にて、種々の金属触媒反応(限定されないが、ウルマン、鈴木、バックワールド、スチルカップリング等などの反応を含む)に供され得る。中間体96のウルマンおよびバックワールドカップリング反応は、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミン、チオール、およびアルコール等などの種々のカップリングパートナーとで実施され得る。中間体96の鈴木、スチルカップリング反応は、アルケニル、アリール、またはヘテロアリールボロン酸、ボロン酸エステル、オルガノスズ試薬等などの種々のカップリングパートナーとで実施され得る。該カップリング反応は、必要に応じて、塩基(限定されないが、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaHCO_3 、 K_3PO_4 、 NaOtBu 等を含む)および溶媒(例えば、ジオキサン、THF、DMF、トルエン、メタノール、DMF、水等、あるいはこれらの溶媒の2または3種の混合液)の存在下、加熱条件下にて実施され、中間体1の化合物を得ることができる。

10

【0189】

スキーム23

【化42】



20

【0190】

スキーム23は中間体99の合成を記載する。商業的に入手可能な4-(メトキシカルボニル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸25は、スキーム2に記載されるように、臭素化に、つづいて適宜置換されたアレンの存在下にてフリーデル-クラフトアリール化反応に供せられ、中間体97を得ることができる。あるいはまた、中間体97は、脱カルボキシ的な根岸または鈴木型クロスカップリング反応を介して合成され得る。中間体25は、N-ヒドロキシフタルイミドエステルまたはN-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等として、レドックス活性なエステルとして活性化され、Torriyama, F.ら、J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 11132-11135およびその中で引用される参考文献に記載されるように、金属触媒(例えば、 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 、 FeCl_3 、 $\text{NiCl}_2\text{グリム}$ 等)の存在下、オルガノ亜鉛またはオルガノボロン酸と、あるいは様々に置換されたアリールのグリニャール試薬で処理され、中間体97を得ることができる。中間体97は、水素化物をベースとする還元剤(例えば、LAH、DIBAL-H、 NaBH_4 等)の存在下で還元に供され、中間体98を得ることができる。中間体98は、酸化条件(例えば、デス-マーチン・ベルヨージナン、スワーン酸化条件、PDCまたはPCC等)を用いて当業者によって理解される方法によりアルデヒド99に酸化され得る。中間体99は、スキーム1に記載の工程を用いることにより、式Iの化合物(ここで、「A」はフェニルである)に変換され得る。

30

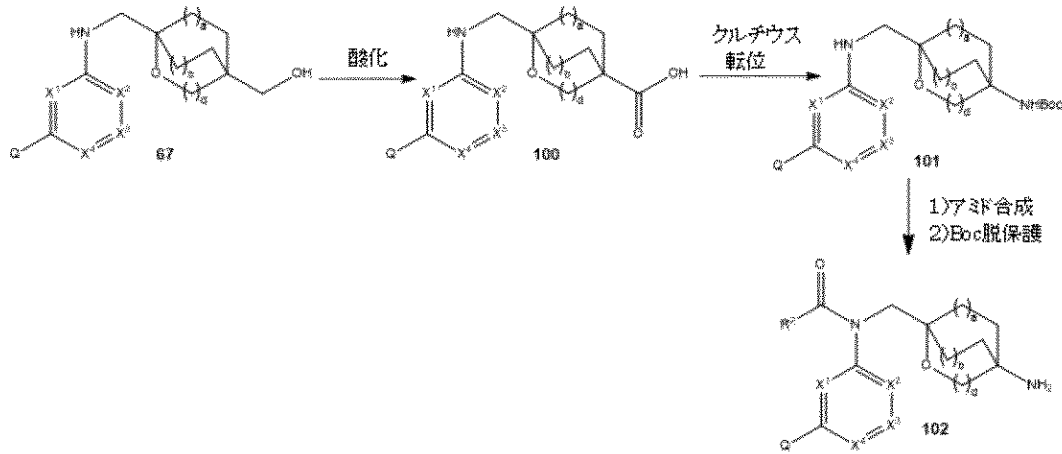
40

【0191】

スキーム24

50

【化 4 3】



10

【 0 1 9 2】

スキーム 24 は式 I の化合物（ここで、「A」はアミド、スルホンアミド、尿素またはカルバメートである）を合成する別の方法を記載する。中間体 67（スキーム 18 A にて記載されるように合成される）は酸化剤（ NaClO_2 、PCC または PDC、 KMnO_4 等）を用いることで酸化され、中間体 100 を得ることができる。中間体 100 は、（Shi oiri, T.ら、J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205 に記載されるように）クルチウス転位を介して中間体 101 に変換され得る。中間体 101 は、スキーム 20 に記載されるように、連続的なアミド合成および boc - 脱保護に供され、アミンの中間体 102 を得ることができる。中間体 102 は、限定されないが、スキーム 20 に記載の方法を含め、当業者によって理解される多くの既知の方法を用い、種々の異なる変形に供され、式 I の変種（ここで、「A」はアミド、スルホンアミド、尿素またはカルバメートである）を得ることができる。

20

【 0 1 9 3】

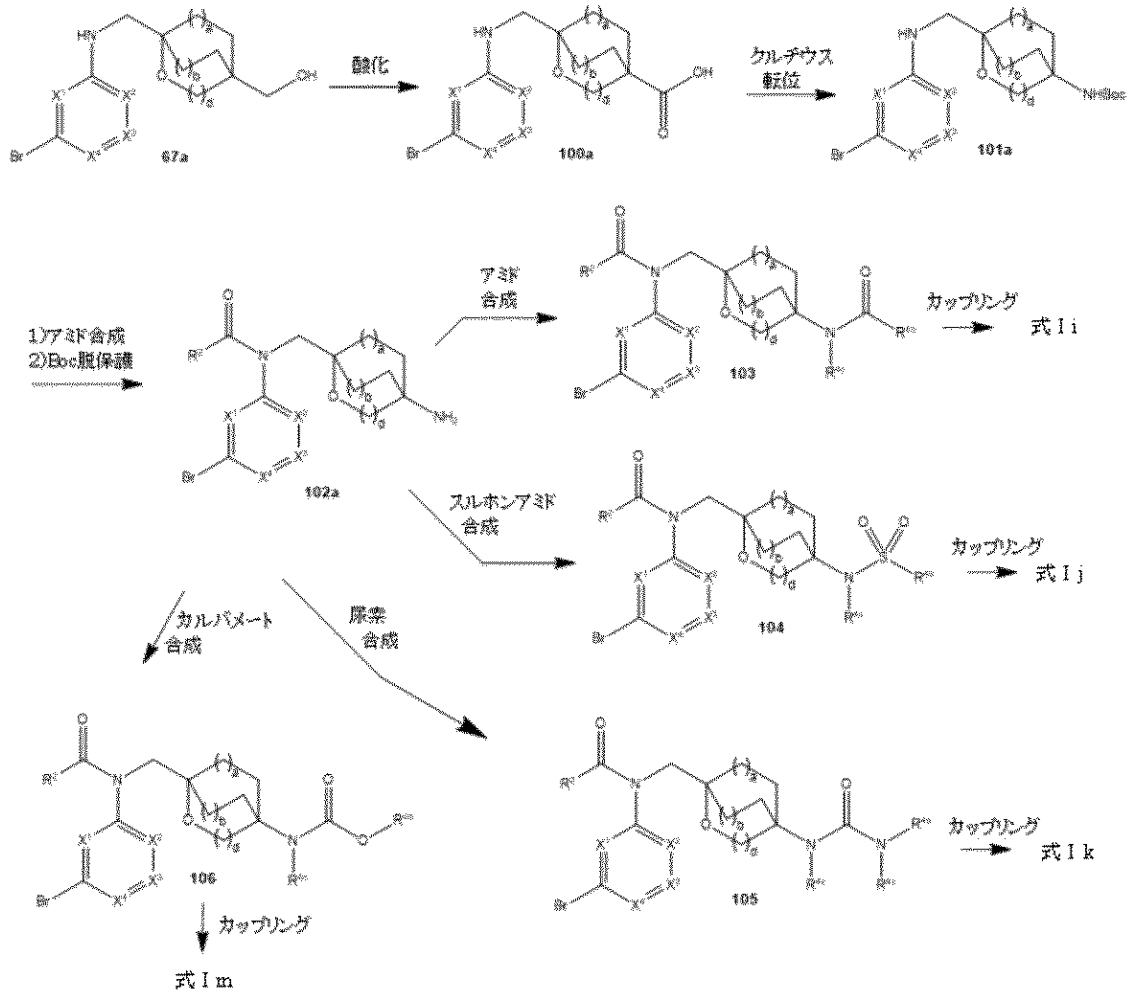
スキーム 25

30

40

50

【化 4 4】



10

20

【 0 1 9 4 】

スキーム 25 は、式 I (i、j、k、m) の化合物 (ここで、「A」は、アミド、スルホンアミド、尿素またはカルバメートである) の合成を記載する。中間体 67 a (スキーム 18 B にて記載されるように合成される) は、酸化剤 (NaClO_2 、PCC または PDC、 KMnO_4 等) の使用によって酸化され、中間体 100 a を得ることができる。中間体 100 a は、(Shioiri, T.ら、J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205 に記載されるように) クルチウス転位を介して中間体 101 a に変換され得る。中間体 101 a はスキーム 20 に記載されるように、連続的なアミド合成および boc - 脱保護に供され、アミン中間体 102 a を得ることができる。

30

【 0 1 9 5 】

中間体 102 a は、限定されないが、以下の方法を含め、当業者に理解される多数の既知の方法を用いて様々な異なる変形に供され、式 I の変種を得ることができる：

40

【 0 1 9 6 】

アミド：中間体 102 a は、活性化された酸の中間体と、塩基 (例えば、ピリジン、DMAP、2 - (ジメチルアミノ)ピリジン、N - メチルモルホリン等) の存在下、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCM、THF 等) 中で反応し、中間体 103 を生成し得る。

【 0 1 9 7 】

スルホンアミド：中間体 102 a は、塩基 (例えば、ピリジン、DMAP、2 - (ジメチルアミノ)ピリジン、N - メチルモルホリン等) の存在下、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、DCM、THF 等) 中、0 と 90 との間にある温度で塩化スルホニルで処理され、中間体 104 を生成し得る。

【 0 1 9 8 】

50

尿素：中間体 102a は、塩基（例えば、 Et_3N 、 DIPEA 、ピリジン等）の存在下、極性の非プロトン性溶媒（例えば、 DCM 、 DCE 等）中、室温でイソシアネートでの処理に供され、中間体 105 を得ることができる。あるいはまた、中間体 102a は、塩基（例えば、 Et_3N 、 DIPEA 等）の存在下、溶媒（例えば、 DCM 、 DCE 等）中、0 ないし室温でトリホスゲンを用いて処理することにより活性化され得る。その活性化された中間体 102a は、次に、塩基（例えば、 Et_3N 、 DIPEA 等）の存在下、溶媒（例えば、 DCM 、 DCE 等）中、室温にて置換アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミンで処理され、中間体 105 を得ることができる。

【0199】

カルバメート：中間体 102a は、塩基（例えば、 Et_3N 、 DIPEA 、ピリジン、 $t\text{-BuOK}$ 等）の存在下、極性の非プロトン性溶媒（例えば、 DCM 、 DCE 、 THF 等）中、0 ないし室温でクロロホルメート（またはカルボネートとして活性化されたアルコール）で処理され、中間体 106 を得ることができる。

【0200】

中間体 103 - 106 は、限定されないが、Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Armin de Meijere, Francois Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCHおよびその中に記載の参考文献に記載される方法を含む、当業者によって理解される多くの既知の方法を用いて金属触媒のクロスカップリング反応に供され得る。中間体 103 - 106 は、種々の金属触媒反応（限定されないが、ウルマン、バックワルド、鈴木、スチルカップリング等などの反応を含む）に供され得る。これらのカップリング反応は、必要に応じて、金属触媒（例えば、 CuBr 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 等）および適切なリガンド（限定されないが、プロリン、1,10-フェナントロリン、トリシクロヘキシルホスフィン、 dppf 等などのリガンドを含む）の存在下にて実施され得る。中間体 103 - 106 のウルマンおよびバックワルドカップリング反応は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールアミン等などの種々のカップリングパートナーを用いて実施され得る。中間体 103 - 106 は、シクロアルキルまたはアルケニルまたはアリールまたはヘテロアリールボロン酸、ボロン酸エステル、オルガノスズ試薬等などのカップリングパートナーとの鈴木、スチル等のクロスカップリングに供され得る。該カップリング反応は、必要に応じて、塩基（限定されないが、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaHCO_3 、 K_3PO_4 、 NaOtBu 等を含む）および溶媒（例えば、ジオキサン、 THF 、 DME 、トルエン、メタノール、 DMF 、水等、あるいはこれらの溶媒の2または3種の混合液）の存在下、加熱条件下にて実施され、中間体 1 を得ることができる。あるいはまた、中間体 103 - 106 は、パラジウム触媒の存在下、溶媒（例えば、トルエン、 THF 等）中、還流温度でヘキサメチルジスズを用いてオルガノスズ試薬に変換され、それはスチルカップリングにてシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールハライド、トリフレート等などの適切なカップリングパートナーとのカップリングに供され（Sherer, B.ら、*PCT国際出願 2016/039734*、2016）、式 I で示される化合物を得ることができる。中間体 103 - 106 は、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ などのパラジウム触媒および酢酸カリウムなどの塩基の存在下、溶媒（例えば、ジオキサン、 DMSO 等）中、還流温度でビス（ピナコラト）ジボロン、ビス（ネオペンチルグリコラト）ジボロン等を用いてオルガノボロン試薬に変換され得、それを、鈴木カップリングにて、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールハライド、トリフレート等などの適切なカップリングパートナーとカップリングさせ、式 I (i、j、k、m) で示される化合物を得ることができる。

【0201】

「Q」および「A」なる基のインストールを含む反応式の工程は、必要ならば、スキームにおいて互換的に実施され得る。オキサジアゾールの位置異性体は、スキーム 11 および 14 に記載の反応式を用い、オキサビシクロ環系に結合させることによって生成され得る。

10

20

30

40

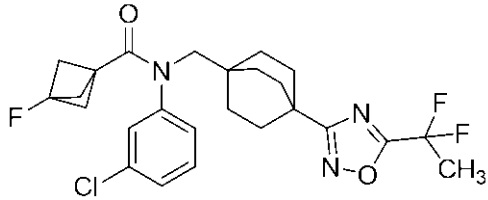
50

【 0 2 0 2 】

実施例 1

N - (3 - クロロフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【 化 4 5 】

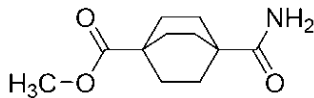


10

【 0 2 0 3 】

工程 A . 中間体 1 A . メチル 4 - カルバモイルピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレート の製造

【 化 4 6 】



20

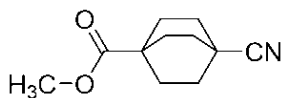
4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸 (0.5 g 、 2.35 ミリモル) の DMF (10 mL) 中 攪拌 溶液 に、塩化アンモニウム (1.26 g 、 23.56 ミリモル)、TEA (1.3 mL、9.42 ミリモル) および BOP (1.0 g、2.35 ミリモル) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物 (0.4 g、1.89 ミリモル、収率 80%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 6.95 (br. s., 1H)、6.74 (br. s., 1H)、3.57 (s, 3H)、1.74 - 1.61 (m, 12H) ; MS (ESI) 212 (M + H)

30

【 0 2 0 4 】

工程 B . 中間体 1 B . メチル 4 - シアノピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレート の製造

【 化 4 7 】



中間体 1 A (0.35 g、1.65 ミリモル) のピリジン (7 mL) 中の攪拌した溶液を 0 に冷却した。無水トリフルオロ酢酸 (1.74 g、8.28 ミリモル) を滴下して加え、反応混合物を 0 で 30 分間攪拌した。反応混合物を 10% NaHCO₃ 水溶液でクエンチさせ、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカートリッジ ; A = Hex、B = EtOAc ; 30 分間の勾配 ; 0% B ~ 30% B ; 流速 = 24 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (0.25 g、1.22 ミリモル、収率 74%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 3.58 (s, 3H)、1.93 - 1.83 (m, 6H)、1.78 - 1.68 (m, 6H)

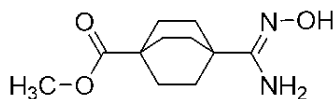
40

50

【0205】

工程C. 中間体1C. メチル 4 - シアノピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【化48】

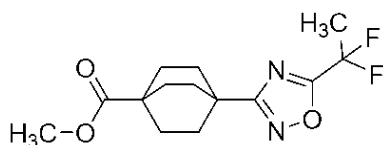


中間体1B (0.25 g、1.29ミリモル)のエタノール(5 mL)中攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン(50%水溶液、0.32 mL、5.17ミリモル)を加えた。反応混合物を80℃で2時間還流させた。該反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、該残渣を水(10 mL)で希釈した。沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させ、表記化合物(0.28 g、1.18ミリモル、収率91%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) 8.88(s, 1H)、5.15(s, 2H)、3.57(s, 3H)、1.73 - 1.62(m, 12H); MS(ESI) 227(M+H)

10

【0206】

工程D. 中間体1D. メチル 4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造【化49】



20

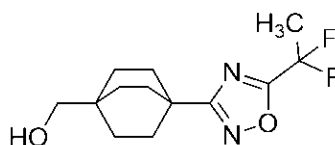
中間体1C(5 g、22.10ミリモル)の室温でのDMF(100 mL)中攪拌溶液に、2,2 - ジフルオロプロパン酸(3.16 g、28.7ミリモル)、TEA(12.32 mL、88ミリモル)およびBOP(10.75 g、24.31ミリモル)を添加した。反応混合物を110℃で一晩攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。該残渣を水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(40 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex、B = EtOAc; 30分間の勾配; 0% B ~ 30% B; 流速 = 24 mL/分)に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物(4.2 g、11.75ミリモル、収率53%)を無色のガム状の固体として得た。MS(ESI) 301(M+H)

30

【0207】

工程E. 中間体1E. (4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)メタノールの製造

【化50】



40

中間体1D(4.2 g、13.99ミリモル)のTHF(20 mL)中攪拌溶液に、DI BAL-H(35 mL、35.0ミリモル)を-78℃で滴下して加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。該反応混合物を0℃までの加温に供し、1.5 N HCl水溶液(100 mL)でクエンチさせた。水溶液を酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(40 g シ

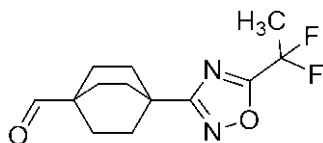
50

リカゲルカートリッジ；A = Hex、B = EtOAc；30分間の勾配；0% B ~ 40% B；流速 = 40 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (3 g、10.58 ミリモル、収率 76%) を無色の液体として得た。MS (ESI) 273 (M + H)

【0208】

工程 F . 中間体 1 F . 4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造

【化 5 1】



10

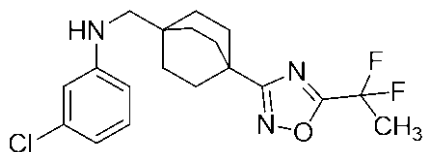
中間体 1 E (3 g、11.02 ミリモル) の DCM (70 mL) 中攪拌溶液に、デスマーチンペルヨージナン (5.6 g、13.22 ミリモル) を 0 で添加した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌した。該反応混合物を室温までの加温に供し、DCM (50 mL) で希釈し、10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 x 20 mL) で洗浄した。有機層をブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカートリッジ；A = Hex、B = EtOAc；30分間の勾配；0% B ~ 30% B；流速 = 24 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (2 g、7.40 ミリモル、収率 67%) を透明な白色のガム状の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.46 (br. s., 1H)、2.16 (t, J = 19.6 Hz, 3H)、1.94 - 1.76 (m, 12H)

20

【0209】

工程 G . 中間体 1 G . 3 - クロロ - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アニリンの製造

【化 5 2】



30

中間体 1 F (50 mg、0.18 ミリモル) の MeOH (1 mL) 中攪拌溶液に、3 - クロロアニリン (23 mg、0.18 ミリモル)、AcOH (0.02 mL、0.37 ミリモル) を、つづいて 4 - モレキュラーシーブ (5 mg) を添加した。反応混合物を 60 に加熱し、一夜攪拌した。反応混合物を室温までの加温に供し、ついで 0 に冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (23.25 mg、0.37 ミリモル) を反応混合物に添加した。該反応混合物を室温までの加温に供し、1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、水 (10 mL)、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮させた。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (4 g シリカゲルカートリッジ；A = Hex、B = EtOAc；30分間の勾配；0% B ~ 50% B；流速 = 24 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (60 mg、0.14 ミリモル、収率 78%) を褐色の固体として得た。MS (ESI) 382 (M + H)

40

【0210】

工程 H . 実施例 1 . N - (3 - クロロフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシア

50

ミドの製造

中間体 1 G (2 0 m g 、 0 . 0 5 ミリモル) の D C M (1 m L) 中攪拌溶液に、 3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボン酸 (1 0 . 2 2 m g 、 0 . 0 8 ミリモル) を、 つづいてピリジン (0 . 0 3 m L 、 0 . 3 6 ミリモル) を室温で添加した。 該反応混合物を 0 に冷却し、 P O C l ₃ (0 . 0 2 m L 、 0 . 1 6 ミリモル) を添加した。 0 で 1 時間攪拌した後、 反応混合物を D C M (2 5 m L) で希釈した。 有機層を 1 0 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 1 5 m L) で、 つづいてブライン溶液 (1 5 m L) で洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、 濾過し、 減圧下で濃縮した。 該粗材料を次の条件： カラム： ウォータース・エクスブリッジ C 1 8 、 1 5 0 m m x 1 9 m m 、 5 μ m 粒子； 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム； 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム； 勾配： 3 0 % B で 2 分間保持し、 2 5 分間にわたって 3 0 - 7 5 % B とし、 次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する； 流速： 1 5 m L / 分； カラム温度： 2 5 を用いる分取性 L C / M S を介して精製した。 フラクシヨンの収集はシグナルによってトリガーに付された。 所望の生成物を含むフラクシヨンを合わせ、 遠心型蒸発を介して乾燥させ、 表記化合物 (4 . 8 m g 、 9 . 7 2 マイクロモル、 収率 1 9 %) を得た。 ¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 7 . 5 9 (s , 1 H) 、 7 . 5 4 - 7 . 4 5 (m , 2 H) 、 7 . 4 1 (d t , J = 5 . 7 、 2 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 5 9 (b r . s . , 1 H) 、 3 . 5 1 (b r . s . , 1 H) 、 2 . 1 4 (t , J = 1 9 . 7 H z , 3 H) 、 1 . 8 8 (b r . s . , 6 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 6 2 (m , 6 H) 、 1 . 5 3 - 1 . 3 2 (m , 6 H) ; F X R E C _{5 0} (n M) = 1 1 : M S (E S I) 4 9 4 (M + H)

10

20

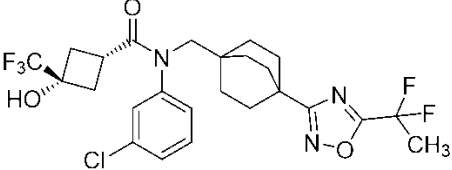
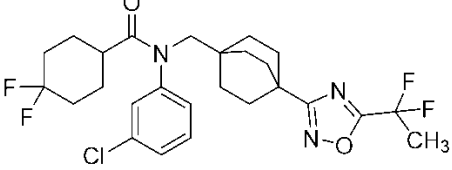
以下の実施例は、 必要に応じて、 中間体 1 G および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された。

30

40

50

【表 2】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
2	 <p>N-(3-クロロフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	548	64
3	 <p>N-(3-クロロフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキシアミド</p>	528	133
2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.59 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 2.74 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.21-1.94 (m, 5H), 1.88-1.65 (m, 6H), 1.53 -1.32 (m, 6H)		
3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.61 (br. s., 1H), 7.54-7.35 (m, 3H), 3.58 (br. s., 2H), 2.34 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 2.24-2.05 (m, 3H), 1.97 (br. s., 2H), 1.83-1.67 (m, 8H), 1.67-1.47 (m, 4H), 1.47-1.31 (m, 6H)		

【 0 2 1 2 】

実施例 4

N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビスクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

10

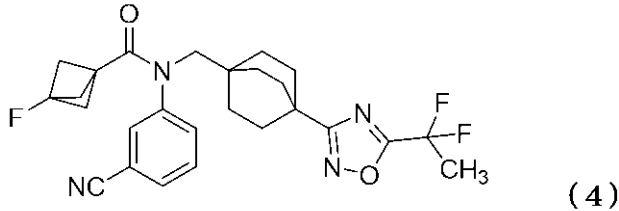
20

30

40

50

【化53】

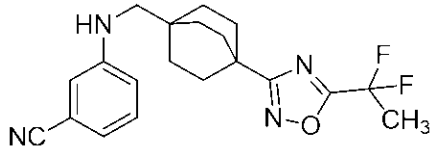


【0213】

工程A. 中間体4A. 3-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)ベンゾニトリルの製造

10

【化54】



表記化合物は、必要に応じて、中間体1Fおよび3-アミノベンゾニトリルを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って製造された(60mg、0.15ミリモル、収率86%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.24-7.18(m, 1H)、6.97-6.92(m, 2H)、6.85(dt, J=7.5、1.3Hz, 1H)、6.01(t, J=6.0Hz, 1H)、2.86(d, J=6.0Hz, 2H)、2.15(t, J=19.6Hz, 3H)、1.91-1.82(m, 6H)、1.61-1.53(m, 6H); MS(ESI) 373(M+H)

20

【0214】

工程B. 実施例4. N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

30

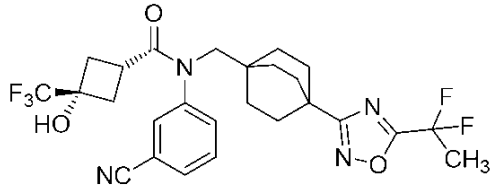
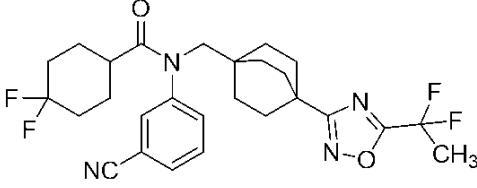
表記化合物は、必要に応じて、中間体4Aを代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された(7mg、0.06ミリモル、収率28%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.05(s, 1H)、7.88(d, J=7.8Hz, 1H)、7.84-7.77(m, 1H)、7.71-7.59(m, 1H)、3.58(br.s., 2H)、2.14(t, J=19.6Hz, 3H)、1.87(br.s., 6H)、1.84-1.66(m, 6H)、1.53-1.30(m, 6H); FXR EC₅₀(nM)=12; MS(ESI) 485(M+H)

【0215】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体4Aおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された。

40

【表3】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
5	 <p data-bbox="293 645 994 875">N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	539	164
6	 <p data-bbox="293 1137 994 1368">N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキシアミド</p>	519	106
5	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 3H), 2.02 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.87-1.66 (m, 6H), 1.52-1.29 (m, 6H)		

10

20

30

40

50

【表 4】

6	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (br. s., 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.60 (br. s., 2H), 2.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.22-2.08 (m, 3H), 1.94 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 -1.65 (m, 8H), 1.65-1.47 (m, 4H), 1.47-1.29 (m, 6H)
---	---

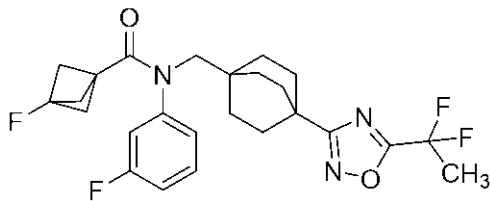
10

【0216】

実施例 7

N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - フルオロフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 5 5】

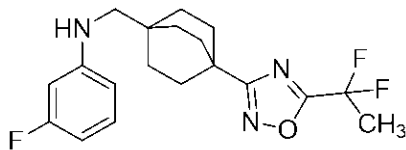


20

【0217】

工程 A . 中間体 7 A . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロアニリンの製造

【化 5 6】



30

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および 3 - フルオロアニリンを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (60 mg、0.16 ミリモル、収率 89%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.05 - 6.98 (m, 1 H)、6.43 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)、6.39 - 6.33 (m, 1 H)、6.25 - 6.18 (m, 1 H)、5.78 (s, 1 H)、2.81 (d, J = 6.0 Hz, 2 H)、2.21 - 2.09 (m, 3 H)、1.90 - 1.83 (m, 6 H)、1.60 - 1.53 (m, 6 H) ; MS (ESI) 366 (M + H)

40

【0218】

工程 B . 実施例 7 . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - フルオロフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 7 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (7 mg、0.06 ミリモル、収率 27%) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.50 (td, J = 8.1、6.7 Hz, 1 H)、7.39 (dt, J = 10.1、2.1 Hz, 1 H)、7.34 - 7.

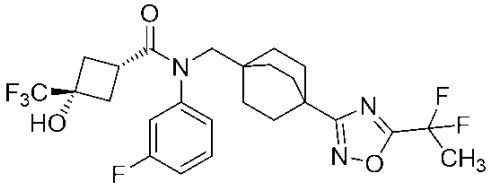
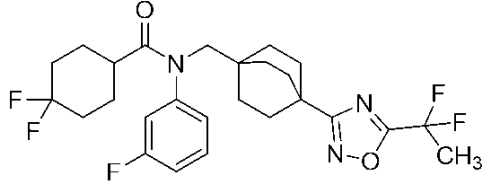
50

1.9 (m, 2H), 3.61 (br. s., 1H), 3.50 (br. s., 1H), 2.14 (t, $J = 19.7$ Hz, 3H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84 - 1.56 (m, 6H), 1.54 - 1.35 (m, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 30; MS (ESI) 478 (M+H)

【0219】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体7Aおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1（工程H）の合成について記載される方法に従って製造された。

【表5】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
8	 <p>N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	532	462
9	 <p>N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4,4-ジフルオロ-N-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1-カルボキシアミド</p>	519	451
8	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.53 (br. s., 1H), 3.61 (s, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H), 2.21-1.95 (m, 5H), 1.90-1.62 (m, 6H), 1.55-1.25 (m, 6H)		

10

20

30

40

50

【表 6】

9	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55-7.45 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.05-6.9 (m, 1H), 3.59 (br. s., 2H), 2.39 (br. s., 1H), 2.24-2.05 (m, 3H), 1.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 6H), 1.66-1.46 (m, 4H), 1.46-1.27 (m, 6H)
---	--

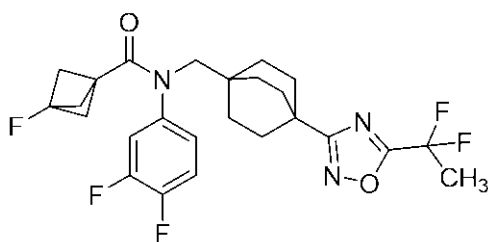
10

【0220】

実施例 10

N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 57】



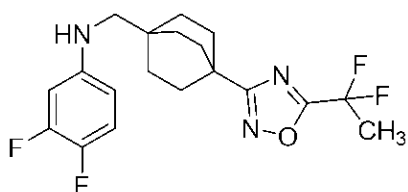
(10)

20

【0221】

工程 A . 中間体 10 A . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3,4 - ジフルオロアニリンの製造

【化 58】



30

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および 3,4 - ジフルオロアニリンを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (48 mg、0.12 ミリモル、収率 68%)。 ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 7.13 - 7.00 (m , 1 H)、6.62 - 6.50 (m , 1 H)、6.38 (d , J = 9.1 Hz , 1 H)、5.66 (t , J = 5.6 Hz , 1 H)、2.78 (d , J = 5.9 Hz , 2 H)、2.25 - 2.07 (m , 3 H)、1.95 - 1.80 (m , 6 H)、1.66 - 1.46 (m , 6 H) ; MS (ESI) 384 (M + H)

40

【0222】

工程 B . 実施例 10 . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3,4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 10 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工

50

程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (4.0 mg、収率 15%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.78 - 7.63 (m, 1H)、7.59 - 7.45 (m, 1H)、7.39 - 7.22 (m, 1H)、3.59 (br. s., 1H)、3.45 (br. s., 1H)、2.14 (t, J = 19.6 Hz, 3H)、1.91 (br. s., 6H)、1.86 - 1.58 (m, 6H)、1.57 - 1.32 (m, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 124; MS (ESI) 496 (M+H)

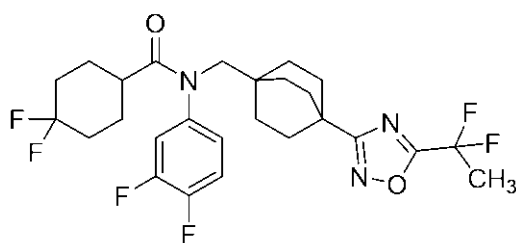
【0223】

実施例 11

N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3,4 - ジフルオロフェニル) - 4,4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド

10

【化59】



(11)

20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 10A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (2 mg、収率 7%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.77 - 7.66 (m, 1H)、7.57 - 7.46 (m, 1H)、7.39 - 7.29 (m, 1H)、3.59 - 3.49 (m, 2H)、2.42 - 2.34 (m, 1H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、2.00 - 1.87 (m, 2H)、1.82 - 1.73 (m, 6H)、1.73 - 1.64 (m, 2H)、1.63 - 1.48 (m, 4H)、1.45 - 1.37 (m, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 881; MS (ESI) 530 (M+H)

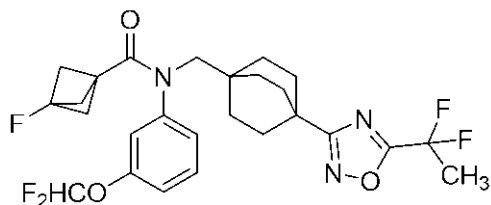
【0224】

実施例 12

N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド

30

【化60】



(12)

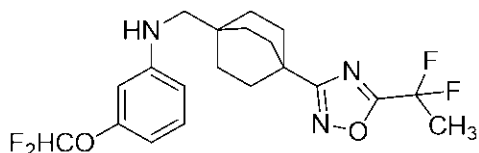
40

【0225】

工程 A . 中間体 12A . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - (ジフルオロメトキシ)アニリンの製造

50

【化61】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および 3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (50 mg、0.12 ミリモル、収率 65%)。MS (ESI) 414 (M+H)

【0226】

工程 B . 実施例 12 . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

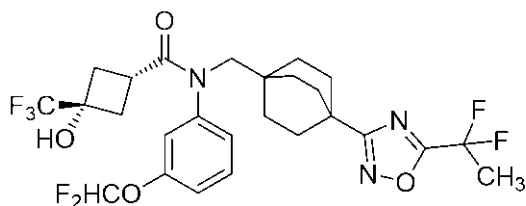
表記化合物は、必要に応じて、中間体 12 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (9.0 mg、0.02 ミリモル、収率 35%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.57 - 7.50 (m, 1H)、7.33 - 7.14 (m, 4H)、3.55 (d, J = 16.1 Hz, 2H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、1.87 (br. s., 6H)、1.82 - 1.63 (m, 6H)、1.54 - 1.33 (m, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 73; MS (ESI) 526 (M+H)

【0227】

実施例 13

N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド

【化62】



(13)

表記化合物は、必要に応じて、中間体 12 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (8 mg、0.01 ミリモル、収率 28%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.51 - 7.13 (m, 5H)、6.53 (s, 1H)、3.62 (s, 2H)、2.76 (t, J = 8.9 Hz, 1H)、2.35 - 2.26 (m, 2H)、2.21 - 1.99 (m, 5H)、1.87 - 1.69 (m, 6H)、1.54 - 1.31 (m, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 302; MS (ESI) 580 (M+H)

【0228】

実施例 14

N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

10

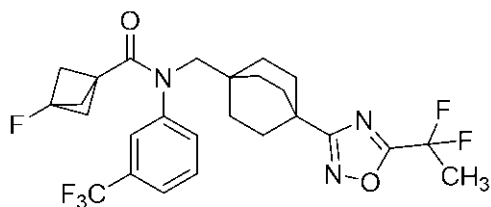
20

30

40

50

【化 6 3】



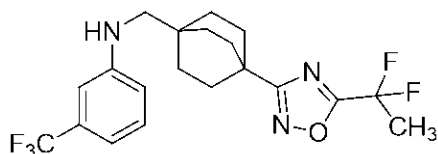
(14)

【0229】

工程 A . 中間体 1 4 A . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンの製造

10

【化 6 4】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (65 mg、0.13 ミリモル、収率 69%)。MS (ESI) 416 (M+H)

20

【0230】

工程 B . 実施例 1 4 . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 4 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (4 mg、7.58 マイクロモル、収率 16%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.86 (s, 1H)、7.81 - 7.74 (m, 2H)、7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、3.67 - 3.48 (m, 2H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、1.90 - 1.72 (m, 1.2H)、1.50 - 1.36 (m, 6H) ; FXR EC₅₀ (nM) = 29 ; MS (ESI) 528 (M+H)

30

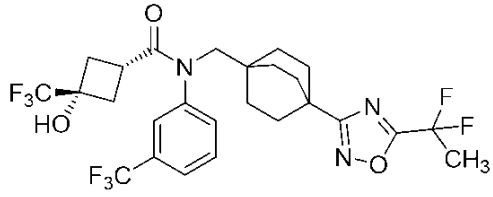
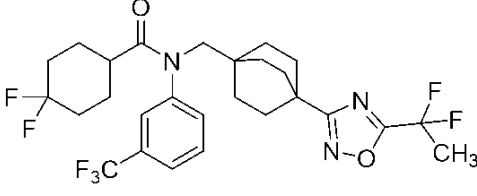
【0231】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体 1 4 A および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された。

40

50

【表 7】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
15	 <p data-bbox="300 645 994 943">N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	582	176
16	 <p data-bbox="292 1205 1002 1447">N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4,4-ジフルオロ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサン-1-カルボキシアミド</p>	562	315
15	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.80-7.58 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.14 (t, <i>J</i> = 19.7 Hz, 3H), 2.00 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.86 -1.65 (m, 6H), 1.52-1.30 (m, 6H).		

【表 8】

16	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (br s, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.75-7.61 (m, 2H), 3.73-3.48 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 8H), 1.64-1.45 (m, 4H), 1.44-1.30 (m, 6H).
----	---

10

20

30

40

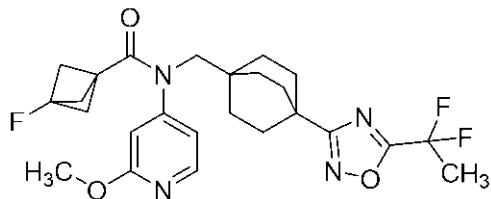
50

【 0 2 3 2 】

実施例 1 7

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【 化 6 5 】



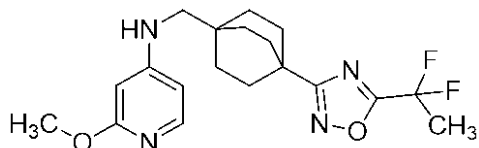
(1 7)

10

【 0 2 3 3 】

工程 A . 中間体 1 7 A . N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 2 - メトキシピリジン - 4 - アミンの製造

【 化 6 6 】



20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および 2 - メトキシピリジン - 4 - アミンを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (2 0 m g 、 0.0 5 ミリモル、収率 2 8 %) 。 M S (E S I) 3 8 0.2 (M + H)

【 0 2 3 4 】

工程 B . 実施例 1 7 . N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

30

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 7 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (2 m g 、 3.8 0 マイクロモル、収率 7 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8.2 4 (d , J = 5.6 H z , 1 H) 、 7.0 9 (d d , J = 1.8 、 5.5 H z , 1 H) 、 6.9 6 (d , J = 1.7 H z , 1 H) 、 3.9 0 (s , 3 H) 、 3.5 6 (s , 2 H) 、 2.1 4 (t , J = 19.6 H z , 3 H) 、 1.9 7 (d , J = 2.4 H z , 6 H) 、 1.8 4 - 1.7 1 (m , 6 H) 、 1.4 8 - 1.3 4 (m , 6 H) ; F X R E C ₅₀ (n M) = 1 4 9 : M S (E S I) 4 9 1 (M + H)

【 0 2 3 5 】

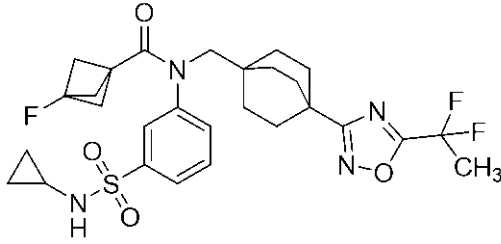
実施例 1 8

N - (3 - (N - シクロプロピルスルファモイル) フェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

40

50

【化67】

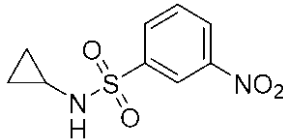


10

【0236】

工程A. 中間体18A. N-シクロプロピル-3-ニトロベンゼンスルホンアミドの製造

【化68】



3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(250mg、1.128ミリモル)およびTEA(0.472mL、3.38ミリモル)の0でのテトラヒドロフラン(5mL)中搅拌溶液に、シクロプロピルアミン(0.08mL、1.13ミリモル)を加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、2時間搅拌した。反応混合物を水中に注いだ(10mL)およびEtOAc(2x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(24g シリカゲルカートリッジ; A=Hex、B=EtOAc; 30分間の勾配; 0%B~30%B; 流速=24mL/分)に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物(200mg、0.82ミリモル、収率73%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.56-8.49(m, 2H)、8.30-8.20(m, 2H)、7.94(t, J=7.8Hz, 1H)、2.18(tt, J=6.8、3.5Hz, 1H)、0.55-0.48(m, 2H)、0.43-0.36(m, 2H)

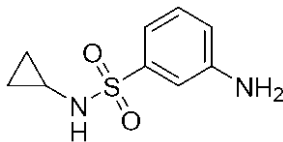
20

30

【0237】

工程B. 中間体18B. 3-アミノ-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミドの製造

【化69】



中間体18A(200mg、0.82ミリモル)のメタノール(5mL)中の搅拌した溶液を脱気処理に付し、アルゴンで埋め戻し、10%Pd-C(44mg、0.04ミリモル)を該反応混合物に添加した。水素下(1atm、バルーン)にて一夜搅拌した後、反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、表記化合物(150mg、0.67ミリモル、収率81%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.72(s, 1H)、7.24-7.16(m, 1H)、7.01(t, J=2.0Hz, 1H)、6.93-6.87(m, 1H)、6.76(ddd, J=8.0、2.0、1.0Hz, 1H)、5.57(s, 2H)、2.08(tt, J=6.8、3.5Hz, 1H)、0.52-0.36(m, 4H)

40

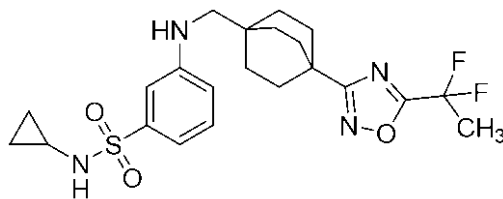
【0238】

工程C. 中間体18C. N-シクロプロピル-3-(((4-(5-(1,1-ジフル

50

オロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミドの製造

【化70】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および中間体 1 8 B を代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (9 0 m g 、 0 . 1 8 ミリモル、収率 7 1 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 7 . 7 3 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 2 0 (m , 1 H) 、 7 . 0 4 (s , 1 H) 、 6 . 9 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 8 5 (d d , J = 8 . 3 、 1 . 8 H z , 1 H) 、 6 . 0 3 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) 、 2 . 8 6 (d , J = 5 . 5 H z , 2 H) 、 2 . 2 2 - 2 . 0 9 (m , 3 H) 、 2 . 0 9 - 2 . 0 3 (m , 1 H) 、 1 . 9 2 - 1 . 8 0 (m , 6 H) 、 1 . 6 5 - 1 . 5 4 (m , 4 H) 、 1 . 4 9 - 1 . 4 2 (m , 2 H) 、 0 . 5 1 - 0 . 3 7 (m , 4 H) ; M S (E S I) 4 6 7 (M + H)

【0239】

工程 D . 実施例 1 8 . N - (3 - (N - シクロプロピルスルファモイル) フェニル) - N - ((4 - (5 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 8 C を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (8 m g 、 0 . 0 1 4 ミリモル、収率 3 4 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 1 2 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 8 6 - 7 . 7 9 (m , 1 H) 、 7 . 7 8 - 7 . 6 6 (m , 3 H) 、 3 . 8 2 - 3 . 6 4 (m , 1 H) 、 3 . 4 7 (b r s , 1 H) 、 2 . 1 4 (t , J = 1 9 . 7 H z , 4 H) 、 1 . 9 9 - 1 . 8 2 (m , 6 H) 、 1 . 7 8 (b r t , J = 7 . 8 H z , 6 H) 、 1 . 5 1 - 1 . 3 3 (m , 6 H) 、 0 . 5 8 - 0 . 2 6 (m , 4 H) ; F X R E C ₅₀ (n M) = 1 5 6 3 ; M S (E S I) 5 7 9 (M + H)

【0240】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体 1 8 C および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された。

10

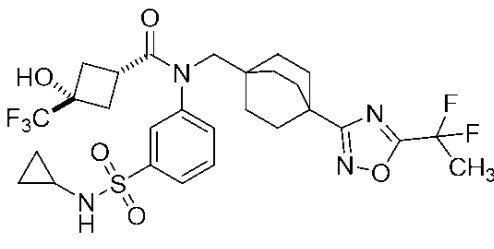
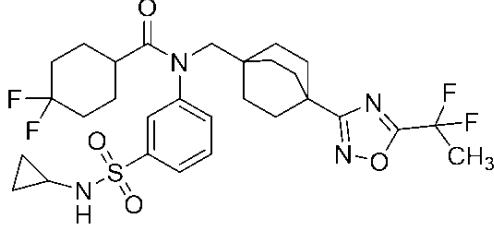
20

30

40

50

【表 9】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
19	 <p data-bbox="359 705 1013 1019">(1S, 3S)-N-(3-(N-シクロプロピルスルファモイル)フェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	633	4000
20	 <p data-bbox="359 1332 1013 1646">N-(3-(N-シクロプロピルスルファモイル)フェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキシアミド</p>	613	4000

10

20

30

40

50

【表 10】

19	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.82-7.65 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 5H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 6H), 0.50-0.42 (m, 2H), 0.38-0.29 (m, 2H)
20	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.86-7.62 (m, 4H), 3.69-3.53 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 5H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 6H), 1.71-1.52 (m, 5H), 1.50-1.31 (m, 6H), 0.51-0.43 (m, 2H), 0.36-0.24 (m, 2H)

10

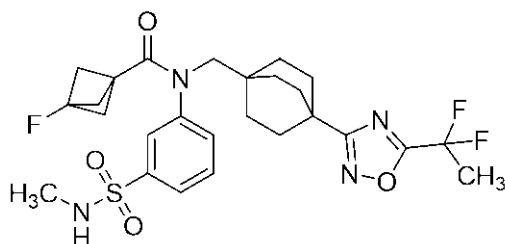
【0241】

実施例 21

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (N - メチルスルファモイル) フェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

20

【化 7 1】



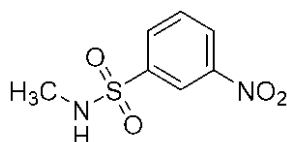
(21)

30

【0242】

工程 A . 中間体 2 1 A . N - メチル - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミドの製造

【化 7 2】



40

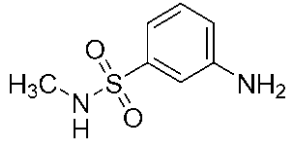
表記化合物は、必要に応じて、3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリドおよびメチルアミン塩酸塩を代わりに用いることにより中間体 1 8 A の合成について記載される方法に従って製造された (2 2 0 m g 、 0.97 ミリモル、収率 86%) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 M H z 、 D M S O - d_6) 8.53 - 8.48 (m , 2 H) 、 8.23 - 8.19 (m , 1 H) 、 7.96 - 7.90 (m , 1 H) 、 7.84 (b r . s . , 1 H) 、 2.47 (s , 3 H)

【0243】

工程 B . 中間体 2 1 B . 3 - アミノ - N - メチルベンゼンスルホンアミドの製造

50

【化73】



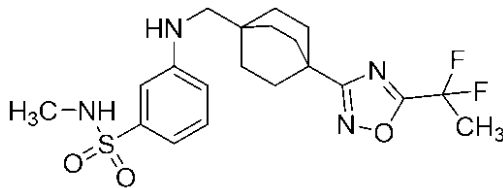
表記化合物は、必要に応じて、中間体21Aを代わりに用いることにより中間体18Bの合成について記載される方法に従って製造された(180mg、0.822ミリモル、収率81%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.28-7.17(m, 2H)、6.96(t, J=2.0Hz, 1H)、6.88-6.83(m, 1H)、6.76(dt, J=8.0、1.3Hz, 1H)、5.57(s, 2H)、2.39(s, 3H)

10

【0244】

工程C. 中間体21C. 3-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミドの製造

【化74】



20

表記化合物は、必要に応じて、中間体1Fおよび中間体21Bを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って製造された(60mg、0.116ミリモル、収率45%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.27-7.20(m, 2H)、7.00(t, J=2.0Hz, 1H)、6.88-6.82(m, 2H)、6.02(t, J=6.0Hz, 1H)、2.85(d, J=6.0Hz, 2H)、2.40(d, J=5.0Hz, 3H)、2.21-2.09(m, 3H)、1.93-1.83(m, 6H)、1.65-1.54(m, 6H); MS(ESI) 441(M+H)

【0245】

30

工程D. 実施例21. N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体21Cを代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された(11mg、0.020ミリモル、収率59%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.83-7.78(m, 1H)、7.76-7.62(m, 4H)、3.77-3.59(m, 1H)、3.56-3.42(m, 1H)、2.43(d, J=5.1Hz, 3H)、2.14(t, J=19.7Hz, 3H)、1.97-1.82(m, 6H)、1.81-1.69(m, 6H)、1.50-1.33(m, 6H); FXR EC₅₀(nM)=4000; MS(ESI) 553(M+H)

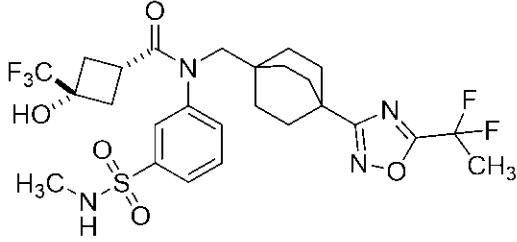
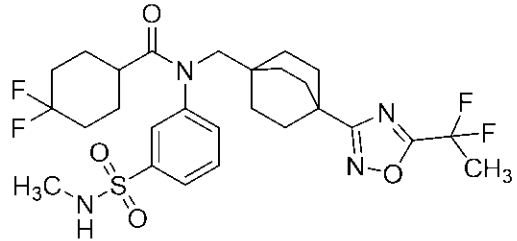
40

【0246】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体21Cおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された。

50

【表 1 1】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
22	 <p data-bbox="300 728 1050 1041">(1S, 3S)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル) メチル)-3-ヒドロキシ-N-(3-(N-メチルスルファモイル) フェニル)-3-(トリフルオロメチル) シクロプロタン-1-カルボキシアミド</p>	607	4000
23	 <p data-bbox="300 1373 1050 1619">N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル) メチル)-4,4-ジフルオロ-N-(3-(N-メチルスルファモイル) フェニル) シクロヘキサン-1-カルボキシアミド</p>	587	4000

10

20

30

40

50

【表 1 2】

22	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.07-7.91 (m, 4H), 7.86 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 5H), 2.47-2.25 (m, 5H), 2.11-1.96 (m, 6H), 1.74-1.59 (m, 6H)
23	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.88-7.65 (m, 4H), 7.57 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.71-3.53 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.40 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.13 (t, $J = 19.7$ Hz, 3H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.85-1.45 (m, 10H), 1.43-1.31 (m, 6H)

10

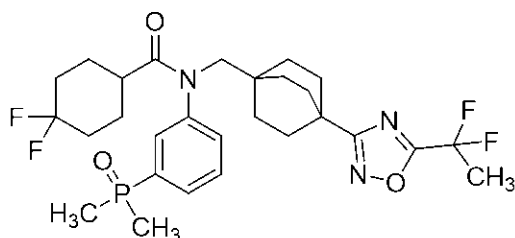
【 0 2 4 7 】

実施例 2 4

N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル) フェニル) - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド

20

【化 7 5】



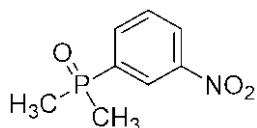
(2 4)

30

【 0 2 4 8 】

工程 A . 中間体 2 4 A . ジメチル (3 - ニトロフェニル) ホスフィンオキシドの製造

【化 7 6】



40

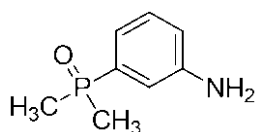
1 - ヨード - 3 - ニトロベンゼン (2 0 0 m g 、 0 . 8 0 ミリモル) の乾燥 1, 4 - ジオキサン (2 m L) 中の攪拌した懸濁液に、室温でジメチルホスフィンオキシド (6 2 m g 、 0 . 8 0 ミリモル) 、キサントホス (XantPhos) (4 6 5 m g 、 0 . 8 0 ミリモル) および炭酸セシウム (2 6 0 m g 、 0 . 8 0 ミリモル) を添加した。反応混合物を脱気処理に付し、アルゴンで3回埋め戻した。ピス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (4 6 2 m g 、 0 . 8 0 3 ミリモル) を反応混合物に添加し、該反応バイアルを密封した。反応混合物を 9 0 に加熱し、4 時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 4 g シリカゲルカートリッジ ; A = H e x 、 B = E t O A c ; 3 0 分間の勾配 ; 0 % B ~ 2 0 % B ; 流速 = 2 4 m L / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、

50

表記化合物 (150 mg、0.72 ミリモル、収率 89%) を白色の固体として得た。MS (ESI) 200 (M+H)

【0249】

工程 B . 中間体 24 B . (3-アミノフェニル)ジメチルホスフィンオキシドの製造
【化77】



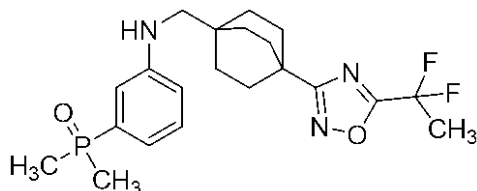
10

中間体 24 A (200 mg、1 ミリモル) のメタノール (5 mL) 中溶液を脱気処理に付し、窒素で埋め戻し、10% Pd-C (53 mg、0.05 ミリモル) を該反応物に添加した。水素下 (1 atm、バルーン) にて一夜攪拌した後、反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、表記化合物 (150 mg、0.84 ミリモル、収率 84%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.13 (td, J = 7.7、3.8 Hz, 1H)、6.97 - 6.91 (m, 1H)、6.85 - 6.78 (m, 1H)、6.69 (dt, J = 8.0、1.0 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、1.54 (s, 3H)、1.57 (s, 3H)

【0250】

工程 C . 中間体 24 C . (3-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドの製造

【化78】



20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および中間体 24 B を代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (85 mg、0.19 ミリモル、収率 74%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.17 (td, J = 7.8、3.5 Hz, 1H)、6.97 - 7.00 (m, 1H)、6.86 - 6.73 (m, 2H)、5.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、2.85 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、2.16 (t, J = 19.6 Hz, 3H)、1.92 - 1.82 (m, 6H)、1.64 - 1.54 (m, 12H); MS (ESI) 424 (M+H)

【0251】

工程 D . 実施例 24 . N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(ジメチルホスホリル)フェニル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキサミドの製造

40

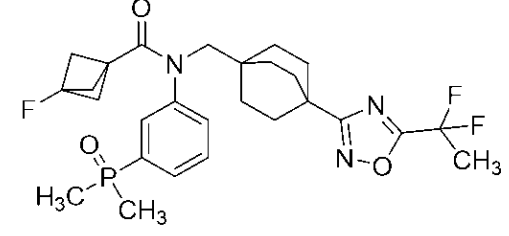
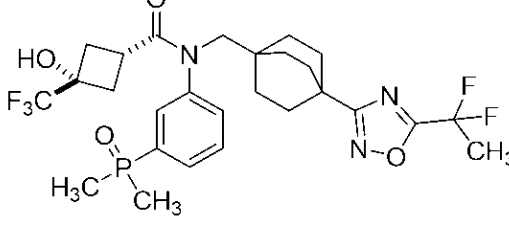
表記化合物は、必要に応じて、中間体 24 C を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (10 mg、0.02 ミリモル、収率 36%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.84 - 7.71 (m, 2H)、7.67 - 7.55 (m, 2H)、3.61 (brd, J = 1.0 Hz, 2H)、2.32 - 2.22 (m, 1H)、2.21 - 2.07 (m, 3H)、2.02 - 1.88 (m, 2H)、1.82 - 1.64 (m, 15H)、1.64 - 1.55 (m, 3H)、1.45 - 1.36 (m, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 4000; MS (ESI) 570 (M+H)

【0252】

50

以下の実施例は、必要に応じて、中間体 2 4 C および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された。

【表 1 3】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
25	 <p>N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(ジメチルホスホリル)フェニル)-3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	536	4000
26	 <p>(1S,3S)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(ジメチルホスホリル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロプロタン-1-カルボキシアミド</p>	590	4000

10

20

30

40

50

【表 1 4】

25	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84-7.73 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 2.14 (t, $J = 19.7$ Hz, 3H), 1.94-1.75 (m, 12H), 1.70 (br d, $J = 13.4$ Hz, 6H), 1.51-1.38 (m, 6H)
26	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.81-7.67 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 6.67-6.36 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 3H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 6H), 1.67 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H)

10

【 0 2 5 3 】

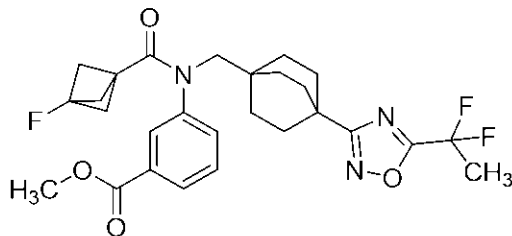
実施例 2 7

メチル 3 - (N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ

20

ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) ベンゾエート

【化 7 9】



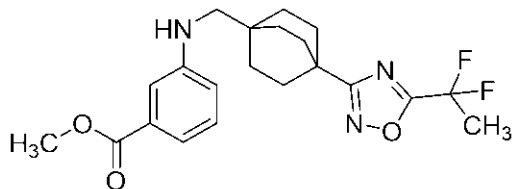
(2 7)

30

【 0 2 5 4 】

工程 A . 中間体 2 7 A . メチル 3 - (((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) ベンゾエートの製造

【化 8 0】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F およびメチル 3 - アミノベンゾエートを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (7 5 m g 、 0 . 1 7 ミリモル、収率 6 8 %) 。 MS (ESI) 4 0 6 . 3 (M + H)

【 0 2 5 5 】

工程 B . 実施例 2 7 . メチル 3 - (N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) ベンゾ

50

エートの製造

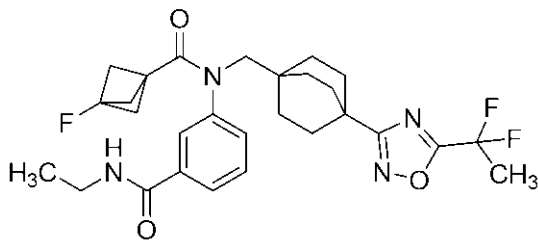
表記化合物は、必要に応じて、中間体 27A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (75 mg、0.14 ミリモル、収率 77%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.91 - 7.86 (m, 1H)、7.77 - 7.70 (m, 1H)、7.66 - 7.57 (m, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.66 - 3.50 (m, 2H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、1.84 (br s, 6H)、1.80 - 1.66 (m, 6H)、1.50 - 1.35 (m, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 72; MS (ESI) 518.3 (M+H)

【0256】

10

実施例 28

N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (エチルカルバモイル)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド
【化 8 1】

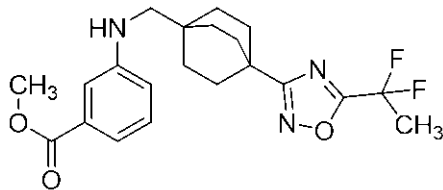


(28)

20

【0257】

工程 A . 中間体 28A . メチル 3 - (((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル)アミノ)ベンゾエートの製造
【化 8 2】



30

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1F およびメチル 3 - アミノベンゾエートを代わりに用いることにより中間体 1G の合成について記載される方法に従って製造された (75 mg、0.18 ミリモル、収率 68%)。MS (ESI) 406 (M+H)

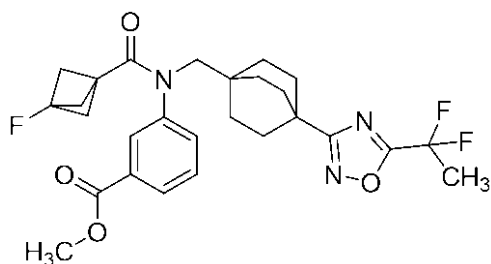
【0258】

工程 B . 中間体 28B . メチル 3 - (N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド)ベンゾエートの製造

40

50

【化 8 3】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 28 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (75 mg、0.143 ミリモル、収率 77%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.91 - 7.86 (m, 1H)、7.77 - 7.70 (m, 1H)、7.66 - 7.57 (m, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.66 - 3.50 (m, 2H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、1.84 (brs, 6H)、1.80 - 1.66 (m, 6H)、1.50 - 1.35 (m, 6H); MS (ESI) 518 (M+H)

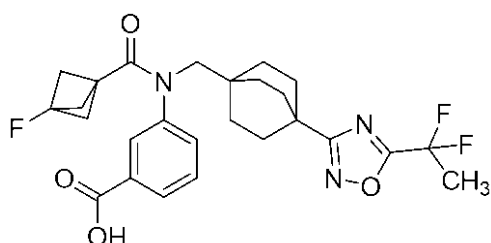
10

【0259】

工程 C . 中間体 28 C . 3 - (N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミド)安息香酸の製造

20

【化 8 4】



中間体 28 B (65 mg、0.126 ミリモル) のメタノール (1 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (20 mg、0.502 ミリモル) の水 (1 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。該残渣を水 (5 mL) で希釈し、1.5 N HCl 水溶液で酸性にし、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物 (50 mg、0.01 ミリモル、収率 79%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.70 - 7.62 (m, 1H)、7.61 - 7.54 (m, 1H)、3.58 (s, 2H)、2.13 (t, J = 19.6 Hz, 3H)、1.83 (brs, 6H)、1.81 - 1.73 (m, 6H)、1.49 - 1.37 (m, 6H) (交換可能なプロトンは溶媒のピークの下に隠された); MS (ESI) 504 (M+H)

30

40

【0260】

工程 D . 実施例 28 . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (エチルカルバモイル)フェニル) - 3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

中間体 28 C (20 mg、0.040 ミリモル) の室温での DMF (1 mL) 中攪拌溶液に、エタンアミン (0.06 mL、0.12 ミリモル)、TEA (0.02 mL、0.16 ミリモル) を、つづいて BOP (17.57 mg、0.04 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。該反応混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリ

50

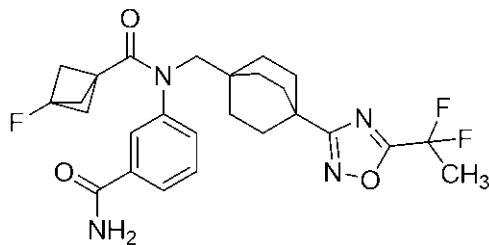
ウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C18、150 mm x 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20% B で 0 分間保持し、20 分間にわたって 20 - 59% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する；流速：15 mL / 分；カラム温度：25、を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。フラクションの収集はシグナルによってトリガーに付された。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (11 mg、0.02 ミリモル、収率 49%) を得た。
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.58 (t, J = 5.3 Hz, 1H)、7.90 - 7.85 (m, 1H)、7.84 - 7.80 (m, 1H)、7.61 - 7.49 (m, 2H)、3.68 - 3.50 (m, 2H)、3.32 - 3.26 (m, 2H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、1.84 (br s, 6H)、1.81 - 1.75 (m, 6H)、1.49 - 1.40 (m, 6H)、1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；FXR EC₅₀ (nM) = 210；MS (ESI) 531 (M+H)

【0261】

実施例 29

N - (3 - カルバモイルフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 85】



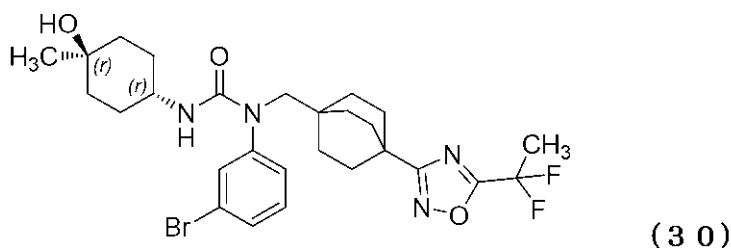
表記化合物は、必要に応じて、中間体 28C および塩化アンモニウムを代わりに用いることにより実施例 28 (工程 D) の合成について記載される方法に従って製造された (15 mg、0.03 ミリモル、収率 75%)。
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.12 (s, s, 1H)、7.93 - 7.87 (m, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.62 - 7.49 (m, 3H)、3.67 - 3.50 (m, 2H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、1.88 - 1.70 (m, 12H)、1.53 - 1.35 (m, 6H)；FXR EC₅₀ (nM) = 902；MS (ESI) 503 (M+H)

【0262】

実施例 30

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) 尿素

【化 86】



10

20

30

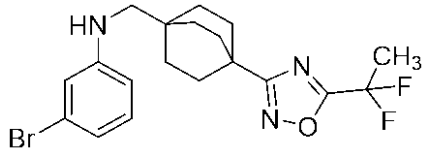
40

50

【0263】

工程 A . 中間体 30A . 3 - プロモ - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アニリンの製造

【化 87】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 1F および 3 - プロモアニリンを代わりに用いることにより中間体 1G の合成について記載される方法に従って製造された (300 mg、0.70 ミリモル、収率 86%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.01 - 6.93 (m, 1 H)、6.78 (t, J = 2.0 Hz, 1 H)、6.65 - 6.57 (m, 2 H)、5.81 - 5.73 (m, 1 H)、2.81 (d, J = 6.0 Hz, 2 H)、2.16 (t, J = 19.6 Hz, 3 H)、1.93 - 1.81 (m, 6 H)、1.62 - 1.52 (m, 6 H) ; MS (ESI) 427.9 (M + H)

【0264】

工程 B . 実施例 30.1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) 尿素の製造

中間体 30A (15 mg、0.035 ミリモル) および TEA (0.02 mL、0.17 ミリモル) の DCM (3 mL) 中の攪拌した溶液を 0 に冷却した。DCM (1 mL) 中の溶液としてのトリホスゲン (10 mg、0.03 ミリモル) を反応混合物に加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、12 時間攪拌した。上記の反応混合物に、トランス - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノール (5.46 mg、0.04 ミリモル) を添加し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物を次の条件 : カラム : ウォーターズ・エクスブリッジ C18、150 mm x 19 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1% トリフルオロ酢酸 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1% トリフルオロ酢酸 ; 勾配 : 18% B で 2 分間保持し、25 分間にわたって 18 - 62% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する ; 流速 : 15 mL / 分 ; カラム温度 : 25 を用いて、分取性 LC / MS を介して精製した。フラクションの収集はシグナルによってトリガーに付された。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (6 mg、10.84 マイクロモル、収率 31%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)、7.44 - 7.38 (m, 1 H)、7.37 - 7.27 (m, 2 H)、5.44 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、4.20 (s, 1 H)、3.53 (s, 2 H)、3.49 - 3.42 (m, 1 H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3 H)、1.82 - 1.68 (m, 6 H)、1.65 - 1.53 (m, 2 H)、1.45 - 1.23 (m, 12 H)、1.06 (s, 3 H) ; FXR EC₅₀ (nM) = 150 ; MS (ESI) 581 (M + H)

【0265】

実施例 31

N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 2,2 - ジフルオロシクロプロパン - 1 - カルボキシアミド (ラセミ体)

10

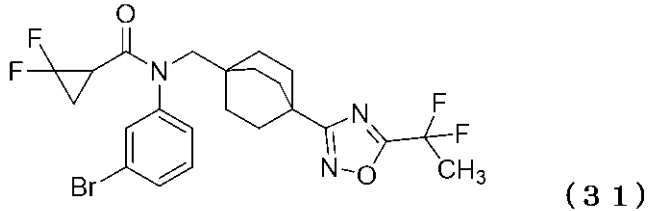
20

30

40

50

【化 8 8】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 30 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (8 mg、0.015 ミリモル、収率 21%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.75 - 7.65 (m, 1H)、7.59 (brd, J = 7.1 Hz, 1H)、7.51 - 7.34 (m, 2H)、3.87 (brd, J = 13.9 Hz, 1H)、3.47 (brd, J = 14.4 Hz, 1H)、2.37 - 2.28 (m, 1H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、2.00 - 1.89 (m, 1H)、1.78 (brt, J = 7.9 Hz, 7H)、1.49 - 1.30 (m, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 261; MS (ESI) 530 (M+H)

10

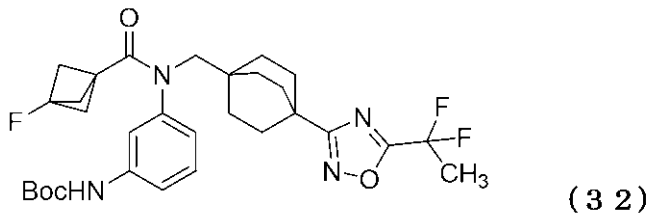
【0266】

実施例 3 2

tert-ブチル (3 - (N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェニル) カルバメート

20

【化 8 9】

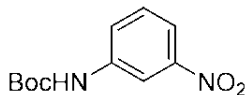


【0267】

工程 A . 中間体 3 2 A . tert-ブチル (3 - ニトロフェニル) カルバメートの製造

30

【化 9 0】



3 - ニトロアニリン (5 g、36.2 ミリモル) の室温での THF (50 mL) 中攪拌溶液に、Boc-無水物 (8.40 mL、36.2 ミリモル) を加えた。反応混合物を 0 に冷却し、DMA P (4.86 g、39.8 ミリモル) を少しずつ添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、一夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、その有機溶液を水 (50 mL) で、つづいてブライン溶液 (2 x 50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィ (80 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex, B = EtOAc; 30 分間の勾配; 0% B ~ 70% B; 流速 = 40 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (8 g、33.6 ミリモル、収率 93%) を褐色の固体として得た。MS (ESI) 237 (M - H)

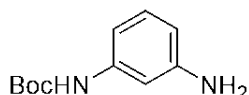
40

【0268】

工程 B . 中間体 3 2 B . tert-ブチル (3 - アミノフェニル) カルバメートの製造

50

【化 9 1】



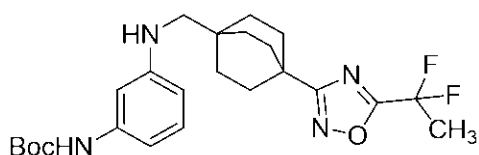
中間体 3 2 A (1 g、4.20 ミリモル) の室温でのエタノール (20 mL) および水 (5 mL) 中攪拌溶液に、塩化アンモニウム (3.37 g、63 ミリモル) を、つづいて亜鉛 (4.12 g、63 ミリモル) を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、その濾液を酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機溶液を次にブライン溶液 (2 x 25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカートリッジ ; A = H e x、B = E t O A c ; 30 分間の勾配 ; 0 % B ~ 60 % B ; 流速 = 40 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (800 mg、3.73 ミリモル、収率 89 %) を褐色の固体として得た。MS (E S I) 209 (M + H)

10

【 0 2 6 9】

工程 C . 中間体 3 2 C . tert - ブチル (3 - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) フェニル) カルバメートの製造

【化 9 2】



20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および中間体 3 2 B を代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (40 mg、0.08 ミリモル、収率 45 %)。MS (E S I) 463 (M + H)

【 0 2 7 0】

工程 D . 実施例 3 2 . tert - ブチル (3 - (N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェニル) カルバメートの製造

30

表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 2 C を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (15 mg、0.027 ミリモル、収率 62 %)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.52 (s、1 H)、7.47 (b r d、J = 8.6 Hz、1 H)、7.43 (t、J = 1.8 Hz、1 H)、7.33 (t、J = 7.9 Hz、1 H)、6.98 (d d、J = 1.2、7.8 Hz、1 H)、3.59 - 3.42 (m、2 H)、2.14 (t、J = 19.7 Hz、3 H)、1.87 (b r d、J = 9.8 Hz、6 H)、1.82 - 1.71 (m、6 H)、1.49 (s、9 H)、1.47 - 1.36 (m、6 H) ; F X R E C₅₀ (n M) = 62 : MS (E S I) 575 (M + H)

40

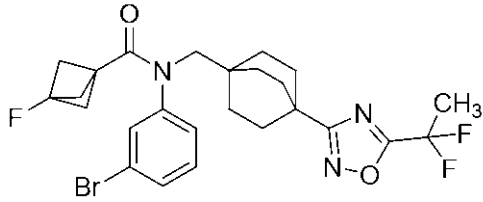
【 0 2 7 1】

実施例 3 3

N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

50

【化 9 3】



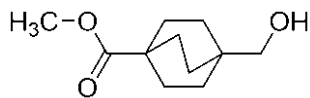
(33)

【0272】

工程 A . 中間体 3 3 A . メチル 4 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレート の製造

10

【化 9 4】



4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸 (1 0 g 、 4 7 . 1 ミリモル) の 0 での THF (1 0 0 m L) 中 攪拌 溶液 に、 B H 3 · D M S (1 4 . 3 m L 、 1 4 1 ミリモル) を 滴 下 し て 加 え た。反 応 混 合 物 を 室 温 ま だ の 加 温 に 供 し、 2 時 間 攪 拌 し た。反 応 混 合 物 を 0 に 冷 却 し、メ タ ノール で 注 意 し て ク エ ン チ さ せ た。得 ら れ た 溶 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し、該 残 渣 を 水 (5 0 m L) で 希 釈 し た。水 溶 液 を 酢 酸 エ チ ル (2 x 5 0 m L) で 抽 出 し た。有 機 層 を 合 わ せ、ブ ラ イ ン 溶 液 (2 0 m L) で 洗 浄 し、無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ、減 圧 下 で 濃 縮 し た。該 粗 材 料 を フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (8 0 g シ リ カ ゲ ル カ ー ト リ ッ ジ ; A = H e x、B = E t O A c ; 3 0 分 間 の 勾 配 ; 0 % B ~ 7 0 % B ; 流 速 = 4 0 m L / 分) に 付 し て 精 製 し た。純 粋 な フ ラ ク シ ョ ン を 合 わ せ、減 圧 下 で 濃 縮 し、真 空 下 で 乾 燥 さ せ、表 記 化 合 物 (7 g、3 5 . 3 ミリモル、収 率 7 5 %) を 得 た。¹H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d 6) 4 . 1 2 (d d , J = 2 8 . 4 0、H z , 1 H)、3 . 6 5 (s , 3 H)、3 . 2 9 (s , 2 H)、1 . 8 2 - 1 . 7 7 (m , 6 H)、1 . 4 7 - 1 . 4 2 (m , 6 H)

20

【0273】

工程 B . 中間体 3 3 A . メチル 4 - ホルミルビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレート の製造

30

【化 9 5】

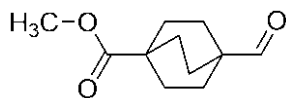


表 記 化 合 物 は、必 要 に 応 じ て、中 間 体 3 3 A を 代 わ り に 用 い る こ と に よ り 中 間 体 1 F の 合 成 に つ い て 記 載 さ れ る 方 法 に 従 っ て、ガ ム 状 の 液 体 と し て 製 造 さ れ た (9 0 0 m g、4 . 5 9 ミリモル、収 率 9 1 %)。¹H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d 6) 9 . 4 3 (s , 1 H)、3 . 5 9 (s , 3 H)、1 . 7 8 - 1 . 5 7 (m , 1 2 H) ; M S (E S I) 1 9 7 (M + H)

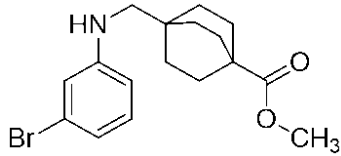
40

【0274】

工程 C . 中間体 3 3 C . メチル 4 - ((3 - プロモフェニル) アミノ) メチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレート の製造

50

【化 9 6】

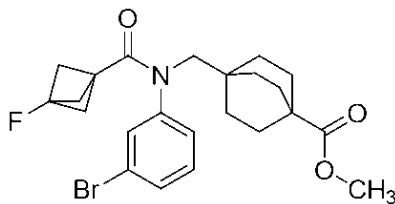


表記化合物は、必要に応じて、3 - プロモアニリンおよび中間体 3 3 B を代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って、褐色のガム状の液体として製造された (6.4 g、18.17 ミリモル、収率 79%)。MS (ESI) 353 (M + H)

【0275】

工程 D . 中間体 3 3 D . メチル 4 - ((N - (3 - プロモフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド)メチル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【化 9 7】

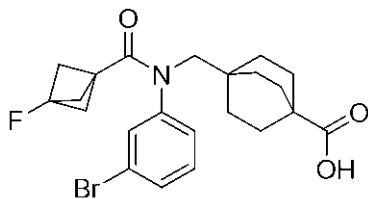


表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 3 C および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って、褐色のガム状の液体として製造された (2.5 g、5.38 ミリモル、収率 54%)。MS (ESI) 464 (M + H)

【0276】

工程 E . 中間体 3 3 E . 4 - ((N - (3 - プロモフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド)メチル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸の製造

【化 9 8】

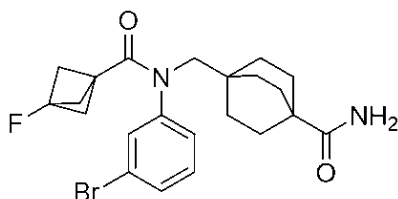


表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 3 D を代わりに用いることにより中間体 2 8 C の合成について記載される方法に従って、褐色のガム状の液体として製造された (2.1 g、4.66 ミリモル、収率 98%)。MS (ESI) 452 (M + H)

【0277】

工程 F . 中間体 3 3 F . 4 - ((N - (3 - プロモフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド)メチル)ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシアミドの製造

【化 9 9】



10

20

30

40

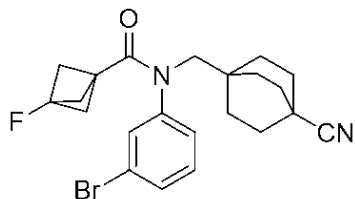
50

表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 3 E を代わりに用いることにより中間体 1 A の合成について記載される方法に従って製造された (1.6 g、3.56 ミリモル、収率 97 %)。MS (ESI) 450 (M+H)

【0278】

工程 G . 中間体 3 3 G . N - (3 - ブロモフェニル) - N - ((4 - シアノビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

【化100】



10

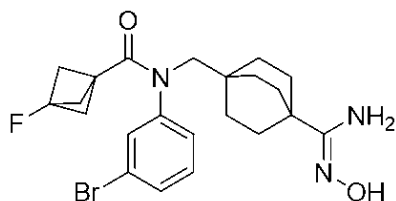
表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 3 F を代わりに用いることにより中間体 1 B の合成について記載される方法に従って、淡褐色のゴム状の液体として製造された (850 mg、1.97 ミリモル、収率 55 %)。MS (ESI) 431 (M+H)

【0279】

工程 H . 中間体 3 3 H . (E) - N - (3 - ブロモフェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

20

【化101】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 3 G を代わりに用いることにより中間体 1 C の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (820 mg、1.766 ミリモル、収率 92 %)。MS (ESI) 464 (M+H)

30

【0280】

工程 I . 実施例 3 3 . N - (3 - ブロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 3 H を代わりに用いることにより中間体 1 D の合成について記載される方法に従って製造された (9.6 mg、0.017 ミリモル、収率 55 %)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.74 - 7.68 (m, 1H)、7.61 (dt, J = 7.3、1.7 Hz, 1H)、7.49 - 7.36 (m, 2H)、3.58 (br.s., 1H)、3.51 (br.s., 1H)、2.23 - 2.05 (m, 3H)、1.88 (br.s., 6H)、1.82 - 1.69 (m, 6H)、1.53 - 1.33 (m, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 13; MS (ESI) 538 (M+H)

40

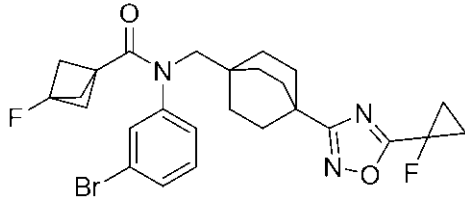
【0281】

実施例 3 4

N - (3 - ブロモフェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

50

【化102】



(34)

表記化合物は、必要に応じて、中間体33Hを代わりに用いることにより中間体1Dの合成について記載される方法に従って製造された(450mg、0.845ミリモル、収率65%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.75-7.67(m, 1H)、7.61(dt, J=7.3、1.7Hz, 1H)、7.50-7.36(m, 2H)、3.58(br.s., 1H)、3.50(br.s., 1H)、1.87(br.s., 6H)、1.81-1.61(m, 8H)、1.52-1.31(m, 8H); FXR EC₅₀(nM)=20; MS(ESI) 533(M+H)

10

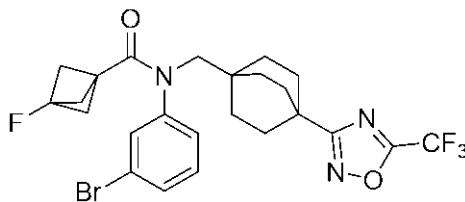
【0282】

実施例35

N-(3-ブロモフェニル)-3-フルオロ-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド

20

【化103】



(35)

表記化合物は、必要に応じて、中間体33Hを代わりに用いることにより中間体1Dの合成について記載される方法に従って製造された(1.2g、2.18ミリモル、収率78%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.71(t, J=1.8Hz, 1H)、7.61(dt, J=7.6、1.7Hz, 1H)、7.50-7.37(m, 2H)、3.59(br.s., 1H)、3.52(br.s., 1H)、1.88(br.s., 6H)、1.84-1.67(m, 6H)、1.54-1.35(m, 6H); FXR EC₅₀(nM)=42; MS(ESI) 543(M+H)

30

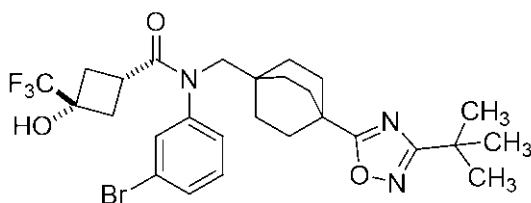
【0283】

実施例36

(1S,3S)-N-(3-ブロモフェニル)-N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド

40

【化104】



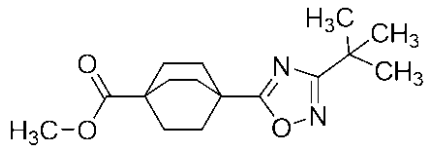
(36)

【0284】

工程A. 中間体36A. メチル 4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジア

50

ゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレート の製造
【化 1 0 5】



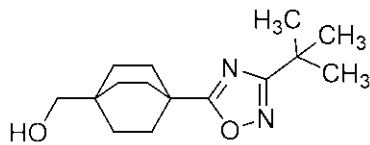
表記化合物は、必要に応じて、4 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸および N ' - ヒドロキシピバルイミダミドを代わりに用いることにより中間体 1 D の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (2.2 g、7.52 ミリモル、収率 97%)。MS (ESI) 293 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 3.61 (s, 3H)、1.96 - 1.87 (m, 6H)、1.87 - 1.79 (m, 6H)、1.29 (s, 9H)

10

【0285】

工程 B . 中間体 3 6 B . (4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メタノールの製造

【化 1 0 6】



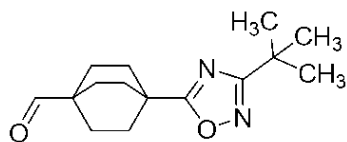
20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 6 A を代わりに用いることにより中間体 1 E の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (1.5 g、5.62 ミリモル、収率 75%)。MS (ESI) 265 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 4.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、3.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、1.94 - 1.79 (m, 6H)、1.52 - 1.39 (m, 6H)、1.29 (s, 9H)

【0286】

工程 C . 中間体 3 6 C . 4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボアルデヒド の製造

【化 1 0 7】



30

表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 6 B を代わりに用いることにより中間体 1 F の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (1.1 g、3.44 ミリモル、収率 60%)。MS (ESI) 263 (M+H). ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.47 (s, 1H)、1.97 - 1.88 (m, 6H)、1.76 - 1.65 (m, 6H)、1.29 (s, 9H)

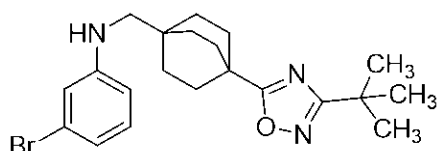
40

【0287】

工程 D . 中間体 3 6 D . 3 - プロモ - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アニリン の製造

50

【化108】



表記化合物は、必要に応じて、中間体36Cおよび3-プロモアニリンを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って製造された(350mg、0.83ミリモル、収率72%)；MS(ESI) 419(M+H)

【0288】

工程E. 実施例36.(1S,3S)-N-(3-プロモフェニル)-N-(4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミドの製造

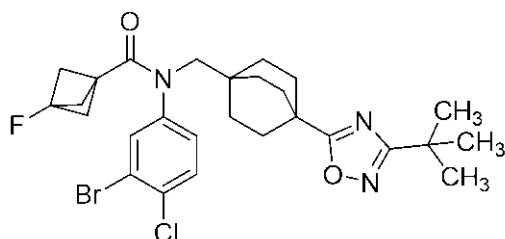
表記化合物は、必要に応じて、中間体36Dを代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された(46.3mg、0.08ミリモル、収率55%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.70(s, 1H)、7.55(d, J=7.6Hz, 1H)、7.49-7.26(m, 2H)、6.54(s, 1H)、3.60(br.s., 2H)、2.79-2.68(m, 1H)、2.40-2.24(m, 2H)、2.13-1.93(m, 2H)、1.90-1.61(m, 6H)、1.56-1.31(m, 6H)、1.31-1.14(m, 9H)；FXR EC₅₀(nM)=135；MS(ESI) 584(M+H)

【0289】

実施例37

N-(3-プロモ-4-クロロフェニル)-N-(4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド

【化109】

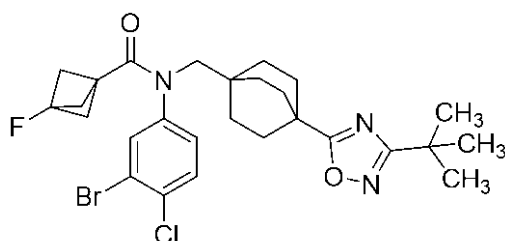


(37)

【0290】

工程A. 中間体37A. 3-プロモ-N-(4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4-クロロアニリンの製造

【化110】



10

20

30

40

50

表記化合物は、必要に応じて、中間体 36C および 3-プロモ-4-クロロアニリンを代わりに用いることにより中間体 1G の合成について記載される方法に従って製造された (620 mg、1.37 ミリモル、収率 81%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、6.67 - 6.62 (m, 1H)、5.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、2.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、1.95 - 1.84 (m, 6H)、1.60 - 1.49 (m, 6H)、1.28 (s, 9H); MS (ESI) 452.2 (M+H)

【0291】

工程 B . 実施例 37 . N - (3 - プロモ - 4 - クロロフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

10

表記化合物は、必要に応じて、中間体 37A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (500 mg、0.88 ミリモル、収率 65%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.50 (dd, J = 2.4、8.6 Hz, 1H)、3.56 (brs, 2H)、1.91 (brs, 6H)、1.84 - 1.77 (m, 6H)、1.46 - 1.36 (m, 6H)、1.27 (s, 9H); FXR EC₅₀ (nM) = 1078; MS (ESI) 564 (M+H)

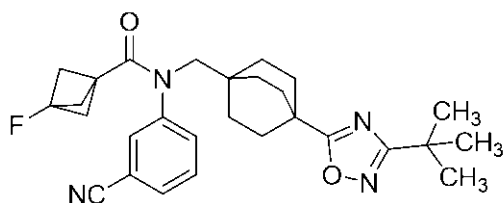
【0292】

20

実施例 38

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 111】



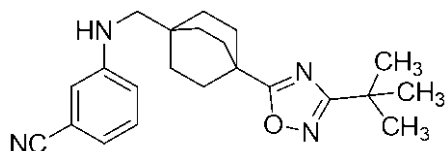
(38)

30

【0293】

工程 A . 中間体 38A . 3 - (((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) ベンゾニトリルの製造

【化 112】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 36C および 3-アミノベンゾニトリルを代わりに用いることにより中間体 1G の合成について記載される方法に従って製造された (110 mg、0.3 ミリモル、収率 78%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 7.25 - 7.16 (m, 1H)、6.98 - 6.90 (m, 2H)、6.88 - 6.81 (m, 1H)、6.03 (t, J = 6.1 Hz, 1H)、2.86 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、1.95 - 1.81 (m, 6H)、1.61 - 1.49 (m, 6H)、1.28 (s, 9H); MS (ESI) 365.2 (M+H)

【0294】

50

工程 B . 実施例 38 . N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 38 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (9 mg 、 0.018 ミリモル、収率 33 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz 、 DMSO-d_6) 8.04 (d , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7.88 (d , $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7.82 - 7.77 (m , 1 H) 、 7.70 - 7.62 (m , 1 H) 、 3.65 - 3.49 (m , 2 H) 、 1.87 (s , 6 H) 、 1.82 - 1.74 (m , 6 H) 、 1.47 - 1.34 (m , 6 H) 、 1.27 (s , 9 H) ; FXR EC_{50} (nM) = 142 ; MS (ESI) 477 (M + H)

10

【 0295 】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体 38 A および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された。

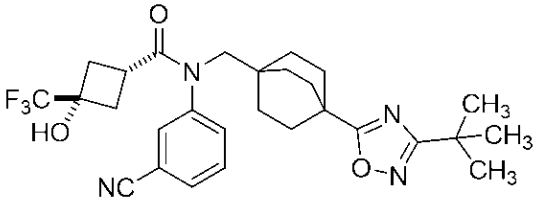
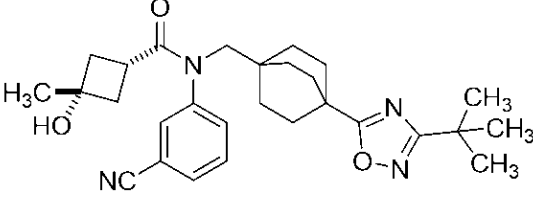
20

30

40

50

【表 15】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
39	 <p data-bbox="367 672 1053 996">(1S, 3S)-N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	531	568
40	 <p data-bbox="367 1265 1053 1523">(1S, 3S)-N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	477	1260

10

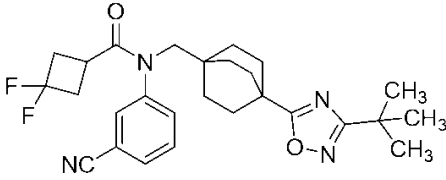
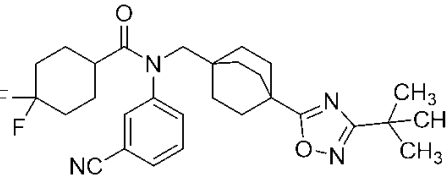
20

30

40

50

【表 1 6】

41	 <p>N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-シアノフェニル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	483	171	10
42	 <p>N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-シアノフェニル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキシアミド</p>	511	1251	20
39	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.82 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70-7.59 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.71-3.52 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.26 (s, 9H)			30
40	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.80 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.66-7.53 (m, 1H), 4.92 (br d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 6H), 1.64-1.49 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.26 (s, 9H), 1.06-0.89 (m, 3H). 注記: 1 Hが水分のピークの下に隠される			40

【表 17】

41	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.71-7.58 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 6H), 1.26 (s, 9H)
42	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (br s, 1H), 7.91-7.76 (m, 2H), 7.72-7.58 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 6H), 1.73-1.48 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.26 (s, 9H)

10

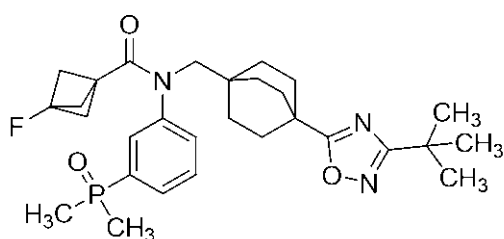
【0296】

実施例 43

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

20

【化 113】



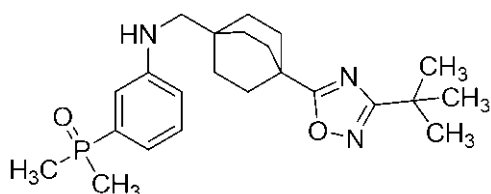
(43)

30

【0297】

工程 A . 中間体 43A . (3 - (((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) フェニル) ジメチルホスフィンオキシドの製造

【化 114】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 36C および中間体 24B を代わりに用いることにより中間体 1G の合成について記載される方法に従って製造された (100 mg、0.23 ミリモル、収率 77%)。MS (ESI) 416 (M+H)

【0298】

工程 B . 実施例 43 . N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (ジメチルホスホリル) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 43A を代わりに用いることにより実施例 1 (工

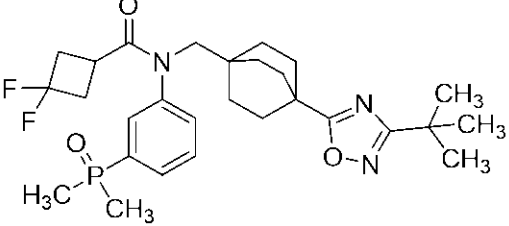
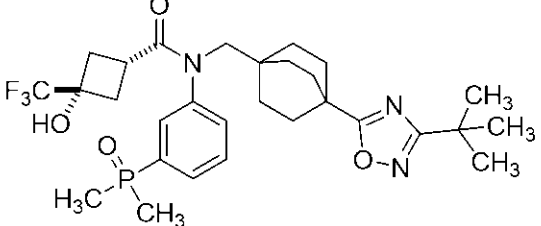
50

程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (16 mg、0.03 ミリモル、収率 63%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 7.84 - 7.71 (m, 2H)、7.66 - 7.55 (m, 2H)、3.65 - 3.48 (m, 2H)、1.91 - 1.75 (m, 12H)、1.70 (brd, $J = 13.4$ Hz, 6H)、1.50 - 1.35 (m, 6H)、1.31 - 1.20 (m, 9H) ; FXR EC₅₀ (nM) = 4000 : MS (ESI) 528 (M+H)

【0299】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体 43A および対応する酸を代わりに用いることにより実施例の合成について記載される方法に従って製造された。

【表 18】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
44	 <p>N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(ジメチルホスホリル)フェニル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	534	4000
45	 <p>(1S,3S)-N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(ジメチルホスホリル)フェニル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	582	4000

10

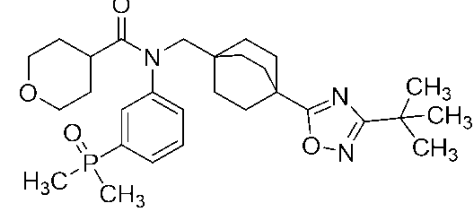
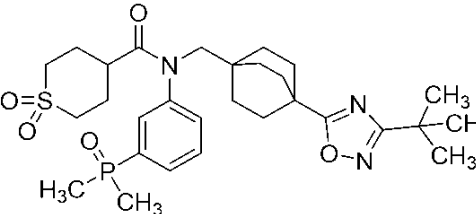
20

30

40

50

【表 19】

46	 <p>N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(ジメチルホスホリル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-カルボキシアミド</p>	528	4000	10
47	 <p>N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(ジメチルホスホリル)フェニル)テトラヒドロ-2H-チオ ピラン-4-カルボキシアミド 1,1-ジオキシド</p>	576	4000	20
44	$^1\text{H NMR (400MHz, DMSO-}d_6) \delta$ 7.81-7.69 (m, 2H), 7.66-7.53 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.47-1.35 (m, 6H), 1.31-1.21 (m, 10H)			30
45	$^1\text{H NMR (400MHz, DMSO-}d_6) \delta$ 7.80-7.68 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.47-1.36 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 9H)			40

【表 2 0】

46	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84-7.69 (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.30-1.21 (m, 9H)
47	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84-7.70 (m, 2H), 7.62 (br d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.04-2.87 (m, 5H), 2.74 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.85-1.74 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.26 (s, 9H).

10

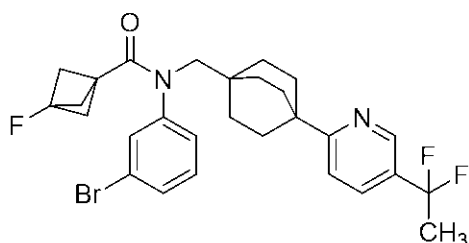
【 0 3 0 0】

実施例 4 8

N - (3 - ブロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

20

【化 1 1 5】



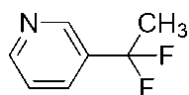
(4 8)

30

【 0 3 0 1】

工程 A . 中間体 4 8 A . 3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) ピリジンの製造

【化 1 1 6】



1 - (ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (2 g、16.51 ミリモル) の室温での D C M (20 m L) 中攪拌溶液に、D A S T (17.45 m L、132 ミリモル) を加えた。反応混合物を 50 に加熱し、一夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷却した 2 N N a O H 水溶液 (50 m L) に滴下して注いだ。得られた溶液を D C M (2 x 100 m L) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液 (100 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカートリッジ ; A = H e x、B = E t O A c ; 30 分間の勾配 ; 0 % B ~ 30 % B ; 流速 = 40 m L / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、真空下で濃縮して乾燥させ、表記化合物 (1.95 g、13.35 ミリモル、収率 81 %) を淡黄色の液体として得た。注記 : 減圧下の 30 でロータリーエバポレーションを行った。 $^1\text{H NMR}$ (400 M H z、D M S O - d_6) 8.80 (d, $J =$

40

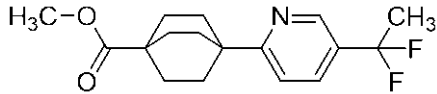
50

1.0 Hz, 1 H)、8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1 H)、8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.58 - 7.51 (m, 1 H)、2.10 - 1.97 (m, 3 H); MS (ESI) 145.2 (M + H)

【0302】

工程 B . 中間体 48 B . メチル 4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【化117】



10

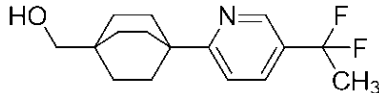
4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸 (2.3 g、10.84 ミリモル) および中間体 48 A (1.86 g、13 ミリモル) の室温での DCM (70 mL) および水 (70 mL) 中の攪拌した溶液に、硫酸アンモニウム (2.47 g、10.84 ミリモル) を、つづいて硝酸銀 (0.37 g、2.16 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 48 間攪拌した。反応混合物を DCM (25 mL) で希釈し、セライトを通して濾過した。その濾液を水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex, B = EtOAc; 30 分間の勾配; 0% B ~ 60% B; 流速 = 40 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (1.6 g、5.12 ミリモル、収率 47%) を白色の固体として得た。MS (ESI) 310 (M + H)

20

【0303】

工程 C . 中間体 48 C . (4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メタノールの製造

【化118】



30

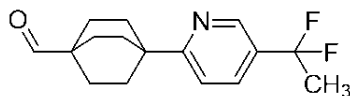
表記化合物は、必要に応じて、中間体 48 B を代わりに用いることにより中間体 1 E の合成について記載される方法に従って、褐色のガム状物として製造された (1.4 g、4.98 ミリモル、収率 96%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.70 (dd, J = 2.5、1.0 Hz, 1 H)、7.89 (dd, J = 8.0、2.5 Hz, 1 H)、7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)、4.36 (t, J = 5.5 Hz, 1 H)、3.10 (d, J = 5.5 Hz, 2 H)、2.08 - 1.93 (m, 3 H)、1.89 - 1.79 (m, 6 H)、1.52 - 1.42 (m, 6 H)

【0304】

工程 D . 中間体 48 D . 4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造

40

【化119】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 48 C を代わりに用いることにより中間体 1 F の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (0.9 g、3.22 ミリモル、収率 64%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.49 (s, 1 H)、8.72 (dd, J = 2.5、1.0 Hz, 1 H)、7.95 - 7.88 (m, 1 H)、7.51 - 7.44 (m, 1 H)、2.01 (t, J = 19.1 Hz, 3 H)、1.94

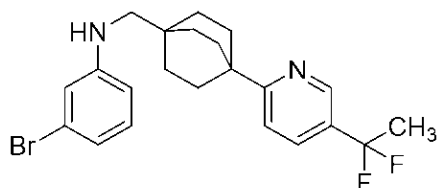
50

- 1.85 (m, 6H)、1.76 - 1.67 (m, 6H)

【0305】

工程E. 中間体48E. 3-ブロモ-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アニリンの製造

【化120】



10

表記化合物は、必要に応じて、中間体48Dおよび3-ブロモアニリンを代わりに用いることにより実施例1Gの合成について記載される方法に従って製造された(300mg、0.60ミリモル、収率68%)。MS(ESI) 435(M+H)

【0306】

工程F. 実施例48. N-(3-ブロモフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体48Eを代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された(300mg、0.548ミリモル、収率95%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.72 - 8.61(m, 1H)、7.87(dd, J = 2.4、8.6 Hz, 1H)、7.70(t, J = 1.7 Hz, 1H)、7.61(td, J = 1.8、7.2 Hz, 1H)、7.49 - 7.35(m, 3H)、3.68 - 3.56(m, 1H)、3.55 - 3.43(m, 1H)、1.99(t, J = 19.1 Hz, 3H)、1.88(brs, 6H)、1.81 - 1.68(m, 6H)、1.52 - 1.35(m, 6H); FXR EC₅₀(nM) = 288; MS(ESI) 549(M+H)

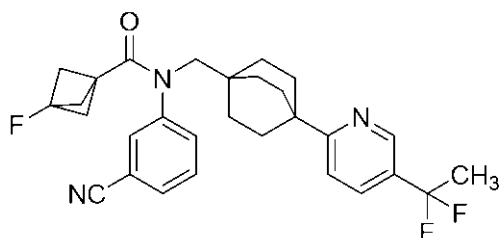
20

【0307】

実施例49

N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

【化121】



(49)

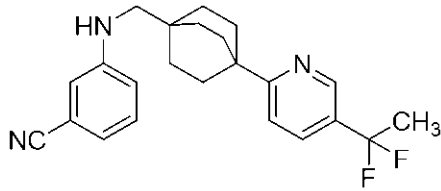
40

【0308】

工程A. 中間体49A. 3-(((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)ベンゾニトリルの製造

50

【化 1 2 2】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 4 8 D および 3 - アミノベンゾニトリルを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (1 5 0 m g 、 0 . 3 2 ミリモル、収率 9 0 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆)

8 . 7 0 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 8 9 (d d , J = 8 . 3 、 2 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 4 6 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 2 6 - 7 . 1 6 (m , 1 H) 、 6 . 9 8 - 6 . 9 1 (m , 2 H) 、 6 . 8 8 - 6 . 8 2 (m , 1 H) 、 6 . 0 1 (t , J = 5 . 4 H z , 1 H) 、 2 . 8 6 (d , J = 5 . 9 H z , 2 H) 、 2 . 0 8 - 1 . 9 2 (m , 3 H) 、 1 . 9 1 - 1 . 8 1 (m , 6 H) 、 1 . 6 2 - 1 . 5 2 (m , 6 H) ; M S (E S I) 3 8 2 (M + H)

【 0 3 0 9 】

工程 B . 実施例 4 9 . N - (3 - シアノフェニル) - N - ((4 - (5 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキサミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 4 9 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (1 2 . 8 m g 、 0 . 0 2 6 ミリモル、収率 4 0 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 6 8 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 0 5 (s , 1 H) 、 7 . 9 1 - 7 . 8 4 (m , 2 H) 、 7 . 8 3 - 7 . 7 8 (m , 1 H) 、 7 . 7 0 - 7 . 6 2 (m , 1 H) 、 7 . 4 0 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) 、 3 . 6 8 - 3 . 4 4 (m , 2 H) 、 1 . 9 9 (t , J = 1 9 . 1 H z , 3 H) 、 1 . 9 2 - 1 . 6 8 (m , 1 2 H) 、 1 . 5 1 - 1 . 2 9 (m , 6 H) ; F X R E C ₅₀ (n M) = 3 2 7 ; M S (E S I) 4 9 4 (M + H)

【 0 3 1 0 】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体 4 9 A および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された。

10

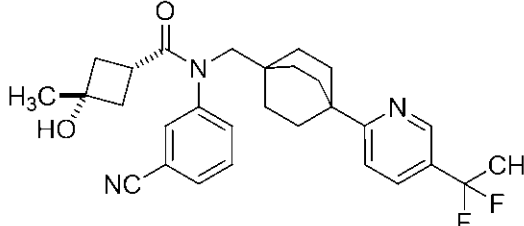
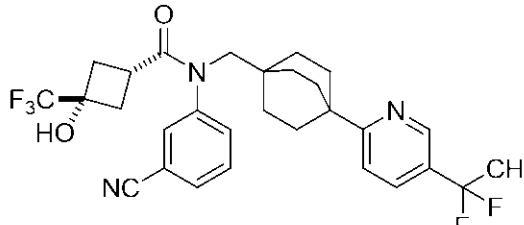
20

30

40

50

【表 2 1】

Ex. No	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
50	 <p>(1S, 3S)-N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフル オロエチル)ピリジン-2-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン -1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブタン- 1-カルボキサミド</p>	494	1185
51	 <p>(1S, 3S)-N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフル オロエチル)ピリジン-2-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン -1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチ ル)シクロブタン-1-カルボキサミド</p>	548	1333

10

20

30

40

50

【表 2 2】

50	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.75 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.99 (t, <i>J</i> = 19.1 Hz, 3H), 1.83-1.70 (m, 6H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 6H).
51	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (dd, <i>J</i> = 0.9, 2.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.08-1.89 (m, 5H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H)

10

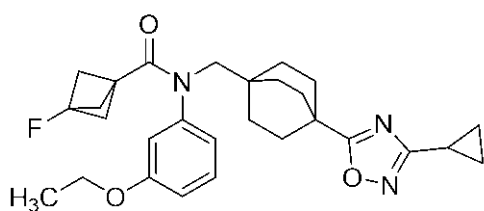
20

【 0 3 1 1 】

実施例 5 2

N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 1 2 3】



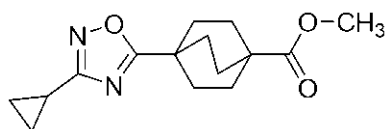
(5 2)

30

【 0 3 1 2 】

工程 A . 中間体 5 2 A . メチル 4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレート の製造

【化 1 2 4】



40

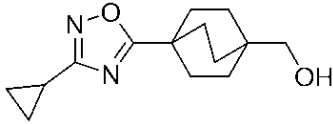
表記化合物は、必要に応じて、4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸および (Z) - N ' - ヒドロキシシクロプロパンカルボキシイミダミド (商業的に入手可能) を代わりに用いることにより中間体 1 D の合成について記載される方法に従って製造された (4 9 0 m g 、 1.6 6 ミリモル、収率 7 1 %) 。 M S (E S I) 2 7 7 (M + H)

【 0 3 1 3 】

工程 B . 中間体 5 2 B . (4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メタノールの製造

50

【化 1 2 5】



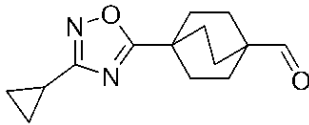
表記化合物は、必要に応じて、中間体 5 2 A を代わりに用いることにより中間体 1 E の合成について記載される方法に従って製造された (5 0 0 m g 、 1 . 0 8 ミリモル、収率 6 1 %) ; M S (E S I) 2 4 9 (M + H)

【 0 3 1 4】

工程 C . 中間体 5 2 C . 4 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造

10

【化 1 2 6】



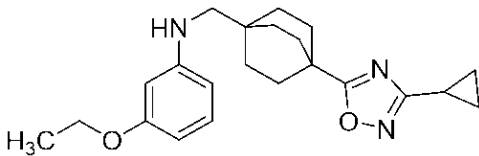
表記化合物は、必要に応じて、中間体 5 2 B を代わりに用いることにより中間体 1 F の合成について記載される方法に従って製造された (3 5 0 m g 、 1 . 4 2 1 ミリモル、収率 7 1 %) 。 M S (E S I) 2 4 7 (M + H)

【 0 3 1 5】

20

工程 D . 中間体 5 2 D . N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - エトキシアニリンの製造

【化 1 2 7】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 5 2 C および 3 - エトキシアニリンを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (1 2 0 m g 、 0 . 3 1 ミリモル、収率 7 6 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 6 . 9 0 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 1 8 (d d , J = 8 . 0 、 1 . 5 H z , 1 H) 、 6 . 1 4 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 0 4 (d d , J = 7 . 5 、 2 . 5 H z , 1 H) 、 5 . 3 9 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 9 1 (q , J = 7 . 0 H z , 2 H) 、 2 . 7 8 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) 、 2 . 0 6 (t t , J = 8 . 3 、 4 . 8 H z , 1 H) 、 1 . 9 1 - 1 . 7 9 (m , 6 H) 、 1 . 5 9 - 1 . 4 8 (m , 6 H) 、 1 . 2 8 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) 、 1 . 0 6 - 0 . 9 8 (m , 2 H) 、 0 . 8 9 - 0 . 8 1 (m , 2 H) ; M S (E S I) 3 6 8 . 3 (M + H)

30

【 0 3 1 6】

40

工程 E . 実施例 5 2 . N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 5 2 D を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (8 m g 、 0 . 0 1 7 ミリモル、収率 3 0 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 7 . 3 8 - 7 . 2 9 (m , 1 H) 、 7 . 0 0 - 6 . 8 8 (m , 3 H) 、 4 . 1 3 - 3 . 9 9 (m , 2 H) 、 3 . 6 3 - 3 . 5 5 (m , 1 H) 、 3 . 4 9 - 3 . 4 1 (m , 1 H) 、 2 . 0 9 - 2 . 0 1 (m , 1 H) 、 1 . 9 4 - 1 . 8 1 (m , 6 H) 、 1 . 8 1 - 1 . 7 1 (m , 6 H) 、 1 . 4 9 - 1 . 3 8 (m , 6 H) 、 1 . 3 4 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) 、 1 . 0 5 - 0 . 9 7 (m , 2 H) 、 0 . 8 6

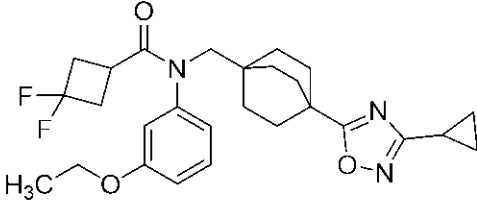
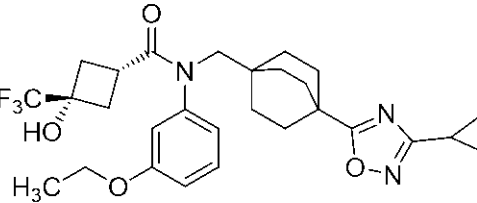
50

- 0.79 (m, 2H); FXR EC₅₀ (nM) = 102; MS (ESI) 480 (M+H)

【0317】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体52Dおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1（工程H）の合成について記載される方法に従って製造された。

【表23】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
53	 <p data-bbox="300 869 1053 1126">N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-エトキシフェニル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	486	441
54	 <p data-bbox="300 1395 1053 1653">N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-エトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	534	938

10

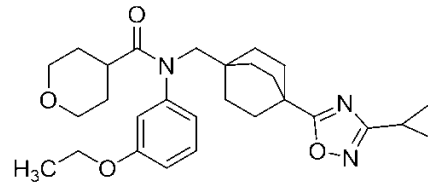
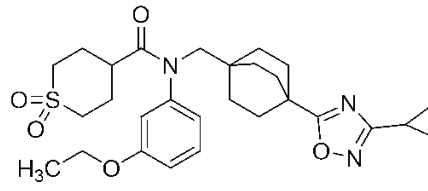
20

30

40

50

【表 2 4】

55	 <p>N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-エトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシアミド</p>	480	320	10
56	 <p>N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-エトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシアミド 1,1-ジオキシド</p>	528	4000	20
53	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01-6.82 (m, 3H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.59 (br s, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.45-1.37 (m, 6H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H)			30
54	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.47-3.36 (m, 1H), 2.49-2.27 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 3H), 1.81-1.71 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 9H), 1.04-0.97 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H)			40

【表 2 5】

55	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.34 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.00-6.83 (m, 3H), 4.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75 (br dd, $J = 2.7, 11.0$ Hz, 2H), 3.66-3.43 (m, 2H), 3.09-2.92 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 6H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 9H), 1.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H)
56	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.38-7.29 (m, 1H), 7.00-6.86 (m, 3H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.55 (br t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.05-2.90 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 5H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.46-1.24 (m, 9H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 2H)

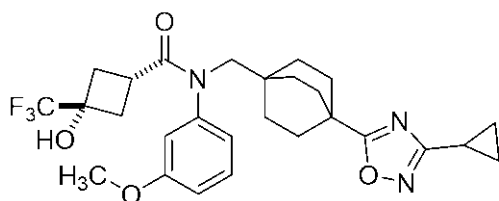
10

20

【 0 3 1 8 】

実施例 5 7

(1S, 3S) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド
【化 1 2 8】



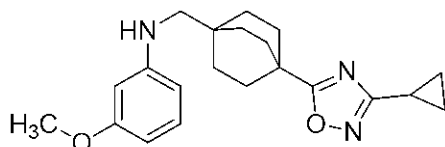
(5 7)

30

【 0 3 1 9 】

工程 A . 中間体 5 7 A . N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - メトキシアニリンの製造

【化 1 2 9】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 5 2 C および 3 - メトキシアニリンを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (8 5 m g 、 0. 2 3 ミリモル、収率 5 6 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) 6. 9 2 (t , $J = 8. 0$ H z , 1 H) 、 6. 2 0 (d d , $J = 8. 3$ 、 1. 3 H z , 1 H) 、 6. 1 6 (t , $J = 2. 0$ H z , 1 H) 、 6. 0 6 (d d , $J = 8. 0$ 、 2. 5 H z , 1 H) 、 5. 4 4 (t , $J = 6. 0$ H z , 1 H) 、 3. 6 6 (s , 3 H) 、 2. 7 8 (d , $J = 6. 0$ H z , 2 H) 、 2. 1 1 - 2. 0 2 (m , 1 H) 、 1. 9 0 - 1. 8 1 (m , 6 H) 、 1. 5 9 -

50

1.50 (m, 6H)、1.06 - 1.00 (m, 2H)、0.89 - 0.83 (m, 2H) ;
MS (ESI) 354.3 (M+H)

【0320】

工程B. 実施例57. (1S,3S)-N-(4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体57Aを代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された(1mg、1.92マイクロモル、収率5%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.37 - 7.29 (m, 1H)、6.98 - 6.86 (m, 3H)、6.51 (s, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.63 - 3.53 (m, 2H)、2.98 - 2.88 (m, 1H)、2.79 - 2.71 (m, 1H)、2.13 - 2.00 (m, 4H)、(brdd, J = 7.1, 8.3 Hz, 6H)、1.44 - 1.34 (m, 6H)、1.04 - 0.98 (m, 2H)、0.88 - 0.77 (m, 2H) ; FXR EC₅₀(nM) = 304 ; MS (ESI) 520 (M+H)

10

【0321】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体57Aおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された。

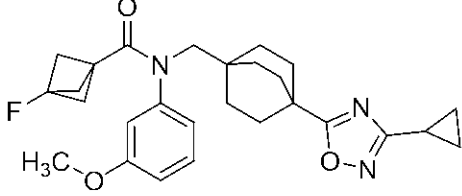
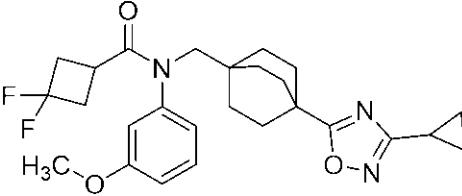
20

30

40

50

【表 2 6】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
58	 <p data-bbox="300 674 1054 929">N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(3-メトキシフェニル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	466	345
59	 <p data-bbox="300 1200 1054 1456">N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3,3-ジフルオロ-N-(3-メトキシフェニル)シクロプロタン-1-カルボキシアミド</p>	472	673

10

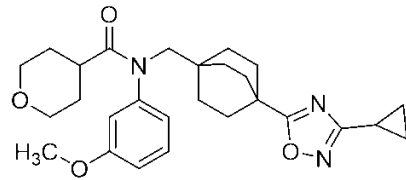
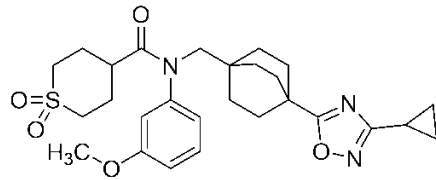
20

30

40

50

【表 2 7】

60	 <p>N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシアミド</p>	466	902	10
61	 <p>N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシアミド 1,1-ジオキシド</p>	514	4000	20
58	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.41-7.29 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (br s, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 6H), 1.81-1.66 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H)			30
59	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.03-6.88 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.51 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.46-1.32 (m, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H)			40

【表 2 8】

60	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40-7.30 (m, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 3.84-3.68 (m, 5H), 3.65-3.43 (m, 2H), 3.09-2.93 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 7H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.49-1.29 (m, 8H), 1.07-0.98 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H)
61	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.36 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (br s, 2H), 3.06-2.88 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 5H), 1.81-1.71 (m, 6H), 1.44-1.35 (m, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H)

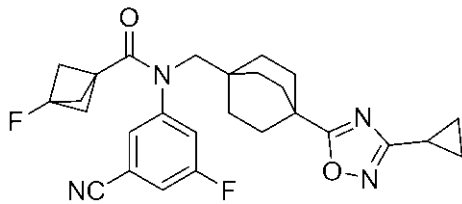
10

【 0 3 2 2 】

実施例 6 2

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 1 3 0】



(6 2)

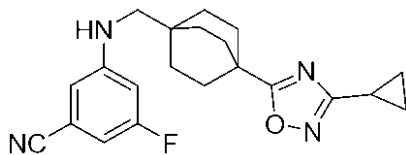
20

30

【 0 3 2 3 】

工程 A . 中間体 6 2 A . 3 - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾニトリルの製造

【化 1 3 1】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 5 2 C および 3 - アミノ - 5 - フルオロベンゾニトリルを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (90 mg、0.246 ミリモル、収率 48%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO - d_6) 6.85 (s, 1 H)、6.80 - 6.71 (m, 1 H)、6.66 - 6.60 (m, 1 H)、6.40 - 6.35 (m, 1 H)、2.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H)、2.11 - 2.03 (m, 1 H)、1.90 - 1.82 (m, 6 H)、1.57 - 1.50 (m, 6 H)、1.06 - 1.00 (m, 2 H)、0.88 - 0.82 (m, 2 H) ; MS (ESI) 367.2 (M + H)

【 0 3 2 4 】

50

工程 B . 実施例 6 2 . N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 6 2 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (7.1 mg) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 7.97 (d , J = 1.2 Hz , 1 H) 、 7.95 - 7.84 (m , 2 H) 、 3.66 - 3.45 (m , 2 H) 、 2.05 (tt , J = 4.7、8.3 Hz , 1 H) 、 1.98 - 1.84 (m , 6 H) 、 1.82 - 1.69 (m , 6 H) 、 1.48 - 1.30 (m , 6 H) 、 1.06 - 0.96 (m , 2 H) 、 0.87 - 0.76 (m , 2 H) ;
FXR EC₅₀ (nM) = 185 : MS (ESI) 479 (M + H)

10

【 0 3 2 5 】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体 6 2 A および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された。

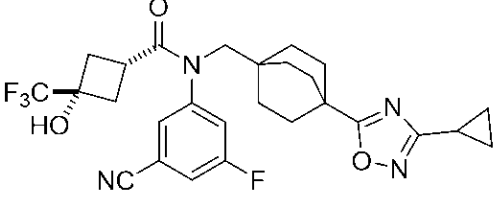
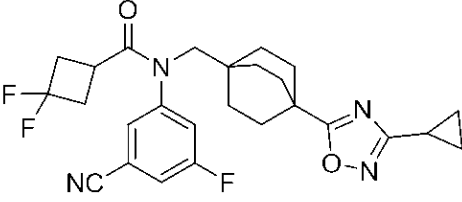
20

30

40

50

【表 2 9】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
63	 <p>(1S, 3S)-N-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	533	1047
64	 <p>N-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	485	528

10

20

30

40

50

【表 3 0】

63	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.01-7.93 (m, 1H), 7.93-7.80 (m, 2H), 6.65-6.48 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 1H), 2.35 -2.25 (m, 2H), 2.05 (tt, $J = 4.8, 8.3$ Hz, 3H), 1.84-1.69 (m, 6H), 1.46-1.30 (m, 6H), 1.09-0.96 (m, 2H), 0.89-0.78 (m, 2H)
64	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.96-7.91 (m, 1H), 7.91-7.80 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 6H), 1.45-1.32 (m, 6H), 1.07-0.96 (m, 2H), 0.89-0.78 (m, 2H)

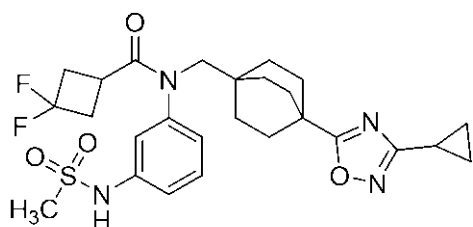
10

【 0 3 2 6 】

実施例 6 5

N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3, 3 - ジフルオロ - N - (3 - (メチルスルホンアミド) フェニル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド

【化 1 3 2】



(65)

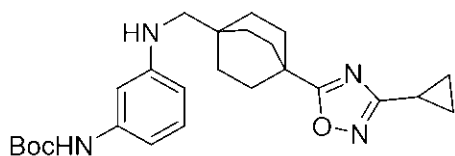
20

30

【 0 3 2 7 】

工程 A . 中間体 6 5 A . tert - ブチル (3 - (((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) フェニル) カルバメートの製造

【化 1 3 3】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 2 B および中間体 5 2 C を代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (3 6 0 m g 、 0 . 8 2 ミリモル、収率 6 8 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) 8 . 9 7 (s , 1 H) 、 6 . 9 1 - 6 . 7 8 (m , 2 H) 、 6 . 5 4 (d , $J = 7 . 5$ H z , 1 H) 、 6 . 2 2 (d d , $J = 8 . 3$ 、 1 . 8 H z , 1 H) 、 5 . 3 8 (t , $J = 5 . 8$ H z , 1 H) 、 2 . 7 5 (d , $J = 6 . 0$ H z , 2 H) 、 2 . 1 0 - 2 . 0 1 (m , 1 H) 、 1 . 9 1 - 1 . 8 0 (m , 6 H) 、 1 . 5 9 - 1 . 4 9 (m , 6 H) 、 1 . 4 6 (s , 9 H) 、 1 . 0 6 - 0 . 9 7 (

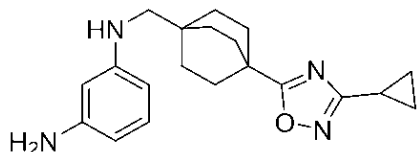
50

m, 2 H)、0.89 - 0.80 (m, 2 H); MS (ESI) 439 (M+H)

【0328】

工程B. 中間体65B. N1-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ベンゼン-1,3-ジアミンの製造

【化134】



10

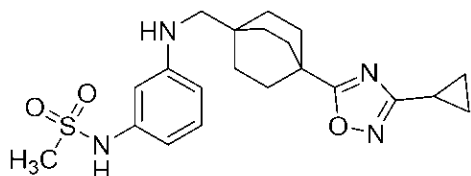
中間体65A(60mg、0.13ミリモル)の0でのDCM(2mL)中攪拌溶液に、ジオキササン中4M HCl(0.10mL、0.41ミリモル)を加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、該残渣を10%炭酸水素ナトリウム水溶液(2mL)で塩基性にした。得られた水溶液を酢酸エチル(2x5mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物(40mg、0.118ミリモル、収率86%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 6.71 - 6.64 (m, 1H)、5.87 - 5.82 (m, 2H)、5.80 - 5.74 (m, 1H)、5.01 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、4.68 (br. s., 2H)、2.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、2.11 - 2.02 (m, 1H)、1.90 - 1.80 (m, 6H)、1.58 - 1.48 (m, 6H)、1.07 - 0.99 (m, 2H)、0.89 - 0.82 (m, 2H); MS (ESI) 339 (M+H)

20

【0329】

工程C. 中間体65C. N-(3-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)フェニル)メタンスルホンアミドの製造

【化135】



30

中間体65B(60mg、0.17ミリモル)の0でのDCM(2mL)中攪拌溶液に、TEA(0.08mL、0.53ミリモル)を、つづいてメタンスルホニルクロリド(30mg、0.26ミリモル)を添加した。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DCM(5mL)で希釈し、水(5mL)、ブライン溶液(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物(100mg、粗製)を褐色の固体として得た。MS (ESI) 417 (M+H)

40

【0330】

工程D. 実施例65. N-(4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3,3-ジフルオロ-N-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)シクロブタン-1-カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体65Cを代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された(17mg、0.03ミリモル、収率68%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 9.90 (s, 1H)、7.46 - 7.37 (m, 1H)、7.22 - 7.08 (m, 3H)、3.58 (s, 2H)、3.03 (s, 3H)、2.91 - 2.83 (m, 1H)、2.79 - 2.63 (m, 2H)

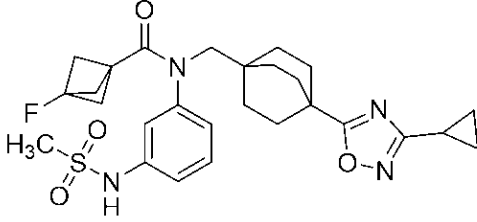
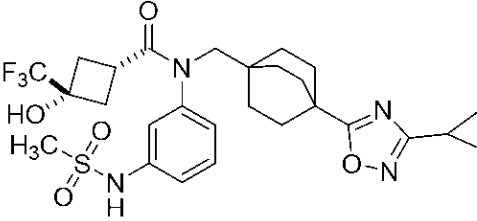
50

、 2.45 - 2.35 (m, 2H)、2.09 - 2.00 (m, 1H)、1.84 - 1.68 (m, 6H)、1.48 - 1.27 (m, 6H)、1.07 - 0.97 (m, 2H)、0.86 - 0.80 (m, 2H); FXR EC₅₀ (nM) = 1279; MS (ESI) 535 (M+H)

【0331】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体65Cおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1（工程H）の合成について記載される方法に従って製造された。

【表31】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
66	 <p>N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	529	4000
67	 <p>(1S,3S)-N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-N-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)シクロプロタン-1-カルボキシアミド</p>	583	4000

10

20

30

40

50

【表 3 2】

66	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.88 (br s, 6H), 1.81-1.73 (m, 6H), 1.46-1.37 (m, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H)
67	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.21-7.04 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 3.66-3.50 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 3H), 1.86-1.69 (m, 6H), 1.45-1.32 (m, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H)

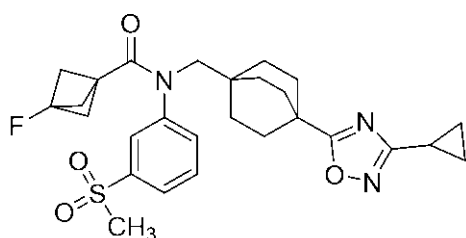
10

【 0 3 3 2 】

実施例 6 8

N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 1 3 6】



(6 8)

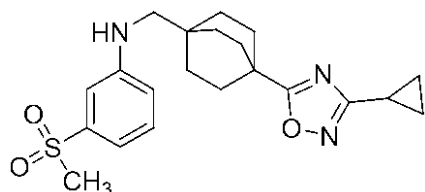
20

30

【 0 3 3 3 】

工程 A . 中間体 6 8 A . N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - (メチルスルホニル) アニリンの製造

【化 1 3 7】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 5 2 C および 3 - (メチルスルホニル) アニリンを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (1 1 0 m g 、 0 . 2 5 ミリモル、収率 6 3 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) 7 . 3 1 - 7 . 2 5 (m , 1 H) 、 7 . 0 9 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 9 7 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 9 1 (d d , J = 7 . 5 、 2 . 5 H z , 1 H) 、 6 . 1 1 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 1 2 (s , 3 H) 、 2 . 8 7 (d , J = 5 . 5 H

50

z, 2H)、2.11 - 2.03 (m, 1H)、1.90 - 1.84 (m, 6H)、1.61 - 1.53 (m, 6H)、1.06 - 1.00 (m, 2H)、0.88 - 0.83 (m, 2H); MS (ESI) 402 (M+H)

【0334】

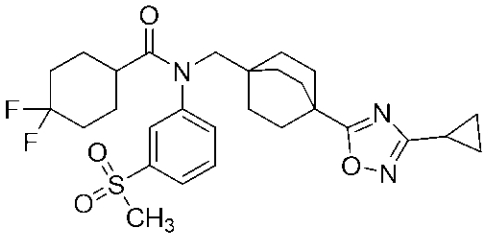
工程B. 実施例68. N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体68Aを代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された(7mg、0.014ミリモル、収率23%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.97(d, J=1.7Hz, 1H)、7.94(d, J=8.1Hz, 1H)、7.84-7.78(m, 1H)、7.77-7.70(m, 1H)、3.58(s, 2H)、3.31(s, 3H)、2.09-2.00(m, 1H)、1.85(br s, 6H)、1.80-1.70(m, 6H)、1.47-1.33(m, 6H)、1.06-0.98(m, 2H)、0.86-0.79(m, 2H); FXR EC₅₀(nM)=1488; MS(ESI) 534(M+H)

【0335】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体68Aおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された。

【表33】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
69	 <p>N-((4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4,4-ジフルオロ-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)シクロヘキサン-1-カルボキシアミド</p>	548	4000
69	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.99 (br s, 1H), 7.90 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 8H), 1.65-1.47 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H)		

【0336】

10

20

30

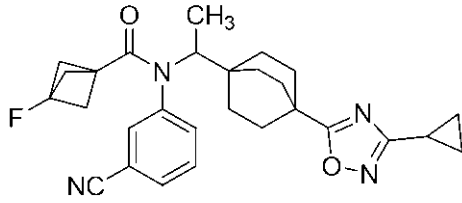
40

50

実施例 70

N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - (4 - (3 - シクロプロピル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) エチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 138】



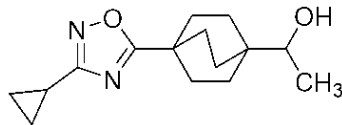
(70)

10

【0337】

工程 A . 中間体 70A . 1 - (4 - (3 - シクロプロピル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) エタン - 1 - オールの製造

【化 139】



20

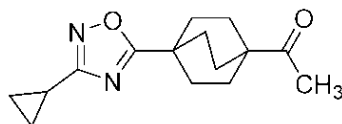
中間体 52C (1.5 g、6.09 ミリモル) の - 78 での乾燥テトラヒドロフラン (15 mL) 中溶液に、臭化メチルマグネシウムのジエチルエーテル中 3 M 溶液 (3 mL、9.13 ミリモル) をアルゴン雰囲気下で添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、1 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、NH₄Cl 飽和溶液でクエンチさせ、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカートリッジ ; A = Hex、B = EtOAc ; 30 分間の勾配 ; 0% B ~ 50% B ; 流速 = 40 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (1.25 g、4.53 ミリモル、収率 74%) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 4.29 (d、J = 6.80 Hz、1 H)、3.25 - 3.21 (m、1 H)、2.10 - 2.00 (m、1 H)、1.98 - 1.78 (m、6 H)、1.53 - 1.37 (m、6 H)、1.04 - 0.99 (m、2 H)、0.94 (d、J = 8.40 Hz、3 H)、0.87 - 0.85 (m、2 H)

30

【0338】

工程 B . 中間体 70B . 1 - (4 - (3 - シクロプロピル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) エタン - 1 - オンの製造

【化 140】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 70A を代わりに用いることにより中間体 1F の合成について記載される方法に従って製造された (1 g、3.65 ミリモル、収率 80%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 2.09 - 2.05 (m、4 H)、1.99 - 1.85 (m、6 H)、1.76 - 1.71 (m、6 H)、1.06 - 1.00 (m、2 H)、0.87 - 0.84 (m、2 H)

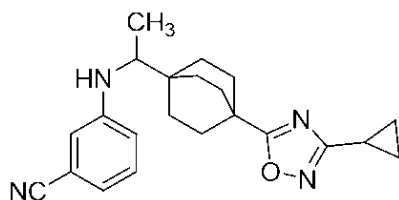
【0339】

工程 C . 中間体 70C . 3 - ((1 - (4 - (3 - シクロプロピル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 113 - エチル) ア

50

ミノ)ベンゾニトリルの製造

【化141】



中間体70B(198mg、0.762ミリモル)の室温でのメタノール(2mL)中攪拌溶液に、3-アミノベンゾニトリル(90mg、0.76ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリエチルシラン(177mg、1.524ミリモル)および塩化インジウム(III)(16.85mg、0.076ミリモル)を反応物に添加した。

得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、該残渣をEtOAc(20mL)に溶かした。有機溶液を水(10mL)で、つづいてブライン溶液(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(12g シリカゲルカートリッジ; A = Hex、B = EtOAc; 30分間の勾配; 0% B ~ 50% B; 流速 = 24 mL / 分)に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、真空下で濃縮して乾燥させ、表記化合物(110mg、0.30ミリモル、収率40%)を褐色の固体として得た。

¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 7.27 - 7.17(m, 1H)、6.96 - 6.82(m, 3H)、3.25(d, J = 6.6 Hz, 1H)、2.09 - 2.05(d, J = 9.6 Hz, 1H)、1.92 - 1.71(m, 6H)、1.50(d, J = 7.3 Hz, 3H)、1.42(br. s., 3H)、1.04(dd, J = 8.4、2.5 Hz, 2H)、0.96(d, J = 6.6 Hz, 3H)、0.85(dd, J = 4.8、2.5 Hz, 2H); MS(E SI) 363(M+H)

【0340】

工程D. 実施例70. N-(3-シアノフェニル)-N-(1-(4-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体70Cを代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された(0.5mg、1.0マイクロモル、収率1%)。

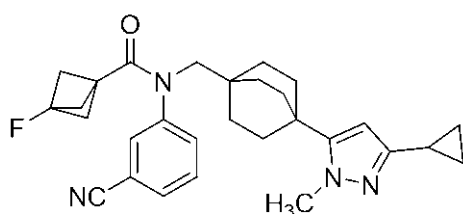
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.97 - 7.85(m, 2H)、7.67(t, J = 5.5 Hz, 1H)、3.18(br d, J = 5.5 Hz, 1H)、4.80 - 4.70(m, 1H)、2.10 - 2.03(m, 1H)、1.88 - 1.66(m, 12H)、1.58 - 1.40(m, 6H)、1.06 - 0.91(m, 5H)、0.88 - 0.80(m, 2H); FXR EC₅₀(nM) = 2000; MS(E SI) 475(M+H)

【0341】

実施例72

N-(3-シアノフェニル)-N-(1-(4-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド

【化142】



(72)

10

20

30

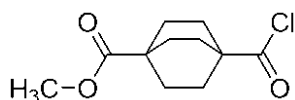
40

50

【 0 3 4 2 】

工程 A . 中間体 7 2 A . メチル 4 - (クロロカルボニル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【 化 1 4 3 】



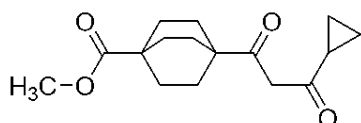
4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸 (2 g) の SOCl_2 (1 5 m L) 中溶液を還流温度で 2 時間加熱した。反応混合物の進行を TLC でモニター観察した (反応混合物の少量を MeOH でクエンチさせ、TLC でチェックした) 。TLC が反応の終了を示した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。該粗材料を DCM と一緒に 2 回共蒸留に付し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (1 . 8 g 、 7 . 8 0 ミリモル) をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次の工程に適用した。

10

【 0 3 4 3 】

工程 B . 中間体 7 2 B . メチル 4 - (3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパノイル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【 化 1 4 4 】



20

- 7 8 での 1 M LiHMDS の THF 中攪拌溶液 (9 . 1 0 m L 、 9 . 1 0 ミリモル) に、1 - シクロプロピルエタン - 1 - オン (0 . 3 8 g 、 4 . 5 5 ミリモル) を加えた。反応混合物を - 7 8 で 4 5 分間攪拌した。中間体 7 2 A (1 g 、 4 . 3 3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (1 0 m L) 中溶液を反応混合物に - 7 8 で添加し、1 時間攪拌した。反応混合物を 0 までの加温に供し、塩化アンモニウム飽和水溶液 (1 0 m L) でクエンチさせ、EtOAc (3 x 1 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液 (2 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 4 g シリカゲルカートリッジ ; A = Hex 、 B = EtOAc ; 3 0 分間の勾配 ; 0 % B ~ 3 0 % B ; 流速 = 2 4 m L / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (8 0 0 m g 、 2 . 7 3 ミリモル、収率 6 3 %) を油性の液体として得た。MS (ESI) 2 7 9 (M + H)

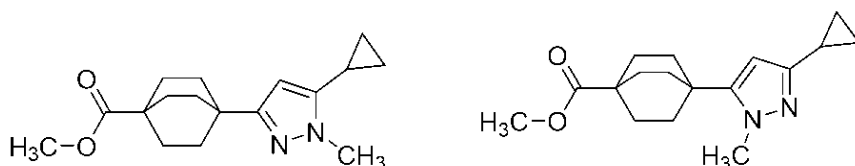
30

【 0 3 4 4 】

工程 C . 中間体 7 2 C 1 および 7 2 C 2 . メチル 4 - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレートおよびメチル 4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

40

【 化 1 4 5 】



中間体 7 2 B (8 0 0 m g 、 2 . 8 7 ミリモル) の室温でのメタノール (1 0 m L) 中攪拌溶液に、メチルヒドラジンサルフェート (1 g 、 7 . 1 9 ミリモル) を加えた。反応混合物を 8 0 に加熱し、一夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。該

50

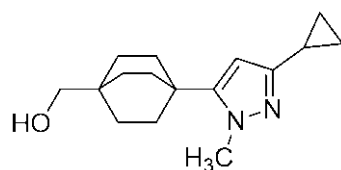
残渣を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex, B = EtOAc; 30分間の勾配; 0% B ~ 30% Bとする; 流速 = 24 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物を位置異性体の混合物として得た。該位置異性体を分取性 HPLC で分離し、最初に溶出する異性体 (RT = 4.31分、ピーク - 1) の中間体 72C1 (270 mg、0.89ミリモル、収率30%)、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 5.65 (s, 1H)、3.71 (s, 3H)、3.57 (s, 3H)、1.69 - 1.81 (m, 13H)、0.88 - 0.91 (m, 2H)、0.52 - 0.57 (m, 2H) を得、次に溶出する異性体 (RT = 4.90分、ピーク - 2) の中間体 72C2 (320 mg、1.054ミリモル、収率37%)、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 5.67 (s, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.59 (s, 3H)、1.75 - 1.83 (m, 12H)、1.69 - 1.74 (m, 1H)、0.73 - 0.78 (m, 2H)、0.56 - 0.57 (m, 2H); MS (ESI) 289 (M+H) を得た。

10

【0345】

工程 D . 中間体 72D . (4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メタノールの製造

【化146】



20

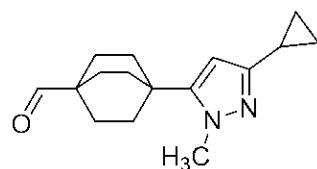
表記化合物は、必要に応じて、中間体 72C2 を代わりに用いることにより中間体 1E の合成について記載される方法に従って、淡黄色の油として製造された (120 mg、0.44ミリモル、収率42%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 5.65 (s, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.05 (s, 2H)、1.68 - 1.79 (m, 7H)、1.35 - 1.44 (m, 6H)、0.72 - 0.78 (m, 2H)、0.50 - 0.56 (m, 2H)

30

【0346】

工程 E . 中間体 72E . 4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造

【化147】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 72D を代わりに用いることにより中間体 1F の合成について記載される方法に従って、オフホワイトの固体として製造された (90 mg、0.35ミリモル、収率76%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.45 (s, 1H)、5.69 (s, 1H)、3.77 (s, 3H)、1.68 - 1.79 (m, 7H)、1.55 - 1.61 (m, 6H)、0.73 - 0.79 (m, 2H)、0.53 - 0.58 (m, 2H)

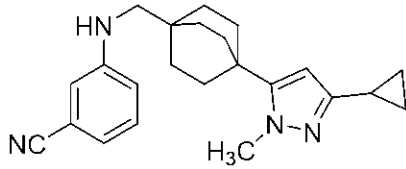
【0347】

工程 F . 中間体 72F . 3 - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) ベン

50

ゾニトリルの製造

【化148】



表記化合物は、必要に応じて、中間体72Eおよび3-アミノベンゾニトリルを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って製造された(70 mg、0.184ミリモル、収率79%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)

7.24 - 7.17 (m, 1H)、6.97 - 6.89 (m, 2H)、6.87 - 6.81 (m, 1H)、6.01 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、3.76 (s, 3H)、2.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、1.86 - 1.76 (m, 6H)、1.72 (tt, J = 8.5、5.0 Hz, 1H)、1.59 - 1.49 (m, 6H)、0.80 - 0.72 (m, 2H)、0.58 - 0.52 (m, 2H); MS (ESI) 361 (M+H)

【0348】

工程G. 実施例72. N-(3-シアノフェニル)-N-(4-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体72Fを代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された(12mg、0.025ミリモル、収率61%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.04 (s, 1H)、7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.79 (td, J = 1.0、8.0 Hz, 1H)、7.70 - 7.61 (m, 1H)、5.64 (s, 1H)、3.73 (s, 5H)、1.96 - 1.77 (m, 6H)、1.76 - 1.63 (m, 7H)、1.47 - 1.31 (m, 6H)、0.80 - 0.72 (m, 2H)、0.59 - 0.50 (m, 2H); FXR EC₅₀ (nM) = 993; MS (ESI) 473 (M+H)

【0349】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体72Fおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された。

10

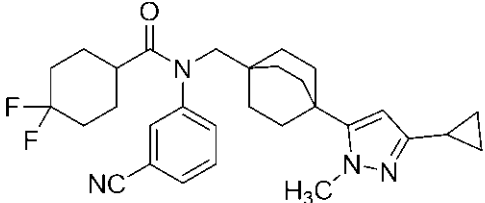
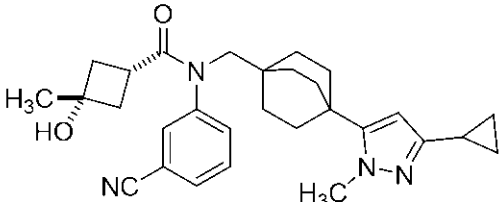
20

30

40

50

【表 3 4】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
73	 <p>N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボキシアミド</p>	507	2131
74	 <p>(1S, 3S)-N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	473	1346

10

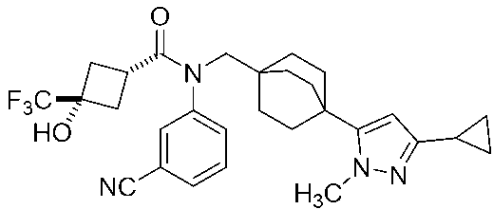
20

30

40

50

【表 3 5】

75	 <p>(1S, 3S)-N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	527	1376
73	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09-7.98 (m, 1H), 7.89-7.76 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 8H), 1.63-1.45 (m, 4H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.26-1.20 (m, 1H), 0.78-0.70 (m, 2H), 0.56-0.49 (m, 2H)		
74	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (br s, 1H), 7.78 (br dd, <i>J</i> = 1.7, 7.3 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 7H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 6H), 1.25-1.11 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 2H), 0.77-0.69 (m, 2H), 0.56-0.48 (m, 2H)		
75	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 6.55 (br s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (br s, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.77-1.56 (m, 7H), 1.43-1.30 (m, 6H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.60-0.48 (m, 2H)		

【 0 3 5 0】

実施例 7 6

(1S, 3S) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド

10

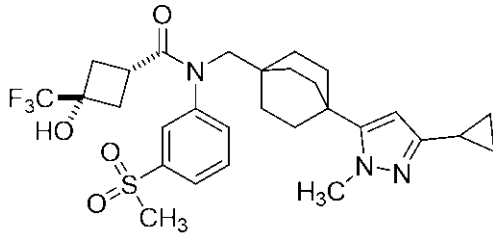
20

30

40

50

【化 1 4 9】

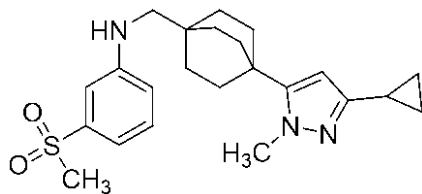


10

【0351】

工程 A . 中間体 7 6 A . N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - (メチルスルホニル) アニリンの製造

【化 1 5 0】



20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 7 2 E および 3 - (メチルスルホニル) アニリンを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (2 0 m g 、粗製) 。 MS (E S I) 4 1 4 (M + H)

【0352】

工程 B . 実施例 7 6 . (1 s , 3 s) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 7 6 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (1 7 m g 、 0 . 0 3 ミリモル、収率 5 9 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 7 . 9 5 (s , 1 H) 、 7 . 8 8 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 8 3 - 7 . 7 7 (m , 1 H) 、 7 . 7 5 - 7 . 6 8 (m , 1 H) 、 6 . 5 7 (s , 1 H) 、 5 . 6 2 (s , 1 H) 、 3 . 7 2 (s , 3 H) 、 3 . 6 8 - 3 . 5 9 (m , 2 H) 、 3 . 2 7 (s , 3 H) 、 2 . 7 8 - 2 . 6 8 (m , 1 H) 、 2 . 3 8 - 2 . 2 6 (m , 2 H) 、 2 . 1 0 - 1 . 9 8 (m , 2 H) 、 1 . 7 9 - 1 . 6 0 (m , 7 H) 、 1 . 4 5 - 1 . 2 9 (m , 6 H) 、 0 . 7 8 - 0 . 7 0 (m , 2 H) 、 0 . 5 7 - 0 . 4 8 (m , 2 H) ; F X R E C ₅₀ (n M) = 4 0 0 0 : MS (E S I) 5 8 0 (M + H)

30

【0353】

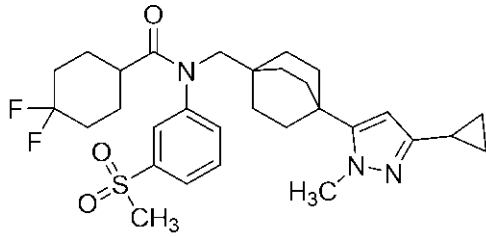
実施例 7 7

N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 4 , 4 - ジフルオロ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシアミド

40

50

【化 1 5 1】



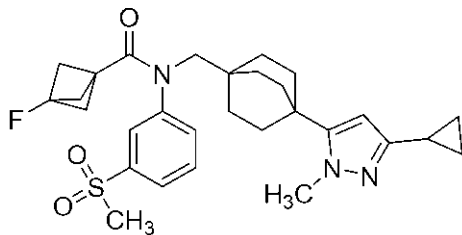
(77)

表記化合物は、必要に応じて、中間体 76 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (4 mg、7.15 マイクロモル、収率 15%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.02 - 7.94 (m, 1H)、7.92 - 7.86 (m, 1H)、7.85 - 7.79 (m, 1H)、7.77 - 7.68 (m, 1H)、5.62 (s, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.61 (br s, 2H)、3.30 (s, 3H)、2.58 - 2.53 (m, 5H)、2.31 - 2.23 (m, 1H)、2.03 - 1.89 (m, 2H)、1.78 - 1.44 (m, 8H)、1.36 (br dd, J = 7.2、8.4 Hz, 6H)、0.79 - 0.68 (m, 2H)、0.58 - 0.48 (m, 2H); FXR EC₅₀ (nM) = 4000; MS (ESI) 560 (M+H) 【0354】

実施例 78

N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 1 5 2】



(78)

表記化合物は、必要に応じて、中間体 76 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (11 mg、0.019 ミリモル、収率 40%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.02 - 7.88 (m, 2H)、7.83 - 7.78 (m, 1H)、7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、5.62 (s, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.63 - 3.48 (m, 2H)、3.31 (s, 3H)、1.94 - 1.79 (m, 6H)、1.77 - 1.63 (m, 7H)、1.47 - 1.34 (m, 6H)、0.77 - 0.69 (m, 2H)、0.57 - 0.49 (m, 2H); FXR EC₅₀ (nM) = 4000; MS (ESI) 526 (M+H) 【0355】

実施例 79

メチル 2 - (3 - (N - ((4 - (3 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) フェノキシ) アセテート

10

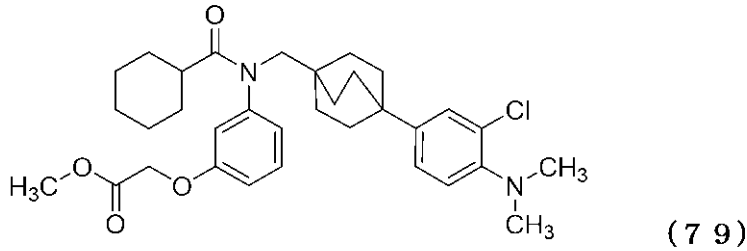
20

30

40

50

【化 1 5 3】

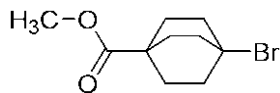


10

【 0 3 5 6】

工程 A . 中間体 7 9 A . メチル 4 - ブロモビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【化 1 5 4】



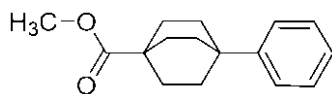
4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸 (1 g 、 4 . 7 1 ミリモル) の室温での CH_2Br_2 (1 0 mL) 中攪拌溶液に、酸化水銀 (1 . 7 3 g 、 8 . 0 1 ミリモル) を加えた。反応混合物を 8 0 に加熱し、 Br_2 (0 . 3 6 mL 、 7 . 0 7 ミリモル) を反応混合物に滴下して加え、攪拌を 3 時間続けた。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを介して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、表記化合物 (1 g 、 4 . 0 5 ミリモル、収率 8 6 %) を得た。この化合物をさらに精製することなく次の工程にて適用した。 ^1H NMR (3 0 0 MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$) 3 . 5 6 (s , 3 H) 、 2 . 2 5 - 2 . 1 5 (m , 6 H) 、 1 . 9 4 - 1 . 8 5 (m , 6 H)

20

【 0 3 5 7】

工程 B . 中間体 7 9 B . メチル 4 - フェニルビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【化 1 5 5】



ベンゼン (1 2 mL 、 1 4 2 ミリモル) を - 1 0 に冷却し、塩化アルミニウム (2 . 7 0 g 、 2 0 . 2 3 ミリモル) を窒素雰囲気下で添加した。該溶液を - 1 0 で 5 分間攪拌し、中間体 7 9 A (1 g 、 4 . 0 ミリモル) のベンゼン (1 2 mL) 中溶液を添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、1 2 時間攪拌した。反応混合物を碎水中に注ぎ、水 (5 0 mL) で希釈した。有機層を分離し、水 (2 x 1 0 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して表記化合物 (0 . 8 2 g 、 2 . 1 0 ミリモル、収率 5 2 %) を得た。この化合物をさらに精製することなく次の工程にて適用した。 ^1H NMR (3 0 0 MHz 、 クロロホルム - d) 7 . 3 4 - 7 . 3 0 (m , 4 H) 、 7 . 2 1 (dt , J = 5 . 8 、 2 . 6 Hz , 1 H) 、 3 . 7 3 (s , 3 H) 、 1 . 9 9 - 1 . 8 4 (m , 1 2 H) ; MS (ESI) 4 4 5 (M + H)

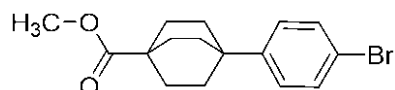
40

【 0 3 5 8】

工程 C . 中間体 7 9 C . メチル 4 - (4 - ブロモフェニル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

50

【化156】



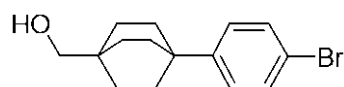
中間体79B (0.8 g、3.27ミリモル) およびトリフルオロ酢酸銀 (0.86 g、3.93ミリモル) の溶液を窒素雰囲気下の室温で5分間攪拌した。Br₂ (0.17 mL、3.27ミリモル) のCHCl₃ (40 mL) 中溶液を反応混合物に加え、2時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを介して濾過し、その濾液を減圧下で蒸発させた。該残渣をn-ヘキサンでトリチュレートし、真空下で乾燥させ、表記化合物 (0.74 g、1.58ミリモル、収率48%) を得た。¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-d) 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、3.69 (s, 3H)、1.99 - 1.78 (m, 12H); MS (ESI) 323 (M+H)

10

【0359】

工程D. 中間体79D. (4-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メタノールの製造

【化157】



中間体79C (0.65 g、2.011ミリモル) のDCM (5 mL) 中溶液を-78に冷却し、DIBAL-H (4.0 mL、4.02ミリモル) を反応混合物に添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、2時間攪拌した。反応混合物を碎氷中に注ぎ、水 (10 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex、B = EtOAc; 30分間の勾配; 0% B ~ 40% B; 流速 = 30 mL/分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (0.59 g、1.9ミリモル、収率99%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、4.35 (t, J = 5.3 Hz, 1H)、3.08 (d, J = 5.3 Hz, 2H)、1.78 - 1.66 (m, 6H)、1.51 - 1.39 (m, 6H)

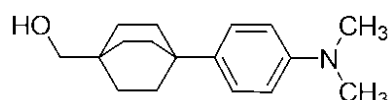
20

30

【0360】

工程E. 中間体79E. (4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メタノールの製造

【化158】



中間体79D (200 mg、0.677ミリモル) の室温でのトルエン (5 mL) 中攪拌溶液に、ジメチルアミン (10 mL、10.16ミリモル)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (28 mg、0.068ミリモル) およびナトリウムtert-ブトキシド (195 mg、2.032ミリモル) を添加した。反応混合物を脱気処理に付し、アルゴンで3回埋め戻し、Pd₂(dba)₃ (31.0 mg、0.034ミリモル) を反応混合物に加え、バイアルを密封した (圧力放出バイアル)。反応混合物を80に加熱し、4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。該残渣を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (4 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex、B = EtOAc;

40

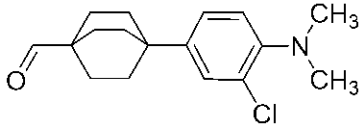
50

30分間の勾配；0% B ~ 20% B；流速 = 30 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (130 mg、0.501ミリモル、収率74%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.11 (dd, J = 2.00、6.80 Hz, 2H)、6.64 (dd, J = 2.00、6.80 Hz, 2H)、4.31 (t, J = 5.60 Hz, 1H)、3.07 (d, J = 5.60 Hz, 2H)、2.77 (s, 6H)、1.66 - 1.72 (m, 6H)、1.40 - 1.43 (m, 6H)

【0361】

工程F. 中間体79F. 4-(3-クロロ-4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボアルデヒドの製造

【化159】

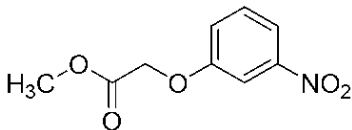


塩化オキサリル (0.053 mL、0.601ミリモル) の -78 での無水DCM (1.5 mL) 中攪拌溶液に、DMSO (0.10 mL、1.50ミリモル) の無水DCM (1.5 mL) 中溶液を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を -78 で15分間攪拌した。中間体79E (0.13 g、0.50ミリモル) のDCM (2.5 mL) 中溶液を反応混合物に10分間にわたって加えた。反応混合物を -78 で3時間攪拌した。TEA (0.42 mL、3.01ミリモル) を該反応物に添加し、攪拌をさらに5分間続けた。反応混合物を室温までの加温に供し、1時間攪拌した。反応混合物をDCM (10 mL) で希釈し、水 (2 x 20 mL)、ブライン溶液 (2 x 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物 (0.11 g、0.28ミリモル、収率57%) を無色のガム状の液体として得た。MS (ESI) 292 (M+H)

【0362】

工程G. 中間体79G. メチル 2-(3-ニトロフェノキシ)アセテートの製造

【化160】

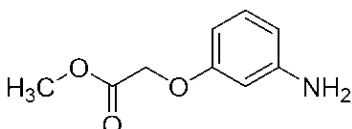


3-ニトロフェノール (2 g、14.38ミリモル) の室温でのアセトン (40 mL) 中攪拌溶液に、K₂CO₃ (3.97 g、28.8ミリモル) を、つづいてメチル 2-プロモアセテート (3.30 g、21.57ミリモル) を加えた。反応混合物を60 に加熱し、7時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、セライトパッドを介して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカートリッジ；A = Hex、B = EtOAc；30分間の勾配；0% B ~ 20% B；流速 = 30 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (3 g、14.21ミリモル、収率99%) を白色の固体として得た。MS (ESI) 229 (M+18、NH₃アダクト)

【0363】

工程H. 中間体79H. メチル 2-(3-アミノフェノキシ)アセテートの製造

【化161】



10

20

30

40

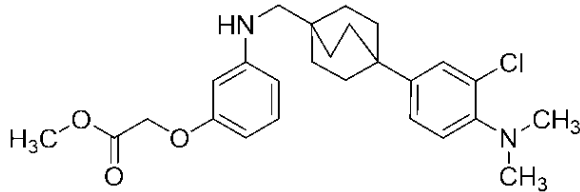
50

中間体 79 G (1 g、4.74 ミリモル) のメタノール (15 mL) 中の撹拌した溶液を脱気処理に付し、アルゴンで埋め戻し、10% Pd/C (150 mg、0.141 ミリモル) を添加した。得られた溶液を水素雰囲気 (バルーン圧、1 atm) 下で一夜撹拌した。反応混合物をセライトパッドを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、表記化合物 (0.8 g、4.42 ミリモル、収率 93%) を無色のガム状の液体として得た。MS (ESI) 189 (M+H)

【0364】

工程 I . 中間体 79 I . メチル 2 - (3 - (((4 - (3 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) フェノキシ) アセテートの製造

【化 162】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 79 D および中間体 79 H を代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って、黄色の液体として製造された (120 mg、0.20 ミリモル、収率 59%)。MS (ESI) 457 (M+H)

【0365】

工程 J . 実施例 79 . メチル 2 - (3 - (N - ((4 - (3 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサノカルボキサミド) フェニル) アセテートの製造

中間体 79 I (0.12 g、0.263 ミリモル) の 0 での DCM (5 mL) 中撹拌溶液に、TEA (0.146 mL、1.050 ミリモル) を、つづいてシクロヘキサノカルボニルクロリド (0.05 mL、0.39 ミリモル) を添加した。室温で 2 時間撹拌した後、反応混合物を DCM (20 mL) で希釈した。有機溶液を水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 150 mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：アセトニトリル；勾配：25 分間にわたって 10 - 45% B とし、ついで 100% B で 5 分間保持する；流速：15 mL / 分、で分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (23 mg、0.04 ミリモル、収率 15%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.19 - 7.11 (m, 1H)、7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.00 - 6.83 (m, 3H)、4.86 (s, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.54 (s, 2H)、2.71 - 2.61 (m, 6H)、1.73 - 1.54 (m, 10H)、1.49 (br. s., 1H)、1.43 - 1.18 (m, 8H)、1.09 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、0.90 (d, J = 13.1 Hz, 2H)；FXR EC₅₀ (nM) = 1,044；MS (ESI) 567 (M+H)

【0366】

実施例 80

メチル 2 - (3 - (N - ((4 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサノカルボキサミド) フェノキシ) アセテート

10

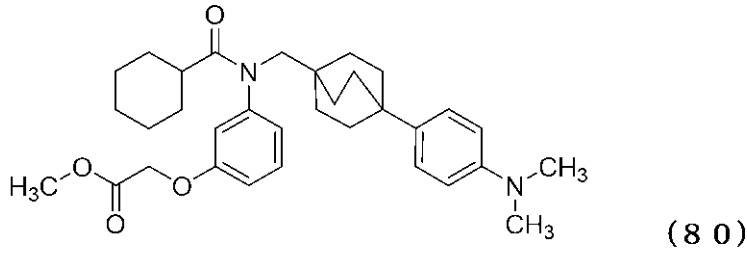
20

30

40

50

【化 1 6 3】



10

実施例 79 (3 0 m g 、 0 . 0 5 3 ミリモル) のメタノール (1 0 m L) 中の攪拌した溶液を脱気処理に付し、窒素で埋め戻し、10% Pd / C (1 0 m g 、 0 . 0 9 4 ミリモル) を添加した。得られた溶液を水素雰囲気 (バルーン圧、1 a t m) 下で一夜攪拌した。反応混合物をセライトパッドを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件 (カラム : ウォーターズ・エクスブリッジ C 1 8 、 1 9 x 1 5 0 m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : アセトニトリル ; 勾配 : 2 0 分間にわたって 4 0 - 8 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分) を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (6 m g 、 0 . 0 1 1 ミリモル、収率 2 1 %) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆)

20

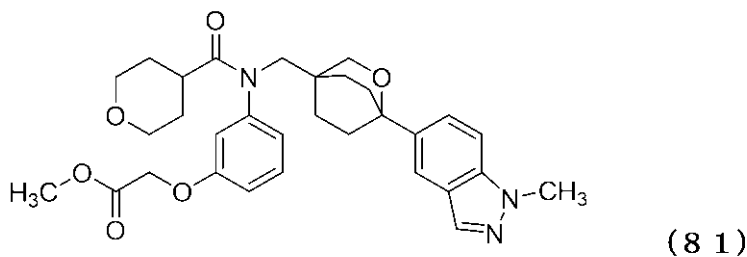
【 0 3 6 7 】

実施例 8 1

メチル 2 - (3 - (N - ((1 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - オキサビシクロ [2.2.2] オクタン - 4 - イル) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド) フェノキシ) アセテート

30

【化 1 6 4】

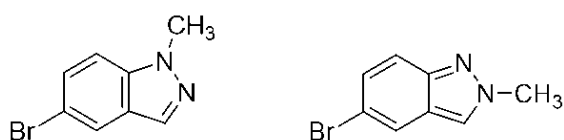


40

【 0 3 6 8 】

工程 A . 中間体 8 1 A 1 & 8 1 A 2 . (5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール & 5 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - インダゾールの製造

【化 1 6 5】



50

5 - ブロモ - 1 H - インダゾール (2 g、 1 0 . 1 5 ミリモル) の室温での D M S O (2 0 m L) 中攪拌溶液に、ヨウ化メチル (0 . 8 2 m L、 1 3 . 2 0 ミリモル) を、つづいて炭酸カリウム (7 . 0 g、 5 0 . 8 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、該水溶液を E t O A c (3 x 5 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (4 0 g シリカゲルカートリッジ ; A = H e x、 B = E t O A c ; 3 0 分間の勾配 ; 0 % B ~ 4 0 % B ; 流速 = 3 0 m L / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、中間体 8 1 A 1 (1 . 2 g、 5 . 4 0 ミリモル、収率 5 3 %) を白色の固体として、および中間体 8 1 A 2 (0 . 6 g、 2 . 7 0 ミリモル、収率 2 7 %) をオフホワイトの固体として得た。

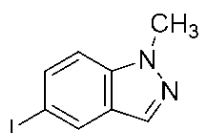
10

必要とされる化合物を N O E 実験で確認した。MS (E S I) 2 1 3 (M + H)

【 0 3 6 9 】

工程 B . 中間体 8 1 B . 5 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - インダゾールの製造

【 化 1 6 6 】



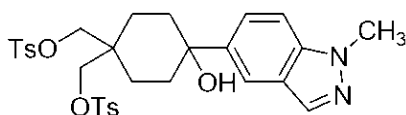
中間体 8 1 A 1 (1 g、 4 . 7 4 ミリモル) の室温での 1, 4 - ジオキサン (5 m L) 中溶液に、ヨウ化ナトリウム (1 . 4 2 g、 9 . 4 8 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0 . 0 5 g、 0 . 2 3 7 ミリモル) および (1 r, 2 r) - N, N' - ジメチル - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン (0 . 0 7 g、 0 . 4 7 4 ミリモル) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 1 1 0 に加熱し、一夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (3 0 m L) で希釈した。該水溶液を D C M (3 x 2 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (2 4 g シリカゲルカートリッジ ; A = H e x、 B = E t O A c ; 3 0 分間の勾配 ; 0 % B ~ 3 0 % B ; 流速 = 3 0 m L / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (1 g、 3 . 6 0 ミリモル、収率 7 6 %) をオフホワイトの結晶性固体として得た。MS (E S I) 2 5 9 (M + H)

20

【 0 3 7 0 】

工程 C . 中間体 8 1 C . (4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) シクロヘキサン - 1, 1 - ジイル) ビス (メチレン) ビス (4 - メチルベンゼンスルホネート) の製造

【 化 1 6 7 】



中間体 8 1 B (0 . 3 g、 1 . 1 6 3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 m L) 中の攪拌した溶液を - 7 8 に冷却し、n - B u L i (0 . 9 3 m L、 2 . 3 3 ミリモル) / ヘキサンを該反応混合物に滴下して加えた。反応混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した。(4 - オキソシクロヘキサン - 1, 1 - ジイル) ビス (メチレン) ビス (4 - メチルベンゼンスルホネート) (ACS Med. Chem. Lett., 5 (5), 6 0 9 - 6 1 4 ; 2 0 1 4 を参照のこと) (0 . 7 0 g、 1 . 5 1 1 ミリモル) の 2 m L の乾燥 T H F 中溶液を反応物に添加した。反応混合物を 1 時間にわたって室温までの加温に供した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (1 0 m L) でクエンチさせ、該水溶液を E t O A c (2 x 2 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (2 4 g シリカゲルカートリッジ ; A = H e x、 B = E t O A c ; 3 0 分間の勾配 ; 0 % B ~ 1 0 0 % B ; 流速 = 3 0 m L / 分) に付して精製した。

40

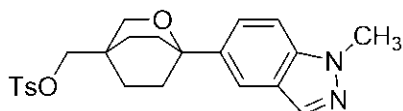
50

純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物（0.25 g、0.4 ミリモル、収率 34%）をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI) 599 (M+H)

【0371】

工程 D. 中間体 81D. (1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネートの製造

【化168】



10

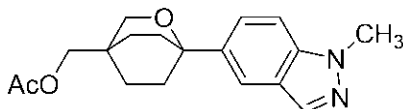
中間体 81C (0.25 g、0.418 ミリモル) の 0 での無水 1,2-ジメトキシエタン (10 mL) 中攪拌溶液に、水素化ナトリウム (0.050 g、1.253 ミリモル) を窒素雰囲気下にて添加した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次に還流温度で 12 時間加熱した。該反応混合物を 0 に冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液 (5 mL) でクエンチさせ、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex, B = EtOAc; 30 分間の勾配; 0% B ~ 50% B; 流速 = 30 mL/分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (0.18 g、0.401 ミリモル、収率 96%) を白色の固体として得た。MS (ESI) 427 (M+H)

20

【0372】

工程 E. 中間体 81E. (1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メチル アセテートの製造

【化169】



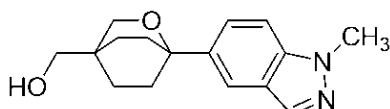
30

中間体 81D (2.5 g、5.86 ミリモル) の圧力管中の DMF (30 mL) 中溶液に、酢酸ナトリウム (2.88 g、35.2 ミリモル) を加えた。反応混合物を 120 に加熱し、一夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈した。該水溶液を EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex, B = EtOAc; 30 分間の勾配; 0% B ~ 50% B; 流速 = 30 mL/分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (0.6 g、1.813 ミリモル、収率 31%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI) 315 (M+H)

【0373】

工程 F. 中間体 81F. (1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メタノールの製造

【化170】



40

中間体 81E (0.6 g、1.909 ミリモル) の 0 でのメタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、炭酸カリウム (1.32 g、9.54 ミリモル) の水 (15 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、該残

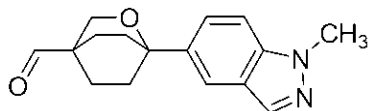
50

渣を水(15 mL)で希釈した。該水溶液をEtOAc(2 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物(0.45 g、1.57ミリモル、収率82%)を白色の固体として得た。MS(ESI) 273(M+H)

【0374】

工程G. 中間体81G. 1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボアルデヒドの製造

【化171】



10

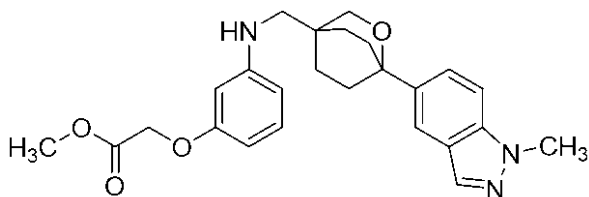
中間体81F(0.4 g、1.47ミリモル)の0でのジクロロメタン(2 mL)中攪拌溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(0.748 g、1.76ミリモル)を加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、2時間攪拌した。反応混合物をDCM(30 mL)で希釈し、有機溶液を水(10 mL)および10%炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(24 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex、B = EtOAc; 30分間の勾配; 0% B ~ 30% Bとする; 流速 = 30 mL/分)に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物(0.4 g、1.40ミリモル、収率96%)を半固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 9.53(s, 1H)、7.98(s, 1H)、7.87(d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.74 - 7.71(m, 1H)、7.57 - 7.53(m, 1H)、4.03(s, 2H)、4.01(s, 3H)、2.23 - 2.12(m, 2H)、2.01 - 1.85(m, 6H)

20

【0375】

工程H. 中間体81H. メチル 2-(3-(1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メチル)アミノ)フェノキシ)アセテートの製造

【化172】



30

表記化合物は、必要に応じて、中間体81Gおよび中間体79Hを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って、淡黄色の固体として製造された(0.19 g、0.41ミリモル、収率56%)。MS(ESI) 436(M+H)

【0376】

工程I. 実施例81. メチル 2-(3-(N-(1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシアミド)フェノキシ)アセテートの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体81Hおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例79(工程J)の合成について記載される方法に従って製造された(8 mg、0.013ミリモル、収率22%)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 7.94(s, 1H)、7.65(s, 1H)、7.50(d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.44 - 7.30(m, 2H)、7.10 - 6.98(m, 2H)、6.95(d, J = 7.1 Hz, 1H)、4.88(s, 2H)、3.99(s, 3H)、3.76(d, J = 8.1 Hz, 2H)、3.70 - 3.64(m, 6H)、3.59(s, 2H)、3.02(t, J = 11.

40

50

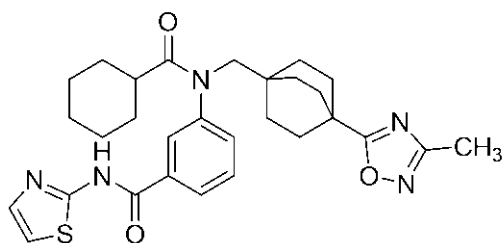
7 Hz, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.49 (m, 6H), 1.44 (d, J = 13.2 Hz, 2H); F X R E C 5 0 (N M) 4 3 5 5 ; M S (E S I) 5 4 8 (M + H)

【0377】

実施例 8 2

3 - (N - ((4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

【化173】



(82)

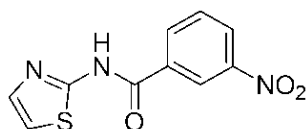
10

【0378】

工程 A . 中間体 8 2 A . 3 - ニトロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミドの製造

20

【化174】



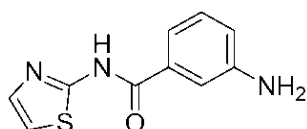
チアゾール - 2 - アミン (0.27 g, 2.69 ミリモル) の 0 でのジクロロメタン (10 mL) 中撹拌溶液に、TEA (1.12 mL, 8.08 ミリモル) を、つづいて 3 - ニトロベンゾイルクロリド (0.5 g, 2.69 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、該残渣を EtOAc (30 mL) で希釈した。有機溶液を水 (20 mL)、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物 (0.35 g, 1.334 ミリモル、収率 49%) をオフホワイトの固体として得た。MS (E S I) 250 (M + H)

30

【0379】

工程 B . 中間体 8 2 B . 3 - アミノ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミドの製造

【化175】



40

中間体 8 2 A (0.35 g, 1.40 ミリモル) の室温でのエタノール (10 mL) 中撹拌溶液に、塩化ズブ (I I) (1.06 g, 5.62 ミリモル) を加えた。反応混合物を 90 に加熱し、12 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。該粗材料を EtOAc (20 mL) に溶かし、得られた溶液を 10% NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) およびブライン溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカゲルカートリッジ ; A = Hex, B = EtOAc ; 30 分間の勾配 ; 0% B ~ 60% B ; 流速 = 30 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で

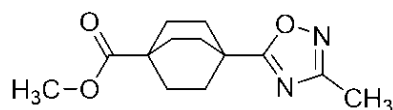
50

濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (0.15 g、0.616 ミリモル、収率 43%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI) 220 (M+H)

【0380】

工程 C . 中間体 82C . メチル 4 - (3 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【化176】



10

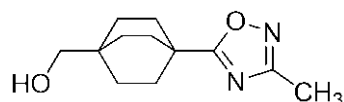
4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸 (2 g、9.42 ミリモル) の室温での DMF (20 mL) 中攪拌溶液に、(E) - N' - ヒドロキシアセトイミダミド (1.4 g、18.85 ミリモル)、BOP (4.17 g、9.42 ミリモル) および TEA (4 mL、28.3 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、110 で一夜加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex、B = EtOAc; 30 分間の勾配; 0% B ~ 40% B; 流速 = 30 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (0.6 g、2.27 ミリモル、収率 24%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 3.60 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)、1.95 - 1.86 (m, 6H)、1.86 - 1.78 (m, 6H)

20

【0381】

工程 D . 中間体 82D . メチル 4 - (3 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【化177】



30

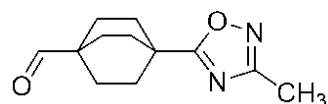
中間体 82C (0.6 g、2.397 ミリモル) の -78 でのテトラヒドロフラン (20 mL) 中攪拌溶液に、DIBAL - H (6 mL、5.99 ミリモル) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、1 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、1.5 N HCl 水溶液 (30 mL) でクエンチさせ、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex、B = EtOAc; 30 分間の勾配; 0% B ~ 30% B とする; 流速 = 30 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (0.58 g、2.35 ミリモル、収率 98%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 4.41 (br. s., 1H)、3.08 (s, 2H)、2.29 (s, 3H)、1.90 - 1.80 (m, 6H)、1.50 - 1.40 (m, 6H)

40

【0382】

工程 E . 中間体 82E . 4 - (3 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造

【化178】



50

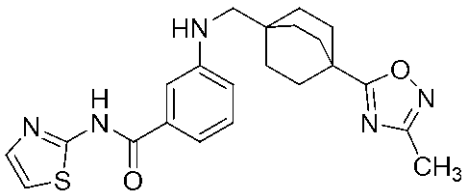
中間体 8 2 D (0.58 g、2.61 ミリモル) の 0 でのジクロロメタン (10 mL) 中攪拌溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (2.2 g、5.22 ミリモル) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温までの加温に供し、DCM (20 mL) で希釈し、セライトを通して濾過した。その濾液を 10 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 20 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカートリッジ ; A = Hex、B = EtOAc ; 30 分間の勾配 ; 0 % B ~ 30 % B とする ; 流速 = 30 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (0.46 g、1.98 ミリモル、収率 76 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.46 (s、1 H)、2.30 (s、3 H)、1.96 - 1.84 (m、6 H)、1.73 - 1.66 (m、6 H)

10

【 0 3 8 3 】

工程 C . 中間体 8 2 C . 3 - ((4 - (3 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミドの製造

【 化 1 7 9 】



20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 8 2 B および中間体 8 2 E を代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って、淡黄色の固体として製造された (40 mg、0.09 ミリモル、収率 39 %)。MS (ESI) 424 (M + H)

【 0 3 8 4 】

工程 D . 実施例 8 2.3 - (N - ((4 - (3 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミドの製造

30

表記化合物は、中間体 8 2 C およびシクロヘキサンカルボニルクロリドを代わりに用いることにより実施例 (工程 J) の合成について記載される方法に従って製造された (32 mg、0.06 ミリモル、収率 72 %)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.68 (s、1 H)、8.15 (s、1 H)、8.06 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、7.73 - 7.66 (m、1 H)、7.66 - 7.51 (m、2 H)、7.31 (d、J = 3.7 Hz、1 H)、3.67 (br. s.、2 H)、2.27 (s、3 H)、2.21 (br. s.、1 H)、1.88 - 1.73 (m、6 H)、1.61 (br. s.、4 H)、1.49 (br. s.、1 H)、1.46 - 1.27 (m、8 H)、1.10 (d、J = 13.2 Hz、1 H)、0.90 (br. s.、2 H) ; FXR EC₅₀ (nM) = 3011 ; MS (ESI) 534 (M + H)

40

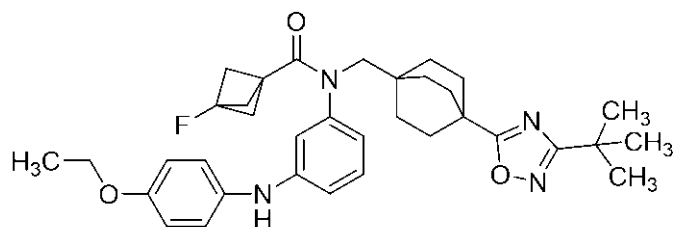
【 0 3 8 5 】

実施例 8 3

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((4 - エトキシフェニル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

50

【化180】

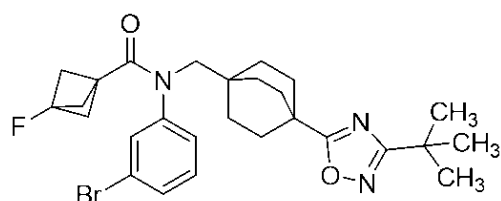


(83)

10

【0386】

工程A. 中間体83A: N-(3-プロモフェニル)-N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造
【化181】



20

表記化合物は、必要に応じて、中間体33Eおよび(Z)-N'-ヒドロキシピバルイミダミドを代わりに用いることにより、中間体1Dの合成を記載する方法に従って、褐色のガム状の固体(200mg、0.377ミリモル、収率68%)として合成された。MS(ESI) 530(M+H)

【0387】

工程B. 実施例83: N-((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(4-エトキシフェニル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

30

中間体83A(30mg、0.057ミリモル)の室温での1,4-ジオキサン(2mL)中攪拌溶液に、4-エトキシアニリン(8mg、0.057ミリモル)、炭酸セシウム(46mg、0.141ミリモル)およびキサントホス(4mg、5.66マイクロモル)を添加した。反応混合物を脱気処理に付し、アルゴンで3回埋め戻し、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(2mg、2.83マイクロモル)を加えた。反応バイアルを密封した。反応混合物を110に加熱し、一夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。該粗材料を次の条件: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジC18、150mm x 19mm、5μm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: 40%Bで0分間保持し、20分間にわたって40-84%Bとし、次に100%Bで5分間保持する; 流速: 15mL/分; カラム温度: 25、で分取性LC/MSを介して精製した。フラクションの収集はMSシグナルによってトリガーされた。生成物を含むフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物(12mg、0.019ミリモル、収率34%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.01(s, 1H)、7.22(t, J=7.9Hz, 1H)、7.05(d, J=8.8Hz, 2H)、6.96-6.80(m, 3H)、6.79-6.70(m, 1H)、6.67(d, J=7.6Hz, 1H)、3.99(q, J=6.9Hz, 2H)、3.49(d, J=4.9Hz, 2H)、1.90(s, 6H)、1.87-1.67(m, 6H)、1.55-1.37(m, 6H)、1.35-1.17(m, 12H); FXR EC₅₀(nM)=1131; MS(ESI) 587(M+H)

40

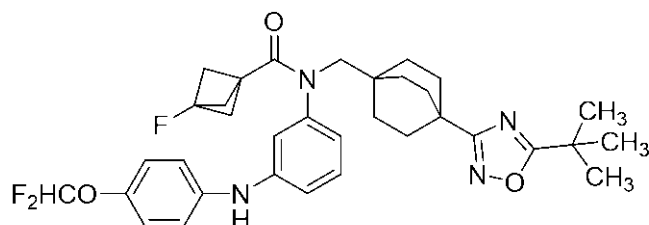
50

【0388】

実施例 84

N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化182】



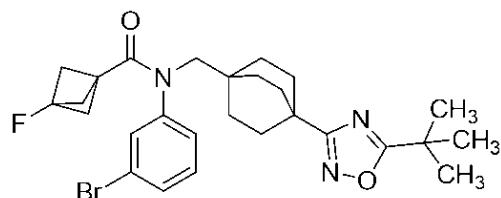
(84)

10

【0389】

工程 A . 中間体 84A : N - (3 - プロモフェニル) - N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

【化183】



20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 33H および対応する酸を代わりに用いることにより、中間体 1D の合成を記載する方法に従って、淡黄色の固体 (190 mg、0.358 ミリモル、収率 83%) として合成された。MS (ESI) 530 (M + H)

30

【0390】

工程 B . 中間体 84B : N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 84A および 4 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを代わりに用いることにより、実施例 83 (工程 B) の合成を記載する方法に従って合成された (0.4 mg、0.61 マイクロモル、収率 2%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.37 (s, 1H)、7.34 - 6.86 (m, 8H)、6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、3.63 - 3.40 (m, 2H)、1.91 (br. s., 6H)、1.82 - 1.70 (m, 6H)、1.55 - 1.39 (m, 6H)、1.34 (s, 9H) ; FXR EC₅₀ (nM) = 84 ; MS (ESI) 609 (M + H)

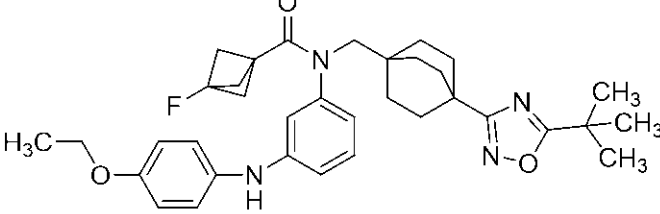
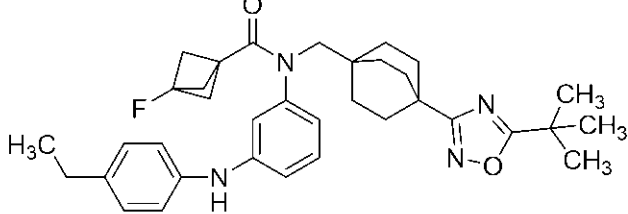
40

【0391】

以下の化合物は、必要に応じて、中間体 84A および対応するアリール / ヘテロアリールアミンを代わりに用いることにより実施例 83 の合成について記載される方法に従って合成された。

50

【表 3 6】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
85	 <p data-bbox="303 672 1037 929">N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-((4-エトキシフェニル)アミノ)フェニル)-3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	587	608
86	 <p data-bbox="303 1198 1037 1456">N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-((4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)-3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	571	519

10

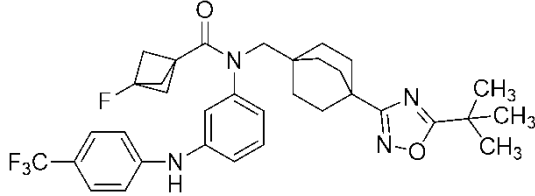
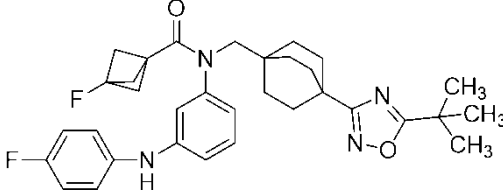
20

30

40

50

【表 3 7】

87	 <p>N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)フェニル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	611	2000	10
88	 <p>N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	561	179	20
85	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.96-6.82 (m, 3H), 6.76 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.71-6.61 (m, 1H), 3.99 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.03-1.81 (m, 6H), 1.81-1.62 (m, 6H), 1.54-1.38 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 12H),			30
86	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 3H), 6.89 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.90 (br. s., 6H), 1.82-1.59 (m, 6H), 1.58-1.38 (m, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)			40

【表 3 8】

87	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 1H), 7.24- 7.11 (m, 3H), 7.09 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 18.8$ Hz, 2H), 1.92 (br.s., 6H), 1.83-1.54 (m, 6H), 1.54-1.39 (m, 6H), 1.39-1.25 (m, 9H)
88	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.27 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 4H), 7.01(dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 1.91 (br. s., 6H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.56-1.38 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 9H)

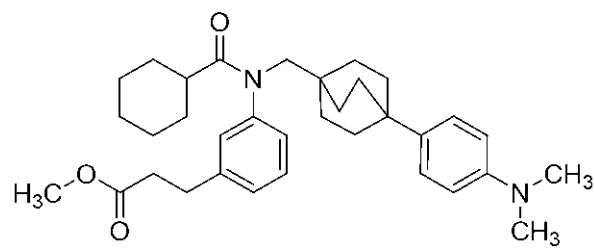
10

【 0 3 9 2 】

実施例 8 9

メチル 3 - (3 - (N - ((4 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキシアミド) フェニル) プロパノエート

【化 1 8 4】



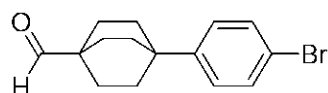
20

30

【 0 3 9 3 】

工程 A . 中間体 8 9 A . 4 - (4 - プロモフェニル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造

【化 1 8 5】



40

塩化オキサリル (0 . 1 2 m L 、 1 . 2 1 9 ミリモル) の - 7 8 での無水 D C M (3 m L) 中攪拌溶液に、 D M S O (0 . 2 1 m L 、 3 . 0 5 ミリモル) の無水 D C M (2 . 5 m L) 中溶液を窒素雰囲気下にて滴下して加えた。反応混合物を - 7 8 で 1 5 分間攪拌した。中間体 7 9 D (0 . 3 g 、 1 . 0 1 6 ミリモル) の D C M (5 m L) 中溶液を上記の反応混合物に 1 0 分間にわたって加えた。反応混合物を - 7 8 で 3 時間さらに攪拌した。 E t ₃ N (0 . 8 5 m L 、 6 . 1 0 ミリモル) を反応物に添加し、攪拌を - 7 8 でさらに 5 分間続けた。反応混合物を 0 までの加温に供し、 1 時間攪拌した。反応混合物を D C M (1 0 m L) で希釈し、砕氷上に注いだ。有機層を分離し、水層を D C M (2 x 1 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して表記化

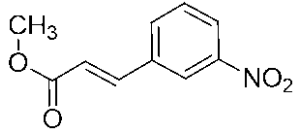
50

合物 (220 mg、0.75 ミリモル、収率 74%) を得た。¹H NMR (300 MHz、クロロホルム - d) 9.53 (s, 1H)、7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、1.95 - 1.73 (m, 12H)

【 0394】

工程 B . 中間体 89B . メチル (E) - 3 - (3 - ニトロフェニル) アクリレートの製造

【 化 186】



10

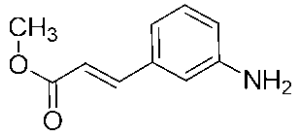
メチル 2 - (ジメトキシホスホリル) アセテート (1.3 mL、7.94 ミリモル) の室温での水 (6 mL) 中攪拌溶液に、K₂CO₃ (1.82 g、13.23 ミリモル) を、つづいて 3 - ニトロベンズアルデヒド (1 g、6.62 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物 (1 g、4.83 ミリモル、収率 73%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 8.56 (t, J = 1.7 Hz, 1H)、8.27 - 8.18 (m, 2H)、7.81 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、7.71 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、6.87 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、3.75 (s, 3H)

20

【 0395】

工程 C . 中間体 89C . メチル (E) - 3 - (3 - アミノフェニル) アクリレートの製造

【 化 187】



30

中間体 89B (1.300 g、6.27 ミリモル) の室温での水 (15 mL) 中攪拌溶液に、塩化スズ (II) 二水和物 (8.50 g、37.6 ミリモル) を添加した。反応混合物を 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を室温までの加熱に供した。反応物の体積を減圧下で半分にまで減少させ、残りの溶液を砕氷上に注いだ。水溶液を Na₂CO₃ 飽和水溶液を用いて中和 (pH 約 7) させ、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物 (1 g、3.84 ミリモル、収率 61%) を明黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H)、7.12 - 7.01 (m, 1H)、6.87 - 6.77 (m, 2H)、6.67 - 6.59 (m, 1H)、6.41 (d, J = 16.1 Hz, 1H)、5.18 (s, 2H)、3.71 (s, 3H); MS (ESI) 178 (M + H)

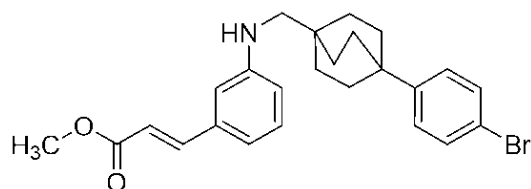
40

【 0396】

工程 D . 中間体 89D . メチル (E) - 3 - (3 - ((4 - (4 - ブロモフェニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) フェニル) アクリレートの製造

50

【化188】



表記化合物は、必要に応じて、中間体89Cおよび中間体89Aを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って製造された(100mg、0.178ミリモル、収率35%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.53(d, J=16.1Hz, 1H)、7.46(d, J=8.00Hz, 2H)、7.30(d, J=8.00Hz, 2H)、7.09(t, J=7.8Hz, 1H)、6.89(s, 1H)、6.85-6.79(m, 1H)、6.72(d, J=8.3Hz, 1H)、6.50(d, J=15.9Hz, 1H)、5.60-5.54(m, 1H)、3.72(s, 3H)、3.18(d, J=5.4Hz, 2H)、1.80-1.72(m, 6H)、1.63-1.53(m, 6H); MS(ESI) 455(M+H)

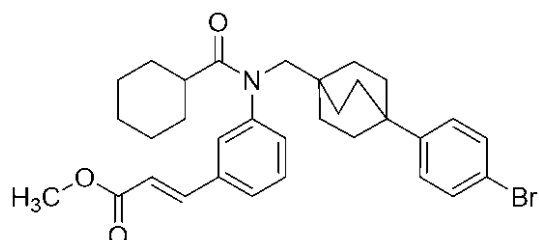
10

【0397】

工程E. 中間体89E. メチル(E)-3-(3-(N-(4-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド)フェニル)アクリレートの製造

20

【化189】



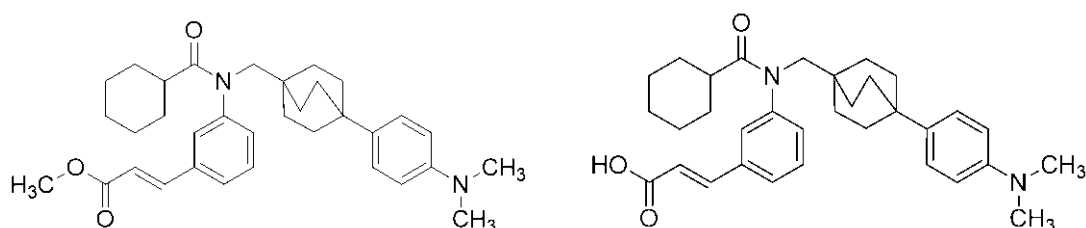
表記化合物は、必要に応じて、中間体89Dおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例79(工程J)の合成について記載される方法に従って製造された(120mg、0.172ミリモル、収率78%); MS(ESI) 564(M+H)

30

【0398】

工程F. 中間体89F1および89F2. メチル(E)-3-(3-(N-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド)フェニル)アクリレート&(E)-3-(3-(N-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド)フェニル)アクリル酸の製造

【化190】



40

中間体89E(100mg、0.177ミリモル)の室温でのトルエン(5mL)中攪拌溶液に、ジメチルアミン(0.09mL、1.771ミリモル)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(8mg、0.018ミリモル)およびナトリウムtert-ブトキシド(50mg、0.53ミリモル)を添加した。反応混合物を脱

50

気処理に付し、アルゴンで3回埋め戻し、Pd₂(dba)₃(8mg、8.86マイクロモル)を反応混合物に添加し、バイアルを密封した(圧力放出バイアル)。反応混合物を80に加熱し、12時間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(2x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件(カラム:ウォーターズ・エクスブリッジC18、19x150mm、5μm粒子;移動相A:10mM酢酸アンモニウム;移動相B:アセトニトリル;勾配:20分間にわたって40-80%Bとし、ついで100%Bで5分間保持する;流速:15mL/分)を用いて分取性HPLCを介して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物(中間体89F1)(9mg、0.016ミリモル、収率9%);¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.79(s, 1H)、7.75-7.66(m, 2H)、7.53-7.37(m, 2H)、7.10-7.00(m, J=8.8Hz, 2H)、6.76(d, J=16.1Hz, 1H)、6.65-6.58(m, J=8.8Hz, 2H)、3.74(s, 3H)、3.58(br.s., 2H)、2.81(s, 6H)、1.66-1.53(m, 12H)、1.42-1.28(m, 8H)、0.86(d, J=6.1Hz, 3H);FXR EC₅₀(nM)78;MS(ESI) 529(M+H)を;中間体89F2(3mg、4.98マイクロモル、収率3%);¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 12.44(br.s., 1H)、7.74(s, 1H)、7.68-7.62(m, 2H)、7.60(s, 1H)、7.47(t, J=7.8Hz, 1H)、7.40(d, J=7.8Hz, 1H)、7.06(d, J=9.0Hz, 2H)、6.61(d, J=9.0Hz, 2H)、3.58(br.s., 2H)、2.81(s, 6H)、2.20(br.s., 1H)、1.65-1.54(m, 8H)、1.49(d, J=12.2Hz, 2H)、1.41-1.33(m, 7H)、1.32(br.s., 1H)、1.24(s, 1H)、1.08(d, J=7.1Hz, 1H)、0.94-0.79(m, 2H);FXR EC₅₀(nM)1517、MS(ESI) 515(M+H)を得た。

10

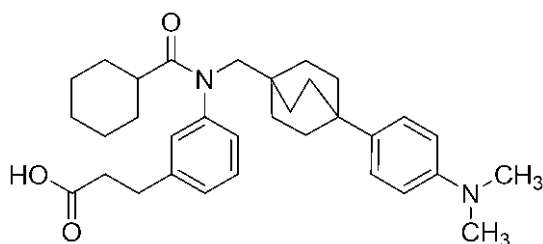
20

【0399】

工程G. 中間体89G. 3-(3-(N-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド)フェニル)プロピオン酸の製造

【化191】

30



中間体89F2(50mg、0.097ミリモル)の室温でのMeOH(3mL)中溶液を脱気処理に付し、窒素で3回埋め戻した。上記の反応物に、10%Pd-C(20mg、0.019ミリモル)を加え、反応混合物を水素(1atm、バルーン)下で一夜撹拌した。反応混合物をセライトを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物(35mg)を得た。MS(ESI) 517(M+H)

40

【0400】

工程H. 実施例89.メチル 3-(3-(N-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド)フェニル)プロピオネートの製造

中間体89G(35mg、0.068ミリモル)の室温でのDCM(2mL)中撹拌溶液に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(0.07mL、0.135ミリモル、ヘキサン中2M溶液)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応物を酢

50

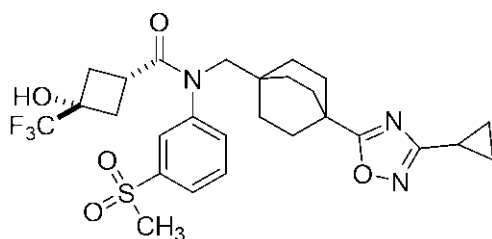
酸 (0.5 mL) を添加することでクエンチさせた。反応混合物を減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件：(カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C 18、19 x 150 mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：アセトニトリル；勾配：20 分間にわたって 10 - 45 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：1.5 mL / 分) を用いて、分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (3 mg、4.33 マイクロモル、収率 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.38 - 7.29 (m, 1 H)、7.25 - 7.13 (m, 3 H)、7.11 - 7.03 (m, 2 H)、6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2 H)、3.55 (s, 3 H)、3.53 (s, 2 H)、2.93 - 2.86 (m, 2 H)、2.82 (s, 6 H)、2.71 - 2.62 (m, 3 H)、2.19 (t, J = 11.5 Hz, 1 H)、1.71 - 1.53 (m, 10 H)、1.48 (br. s., 1 H)、1.42 - 1.20 (m, 8 H)、1.08 (d, J = 13.2 Hz, 1 H)、0.95 - 0.78 (m, 2 H)；FXR EC₅₀ (nM) 1118；MS (ESI) 531 (M + H)

【 0401 】

実施例 90

(1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド

【 化 192 】



(90)

表記化合物は、必要に応じて、中間体 68 A および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (2 mg、3.45 マイクロモル、収率 6 %)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.97 - 7.92 (m, 1 H)、7.89 - 7.85 (m, 1 H)、7.82 - 7.77 (m, 1 H)、7.75 - 7.68 (m, 1 H)、6.57 - 6.52 (m, 1 H)、3.67 - 3.63 (m, 2 H)、3.26 (s, 1 H)、2.09 - 1.99 (m, 2 H)、1.80 - 1.69 (m, 2 H)、1.42 - 1.34 (m, 6 H)、1.24 (s, 9 H)、1.05 - 0.97 (m, 2 H)、0.89 - 0.79 (m, 2 H)。FXR EC₅₀ (nM) = 4000；MS (ESI) 568 (M + H)

【 0402 】

実施例 91

(1 S, 3 S) - N - (3 - ((4 - (1 - シアノシクロプロピル) フェニル) アミノ) フェニル) - N - ((4 - (5 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド

10

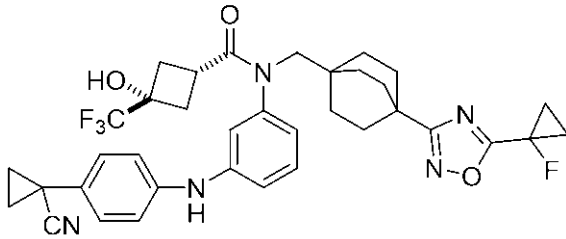
20

30

40

50

【化 1 9 3】



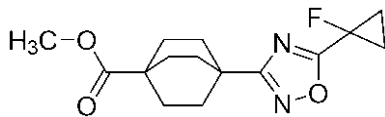
(91)

10

【0403】

工程 A . 中間体 9 1 A . メチル 4 - (5 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレート

【化 1 9 4】



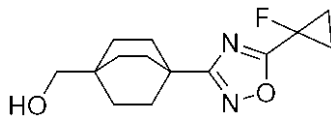
表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 C および対応する酸を代わりに用いることにより中間体 1 D の合成について記載される方法に従って製造された (2.4 g、8.07 ミリモル、収率 91%) ; MS (ESI) 295 (M+H)

20

【0404】

工程 B . 中間体 9 1 B . (4 - (5 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メタノールの製造

【化 1 9 5】



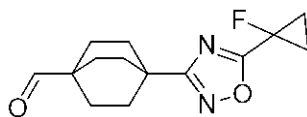
表記化合物は、必要に応じて、中間体 9 1 A および対応する酸を代わりに用いることにより中間体 1 E の合成について記載される方法に従って製造された (1.6 g、6.01 ミリモル、収率 80%) 。 MS (ESI) 267 (M+H)

30

【0405】

工程 C . 中間体 9 1 C . 4 - (5 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造

【化 1 9 6】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 9 1 B を代わりに用いることにより中間体 1 F の合成について記載される方法に従って製造された (1.6 g、6.05 ミリモル、収率 77%) MS (ESI) 265 (M+H)

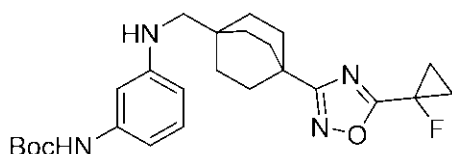
40

【0406】

工程 D . 中間体 9 1 D . tert - ブチル (3 - ((4 - (5 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) フェニル) カルバメートの製造

50

【化197】

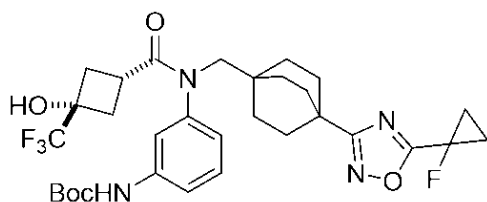


表記化合物は、必要に応じて、中間体91Cおよびtert-ブチル(3-アミノフェニル)カルバメートを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って製造された(350mg、0.767ミリモル、収率68%)。MS(ESI) 457(M+H)

【0407】

工程E. 中間体91E. tert-ブチル(3-((1S,3S)-N-((4-(5-(1-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド)フェニル)カルバメートの製造

【化198】

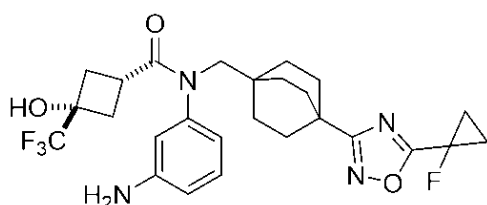


表記化合物は、必要に応じて、中間体91Dおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1(工程H)の合成について記載される方法に従って製造された(240mg、0.366ミリモル、収率84%)。MS(ESI) 623(M+H)

【0408】

工程F. 中間体91F. (1S,3S)-N-(3-アミノフェニル)-N-((4-(5-(1-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミドの製造

【化199】



中間体91E(125mg、0.201ミリモル)の1,4-ジオキサン(2mL)中攪拌溶液に、1,4-ジオキサン中4M HCl(2.00mL、8.00ミリモル)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、該残渣を酢酸エチル(15mL)で希釈した。得られた溶液を10%炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)で、つづいてブライン溶液(10mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物(95mg、0.178ミリモル、収率89%)を褐色の固体として得た。MS(ESI) 523(M+H)

【0409】

工程G. 実施例91.(1S,3S)-N-(3-((4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル)アミノ)フェニル)-N-((4-(5-(1-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミドの製造

10

20

30

40

50

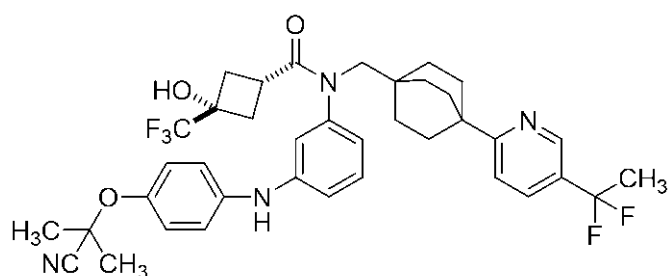
表記化合物は、必要に応じて、中間体 9 1 F および対応するアリールハライドを代わりに用いることにより実施例 1 0 2 の合成について記載される方法に従って製造された (6 . 2 m g 、 8 . 8 7 マイクロモル、収率 1 6 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{MHz}、\text{DMSO}-d_6) 8 . 4 0 (s , 1 \text{H})、7 . 3 3 - 7 . 1 8 (m , 3 \text{H})、7 . 0 9 - 6 . 9 0 (m , 4 \text{H})、6 . 8 2 (b r d , J = 8 . 1 \text{Hz} , 1 \text{H})、6 . 5 3 (s , 1 \text{H})、3 . 6 8 - 3 . 4 6 (m , 2 \text{H})、2 . 8 7 - 2 . 7 3 (m , 1 \text{H})、2 . 4 1 - 2 . 2 7 (m , 2 \text{H})、2 . 2 2 - 2 . 0 5 (m , 2 \text{H})、1 . 8 6 - 1 . 5 9 (m , 1 0 \text{H})、1 . 5 3 - 1 . 3 1 (m , 1 0 \text{H}) ; \text{FXR EC}_{50} (\text{nM}) = 2 1 9 1 : \text{MS} (\text{ESI}) 6 6 4 (\text{M} + \text{H})

【 0 4 1 0 】

実施例 9 2

(1 \text{S} , 3 \text{S}) - \text{N} - (3 - ((4 - ((2 - \text{シアノプロパン} - 2 - \text{イル}) \text{オキシ}) \text{フェニル}) \text{アミノ}) \text{フェニル}) - \text{N} - ((4 - (5 - (1 , 1 - \text{ジフルオロエチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) \text{ビシクロ} [2 . 2 . 2] \text{オクタン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 3 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{シクロブタン} - 1 - \text{カルボキシアミド}

【 化 2 0 0 】

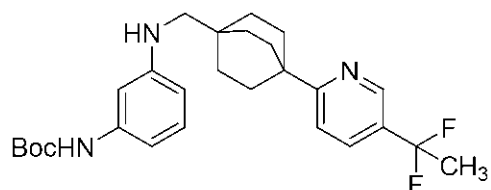


(9 2)

【 0 4 1 1 】

工程 A . 中間体 9 2 A . tert - ブチル (3 - ((4 - (5 - (1 , 1 - \text{ジフルオロエチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) \text{ビシクロ} [2 . 2 . 2] \text{オクタン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{アミノ}) \text{フェニル}) \text{カルバメートの製造}

【 化 2 0 1 】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 4 8 D および tert - ブチル (3 - \text{アミノフェニル}) \text{カルバメートを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (4 0 0 \text{mg}、0 . 8 3 1 \text{ミリモル、収率} 7 7 \%) 。 \text{MS} (\text{ESI}) 4 7 1 (\text{M} + \text{H})

【 0 4 1 2 】

工程 B . 中間体 9 2 B . tert - ブチル (3 - ((1 \text{S} , 3 \text{S}) - \text{N} - ((4 - (5 - (1 , 1 - \text{ジフルオロエチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) \text{ビシクロ} [2 . 2 . 2] \text{オクタン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 3 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{シクロブタン} - 1 - \text{カルボキシアミド}) \text{フェニル}) \text{カルバメートの製造}

10

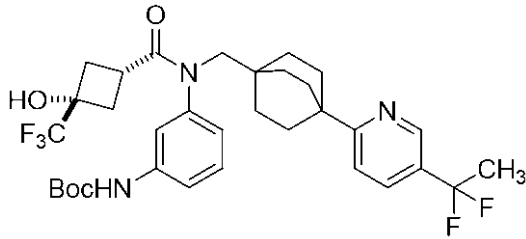
20

30

40

50

【化 2 0 2】



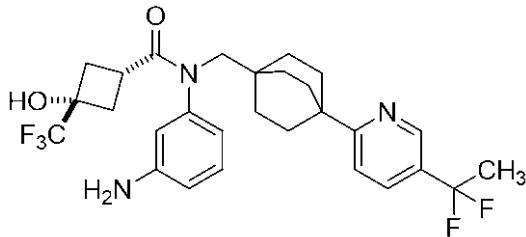
表記化合物は、必要に応じて、中間体 9 2 A および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (2 5 0 m g 、 0 . 3 6 9 ミリモル、収率 8 7 %) 。 M S (E S I) 6 3 7 (M + H)

10

【 0 4 1 3】

工程 C . 中間体 9 2 C . (1 S , 3 S) - N - (3 - アミノフェニル) - N - ((4 - (5 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミドの製造

【化 2 0 3】



20

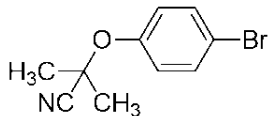
表記化合物は、必要に応じて、中間体 9 2 B を代わりに用いることにより中間体 9 1 F の合成について記載される方法に従って、褐色の固体として製造された (1 0 0 m g 、 0 . 1 8 0 ミリモル、収率 9 6 %) 。 M S (E S I) 5 3 7 (M + H)

【 0 4 1 4】

工程 D . 中間体 9 2 D . 2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 2 - メチルプロパンニトリルの製造

30

【化 2 0 4】



2 - (4 - ブロモフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 (2 . 0 g 、 7 . 7 2 ミリモル) および塩化アンモニウム (2 . 0 6 4 g 、 3 8 . 6 ミリモル) の室温での D C M (2 0 m L) 中攪拌溶液に、B O P (5 . 1 2 g 、 1 1 . 5 8 ミリモル) を添加した。反応混合物を冷却し (0 - 5) 、T E A (3 . 2 3 m L 、 2 3 . 1 6 ミリモル) を滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、1 時間攪拌した。次に該反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、水溶液を D C M (3 x 5 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。該残渣をピリジン (2 0 m L) に溶かし、該溶液を 0 に冷却した。上記の反応混合物に、無水トリフルオロ酢酸 (2 . 4 3 2 g 、 1 1 . 5 8 ミリモル) を添加し、反応混合物を室温までの加温に供し、2 時間攪拌した。反応混合物を水 (3 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 x 2 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、1 . 5 N 水性 H C l (2 x 5 0 m L) で、つづいてブライン飽和溶液 (2 x 2 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (2 4 g シリカゲルカートリッジ ;

40

50

A = Hex、B = EtOAc；30分間の勾配；0% B ~ 80% B；流速 = 30 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (750 mg、3.12 ミリモル、収率 41%) を褐色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.59 - 7.57 (m, 2H)、7.15 - 7.13 (m, 2H)、1.69 (s, 6H)

【0415】

工程 E . 実施例 92 . (1S,3S) - N - (3 - ((4 - ((2 - シアノプロパン - 2 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) フェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミドの製造

10

表記化合物は、必要に応じて、中間体 92C および中間体 92D を代わりに用いることにより実施例 102 の合成について記載される方法に従って製造された (11.8 mg、0.015 ミリモル、収率 28%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.67 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、7.86 (dd, J = 2.4、8.3 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.28 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.08 (s, 4H)、7.02 - 6.97 (m, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、6.54 (s, 1H)、3.59 (s, 2H)、2.81 (t, J = 9.0 Hz, 1H)、2.41 - 2.27 (m, 2H)、2.22 - 2.11 (m, 2H)、1.99 (t, J = 19.1 Hz, 3H)、1.84 - 1.74 (m, 6H)、1.67 (s, 6H)、1.51 - 1.40 (m, 6H)；FXR EC₅₀ (nM) = 2035；MS (ESI) 697 (M+H)

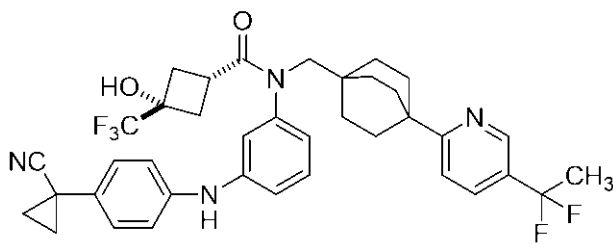
20

【0416】

実施例 93

(1S,3S) - N - (3 - ((4 - (1 - シアノシクロプロピル) フェニル) アミノ) フェニル) - N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド

【化205】



(93)

30

表記化合物は、必要に応じて、中間体 92C および対応するアリールハライドを代わりに用いることにより実施例 102 の合成について記載される方法に従って製造された (8.1 mg、0.011 ミリモル、収率 20%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.68 (s, 1H)、8.41 (s, 1H)、7.86 (dd, J = 2.1、8.4 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.01 (brd, J = 8.1 Hz, 1H)、6.97 (s, 1H)、6.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、6.53 (s, 1H)、3.60 (brs, 2H)、2.87 - 2.75 (m, 1H)、2.40 - 2.28 (m, 2H)、2.21 - 2.10 (m, 2H)、1.99 (t, J = 19.1 Hz, 3H)、1.85 - 1.71 (m, 6H)、1.70 - 1.64 (m, 2H)、1.52 - 1.35 (m, 8H)；FXR EC₅₀ (nM) = 1419；MS (ESI) 679 (M+H)

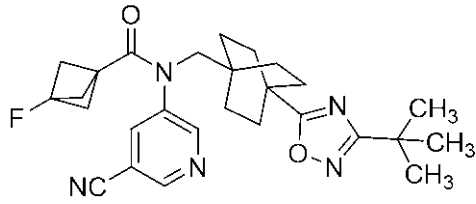
40

【0417】

50

実施例 9 4

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド
【化 2 0 6】

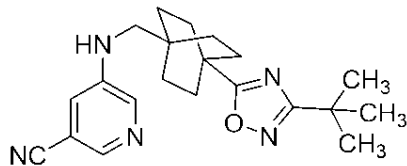


10

【 0 4 1 8 】

工程 A . 中間体 9 4 A . 5 - (((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) ニコチノニトリルの製造

【化 2 0 7】



20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 6 C および商業的に入手可能 5 - アミノニコチノニトリルを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (2 0 0 m g 、 0.5 4 7 ミリモル、収率 3 3 %) 。 M S (E S I) 3 6 6 (M + H)

【 0 4 1 9 】

工程 B . 実施例 9 4 . N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

30

表記化合物は、必要に応じて、中間体 9 4 A を代わりに用いることにより実施例 1 (工程 H) の合成について記載される方法に従って製造された (2 m g 、 4.0 9 マイクロモル、収率 3 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 9.0 4 (d , J = 1.7 H z , 1 H) 、 9.0 0 (d , J = 2.4 H z , 1 H) 、 8.5 8 (t , J = 2.1 H z , 1 H) 、 3.7 7 - 3.4 2 (m , 2 H) 、 2.0 1 - 1.6 6 (m , 1 2 H) 、 1.4 7 - 1.3 3 (m , 6 H) 、 1.2 7 (s , 9 H) ; F X R E C ₅₀ (n M) = 1 3 1 9 : M S (E S I) 4 7 8 (M + H)

【 0 4 2 0 】

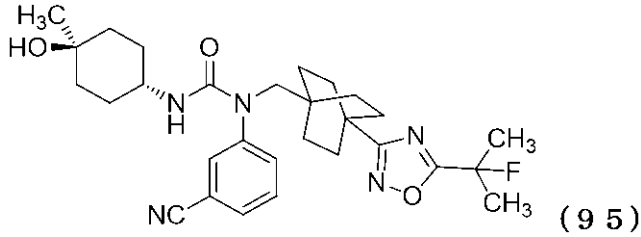
40

実施例 9 5

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) 尿素

50

【化 2 0 8】

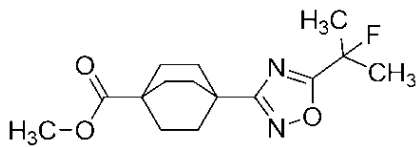


10

【0 4 2 1】

工程 A . 中間体 9 5 A . メチル 4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【化 2 0 9】



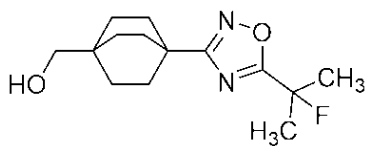
20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 C および商業的に入手可能な 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン酸を代わりに用いることにより中間体 1 D の合成について記載される方法に従って、無色のガム状の固体として製造された (8 . 2 g 、 2 7 . 7 ミリモル、収率 6 3 %) 。 MS (E S I) 2 9 7 (M + H)

【0 4 2 2】

工程 B . 中間体 9 5 B . (4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メタノールの製造

【化 2 1 0】



30

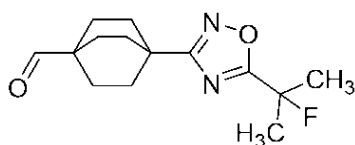
表記化合物は、必要に応じて、中間体 9 5 A を代わりに用いることにより中間体 1 E の合成について記載される方法に従って、無色の液体として製造された (6 . 5 g 、 2 4 . 2 ミリモル、収率 9 6 %) 。 MS (E S I) 2 6 9 (M + H)

【0 4 2 3】

工程 C . 中間体 9 5 C . 4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造

40

【化 2 1 1】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 9 5 B を代わりに用いることにより中間体 1 F の合成について記載される方法に従って、透明な白色のガム状の固体として製造された (1 . 9 g 、 7 . 1 3 ミリモル、収率 6 4 %) 。 ¹H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d₆)

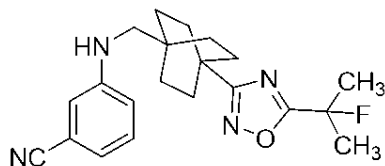
50

9.50 - 9.40 (m, 1H)、1.97 - 1.50 (m, 18H)

【0424】

工程D. 中間体95D. 3 - (((4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) ベンゾニトリルの製造

【化212】



10

表記化合物は、必要に応じて、中間体95Cおよび商業的に入手可能な3-アミノベンゾニトリルを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って製造された(75mg、0.204ミリモル、収率72%)。MS(ESI) 369(M+H)

【0425】

工程E. 実施例95. 1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) 尿素の製造

20

表記化合物は、必要に応じて、中間体95Dおよび商業的に入手可能なトランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノールを代わりに用いることにより実施例30(工程B)の合成について記載される方法に従って製造された(15.8mg、0.030ミリモル、収率45%)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.81(s, 1H)、7.70 - 7.62(m, 2H)、7.59 - 7.49(m, 1H)、5.65 - 5.56(m, 1H)、4.20(d, J = 2.4 Hz, 1H)、3.57(s, 2H)、3.50 - 3.39(m, 1H)、1.80(s, 3H)、1.77 - 1.67(m, 9H)、1.64 - 1.53(m, 2H)、1.47 - 1.18(m, 12H)、1.07(s, 3H)；FXR EC 50(nM) = 181；MS(ESI) 524(M+H)

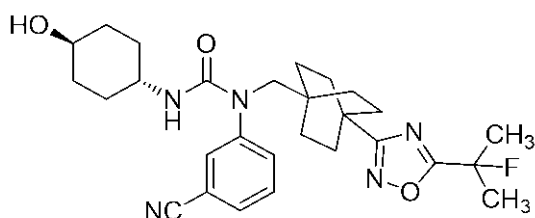
30

【0426】

実施例96

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) 尿素

【化213】



(96)

40

表記化合物は、必要に応じて、中間体95Dおよび商業的に入手可能な(1R,4R)-4-アミノシクロヘキサノールを代わりに用いることにより実施例30(工程B)の合成について記載される方法に従って製造された(16.9mg、0.033ミリモル、収率15%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.81(s, 1H)、7.70 - 7.62(m, 2H)、7.59 - 7.49(m, 1H)、5.65 - 5.56(m, 1H)、4.20(d, J = 2.4 Hz, 1H)、3.57(s, 2H)、3.50 - 3.39(m, 1H)、1.80(s, 3H)、1.77 - 1.67(m, 9H)、1.64 - 1.

50

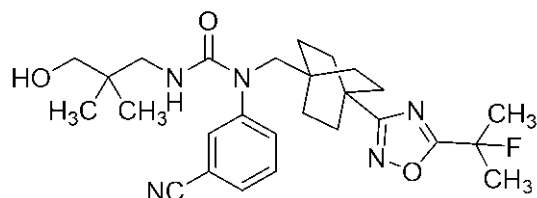
5.3 (m, 2H)、1.47 - 1.18 (m, 12H)、1.07 (s, 3H); FXR EC 50 (nM) = 181; MS (ESI) 524 (M+H)

【0427】

実施例 97

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチルプロピル) 尿素

【化214】



(97)

10

表記化合物は、必要に応じて、中間体 95D および商業的に入手可能な 3 - アミノ - 2,2 - ジメチルプロパン - 1 - オールを代わりに用いることにより実施例 30 (工程 B) の合成について記載される方法に従って製造された (18.4 mg、0.037 ミリモル、収率 55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.87 (br d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.74 - 7.67 (m, 2H)、7.63 - 7.56 (m, 1H)、5.92 (br s, 1H)、4.59 - 4.53 (m, 2H)、3.57 (s, 3H)、3.04 (d, J = 6.1 Hz, 2H)、2.89 (br d, J = 5.4 Hz, 3H)、1.80 (s, 3H)、1.78 - 1.68 (m, 6H)、1.42 - 1.33 (m, 6H)、0.73 (s, 6H); FXR EC 50 (nM) = 1003; MS (ESI) 498 (M+H)

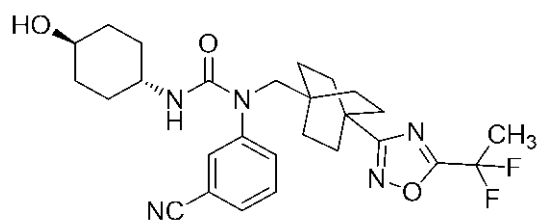
20

【0428】

実施例 98

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) 尿素

【化215】



(98)

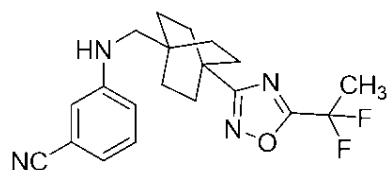
30

【0429】

工程 A . 中間体 98A . 3 - (((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) ベンゾニトリルの製造

40

【化216】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 1F および商業的に入手可能な 3 - アミノベンゾニトリルを代わりに用いることにより中間体 1G の合成について記載される方法に従って

50

製造された (75 mg、0.201 ミリモル、収率 73%) ; MS (ESI) 373 (M + H)

【0430】

工程 B . 実施例 98.1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) 尿素の製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 98A および商業的に入手可能な (1R,4R) - 4 - アミノシクロヘキサノールを代わりに用いることにより実施例 30 (工程 B) の合成について記載される方法に従って製造された (25 mg、0.049 ミリモル、収率 23%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO - d_6) 7.80 (s, 1H)、7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)、7.58 - 7.47 (m, 1H)、5.68 - 5.61 (m, 1H)、4.52 - 4.39 (m, 1H)、3.56 (s, 2H)、3.40 - 3.27 (m, 2H、水で隠された)、2.13 (t, $J = 19.7$ Hz, 3H)、1.81 - 1.64 (m, 10H)、1.38 (br dd, $J = 6.4$ 、9.3 Hz, 6H)、1.26 - 1.09 (m, 4H) ; FXR EC_{50} (nM) = 230 ; MS (ESI) 514 (M + H)

10

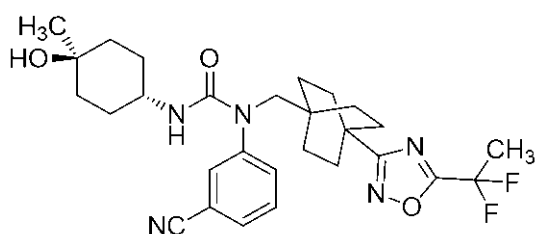
【0431】

実施例 99

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) 尿素

20

【化 217】



(99)

表記化合物は、必要に応じて、中間体 98A および商業的に入手可能なトランス - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノールを代わりに用いることにより実施例 30 (工程 B) の合成について記載される方法に従って製造された (19.1 mg、0.036 ミリモル、収率 53%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO - d_6) 7.82 (s, 1H)、7.68 - 7.62 (m, 2H)、7.61 - 7.51 (m, 1H)、5.62 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、4.20 (s, 1H)、3.57 (s, 2H)、3.51 - 3.40 (m, 1H)、2.13 (t, $J = 19.6$ Hz, 3H)、1.82 - 1.67 (m, 6H)、1.65 - 1.53 (m, 2H)、1.47 - 1.21 (m, 12H)、1.07 (s, 3H) FXR EC_{50} (nM) = 391 ; MS (ESI) 528 (M + H)

30

【0432】

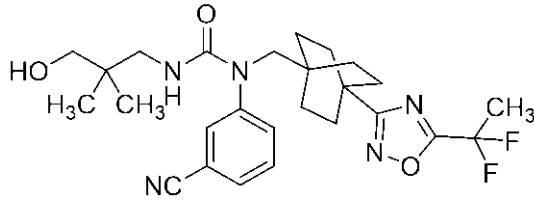
実施例 100

1 - (3 - シアノフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチルプロピル) 尿素

40

50

【化 2 1 8】



(100)

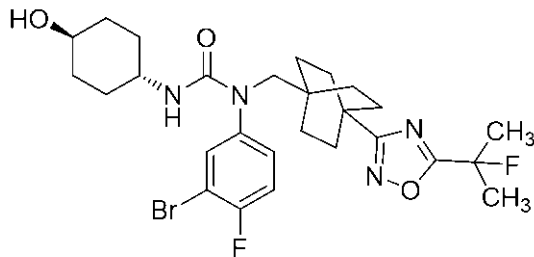
表記化合物は、必要に応じて、中間体 98 A および商業的に入手可能な 3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オールを代わりに用いることにより実施例 30 (工程 B) の合成について記載される方法に従って製造された (25.4 mg、0.050 ミリモル、収率 74%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.87 (s, 1H)、7.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、7.64 - 7.54 (m, 1H)、5.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、4.56 (t, J = 5.7 Hz, 1H)、3.64 - 3.51 (m, 2H)、3.04 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、2.89 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、1.84 - 1.71 (m, 6H)、1.47 - 1.30 (m, 6H)、0.73 (s, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 1479; MS (ESI) 502 (M + H)

【0433】

実施例 101

1 - (3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) 尿素

【化 2 1 9】

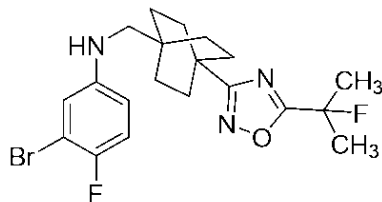


(101)

【0434】

工程 A . 中間体 101 A . 3 - プロモ - 4 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) メチル) アニリンの製造

【化 2 2 0】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 95 C および商業的に入手可能な 3 - プロモ - 4 - フルオロアニリンを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って製造された (170 mg、0.386 ミリモル、収率 59%) ; MS (ESI) 440 (M + H)

【0435】

10

20

30

40

50

工程 B . 実施例 101. 1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1R,4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) 尿素

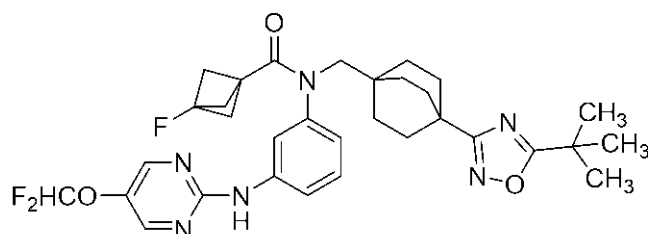
表記化合物は、必要に応じて、中間体 101A および商業的に入手可能な (1R,4R) - 4 - アミノシクロヘキサン - 1 - オールを代わりに用いることにより実施例 30 (工程 B) の合成について記載される方法に従って製造された (13.2 mg, 0.022 ミリモル、収率 23%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 7.65 (dd, $J = 1.8, 6.2$ Hz, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 2H), 5.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 1.86 - 1.60 (m, 16H), 1.47 - 1.31 (m, 6H), 1.27 - 1.10 (m, 4H) ; FXR EC_{50} (nM) = 1520 ; MS (ESI) 581 (M+H)

【0436】

実施例 102

N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化221】

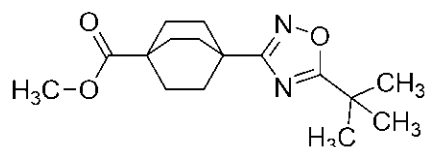


(102)

【0437】

工程 A . 中間体 102A . メチル 4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【化222】

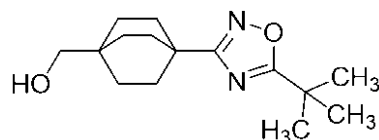


表記化合物は、必要に応じて、中間体 1C および対応する酸を代わりに用いることにより中間体 1D の合成について記載される方法に従って、ガム状の生成物として製造された (650 mg, 2.22 ミリモル、収率 95%) 。 MS (ESI) 293 (M+H)

【0438】

工程 B . 中間体 102B . (4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メタノールの製造

【化223】



10

20

30

40

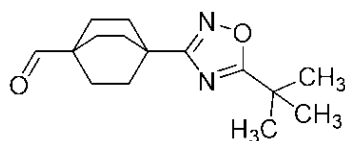
50

表記化合物は、必要に応じて、中間体 102 A を代わりに用いることにより中間体 1 E の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (500 mg、1.89 ミリモル、収率 89%)。MS (ESI) 265 (M+H)

【0439】

工程 C . 中間体 102 C . 4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造

【化 224】



10

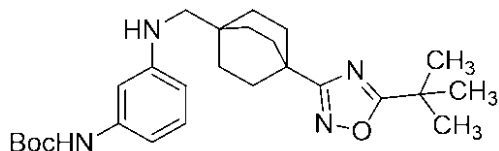
表記化合物は、必要に応じて、中間体 102 B を代わりに用いることにより中間体 1 F の合成について記載される方法に従って、淡黄色の固体として製造された (390 mg、1.487 ミリモル、収率 82%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.45 (s, 1H)、1.88 - 1.84 (m, 6H)、1.70 - 1.66 (m, 6H)、1.35 (s, 9H)

【0440】

工程 C . 中間体 102 C . tert - ブチル (3 - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) フェニル) カルバメートの製造

20

【化 225】



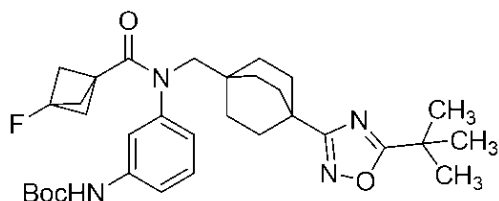
表記化合物は、必要に応じて、中間体 102 C および tert - ブチル (3 - アミノフェニル) カルバメートを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って、褐色の固体として製造された (160 mg、0.345 ミリモル、収率 53%)。MS (ESI) 455 (M+H)

30

【0441】

工程 D . 中間体 102 D . tert - ブチル (3 - (N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェニル) カルバメートの製造

【化 226】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 102 C および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (120 mg、0.184 ミリモル、収率 52%)。MS (ESI) 567 (M+H)

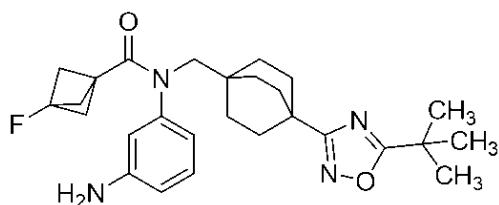
【0442】

工程 E . 中間体 102 E . N - (3 - アミノフェニル) - N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの

50

製造

【化227】



表記化合物は、必要に応じて、中間体102Dを代わりに用いることにより中間体91Fの合成について記載される方法に従って、褐色のガム状の固体として製造された(95 mg、0.20ミリモル、収率95%)。MS(ESI) 467(M+H)

10

【0443】

工程F. 実施例102. N-(4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

中間体102E(30mg、0.064ミリモル)の室温での1,4-ジオキサン(1.5 mL)中攪拌溶液に、2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン(17.41mg、0.096ミリモル)およびナトリウムtert-ブトキシド(18.54mg、0.193ミリモル)を添加した。反応混合物をアルゴンで5分間パージし、キサントホス(XantPhos)(3.72mg、6.43マイクロモル)を、つづいてPd₂(dba)₃(1.849mg、3.21マイクロモル)を添加した。反応混合物を110℃に加熱し、一夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスプリッジC18、150mm x 19mm、5μm粒子；移動相A：95：5 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：40% Bで0分間保持し、15分間にわたって40-76% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：15 mL/分；カラム温度：25℃、で分取性LC/MSを介して精製した。フラクションの収集はMSシグナルによってトリガーされた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物(4.4mg、7.21マイクロモル、収率11%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 9.98(s, 1H)、8.50(s, 2H)、7.76(s, 1H)、7.70(d, J=7.8Hz, 1H)、7.43-6.92(m, 3H)、3.69-3.57(m, 1H)、3.51-3.40(m, 1H)、1.93-1.89(m, 6H)、1.74(t, J=7.6Hz, 6H)、1.45(d, J=7.6Hz, 6H)、1.37-1.26(m, 9H)；FXR EC₅₀(nM)=183；MS(ESI) 611(M+H)

20

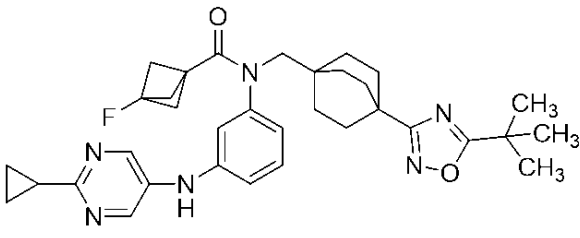
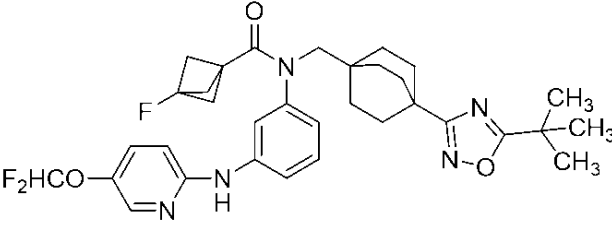
30

【0444】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体102Eおよび対応するアリールハライドを代わりに用いることにより実施例102の合成について記載される方法に従って合成された。

40

【表 3 9】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
103	 <p data-bbox="319 705 1021 1019">N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-((2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	585	187
104	 <p data-bbox="319 1332 1021 1646">N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	610	221

10

20

30

40

50

【表 4 0】

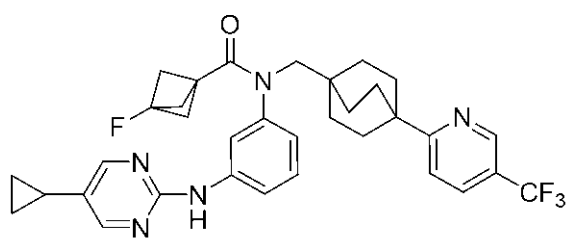
103	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.80 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 2.02-1.80 (m, 6H), 1.74 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 6H), 1.56-1.37 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.78-0.66 (m, 2H)	10
104	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.42-7.20 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96-6.80 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.74 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 6H), 1.37-1.29 (m, 9H)	20

【 0 4 4 5】

実施例 1 0 5

N - (3 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 2 2 8】

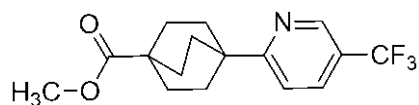


(1 0 5)

【 0 4 4 6】

工程 A . 中間体 1 0 5 A . メチル 4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造

【化 2 2 9】



4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸 (3 g 、 1 4 . 1 3 ミリモル) および 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン (2 . 4 9 5 g 、 1 6 . 9 6 ミリモル) の室温での D C M (9 0 m L) および水 (9 0 m L) 中攪拌溶液に、過硫酸アンモニウム (3 . 2 3 g 、 1 4 . 1 3 ミリモル) を、つづいて硝酸銀 (0 . 4 8 0 g 、 2 . 8

10

20

30

40

50

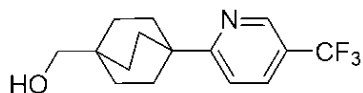
3 ミリモル) を添加した。室温で一夜攪拌した後、反応混合物を D C M (2 5 m L) で希釈し、セライトを通して濾過した。有機層を分離し、ブライン溶液 (2 5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィ (4 0 g シリカゲルカートリッジ ; A = H e x、B = E t O A c ; 3 0 分間の勾配 ; 0 % B ~ 5 0 % B) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (2.2 g、6.95 ミリモル、収率 49 %) を白色の固体として得た。MS (E S I) 314 (M + H)

【 0 4 4 7 】

工程 B . 中間体 1 0 5 B . (4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メタノールの製造

10

【 化 2 3 0 】



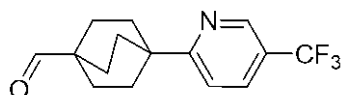
表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 0 5 A を代わりに用いることにより、中間体 1 E の合成を記載する方法に従って、白色の固体 (1.6 g、5.05 ミリモル、収率 79 %) として合成された。MS (E S I) 286 (M + H)

【 0 4 4 8 】

工程 C . 中間体 1 0 5 C . 4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造

20

【 化 2 3 1 】



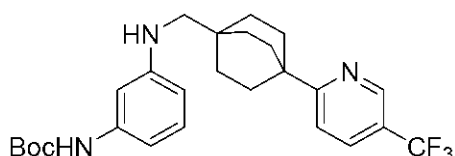
表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 0 5 B を代わりに用いることにより、中間体 1 F の合成を記載する方法に従って、白色の固体 (1.2 g、4.24 ミリモル、収率 78 %) として合成された。MS (E S I) 284 (M + H) ; ¹H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d₆) 9.48 (s、1 H)、8.89 (d d、J = 2.5、1.0 H z、1 H)、8.18 - 8.07 (m、1 H)、7.60 (d、J = 8.5 H z、1 H)、1.98 - 1.83 (m、6 H)、1.76 - 1.65 (m、6 H)

30

【 0 4 4 9 】

工程 D . 中間体 1 0 5 D . tert - ブチル (3 - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) アミノ) フェニル) カルバメートの製造

【 化 2 3 2 】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 0 5 C および tert - ブチル (3 - アミノフェニル) カルバメートを代わりに用いることにより中間体 1 G の合成について記載される方法に従って、褐色の固体として製造された (300 mg、0.618 ミリモル、収率 88 %) 。MS (E S I) 476 (M + H)

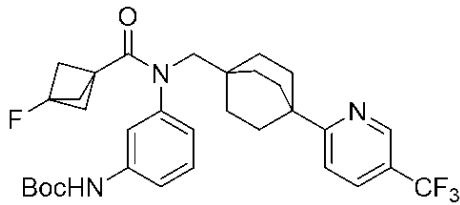
【 0 4 5 0 】

工程 E . 中間体 1 0 5 E . tert - ブチル (3 - (3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェニル) カルバメ

50

ートの製造

【化233】



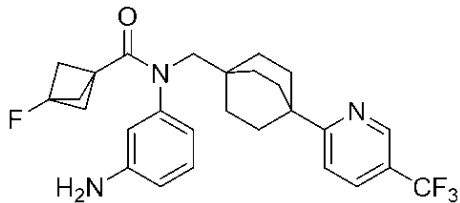
表記化合物は、必要に応じて、中間体105Dおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された(300mg、0.510ミリモル、収率81%)。MS(ESI) 588(M+H)

10

【0451】

工程F. 中間体105F. N-(3-アミノフェニル)-3-フルオロ-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

【化234】



20

表記化合物は、必要に応じて、中間体105Eおよび対応する酸を代わりに用いることにより中間体91Fの合成について記載される方法に従って、褐色のガム状の固体として製造された(200mg、0.410ミリモル、収率80%)。MS(ESI) 488(M+H)

【0452】

工程G. 実施例105: N-(3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロ-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

30

表記化合物は、必要に応じて、中間体105Fを代わりに用いることにより実施例102の合成について記載される方法に従って製造された(7.4mg、0.012ミリモル、収率20%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 9.67(s, 1H)、8.85(s, 1H)、8.32(s, 2H)、8.07(dd, J=8.9、2.1Hz, 1H)、7.82(s, 1H)、7.70(d, J=8.6Hz, 1H)、7.53(d, J=8.6Hz, 1H)、7.33(t, J=7.9Hz, 1H)、6.91(d, J=7.3Hz, 1H)、3.64(d, J=11.0Hz, 1H)、3.47(d, J=11.5Hz, 1H)、1.95(br. s., 3H)、1.92-1.69(m, 10H)、1.48(d, J=6.8Hz, 6H)、0.98-0.88(m, 2H)、0.78-0.67(m, 2H); FXR EC₅₀(nM)=292; MS(ESI) 606(M+H)

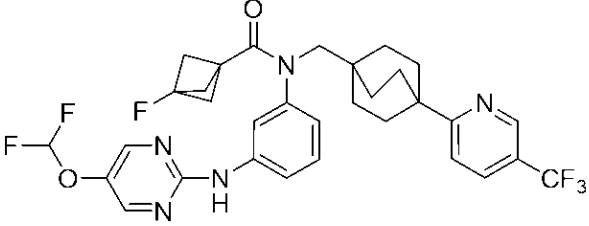
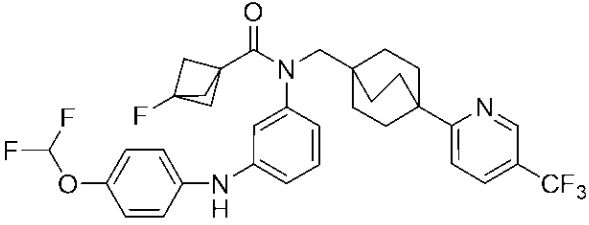
40

【0453】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体105Fおよび対応するアリールハライドを代わりに用いることにより実施例102の合成について記載される方法に従って合成された。

50

【表 4 1】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
106	 <p data-bbox="296 678 1050 992">N-(3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロ-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	632	132
107	 <p data-bbox="296 1276 1050 1523">N-(3-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)-3-フルオロ-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	630	484

10

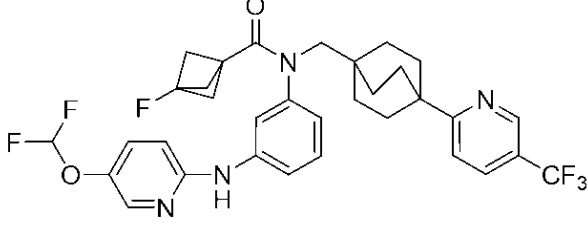
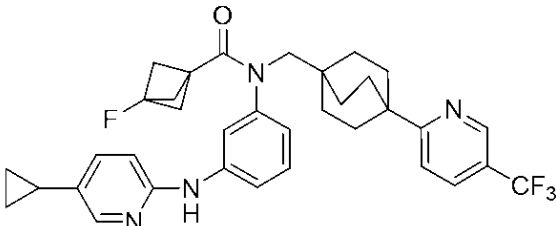
20

30

40

50

【表 4 2】

108	 <p>N-(3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロ-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	631	629
109	 <p>N-(3-((5-シクロプロピルピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロ-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	605	292
106	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.07 (dd, $J = 8.6, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.40-7.26 (m, 1H), 7.16(s, 1H), 7.07-6.92 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 13.9\text{ Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J = 13.2\text{ Hz}$, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.94(s, 3H), 1.80 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 6H), 1.48 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 6H)		

10

20

30

40

50

【表 4 3】

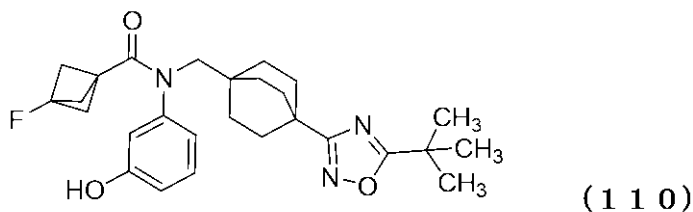
107	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.21-7.07 (m, 5H), 7.05 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 1.92 (br. s., 6H), 1.88-1.61 (m, 6H), 1.59-1.35 (m, 6H)	10
108	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.14-7.97 (m, 2H), 7.74 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.02-6.86 (m, 2H), 3.65 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.81 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 6H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	20
109	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.61-7.46 (m, 2H), 7.36-7.19 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 1.96 (br. s., 3H), 1.93-1.65 (m, 10H), 1.49 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6H), 0.94-0.82 (m, 2H), 0.68-0.55 (m, 2H)	30

【 0 4 5 4 】

実施例 1 1 0

N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシフェニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 2 3 5】



【 0 4 5 5 】

工程 A . 中間体 1 1 0 A . 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) アニリンの製造

10

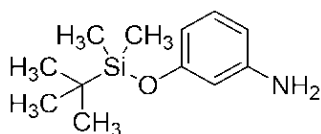
20

30

40

50

【化 2 3 6】



3 - アミノフェノール (2 g 、 1 8 . 3 3 ミリモル) およびイミダゾール (1 . 5 6 0 g 、 2 2 . 9 1 ミリモル) の室温での T H F (5 0 m L) 中攪拌溶液に、T B D M S - C l (3 . 4 5 g 、 2 2 . 9 1 ミリモル) を添加した。室温で一夜攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル (5 0 m L) で希釈した。得られた溶液を 1 0 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 × 5 0 m L) で、つづいてブライン溶液 (5 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (2 4 g シリカゲルカートリッジ ; A = H e x 、 B = E t O A c ; 3 0 分間の勾配 ; 0 % B ~ 3 0 % B とする ; 流速 = 3 0 m L / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) アニリン (3 . 5 g 、 1 5 . 5 1 ミリモル、収率 8 5 %) を褐色の油として得た。M S (E S I) 2 2 4 (M + H)

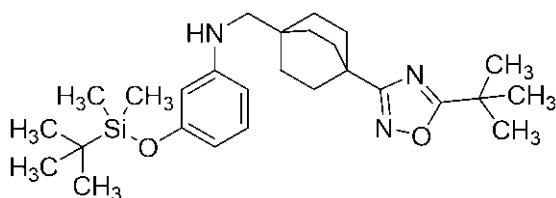
10

【 0 4 5 6】

工程 B . 中間体 1 1 0 B . N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) アニリンの製造

20

【化 2 3 7】



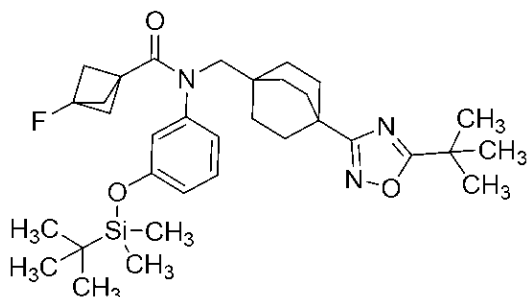
表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 1 0 A および中間体 1 0 2 C を代わりに用いることにより実施例 1 G の合成について記載される方法に従って、ガム状の固体として製造された (1 7 0 m g 、 0 . 3 6 2 ミリモル、収率 6 3 %) 。 M S (E S I) 4 7 0 (M + H)

30

【 0 4 5 7】

工程 C . 中間体 1 1 0 C . N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) フェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

【化 2 3 8】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 1 0 B および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (1 7 0 m g 、 0 . 2 8 0 ミリモル、収率 7 8 %) 。 M S (E S I) 5 8 2 (M + H)

50

【0458】

工程D. 実施例110. N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(3-ヒドロキシフェニル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

中間体110C(170mg、0.292ミリモル)の室温でのTHF(3mL)中攪拌溶液に、TBAF(0.584mL、0.584ミリモル)を加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、150mm×19mm、5μm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：15% Bで2分間保持し、25分間にわたって15-57% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：15mL/分；カラム温度：25、で分取性LC/MSを介して精製した。フラクションの収集はシグナルによってトリガーに付された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物(120mg、0.257ミリモル、収率88%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 9.75(s, 1H)、7.23(t, J=7.9Hz, 1H)、6.78(td, J=2.2、8.1Hz, 2H)、6.73-6.67(m, 1H)、3.56-3.45(m, 2H)、1.87(d, J=2.4Hz, 6H)、1.78-1.67(m, 6H)、1.47-1.37(m, 6H) 1.34(s, 9H)；FXR EC₅₀(nM)=65；MS(ESI) 468(M+H)

10

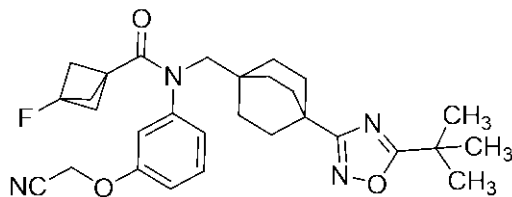
20

【0459】

実施例111

N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(シアノメトキシ)フェニル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド

【化239】



(111)

30

実施例110(20mg、0.043ミリモル)の室温でのDMF(1mL)中攪拌溶液に、2-プロモアセトニトリル(6.16mg、0.051ミリモル)を、つづいてK₂CO₃(14.78mg、0.107ミリモル)を加えた。反応混合物を110に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、150mm×19mm、5μm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：18% Bで2分間保持し、25分間にわたって18-62% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：15mL/分；カラム温度：25、で分取性LC/MSを介して精製した。フラクションの収集はシグナルによってトリガーに付された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物(21.3mg、0.042ミリモル、収率97%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.47-7.39(m, 1H)、7.18(t, J=2.2Hz, 1H)、7.10(td, J=2.0、8.2Hz, 2H)、5.25(s, 2H)、3.61-3.47(m, 2H)

40

50

、 1.96 - 1.81 (m, 6H)、1.78 - 1.68 (m, 6H)、1.47 - 1.38 (m, 6H)、1.33 (s, 9H); FXR EC₅₀ (nM) = 618; MS (ESI) 507 (M+H)

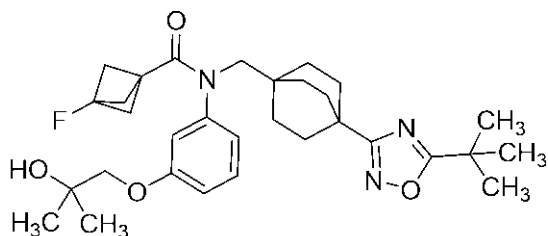
【0460】

実施例 112

N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化240】

10



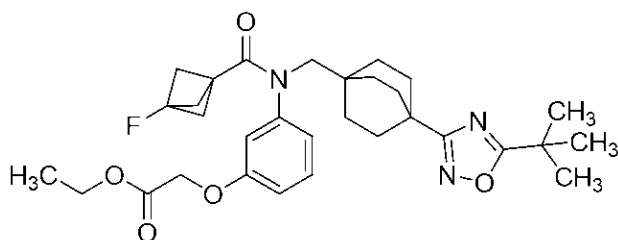
(112)

【0461】

20

工程 A . 中間体 112A . エチル 2 - (3 - (N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェノキシ) アセテートの製造

【化241】



30

表記化合物は、必要に応じて、実施例 110 およびプロモ酢酸エチルを代わりに用いることにより実施例 111 の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (60 mg、0.108 ミリモル、収率 75%)。MS (ESI) 554 (M+H)

【0462】

工程 B . 実施例 112 . N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

40

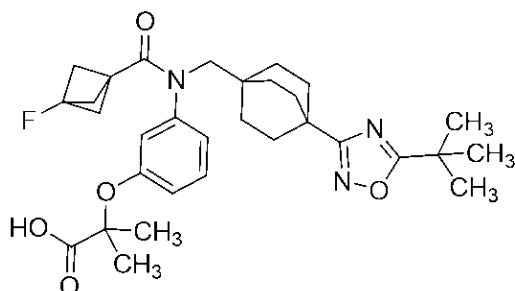
表記化合物は、必要に応じて、中間体 112A を代わりに用いることにより実施例 128 の合成について記載される方法に従って製造された (6.2 mg、0.011 ミリモル、収率 31%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.39 - 7.29 (m, 1H)、7.02 - 6.85 (m, 3H)、4.64 (s, 1H)、3.77 (d, J = 3.2 Hz, 2H)、3.66 - 3.57 (m, 1H)、3.54 - 3.39 (m, 1H)、1.87 (br d, J = 8.3 Hz, 6H)、1.79 - 1.66 (m, 6H)、1.47 - 1.37 (m, 6H)、1.33 (s, 9H)、1.21 (s, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 63; MS (ESI) 540 (M+H)

【0463】

50

実施例 1 1 3

2 - (3 - (N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
【化 2 4 2】



10

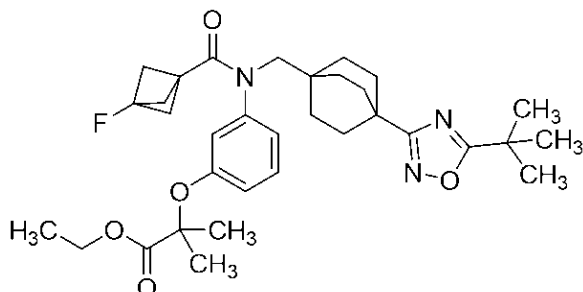
(1 1 3)

【 0 4 6 4 】

工程 A . 中間体 1 1 3 A : エチル 2 - (3 - (N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノエートの製造

20

【化 2 4 3】



30

表記化合物は、必要に応じて、実施例 1 1 0 を代わりに用いることにより実施例 1 1 1 の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (5 0 m g 、 0 . 0 8 6 ミリモル、収率 6 7 %) 。 M S (E S I) 5 8 2 (M + H)

【 0 4 6 5 】

工程 B . 実施例 1 1 3 : 2 - (3 - (N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸の製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 1 3 A を代わりに用いることにより中間体 2 8 C の合成について記載される方法に従って製造された (1 9 . 7 m g 、 0 . 0 3 6 ミリモル、収率 8 3 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 7 . 3 5 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 0 1 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) 、 6 . 8 9 (d d , J = 2 . 2 、 8 . 1 H z , 1 H) 、 6 . 8 1 - 6 . 7 0 (m , 1 H) 、 3 . 4 9 (b r d , J = 3 . 2 H z , 2 H) 、 1 . 9 3 - 1 . 7 9 (m , 6 H) 、 1 . 7 8 - 1 . 6 4 (m , 6 H) 、 1 . 5 9 - 1 . 4 7 (m , 6 H) 、 1 . 4 5 - 1 . 3 7 (m , 6 H) 、 1 . 3 4 (s , 9 H) ; F X R E C ₅₀ (n M) = 2 0 0 0 : M S (E S I) 5 5 4 (M + H)

40

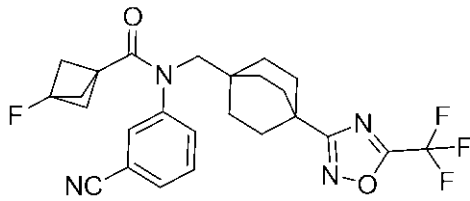
【 0 4 6 6 】

実施例 1 1 4

N - (3 - シアノフェニル) - 3 - フルオロ - N - ((4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル)

50

メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド
【化 2 4 4】

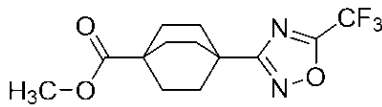


(114)

【0467】

10

工程 A . 中間体 1 1 4 A : メチル 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレートの製造
【化 2 4 5】



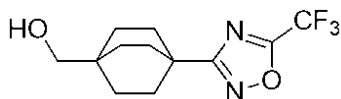
中間体 1 C (5.0 g、22.10 ミリモル) の 0 での DMF (50 mL) 中攪拌溶液に、ピリジン (8.90 mL、110 ミリモル) を、つづいて 2, 2, 2 - 無水トリフルオロ酢酸 (4.65 mL、33.1 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、一夜攪拌した。反応混合物を冷水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカートリッジ ; A = Hex、B = EtOAc ; 30 分間の勾配 ; 0 % B ~ 30 % B とする) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、メチル 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシレート (4.8 g、15.78 ミリモル、収率 71 %) をガム状の固体として得た。MS (ESI) 305 (M+H)

20

【0468】

工程 B . 中間体 1 1 4 B . (4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メタノールの製造
【化 2 4 6】

30

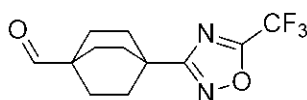


表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 1 4 A を代わりに用いることにより中間体 1 E の合成について記載される方法に従って、ガム状の液体として製造された (2.1 g、7.60 ミリモル、収率 48 %)。MS (ESI) 277 (M+H)

【0469】

40

工程 C : 中間体 1 1 4 C : 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボアルデヒドの製造
【化 2 4 7】



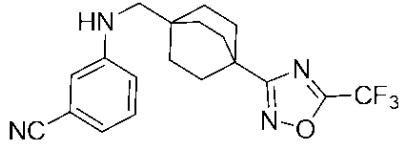
表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 1 4 B を代わりに用いることにより中間体 1 F の合成について記載される方法に従って、白色の固体として製造された (1.3 g、4.74 ミリモル、収率 66 %)。MS (ESI) 275 (M+H)

50

【0470】

工程D：中間体114D：3-((4-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)ベンゾニトリルの製造

【化248】



10

表記化合物は、必要に応じて、中間体114Cを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って、白色のガム状の固体として製造された(180 mg、0.478ミリモル、収率87%)。MS(ESI) 377(M+H)

【0471】

工程E．実施例114：N-(3-シアノフェニル)-3-フルオロ-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体114Dおよび対応する酸を代わりに用いることにより実施例1の合成について記載される方法に従って製造された(9.3 mg、0.019ミリモル、収率36%)；¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.05(s, 1H)、7.88(d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.81(dd, J = 1.5、7.3 Hz, 1H)、7.71-7.61(m, 1H)、3.66-3.47(m, 2H)、1.87(brs, 6H)、1.82-1.71(m, 6H)、1.49-1.34(m, 6H)；FXR EC₅₀(nM) = 80；MS(ESI) 489(M+H)

20

【0472】

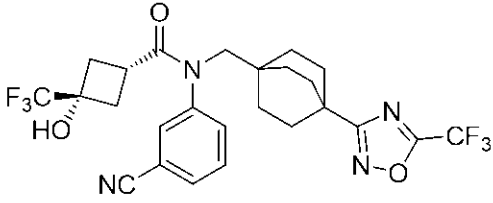
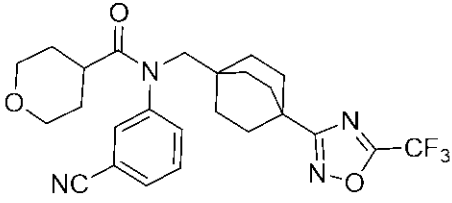
以下の実施例は、必要に応じて、中間体114Dおよび対応するアリールハライドを代わりに用いることにより実施例1の合成について記載される方法に従って合成された。

30

40

50

【表 4 4】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
115	 <p>(1S, 3S)-N-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド</p>	543	436
116	 <p>N-(3-シアノフェニル)-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシアミド</p>	489	518

10

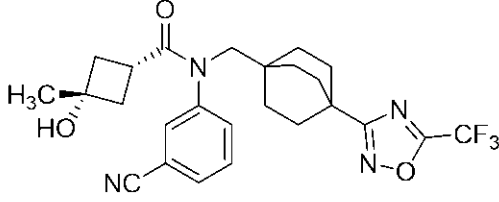
20

30

40

50

【表 4 5】

117	 <p>(1S, 3S)-N-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-N-((4-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	489	1353
115	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.68-7.59 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 6H), 1.48-1.35 (m, 6H)		
116	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12-8.00 (m, 1H), 7.90-7.75 (m, 2H), 7.66 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 6H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.50-1.33 (m, 8H)		
117	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.80 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 6H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.06-0.89 (m, 3H) 注記: 1プロトンが溶媒のピークの下に隠される		

【0473】

実施例 118

N - ((4 - (5 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フルオロビスクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

10

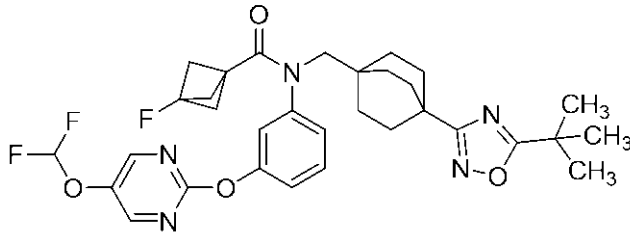
20

30

40

50

【化249】



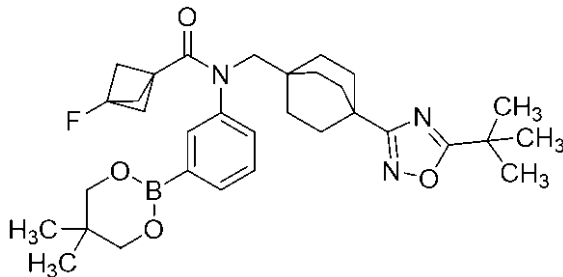
(118)

10

【0474】

工程A. 中間体118A. N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)フェニル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

【化250】



20

中間体84A(180mg、0.339ミリモル)の室温での1,4-ジオキサン(5mL)中攪拌溶液に、ピス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(153mg、0.679ミリモル)を、つづいて酢酸カリウム(150mg、1.527ミリモル)を添加した。反応混合物をアルゴンで10分間パージし、Pd(dppf)2Cl2(12.41mg、0.017ミリモル)を添加した。反応混合物を110に加熱し、4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(10mL)中に注ぎ、EtOAc(2x25mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(24gシリカゲルカートリッジ; A=Hex, B=EtOAc; 30分間の勾配; 0%B~30%Bとする; 流速=30mL/分)に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物(90mg、0.152ミリモル、収率45%)を白色の固体として得た。MS(ESI) 496(M+H)(親のボロネートのボロン酸フラグメント)

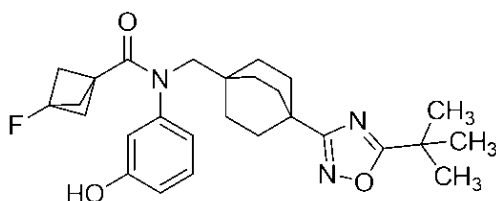
30

【0475】

工程B. 中間体118B. N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(3-ヒドロキシフェニル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

40

【化251】



中間体118A(80mg、0.142ミリモル)のDCM(3mL)中溶液を0に冷

50

却し、*m*-CPBA (29.4 mg、0.170ミリモル)を添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を水(5 mL)中に注ぎ、EtOAc(2×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィ(4 g シリカゲルカートリッジ; A = Hex、B = EtOAc; 30分間の勾配; 0% B ~ 60% B)に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物(60 mg、0.122ミリモル、収率86%)を白色の固体として得た。MS(ESI) 468(M+H)

【0476】

工程C. 実施例118. N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

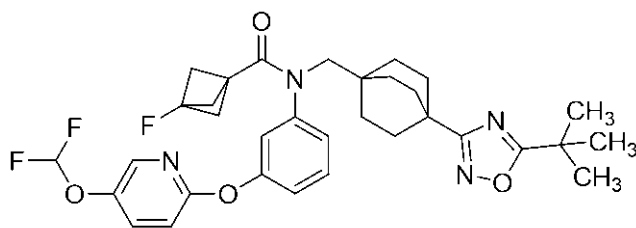
中間体118B(25 mg、0.053ミリモル)および2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン(9.65 mg、0.053ミリモル)のアセトニトリル(1 mL)中の室温での溶液に、炭酸カリウム(7.39 mg、0.053ミリモル)を添加し、90度で一夜攪拌した。反応混合物を濾紙ディスクを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジC18、150 mm × 19 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム; 勾配: 15% Bで2分間保持し、25分間にわたって15-57% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 15 mL/分; カラム温度: 25、で分取性LC/MSを介して精製した。フラクションの収集はシグナルによってトリガーに付された。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物(18.3 mg、0.030ミリモル、収率56%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.62(s, 2H)、7.58-7.48(m, 1H)、7.37(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.34-7.17(m, 3H)、3.60(br. s., 1H)、3.47(br. s., 1H)、1.94(br. s., 6H)、1.81-1.65(m, 6H)、1.43(d, J = 4.9 Hz, 6H)、1.34(s, 9H); FXR EC₅₀(nM) = 361; MS(ESI) 612(M+H)

【0477】

実施例119

N-((4-(5-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド

【化252】



表記化合物は、必要に応じて、中間体118Bおよび2-プロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジンを代わりに用いることにより、実施例118の合成を記載する方法に従って合成された(8.3 mg、0.013ミリモル、収率31%)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.01(d, J = 2.9 Hz, 1H)、7.81(dd, J = 9.0、2.9 Hz, 1H)、7.56-7.43(m, 1H)、7.33-7.10(m, 5H)、3.59(br. s., 1H)、3.47(br. s., 1H)、1.93(br. s.,

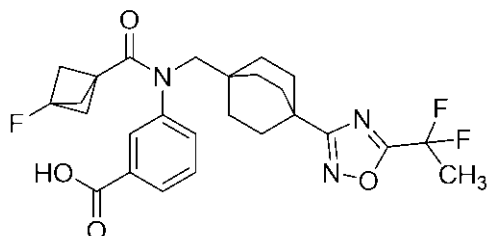
, 6 H)、1.81 - 1.58 (m, 6 H)、1.43 (br. s., 6 H)、1.34 (s, 9 H); FXR EC₅₀ (nM) = 536; MS (ESI) 611 (M+H)

【0478】

実施例120

3-(N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド)安息香酸

【化253】



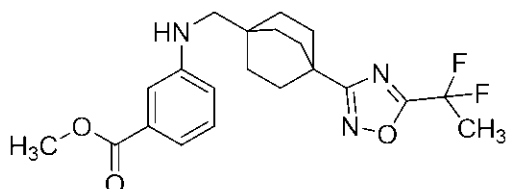
(120)

10

【0479】

工程A. 中間体120A. メチル 3-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)ベンゾエートの製造

【化254】



20

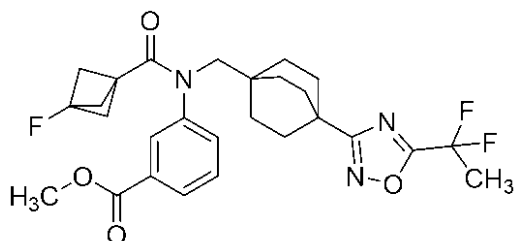
表記化合物は、必要に応じて、中間体1Fおよびメチル 3-アミノベンゾエートを代わりに用いることにより、中間体1Gの合成を記載する方法に従って、淡黄色の油(75 mg、0.176ミリモル、収率68%)として合成された。MS (ESI) 406 (M+H)

30

【0480】

工程B. 中間体120B. メチル 3-(N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド)ベンゾエートの製造

【化255】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体120Aおよび対応する酸を代わりに用いることにより、実施例1の合成を記載する方法に従って合成された(75 mg、0.143ミリモル、収率77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.91 - 7.86 (m, 1 H)、7.77 - 7.70 (m, 1 H)、

50

7.66 - 7.57 (m, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.66 - 3.50 (m, 2H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、1.84 (brs, 6H)、1.80 - 1.66 (m, 6H)、1.50 - 1.35 (m, 6H); MS (ESI) 518 (M+H)

【0481】

工程C. 実施例120. 3-(N-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド)安息香酸の製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体120Bを代わりに用いることにより、中間体28Cの合成を記載する方法に従って、オフホワイトの固体(50mg、0.099ミリモル、収率79%)として合成された。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)

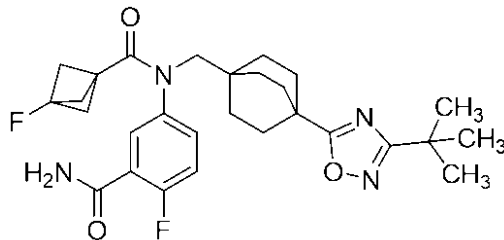
7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.70 - 7.62 (m, 1H)、7.61 - 7.54 (m, 1H)、3.58 (s, 2H)、2.13 (t, J = 19.6 Hz, 3H)、1.83 (brs, 6H)、1.81 - 1.73 (m, 6H)、1.49 - 1.37 (m, 6H); FXR EC₅₀(nM) = 4000; MS (ESI) 504 (M+H)

【0482】

実施例121

N-(4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド

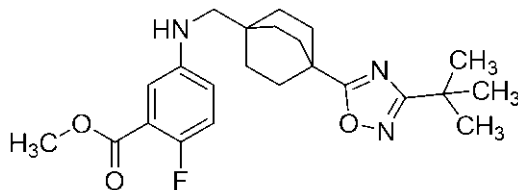
【化256】



【0483】

工程A. 中間体121A. メチル 5-(((4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)-2-フルオロベンゾエートの製造

【化257】



表記化合物は、必要に応じて、中間体36Cを代わりに用いることにより、中間体1Gの合成を記載する方法に従って、オフホワイトの固体(280mg、0.674ミリモル、収率88%)として合成された。MS (ESI) 416 (M+H)

【0484】

工程B. 中間体121B. メチル 5-(N-(4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド)-2-フルオロベンゾエートの製造

10

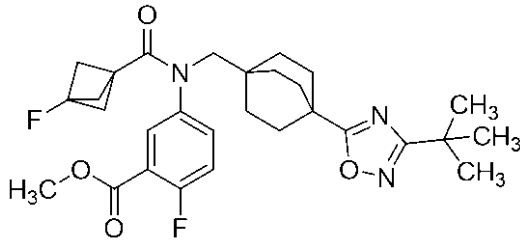
20

30

40

50

【化 2 5 8】

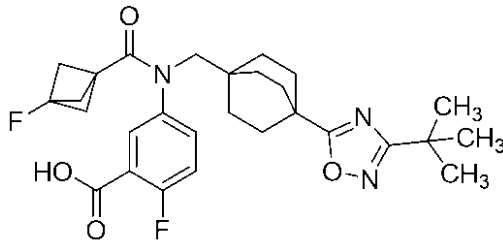


表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 2 1 A および対応する酸を代わりに用いることにより、実施例 1 の合成を記載する方法に従って、オフホワイトの固体 (2 0 0 m g 、 0 . 3 6 0 ミリモル、収率 7 5 %) として合成された。MS (E S I) 5 2 8 (M + H)

【 0 4 8 5】

工程 C . 中間体 1 2 1 C . 5 - (N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) - 2 - フルオロ安息香酸の製造

【化 2 5 9】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 2 1 B を代わりに用いることにより、中間体 2 8 C の合成を記載する方法に従って、固体 (5 5 m g 、 0 . 0 9 6 ミリモル、収率 7 8 %) として合成された。MS (E S I) 5 1 4 (M + H)

【 0 4 8 6】

工程 D . 実施例 1 2 1 . N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 2 1 C を代わりに用いることにより、中間体 1 A の合成を記載する方法に従って合成された (1 0 m g 、 0 . 0 2 0 ミリモル、収率 5 0 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d_6) 7 . 8 7 - 7 . 7 5 (m , 2 H) 、 7 . 6 4 - 7 . 5 1 (m , 2 H) 、 7 . 3 7 (t , J = 9 . 3 \text{ Hz } , 1 H) 、 3 . 6 0 - 3 . 4 8 (m , 2 H) 、 1 . 8 8 (b r s , 6 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 7 5 (m , 6 H) 、 1 . 4 8 - 1 . 3 6 (m , 6 H) 、 1 . 2 7 (s , 9 H) ; F X R E C $_{50}$ (n M) = 4 1 2 : MS (E S I) 5 1 3 (M + H)

【 0 4 8 7】

実施例 1 2 2

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (エチルカルバモイル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

10

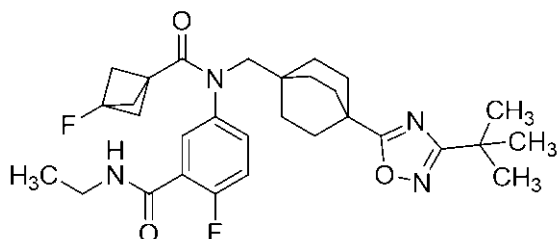
20

30

40

50

【化 2 6 0】



(122)

10

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 2 1 C およびエタンアミンを代わりに用いることにより、中間体 1 A の合成を記載する方法に従って合成された (20 mg、0.037 ミリモル、収率 95%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.47 - 8.34 (m, 1H)、7.61 - 7.50 (m, 2H)、7.42 - 7.32 (m, 1H)、3.57 (brs, 1H)、3.53 - 3.44 (m, 1H)、3.31 - 3.23 (m, 2H)、1.88 (brs, 6H)、1.84 - 1.70 (m, 6H)、1.50 - 1.35 (m, 6H)、1.27 (s, 9H)、1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H); FXR EC₅₀ (nM) = 123; MS (ESI) 540 (M+H)

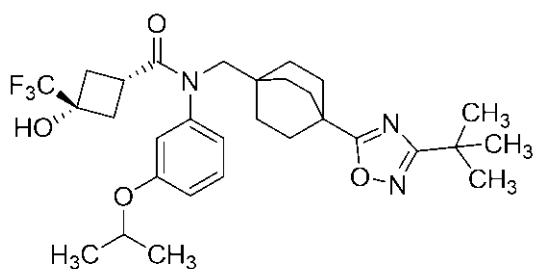
【0488】

実施例 123

20

(1S,3S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボキシアミド

【化 2 6 1】



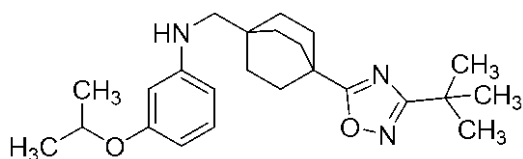
(123)

30

【0489】

工程 A . 中間体 1 2 3 A . N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - イソプロポキシアニリンの製造

【化 2 6 2】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 3 6 C および 3 - イソプロポキシアニリンを代わりに用いることにより、中間体 1 G の合成を記載する方法に従って、オフホワイトの固体 (70 mg、0.158 ミリモル、収率 69%) として合成された。MS (ESI) 398 (M+H)

【0490】

工程 B . 実施例 1 2 3 . (1S,3S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4

50

- オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミドの製造

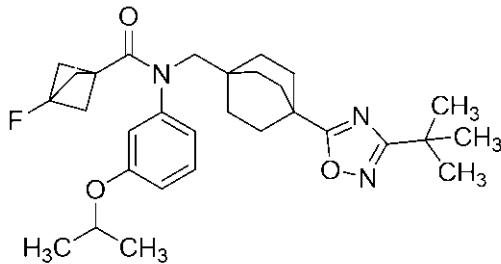
表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 2 3 A および対応する酸を代わりに用いることにより、実施例 1 の合成を記載する方法に従って合成された (1 4 m g、0.0 2 4 ミリモル、収率 4 7 %)。¹ H NMR (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) 7.3 6 - 7.2 5 (m、1 H)、6.9 8 - 6.9 2 (m、1 H)、6.9 2 - 6.8 0 (m、2 H)、6.5 3 (s、1 H)、4.7 2 - 4.6 2 (m、1 H)、3.5 9 (s、2 H)、2.8 5 - 2.7 3 (m、1 H)、2.3 6 - 2.2 5 (m、2 H)、2.0 9 - 2.0 0 (m、2 H)、1.8 5 - 1.7 4 (m、6 H)、1.4 7 - 1.3 8 (m、6 H)、1.2 9 - 1.2 2 (m、1 5 H) ; F X R E C ₅₀ (n M) = 2 0 0 0 : M S (E S I) 5 6 4 (M + H)

【 0 4 9 1 】

実施例 1 2 4

(1 S, 3 S) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド

【 化 2 6 3 】



(1 2 4)

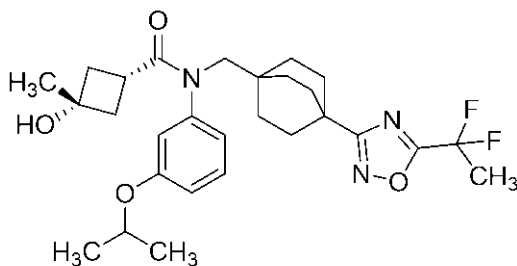
表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 2 3 A および対応する酸を代わりに用いることにより、実施例 1 の合成を記載する方法に従って合成された (1 2 m g、0.0 2 4 ミリモル、収率 4 7 %)。¹ H NMR (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) 7.3 7 - 7.2 8 (m、1 H)、6.9 9 - 6.8 5 (m、3 H)、4.6 8 (q u i n、J = 6.0 H z、1 H)、3.5 9 (b r s、1 H)、3.4 8 - 3.4 0 (m、1 H)、1.9 4 - 1.7 1 (m、1 2 H)、1.5 3 - 1.3 6 (m、6 H)、1.2 7 (s、1 5 H) ; F X R E C ₅₀ (n M) = 2 0 0 0 : M S (E S I) 5 1 0 (M + H)

【 0 4 9 2 】

実施例 1 2 5

(1 S, 3 S) - N - ((4 - (5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カルボキシアミド

【 化 2 6 4 】



(1 2 5)

10

20

30

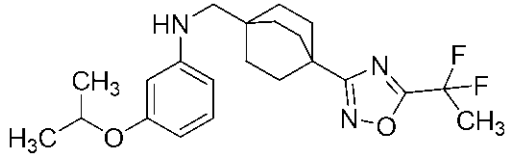
40

50

【0493】

工程 A . 中間体 1 2 5 A . N - ((4 - (5 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - イソプロポキシアニリンの製造

【化 2 6 5】



10

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および 3 - イソプロポキシアニリンを代わりに用いることにより、中間体 1 G の合成を記載する方法に従って、オフホワイトの固体 (6 0 m g 、 0 . 1 4 1 ミリモル、収率 7 6 %) として合成された。MS (E S I) 4 0 6 (M + H)

【0494】

工程 B . 実施例 1 2 5 . (1 S , 3 S) - N - ((4 - (5 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - N - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルシクロブタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 2 5 A および対応する酸を代わりに用いることにより、実施例 1 の合成を記載する方法に従って合成された (5 . 2 m g 、 9 . 3 4 マイクロモル、収率 1 9 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 7 . 2 9 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 6 . 9 5 - 6 . 8 0 (m , 3 H) 、 4 . 9 0 (s , 1 H) 、 4 . 7 3 - 4 . 6 0 (m , 1 H) 、 3 . 6 3 - 3 . 5 3 (m , 2 H) 、 2 . 5 5 (b r d , J = 3 . 7 H z , 1 H) 、 2 . 2 1 - 2 . 0 4 (m , 5 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 7 2 (m , 6 H) 、 1 . 6 7 - 1 . 5 7 (m , 2 H) 、 1 . 5 0 - 1 . 3 6 (m , 6 H) 、 1 . 2 6 (d , J = 5 . 9 H z , 6 H) 、 1 . 1 0 - 0 . 8 5 (m , 3 H) ; F X R E C ₅₀ (n M) = 1 5 2 5 : MS (E S I) 5 1 8 (M + H)

20

【0495】

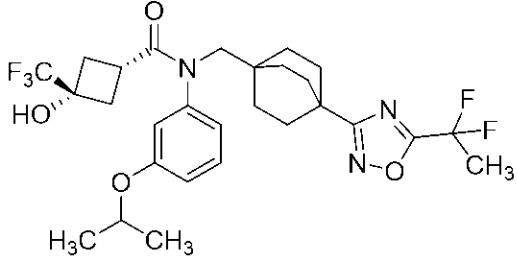
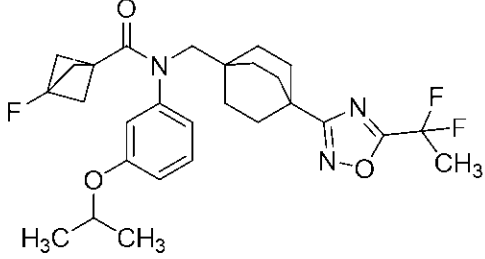
以下の実施例は、必要に応じて、中間体 1 2 5 A および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 の合成について記載される方法に従って合成された

30

40

50

【表 4 6】

Ex. No.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
126	 <p data-bbox="300 728 1045 1041">(1S, 3S)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-N-(3-イソプロポキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	572	610
127	 <p data-bbox="300 1377 1045 1624">N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(3-イソプロポキシフェニル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド</p>	518	156

10

20

30

40

50

【表 4 7】

126	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.89 (dt, $J=2.0, 7.6$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.68 (quin, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 5H), 1.83-1.69 (m, 6H), 1.48-1.37 (m, 6H), 1.25 (d, $J=6.1$ Hz, 6H)
127	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.37-7.28 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 3H), 4.69 (quin, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.47 (br s, 1H), 2.14 (t, $J=19.7$ Hz, 3H), 1.96-1.82 (m, 6H), 1.82-1.71 (m, 6H), 1.54-1.39 (m, 6H), 1.31-1.23 (m, 6H)

10

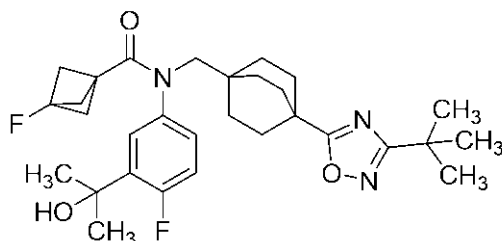
【 0 4 9 6 】

実施例 12 8

20

N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化 2 6 6】



(1 2 8)

30

中間体 1 2 1 B (2 5 m g 、 0 . 0 4 7 ミリモル) の 0 での THF (2 m L) 中溶液に、ジエチルエーテル中 3 M 臭化メチルマグネシウム (0 . 0 3 2 m L 、 0 . 0 9 5 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温までゆっくりと加温させ、1 時間攪拌した。反応混合物を NH 4 C l 飽和水溶液 (5 m L) でクエンチさせ、Et O A c (2 x 1 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスプリッジ C 1 8 、 1 5 0 m m x 1 9 m m 、 5 μ m 粒子；移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；勾配：1 5 % B で 2 分間保持し、2 5 分間にわたって 1 5 - 5 7 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する；流速：1 5 m L / 分；カラム温度：2 5 、で分取性 LC / MS を介して精製した。フラクションの収集はシグナルによってトリガーに付された。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物 (1 0 . 4 m g 、 0 . 0 2 0 ミリモル、収率 4 2 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) 7 . 4 9 (d d , $J=2.8, 7.5$ Hz, 1 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 2 7 (m , 1 H) 、 7 . 2 0 (d d , $J=8.6, 11.2$ Hz, 1 H) 、 5 . 4 6 (s , 1 H) 、 3 . 6 0 - 3 . 5 3 (m , 1 H) 、 3 . 5 0 - 3 . 4 3 (m , 1 H) 、 1 . 9 1

40

50

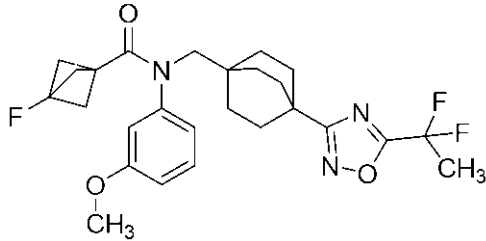
- 1.76 (m, 12H)、1.50 (brd, J = 10.0 Hz, 6H)、1.46 - 1.37 (m, 6H)、1.27 (s, 9H); FXR EC₅₀ (nM) = 4000; MS (ESI) 528 (M+H)

【0497】

実施例 129

N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【化267】



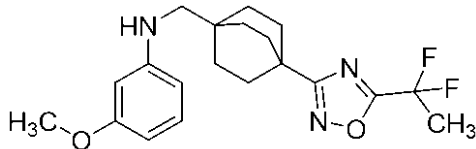
(129)

10

【0498】

工程 A . 中間体 129A . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - メトキシアニリンの製造

【化268】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および 3 - メトキシアニリンを代わりに用いることにより、中間体 1 G の合成を記載する方法に従って、オフホワイトの固体 (25 mg、0.063 ミリモル、収率 57%) として合成された。MS (ESI) 378 (M+H)

【0499】

工程 B . 実施例 129 . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 129A および対応する酸を代わりに用いることにより、実施例 1 の合成を記載する方法に従って合成された (11 mg、0.022 ミリモル、収率 42%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H)、7.04 - 6.88 (m, 3H)、3.80 (s, 3H)、3.68 - 3.56 (m, 1H)、3.52 - 3.40 (m, 1H)、2.14 (t, J = 19.7 Hz, 3H)、1.97 - 1.70 (m, 12H)、1.57 - 1.34 (m, 6H); FXR EC₅₀ (nM) = 73; MS (ESI) 490 (M+H)

【0500】

実施例 130

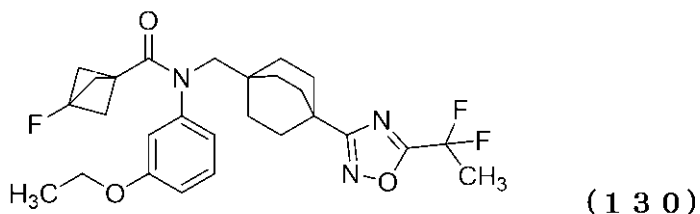
N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

30

40

50

【化 2 6 9】

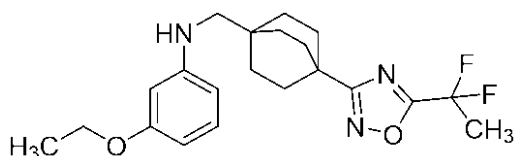


【0501】

工程 A . 中間体 130A . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - エトキシアニリンの製造

10

【化 2 7 0】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 F および 3 - エトキシアニリンを代わりに用いることにより、中間体 1 G の合成を記載する方法に従って、オフホワイトの固体 (30 mg、0.073 ミリモル、収率 66%) として合成された。MS (ESI) 392 (M + H)

20

【0502】

工程 B . 実施例 130 . N - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - エトキシフェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

表記化合物は、必要に応じて、中間体 130A および対応する酸を代わりに用いることにより、実施例 1 の合成を記載する方法に従って合成された (12 mg、0.024 ミリモル、収率 47%) 。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.39 - 7.29 (m, 1 H)、7.00 - 6.88 (m, 3 H)、4.14 - 4.00 (m, 2 H)、3.65 - 3.56 (m, 1 H)、3.51 - 3.42 (m, 1 H)、2.14 (t, J = 19.6 Hz, 3 H)、1.95 - 1.82 (m, 6 H)、1.82 - 1.70 (m, 6 H)、1.51 - 1.40 (m, 6 H)、1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3 H) ; FXR EC₅₀ (nM) = 91 ; MS (ESI) 504 (M + H)

30

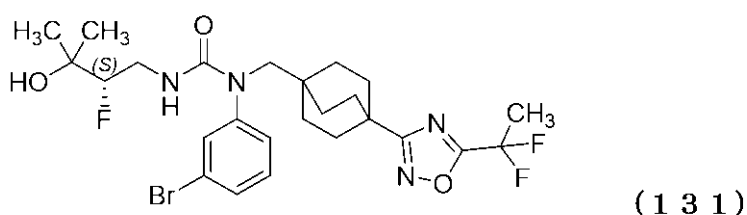
【0503】

実施例 131

(S) - 1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - ((4 - (5 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) 尿素

40

【化 2 7 1】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 30A および (S) - 4 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - オールを代わりに用いることにより中間体 30 の合成について

50

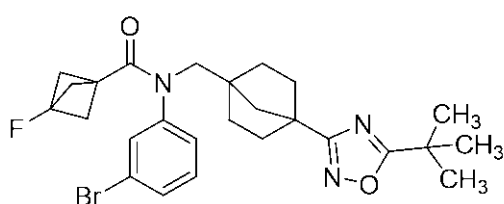
記載される方法に従って製造された (1.2 mg、2.093 マイクロモル、収率 9%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 7.54 (s, 1H)、7.43 (td, $J = 2.1、6.5\text{ Hz}$, 1H)、7.38 - 7.29 (m, 2H)、7.24 - 6.92 (m, 1H)、5.91 (t, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H)、4.66 (br. s., 1H)、4.26 - 4.11 (m, 1H)、3.61 - 3.49 (m, 2H)、3.20 - 3.08 (m, 1H)、2.13 (t, $J = 19.7\text{ Hz}$, 3H)、1.82 - 1.70 (m, 6H)、1.45 - 1.33 (m, 6H)、1.08 (s, 6H) ; FXR EC_{50} (nM) = 228 : MS (ESI) 573 (M + H)

【 0504 】

実施例 132

N - (3 - ブロモフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド

【 化 272 】

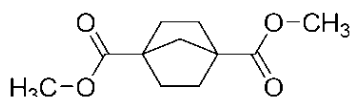


(132)

【 0505 】

工程 A . 中間体 132A . ジメチルピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1,4 - ジカルボキシレートの製造

【 化 273 】



ジイソプロピルアミン (24.52 mL、172 ミリモル) の THF (230 mL) 中溶液を - 20 に冷却し、n - ブチルリチウムのヘキサン中 2.5 M 溶液 (45.3 mL、113 ミリモル) を滴下して加えた。混合物を - 20 で 20 分間攪拌し、ついで - 78 に冷却した。この溶液に、乾燥ヘキサメチルホスホルアミド (63.0 mL、362 ミリモル) を滴下して加えた。ジメチル シクロペンタン - 1,3 - ジカルボキシレート (8.43 g、45.3 ミリモル) の THF (40 mL) 中溶液を 20 分間にわたって滴下して加え、反応混合物を 0 までの加温に供し、20 分間攪拌した。反応混合物を再び - 78 に冷却し、1 - ブロモ - 2 - クロロエタン (6.78 mL、81 ミリモル) を 20 分間にわたって添加した。冷却浴を取り外し、混合物を 6 時間にわたって室温までの加温に供した。次に反応混合物を NH₄Cl 飽和水溶液 (100 mL) でクエンチさせ、減圧下で容量を 1 / 5 にまで濃縮し、H₂O (120 mL) で希釈した。水相を分離し、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をフラッシュクロマトグラフィー (80 g シリカゲルカートリッジ ; A = Hex、B = EtOAc ; 30 分間の勾配 ; 0% B ~ 70% B ; 流速 = 40 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (4.2 g、19.79 ミリモル、収率 44%) をオフホワイトの半固体として得た。MS (ESI) 213 (M + H)

【 0506 】

工程 B . 中間体 132B . 4 - (メトキシカルボニル) ピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - カルボン酸の製造

10

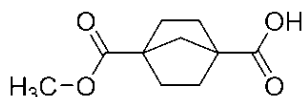
20

30

40

50

【化274】



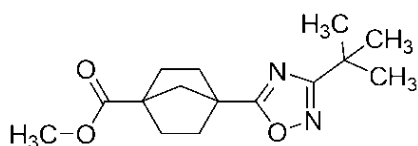
中間体132A (3.5 g、16.49ミリモル)をTHF (100 mL)に溶かし、水酸化ナトリウム (0.660 g、16.49ミリモル)のMeOH (10 mL)中溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を加熱することなく減圧下で蒸発させた。該残渣を水 (20 mL)に溶かし、CH₂Cl₂ (3 x 15 mL)で抽出した。水層をpH = 3になるまで6N HClで酸性にした。得られた水溶液をDCM (4 x 50 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表記化合物 (2.6 g、13.12ミリモル、収率80%)をオフホワイトの半固体として得た。MS (ESI) 197 (M-H)

10

【0507】

工程C. 中間体132C. メチル 4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキシレートの製造

【化275】



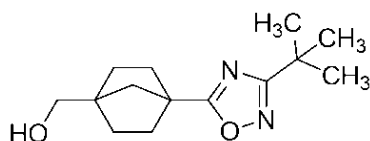
20

表記化合物は、必要に応じて、中間体132BおよびN'-ヒドロキシピバルイミダミドを代わりに用いることにより中間体1Dの合成について記載される方法に従って製造された (900 mg、3.23ミリモル、収率51%)。MS (ESI) 279 (M+H)

【0508】

工程D. 中間体132D. (4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノールの製造

【化276】



30

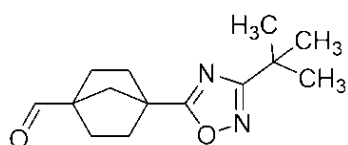
表記化合物は、必要に応じて、中間体132Cを代わりに用いることにより中間体1Eの合成について記載される方法に従って、オフホワイトの固体として製造された (0.9 g、3.60ミリモル、収率77%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 4.53 (t, J = 6.40 Hz, 1H)、3.49 (d, J = 5.60 Hz, 2H)、1.98 - 2.02 (m, 2H)、1.81 - 1.84 (m, 5H)、1.71 - 1.79 (m, 2H)、1.24 - 1.37 (m, 10H)

40

【0509】

工程E. 中間体132E. 4-(3-(tert-ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボアルデヒドの製造

【化277】



表記化合物は、必要に応じて、中間体132Dを代わりに用いることにより中間体1F

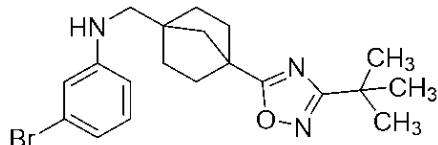
50

の合成について記載される方法に従って製造された (0.4 g、1.611 ミリモル、収率 58%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 9.89 (s, 1H)、2.16 - 2.29 (m, 4H)、1.96 - 2.01 (m, 4H)、1.67 - 1.69 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)

【0510】

工程 F . 中間体 132F . 3 - ブロモ - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチル) アニリンの製造

【化278】



10

表記化合物は、必要に応じて、中間体 132E および 3 - ブロモアニリンを代わりに用いることにより中間体 1G の合成について記載される方法に従って製造された (320 mg、0.791 ミリモル、収率 66%) ; MS (ESI) 404 (M+H)

【0511】

工程 G . 実施例 132 . N - (3 - ブロモフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミドの製造

20

表記化合物は、必要に応じて、中間体 132F および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 の合成について記載される方法に従って製造された (5.6 mg、10.84 マイクロモル、収率 22%) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7.74 (s, 1H)、7.66 - 7.58 (m, 1H)、7.49 - 7.33 (m, 2H)、4.05 - 3.72 (m, 2H)、2.05 - 1.79 (m, 8H)、1.78 - 1.69 (m, 2H)、1.67 - 1.49 (m, 4H)、1.42 - 1.31 (m, 2H)、1.28 (s, 9H) ; FXR EC_{50} (nM) = 498 ; MS (ESI) 516 (M+H)

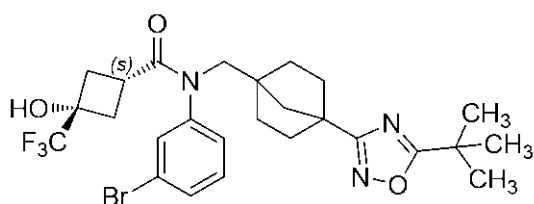
【0512】

30

実施例 133

(1s, 3s) - N - (3 - ブロモフェニル) - N - ((4 - (3 - (tert - ブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド

【化279】



(133)

40

表記化合物は、必要に応じて、中間体 132F を代わりに用いることにより実施例 1 の合成について記載される方法に従って製造された (2 mg、3.51 マイクロモル、収率 10%) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7.73 (s, 1H)、7.61 - 7.52 (m, 1H)、7.48 - 7.34 (m, 2H)、6.54 (s, 1H)、3.96 (s, 2H)、3.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、2.72 (br t, J = 8.9 Hz, 1H)、2.37 - 2.30 (m, 2H)、2.11 - 2.03 (m, 2H)、2.00 - 1.90 (m, 2H)、1.76 - 1.67 (m, 2H)、1.66 - 1.56 (m, 2H)、

50

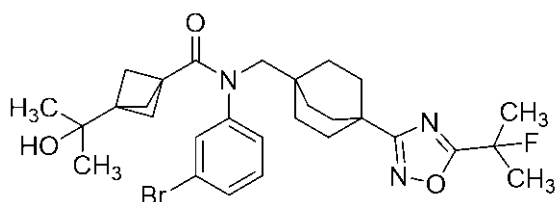
1.53 (s, 2H)、1.40 - 1.23 (m, 12H); FXR EC₅₀ (nM) = 4000; MS (ESI) 570 (M+H)

【0513】

実施例134

N-(3-ブロモフェニル)-N-((4-(5-(2-フルオロプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド

【化280】



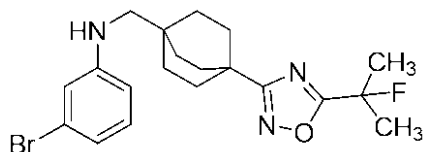
(134)

10

【0514】

工程A. 中間体134A. 3-ブロモ-N-((4-(5-(2-フルオロプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アニリンの製造

【化281】



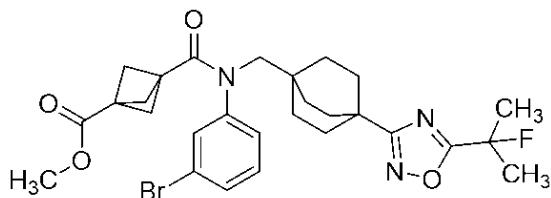
20

表記化合物は、必要に応じて、中間体95Cおよび3-ブロモアニリンを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って製造された(650mg、1.539ミリモル、収率82%)。MS (ESI) 422 (M+H)

【0515】

工程B. 中間体134B. メチル3-((3-ブロモフェニル)((4-(5-(2-フルオロプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレートの製造

【化282】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体134Aおよび対応する酸を代わりに用いることにより中間体1の合成について記載される方法に従って製造された(290mg、0.505ミリモル、収率71%)；MS (ESI) 574 (M+H)

【0516】

工程C. 実施例134. N-(3-ブロモフェニル)-N-((4-(5-(2-フルオロプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

中間体134B(30mg、0.052ミリモル)の-78でのTHF(5mL)中溶

50

液に、Et₂O中3M塩化メチルマグネシウム(0.174 mL、0.522ミリモル)を滴下して加えた。反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl(10 mL)飽和水溶液でクエンチさせた。得られた水溶液を酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン溶液(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料を次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジC18、150 mm×19 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：15% Bで2分間保持し、25分間にわたって15-57% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：15 mL/分；カラム温度：25℃、で分取性LC/MSを介して精製した。フラクションの収集はシグナルによってトリガーに付された。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心型蒸発を介して乾燥させ、表記化合物(4 mg、6.96マイクロモル、収率13%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 7.66-7.63(m, 1H)、7.57(dt, J=6.9、1.7 Hz, 1H)、7.46-7.35(m, 2H)、4.03(s, 1H)、3.62-3.43(m, 2H)、1.82-1.70(m, 12H)、1.46-1.34(m, 12H)、0.86(s, 6H)；FXR EC₅₀(nM)=434；MS(ESI) 574(M+H)

10

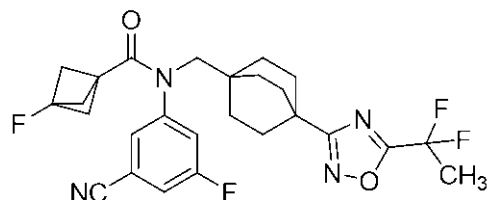
【0517】

実施例135

N-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミド

20

【化283】



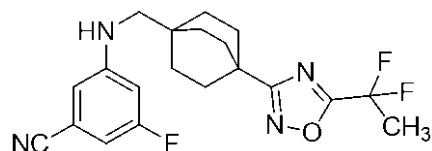
(135)

30

【0518】

工程A. 中間体135A. 3-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)-5-フルオロベンゾニトリルの製造

【化284】



40

表記化合物は、必要に応じて、中間体1Fおよび商業的に入手可能な3-アミノ-5-フルオロベンゾニトリルを代わりに用いることにより中間体1Gの合成について記載される方法に従って製造された(80 mg、0.205ミリモル、収率56%)；MS(ESI) 391(M+H)

【0519】

工程B. 実施例135. N-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシアミドの製造

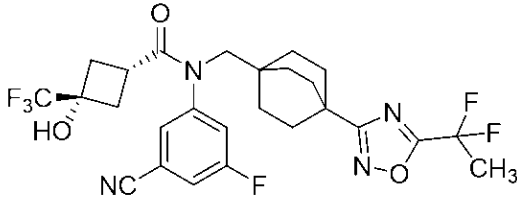
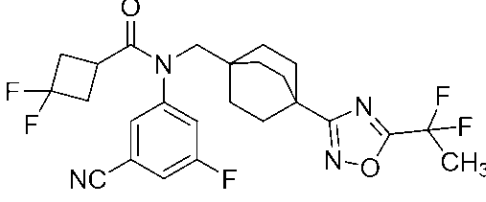
表記化合物は、必要に応じて、中間体135Aを代わりに用いることにより実施例1の

50

合成について記載される方法に従って製造された (7.3 mg、0.015 ミリモル、収率 28%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 7.98 (s, 1H)、7.95 - 7.87 (m, 2H)、3.65 - 3.47 (m, 2H)、2.14 (t, $J = 19.7$ Hz, 3H)、1.93 (br s, 6H)、1.84 - 1.66 (m, 6H)、1.47 - 1.35 (m, 6H) ; FXR EC₅₀ (nM) = 18、MS (ESI) 503 (M+H) 【0520】

以下の実施例は、必要に応じて、中間体 135 A および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 の合成について記載される方法に従って合成された。

【表 48】

Ex.	構造&名称	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
136	 <p>(1S, 3S)-N-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	557	256
137	 <p>N-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキシアミド</p>	509	103

10

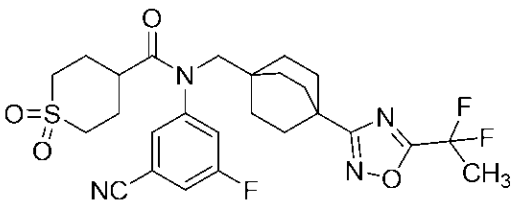
20

30

40

50

【表 4 9】

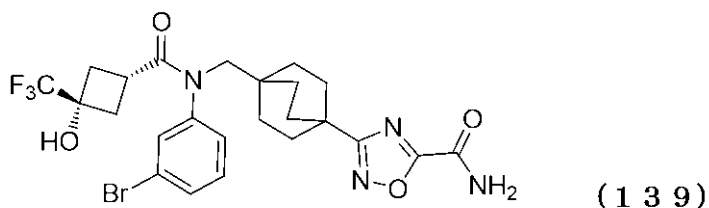
138	 <p>N-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-N-((4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシアミド 1,1-ジオキシド</p>	551	4000
136	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.98-7.75 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.08-2.92 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.13 (t, $J = 19.7$ Hz, 3H), 1.86-1.67 (m, 6H), 1.48-1.31 (m, 6H)		
137	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.98-7.75 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.08-2.92 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.13 (t, $J = 19.7$ Hz, 3H), 1.86-1.67 (m, 6H), 1.48-1.31 (m, 6H)		
138	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.02-7.81 (m, 3H), 3.58 (br s, 2H), 3.13-2.87 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 3H), 2.05-1.88 (m, 4H), 1.85-1.66 (m, 6H), 1.50-1.29 (m, 6H)		

【 0 5 2 1 】

実施例 1 3 9

3 - (4 - (((1 S , 3 S) - N - (3 - ブロモフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド) メチル) ビシクロ [2 . 2 . 2]

【 化 2 8 5 】



【 0 5 2 2 】

10

20

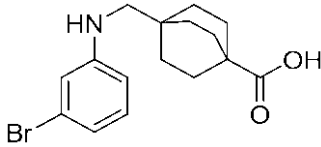
30

40

50

工程 A . 中間体 139 A . 4 - (((3 - プロモフェニル) アミノ) メチル) ビシクロ
[2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸の製造

【化 286】



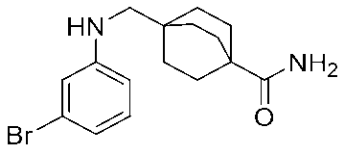
表記化合物は、必要に応じて、中間体 33 C を代わりに用いることにより、中間体 28 C の合成を記載する方法に従って、白色の固体 (1.9 g、5.62 ミリモル、収率 99 %) として合成された。MS (ESI) 338 (M+H)

10

【0523】

工程 B . 中間体 139 B . 4 - (((3 - プロモフェニル) アミノ) メチル) ビシクロ
[2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシアミドの製造

【化 287】



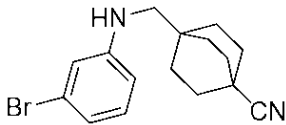
表記化合物は、必要に応じて、中間体 139 A を代わりに用いることにより、中間体 1 A の合成を記載する方法に従って合成された (2.0 g、5.93 ミリモル、収率 100 %)。MS (ESI) 338 (M+H)

20

【0524】

工程 C . 中間体 139 C . 4 - (((3 - プロモフェニル) アミノ) メチル) ビシクロ
[2.2.2] オクタン - 1 - カルボニトリルの製造

【化 288】



中間体 139 B (2.0 g、5.93 ミリモル) のピリジン (50 mL) 中攪拌溶液に、イミダゾール (1.009 g、14.83 ミリモル) を加え、0 に冷却した。該冷却溶液に、POCl₃ (0.608 mL、6.52 ミリモル) を滴下して加え、反応混合物を 5 時間にわたって室温まで徐々に加温させた。反応混合物を冷水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 70 mL) で抽出した。有機層を合わせ、1.5 N HCl 水溶液 (4 x 50 mL)、水 (100 mL) およびブライン飽和溶液 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカートリッジ ; A = Hex、B = EtOAc ; 30 分間の勾配 ; 0% B ~ 30% B とする ; 流速 = 30 mL / 分) に付して精製した。純粋なフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、表記化合物 (1.0 g、3.13 ミリモル、収率 53 %) を白色の固体として得た。MS (ESI) 336 (M+18) (NH₄アダクト)

30

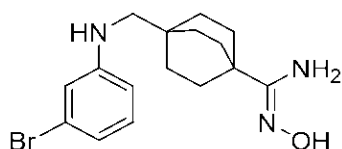
40

【0525】

工程 D . 中間体 139 D . (Z) - 4 - (((3 - プロモフェニル) アミノ) メチル)
- N ' - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキシイミダミドの製造

50

【化 2 8 9】

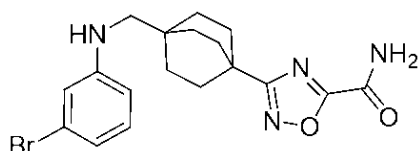


表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 3 9 C を代わりに用いることにより、中間体 1 C の合成を記載する方法に従って、白色の固体 (1.0 g、2.8 4 ミリモル、収率 9 1 %) として合成された。MS (E S I) 3 5 2 (M + H)

【 0 5 2 6】

工程 E . 中間体 1 3 9 E . 3 - (4 - (((3 - プロモフェニル) アミノ) メチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシアミドの製造

【化 2 9 0】



表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 3 9 D および 2 - アミノ - 2 - オキソ酢酸を代わりに用いることにより、中間体 1 D の合成を記載する方法に従って、オフホワイトの固体 (2 1 0 m g、収率 5 2 %) として合成された。MS (E S I) 4 0 5 (M + H)

【 0 5 2 7】

工程 F . 実施例 1 3 9.3 - (4 - (((1 S,3 S) - N - (3 - プロモフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボキシアミド) メチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシアミドの製造

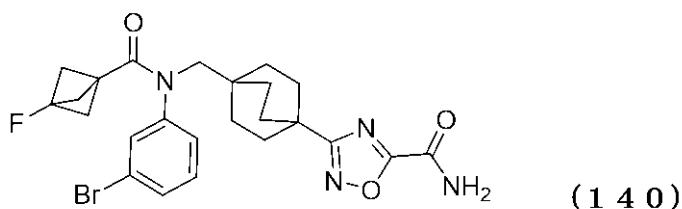
表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 3 9 E および対応する酸を代わりに用いることにより実施例 1 の合成について記載される方法に従って製造された (1 2.8 m g、0.0 2 ミリモル、収率 9 9 %)。¹H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d₆) 8.5 6 (b r d、J = 2.9 H z、1 H)、8.4 0 - 8.2 3 (m、1 H)、7.7 1 (s、1 H)、7.5 5 (b r d、J = 7.6 H z、1 H)、7.4 8 - 7.3 0 (m、2 H)、6.6 3 - 6.4 8 (m、1 H)、3.6 9 - 3.5 3 (m、2 H)、3.1 8 (s、1 H)、2.7 9 - 2.6 7 (m、1 H)、2.3 9 - 2.2 7 (m、2 H)、2.1 4 - 1.9 7 (m、2 H)、1.8 6 - 1.6 9 (m、6 H)、1.5 0 - 1.2 9 (m、6 H) ; F X R E C₅₀ (n M) = 1 4 5 0、MS (E S I) 5 7 3 (M + H)

【 0 5 2 8】

実施例 1 4 0

3 - (4 - ((N - (3 - プロモフェニル) - 3 - フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) メチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシアミド

【化 2 9 1】



(1 4 0)

表記化合物は、必要に応じて、中間体 1 3 9 E および対応する酸を代わりに用いること

10

20

30

40

50

により実施例 1 の合成について記載される方法に従って製造された (2 8 m g 、 0 . 0 5 ミリモル、収率 4 4 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 6 0 - 8 . 4 9 (m , 1 H) 、 8 . 3 2 (b r d , J = 1 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 7 1 (s , 1 H) 、 7 . 6 5 - 7 . 5 6 (m , 1 H) 、 7 . 4 9 - 7 . 3 6 (m , 2 H) 、 3 . 6 3 - 3 . 4 9 (m , 2 H) 、 1 . 9 7 - 1 . 6 7 (m , 1 0 H) 、 1 . 5 2 - 1 . 2 9 (m , 6 H) ; F X R E C ₅₀ (n M) = 7 2 1 、 M S (E S I) 5 1 9 (M + H)

【 0 5 2 9 】

生物学的評価

本発明の例示された化合物を、一過性ヒト F X R / G a l 4 - ルシフェラーゼレポーターアッセイにて試験し、アッセイ結果が表 1 および実施例 1 ないし 3 にて分析データと一緒に報告された。

G a l 4 - h F X R 融合構築レポーターシステムを、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レポーター c D N A の上流に 5 コピーの G a l 4 プロモーター応答因子を含む構築物が、H E K 2 9 3 細胞にて安定して発現された。このレポーター細胞株は、1 % ペニシリン - ストレプトマイシン (P / S) 溶液、5 0 0 μ g / m L ゼオシンおよび 1 0 % 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 (D M E M ; Gibco) 中、加湿 5 % C O ₂ 雰囲気下にて 3 7 °C で維持された。もう一つ別のプラスミドであって、その中で p c D N A 3 . 1 ベクターのヒトサイトメガロウイルスプロモーターが、ヒト F X R からのリガンド結合ドメインに融合した G a l 4 転写因子から由来の D N A 結合ドメインから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、プラスミドが構築された。

【 0 5 3 0 】

トランスフェクションの前日に、培養中のレポーター細胞をトリプシンでプレートから剥がし、翌朝には約 9 0 % のコンフルエンスを達成するのに十分な密度で T 7 5 フラスコ中にてプレート培養に付した。トランスフェクション試薬は、2 5 μ g の p c D N A 3 . 1 - G a l 4 - F X R プラスミドを 1 . 8 7 m L の O p t i - M E M (Thermo-Fisher) に入れ、4 0 μ L のリポフェクトアミン 2 0 0 0 (Thermo-Fisher) を 1 . 8 7 m L の O p t i - M E M に入れて別々に希釈し、次にその希釈した D N A 溶液を希釈したリポフェクトアミン 2 0 0 0 溶液に添加し、室温で 1 5 - 2 0 分間インキュベートすることにより製造される。その混合物を、細胞に移す直前に、D M E M 、 1 0 % c s - F B S および 1 % P / S からなる 1 0 m L の溶液でさらに希釈する。維持培地を細胞から吸引し、最終的なトランスフェクション混合物を添加して、その後で該細胞を加湿 5 % C O ₂ 雰囲気下にて 3 7 °C で一夜インキュベートする。このプロトコルをスケールアップし、その一時的にトランスフェクトされた細胞はアッセイ対応フォーマットにて凍結保存され得る。

【 0 5 3 1 】

化合物の試験には、1 0 0 n L の化合物 (D M S O で連続希釈) を、エコー (Echo) 音響ディスペンサー (Labcyte) を用いて、Corning / Costar の透明底の 3 8 4 ウェル白色プレートに分注する。トランスフェクトされた細胞を収穫し、計数し、2 5 μ L 中に 1 0 - 2 5 , 0 0 0 細胞が 3 8 4 ウェル化合物アッセイプレートの各ウェルにプレーティングされるように希釈する。化合物で処理した細胞を加湿 5 % C O ₂ 雰囲気下にて 3 7 °C で一夜インキュベートする。翌朝、2 5 μ L の S t e a d y - G l o (Promega) をプレートの各ウェルに添加し、その混合物を振盪しながら 1 5 分間インキュベートさせ、E n v i s i o n (Perkin Elmer) プレートリーダーで発光を測定する。D M S O 単独で処理された細胞からのバックグラウンドカウントを全ての処理前 (raw) のカウントから差し引き、その修正された値を 8 μ M G W - 4 0 6 4 で達成された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のアゴニスト応答方程式に適合させ、E C ₅₀ 値を計算する。

【 0 5 3 2 】

インビボの試験例：急性マウス P K / P D

体重が 2 5 - 2 8 g の雄の C 5 7 B L 6 / N T a c マウスを Taconic Labs (ハドソン

10

20

30

40

50

、NY)より購入し、Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (Harlan Laboratories)で飼育する。1週間順応させた後、マウスを体重に基づいてグループに分類する。マウスには、単回経口用量のビヒクルまたは実験化合物が投与される。化合物の全身暴露は、投与の1時間後に、および研究終了時(6時間後)に顎下静脈から採取した血液に由来する血漿を用いて評価される。研究の終了の際に、動物を殺し、速やかに解剖する。肝臓の内葉を、半分が均質化されて化合物の暴露について分析され、別の半分がRNA later (Thermo-Fisher Scientific)に保存されるように分割する。回腸も解剖され、RNA laterに保存される。RNA laterにある組織サンプルをMP Biomedicalsのビーズを用いて均質化する。RNAは、MagMax - 96 Total RNA Isolationキット(Thermo-Fisher Scientific)を用い、製造元のプロトコルに従って抽出される。RNA濃度をNano-Drop 8000 Spectrophotometer (Thermo Fisher)を用いて測定する。逆転写は、InvitrogenのSuperScript (登録商標) VIL0 cDNA Synthesis Kitを用い、製造元のプロトコルに従ってなされる。リアルタイムPCRは、Applied BiosystemsのTaqman PCRマスターミクスチャーを用い、製造元のプロトコルに従ってなされる。すべてのプライマーはThermo-Fisher Scientificから購入される。分析されるマウス遺伝子には、Nr0b2 (小型ヘテロ二量体パートナー、SHPをコードする)、Abcb11 (胆汁酸塩排出ポンプ、BSEPをコードする)、肝臓にあるCyp7a1 & Cyp8b1、およびFgf15、Fabp6 (回腸胆汁酸結合タンパク質、I-BABPをコードする)、Slc51a (有機溶質トランスポーターアルファサブユニット、OSTAをコードする)、およびSlc51b (有機溶質トランスポーターベータサブユニット、OSTBをコードする)(回腸にある)が含まれる。FGF15遺伝子発現での統計的に有意な変化は、ビヒクル対照と比べて、倍増で表され、CYP7A1発現ではパーセント減少で表される。

【0533】

本発明の他の特徴は、本発明を説明するのに付与され、発明を限定することを意図しない例示的な実施態様の上記の説明の過程で明らかになるはずである。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てもよい。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、他のいずれかの実施態様と併せて、付加的な実施態様を説明すると解釈されてもよいと理解される。実施態様の個々の各要素はそれ自体が独立した実施態様であるとも理解される。さらには、実施態様のいずれの要素も、いずれかの実施態様からのありとあらゆる要素と組み合わせさせて、さらなる実施態様を説明するものとする。

10

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 3/00 (2006.01)
 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 35/02 (2006.01)
 C 0 7 D 271/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245(2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)
 A 6 1 K 31/662(2006.01)
 A 6 1 K 31/4418(2006.01)
 C 0 7 D 231/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415(2006.01)
 A 6 1 K 31/216(2006.01)
 C 0 7 F 9/653(2006.01)
 C 0 7 D 213/40 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 35/02
 C 0 7 D 271/06
 A 6 1 K 31/4245
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/662
 A 6 1 K 31/4418
 C 0 7 D 231/12
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/216
 C 0 7 F 9/653
 C 0 7 D 213/40

C S P

C

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ワッカー, ディーン エイ

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 ナラ, スシール ジェタナンド

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 チェルク, スリニバス

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 サルクナム, カンダサミー

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 ジャイプリ, フィロツ アリ

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 タンガベル, スーダマニ

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 ナラヤン, リシケシュ

インド 4 0 3 4 0 1 ムンバイ、ボンダ、ファーマグディ、ゴア・エンジニアリング・カレッジ (ジーイーシー)・キャンパス

-
- (72)発明者 ジョギ, スリニバス
インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 カティ, パバン カルヤン
インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- 審査官 三木 寛
- (56)参考文献 国際公開第2018/170166(WO, A1)
国際公開第2018/170173(WO, A1)
国際公開第2018/170182(WO, A1)
国際公開第2018/170165(WO, A1)
特表2018-536015(JP, A)
特表2017-511304(JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61P
A61K
CAplus/REGISTRY(STN)