

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6482086号
(P6482086)

(45) 発行日 平成31年3月13日 (2019. 3. 13)

(24) 登録日 平成31年2月22日 (2019. 2. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/38 (2006. 01)

A 6 1 K 31/415 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 231/38 C S P B

A 6 1 K 31/415

C O 7 D 231/38 A

C O 7 D 401/04

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 28 (全 174 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-503448 (P2016-503448)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月17日 (2014. 3. 17)
 (65) 公表番号 特表2016-515536 (P2016-515536A)
 (43) 公表日 平成28年5月30日 (2016. 5. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/030712
 (87) 国際公開番号 W02014/145873
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014. 9. 18)
 審査請求日 平成29年3月16日 (2017. 3. 16)
 (31) 優先権主張番号 61/827, 409
 (32) 優先日 平成25年5月24日 (2013. 5. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/801, 231
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515255973
 エピゲン バイオサイエンスズ, インコー
 ポレイテッド
 EPIGEN BIOSCIENCES,
 INC.
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 92
 121, サンディエゴ, スイート 104
 A, バーンズ キャニオン ロード 10
 255
 10255 Barnes Canyon
 Road, Suite 104A, Sa
 n Diego, CA 92121, Un
 ited States of Amer
 ica

最終頁に続く

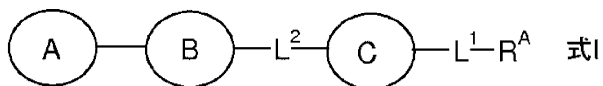
(54) 【発明の名称】 疾患の治療に有用な複素環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

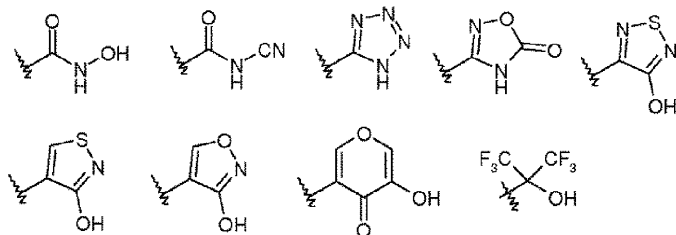
式 I

【化 1】



(式中、 R^A は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^B$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ または

【化 2】

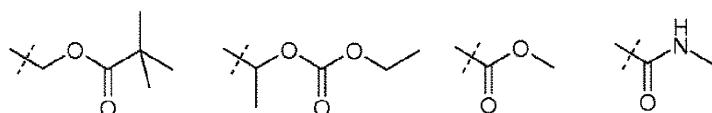


のうちの 1 つの構造であり；

10

R^B は、 $-H$ または $-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、または下式：

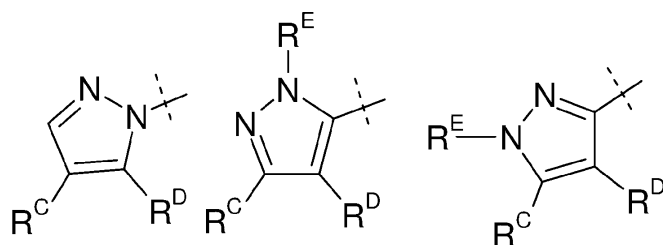
【化 3】



のうちの 1 つの構造を有し；

環 A は、下式：

【化 4】

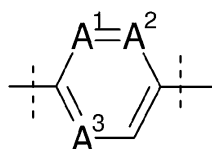


20

のうちの 1 つであって、ここで、破線は、環 B への環 A の結合点を示し；

環 B は、

【化 5】



30

であって、ここで、 A^1 、 A^2 および A^3 は、独立して、 $-N=$ 、 $=N-$ 、 $=CH-$ または $-CH=$ であり、ここで、環 B が置換される場合、環 B は、1、2、または 3 つの独立して選択される R^H で置換され、

環 C は、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、ここで、環 C が置換される場合、環 C は、1、2、または 3 つの独立して選択される R^H で置換され、

40

L^1 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、

R^C は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、または、 $-CN$ であり、

R^D は、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)X-CY$ 、 $-C(=O)N(R^F)CH(R^G)X-CY$ 、または $-C(=O)-N(R^F)C(R^G)_2X-CY$ であり、ここで、 X は、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ であるか、あるいは、 X は存在せず；

50

L^2 は、存在せず、

R^E は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、または、 $-C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり、

R^F は、 $-H$ であり、

R^G は、独立して選択される R^E であり、または、1つの R^G は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 CY ならびに R^G および CY が結合される前記炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G は、存在する場合、 R^E について定義されるとおりであり；

CY は、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、 CY が置換される場合、 CY は、1、2、または3つの独立して選択される R^H で置換され；

各 R^H は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $OC(=O)R^J$ 、 $-C(=O)OR^J$ 、 $-OC(=O)OR^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)R^J$ 、 $-N(R^J)C(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルから選択され、

各 R^J は、独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

各 R^L は、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレン（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

R^H が $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L は、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基は、独立して、それらが結合される N 原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルである）の構造を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

L^1 が、置換もしくは非置換置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンまたは置換もしくは非置換 C_3 シクロアルキレン（すなわち、シクロプロピル-ジ-イール）である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

L^1 が、 $-CH_2-$ 、

10

20

30

40

【化 6】



または $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^{C} が、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ または $-\text{CF}_3$ であり、 R^{D} が、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{F}})\text{C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^{\text{G}})-\text{CY}$ である、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

R^{D} が、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{F}})\text{C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^{\text{G}})-\text{CY}$ であり、ここで、 $-\text{X}-$ が、 $-\text{O}-$ であり；ここで、独立して選択される R^{G} および各 R^{F} が、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

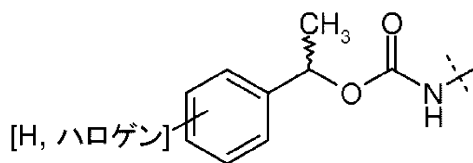
R^{G} が、 R または S 立体配置で $-\text{CH}_3$ であり、 CY が、置換もしくは非置換フェニルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{D} が、

【化 7】

20



の構造を有する $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)-\text{CY}$ である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

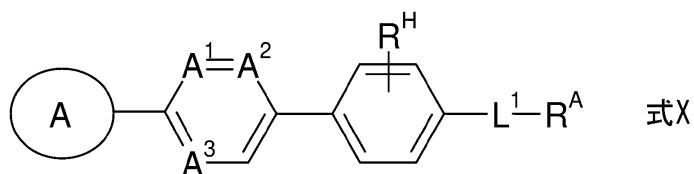
30

R^{D} が、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)-\text{CY}$ であり、ここで、 R^{D} 中の前記メチル基が、 R 立体配置にある、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 X

【化 8】



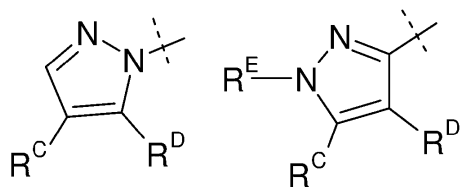
式X

40

(式中、 A^1 、 A^2 および A^3 が、独立して、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $=\text{N}-$ 、 $=\text{CH}-$ または $-\text{CH}=\text{}$ である) の構造を有し、

環 A は、

【化 9】

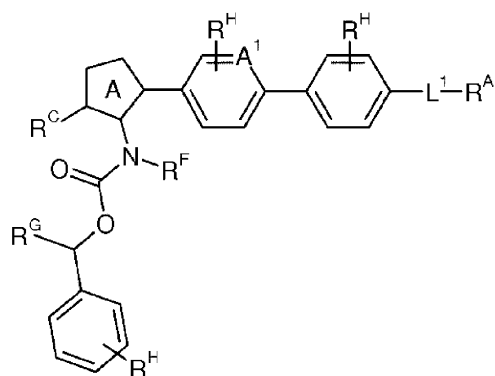


のうちの 1 つの構造を有する 5 員ヘテロアレーンである、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

式 X I I

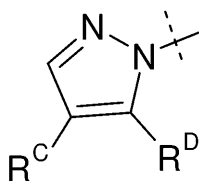
【化 10】



式XII

(式中、 A^1 が、 $=CH-$ または $=N-$ であり；
ここで、環 A が、下式

【化 11】



の構造を有する 5 員ヘテロアレーンであり、

ここで、 R^C は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、または、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり、

R^D が、式 X I I の $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ 置換基であり、こ
こで、 CY が、1 つの R^H で置換されるフェニルであり；

R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ であり；

ここで、 L^1 が、 $-C(R^L)_2-$ または

【化 12】



であり；

R^F が、独立して、 $-H$ であり；

R^G が、 $-H$ または $-CH_3$ であり；

R^H が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である）の構造を有する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

表 1 から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【表 1】

化合物	名称
49	(R)-1-(4'-(5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル)-3-フルオロビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸
50	(R)-1-(4'-(5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル)-2-フルオロビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸
51	(R)-1-(4'-(5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル)-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸
52	(R)-1-(4'-(5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル)-2-メチルビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸
53	(R)-1-(4'-(5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル)-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸
54	(R)-1-(4'-(5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸
55	(R)-1-(4'-(5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボン酸
289	1-[4-(4-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]フェニル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸
290	1-[4-(4-[4-[5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノピラゾール-1-イル]フェニル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸
291	2-[4-(4-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]フェニル)フェニル]-2-メチルプロパン酸
292	2-[4-(4-[4-[5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノピラゾール-1-イル]フェニル)フェニル]-2-メチルプロパン酸
293	1-(4'-(4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ビフェニル)シクロプロパンカルボン酸
294	1-(4'-(5-[1-(6-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ビフェニル)シクロプロパンカルボン酸
295	1-(3-フルオロ-4'-(4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ビフェニル)シクロプロパンカルボン酸
296	1-(4'-(p-(5-[1-(6-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロ-4-ビフェニル)シクロプロパンカルボン酸
297	1-(2-フルオロ-4'-(4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ビフェニル)シクロプロパンカルボン酸
298	1-(4'-(5-[1-(6-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-フルオロ-4-ビフェニル)シクロプロパンカルボン酸
299	1-(2-クロロ-4'-(4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ビフェニル)シクロプロパンカルボン酸
300	1-(2-クロロ-4'-(5-[1-(6-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ビフェニル)シクロプロパンカルボン酸
302	1-[4-(p-(5-[1-(6-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)トリル]シクロプロパンカルボン酸
316	1-(p-(5-[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸
317	1-[p-(5-[5-[1-(6-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸
318	1-(2-フルオロ-4-(5-[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸
319	1-[4-(5-[5-[1-(6-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル)-2-フルオロフェニル]シクロプロパンカルボン酸
320	1-(3-フルオロ-4-(5-[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸
321	1-[4-(5-[5-[1-(6-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル)-3-フルオロフェニル]シクロプロパンカルボン酸

10

20

30

40

(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロピラゾール - 1 - イル} - 3 - フルオロビフェニル - 4 - イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロピラゾール - 1 - イル} - 2 - フルオロビフェニル - 4 - イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (2 - クロロ - 4' - {5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロピラゾール - 1 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロピラゾール - 1 - イル} - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロピラゾール - 1 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - {4' - [5 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 4 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - {2 - フルオロ - 4' - [5 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 4 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - シクロプロパンカルボン酸、1 - [4 - [4 - [4 - シアノ - 5 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - ピラゾール - 1 - イル] - フェニル] - フェニル] シクロプロパンカルボン酸、1 - [4 - [4 - [5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - シアノ - ピラゾール - 1 - イル] - フェニル] - フェニル] シクロプロパンカルボン酸、2 - [4 - [4 - [4 - シアノ - 5 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - ピラゾール - 1 - イル] - フェニル] - フェニル] - 2 - メチル - プロパン酸、2 - [4 - [4 - [5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - シアノ - ピラゾール - 1 - イル] - フェニル] - フェニル] - 2 - メチル - プロパン酸、1 - {4' - [4 - フルオロ - 5 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 4 - ビフェニル} シクロプロパンカルボン酸、1 - {3 - フルオロ - 4' - [4 - フルオロ - 5 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 4 - ビフェニル} シクロプロパンカルボン酸、1 - {2 - フルオロ - 4' - [4 - フルオロ - 5 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 4 - ビフェニル} - シクロプロパンカルボン酸、1 - (4' - {5 - [1 - (o - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1 - {2 - クロロ - 4' - [4 - フルオロ - 5 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 4 - ビフェニル} シクロプロパンカルボン酸、1 - [p - (5 - {5 - [1 - (o - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - ピリジル) - フェニル] シクロプロパンカルボン酸である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロピラゾール - 1 - イル} - 2 - フルオロビフェニル - 4 - イル) - シクロプロパンカルボン酸である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

LPA 依存性疾患または病態を治療するための薬剤の調製のための、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

LPA 依存性疾患または病態に罹患した被験体を治療するための薬剤であって、請求項 1 に記載の化合物を含む薬剤。

【請求項 1 6】

環 C は、少なくとも 1 つの R^H で置換され、R^H は、-F、-Cl または -CH₃ である、請求項 1 に記載の化合物。

1- {4'-[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]}-4-ビフェニル} シクロプロパンカルボン酸である、請求項10に記載の化合物。

必要とする被験体の L P A 依存性疾患または病態を治療するための方法に用いられ、治療のために有効な量が前記被験体に投与される、請求項 1 に記載の化合物。

(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - 3-フルオロ-ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - 2-フルオロ-ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (2-クロロ-4' - {5 - [1 - (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - 2-メチル-ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - {4' - [5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル] - ビフェニル-4-イル} - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - {2-フルオロ-4' - [5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル] - ビフェニル-4-イル} - シクロプロパンカルボン酸、1 - [4 - [4 - [4-シアノ-5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] フェニル] フェニル] シクロプロパンカルボン酸、1 - [4 - [4 - [5 - [1 - (2-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4-シアノ-ピラゾール-1-イル] フェニル] フェニル] シクロプロパンカルボン酸、1 - {4' - [4-フルオロ-5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 4-ビフェニル} シクロプロパンカルボン酸、1 - (4' - {5 - [1 - (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル} - 4-ビフェニル) - シクロプロパンカルボン酸、1 - {3-フルオロ-4' - [4-フルオロ-5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 4-ビフェニル} シクロプロパンカルボン酸、1 - (4' - {5 - [1 - (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル} - 3-フルオロ-4-ビフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1 - {2-フルオロ-4' - [4-フルオロ-5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 4-ビフェニル} - シクロプロパンカルボン酸、1 - (4' - {5 - [1 - (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル} - 2-フルオロ-4-ビフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1 - (2-クロロ-4' - {5 - [1 - (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル} - 4-ビフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1 - [4 - (p - {5 - [1 - (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル} フェニル) トリル] シクロプロパンカルボン酸、1 - (p - {5 - [4-フルオロ-5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} フェニル) シクロプロパンカルボン酸、1 - [p - (5 - {5 - [1 - (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル} - 2-ピリジル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、1 - (2-フルオロ-4 - {5 - [4-フルオロ-5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル]

10

20

30

40

50

ル] - 2 - ピリジル} フェニル) シクロプロパンカルボン酸、1 - [4 - (5 - {5 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - ピリジル) - 2 - フルオロフェニル] シクロプロパンカルボン酸、1 - (3 - フルオロ - 4 - {5 - [4 - フルオロ - 5 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - ピリジル} フェニル) シクロプロパンカルボン酸、1 - [4 - (5 - {5 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - ピリジル) - 3 - フルオロフェニル] シクロプロパンカルボン酸、1 - (p - {5 - [4 - シアノ - 5 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - ピリジル} フェニル) シクロプロパンカルボン酸、1 - [p - (5 - {5 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - ピリジル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、1 - (4 - {5 - [4 - シアノ - 5 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - ピリジル} - 2 - フルオロフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1 - [4 - (5 - {5 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - ピリジル) - 2 - フルオロフェニル] シクロプロパンカルボン酸、1 - (4 - {5 - [4 - シアノ - 5 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - ピリジル} - 3 - フルオロフェニル) シクロプロパンカルボン酸および 1 - [4 - (5 - {5 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - ピリジル) - 3 - フルオロフェニル] シクロプロパンカルボン酸から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

10

20

【請求項 20】

1 - (4' - {5 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) シクロプロパンカルボン酸である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 21】

(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4 - フルオロ - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - シクロプロパンカルボン酸である、請求項 18 に記載の化合物。

30

【請求項 22】

1 - {4' - [4 - フルオロ - 5 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 4 - ビフェニル} シクロプロパンカルボン酸である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 23】

LPA 依存性疾患または病態を治療するために用いられる、請求項 10 - 12, 17 - 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

前記 LPA 依存性疾患または病態は、器官の線維症である、請求項 23 に記載の化合物。

40

【請求項 25】

前記 LPA 依存性疾患または病態は、肝疾患である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 26】

前記 LPA 依存性疾患または病態は、腎疾患である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 27】

前記 LPA 依存性疾患または病態は、糖尿病性腎症である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 28】

請求項 13 - 15, 19, 20, 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、および、1 つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含む、薬学的に許容できる製剤。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年3月15日に出願された米国仮特許出願第61/801,426号明細書、2013年3月15日に出願された米国仮特許出願第61/801,231号明細書、2013年5月24日に出願された米国仮特許出願第61/827,409号明細書の利益を主張するものであり、これらの仮特許出願の内容全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

10

政府の権利についての陳述

本発明は、部分的に、国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所（National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases）により与えられた助成金番号1R43 DK92005-01A1号および国立癌研究所（National Cancer Institute）により与えられた助成金番号1R43 CA174019-01A1号の下で政府の支援によりなされた。米国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0003】

本発明は、薬理的活性を有する化合物、このような化合物の調製方法、それらを含む医薬組成物、ならびにそれを必要とする被験体の疾病の治療および予防における、特に、疼痛、そう痒、癌、炎症および線維症のヒトおよび獣医学的治療のためのそれらの使用に関する。

20

【背景技術】

【0004】

リゾリン脂質は、増殖、分化、生存、移動、接着、浸潤、および形態形成を含む基本的な細胞機能に影響を与える。異常機能が、線維症、炎症、癌および末梢神経損傷を含むがこれらに限定されない疾患につながる多くの生物学的過程に影響を与える。リゾホスファチジン酸（LPA）は、オートクリンおよびパラクリンの形で特定のGタンパク質共役受容体（GPCR）を介して作用することが示されているリゾリン脂質である。LPA受容体のアンタゴニストが、LPAが関与する疾患、障害または病態の治療に利用される。

30

【0005】

リゾホスファチジン酸受容体を介してシグナル伝達を減少させるようにリゾホスファチジン酸受容体〔LPA R〕と相互作用する薬剤（すなわち、拮抗または非拮抗阻害によってまたは逆作動薬として作用する）は、本明細書に記載される疾患の兆候を減少させる。病因、進行または持続が、リゾホスファチジン酸受容体サブタイプ1（LPA1R）を介したシグナル伝達によって全体的にまたは部分的にもたらされる疾患および病態は、LPA依存性であるとみなされる。本明細書に記載されるLPA依存性および他の病態および疾患を治療するための治療的有用性を有する新規な薬剤が必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0006】

リゾホスファチジン酸（LPA）の生理学的活性を阻害し、ひいては、LPAの生理学的活性の阻害が有用である疾患の治療または予防のための薬剤として有用な化合物が本明細書に開示されている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様において、それらの化合物は、器官（例えば、肝臓、腎臓、肺、心臓など）の線維症、肝疾患（例えば、急性肝炎、慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、門脈高血圧症、再生不全、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、高度肝機能障害、肝血流量の異常など）、癌などの細胞増殖性疾患（以下に限定はされないが、固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維

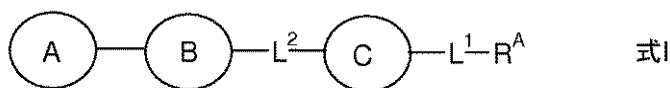
50

腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病、慢性リンパ性白血病（CLL）、癌細胞の浸潤性転移などを含む）、炎症性疾患（以下に限定はされないが、乾癬、腎症、肺炎などを含む）、胃腸管疾患（以下に限定はされないが、（過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、異常な膵液分泌などを含む）、腎疾患、尿路関連疾患（以下に限定はされないが、良性前立腺過形成または神経因性膀胱疾患に関連する症状を含む）、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病由来の症状、下部尿路疾患（以下に限定はされないが、下部尿路閉塞などを含む）、下部尿路の炎症性疾患、（以下に限定はされないが、排尿障害、頻尿などを含む）、膵臓疾患、異常な血管新生に関連する疾患（以下に限定はされないが、動脈閉塞などを含む）、強皮症、脳関連疾患（以下に限定はされないが、脳梗塞、脳出血などを含む）、神経系疾患（以下に限定はされないが、神経因性疼痛、末梢神経障害、そう痒などを含む）、眼疾患（以下に限定はされないが、加齢性黄斑変性症（AMD）、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、瘢痕性類天疱瘡、緑内障ろ過手術瘢痕などを含む）の治療に有用である。

【0008】

本発明の化合物は、以下の構造を有する式 I：

【化 1】



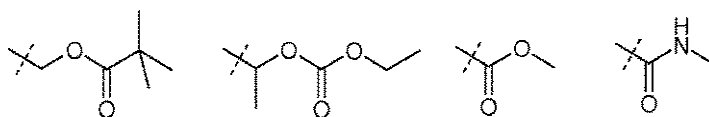
（式中、 R^A が、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^B$ 、 $-CN$ 、テトラゾリル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^B$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^B$ または $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ またはカルボン酸等価体（*isostere*）であり；

L^1 が、存在しないか、または任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレン、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、または $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、 $-N(R^J)C(=O)-$ 、 $-SW-$ 、 $-S(=O)_nW-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキレンまたは任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、または W が $-C(R^L)_2-$ であり、 Z が、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンまたは $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレンであり、または Z が $-C(R^L)_2-$ であり； n が、0、1、または 2 であり；

L^2 が存在しないか、または任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレン、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^B)-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-C(=O)N(R^B)-$ であり；

ここで、 R^B が、 $-H$ または $-$ 任意選択的に置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、または下式：

【化 2】



のうちの 1 つの構造を有し；

環 A が、下式：

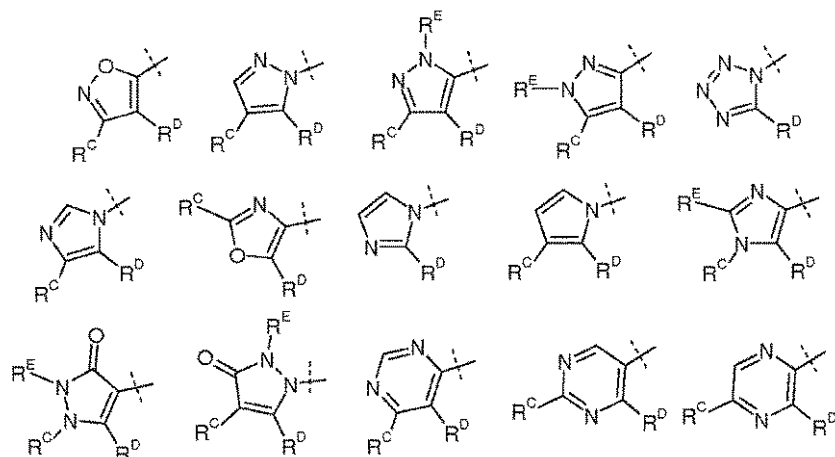
10

20

30

40

【化 3】



10

のうちの1つの構造を有する5員または6員ヘテロアレーンであり、

ここで、破線が、環Bへの環Aの結合点を示し；

ここで、 R^C および R^D の一方が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-O$ $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり、

20

R^C または R^D の他方が、 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)X-CY$ 、 $-C(=O)-N(R^F)-CH(R^G)X-CY$ 、または $-C(=O)-N(R^F)-C(R^G)_2X-CY$ であり、ここで、 X が存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ であり；

R^E が、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり；

R^F が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^G が、独立して選択される R^E であり、または1つの R^G が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 CY ならびに R^G および CY が結合される炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G が、存在する場合、 R^E について定義されるとおりであり；

30

CY が、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、ここで、 CY が置換される場合、 CY は、1、2、または3つの独立して選択される R^H で置換され、

ここで、各 R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $OC(=O)R^J$ 、 $-C(=O)OR^J$ 、 $-OC(=O)OR^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)R^J$ 、 $-N(R^J)C(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルであり；

40

ここで、各 R^J が、独立して、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換されるアリール）、または $-C_1 \sim C_4$ ア

50

ルキレンー（任意選択的に置換されるヘテロアリール）であり、

ここで、 R^L が、独立して、 $-H$ 、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換されるアリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換されるヘテロアリール）であり、

または R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合されるN原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

10

またはWが $-C(R^L)_2-$ であり、またはZが $-C(R^L)_2-$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、炭素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

環Bが、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、任意選択的に置換される $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されるアリーレン、または任意選択的に置換されるヘテロアリーレンであり、ここで、環Bが置換される場合、環Bは、1、2、または3つの独立して選択される R^H で置換され、ここで、 R^H が、上述されるとおりであり；

20

環Cが存在しないか、または任意選択的に置換される $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、任意選択的に置換される $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されるアリーレン、または任意選択的に置換されるヘテロアリーレンであり、ここで、環Cが置換される場合、環Cは、1、2、または3つの独立して選択される R^H で置換され、ここで、 R^H が、上述されるとおりであり；

ここで、環Bが、置換または非置換アリーレンであり、環Cが存在せず、 L^2 が存在せず、 L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-N(R^F)-C(=O)O-$ であり、ここで、 R^F が $-H$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ であり、ここで、Xが $-O-$ であり、 R^G が $-CH_3$ であり、 R^F が $-H$ であり、 R^C が、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である場合、

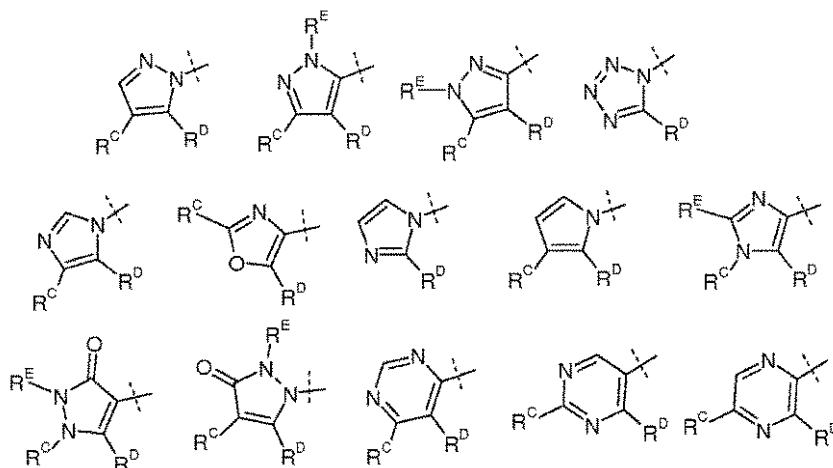
30

または環Bが、任意選択的に置換されるアリーレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、または置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンであり、または環Bが、置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、 L^2 が存在せず、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

R^C が、 $-H$ または $-CH_3$ であり、 R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ である場合、

環Aは、下式：

【化 4】



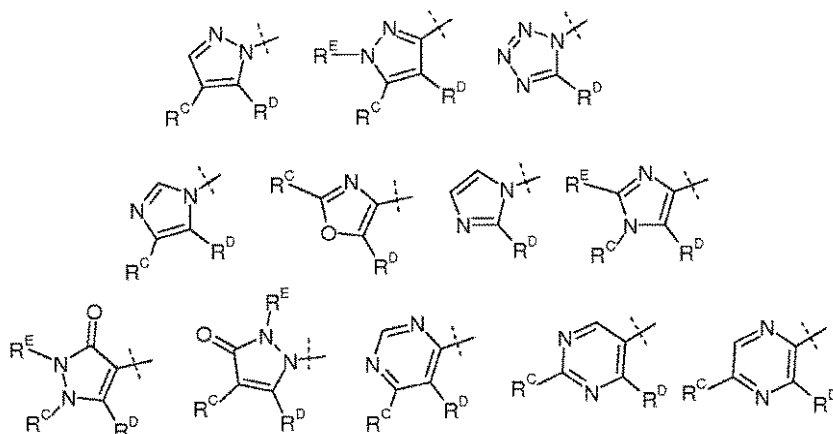
10

のうちの1つの構造を有し、

環Bが、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、 L^2 が存在せず、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^C が $-CH_3$ であり、 R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ である場合、環Aは、下式：

【化 5】

20



30

のうちの1つの構造を有する)の化合物を含む。

【0009】

本発明の他の化合物は、本明細書の番号付けされた実施形態および特許請求の範囲によって示される構造を有する。

【発明を実施するための形態】

【0010】

定義

40

本明細書において使用される際および特に記載しない限りまたは文脈により示唆されない限り、本明細書において使用される用語は、以下に定義される意味を有する。例えば、これらの定義中におよび本明細書全体を通して相互に排他的な要素または選択肢を含むことによって、特に禁止も示唆もされない限り、「a」および「an」という用語は、1つまたは複数を意味し、「または」という用語は、文脈上認められる場合、および/またはを意味する。したがって、本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される際、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上特に明記されない限り、複数形の指示対象を含む。

【0011】

本開示の様々な箇所において、例えば、任意の開示される実施形態または特許請求の範

50

囲において、1つまたは複数の特定の構成要素、要素または工程「を含む (comprise)」化合物、組成物、または方法が言及される。本発明の実施形態は、それらの特定の構成要素、要素または工程であるかまたはそれからなるかまたはそれから本質的になるそれらの化合物、組成物、組成物または方法も特に含む。「を含む (comprising)」、「からなる (consist of)」、「および「から本質的になる (consist essentially of)」という用語は、特に具体的に記載されない限り、米国特許法の下で通常認められる意味を有する。「を含む (comprised of)」という用語は、「を含む (comprising)」という用語と同義的に使用され、同義語として記載される。例えば、構成要素または工程「を含む (comprise)」開示される組成物、デバイス、製品または方法は、非限定的 (open) であり、それらの組成物または方法に加えて、さらなる構成要素または工程を含むかまたはそのように読める。同様に、構成要素または工程「からなる (consist of)」開示される組成物、デバイス、製品または方法は、限定的 (closed) であり、かなりのさらなる構成要素またはさらなる工程を含むそれらの組成物または方法を含まず、そのように読めない。さらに、「を含む (including)」という用語ならびに「を含む (include)」、「を含む (includes)」、および「含まれる (included)」などの他の形態の使用は、限定的ではない。本明細書において使用される項見出しは、構成のためのものに過ぎず、記載される主題を限定するものと解釈されるべきではない。特に示されない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術および薬理学の従来の方法が用いられる。

【0012】

本明細書において使用される際の「結合」または「単結合」は、2つの原子間、または結合によって連結される原子がより大きい部分構造の一部であるとみなされる場合は2つの部分間の化学結合を意味する。明確に記載されるかまたは文脈により示唆される際、本明細書に記載される基が結合である場合、言及される基は存在せず、それによって、残りの特定される基の間に結合が形成される。

【0013】

本明細書において使用される際の「員環」は、任意の環状構造を意味する。「員」という用語は、環を構成する骨格原子の数を表すことが意図される。したがって、例として、以下に限定はされないが、それらの員環としては、6員環であるシクロヘキシル、ピリジニル、ピラニルおよびチオピラニル、ならびに5員環であるシクロペンチル、ピロリル、フラニル、およびチエニルが挙げられる。

【0014】

本明細書において使用される際の「部分」は、分子または化合物の特定の部分、断片または官能基を意味する。化学部分は、分子または化合物中に埋め込まれるかまたは分子または化合物に付加された化学部分(すなわち、置換基または可変基)として示されることがある。

【0015】

本明細書において使用される際の「アルキル」は、ノルマル、第二級、第三級または環状配置、すなわち、直鎖状、分枝鎖状、環状配置またはそれらのある組合せで、一緒に共有結合される炭素原子の群である。構造に対するアルキル置換基は、置換基の sp^3 炭素を介して構造に共有結合される炭素原子の鎖である。本明細書において使用される際のアルキル置換基は、1つまたは複数の飽和部分または基を含有し、不飽和アルキル部分または基をさらに含有していてもよく、すなわち、置換基は、1、2、3つまたはそれ以上の独立して選択される二重結合または三重結合またはそれらの組合せ、典型的に、このような不飽和アルキル部分または基が存在する場合、1つの二重結合または1つの三重結合を含み得る。

【0016】

不飽和アルキル部分または基は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびアリール部分について後述される部分または基を含む。飽和アルキル部分は、飽和炭素原子

(sp^3) および非芳香族、 sp^2 または sp 炭素原子を含有する。アルキル部分または基中の炭素原子の数は、変化することがあり、典型的に、1～約50、例えば、約1～30または約1～20であり、特に記載されない限り、例えば、 $C_1 \sim 8$ アルキルまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルは、1、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含有するアルキル部分を意味し、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を含有するアルキル部分を意味する。

【0017】

アルキル置換基、部分または基が記載される場合、化学種は、メチル、エチル、1-プロピル (n -プロピル)、2-プロピル (イソプロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n -ブチル)、2-メチル-1-プロピル (イソブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル (sec -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル (t -ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、アミル、イソアミル、 sec -アミルおよび他の直鎖状、環状および分枝鎖状アルキル部分を含み得る。特に記載されない限り、アルキル基は、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル基、アリール基、アリールアルキル基、アルキルアリール基などについて後述される化学種および基を含有し得る。

【0018】

本明細書において使用される際のシクロアルキルは、炭素原子のみから構成される単環式、二環式または三環式環系である。「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式脂肪族、非芳香族基を包含し、ここで、環を形成する原子（すなわち、骨格原子）のそれぞれが炭素原子である。シクロアルキル置換基、部分または基中の炭素原子の数は、変化することがあり、典型的に、3～約50、例えば、約1～30または約1～20であり、特に記載されない限り、例えば、 $C_3 \sim 8$ アルキルまたは $C_3 \sim C_8$ アルキルは、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含有するシクロアルキル置換基、部分または基を意味し、 $C_3 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ は、3、4、5または6個の炭素原子を含有するシクロアルキル置換基、部分または基を意味する。シクロアルキル置換基、部分または基は、典型的に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子を有し、環外もしくは環内二重結合または環内三重結合または両方の組合せを含有していてもよく、ここで、環内二重結合または三重結合、または両方の組合せは、 $4n+2$ 個の電子の環状の共役系を形成せず；ここで、二環式環系は、1個（すなわち、スピロ環系）または2個の炭素原子を共有してもよく、三環式環系は、合計で2、3または4個の炭素原子、典型的に、2または3個を共有し得る。

【0019】

特に記載されない限り、シクロアルキル置換基、部分または基は、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールなどについて記載される部分および基を含有することができ、1つまたは複数の他のシクロアルキル部分を含有し得る。したがって、シクロアルキルは、飽和、または部分的に不飽和であり得る。シクロアルキルは、芳香環と縮合されてもよく、芳香環への結合点が、芳香環炭素原子でない、シクロアルキル置換基、部分または基の1つまたは複数の炭素にある。シクロアルキル基は、3～10個の環原子を有する基を含む。シクロアルキル置換基、部分または基は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルまたは他の環状の全ての炭素含有部分を含む。シクロアルキルは、シクロブチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルをさらに含む。シクロアルキル基は、置換または非置換であり得る。置換基の構造に応じて、シクロアルキル置換基は、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、以下に限定はされないが、シクロプロパン-1,1-ジイル、シクロブタン-1,1-ジイル、シクロペンタン-1,1-ジイル、シクロヘキサン-1,1-ジイル、シクロヘキサン-1,4-ジイル、シクロヘプタン-1,1-ジイルなどのシクロアルキレン）であり得る。シクロアルキルが、マーカッシュ群 (Markush group)（すなわち、置換基）として使用される場合、シクロアルキルは、芳香族炭素でない、シクロアルキル基の環状炭素環系炭素に含まれる炭素を介してそれが会合され

るマーカッシュ式 (Markush formula) に結合される。

【0020】

本明細書において使用される際の「アルキルアミン」は、 $-N(\text{アルキル})_x H_y$ 基、部分または置換基を意味し、ここで、 x および y が、独立して、基 $x=1$ 、 $y=1$ および $x=2$ 、 $y=0$ から選択される。アルキルアミンは、それらの $-N(\text{アルキル})_x H_y$ 基を含み、ここで、 $x=2$ および $y=0$ であり、アルキル基は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、環状環系を形成する。

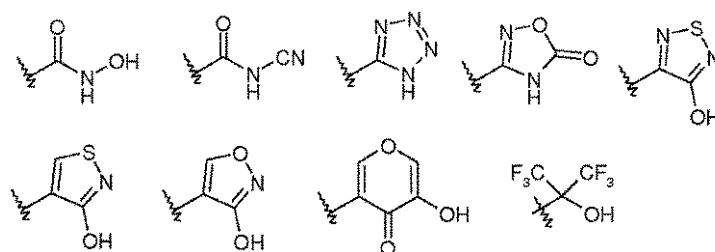
【0021】

本明細書において使用される際の「ヘテロアルキレン」は、アルキルの1つまたは複数の骨格原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リンまたはそれらの組合せから選択されるアルキレン（すなわち、アルカンジイル）基、部分または置換基を意味する。ヘテロアルキレンは、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンまたは $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキレンを含む。例示的なヘテロアルキレンとしては、以下に限定はされないが、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH(CH_3)O-$ 、 $-C(CH_3)_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SCH(CH_3)-$ 、 $-SC(CH_3)_2-$ 、 $-SCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH(CH_3)S-$ 、 $-C(CH_3)_2S-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2SCH_2-$ 、 $-S(=O)_2CH_2-$ 、 $-S(=O)_2CH(CH_3)-$ 、 $-S(=O)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2S(=O)_2-$ 、 $-CH(CH_3)S(=O)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2S(=O)_2-$ 、 $-CH_2CH_2S(=O)_2-$ 、 $-CH_2S(=O)_2CH_2-$ 、 $-CH_2S(=O)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2S(=O)_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHCH(CH_3)-$ 、 $-NHC(CH_3)_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH(CH_3)NH-$ 、 $-C(CH_3)_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_2-$ などが挙げられる。

【0022】

本明細書において使用される際の「カルボン酸生物学的等価体 (bioisostere)」は、カルボン酸部分と同様の物理的、生物学的および／または化学的特性を示す官能基、部分または置換基を意味する。例として、以下に限定はされないが、カルボン酸生物学的等価体としては、以下のものが挙げられる。

【化6】



【0023】

本明細書において使用される際の「アルケニル」は、1つまたは複数の二重結合部分（例えば、 $-CH=CH-$ ）または1、2、3、4、5または6つまたはそれ以上、典型的に、1、2または3つのこのような部分を含み、ベンゼンなどのアリール部分または基を含むことができ、アルケニル部分がビニル部分（例えば、 $-CH=CH_2$ ）でない限り、結合されたノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子、すなわち、直鎖状、分枝鎖状、環状またはそれらの任意の組合せをさらに含む、置換基、部分または基を意味する。複数の二重結合を有するアルケニル部分、基または置換基は、二重結合の環状の隣接する配

10

20

30

40

50

置が $4n + 2$ 個の電子の環状に共役した系（すなわち、芳香族）を形成しない限り、1つまたは複数の介在する飽和炭素原子またはその組合せと隣接して配置されるか（すなわち、1, 3 ブタジエン部分）または隣接せずに配置される二重結合を有し得る。アルケニル基または部分中の炭素原子の数は、変化することがあり、典型的に、2～約50、例えば、約2～30または約2～20であり、特に記載されない限り、例えば、 $C_2 \sim 8$ アルケニルまたは $C_2 \sim 8$ アルケニルは、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含有するアルケニル部分を意味し、 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは、2、3、4、5または6個の炭素原子を含有するアルケニル部分を意味する。アルケニル部分または基は、典型的に、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子を有する。

10

【0024】

アルケニル部分、基または置換基が記載される場合、化学種は、例として、以下に限定はされないが、1つまたは複数の二重結合を有する本明細書に記載されるアルキルまたはシクロアルキル、基、部分または置換基、メチレン ($=CH_2$)、メチルメチレン ($=CH-CH_3$)、エチルメチレン ($=CH-CH_2-CH_3$)、 $=CH-CH_2-CH_2-CH_3$ 、ビニル ($-CH=CH_2$)、アリル、1-メチルビニル、ブテニル、イソブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、シクロペンテニル、1-メチルシクロペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、シクロヘキセニルならびに少なくとも1つの二重結合を含有する他の直鎖状、環状および分枝鎖状の全ての炭素含有部分のいずれかを含む。アルケニルが、マーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、アルケニルは、特に記載されない限り、アルケニル部分または基の二重結合の不飽和炭素を介してそれが会合されるマーカッシュ式に結合される。

20

【0025】

本明細書において使用される際の「アルキニル」は、1つまたは複数の三重結合部分（すなわち、 $-C \equiv C-$ ）、例えば、1、2、3、4、5、6つまたはそれ以上、典型的に、1または2つの三重結合を含み、任意選択的に、1、2、3、4、5、6つまたはそれ以上の二重結合を含み、残りの結合（存在する場合）が単結合であり、アルキニル部分がエチニルでない限り、結合されたノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子、すなわち、直鎖状、分枝鎖状、環状またはそれらの任意の組合せを含む、置換基、部分または基を意味する。アルケニル部分または基中の炭素原子の数は、変化することがあり、典型的に、2～約50、例えば、約2～30または約2～20であり、特に記載されない限り、例えば、 $C_2 \sim 8$ アルキニルまたは $C_2 \sim 8$ アルキニルは、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含有するアルキニル部分を意味する。アルキニル基は、典型的に、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子を有する。

30

【0026】

アルキニル部分または基が記載される場合、化学種は、例として、以下に限定はされないが、1つまたは複数の二重結合を有する本明細書に記載されるアルキル部分、基または置換基、エチニル、プロピニル、ブチニル、イソブチニル、3-メチル-2-ブチニル、1-ペンチニル、シクロペンチニル、1-メチルシクロペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、シクロヘキシニルならびに少なくとも1つの三重結合を含有する他の直鎖状、環状および分枝鎖状の全ての炭素含有部分のいずれかを含む。アルキニルが、マーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、アルキニルは、アルキニル官能基の不飽和炭素のうちの1つを介してそれが会合されるマーカッシュ式に結合される。

40

【0027】

本明細書において使用される際の「芳香族」は、 $4n + 2\pi$ 個の電子を含有する非局在化 π 電子系を有する平面環を指し、ここで、 n が正の整数である。芳香環は、5、6、7、8、9、10、または11個以上の原子から形成され得る。芳香族は、任意選択的に置換される。「芳香族」という用語は、カルボン酸アリール（「アリール」、例えば、フェニル）および複素環アリール（または「ヘテロアリール」または「複素環式芳香族」）基

50

(例えば、ピリジン)の両方を含む。この用語は、単環式または縮合環多環式(すなわち、炭素原子の隣接する対を共有する環)基を含む。

【0028】

本明細書において使用される際の「アリール」は、1、2、3または4～6つの環、典型的に、1～3つの環(ここで、環は、炭素原子のみから構成される)を含む環ヘテロ原子を有さない芳香環系または縮合環系を意味し; $4n+2$ 個の電子(ヒュッケル則)、典型的に、6、10または14個の電子の環状に共役した系を指し、電子のいくつかは、環外共役にさらに関与し得る(交差共役系(例えば、キノン))。アリール置換基、部分または基は、典型的に、5、6、7、8、9、または10個以上の炭素原子によって形成される。アリール置換基、部分または基は、任意選択的に置換される。例示的なアリールとしては、フェニルおよびナフタレニルおよびフェナントリルなどの $C_6 \sim C_{10}$ アリールが挙げられる。構造に応じて、アリール基は、モノラジカルまたはジラジカル(すなわち、アリーレン基)であり得る。例示的なアリーレンとしては、以下に限定はされないが、フェニル-1, 2-エン、フェニル-1, 3-エン、およびフェニル-1, 4-エンが挙げられる。アリールが、マーカッシュ群(すなわち、置換基)として使用される場合、アリールは、アリール基の芳香族炭素を介してそれが会合されるマーカッシュ式に結合される。

10

【0029】

本明細書において使用される際の「アリールアルキル」は、アリール部分がアルキル部分に結合された置換基、部分または基、すなわち、-アルキル-アリールを意味し、ここで、アルキルおよびアリール基は、上述されるとおりであり、例えば、 $-CH_2-C_6H_5$ または $-CH_2-CH(CH_3)-C_6H_5$ である。アリールアルキルが、マーカッシュ群(すなわち、置換基)として使用される場合、アリールアルキルのアルキル部分は、アルキル部分の sp^3 炭素を介してそれが会合されるマーカッシュ式に結合される。

20

【0030】

本明細書において使用される際の「アルキルアリール」は、アルキル部分がアリール部分に結合された置換基、部分または基、すなわち、-アリール-アルキルを意味し、ここで、アリールおよびアルキル基は、上述されるとおりであり、例えば、 $-C_6H_4-CH_3$ または $-C_6H_4-CH_2-CH(CH_3)-$ である。アルキルアリールが、マーカッシュ群(すなわち、置換基)として使用される場合、アルキルアリールのアリール部分は、アリール部分の sp^2 炭素を介してそれが会合されるマーカッシュ式に結合される。

30

【0031】

本明細書において使用される際の「置換アルキル」、「置換シクロアルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、置換アルキルアリール、「置換アリールアルキル」、「置換複素環」、「置換アリール」などは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル複素環、アリール、または水素原子を置換する置換基または炭素原子鎖を中断する置換基を有する本明細書において定義または開示される他の基または部分を意味する。置換基を含むアルケニルおよびアルキニル基は、二重結合から除去される1つまたは複数のメチレン部分である炭素において任意選択的に置換される。

【0032】

本明細書において使用される際の「任意選択的に置換されるアルキル」、「任意選択的に置換されるアルケニル」、「任意選択的に置換されるアルキニル」、「任意選択的に置換されるアルキルアリール」、「任意選択的に置換されるアリールアルキル」、「任意選択的に置換される複素環」、「任意選択的に置換されるアリール」、「任意選択的に置換されるヘテロアリール」、「任意選択的に置換されるアルキルヘテロアリール」、「任意選択的に置換されるヘテロアリールアルキル」などは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、または水素原子を任意選択的に置換する置換基または炭素原子鎖を中断する置換基を有する本明細書において定義または開示される他の置換基、部分または基を意味する。このような置換基は、本明細書に記載されるとおり

40

50

である。フェニル部分の場合、芳香環上に存在する任意の2つの置換基の配置は、オルト（o）、メタ（m）、またはパラ（p）であり得る。任意選択的に置換されるフルオロアルキルは、アルキルまたはシクロアルキル部分、典型的に、直鎖状アルキルであり、ここで、1つまたは複数の水素原子は、フッ素ならびに炭素およびフッ素以外の少なくとも1つの他の原子で置換される。

【0033】

任意選択的に置換されるまたは置換される置換基、部分または基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、フルオロアルコキシ、およびアミノ（一置換および二置換アミノ基を含む）、ならびにその保護された誘導体から個々にかつ独立して選択される、その水素原子を置換する1つまたは複数のさらなる基を有するものを含む。例として、以下に限定はされないが、任意選択の置換基は、ハロゲン化物、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、または L s R s であってもよく、ここで、各 L s が、独立して、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、または $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-$ から選択され；各 R s が、 $-\text{H}$ 、アルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルから選択される。上記の置換基の保護誘導体を形成し得る保護基が、上記の *Greene and Wuts* などの出典において見られる。任意選択の置換基としては、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、アルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンからなる群から選択されるもの、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHアルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N(アルキル)}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH(アルキル)}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N(アルキル)}_2$ 、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、 $-\text{S}$ アルキルおよび $-\text{S}(=\text{O})_2$ アルキルからなる群から選択されるものまたはハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ からなる群から選択されるものが挙げられる。典型的に、任意選択的に置換される、置換基、部分または基は、上記の基のうちの1つまたは2つで、またはより典型的に、上記の基のうちの1つで置換される。脂肪族炭素原子（芳香族炭素原子を除く、非環状または環状、飽和または不飽和炭素原子）における任意選択の置換基は、オキソ（ $=\text{O}$ ）をさらに含む。

【0034】

本明細書において使用される際の「複素環」または「複素環式」は、環系を構成する炭素原子のうちの1つまたは複数、典型的に、1、2または3つであるが、全てではない炭素原子が、 N 、 O 、 S 、 Se 、 B 、 Si 、 P を含む、炭素以外の原子、典型的に、 N 、 O または S であるヘテロ原子で置換されるシクロアルキルまたは芳香環系を意味し、ここで、2個以上のヘテロ原子が、互いに隣接していてもよく、または1つまたは複数の炭素原子、典型的に、1～17個の炭素原子、1～7個の原子または1～3個の原子によって隔てられていてもよい。複素環は、複素芳香環（ヘテロアリールとしても知られている）および環中に1～4個のヘテロ原子を含有するヘテロシクロアルキル環（ヘテロ脂環式基としても知られている）を含み、ここで、環中の各ヘテロ原子は、 O 、 S および N から選択され、各複素環基は、その環系中に4～10個の原子を有し、ただし、いずれの環も、2個の隣接する O または S 原子を含有しない。

【0035】

非芳香族複素環、置換基、部分または基（ヘテロシクロアルキルとしても知られている）は、それらの環系中に少なくとも3個の原子を有し、芳香族複素環基は、それらの環系中に少なくとも5個の原子を有し、ベンゾ縮合環系を含む。3、4、5、6および10個の原子を有する複素環としては、それぞれ、アジリジニル、アゼチジニル、チアゾリル、ピリジルおよびキノリニルが挙げられる。非芳香族複素環置換基、部分または基は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン-2-イル、ピロリン-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、3アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、3H-インドリルおよびキノリジニルである。芳香族複素環としては、例として、以下に限定はされないが、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニル（furo-pyridiny l）が挙げられる。非芳香族複素環は、1つまたは2つのオキソ（=O）部分で置換されていてもよく、ピロリジン-2-オンを含む。

【0036】

複素環が、マーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、複素環は、複素環の炭素またはヘテロ原子を介してそれが会合されるマーカッシュ式に結合され、ここで、このような配置は、該当する炭素またはヘテロ原子の不安定なまたは認められないホルマール酸化状態を生じない。C結合された複素環は、炭素原子を介して分子に結合され、 $-(CH_2)_n-$ 複素環（ここで、nが、1、2または3である）または $-C<$ 複素環（ここで、C<が、複素環中の炭素原子を表す）などの部分を含む。N結合された複素環は、 $-N<$ 複素環（ここで、N<が、複素環中の窒素原子を表す）として表されることがある、結合された複素環窒素である窒素含有複素環である。したがって、窒素含有複素環はC結合またはN結合されていてもよく、ピロール-1-イル（N結合された）またはピロール-3-イル（C結合された）であり得るピロール置換基、イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル（両方ともN結合された）またはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イル（全てC結合された）であり得るイミダゾール置換基を含む。

【0037】

本明細書において使用される際の「ヘテロアリール」は、アリール環系を構成する炭素原子のうちの1つまたは複数、典型的に、1、2または3つであるが、全てではない炭素原子が、N、O、S、Se、B、Si、Pを含む、炭素以外の原子であるヘテロ原子、典型的に、酸素（-O-）、窒素（-NX-）または硫黄（-S-）（ここで、Xが、-H、保護基または $C_1 \sim 6$ の任意選択的に置換されるアルキルである）で置換されるアリール環系を意味し、ここで、ヘテロ原子は、環系中の隣接する原子との π 結合を介してまたはヘテロ原子における電子の孤立電子対を介して共役系に関与し、環状に共役した系を保持するように、1つまたは複数の炭素またはヘテロ原子、または両方の組合せにおいて任意選択的に置換され得る。

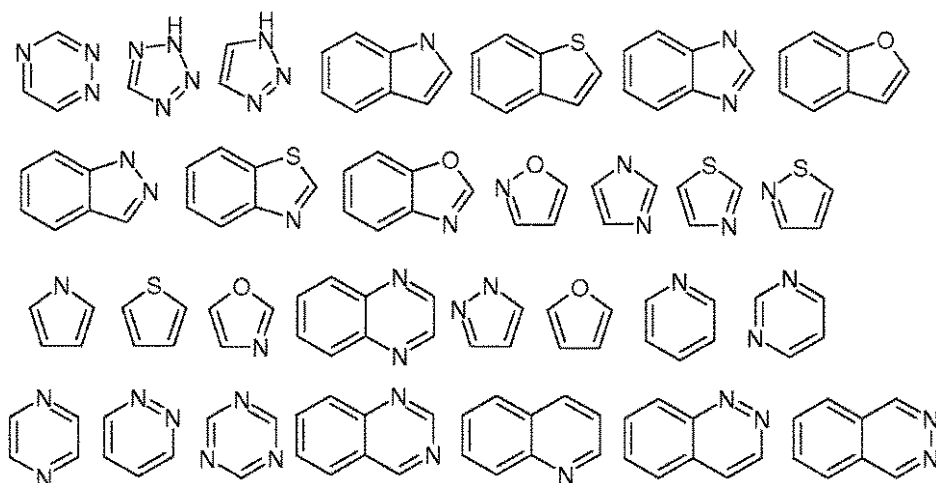
【0038】

複素環およびヘテロアリアルとしては、例として、以下に限定はされないが、Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に、1、3、4、6、7、および9章; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950より創業)、特に、13、14、16、19、および28巻; およびJ. Am. Chem. Soc. 1960, 82: 5545-5473、特に、5566-5573)に記載される複素環およびヘテロアリアルが挙げられる。ヘテロアリアルの例としては、例として、以下に限定はされないが、ピリジル、チアゾリル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、プリニル、イミダゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾチオピラン、ベンゾトリアジン、イソオキサゾリル、ピラゾロピリミジニル、キノキサリニル、チアジアゾリル、トリアゾリルなどが挙げられる。ヘテロアリアルでない複素環としては、例として、以下に限定はされないが、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、インドレニル、ピペリジニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4H-キノリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニルなどが挙げられる。

【0039】

他のヘテロアリアルとしては、例として、以下に限定はされないが、以下の部分が挙げられる：

【化7】



【0040】

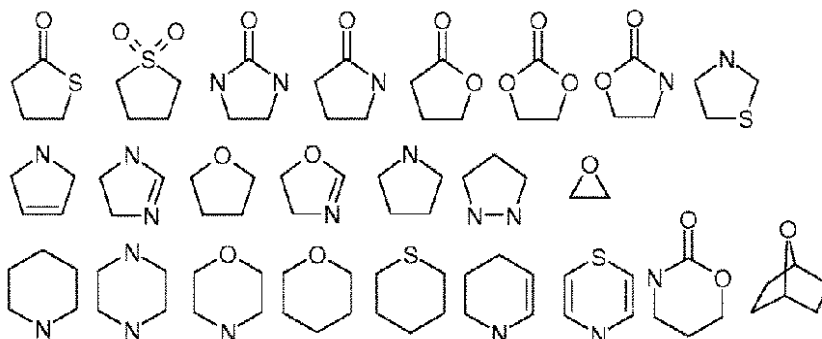
単環式ヘテロアリアルとしては、例として、以下に限定はされないが、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルが挙げられる。ヘテロアリアルは、0～3個のN原子、1～3個のN原子または0～3個のN原子、0～1個のO原子および0～1個のS原子を含有する置換基、部分または基を含む。ヘテロアリアルは、単環式または二環式であり得る。ヘテロアリアル環の環系は、典型的に、1～9個の炭素を含有する（すなわち、C₁～C₉ヘテロアリアル）。単環式ヘテロアリアルとしては、C₁～C₅ヘテロアリアルが挙げられる。単環式ヘテロアリアルとしては、5員または6員環系を有するものが挙げられる。二環式ヘテロアリアル

としては、 $C_6 \sim C_9$ ヘテロアリールが挙げられる。構造に応じて、ヘテロアリール基は、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、ヘテロアリーレン基）であり得る。

【0041】

本明細書において使用される際の「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロ脂環式」は、シクロアルキル鎖の少なくとも1つの炭素が、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子で置換される、シクロアルキル基、部分または置換基を意味する。ヘテロシクロアルキルは、アリールまたはヘテロアリールと縮合され得る。非芳香族複素環とも呼ばれるヘテロシクロアルキルとしては、例として、以下に限定はされないが、以下のものが挙げられる：

【化8】



【0042】

ヘテロシクロアルキルとしては、例として、以下に限定はされないが、オキサゾリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、およびインドリニルが挙げられる。ヘテロ脂環式は、以下に限定はされないが、単糖類、二糖類およびオリゴ糖を含む、炭水化物の全ての環形態をさらに含む。典型的に、ヘテロシクロアルキルは、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキルであり、 $C_4 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキルを含む。ヘテロシクロアルキルは、0～2個のN原子、0～2個のO原子または0～1個のS原子を含有し得る。

【0043】

本明細書において使用される際の「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール部分がアルキル部分に結合される置換基、部分または基、すなわち、一アルキルヘテロアリールを意味し、ここで、アルキルおよびヘテロアリール基は、上述されるとおりである。ヘテロアリールアルキルが、マーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、ヘテロアリールアルキルのアルキル部分は、アルキル部分の sp^3 炭素を介してそれが会合されるマーカッシュ式に結合される。

【0044】

本明細書において使用される際の「アルキルヘテロアリール」は、ヘテロアリール部分がアルキル部分に結合される置換基、部分または基、すなわち、一ヘテロアリールアルキルを意味し、ここで、ヘテロアリールおよびアルキル基は、上述されるとおりである。ヘテロアリールアルキルが、マーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、アルキル部分の sp^2 炭素またはヘテロ原子を介してそれが会合されるマーカッシュ式に結合される。

【0045】

本明細書において使用される際の「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0046】

本明細書において使用される際の「ハロアルキル」は、その水素原子のうちの1つまたは複数、1つまたは複数の独立して選択されるハロゲン化物原子で置換される、アルキル置換基、部分または基を意味する。ハロアルキルとしては、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルが

挙げられる。例であるが非限定的な $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルは、 $-CH_2Cl$ 、 CH_2Br 、 $-CH_2I$ 、 $-CHBrCl$ 、 $-CHCl-CH_2Cl$ および $-CHCl-CH_2I$ である。

【0047】

本明細書において使用される際の「ハロアルキレン」は、1つまたは複数の水素原子が、1つまたは複数のハロゲン化物原子で置換されるアルキレン置換基、部分または基を意味する。ハロアルキレンとしては、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキレンまたは $C_1 \sim C_4$ ハロアルキレンが挙げられる。

【0048】

本明細書において使用される際の「フルオロアルキル」は、1つまたは複数の水素原子が、フッ素原子で置換されるアルキルを意味する。フルオロアルキルとしては、 $C_1 \sim C_6$ および $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルが挙げられる。例であるが非限定的なフルオロアルキルとしては、 $-CH_3F$ 、 $-CH_2F_2$ および $-CF_3$ およびパーフルオロアルキルが挙げられる。

【0049】

本明細書において使用される際の「フルオロアルキレン」は、1つまたは複数の水素原子が、フッ素原子で置換されるアルキレンを意味する。フルオロアルキレンとしては、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレンまたは $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキレンが挙げられる。

【0050】

「ヘテロアルキル」という用語は、アルキルの1つまたは複数の骨格原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リンまたはそれらの組合せから選択されるアルキル基を指す。一態様において、ヘテロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルである。

【0051】

本明細書において使用される際の「保護基」は、それが結合される原子または官能基の能力が望ましくない反応に参与するのを防ぐかまたは減少させる部分を意味する。非限定的な例では、 $-OR^{PR}$ の場合、 R^{PR} が、ヒドロキシル中に見られる酸素のための保護基である一方、 $-C(O)-OR^{PR}$ の場合、 R^{PR} が、カルボン酸保護基であってもよく； $-SR^{PR}$ の場合、 R^{PR} が、チオール中の硫黄のための保護基であってもよく、および $-NHR^{PR}$ または $-N(R^{PR})_2$ の場合、 R^{PR} のうちの少なくとも1つが、第一級または第二級アミンのための窒素原子保護基である。ヒドロキシル、アミン、ケトンおよび他の反応基は、分子のどこかで発生する反応からの保護を必要とし得る。酸素、硫黄または窒素原子のための保護基は、通常、アシル化剤などの求電子化合物との望ましくない反応を防ぐのに使用される。原子または官能基のための典型的な保護基が、Greene (1999), "Protective groups in organic synthesis, 3rd ed.", Wiley Interscience に示されている。

【0052】

本明細書において使用される際の「エステル」は、 $-C(O)-O-$ 構造（すなわち、エステル官能基）を含有する置換基、部分または基を意味し、ここで、構造の炭素原子は、別のヘテロ原子に直接結合されず、 $-H$ または別の炭素原子に直接結合される。典型的に、エステルは、1～50個の炭素原子、1～20個の炭素原子または1～8個の炭素原子および0～10個の独立して選択されるヘテロ原子（例えば、O、S、N、P、Si）、典型的に、0～2個を含有する有機部分を含むかまたはそれからなり、ここで、有機部分は、 $-C(O)-O-$ 構造を介して結合され、有機部分 $-C(O)-O-$ などのエステル部分を含む。有機部分は、通常、本明細書に記載される有機基、例えば、 $C_1 \sim 20$ アルキル部分、 $C_2 \sim 20$ アルケニル部分、 $C_2 \sim 20$ アルキニル部分、アリール部分、 $C_3 \sim 8$ 複素環または、例えば、1、2、3、4つまたはそれ以上の置換基を含む、これらのいずれかの置換誘導体のいずれかの1つまたは複数を含み、ここで、各置換基は、独立して選択される。これらの有機基中の水素または炭素原子の例示的な非限定的な置換は、置換アルキルおよび他の置換部分について上述されるとおりであり、独立して選択される

10

20

30

40

50

。上に列挙される置換は、典型的に、1つまたは複数の炭素原子を置換するのに使用することができる置換基、例えば、 $-O-$ または $-C(O)-$ 、または1つまたは複数の水素原子を置換するのに使用することができる置換基、例えば、ハロゲン、 $-NH_2$ または $-OH$ である。例示的なエステルとしては、例として、以下に限定はされないが、1つまたは複数の独立して選択される酢酸エステル、プロピオン酸エステル、イソプロピオン酸エステル、イソ酪酸エステル、酪酸エステル、吉草酸エステル、イソ吉草酸エステル、カプロン酸エステル、イソカプロン酸エステル、ヘキサン酸エステル、ヘプタン酸エステル、オクタン酸エステル、フェニル酢酸エステルまたは安息香酸エステルが挙げられる。エステルが、マーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、エステル官能基の単結合された酸素は、それが会合されるマーカッシュ式に結合される。

10

【0053】

本明細書において使用される際の「アセタール」、「チオアセタール」、「ケタール」、「チオケタール」などは、同じかまたは異なるヘテロ原子の2つが結合される炭素を含むかまたはそれからなる部分、基または置換基を意味し、ここで、ヘテロ原子は、独立して選択されるSおよびOである。アセタールの場合、炭素は、2つの結合された酸素原子、水素原子および有機部分を有する。ケタールの場合、炭素は、2つの結合された酸素原子および2つの独立して選択される有機部分を有し、ここで、有機部分は、本明細書に記載されるとおりであり、アルキルまたは任意選択的に置換されるアルキル基である。チオアセタールおよびチオケタールの場合、アセタールまたはケタールのそれぞれの中の酸素原子の一方または両方が、硫黄で置換される。ケタールおよびチオケタール中の酸素または硫黄原子は、任意選択的に置換されるアルキル部分によって結合されることがある。典型的に、アルキル部分は、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C[(C_2\sim C_4\text{アルキル})_2]_{1,2,3}-$ または $-[CH(C_2\sim C_4\text{アルキル})]_{1,2,3}-$ などの、任意選択的に置換される $C_1\sim 8$ アルキルまたは分枝鎖状アルキル構造である。これらの部分のいくつかは、アルデヒドまたはケトンのための保護基として働くことができ、例として、以下に限定はされないが、アルデヒドの場合にアセタールおよびケトンの場合にケタールを含み、カルボニル炭素とともにスピロ環を形成する $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-CH_2-O-$ 部分を含有し、化学合成方法によって除去され得るかまたは細胞または体液中での代謝によって除去され得る。

20

30

【0054】

本明細書において使用される際の「エーテル」は、1、2、3、4つまたはそれ以上の $-O-$ 部分、通常、1または2つを含むかまたはそれからなる有機部分、基または置換基を意味し、ここで、2つの $-O-$ 部分が、互いに直接隣接しない（すなわち、直接結合されない）。典型的に、エーテルは、1～50個の炭素原子、1～20個の炭素原子または1～8個の炭素原子および0～10個の独立して選択されるヘテロ原子（例えば、O、S、N、P、Si）、典型的に、0～2個を含有する有機部分を含む。エーテル部分、基または置換基は、有機部分 $-O-$ を含み、ここで、有機部分は、アルキルまたは任意選択的に置換されるアルキル基について本明細書に記載されるとおりである。エーテルが、マーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、エーテル官能基の酸素は、それが会合されるマーカッシュ式に結合される。エーテルが、マーカッシュ群における置換基として使用される場合、それは、「アルコキシ」基として示されることがある。アルコキシとしては、例として、以下に限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシおよびブトキシなどの $C_1\sim C_4$ エーテル置換基が挙げられる。エーテルは、1つ（ケタールを除く）または複数の $-OCH_2CH_2O-$ 、部分を連続して含有する置換基、部分または基（すなわち、ポリエチレンまたはPEG部分）をさらに含む。

40

【0055】

本明細書において使用される際の「カーボネート」は、 $-O-C(=O)-O-$ 構造（すなわち、カーボネート官能基）を含有する置換基、部分または基を意味する。典型的に、本明細書において使用される際のカーボネート基は、 $-O-C(=O)-O-$ 構造を介

50

して結合される、1～50個の炭素原子、1～20個の炭素原子または1～8個の炭素原子および0～10個の独立して選択されるヘテロ原子（例えば、O、S、N、P、Si）、典型的に、0～2個を含有する機部分、例えば、有機部分 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ を含むかまたはそれからなる。カーボネートが、マーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、カーボネート官能基の単結合された酸素原子のうちの1つが、それが会合されるマーカッシュ式に結合される。

【0056】

本明細書において使用される際の「カルバメート」または「ウレタン」は、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{P R}})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{P R}})_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ （任意選択的に置換されるアルキル）または $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ （任意選択的に置換されるアルキル）₂構造を含有する置換基、部分または基（すなわち、カルバメート官能基）を意味し、ここで、 $\text{R}^{\text{P R}}$ および任意選択的に置換されるアルキルが、独立して選択され、 $\text{R}^{\text{P R}}$ が、独立して、 $-\text{H}$ 、エステル、アルキルまたは任意選択的に置換されるアルキルについて記載される保護基または有機部分である。典型的に、本明細書において使用される際のカルバメート基は、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{P R}}$ 構造を介して結合される、約1～50個の炭素原子、1～20個の炭素原子または1～8個の炭素原子および0～10個の独立して選択されるヘテロ原子（例えば、O、S、N、P、Si）、典型的に、0～2個を含有する有機部分、例えば、有機部分 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{P R}}$ または $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{P R}}$ 有機部分を含むかまたはそれからなる。カルバメートが、マーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、カルバメート官能基の単結合された酸素（O結合された）または窒素（N結合された）は、それが会合されるマーカッシュ式に結合される。カルバメート置換基の結合は、明確に記載されるか（N結合またはO結合された）またはこの置換基が言及される文脈において示唆される。

【0057】

所与の範囲の炭素原子によって表される任意の置換基の基または部分について、表示される範囲は、炭素原子の任意の個々の数が記載されることを意味する。したがって、例えば、「C1～C4の任意選択的に置換されるアルキル」、「C2～6のアルケニル任意選択的に置換されるアルケニル」、「C3～C8の任意選択的に置換される複素環」への言及は、本明細書に定義される1、2、3または4個の炭素の任意選択的に置換されるアルキル部分が存在するか、または2、3、4、5または6個の炭素のアルケニル、または複素環を含む3、4、5、6、7または8個の炭素部分または本明細書に定義される任意選択的に置換されるアルケニル部分が存在することを特に意味する。全てのこのような表示は、個々の炭素原子基の全てを開示することが明らかに意図されており、したがって、「C1～C4の任意選択的に置換されるアルキル」は、例えば、3炭素アルキル、4炭素置換アルキルおよび4炭素アルキル（全ての位置異性体を含む）などを含み、開示され、明確に示されるかまたは指定され得る。所与の範囲の炭素原子によって規定されるエステル、カーボネートおよびカルバメートについて、表示される範囲は、それぞれの官能基のカルボニル炭素を含む。したがって、C1エステルは、ギ酸エステルを指し、C2エステルは、酢酸エステルを指す。本明細書に記載される有機置換基、部分および基、ならびに本明細書に記載される他の任意の他の部分は、通常、不安定な部分が、本明細書に記載される用途の1つまたは複数のために十分な化学安定性を有する化合物を作製するのに使用することができる過渡種である場合を除き、不安定な部分を除外する。五価の炭素を有するものをもたらす本明細書の定義の操作による置換基、部分または基は、特に除外される。

【0058】

本明細書において使用される際の「LPA依存性」、「LPA媒介性」または類似の用語は、病因、進行または持続が、例として、以下に限定はされないが、リゾホスファチジン酸受容体サブタイプ1～6（LPAR）を含む1つまたは複数のリゾホスファチジン酸受容体サブタイプを介したシグナル伝達によって全体的にまたは部分的にもたらされる疾患または病態を意味する。LPA依存性またはLPA媒介性疾患および病態としては、以下に限定はされないが、器官（例えば、肝臓、腎臓、肺、心臓など）の線維症、肝疾患（

例えば、急性肝炎、慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、門脈高血圧症、再生不全、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、高度肝機能障害、肝血流量の異常など）、細胞増殖性疾患（例えば、以下に限定はされないが、固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病、慢性リンパ性白血病（CLL）、癌細胞の浸潤性転移などを含む癌）、炎症性疾患（例えば、乾癬、腎症、肺炎など）、胃腸管疾患（例えば、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、異常な膵液分泌など）、腎疾患、尿路関連疾患（例えば、良性前立腺過形成または神経因性膀胱疾患に関連する症状）、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病由来の症状、下部尿路疾患（例えば、下部尿路閉塞など）、下部尿路の炎症性疾患（例えば、排尿障害、頻尿など）、膵臓疾患、異常な血管新生に関連する疾患（例えば、動脈閉塞など）、強皮症、脳関連疾患（例えば、脳梗塞、脳出血など）、神経系疾患（例えば、神経因性疼痛、末梢神経障害、そう痒など）、眼疾患（例えば、加齢性黄斑変性症（AMD）、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、瘢痕性類天疱瘡、緑内障手術瘢痕など）が挙げられる。

10

【0059】

本明細書において使用される際の「LPA1R選択的な薬剤」、LPA1R選択的な化合物」および類似の用語は、リゾホスファチジン酸受容体2～6に優先して、リゾホスファチジン酸サブタイプ1受容体と相互作用する薬剤または化合物を意味する。典型的に、その優先は、実験により決定される K_D 値によって測定した際の、他の公知のLPA1Rに対するのと比較して10倍強い、LPA1Rに対する薬剤の結合親和性に現れる。

【0060】

本明細書において使用される際の「薬学的に許容できる製剤」は、1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤に加えてI～VIの式で表される化合物などの医薬品有効成分を含む組成物を意味し、または医薬品有効成分および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤から調製される組成物を指し、ここで、組成物は、それを必要とするヒトまたは動物などの被験体への投与に好適である。薬学的に許容できる製剤が、ヒトへの投与に好適であるために、製剤は、本明細書に開示される疾患または病態を治療または予防するための生物学的活性を有さなければならず、または製剤が疾患または病態「を治療する目的」に向けた所望の活性を有し得る見込みが存在しなければならない。典型的に、疾患または病態「を治療する目的」は、リゾホスファチジン酸受容体媒介性病態または疾患である。より典型的に、治療または予防される疾患または病態は、リゾホスファチジン酸リゾホスファチジン酸タイプ1受容体媒介性病態または病態である。動物への投与に好適な薬学的に許容できる製剤は、疾患または病態を治療または予防するための生物学的活性を必ずしも必要とせず、式I～XIIの化合物の潜在的な薬理学的または生物学的活性を評価するために、動物に投与され得る。したがって、それらの製剤は、それを必要とする動物の本明細書に開示される疾患または病態を治療または予防するのに好適でなければならず、または式I～XIIの化合物の薬理学的または生物学的活性を評価するのに好適である。インビトロアッセイに使用するためだけに好適であるかまたは薬剤製剤中で許容されない量のビヒクル、成分または賦形剤を含有する組成物は、薬学的に許容できる製剤の定義から特に除外される。

20

30

【0061】

薬学的に許容できる製剤は、1つ、2つ以上の式I～XIIの化合物、典型的に、1つまたは2つと、1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤とを含むか、またはそれから調製され得る。より典型的に、製剤は、単一の式I～XIIの化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤から本質的になるかまたはそれからなる。他の製剤は、1つ、2つ以上の式I～XIIの化合物および本明細書に開示されるリゾホスファチジン酸リゾホスファチジン酸タイプ1受容体媒介性病態または病態を治療するのに現在使用されている1つ、2つ以上の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなり得る。典型的に、それらの製剤は、単一の式I～XIIの化合物、リゾホスファチジン酸リゾホスファチジン酸タイプ1受容体媒介性病態または病態を治療するのに現在使用されている単一の化合物および1つまたは

40

50

複数の薬学的に許容できる賦形剤から本質的になるかまたはそれからなる。

【0062】

本明細書において使用される際の「固体製剤」は、固体形態における、少なくとも1つの式I～XIIの化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含む薬学的に許容できる製剤を指し、ここで、製剤は、固体の投与に好適な単位剤形である。投与単位としては、錠剤、カプセル剤、カプレット、ジェルキャップ、懸濁液および典型的に、固体の非経口または腸内（経口）投与に関連する他の投与単位が挙げられる。

【0063】

本明細書において使用される際の「液体製剤」は、少なくとも1つの式I～XIIの化合物が、1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤と混合または接触されており、賦形剤のうちの少なくとも1つが、液体製剤に必要な割合で液体形態であり、すなわち、式I～XIIの化合物の量の大部分が、非固体賦形剤中に溶解されるようになっている薬学的に許容できる製剤を指す。液体製剤を含有する投与単位としては、液体形態における、シロップ、ジェル、軟膏および典型的に、それを必要とする被験体への医薬製剤の非経口または腸内投与に関連する他の投与単位が挙げられる。

【0064】

本明細書において使用される際の「予防する」、「予防すること」および類似の用語は、医学の技術分野におけるその通常および慣例的な意味で解釈され、したがって、この用語が言及される各場合が、確実に回避される必要はない。

【0065】

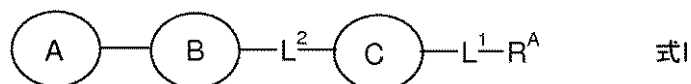
番号付けされた実施形態

以下の実施形態は、本発明を例示し、決して本発明を限定することは意図されていない。特定の実施形態において、本明細書に示される化合物は、1つまたは複数の立体中心を有し、各中心は、独立して、RまたはS立体配置のいずれかで存在する。本明細書に示される化合物は、全てのジアステレオマー、鏡像異性体、およびエピマー形態ならびにその適切な混合物を含む。立体異性体が、必要に応じて、立体選択的合成および／またはキラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離などの方法によって得られる。本明細書に記載される方法および製剤は、式（I～VI）の構造を有する化合物の薬学的に許容できる塩、ならびに同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝産物の使用を含む。場合によっては、化合物は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容できる塩を含む塩として存在する。塩形態は、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- および硫酸塩などの無機付加塩ならびにメシル酸塩、ベシル酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩およびマロン酸塩などの有機付加塩を含む。他の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、第四級アンモニウム塩として存在する。

【0066】

1. 以下の構造を有する式I

【化9】



（式中、 R^A が、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^B$ 、 $-CN$ 、テトラゾリル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^B$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^B$ または $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ またはカルボン酸等価体であり；

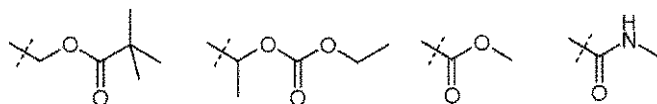
L^1 が、存在しないか、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、または $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、 $-N(R$

J) $C(=O)-$ 、 $-SW-$ 、 $-S(=O)_nW-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、または W が $-C(R^L)_2-$ であり； Z が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、または $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレンであり、または Z が $-C(R^L)_2-$ であり； n が、0、1、または2であり；

L^2 が存在しないか、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^J-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ であり；

ここで、環 R^B が、置換または非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、または下式：

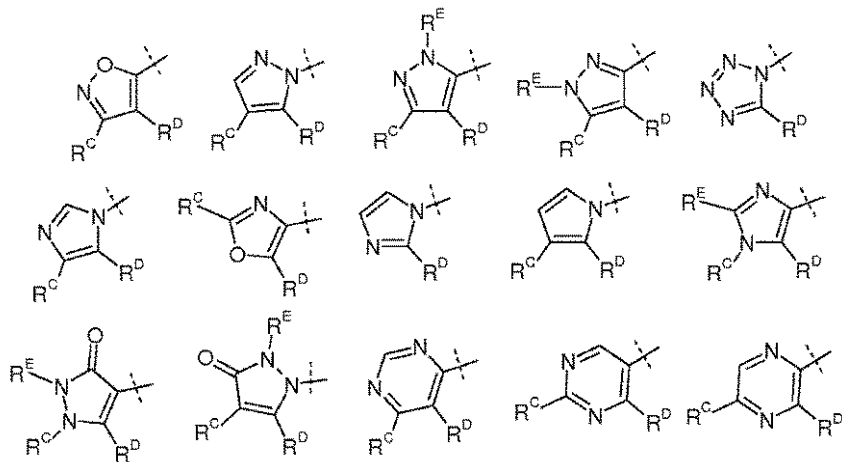
【化10】



のうちの1つの構造を有し；

環Aが、下式：

【化11】



のうちの1つの構造を有する5員または6員ヘテロアレンであり、

ここで、破線が、環Bへの環Aの結合点を示し；

ここで、 R^C および R^D の一方が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり、

R^C または R^D の他方が、 $-NR^F C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 、または $-NR^F C(=O)X-CY$ 、 $-C(=O)-N(R^F)-CH(R^G)X-CY$ 、または $-C(=O)-N(R^F)-C(R^G)_2X-CY$ であり、

ここで、 X が存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ であり；

R^E が、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり、

R^F が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^G が、独立して選択される R^E であり、または1つの R^G が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 CY ならびに R^G および CY が結合される炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G が、存在する場合、 R

10

20

30

40

50

^Eについて定義されるとおりであり；

ここで、CYが、置換もしくは非置換C₁～C₆アルキル、置換もしくは非置換C₃～C₁₀シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、CYが置換される場合、CYは、1、2、または3つの独立して選択されるR^Hで置換され、

R^Hが、独立して、-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^J、-SR^J、-S(=O)R^J、-S(=O)₂R^J、-N(R^J)S(=O)₂R^J、-S(=O)₂N(R^L)₂、-C(=O)R^J、OC(=O)R^J、-CO₂R^J、-OCO₂R^J、-N(R^L)₂、-C(=O)N(R^L)₂、-OC(=O)N(R^L)₂、N(R^J)C(=O)N(R^L)₂、-N(R^J)C(=O)R^J、-N(R^J)C(=O)O 10
R^J、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄フルオロアルキル、C₁～C₄フルオロアルコキシ、C₁～C₄アルコキシ、またはC₁～C₄ヘテロアルキルであり、

ここで、各R^Jが、独立して、置換もしくは非置換C₁～C₆アルキル、置換もしくは非置換C₁～C₆ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₁～C₆フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₃～C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-C₁～C₄アルキレンー（置換もしくは非置換C₃～C₆シクロアルキル）、-C₁～C₄アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、-C₁～C₄アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、および-C₁～C₄アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、 20

ここで、各R^Lが、独立して、-H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₃～C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-C₁～C₄アルキレンー（置換もしくは非置換C₃～C₆シクロアルキル）、-C₁～C₄アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、-C₁～C₄アルキレン（置換もしくは非置換アリール）、または-C₁～C₄アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、または

R^Hが、-S(=O)₂N(R^L)₂、-N(R^L)₂、-C(=O)N(R^L)₂、-OC(=O)N(R^L)₂または-N(R^J)C(=O)N(R^L)₂である場合、各R^Lが、独立して、-HまたはC₁～C₆アルキルであり、またはR^L基が、独立して、 30
それらが結合されるN原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定するC₁～C₆アルキルであり、

またはWまたはZが-C(R^L)₂-である場合、各R^Lが、独立して、-H、C₁～C₆アルキルであり、またはR^L基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、炭素環を画定するC₁～C₆アルキルであり；

環Bが、置換もしくは非置換C₃～C₁₀シクロアルキレン、置換もしくは非置換C₂～C₁₀ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、ここで、環Bが置換される場合、環Bは、1、2、または3つの独立して選択されるR^Hで置換され、ここで、R^Hが、上述されるとおりであり； 40

環Cが存在しないか、または置換もしくは非置換C₃～C₁₀シクロアルキレン、置換もしくは非置換C₂～C₁₀ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、ここで、環Cが置換される場合、環Cは、1、2、または3つの独立して選択されるR^Hで置換され、ここで、R^Hが、上述されるとおりであり、

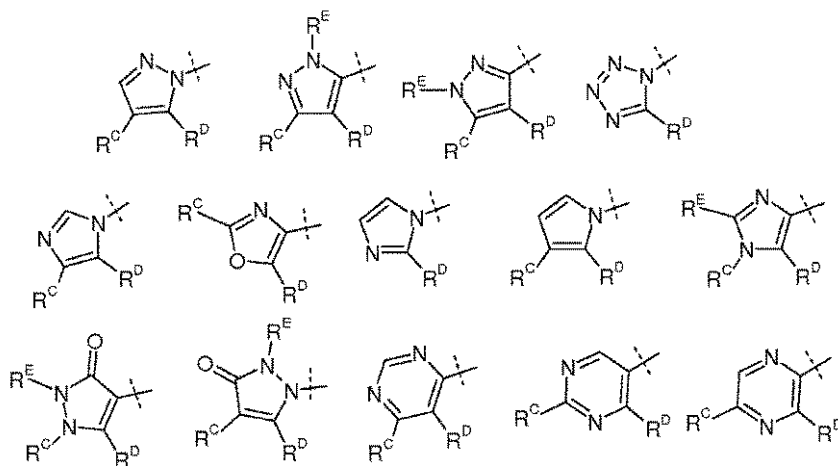
ここで、環Bが、置換または非置換アリーレンであり、環Cが存在せず、L²が存在せず、L¹が-UV-Zであり、ここで、-UV-が、-N(R^F)-C(=O)O-であり、ここで、R^Fが-Hであり、R^Dが、-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CYであり、ここで、Xが-O-であり、R^Gが-CH₃であり、R^Fが-Hであり、R^Cが、-H、-CH₃または-CF₃である場合、 50

または環Bが、置換または非置換アリーレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、または置換または非置換C₃～C₁₀シクロアルキレンであり、または環Bが、置換または非置換C₃～C₁₀シクロアルキレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、L²が存在せず、L¹がC₁～C₆アルキレンであり、

R^Cが、-Hまたは-CH₃であり、R^Aが、-CO₂Hまたは-CO₂R^Bである場合、

環Aは、下式：

【化12】



10

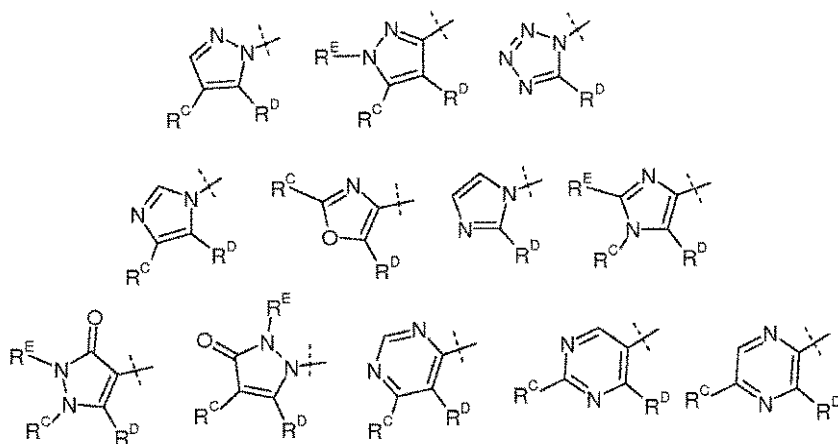
20

のうちの1つの構造を有し、

環Bが、C₂～C₁₀ヘテロシクロアルキレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、L²が存在せず、L¹がC₁～C₆アルキレンであり、R^Cが-CH₃であり、R^Aが、-CO₂Hまたは-CO₂R^Bである場合、

環Aは、下式：

【化13】



30

40

のうちの1つの構造を有する)の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0067】

ある実施形態において、R^Cが、-H、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、-OC₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、またはC₁～C₄フルオロアルキルであり、R^Dが、-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY、-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CYまたは-N(R^F)-C(=O)X-CYであり、ここで、R^Fおよび各R^Gが、独立して、-HまたはC₁～C₄アルキルであ

50

る。

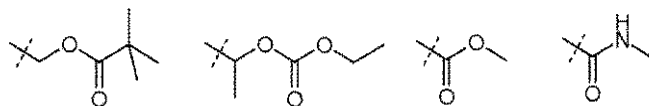
【0068】

ある実施形態において、 R^A が、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^B$ 、 $-CN$ 、テトラゾリル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^B$ 、 $C(=O)NH SO_2R^B$ または $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ またはカルボン酸等価体である。

【0069】

好ましい実施形態において、 R^A が、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^B$ 、 $-CN$ 、または $-C(=O)NH SO_2R^B$ であり、ここで、 R^B が、置換または非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、または下式：

【化14】



10

のうちの1つの構造を有する。

【0070】

ある実施形態において、 L^1 が、存在しないか、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレン、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンである。

20

【0071】

ある好ましい実施形態において、 L^1 が、存在しないか、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、 $-N(R^J)C(=O)-$ 、 $-SW-$ 、 $-S(=O)_nW-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 Z が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレンであり； n が、0、1、または2である。

【0072】

特に好ましい実施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-$ 、

【化15】



30

ジメチルメタン（すなわち、 $-C(CH_3)_2-$ ）、または $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり； Z が、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。

【0073】

ある実施形態において、 L^2 が存在しないか、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $S(=O)_2-$ 、 $-N(R^B)-$ 、または $-C(=O)-$ である。

40

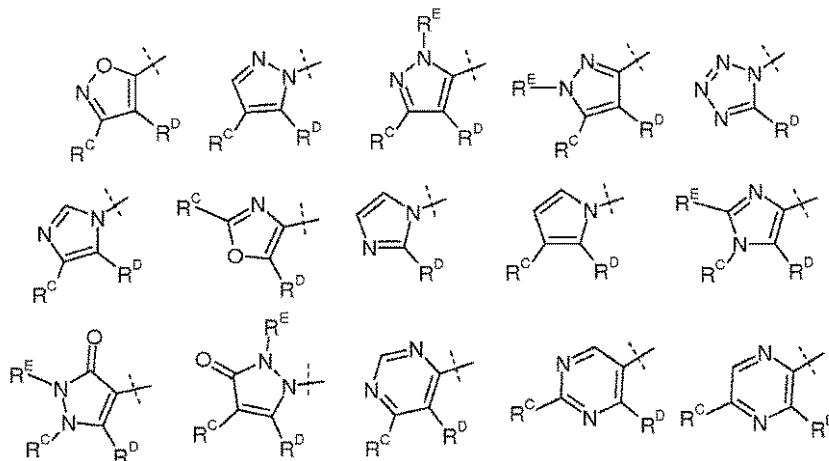
【0074】

ある好ましい実施形態において、 L^2 が存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $S(=O)_2-$ 、 $-N(R^J)-$ 、または $-C(=O)-$ である。

【0075】

ある実施形態において、環Aが、下式：

【化 16】



10

の構造のうちの1つを有する5員または6員ヘテロアレーンである。

【0076】

ある実施形態において、式 I の化合物は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルとして定義される R^C を有する。

20

【0077】

より好ましい実施形態において、式 I の化合物は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ として定義される R^C を有する。

【0078】

ある実施形態において、式 I の化合物は、 $-N(R^F)C(=O)-XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 、または $-N(R^F)C(=O)X-CY$ として定義される R^D を有し、ここで、 X が存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ であり、ここで、 R^F が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 X 、 CY および R^G が上述されるとおりである。

【0079】

より好ましい実施形態において、式 I の化合物は、 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)NHC(R^G)-CY$ 、または $-N(R^F)C(=O)CH_2-CY$ として定義される R^D を有し、ここで、 R^F が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 X 、 CY および R^G が上述されるとおりである。

30

【0080】

ある実施形態において、式 I の化合物は、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルとして定義される R^E を有する。

【0081】

より好ましい実施形態において、式 I の化合物は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、シクロプロピルまたは $-CF_3$ として定義される R^E を有する。

40

【0082】

ある実施形態において、式 I の化合物は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルとして定義される R^F を有する。

【0083】

より好ましい実施形態において、式 I の化合物は、 $-H$ として定義される R^F を有する。

【0084】

式 I の化合物のある実施形態において、1つの R^G が、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 CY ならびに R^G および CY が結合される炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G が、存在する場合、 $-H$ であ

50

る。

【0085】

式 I の化合物の他の実施形態において、 R^G が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0086】

式 I の化合物のある実施形態において、環 B が、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、ここで、環 B が置換される場合、環 B は、1、2、または3つの独立して選択される R^H で置換される。

【0087】

式 I の化合物のある実施形態において、環 C が、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、ここで、環 C が置換される場合、環 C は、1、2、または3つの独立して選択される R^H で置換される。

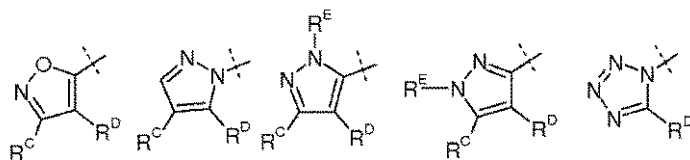
【0088】

式 I の化合物のある実施形態において、 CY が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 CY が置換される場合、 CY は、1、2、または3つの独立して選択される R^H で置換される。

【0089】

ある好ましい実施形態において、環 A が、下式：

【化17】



のうちの1つの構造を有する。

【0090】

特に好ましい式 I の化合物は、それぞれ独立して1, 4-置換アリールまたはヘテロアリールとして定義される環 B および環 C を有し、 R^A が $-CO_2H$ であり、 R^C が、 $-F$ または $-CN$ であり、 R^D が、 $-NR^F C(=O)OCH(R^G)-CY$ であり、 R^E が $-CH_3$ であり、 R^F 、 R^G 、および CY が上述されるとおりである。

【0091】

他の特に好ましい式 I の化合物は、1, 4-置換アリールまたはヘテロアリールとして定義される環 B を有し、 L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が CH_2 であり、 Z が、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^A が $-CO_2H$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ であり、 R^E が $-CH_3$ であり、 R^C 、 R^F 、 R^G 、および CY が上述されるとおりである。

【0092】

2. 環 A が、下式：

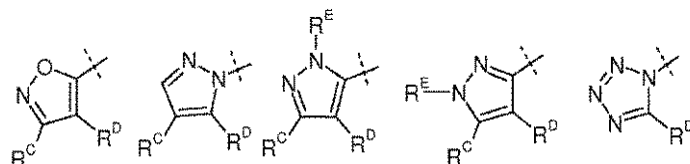
10

20

30

40

【化 1 8】



のうちの 1 つの構造を有する、実施形態 1 に記載の化合物。

【0093】

3. R^C が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ である、実施形態 1 または 2 に記載の化合物。

10

【0094】

4. R^C が、 $-F$ または $-CN$ である、実施形態 1、2 または 3 に記載の化合物。

【0095】

5. L^2 が存在しない、実施形態 1、2、3 または 4 に記載の化合物。

【0096】

6. L^1 が、存在する場合、ジェミナル置換されるアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基であり、または $UV-Z$ であり、

ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、 $-N(R^J)C(=O)-$ 、 $-SW-$ 、 $-S(=O)_nW-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、または W が $-C(R^L)_2-$ であり、ここで、 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、または 2 つの R^L が、独立して、 R^L が結合される炭素と一緒にあって、炭素環を画定する $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 Z が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレンであり； n が、0、1、または 2 である、実施形態 1、2、3、4 または 5 に記載の化合物。

20

【0097】

7. L^1 が、存在する場合、 $-CH_2-$ 、

【化 1 9】



30

またはジメチルメタン、または $-UV-Z$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が $-CH_2-$ であり、 Z が、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである、実施形態 6 に記載の化合物。

【0098】

8. R^F が $-H$ である、実施形態 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0099】

9. R^G が $-CH_3$ である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0100】

10. CY が、置換または非置換置換フェニルである、実施形態 1 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0101】

11. R^H が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルである、実施形態 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0102】

50

12. R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲンまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される、実施形態 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

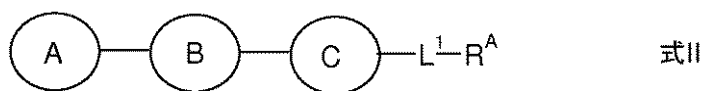
【0103】

13. R^H が、独立して、 $-H$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ または $-OCF_3$ である、実施形態 1～12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0104】

14. 以下の構造を有する式 II :

【化 20】

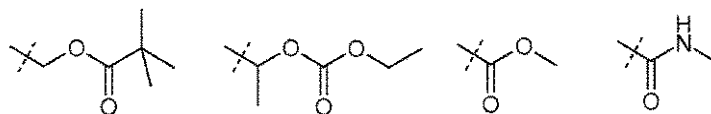


10

(式中、 R^A が、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^B$ 、 $-CN$ 、テトラゾリル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^B$ 、 $C(=O)NH SO_2R^B$ または $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ またはカルボン酸等価体であり、

R^B が、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、または下式：

【化 21】



20

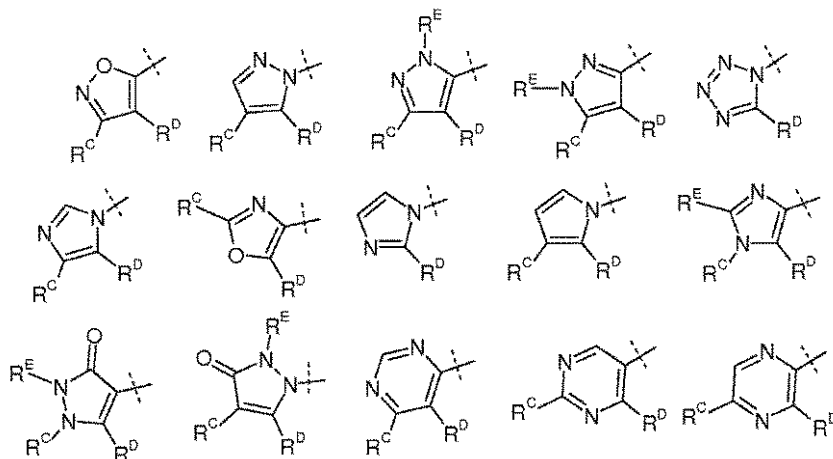
のうちの 1 つの構造を有し；

L^1 が、存在しないか、または任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキレン；任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレン、または任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンまたは $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、 $-N(R^J)C(=O)-$ 、 $-SW-$ 、 $-S(=O)_nW-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、または W が $-C(R^L)_2-$ であり、 Z が、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレンであり、または Z が $-C(R^L)_2-$ であり； n が、0、1、または 2 であり；

30

環 A が、下式：

【化 22】



40

のうちの 1 つの構造を有する 5 員または 6 員ヘテロアレーンであり、

ここで、 R^C が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキ

50

ル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり；

R^D が、 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 、または $-N(R^F)C(=O)X-CY$ であり；ここで、 X が存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ であり；

R^E が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり；

R^F が、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^G が、独立して選択される R^E であり、または R^G の 1 つが、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 CY ならびに R^G および CY が結合される炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G が、存在する場合、 R^E について定義されるとおりであり；

環 B が、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、任意選択的に置換される $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されるアリーレン、または任意選択的に置換されるヘテロアリーレンであり、環 B が置換される場合、環 B は、1、2、または 3 つの独立して選択される R^H で置換され；

環 C が存在しないか、または任意選択的に置換される $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、任意選択的に置換される $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されるアリーレン、または任意選択的に置換されるヘテロアリーレンであり、ここで、環 C が置換される場合、環 C は、1、2、または 3 つの独立して選択される R^H で置換され；

CY が、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、ここで、 CY が置換される場合、 CY は、1、2、または 3 つの独立して選択される R^H で置換され、または

ここで、各 R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $-OC(=O)R^J$ 、 $-C(=O)OR^J$ 、 $-OC(=O)OR^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)R^J$ 、 $-N(R^J)C(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルから選択され、

ここで、 R^J が、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換されるヘテロアリール）であり、

各 R^L が、独立して、 $-H$ 、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換されるアリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（任意選択的に置換されるヘテロアリール）であり、または

R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、

10

20

30

40

50

—OC(=O)N(R^L)₂または—N(R^J)C(=O)N(R^L)₂である場合、各R^Lが、独立して、—HまたはC₁～C₆アルキルであり、またはR^L基が、独立して、それらが結合されるN原子と一緒にあって、任意選択的に置換される複素環を画定するC₁～C₆アルキルであり、

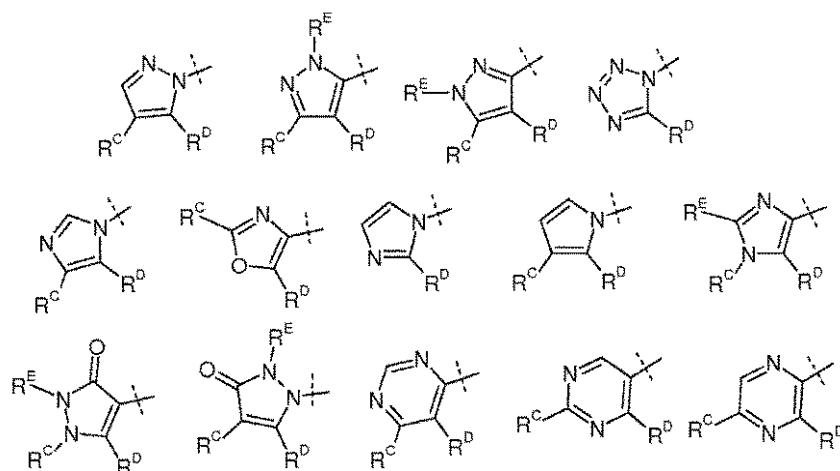
またはWまたはZが—C(R^L)₂—である場合、各R^Lが、独立して、—HまたはC₁～C₆アルキルであり、またはR^L基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、炭素環を画定するC₁～C₆アルキルであり；

ここで、環Bが、置換または非置換アリーレンであり、環Cが存在せず、L¹が—UV—Zであり、ここで、—UV—が、—N(R^F)—C(=O)O—であり、ここで、R^Fが—Hであり、R^Dが、—N(R^F)C(=O)XCH(R^G)—CYであり、ここで、Xが—O—であり、R^Gが—CH₃であり、R^Fが—Hであり、R^Cが、—H、—CH₃または—CF₃である場合、または環Bが、置換または非置換アリーレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、または置換または非置換C₃～C₁₀シクロアルキレンであり、または環Bが、置換または非置換C₃～C₁₀シクロアルキレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、L¹がC₁～C₆アルキレンであり、

R^Cが、—Hまたは—CH₃であり、R^Aが、—CO₂Hまたは—CO₂R^Bである場合、

環Aは、下式：

【化23】

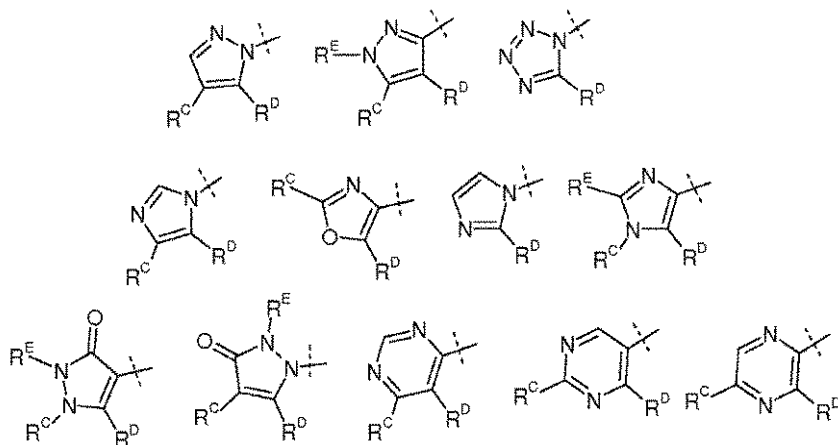


のうちの1つの構造を有し、

環Bが、C₂～C₁₀ヘテロシクロアルキレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、L¹がC₁～C₆アルキレンであり、R^Cが—CH₃であり、R^Aが、—CO₂Hまたは—CO₂R^Bである場合、

環Aは、下式：

【化 2 4】



10

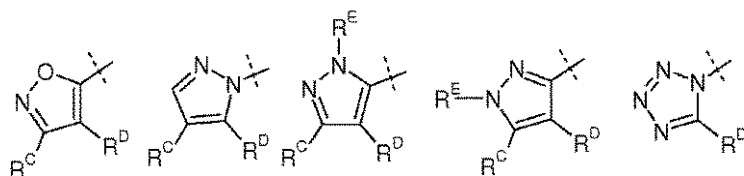
のうちの1つの構造を有する)の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0105】

好ましい実施形態において、環Aは、下式：

【化 2 5】

20



のうちの1つの構造を有する。

【0106】

特に好ましい式 I I の化合物は、それぞれ 1, 4-置換アリールまたはヘテロアリールとして定義される環Bおよび環Cを有し、 R^A が CO_2H であり、 R^D が、 $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$ である。

30

【0107】

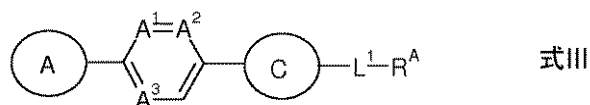
特に好ましい式 I I の化合物は、1, 4-置換アリールまたはヘテロアリールとして定義される環Bを有し、 L^1 が $-\text{UV}-\text{Z}-$ であり、ここで、 $-\text{UV}-$ が、 $-\text{WO}-$ 、 $-\text{WN}(\text{R}^J)-$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$ によって定義され、ここで、Wが $-\text{CH}_2-$ であり、Zが、置換または非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレンであり、 R^A が $-\text{CO}_2\text{H}$ であり、 R^D が、 $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$ である。

【0108】

15. 以下の構造を有する式 I I I :

40

【化 2 6】



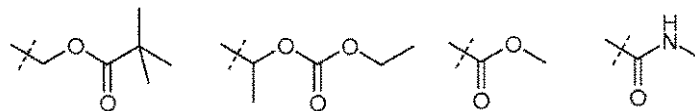
式III

(式中、 R^A が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^B$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ またはカルボン酸等価体であり；

R^B が、置換または非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルであり、または下式

50

【化 2 7】

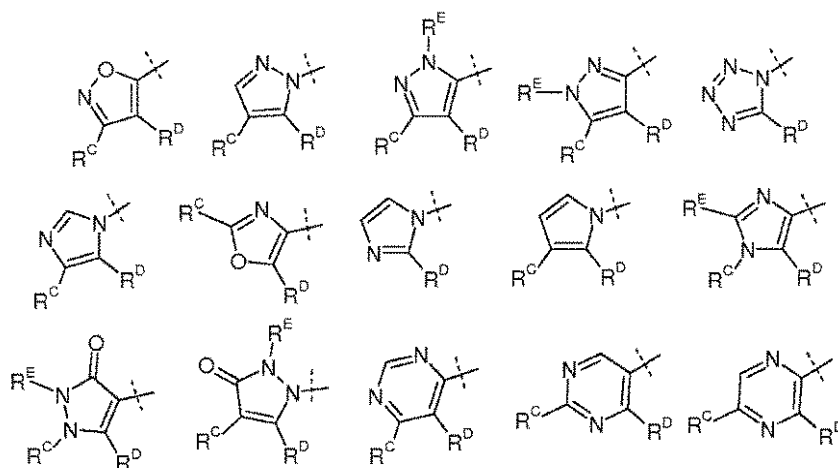


のうちの 1 つの構造を有し；

L^1 が、存在しないか、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレン；または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンまたは $-UV-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、 $-N(R^J)C(=O)-$ 、 $-SW-$ 、 $-S(=O)_nW-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、または W が $-C(R^L)_2-$ であり、 Z が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレンであり； n が、0、1、または 2 であり；

環 A が、下式：

【化 2 8】



のうちの 1 つの構造を有する 5 ～ 6 員ヘテロアレーンであり、

ここで、 R^C が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり；

R^D が、 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 、または $-N(R^F)C(=O)X-CY$ であり、ここで、 X が存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ であり；

R^E が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり；

R^F が、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^G が、独立して選択される R^E であり、または 1 つの R^G が、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 CY ならびに R^G および CY が結合される炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G が、存在する場合、 R^E について定義されるとおりであり；

A^1 、 A^2 および A^3 が、独立して、 $=NH-$ 、 $-N=$ 、 $=CH-$ または $-CH=$ であり；

環 C が存在しないか、または置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、ここで、環 C が置換される場合、環

10

20

30

40

50

Cは、1、2、または3つの独立して選択される R^H で置換され；

CYが、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、CYが置換される場合、CYは、1、2、または3つの R^H で置換され；

ここで、各 R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $-OC(=O)R^J$ 、 $-C(=O)OR^J$ 、 $-OC(=O)OR^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)R^J$ 、 $-NR^J C(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルであり；

10

各 R^J が、独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

20

各 R^L が、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレン（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、または

R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合されるN原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または

30

WまたはZが $-C(R^L)_2-$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、炭素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

ここで、 A^1 、 A^2 および A^3 が、 $=CH-$ または $-CH=$ であり、環Cが存在せず、 L^1 が $-UV-Z$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-N(R^F)C(=O)O-$ であり、ここで、 R^F が $-H$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ であり、ここで、Xが $-O-$ であり、 R^G が $-CH_3$ であり、 R^F が $-H$ であり、 R^C が、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である場合、

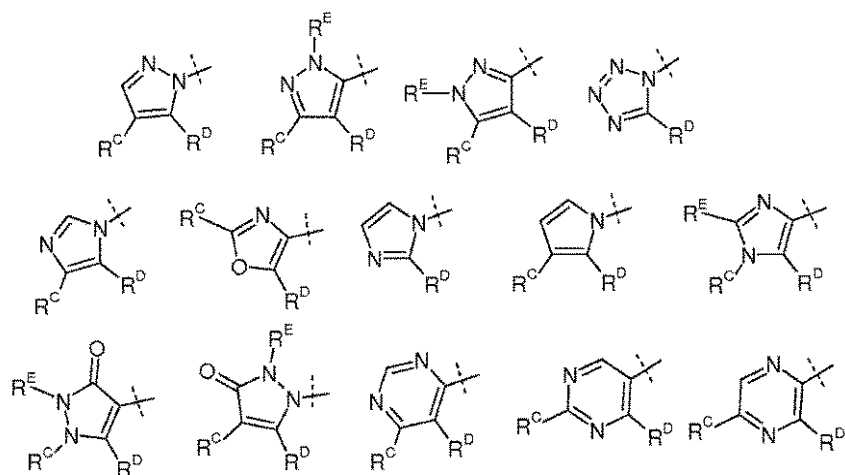
40

または環Cが、置換もしくは非置換アリーレンまたは置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンであり、

R^C が、 $-H$ または $-CH_3$ であり、 R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ である場合、

環Aは、下式：

【化 2 9】



10

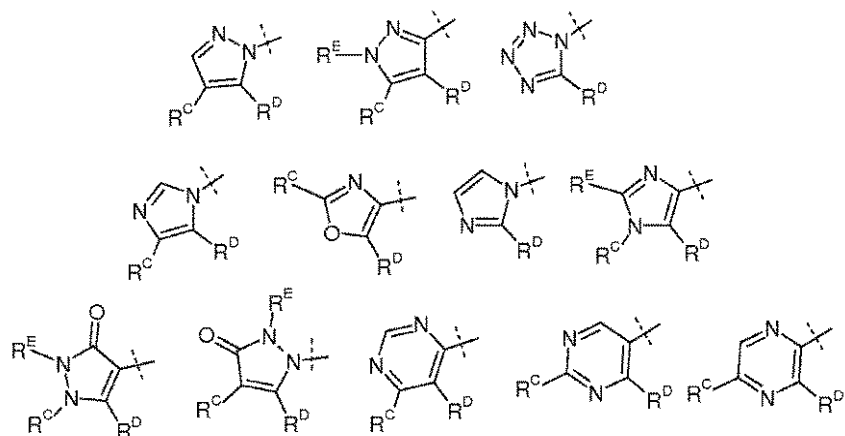
のうちの 1 つの構造を有し、

環 C が、置換または非置換アリーレンであり、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^C が $-CH_3$ であり、 R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ である場合、

環 A は、下式：

【化 3 0】

20



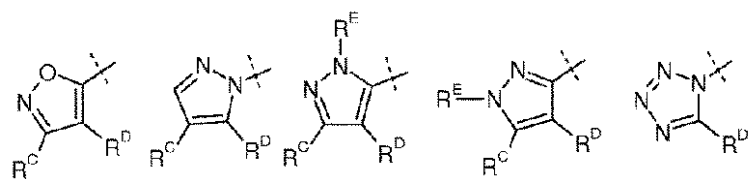
30

のうちの 1 つの構造を有する) の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0 1 0 9】

好ましい実施形態において、環 A は、下式：

【化 3 1】



40

うちの 1 つの構造を有する。

【0 1 1 0】

特に好ましい式 I I I の化合物は、1, 4-置換フェニルまたはピリジルとして定義される環 C を有し、 R^A が $-CO_2H$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ であり； L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、W が $-CH_2$

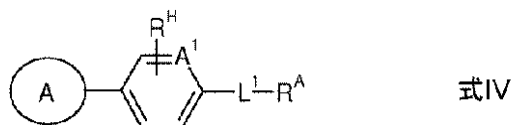
50

ーであり、Zが、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^A が $-CO_2H$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ である。

【0111】

16. 以下の構造を有する式IV:

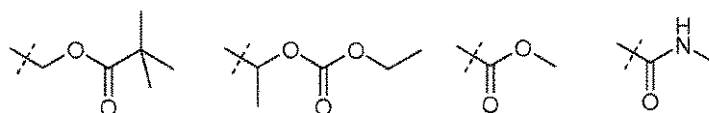
【化32】



(式中、 R^A が、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^B$ 、 $-CN$ 、テトラゾリル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^B$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^B$ または $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ またはカルボン酸等価体であり；

R^B が、任意選択的に置換される $-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、または下式：

【化33】



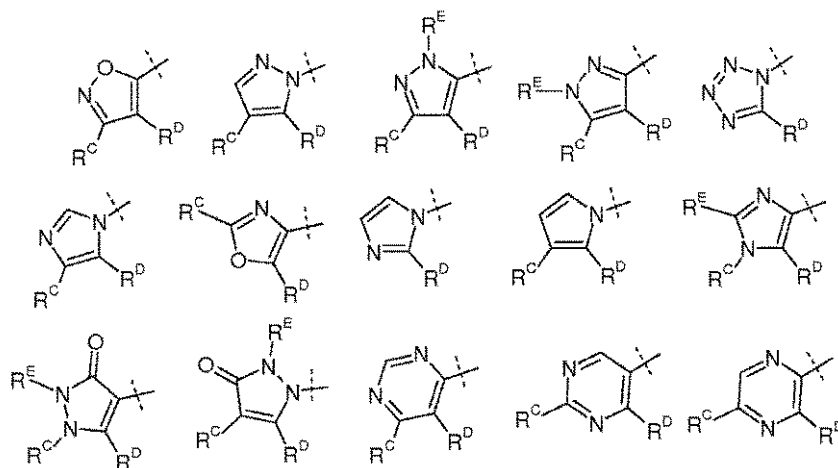
のうちの1つの構造を有し；

L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、 $-N(R^J)C(=O)-$ 、 $-SW-$ 、 $-S(=O)_nW-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、Wが、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、またはWが $-C(R^L)_2-$ であり、Zが、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレンであり、またはZが $-C(R^L)_2-$ であり；nが、0、1、または2であり；

A^1 が、独立して、 $=N-$ または $=CH-$ であり；

環Aが、下式：

【化34】



の構造のうちの1つを有する5員または6員ヘテロアレーンであり、

ここで、 R^C が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり；

R^D が、 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 、または $-N(R^F)C(=O)X-CY$ であり、ここで、Xが存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ であり；

R^E が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり；

R^F が、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^G が、独立して選択される R^E であり、または 1 つの R^G が、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 CY ならびに R^G および CY が結合される炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G が、存在する場合、 R^E について定義されるとおりであり；

CY が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、 CY が置換される場合、 CY は、1、2、または 3 つの R^H で置換され；

ここで、各 R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $-OC(=O)R^J$ 、 $-C(=O)OR^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)R^J$ 、 $-N(R^J)C(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルであり；

ここで、 R^J が、独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

各 R^L が、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

または R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される N 原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

または W または Z が $-C(R^L)_2-$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、炭素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

または R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される N 原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

または W が $-C(R^L)_2-$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、

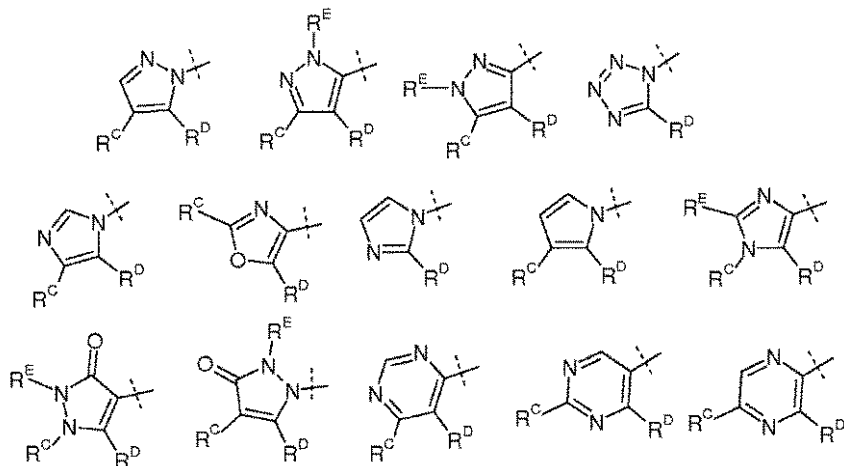
炭素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

ここで、 A^1 が $=CH-$ であり、 L^1 が $-UV-Z$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-N(R^F)-C(=O)O-$ であり、ここで、 R^F が $-H$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ であり、ここで、 X が $-O-$ であり、 R^G が $-CH_3$ であり、 R^F が $-H$ であり、 R^C が、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり、

R^C が、 $-H$ または $-CH_3$ であり、 R^A が、 $-CO_2H$ または CO_2R^B である場合、

環 A は、下式：

【化 3 5】



10

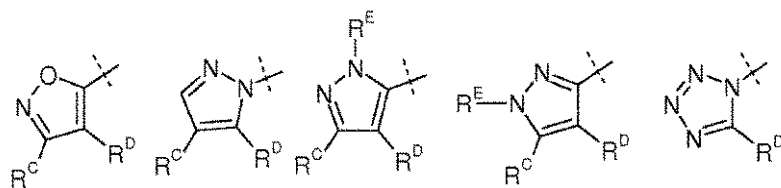
20

のうちの 1 つの構造を有する) の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0 1 1 2】

好ましい実施形態において、環 A は、下式：

【化 3 6】



30

のうちの 1 つの構造を有する。

【0 1 1 3】

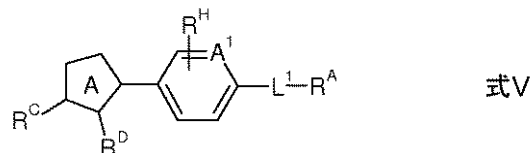
特に好ましい式 I V の化合物は、 $-UV-Z-$ として定義される L^1 を有し、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が $-CH_2-$ であり、 Z が、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^A が $-CO_2H$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ である。

40

【0 1 1 4】

17. 以下の構造を有する式 V：

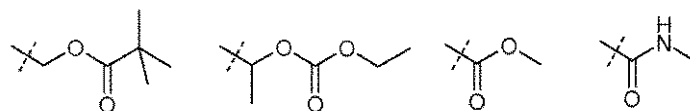
【化 3 7】



(式中、 R^A が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^B$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ またはカルボン酸等価体であり、

ここで、 R^B が、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、または下式

【化 3 8】



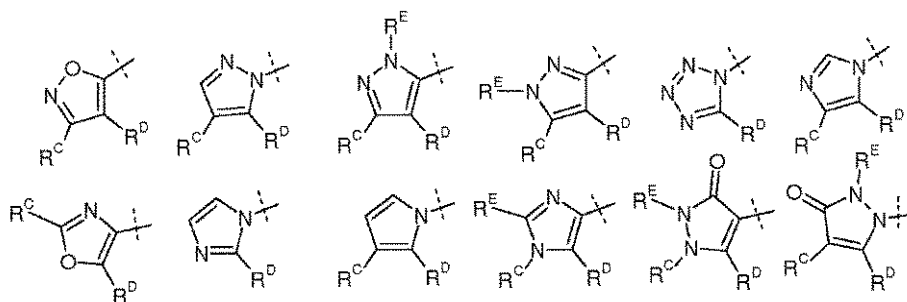
のうちの 1 つの構造を有し；

L^1 が $-\text{UV}-\text{Z}-$ であり、ここで、 $-\text{UV}-$ が、 $-\text{OW}-$ 、 $-\text{WO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^J)-$ 、 $-\text{WN}(\text{R}^J)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SW}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W}-$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-$ によって定義され、ここで、 W が、置換または非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレンであり、または W が $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ であり、 Z が、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンまたは置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ フルオロアルキレンであり、または Z が $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ であり； n が、0、1、または 2 であり；

A^1 が、 $=\text{N}-$ または $=\text{CH}-$ であり；

環 A が、下式：

【化 3 9】



のうちの 1 つの構造を有する 5 員ヘテロアレーンであり、

ここで、 R^C が、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ フルオロアルキルであり；

R^D が、 $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{XC}(\text{R}^G)_2-\text{CY}$ 、または $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{X}-\text{CY}$ であり；ここで、 X が存在しないか、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-$ であり；

R^E が、 $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ フルオロアルキルであり；

R^F が、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたは $-\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルであり；

R^G が、独立して選択される R^E であり、または 1 つの R^G が、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 CY ならびに R^G および CY が結合される炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G が、存在する場合、 R^E について定義されるとおりであり；

CY が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、 CY が置換される場合、 CY は、1、2、または 3 つの独立して選択される R^H で置換され；

R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $-OC(=O)R^J$ 、 $-C(=O)OR^J$ 、 $-OC(=O)OR^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $NR^JC(=O)N(R^L)_2$ 、 $-NR^JC(=O)R^J$ 、 $-NR^JC(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルであり；

ここで、各 R^J が、独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

ここで、各 R^L が、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

または R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される N 原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

または W または Z が $-C(R^L)_2-$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、炭素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

A^1 が $=CH-$ であり、 L^1 が $-UV-Z$ であり、ここで、 $-UV-$ が $-NHC(=O)-$ であり、 R^C が、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である場合、環 A は、下式：

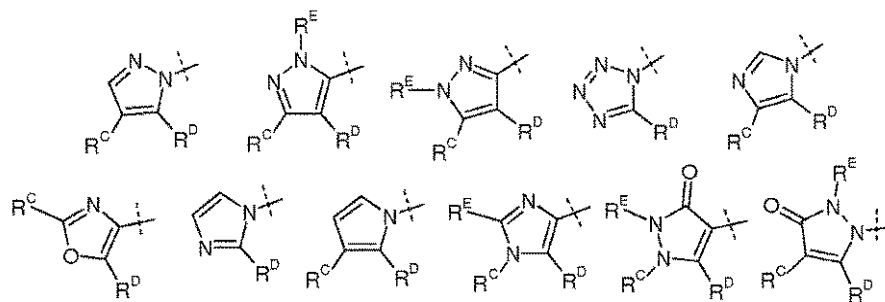
10

20

30

40

【化 4 0】



10

のうちの1つの構造を有する)の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0115】

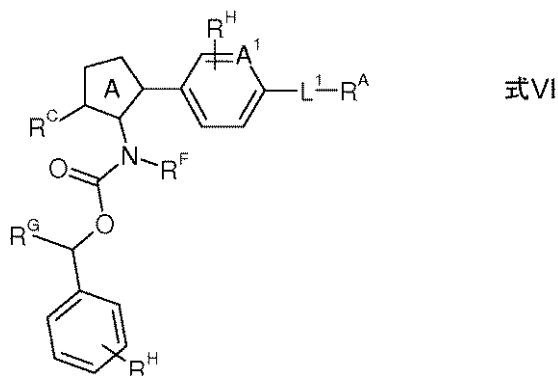
特に好ましい式Vの化合物は、 $UV-Z$ として定義される L^1 を有し、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が $-CH_2-$ であり、 Z が、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^A が $-CO_2H$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ である。

【0116】

20

18. 以下の構造を有する式VI:

【化 4 1】



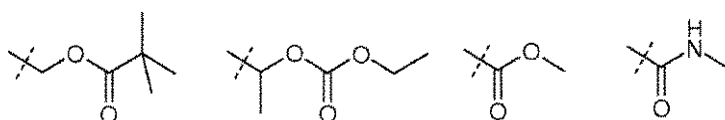
式VI

30

(式中、 R^A が、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^B$ 、 $-CN$ 、テトラゾリル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^B$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^B$ または $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ またはカルボン酸等価体であり、ここで、

R^B が、任意選択的に置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、または下式:

【化 4 2】



40

のうちの1つの構造を有し;

L^1 が $UV-Z$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、 $-N(R^J)C(=O)-$ 、 $-SW-$ 、 $-S(=O)_nW-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 W が、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、または W が $-C(R^L)_2-$ であり、 Z が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキレンであり

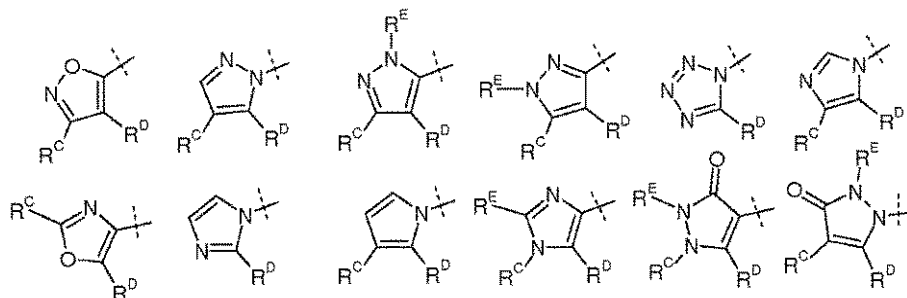
50

、またはZが $-C(R^L)_2-$ であり；nが、0、1、または2であり；

A¹が、独立して、 $=N-$ または $=CH-$ であり；

環Aが、下式：

【化43】



10

の構造のうちの1つを有する5員ヘテロアレーンであり；

ここで、R^Cが、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルとして定義され；

ここで、R^Dが、式VIの $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 置換基であり、ここで、CYが、1つのR^Hで置換されるフェニルであり；

20

R^Gが、独立して選択されるR^Eであり、または1つのR^Gが、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、CYならびにR^GおよびCYが結合される炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他のR^Gが、存在する場合、R^Eについて定義されるとおりであり；

R^Fが、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^Hが、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $OC(=O)R^J$ 、 $-CO_2R^J$ 、 $-OC(=O)OR^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)R^J$ 、 $-N(R^J)C(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルから選択され；

30

ここで、R^Jが、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

ここで、各R^Lが、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

40

またはR^Hが、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各R^Lが、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、またはR^L基が、独立し

50

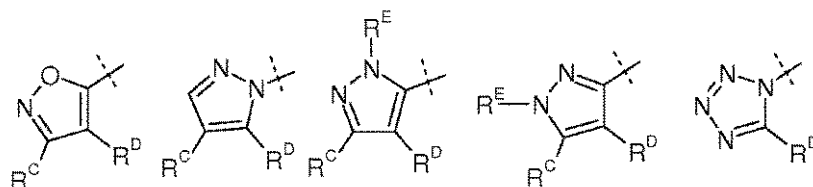
て、それらが結合されるN原子と一緒に、置換または非置換複素環を画定するC₁～C₆アルキルであり、

またはWまたはZが-C(R^L)₂-である場合、各R^Lが、独立して、-HまたはC₁～C₆アルキルであり、またはR^L基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒に、炭素環を画定するC₁～C₆アルキルである)の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0117】

好ましい実施形態において、環Aが、下式：

【化44】



10

のうちの1つの構造を有する。

【0118】

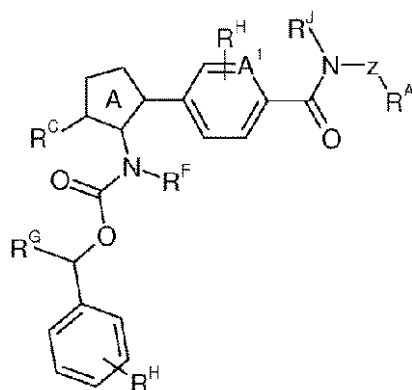
特に好ましい式VIの化合物は、-UV-Z-としてのL¹を有し、ここで、-UV-が、-C(=O)NH-、-CH₂O-または-CH₂NH-であり、Zが、置換-CH-であり、R^Aが-CO₂Hである。

20

【0119】

19. 以下の構造を有する式VII：

【化45】



式VII

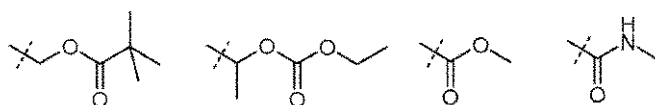
30

(式中、R^Aが、-CO₂H、-CO₂R^B、-CN、テトラゾリル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^B、-C(=O)NH₂SO₂R^Bまたは-C(=O)NHCH₂CH₂SO₃Hまたはカルボン酸等価体であり；

R^Bが、任意選択的に置換されるC₁～C₄アルキルであり、または下式：

40

【化46】

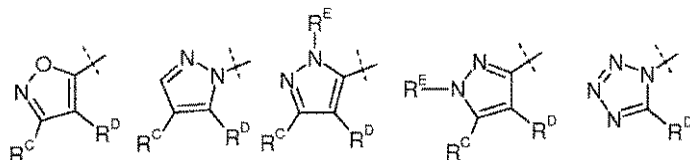


のうちの1つの構造を有し、

A¹が、独立して、=N-または=CH-であり；

環Aが、下式：

【化 4 7】



のうちの1つの構造を有し、

R^C が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり

10

ここで、 R^D が、式VIIの $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 置換基であり、ここで、 CY が、1つの R^H で置換されるフェニルであり；

R^E 、 R^F および R^G が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

Z が $-C(R^L)_2-$ であり；

R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $-OC(=O)R^J$ 、 $-CO_2R^J$ 、 $-OCO_2R^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $NR^J C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-NR^J C(=O)R^J$ 、 $-NR^J C(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルであり；

20

R^J が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

R^L が、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

30

または R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合されるN原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

40

または Z 中の各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、炭素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルである）の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0120】

ある実施形態において、式VIIの化合物は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルとして定義される R^F を有し、各 R^H 、 R^J および R^L が上述されたとおりである；

【0121】

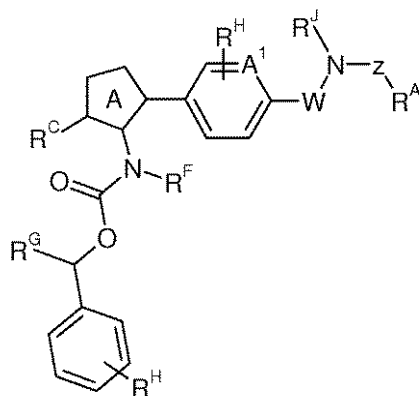
特に好ましい式VIIの化合物において、 R^A が $-CO_2H$ である。

50

【0122】

20. 以下の構造を有する式VIII:

【化48】



式VIII

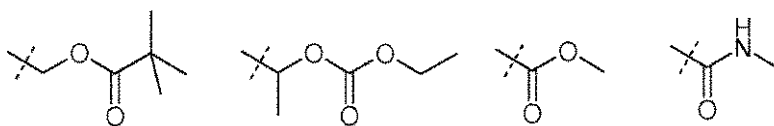
10

(式中、 R^A が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^B$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ またはカルボン酸等価体であり；

R^B が、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、または下式：

【化49】

20



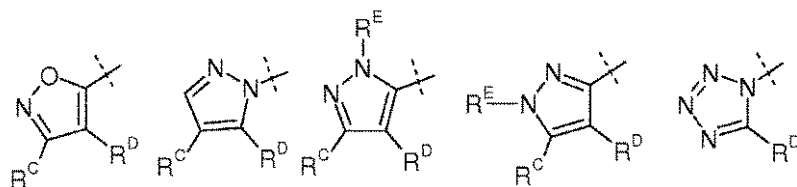
のうちの1つの構造を有し、

A^1 が、 $=\text{N}-$ または $=\text{CH}-$ であり；

環Aが、下式：

30

【化50】



のうちの1つの構造を有し、

40

R^C が、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ フルオロアルキルであり；

ここで、 R^D が、式VIIの $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^G)-\text{CY}$ 置換基であり、ここで、 CY が、1つの R^H で置換されるフェニルであり；

R^F および R^E が、独立して、 $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルであり；

R^G が、 $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、または環A R^D 置換基の R^H フェニル部分および R^G および前記フェニル部分が結合される炭素原子と一緒に、炭素環を画定する $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり；

50

Wが $-C(R^L)_2$ であり；

Zが $-C(R^L)_2$ であり；

R^H が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $-OC(=O)R^J$ 、 $-CO_2R^J$ 、 $-OCO_2R^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $NR^JC(=O)N(R^L)_2$ 、 $-NR^JC(=O)R^J$ 、 $-NR^JC(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルであり；

R^J が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

R^L が、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレン（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

または R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合されるN原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

またはWまたはZ中の各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、炭素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルである）の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0123】

ある実施形態において、式V I I Iの化合物は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルとして定義される R^F を有する。

【0124】

特に好ましい式V I I Iの化合物において、 R^A が $-CO_2H$ であり、 R^J が $-H$ である。

【0125】

21. 以下の構造を有する式IX：

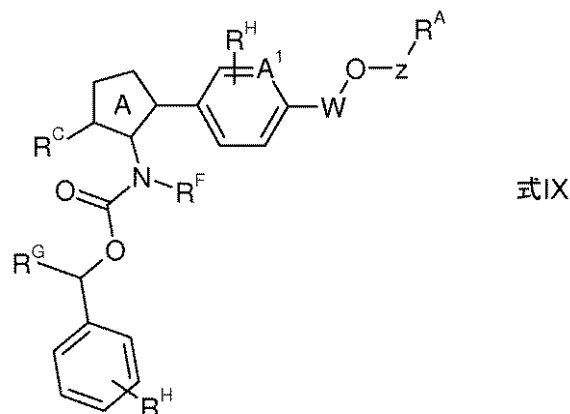
10

20

30

40

【化 5 1】

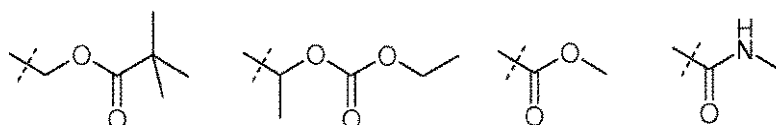


10

(式中、 R^A が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^B$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ またはカルボン酸等価体であり；

R^B が、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、または下式：

【化 5 2】

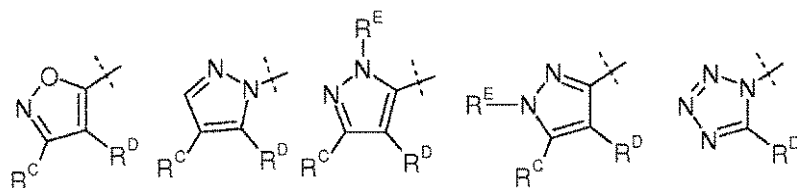


20

のうちの 1 つの構造を有し、

環が、下式：

【化 5 3】



30

のうちの 1 つの構造を有し、

R^C が、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ フルオロアルキルであり；

ここで、 R^D が、式 IX 中の $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^G)-\text{CY}$ 置換基であり、ここで、 CY が、1 つの R^H で置換されるフェニルであり；

40

R^E 、 R^F および R^G が、独立して、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルであり、または R^E および R^F が、独立して、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルであり、 R^G が、環 A R^D 置換基の R^H フェニル部分および R^G および前記フェニル部分が結合される炭素原子と一緒に、炭素環を画定する $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり；

R^H が、独立して、 $-\text{H}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^J$ 、 $-\text{SR}^J$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^J$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^J$ 、 $-\text{N}(\text{R}^J)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^J$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^L)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^J$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^J$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^J$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^J$ 、 $-\text{N}(\text{R}^L)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$ 、 NR

50

$^J\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^L)_2$ 、 $-\text{NR}^J\text{C}(=\text{O})\text{R}^J$ 、 $-\text{NR}^J\text{C}(=\text{O})\text{OR}^J$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ フルオロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ヘテロアルキルであり；

R^J が、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル）、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

W が $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ であり；

Z が $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ であり；

R^L が、独立して、 $-\text{H}$ 、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル）、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

または W または Z 中の各 R^L が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、炭素環を画定する $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである）の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

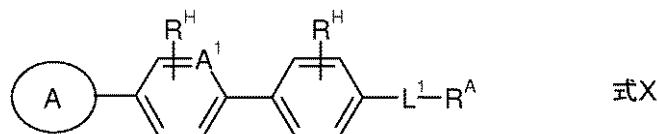
【0126】

好ましい式 IX の化合物において、 R^A が $-\text{CO}_2\text{H}$ である。

【0127】

2.2. 以下の構造を有する式 X：

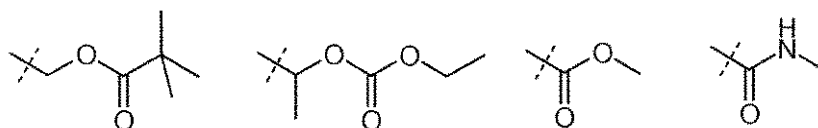
【化54】



（式中、 R^A が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^B$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ またはカルボン酸等価体であり；

R^B が、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、または下式：

【化55】



のうちの1つの構造を有し、

L^1 が、存在しないか、または任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ フルオロアルキレン；または任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキレンであり、または L^1 が、存在する場合、 $-\text{CH}_2-$ 、

【化 5 6】

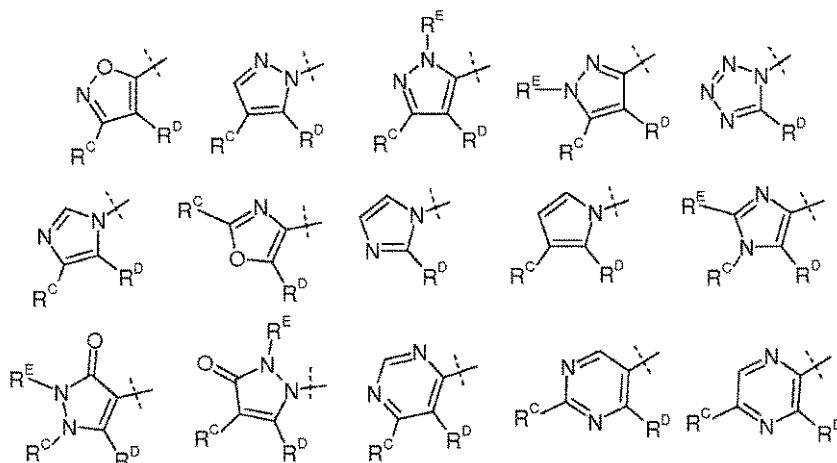


または二置換ジメチルメタンであり、

A¹ が、=N-または=CH-であり；

環Aが、下式：

【化 5 7】



のうちの1つの構造を有し、

R^C が、-H、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、-OC₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ アルキル、C₃~C₆ シクロアルキル、またはC₁~C₄ フルオロアルキルであり；

R^D が、-NR^FC(=O)XCH(R^G)-CY、-NR^FC(=O)XC(R^G)₂-CY、または-NR^FC(=O)X-CYであり；ここで、Xが存在しないか、-O-、-NH-または-CH₂-であり；

R^E、R^F および R^G が、独立して、-HまたはC₁~C₄ アルキルまたはC₃~C₆ シクロアルキルであり、またはR^E および R^F が、独立して、-H、C₁~C₄ アルキルまたはC₁~C₆ シクロアルキルであり、1つのR^G が、C₁~C₄ アルキルであり、CYならびにR^G およびCYが結合される炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他のR^G が、存在する場合、R^E について定義されるとおりであり；

R^H が、-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^J、-SR^J、-S(=O)R^J、-S(=O)₂R^J、-N(R^J)S(=O)₂R^J、-S(=O)₂N(R^L)₂、-C(=O)R^J、-OC(=O)R^J、-CO₂R^J、-OCO₂R^J、-N(R^L)₂、-C(=O)N(R^L)₂、-OC(=O)N(R^L)₂、NR^JC(=O)N(R^L)₂、-NR^JC(=O)R^J、-NR^JC(=O)OR^J、C₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ フルオロアルキル、C₁~C₄ フルオロアルコキシ、C₁~C₄ アルコキシ、およびC₁~C₄ ヘテロアルキルであり；

R^J が、置換もしくは非置換C₁~C₆ アルキル、置換もしくは非置換C₁~C₆ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₁~C₆ フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₃~C₆ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-C₁~C₄ アルキレン-（置換もしくは非置換C₃~C₆ シクロアルキル）、-C₁~C₄ アルキレン-（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、-C₁~C₄ アルキレン-（置換もしくは非置換アリール）、またはC₁~C₄ アルキレン-（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

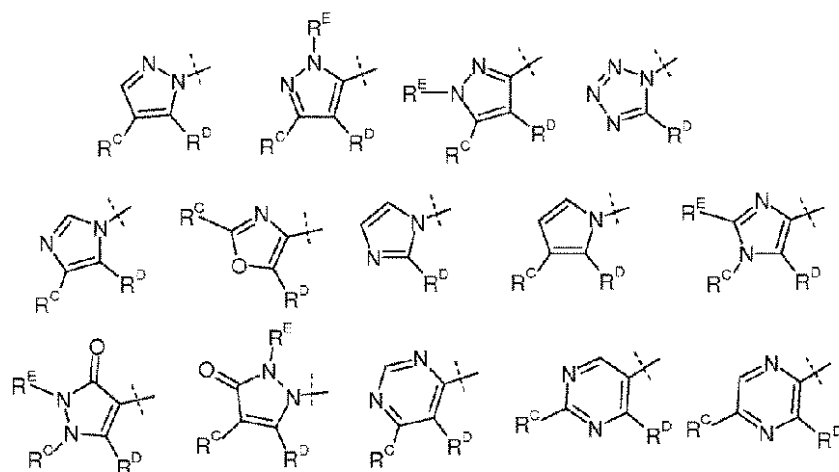
R^L が、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレン（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

または R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合されるN原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

CY が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、 CY が置換される場合、 CY は、1、2、または3つの R^H で置換され、

ここで、 L^1 が非存在でなく、 R^C が、 $-H$ または $-CH_3$ であり、 R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ である場合、環Aは、下式：

【化58】

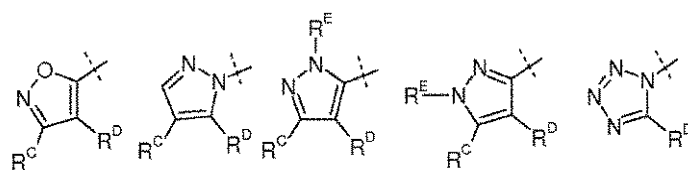


のうちの1つの構造を有する)の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0128】

好ましい実施形態において、環Aは、下式：

【化59】

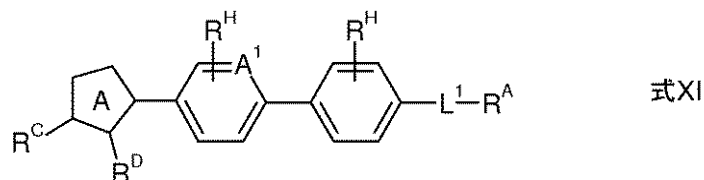


のうちの1つの構造を有する。

【0129】

23. 以下の構造を有する式XI：

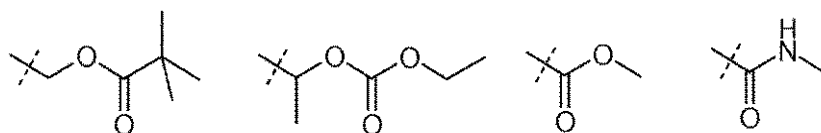
【化 6 0】



(式中、 R^A が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^B$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ またはカルボン酸等価体であり；

R^B が、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、または下式：

【化 6 1】



20

のうちの 1 つの構造を有し、

L^1 が、存在しないか、または任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ フルオロアルキレン；または任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキレンであり、または L^1 が、存在する場合、 $-\text{CH}_2-$ 、

【化 6 2】

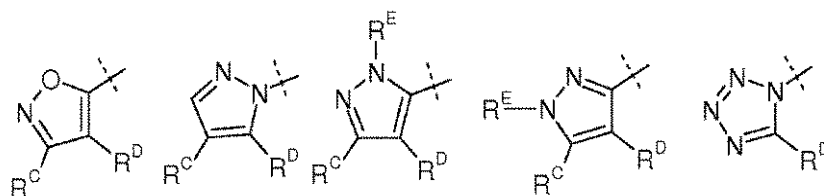


または二置換ジメチルメタンであり、

A^1 が、 $=\text{N}-$ または $=\text{CH}-$ であり；

環 A が、下式：

【化 6 3】



30

のうちの 1 つの構造を有し、

R^C が、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ フルオロアルキルであり；

R^D が、 $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^G)-\text{CY}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{XC}(\text{R}^G)_2-\text{CY}$ 、または $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{X}-\text{CY}$ であり；ここで、X が存在しないか、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-$ であり；

R^E 、 R^F および R^G が、独立して、 $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルであり、または R^E および R^F が、独立して、 $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アル

40

50

キルまたは $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり、1つの R^G が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 CY ならびに R^G および CY が結合される炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G が、存在する場合、 R^E について定義されるとおりであり；

R^H が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $-OC(=O)R^J$ 、 $-CO_2R^J$ 、 $-OCO_2R^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $NR^JC(=O)N(R^L)_2$ 、 $-NR^JC(=O)R^J$ 、 $-NR^JC(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルであり；

10

R^J が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

R^L が、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

20

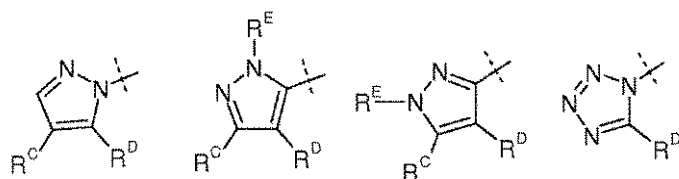
または R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される N 原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

30

CY が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、 CY が置換される場合、 CY は、1、2、または3つの R^H で置換され、

ここで、 L^1 が非存在でなく、 R^C が、 $-H$ または $-CH_3$ であり、 R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ である場合、環 A は、下式：

【化64】



40

のうちの1つの構造を有する）の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0130】

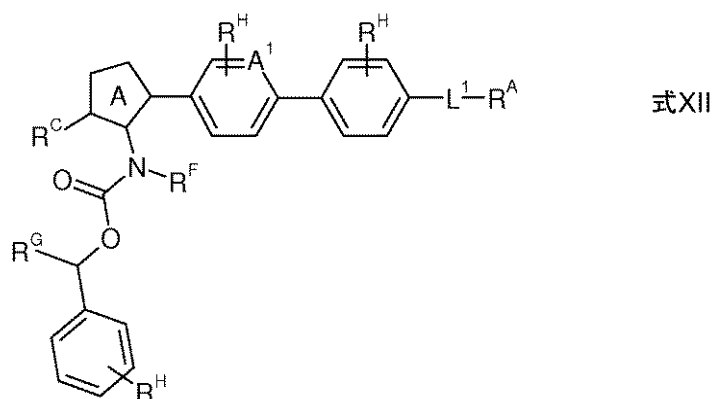
特に好ましい式 XI の化合物において、 R^A が $-CO_2H$ であり、 R^D が、 $-NR^FC(=O)OCH(R^G)-CY$ である。

【0131】

50

24. 以下の構造を有する式XII:

【化65】



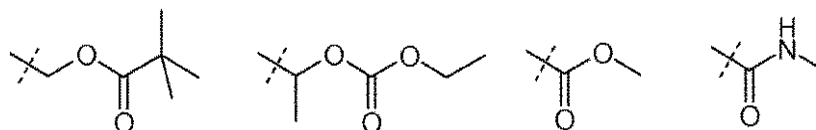
10

(式中、 R^A が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^B$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ またはカルボン酸等価体であり；

R^B が、任意選択的に置換される $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルであり、または下式：

【化66】

20



のうちの1つの構造を有し、

L^1 が、存在しないか、または任意選択的に置換される $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン； $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ フルオロアルキレン；または任意選択的に置換される $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキレンであり、または L^1 が、存在する場合、 $-\text{CH}_2-$ 、

30

【化67】



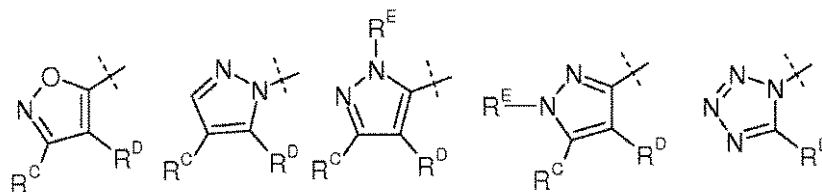
または二置換ジメチルメタンであり、

A^1 が、 $=\text{N}-$ または $=\text{CH}-$ であり；

環Aが、下式：

【化68】

40



のうちの1つの構造を有し、

R^C が、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OC}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、または $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ フルオロアルキルであり；

50

ここで、 R^D が、式X I I中の $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 置換基であり、ここで、 CY が、1つの R^H で置換されるフェニルであり；

R^E 、 R^F および R^G が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、または R^E および R^F が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり、1つの R^G が、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、環A R^D 置換基の R^H フェニル部分および R^G および前記フェニル部分が結合される炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G が、存在する場合、 R^E について定義されるとおりであり；

R^H が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $-OC(=O)R^J$ 、 $-CO_2R^J$ 、 $-OCO_2R^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $NR^JC(=O)N(R^L)_2$ 、 $-NR^JC(=O)R^J$ 、 $-NR^JC(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルであり；

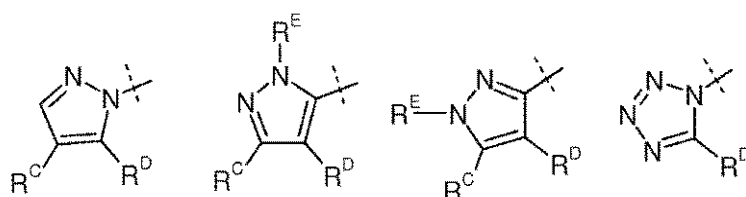
R^J が、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

R^L が、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、

または R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合されるN原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

ここで、 L^1 が非存在でなく、 R^C が、 $-H$ または $-CH_3$ であり、 R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ である場合、環Aは、1つの

【化69】



の構造を有する）の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0132】

特に好ましい式X I Iの化合物において、 R^A が $-CO_2H$ である。

【0133】

25. 式I～X I Iの1つまたは複数の化合物および1つまたは複数の賦形剤を含むか、

それから本質的になるか、またはそれからなる組成物。

【0134】

好ましい実施形態において、組成物は、式 I ~ X I I の 1 つの化合物および 1 つまたは複数の賦形剤を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる。

【0135】

他の好ましい実施形態において、組成物は、式 I ~ X I I の 1 つの化合物および 1 つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる薬学的に許容できる製剤である。

【0136】

26. リゾホスファチジン酸受容体-1 (LPA1R) に対する化合物の結合親和性が、約 10 μ M ~ 1 pM 以下である、式 I ~ X I I の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

10

【0137】

27. 選択的なリゾホスファチジン酸受容体-1 (LPA1R) 化合物である、実施形態 19 に記載の化合物。

【0138】

28. 選択的なリゾホスファチジン酸受容体-1 (LPA1R) 化合物である、式 I ~ X I I の化合物またはその薬学的に許容できる塩、もしくはプロドラッグ。

【0139】

29. 化合物が、リゾホスファチジン酸受容体-1 (LPA1R) 化合物であり、LPA1R 化合物の結合親和性 (すなわち、 K_D) が、約 1 μ M ~ 1 pM 以下である、実施形態 20、21 または 22 に記載の化合物。好ましい実施形態において、 K_D は、100 nM 以下、より好ましくは、10 nM 以下である。

20

【0140】

30. 表 1 の化合物。

【0141】

31. 1 - (4 - {4 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) - シクロプロパン - カルボン酸、2 - (4 - {4 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) - インダン - 2 - カルボン酸、2 - (S) - (4 - {4 - [(R, S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) フェニル酢酸、2 - (R) - (4 - {4 - [(R, S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) フェニルプロパン酸、2 (R) - [[4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール - 5 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - フェニル - プロパン酸、2 (S) - [[4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール - 5 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - フェニル - プロパン酸、(R) - 2 - {4 - [3 - メチル - 4 - ((S) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンゾイルアミノ} - 3 - フェニル - プロピオン酸、(S) - 2 - {4 - [3 - メチル - 4 - ((S) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンゾイルアミノ} - 3 - フェニル - プロピオン酸、(R) - 2 - (4 - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) - 3 - フェニル - プロピオン酸、(R) - 2 - (4 - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオン酸、(R) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) - プロピオン酸、(R)

30

40

50

- 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル } - ベンゾイルアミノ) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - プロピオン酸、 (R) - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル } - ベンゾイルアミノ) - プロピオン酸、 (R) - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル } - ベンゾイルアミノ) - プロピオン酸、 (R) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル } - ベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - プロピオン酸、 (R) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル } - ベンゾイルアミノ) - 3 - p - トリル - プロピオン酸、 (R) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル } - ベンゾイルアミノ) - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオン酸、 (R) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル } - ベンゾイルアミノ) - 3 - (4 - シアノ - フェニル) - プロピオン酸、 (R) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル } - ベンゾイルアミノ) - 3 - シクロプロピル - プロピオン酸である、実施形態 30 に記載の化合物。

10

20

【0142】

32. (R) - 2 - [[4 - [2 , 5 - ジメチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - フェニル - プロパン酸、 (R) - 2 - [[4 - [2 , 5 - ジメチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロパン酸、 (R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - [[4 - [2 , 5 - ジメチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニル - アミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、 (R) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [[4 - [2 , 5 - ジメチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニル - アミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸または (R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [[4 - [2 , 5 - ジメチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニル - アミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸である、実施形態 30 に記載の化合物。

30

【0143】

33. 2 - [4 - [4 - [2 , 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] フェニル] フェニル] 酢酸、 2 - [4 - [4 - [4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 2 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - イル] フェニル] フェニル] 酢酸、 2 - [4 - [4 - [4 - [1 - (2 - フルオロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 2 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - イル] フェニル] - フェニル] 酢酸、 2 - [4 - [4 - [4 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 2 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - イル] - フェニル] フェニル] 酢酸、 2 - [4 - [4 - [4 - [1 - (2 - メトキシフェニル) エトキシカルボニル - アミノ] - 2 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - イル] フェニル] フェニル] 酢酸、 1 - [4 - [4 - [2 , 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] フェニル] フェニル] シクロプロパンカルボン酸、 1 - [4 - [6 - [2 , 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] - 3 - ピリジル] フェニル] シクロプロパンカルボン酸、 1 - [4 - [4 - [4 - [1 - (2 - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 2 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - イル] フェニル] フェニル] シクロプロパンカルボン

40

50

酸、1-[4-[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル)-エトキシカルボニル-アミノ]-2, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸、1-[4-[4-[4-[1-(2, 6-ジフルオロフェニル)エトキシカルボニル-アミノ]-2, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸、1-[4-[4-[4-[1-(2-メトキシフェニル)エトキシカルボニル-アミノ]-2, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸、2-[4-[4-[2, 5-ジメチル-4-(1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]-2-メチル-プロパン酸、2-[4-[4-[4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニル-アミノ]-2, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]-2-メチル-プロパン酸、2-[4-[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル)エトキシカルボニル-アミノ]-2, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]-2-メチル-プロパン酸または2-[4-[4-[4-[1-(2, 6-ジフルオロフェニル)エトキシカルボニル-アミノ]-2, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]-2-メチル-プロパン酸である、実施形態30に記載の化合物。

【0144】

34. (R)-2-[4-[1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸、(R)-2-[4-[1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸、(R)-3-(4-プロモフェニル)-2-[4-[1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸、((R)-3-(4-クロロフェニル)-2-[4-[1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸または(R)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-[4-[1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸である、実施形態30に記載の化合物。

【0145】

35. (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニル-アミノ]-4-メチル-ピラゾール-1-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニル-プロピオン酸である、実施形態30に記載の化合物。

【0146】

36. (R)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-3-フェニル-プロピオン酸、(R)-3-(2-フルオロフェニル)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸、(R)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸、(R)-3-シクロプロピル-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸、(R)-3-(2-クロロフェニル)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸、(R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-ク

10

20

30

40

50

ロローフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} - ベンジルアミノ) - 3-フェニル-プロピオン酸、(R) - 2- (4- {4- [(R) - 1- (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} - ベンジルアミノ) - 3- (2-フルオロフェニル) - プロピオン酸、(R) - 2- (4- {4- [(R) - 1- (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} - ベンジルアミノ) - 3- (4-トリフルオロメチル-フェニル) - プロピオン酸、(R) - 3- (2-クロロフェニル) - 2- (4- {4- [(R) - 1- (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} - ベンジルアミノ) - プロピオン酸または (R) - 2- (4- {4- [(R) - 1- (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} - ベンジルアミノ) - 3-シクロプロピル-プロピオン酸である、実施形態30に記載の化合物。

10

【0147】

37. 2- {4- [3-メチル-4- ((R) - 1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - イソオキサゾール-5-イル] - ベンジルオキシ} - 3-フェニル-プロピオン酸、2- {4- [3-メチル-4- ((R) - 1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - イソオキサゾール-5-イル] - ベンジルオキシ} - 3-フェニル-プロピオン酸、(RS) - 3-シクロプロピル-2- {4- [3-メチル-4- ((R) - 1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - イソオキサゾール-5-イル] - ベンジルオキシ} - プロピオン酸または (RS) - 3-シクロプロピル-2- {4- [3-メチル-4- ((R) - 1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - イソオキサゾール-5-イル] - ベンジルオキシ} - プロピオン酸である、実施形態30に記載の化合物。

20

【0148】

38. 2- [4- [4- [5- [1- (2-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 4-シアノ-ピラゾール-1-イル] フェニル] フェニル] 酢酸、(R) - 1- [4- [4- [1, 5-ジメチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-3-イル] フェニル] フェニル] シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1- [4- [4- [2, 5-ジメチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-3-イル] フェニル] フェニル] シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1- (4'- {5- [1- (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - 3-フルオロ-ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1- (4'- {5- [1- (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - 2-フルオロ-ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1- (2-クロロ-4'- {5- [1- (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1- (4'- {5- [1- (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - 2-メチル-ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1- (4'- {5- [1- (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1- {4'- [5- (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル] - ビフェニル-4-イル} - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1- {2-フルオロ-4'- [5- (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル] - ビフェニル-4-イル} - シクロプロパンカルボン酸または (R) - 1- (4- {5- [5- (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - ピラゾール-1-イル] - ピリジン-2-イル} - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸である、実施形態30に記載の化合物。

30

40

【0149】

39. 2- [[4- [3-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソ

50

オキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-フェニル-プロパン酸、3-シクロ
 プロピル-2- [[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)
) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] -プロパン酸、2- [[4-[3-
 メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル]
] ベンゾイル] -アミノ] -3-フェノキシ-プロパン酸、2- [[4-[3-メチル-
 4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -イソオキサゾール-5-イル] ベンゾ
 イル] アミノ] -4-フェニル-ブタン酸、2- [[4-[4-[1-(2-クロロフェ
 ニル) エトキシ-カルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル] ベン
 ズイル] アミノ] -3-フェニル-プロパン酸、2- [[4-[4-[1-(2-クロロ
 フェニル) エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル] ベ
 ンゾイル] アミノ] -3-シクロプロピル-プロパン酸、2- [[4-[4-[1-(2-
 クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-
 イル] -ベンゾイル] アミノ] -4-フェニル-ブタン酸、2- [[4-[4-[1-(2-
 クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-
 イル] ベンゾイル] アミノ] -3-フェノキシ-プロパン酸、2- [[4-[4-[1-
 (2-フルオロフェニル) -エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサ
 ザール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] -4-フェニル-ブタン酸、2- [[4-[4-
 [1-(2-フルオロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサ
 ザール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-フェノキシ-プロパン酸、3-シクロ
 プロピル-2- [[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル) エトキシカルボニルアミノ
] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、2-
 [[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル) エトキシ-カルボニルアミノ] -3-メ
 チル-イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-フェニル-プロパン
 酸、3-(4-メトキシフェニル) -2- [[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエト
 キシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] -アミノ] プロパ
 ン酸、3-(4-フルオロフェニル) -2- [[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエト
 キシカルボニルアミノ) -イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパ
 ン酸、3-(2, 6-ジフルオロフェニル) -2- [[4-[3-メチル-4-(1-フェ
 ニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ]
 プロパン酸、3-(3-シアノ-フェニル) -2- [[4-[3-メチル-4-(1-フェ
 ニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ]
 -プロパン酸、3-(2-クロロフェニル) -2- [[4-[3-メチル-4-(1-フェ
 ニルエトキシカルボニルアミノ) -イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ]
 プロパン酸、3-(4-クロロフェニル) -2- [[4-[3-メチル-4-(1-フェ
 ニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ]
 プロパン酸、2- [[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)
) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-[4-(トリフルオロメチ
 ル) フェニル] -プロパン酸、3-(4-ヒドロキシフェニル) -2- [[4-[3-メ
 チル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -イソオキサゾール-5-イル]
 ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3-(3, 4-ジフルオロフェニル) -2- [[4-
 [3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-
 イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3-(4-ブromo-フェニル) -2- [[4-
 [3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-
 イル] ベンゾイル] アミノ] -プロパン酸、2- [[4-[3-メチル-4-(1-フェ
 ニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] -アミノ]
 -3-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパン酸、2- [[4-[4-[1-
 (2-クロロフェニル) エトキシ-カルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサ
 ザール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-(4-メトキシフェニル) プロパン酸、2-
 [[4-[4-[1-(2-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-
 イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-(4-フルオロフェニル)

10

20

30

40

50

50

2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸、(±)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-ヒドロキシ-プロピオン酸、(±)-1-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイル)-ピロリジン-2-カルボン酸または(±)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸である、実施形態30に記載の化合物。

【0150】

40. 2-{p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸、2-(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸、3-シクロプロピル-2-{p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-ベンゾイルアミノ}プロピオン酸、2-(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-[(p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メチル]アミノ)-3-フェニルプロピオン酸、2-{[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ}-3-フェニルプロピオン酸、3-シクロプロピル-2-[(p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メチル]アミノ]プロピオン酸、2-{[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ}-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-(p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ)-3-フェニルプロピオン酸、2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)-メトキシ]-3-フェニルプロピオン酸、3-シクロプロピル-2-(p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ)プロピオン酸または2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メトキシ]-3-シクロプロピルプロピオン酸である、実施形態30に記載の化合物。

【0151】

41. 2-ベンジル-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸、2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)プロピオン酸、2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸、3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸、2-ベンジル-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリオキシ}-プロピオン酸、2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリオキシ)プロピオン酸、2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリオキシ)プロピオン酸、2-(シ

10

20

30

40

50

クロプロピルメチル) - 3 - { 5 - [3 - フルオロ - 4 - (1 - フェニルエトキシカルボ
 ニル - アミノ) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - ピリジルオキシ } プロピオン酸、 3 - (
 5 - { 4 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシ - カルボニルアミノ] - 3 - フルオロ
 - 5 - イソオキサゾリル } - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - (シクロプロピルメチル) プ
 ロピオン酸、 2 - { 5 - [3 - フルオロ - 4 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ
) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - ピリジリアミノ } - 3 - フェニル - プロピオン酸、 2
 - (5 - { 4 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 3 - フルオ
 ロ - 5 - イソオキサゾリル } - 2 - ピリジリアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸、 3 -
 シクロプロピル - 2 - { 5 - [3 - フルオロ - 4 - (1 - フェニルエトキシ - カルボニル
 アミノ) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - ピリジリアミノ } プロピオン酸、 2 - (5 - {
 4 - [1 - (o - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - フルオロ - 5 -
 イソオキサゾリル } - 2 - ピリジリアミノ) - 3 - シクロプロピル - プロピオン酸、 2 -
 { 5 - [3 - フルオロ - 4 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキ
 サゾリル] - 2 - ピリジルオキシ } - 3 - フェニル - プロピオン酸、 2 - (5 - { 4 - [
 1 - (o - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 3 - フルオロ - 5 - イソ - キ
 サゾリル } - 2 - ピリジルオキシ) - 3 - フェニルプロピオン酸、 3 - シクロプロピル -
 2 - { 5 - [3 - フルオロ - 4 - (1 - フェニル - エトキシ - カルボニルアミノ) - 5 -
 イソオキサゾリル] - 2 - ピリジルオキシ } プロピオン酸、 2 - (5 - { 4 - [1 - (o
 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - フルオロ - 5 - イソオキサゾ
 リル } - 2 - ピリジルオキシ) - 3 - シクロプロピルプロピオン酸、 2 - { p - [3 - フ
 ルオロ - 4 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] ベン
 ズイルアミノ } - 3 - フェニルプロピオン酸、 2 - (p - { 4 - [1 - (o - クロロフェ
 ニル) エトキシカルボニルアミノ] - 3 - フルオロ - 5 - イソオキサゾリル } ベンズ
 イル - アミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸、 3 - シクロプロピル - 2 - { p - [3 - フル
 オロ - 4 - (1 - フェニルエトキシカルボニル - アミノ) - 5 - イソオキサゾリル] ベン
 ズ
 イルアミノ } プロピオン酸、 2 - (p - { 4 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシ
 カルボニルアミノ] - 3 - フルオロ - 5 - イソオキサゾリル } ベンズイルアミノ) - 3 -
 シクロプロピルプロピオン酸、 2 - [({ p - [3 - フルオロ - 4 - (1 - フェニルエト
 キシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] フェニル } メチル) アミノ] - 3 - フ
 ェニル - プロピオン酸、 2 - { [(p - { 4 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシカ
 ルボニルアミノ] - 3 - フルオロ - 5 - イソオキサゾリル } - フェニル) メチル] アミノ
 } - 3 - フェニルプロピオン酸、 3 - シクロプロピル - 2 - [({ p - [3 - フルオロ -
 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] フェニル }
 メチル) アミノ] プロピオン酸、 2 - { [(p - { 4 - [1 - (o - クロロフェニル) エ
 トキシカルボニルアミノ] - 3 - フルオロ - 5 - イソオキサゾリル } フェニル) メチル]
 アミノ } - 3 - シクロプロピルプロピオン酸、 2 - ({ p - [3 - フルオロ - 4 - (1
 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] - フェニル } メトキシ
) - 3 - フェニルプロピオン酸、 2 - [(p - { 4 - [1 - (o - クロロフェニル) エト
 キシカルボニル - アミノ] - 3 - フルオロ - 5 - イソオキサゾリル } フェニル) メトキシ
] - 3 - フェニルプロピオン酸、 3 - シクロプロピル - 2 - ({ p - [3 - フルオロ - 4
 - (1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] フェニル } メト
 キシ) プロピオン酸、 2 - [(p - { 4 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシカルボ
 ニルアミノ] - 3 - フルオロ - 5 - イソオキサゾリル } フェニル) メトキシ] - 3 - シク
 ロプロピルプロピオン酸、 2 - ベンジル - 3 - { 5 - [3 - フルオロ - 4 - (1 - フェ
 ニルエトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - ピリジリアミノ } プロ
 ピ
 オン酸、 2 - ベンジル - 3 - (5 - { 4 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシ - カル
 ボニルアミノ] - 3 - フルオロ - 5 - イソオキサゾリル } - 2 - ピリジリアミノ) プロ
 ピ
 オン酸、 2 - (シクロプロピル - メチル) - 3 - { 5 - [3 - フルオロ - 4 - (1 - フェ
 ニルエトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - ピリジリアミノ } - プ
 ロ
 ピ
 オン酸、 3 - (5 - { 4 - [1 - (o - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ

]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジル-アミノ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸、2-ベンジル-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}プロピオン酸、2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸、2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-プロピオン酸、3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸、2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸、2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸、3-シクロプロピル-2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-プロピオン酸、2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-3-フェニルプロピオン酸、2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-フェニルプロピオン酸、3-シクロプロピル-2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}プロピオン酸または2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-シクロプロピルプロピオン酸である、実施形態30に記載の化合物。

【0152】

42. 2-{p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸、2-(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸、2-{p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-[(p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メチル]アミノ]-3-フェニルプロピオン酸、2-{[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ}-3-フェニルプロピオン酸、2-[(p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メチル]アミノ]-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-{[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ}-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-[(p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ]-3-フェニルプロピオン酸、2-[(p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ]-3-シクロプロピルプロピオン酸または2-[(p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ]-3-シクロ

10

20

30

40

50

【 0 1 5 3 】

50

トキシ) - 3-フェニルプロピオン酸、2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)-メトキシ]-3-フェニルプロピオン酸、2-({p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メトキシ)-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メトキシ]-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-ベンジル-3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-プロピオン酸、2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)プロピオン酸、3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸、3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-2-(シクロプロピルメチル)-プロピオン酸、2-ベンジル-3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジロキシ}プロピオン酸、2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジロキシ)プロピオン酸、3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジロキシ}-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸、3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジロキシ)-2-(シクロプロピルメチル)-プロピオン酸、2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸、2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸、2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸、2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジロキシ}-3-フェニルプロピオン酸、2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジロキシ}-3-シクロプロピルプロピオン酸または2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジロキシ)-3-シクロプロピルプロピオン酸である、実施形態30に記載の化合物。

【0154】

44. 2-ベンジル-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸、2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-プロピオン酸、2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸、3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸、2-ベンジル-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジロキシ}プロピオン酸、2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-

10

20

30

40

50

50

ニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] ベンゾイルアミノ} - 4 - フェニル酪酸、4 - シクロプロピル - 3 - {p - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] ベンゾイルアミノ} 酪酸、3 - [({p - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] フェニル} メチル) アミノ] - 4 - フェニル酪酸、4 - シクロプロピル - 3 - [({p - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] フェニル} メチル) - アミノ] 酪酸、3 - ({p - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] フェニル} - メトキシ) - 4 - フェニル酪酸、4 - シクロプロピル - 3 - ({p - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - 5 - イソオキサゾリル] フェニル} メトキシ) 酪酸、3 - {5 - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - ピリジルアミノ} - 4 - フェニル酪酸、4 - シクロプロピル - 3 - {5 - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - ピリジルアミノ} 酪酸、3 - {5 - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - ピリジジオキシ} - 4 - フェニル酪酸、4 - シクロプロピル - 3 - {5 - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - ピリジジオキシ} 酪酸である、実施形態30に記載の化合物。

10

【0155】

45. 2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロパン酸、2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロパン酸、3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] - アミノ] プロパン酸、3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン酸、2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸、3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - [4 - (トリフルオロ - メトキシ) フェニル] プロパン酸、2 - [[4 - [4 - [1 - (2 - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1, 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロパン酸、2 - [[4 - [4 - [1 - (2 - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1, 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロパン酸、2 - [[4 - [4 - [1 - (2 - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1, 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) プロパン酸、2 - [[4 - [4 - [1 - (2 - クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1, 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] ア

20

30

40

50

ミノ] - 3 - (3-シアノフェニル) - プロパン酸、3 - (2-クロロフェニル) - 2 -
 [[4 - [4 - [1 - (2-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1, 5-ジ
 メチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3 - (4-クロロフ
 ェニル) - 2 - [[4 - [4 - [1 - (2-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ
] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、2 -
 [[4 - [4 - [1 - (2-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1, 5-ジ
 メチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] - アミノ] - 3 - [4 - (トリフルオロメ
 チル) フェニル] プロパン酸、2 - [[4 - [4 - [1 - (2-クロロフェニル) エトキ
 シ-カルボニルアミノ] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミ
 ノ] - 3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン酸、2 - [[4 - [4 - [1 - (2-ク
 ロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル
] ベンゾイル] - アミノ] - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) プロパン酸、3 - (4
 -ブロモフェニル) - 2 - [[4 - [4 - [1 - (2-クロロフェニル) エトキシカル
 ボニルアミノ] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] プロ
 パン酸、2 - [[4 - [4 - [1 - (2-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ]
 - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - [4 - (トリ
 フルオロメトキシ) フェニル] プロパン酸、2 - [[4 - [4 - [1 - (2-フルオロフ
 ェニル) エトキシカルボニル-アミノ] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベ
 ンゾイル] アミノ] - 3 - (4-メトキシフェニル) プロパン酸、3 - (4-フルオロフ
 ェニル) - 2 - [[4 - [4 - [1 - (2-フルオロフェニル) エトキシカルボニルアミ
 ノ] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3
 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 2 - [[4 - [4 - [1 - (2-フルオロフェニル)
) エトキシ-カルボニルアミノ] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイ
 ル] アミノ] プロパン酸、3 - (3-シアノフェニル) - 2 - [[4 - [4 - [1 - (2
 -フルオロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3
 -イル] ベンゾイル] アミノ] - プロパン酸、3 - (2-クロロフェニル) - 2 - [[4
 - [4 - [1 - (2-フルオロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1, 5-ジメチ
 ル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3 - (4-クロロフェ
 ニル) - 2 - [[4 - [4 - [1 - (2-フルオロフェニル) エトキシカルボニルアミノ]
 - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、2 - [
 [4 - [4 - [1 - (2-フルオロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1, 5-ジ
 メチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - [4 - (トリフルオロメチ
 ル) フェニル] プロパン酸、2 - [[4 - [4 - [1 - (2-フルオロフェニル) エトキ
 シカルボニル-アミノ] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミ
 ノ] - 3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン酸、3 - (3, 4-ジフルオロフェニル)
 - 2 - [[4 - [4 - [1 - (2-フルオロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -
 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3 - (4
 -ブロモフェニル) - 2 - [[4 - [4 - [1 - (2-フルオロフェニル) エトキシ-カ
 ルボニルアミノ] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] プ
 ロパン酸、2 - [[4 - [4 - [1 - (2-フルオロフェニル) エトキシカルボニルアミ
 ノ] - 1, 5-ジメチル-ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - [4 - (ト
 リフルオロメトキシ) フェニル] プロパン酸、2 - {p - [1-メチル-5-メチル-
 4 - (1-フェニルエトキシ-カルボニルアミノ) - 1 h-ピラゾール-3-イル] ベン
 ゾイルアミノ} - 3-フェニルプロピオン酸、3-シクロプロピル-2 - {p - [1-メ
 チル-5-メチル-4 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1 h-ピラゾール
 - 3-イル] ベンゾイルアミノ} - プロピオン酸、2 - (p - {4 - [1 - (o-クロロ
 フェニル) エトキシカルボニルアミノ] - 1-メチル-5-メチル-1 h-ピラゾール-
 3-イル} ベンゾイルアミノ) - 3-フェニルプロピオン酸、2 - (p - {4 - [1 - (o
 -クロロフェニル) エトキシ-カルボニルアミノ] - 1-メチル-5-メチル-1 h-
 ピラゾール-3-イル} ベンゾイルアミノ) - 3-シクロプロピルプロピオン酸、2 - [

10

20

30

40

50

({p- [1-メチル-5-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1h-ピラゾール-3-イル] フェニル} -メチル) アミノ] -3-フェニルプロピオン酸、3-シクロプロピル-2- [({p- [1-メチル-5-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1h-ピラゾール-3-イル] フェニル} メチル) アミノ] プロピオン酸、2- { [(p- {4- [1- (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -1-メチル-5-メチル-1h-ピラゾール-3-イル} フェニル) メチル] -アミノ} -3-フェニルプロピオン酸、2- { [(p- {4- [1- (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -1-メチル-5-メチル-1h-ピラゾール-3-イル} フェニル) メチル] アミノ} -3-シクロプロピルプロピオン酸、2- ({p- [1-メチル-5-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1h-ピラゾール-3-イル] フェニル} メトキシ) -3-フェニルプロピオン酸、3-シクロプロピル-2- ({p- [1-メチル-5-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1h-ピラゾール-3-イル] フェニル} メトキシ) プロピオン酸、2- [(p- {4- [1- (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -1-メチル-5-メチル-1h-ピラゾール-3-イル} フェニル) メトキシ] -3-フェニルプロピオン酸、2- [(p- {4- [1- (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -1-メチル-5-メチル-1h-ピラゾール-3-イル} フェニル) -メトキシ] -3-シクロプロピルプロピオン酸、3- {p- [1-メチル-5-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1h-ピラゾール-3-イル] ベンゾイルアミノ} -4-フェニル酪酸、4-シクロプロピル-3- {p- [1-メチル-5-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1h-ピラゾール-3-イル] ベンゾイルアミノ} 酪酸、3- [({p- [1-メチル-5-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1h-ピラゾール-3-イル] フェニル} メチル) アミノ] -4-フェニル酪酸、4-シクロプロピル-3- [({p- [1-メチル-5-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1h-ピラゾール-3-イル] フェニル} メチル) アミノ] 酪酸、3- ({p- [1-メチル-5-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1h-ピラゾール-3-イル] フェニル} メトキシ) -4-フェニル酪酸または4-シクロプロピル-3- ({p- [1-メチル-5-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1h-ピラゾール-3-イル] フェニル} メトキシ) 酪酸である、実施形態30に記載の化合物。

10

20

30

【0156】

46. 2- [4- [4- [4-シアノ-5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] フェニル] フェニル] 酢酸、1- [4- [4- [4-シアノ-5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] フェニル] フェニル] シクロプロパンカルボン酸、1- [4- [4- [5- [1- (2-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -4-シアノ-ピラゾール-1-イル] フェニル] フェニル] シクロプロパンカルボン酸、2- [4- [4- [4-シアノ-5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] -フェニル] フェニル] -2-メチルプロパン酸、2- [4- [4- [5- [1- (2-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -4-シアノ-ピラゾール-1-イル] フェニル] フェニル] -2-メチルプロパン酸、1- {4'- [4-フルオロ-5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-1-イル] -4-ビフェニル} シクロプロパンカルボン酸、1- (4'- {5- [1- (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル} -4-ビフェニル) -シクロプロパンカルボン酸、1- {3-フルオロ-4'- [4-フルオロ-5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-1-イル] -4-ビフェニル} シクロプロパンカルボン酸、1- (4'- {5- [1- (o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ] -4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル} -3-フルオロ-4-ビフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1- {2-フルオロ-4'- [4-フルオロ-5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-1-イル] -4-ビフェニル}

40

50

50

－1－イル]－2－ピリジル} フェニル) シクロプロパンカルボン酸、1－[4－(5－{5－[1－(o-クロロフェニル) エトキシカルボニル－アミノ]－4－フルオロ－1 H-ピラゾール－1－イル}－2－ピリジル)－3－フルオロフェニル] シクロプロパンカルボン酸、1－(p－{5－[4－シアノ－5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ)－1 H-ピラゾール－1－イル]－2－ピリジル} フェニル) シクロプロパンカルボン酸、1－[p－(5－{5－[1－(o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ]－4－シアノ－1 H-ピラゾール－1－イル}－2－ピリジル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸、1－(4－{5－[4－シアノ－5－(1－フェニル－エトキシカルボニルアミノ)－1 H-ピラゾール－1－イル]－2－ピリジル}－2－フルオロフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1－[4－(5－{5－[1－(o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ]－4－シアノ－1 H-ピラゾール－1－イル}－2－ピリジル)－2－フルオロフェニル] シクロプロパンカルボン酸、1－(4－{5－[4－シアノ－5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ)－1 H-ピラゾール－1－イル]－2－ピリジル}－3－フルオロフェニル) シクロプロパンカルボン酸または1－[4－(5－{5－[1－(o-クロロフェニル) エトキシカルボニルアミノ]－4－シアノ－1 H-ピラゾール－1－イル}－2－ピリジル)－3－フルオロフェニル] シクロプロパンカルボン酸である、実施形態30に記載の化合物。

10

【0157】

47. 3－フェニル－2－[[4－[5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ) オキサゾール－4－イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3－シクロプロピル－2－[[4－[5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ) オキサゾール－4－イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、4－フェニル－2－[[4－[5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ) オキサゾール－4－イル] ベンゾイル] アミノ] ブタン酸、3－フェノキシ－2－[[4－[5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ) オキサゾール－4－イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3－フェニル－2－[({p－[5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ)－1, 3－オキサゾール－4－イル] フェニル} メチル)－アミノ] プロピオン酸、3－シクロプロピル－2－[({p－[5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ)－1, 3－オキサゾール－4－イル] フェニル}－メチル) アミノ] プロピオン酸、3－フェニル－2－({p－[5－(1－フェニルエトキシカルボニル－アミノ)－1, 3－オキサゾール－4－イル] フェニル} メトキシ) プロピオン酸、4－フェニル－3－({p－[5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ)－1, 3－オキサゾール－4－イル] フェニル} メトキシ) 酪酸または4－シクロプロピル－3－({p－[5－(1－フェニルエトキシカルボニル－アミノ)－1, 3－オキサゾール－4－イル] フェニル} メトキシ) 酪酸である、実施形態30に記載の化合物。

20

30

【0158】

48. 2－[[4－[1－メチル－5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ) イミダゾール－4－イル] ベンゾイル] アミノ]－3－フェニル－プロパン酸、3－シクロプロピル－2－[[4－[1－メチル－5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ) イミダゾール－4－イル] ベンゾイル]－アミノ] プロパン酸、2－[[4－[1－メチル－5－(1－フェニルエトキシカルボニル－アミノ) イミダゾール－4－イル] ベンゾイル] アミノ]－3－フェノキシ－プロパン酸、2－[({p－[1－メチル－5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ)－1 H-イミダゾール－4－イル] フェニル} メチル) アミノ]－3－フェニルプロピオン酸、3－シクロプロピル－2－[({p－[1－メチル－5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ)－1 H-イミダゾール－4－イル] フェニル} メチル) アミノ] プロピオン酸、2－({p－[1－メチル－5－(1－フェニルエトキシカルボニルアミノ)－1 H-イミダゾール－4－イル] フェニル} メトキシ)－3－フェニルプロピオン酸、3－シクロプロピル－2－({p－[1－メチル－5－(1－フェニルエ

40

50

トキシカルボニルアミノ) - 1H-イミダゾール-4-イル] フェニル} メトキシ) プロピオン酸、3-[({p-[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-イミダゾール-4-イル] フェニル} メチル) アミノ] - 4-フェニル酪酸、4-シクロプロピル-3-[({p-[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-イミダゾール-4-イル] フェニル} メチル) アミノ] 酪酸、3-({p-[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-イミダゾール-4-イル] フェニル} メトキシ) - 4-フェニル酪酸または4-シクロプロピル-3-({p-[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-イミダゾール-4-イル] フェニル} メトキシ) 酪酸である、実施形態30に記載の化合物。

10

【0159】

49. 2-[[4-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-4-イル] ベンゾイル] アミノ] - 3-フェニルプロパン酸、3-シクロプロピル-2-[[4-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-4-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、2-[[4-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-4-イル] ベンゾイル] アミノ] - 4-フェニルブタン酸、2-[[4-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-4-イル] ベンゾイル] アミノ] - 3-フェノキシプロパン酸、2-[({p-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1, 2-ジヒドロピラゾール-4-イル] -フェニル} -メチル) アミノ] - 3-フェニルプロピオン酸、3-シクロプロピル-2-[({p-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1, 2-ジヒドロピラゾール-4-イル] フェニル} メチル) アミノ] プロピオン酸、2-({p-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1, 2-ジヒドロピラゾール-4-イル] -フェニル} メトキシ) - 3-フェニルプロピオン酸、3-シクロプロピル-2-({p-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1, 2-ジヒドロピラゾール-4-イル] フェニル} メトキシ) プロピオン酸、3-[({p-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1, 2-ジヒドロピラゾール-4-イル] -フェニル} -メチル) アミノ] - 4-フェニル酪酸、4-シクロプロピル-3-[({p-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1, 2-ジヒドロピラゾール-4-イル] フェニル} メチル) アミノ] 酪酸、3-({p-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1, 2-ジヒドロピラゾール-4-イル] -フェニル} -メチル) アミノ] - 4-フェニル酪酸または4-シクロプロピル-3-({p-[1, 2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1, 2-ジヒドロピラゾール-4-イル] フェニル} メトキシ) 酪酸である、実施形態30に記載の化合物。

20

30

【0160】

50. 3-フェニル-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピリミジン-4-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3-シクロプロピル-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピリミジン-4-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、4-フェニル-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピリミジン-4-イル] ベンゾイル] アミノ] ブタン酸、3-フェノキシ-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピリミジン-4-イル] ベンゾイル] アミノ] -プロパン酸、3-フェニル-2-[({p-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 4-ピリミジニル] フェニル} -メチル) -アミノ] プロピオン酸、3-シクロプロピル-2-[({p-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 4-ピリミジニル] -フェニル} メチル) アミノ] プロピオン酸、3-フェニル-2-({p-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 4-ピ

40

50

リミジニル] フェニル} メトキシ) プロピオン酸、3-シクロプロピル-2- ({p- [5- (1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ) -4-ピリミジニル] フェニル} メトキシ) プロピオン酸、4-フェニル-3- [({p- [5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -4-ピリミジニル] フェニル} メチル) アミノ] 酪酸、4-シクロプロピル-3- [({p- [5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -4-ピリミジニル] フェニル} メチル) アミノ] -酪酸、4-フェニル-3- ({p- [5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -4-ピリミジニル] フェニル} -メトキシ) 酪酸、4-シクロプロピル-3- ({p- [5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -4-ピリミジニル] フェニル} メトキシ) 酪酸、2- [[4- [6-メチル-5- (1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ) ピリミジン-4-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-フェニル-プロパン酸、3-シクロプロピル-2- [[4- [6-メチル-5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、2- [[4- [6-メチル-5- (1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ) ピリミジン-4-イル] ベンゾイル] アミノ] -4-フェニル-ブタン酸または2- [[4- [6-メチル-5- (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) ピリミジン-4-イル] ベンゾイル] -アミノ] -3-フェノキシ-プロパン酸である、実施形態30に記載の化合物。

10

【0161】

51. 3-フェニル-2- [[4- [4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピリミジン-5-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3-シクロプロピル-2- [[4- [4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピリミジン-5-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、4-フェニル-2- [[4- [4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピリミジン-5-イル] ベンゾイル] アミノ] ブタン酸または3-フェノキシ-2- [[4- [4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピリミジン-5-イル] ベンゾイル] アミノ] -プロパン酸である、実施形態30に記載の化合物。

20

【0162】

52. 3-フェニル-2- [[4- [3- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラジン-2-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、3-シクロプロピル-2- [[4- [3- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラジン-2-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、4-フェニル-2- [[4- [3- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラジン-2-イル] ベンゾイル] アミノ] ブタン酸または3-フェノキシ-2- [[4- [3- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラジン-2-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸である、実施形態30に記載の化合物。

30

【0163】

53. 1- {p- [3-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -5-イソオキサゾリル] フェニル} -4-ピペリジンカルボン酸、(1- {p- [3-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -5-イソオキサゾリル] フェニル} -4-ピペリジル) 酢酸、1- (1- {p- [3-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -5-イソオキサゾリル] フェニル} -4-ピペリジル) シクロプロパンカルボン酸、[1- (1- {p- [3-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -5-イソオキサゾリル] -フェニル} -4-ピペリジル) シクロプロピル] 酢酸、1- {5- [3-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ) -5-イソオキサゾリル] -2-ピリジル} -4-ピペリジンカルボン酸、(1- {5- [3-メチル-4- (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) -5-イソオキサゾリル] -2-ピリジル} -4-ピペリジル) 酢酸、1- (1- {5- [3-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -5-イソオキサゾリル] -2-ピリジル} -4-ピペリジル) シクロプロパンカルボン酸、[1- (1- {5- [3-メチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -5-イソオキサゾリル] -2-ピリジル} -4-ピペリジル) シクロプロピル] 酢酸、1- {p- [3-フルオロ-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) -5-イソオキサゾリル] フェニル} -4-ピペリジンカ

40

50

50

ル} - 4-ピペリジンカルボン酸、(1 - {5 - [4-メチル-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジル) 酢酸、1 - (1 - {5 - [4-メチル-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジル) シクロプロパンカルボン酸、[1 - (1 - {5 - [4-メチル-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジル) シクロプロピル] 酢酸、1 - {p - [4-フルオロ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - 4-ピペリジン-カルボン酸、(1 - {p - [4-フルオロ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - 4-ピペリジル) 酢酸、1 - (1 - {p - [4-フルオロ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - 4-ピペリジル) シクロプロパンカルボン酸、[1 - (1 - {p - [4-フルオロ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - 4-ピペリジル) シクロプロピル] 酢酸、1 - {5 - [4-フルオロ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジンカルボン酸、(1 - {5 - [4-フルオロ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジル) 酢酸、1 - (1 - {5 - [4-フルオロ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジル) シクロプロパンカルボン酸、[1 - (1 - {5 - [4-フルオロ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジル) シクロプロピル] 酢酸、1 - {p - [4-シアノ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - 4-ピペリジンカルボン酸、(1 - {p - [4-シアノ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - 4-ピペリジル) 酢酸、1 - (1 - {p - [4-シアノ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - 4-ピペリジル) シクロプロパン-カルボン酸、[1 - (1 - {p - [4-シアノ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - 4-ピペリジル) シクロプロピル] 酢酸、1 - {5 - [4-シアノ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジンカルボン酸、(1 - {5 - [4-シアノ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジル) 酢酸、1 - (1 - {5 - [4-シアノ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジル) シクロプロパン-カルボン酸または [1 - (1 - {5 - [4-シアノ-5 - (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 2-ピリジル} - 4-ピペリジル) シクロプロピル] 酢酸である、実施形態 30 に記載の化合物。

【0164】

54. 表1の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる薬学的に許容できる製剤。

【0165】

55. 実施形態31に記載の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる薬学的に許容できる製剤。

【0166】

56. 実施形態32に記載の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる薬学的に許容できる製剤。

【0167】

57. 実施形態33に記載の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる薬学的に許容できる製剤。

【0168】

【 0 1 6 9 】

【 0 1 7 0 】

【 0 1 7 1 】

10

【 0 1 7 2 】

【 0 1 7 3 】

【 0 1 7 4 】

20

【 0 1 7 5 】

【 0 1 7 6 】

【 0 1 7 7 】

【 0 1 7 8 】

30

【 0 1 7 9 】

【 0 1 8 0 】

【 0 1 8 1 】

40

【 0 1 8 2 】

【 0 1 8 3 】

【 0 1 8 4 】

50

【0185】

75. 実施形態51に記載の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる薬学的に許容できる製剤。

【0186】

76. 実施形態52に記載の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる薬学的に許容できる製剤。

【0187】

77. 実施形態53に記載の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる薬学的に許容できる製剤。

【0188】

78. 有効量の式I～XIIの化合物を、LPA依存性またはLPA媒介性疾患または病態に罹患した被験体に投与する工程を含む方法。

【0189】

79. LPA依存性またはLPA媒介性疾患または病態が、器官の線維症を伴う疾患である、実施形態78に記載の方法。

【0190】

80. 線維症が、肝臓、腎臓、肺、心臓、眼などの線維症である、実施形態79に記載の方法。

【0191】

81. LPA依存性またはLPA媒介性疾患または病態が、慢性疼痛である、実施形態78に記載の方法。

【0192】

82. LPA依存性またはLPA媒介性疾患または病態が、そう痒である、実施形態78に記載の方法。

【0193】

83. LPA媒介性疾患が、癌（固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病、慢性リンパ性白血病（CLL）など）ならびに卵巣癌、乳癌およびトリプルネガティブ乳癌などを含む癌細胞の浸潤性転移を含む増殖性疾患である、実施形態78に記載の方法。

【0194】

84. LPA媒介性疾患が、乾癬、腎症、肺炎などを含む炎症性疾患である、実施形態78に記載の方法。

【0195】

85. LPA媒介性疾患が、炎症性腸疾患などの胃腸疾患である、実施形態78に記載の方法。

【0196】

86. LPA媒介性疾患が、加齢性黄斑変性症（AMD）、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、瘢痕性類天疱瘡、緑内障手術瘢痕、ブドウ膜炎などを含む眼疾患である、実施形態78に記載の方法。

【0197】

87. LPA媒介性疾患が、急性肝炎、慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、胆汁うっ滞性そう痒症、門脈高血圧症、再生不全、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、高度肝機能障害、肝血流量の異常などを含む肝疾患である、実施形態78に記載の方法。

【0198】

88. LPA媒介性疾患が、慢性腎疾患、末期腎疾患、尿毒症性そう痒症、腎症（糖尿病性腎症を含む）などを含む腎疾患である、実施形態78に記載の方法。

【0199】

89. LPA媒介性疾患が、強皮症、皮膚瘢痕、アトピー性皮膚炎、乾癬などを含む皮膚疾患である、実施形態78に記載の方法。

【0200】

10

20

30

40

50

90. 被験体がヒトである、実施形態78～89のいずれか1つに記載の方法。

【0201】

91. 化合物が、表1から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0202】

92. 化合物が、1-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-シクロプロパンカルボン酸、2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-インダン-2-カルボン酸、2-(S)-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸、2-(R)-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニルプロパン酸、2(R)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニルプロパン酸、2(S)-[[4-[3-メチル-4-((R)-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニルプロパン酸、(R)-2-{4-[3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸、(S)-2-{4-[3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸、(R)-3-(4-クロロフェニル)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロピオン酸、(R)-3-(2-クロロフェニル)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸、(R)-3-(4-ブromoフェニル)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(2-フルオロフェニル)-プロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-p-トリルプロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(4-シアノフェニル)-プロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸、(R)-2-[[4-[2,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)

10

20

30

40

50

ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-フェニル-プロパン酸、(R)-2-
 -[[4-[2, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ]
)ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-(4-フルオロフェニル)プロパ
 ン酸、(R)-3-(4-ブromoフェニル)-2-[[4-[2, 5-ジメチル-4-(
 (R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル] ベンゾイル
]アミノ]プロパン酸、(R)-3-(4-クロロフェニル)-2-[[4-[2, 5-
 ジメチル-4-(R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-
 イル] ベンゾイル] アミノ]プロパン酸、(R)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)
 -2-[[4-[2, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニルエトキシカルボニル-
 アミノ)ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ]プロパン酸、(R)-2-[[4
 -[1, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾ
 ール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-フェニル-プロパン酸、(R)-2-[[
 4-[1, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラ
 ザール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸、
 (R)-3-(4-ブromoフェニル)-2-[[4-[1, 5-ジメチル-4-(R)-
 -1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミ
 ノ]プロパン酸、(R)-3-(4-クロロフェニル)-2-[[4-[1, 5-ジメ
 チル-4-(R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル
] ベンゾイル] アミノ]プロパン酸、(R)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2
 -[[4-[1, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミ
 ノ)ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ]プロパン酸、(R)-2-(4-{5
 -[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-メチル
 -ピラゾール-1-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニル-プロピオン酸、(R)
 -2-{4-[3-メチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)
 -イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-3-フェニル-プロピオン酸、(R)
 -3-(2-フルオロフェニル)-2-{4-[3-メチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカル
 ボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸、(R)-2-
 {4-[3-メチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-
 イル]-ベンジルアミノ}-3-
 (4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸、(R)-3-シクロプロピル-
 2-{4-[3-メチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-
 イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸、(R)-3-(2-
 クロロフェニル)-2-{4-[3-メチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシ
 カルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸
 、(R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{4-[3-メチル-4-(R)-1-
 フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルア
 ミノ}-プロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニ
 ル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベン
 ジルアミノ)-3-フェニル-プロピオン酸、(R)-2-(4-{4-[(R)-1-
 (2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾ
 ール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-(2-フルオロフェニル)-プロピオン酸、
 (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニ
 ルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-(4-
 ートリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸、(R)-3-(2-クロロフェニ
 ル)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニル
 アミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-プロピオン
 酸、(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカル
 ボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-
 シクロプロピル-プロピオン酸、2-{4-[3-メチル-4-(R)-1-フェニル
 -エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-3

10

20

30

40

50

ーフェニルプロピオン酸、2- {4- [3-メチル-4- ((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-3-フェニルプロピオン酸、(RS)-3-シクロプロピル-2- {4- [3-メチル-4- ((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-プロピオン酸、(RS)-3-シクロプロピル-2- {4- [3-メチル-4- ((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-プロピオン酸、2- [4- [4- [5- [1- (2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]酢酸、(R)-1- [4- [4- [1, 5-ジメチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸、(R)-1- [4- [4- [2, 5-ジメチル-4- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸、(R)-1- (4'- {5- [1- (2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-3-フルオロビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1- (4'- {5- [1- (2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-2-フルオロビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1- (2-クロロ-4'- {5- [1- (2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-ビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1- (4'- {5- [1- (2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-2-メチルビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1- (4'- {5- [1- (2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-ビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1- {4'- [5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル]-ビフェニル-4-イル}-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1- {2-フルオロ-4'- [5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル]-ビフェニル-4-イル}-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1- (4- {5- [5- (1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-ピラゾール-1-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸である、実施形態78~90のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

【0203】

93. 化合物が、実施形態31から選択される、実施形態78~90のいずれか1つに記載の方法。

【0204】

94. 化合物が、実施形態32から選択される、実施形態78~90のいずれか1つに記載の方法。

【0205】

95. 化合物が、実施形態33から選択される、実施形態78~90のいずれか1つに記載の方法。

40

【0206】

96. 化合物が、実施形態34から選択される、実施形態78~90のいずれか1つに記載の方法。

【0207】

97. 化合物が、実施形態35から選択される、実施形態78~90のいずれか1つに記載の方法。

【0208】

98. 化合物が、実施形態36から選択される、実施形態78~90のいずれか1つに記載の方法。

【0209】

50

99. 化合物が、実施形態37から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0210】

100. 化合物が、実施形態38から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0211】

101. 化合物が、実施形態39から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0212】

102. 化合物が、実施形態40から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

10

【0213】

103. 化合物が、実施形態41から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0214】

104. 化合物が、実施形態42から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0215】

105. 化合物が、実施形態43から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

20

【0216】

106. 化合物が、実施形態44から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0217】

107. 化合物が、実施形態45から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0218】

108. 化合物が、実施形態46から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0219】

30

109. 化合物が、実施形態47から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0220】

110. 化合物が、実施形態48から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0221】

111. 化合物が、実施形態49から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0222】

112. 化合物が、実施形態50から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

40

【0223】

113. 化合物が、実施形態51から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0224】

114. 化合物が、実施形態52から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

【0225】

115. 化合物が、実施形態53から選択される、実施形態78～90のいずれか1つに記載の方法。

50

【0226】

116. 式 (I ~ XII) の1つまたは複数の化合物およびLPA依存性またはLPA媒介性疾患または本明細書に記載される疾患または病態を治療するのに現在使用されている1つまたは複数の薬剤を含むか、それから本質的になるかまたはそれからなる組成物。

【0227】

117. 式 (I ~ XII) の1つまたは複数の化合物、LPA依存性またはLPA媒介性疾患を治療するのに現在使用されている1つまたは複数の薬剤および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含むか、それから本質的になるかまたはそれからなる薬学的に許容できる製剤。

【0228】

118. LPA依存性またはLPA媒介性疾患または病態に罹患した被験体に、式 (I ~ XII) の化合物およびLPA依存性またはLPA媒介性疾患を治療するのに現在使用されている薬剤を、組み合わせて投与するかまたは同時投与する工程を含む方法。

【0229】

式 (I ~ XII) の化合物以外の1つまたは複数のさらなる治療的効果のある薬剤は、コルチコステロイド、免疫抑制剤、鎮痛薬、抗癌剤、抗炎症剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、気管支拡張剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン形成阻害剤、血小板活性化因子受容体アンタゴニスト、モノアシルグリセロールキナーゼ阻害剤、ホスホリパーゼA₁阻害剤、ホスホリパーゼA₂阻害剤、およびリゾホスホリパーゼD (lysoPLD) 阻害剤、オートタキシン阻害剤、うっ血除去剤、肥満細胞安定剤、抗ヒスタミン剤、粘液溶解薬、抗コリン作用薬、鎮咳剤、去痰剤、およびβ-2アゴニストから選択される。

【0230】

好ましい実施形態において、現在使用されている薬剤は、リゾホスファチジン酸受容体のシグナル伝達に作用することが知られているMerck Indexに記載されるものから選択される。他の好ましい実施形態において、式 (I ~ XII) の化合物は、表1から選択される。

【0231】

他の実施形態において、LPA依存性またはLPA媒介性疾患または病態を治療するための、式 (I ~ XII) の化合物を、LPA合成への様々なシグナル伝達経路または補完的臨床転帰 (complementary clinical outcome) をもたらすようなシグナル伝達経路に作用する現在使用されている薬剤と併用した治療が、本明細書において包含される。

【0232】

さらなる治療剤の例としては、以下に限定はされないが、以下のもの：ゴシポール、ジェナセンス (genasense)、ポリフェノールE、クロロフシン、全てのトランスレチノイン酸 (ATRA)、プリオスタチン、腫瘍壊死因子-関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL)、5-アザ-2'-デオキシシチジン、全てのトランスレチノイン酸、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ、ゲルダナマイシン、17-N-アシルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン (17-AG)、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY 11-7082、PKC412、またはPD 184352、Taxol (商標) (パクリタキセル)、およびTaxotere (商標) などの、Taxol (商標) の類似体、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ワートマニン、またはLY294002、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクリラルピシン；塩酸アコダゾール (acodazole hydrochloride)；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペル

10

20

30

40

50

リン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカル
 タミド；塩酸ビスアントレン；ビスナフィドジメシレート (bisnafide dime
 sylate)；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム；プロピリミ
 ン；ブスルファン；カクチノマイシン (cactinomycin)；カルステロン；カ
 ラセミド；カルベチマー (carbetimer)；カルボプラチン；カルムスチン；塩
 酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロランブシル；シロレマイシン (c
 irolemycin)；クラドリビン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド
 ；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルビシン；デシタビン；デキソルマプラチン；
 デアザグアニン；メシル酸デアザグアニン；ジアジクオン；ドキシソルビシン；塩酸ドキシ
 ソルビシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロ
 ン；デュアゾマイシン (duazomycin)；エダトレキサート；塩酸エフロルニチ
 ン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；塩酸エピル
 ビシン；エルプロゾール；塩酸エソルビシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチ
 ンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファ
 ドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；
 フルオロウラシル；フルロシタビン (flurocitabine)；ホスキドン；フォ
 ストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシウレア；塩酸イ
 ダルビシン；イホスファミド；イイモホシン (imofosine)；インターロイキ
 ンII（組み換えインターロイキンII、またはrIL2を含む）、インターフェロン α
 -2a；インターフェロン α -2b；インターフェロン α -n1；インターフェロン α -
 n3；インターフェロン β -1a；インターフェロン γ -1b；イブロプラチン；塩酸イ
 リノテカン；ランレオチド酢酸塩；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール
 ；ロメテレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；
 マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メ
 ルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナト
 リウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；マイトカルシン (mitocarcin
)；マイトクロミン (mitocromin)；マイトジリン (mitogillin
)；マイトマルシン (mitomalcin)；マイトマイシン；マイトスパー (mit
 osper)；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノ
 ガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペ
 ンタムスチン (pentamustine)；硫酸ペプロマイシン；パーホスファミド (p
 erfosfamide)；ピポプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；
 プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレド
 ニムスチン；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフ
 リン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；
 シムトラゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム
 ；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾトシン；スロフ
 ェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム (tecogalan sodium)
 ；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テ
 ストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；
 トレミフェンクエン酸塩；酢酸トレストロン (trestolone acetate)
 ；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプ
 トレリン；塩酸ツブプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バブレオチド；ベルテポ
 ルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫
 酸ビネピジン (vinepidine sulfate)；硫酸ビングリシネート (vi
 nglycinate sulfate)；硫酸ビンレウロシン (vinleurosine
 sulfate)；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン (vinrosidi
 ne sulfate)；硫酸ビンゾリジン (vinzolidine sulfate)
 ；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルビシン、メクロレタミン、シク
 ロホスファミド、クロランブシル、メルファランなど）、エチレンイミン、ヘキサメチル

10

20

30

40

50

メラミン、チオテパ、ブスルファン)、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、オートリアゼン(ortriazene)、ダカルバジン、メトトレキサート、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン、エストロゲン、ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール、タモキシフェン)、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン、フルタミド、ロイプロリド、シスプラチン、カルボプラチン、ミトキサントロン)、プロカルバジン、ミトタン、アミノグルテチミド、エルブプロゾール、ドラスタチン10、イセチオン酸ミボプリン、ピンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモライド、ABT-751、アルトリルチンAおよびアルトリルチンC)、スポンギスタチン1~9、塩酸セマドチン、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンBN-オキシド、エポチロンAN-オキシド、16-アザ-エポチロンB、21アミノエポチロンB、21-ヒドロキシエポチロンD、26-フルオロエポチロン、アウリストアチンPE、ソブリドチン、クリプトフィシン52、ピチレブアミド(Vitilevuamide)、ツブリシンA、カナデンソール、センタウレイジン、オンコシジンAlフィジアノリド(Fijianolide)B、ラウリマリド、ナルコチン、ノスカピン、ヘミアスタリン、バナドセンアセチルアセトネート(Vanadocene acetylacetonate)、インダノシン、エリュテロビン(Eleutherobin)(デスメチルエリュテロビン(Desmethyleleutherobin)、デスアセチルエリュテロビン、イソエリュテロビン(Isoeleutherobin)A、およびZ-エリュテロビンなど)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリリンB、ジアゾナミドA、タッカロノリド(Taccalonolide)A、ジオゾスタチン(Diozostatin)、(-)-フェニルアヒスチン、ミオセベリンB、リン酸レスベラスタチンナトリウム(Resverastatin phosphate sodium)、アプレピタント、大麻、マリノール、ドロナビノール、エリスロポエチン- α 、フィルグラスチム、リツキシマブ、ナタリズマブ、シクロホスファミド、ペニシラミン、シクロスポリン、ニトロソウレア、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メトトレキサート、アザチオプリン、メルカプトプリン、ピリミジン類似体、タンパク質合成阻害剤、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ミトラマイシン、Atgam(登録商標)Thymoglobuline(登録商標)、OKT3(登録商標)、バシリキシマブ、ダクリズマブ、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、インターフェロン、オピオイド、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、ミノサイクリン、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、FTY720、シクロスポリンA(CsA)またはタクロリムス(FK506)、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン(nabutone)、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナメート、メクロフェナメートナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ベタメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメ

10

20

30

40

50

トロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン／コルチゾール、アセボン酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、アセボン酸メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン／プレドニゾロン、リメキシロン、チキシコルトール、トリウムシノロン、ウロベタゾール、ピオグリタゾン、クロフィブラート、フェノフィブラートゲムフィブログル、葉酸、イスボグレル、オザグレル、リドグレル、ダゾキシベン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ニスバスタチン (nisvastatin)、およびロスバスタチン、エダラボン、ビタミンC、TROLOX (商標)、シチコリンおよびミノサイクリン、(2R)-2-プロピルオクタン酸、プロプラノロール、ナドロール、チモロール、ピンドロール、ラベタロール、メトプロロール、アテノロール、エスモ

10

ロールおよびアセプトロール、メマンチン、トラキソプロジル、チロフィバン、ラミフィバン、アルガトロバン、エナラプリル、シ克蘭デレート、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、メピラミン (ピリラミン)、アンタゾリン、ジフェンヒドラミン、カルビノキサミン、ドキシラミン、クレマスチン、ジメンヒドリナート、フェニラミン、クロルフェナミン (クロルフェニラミン)、デキスクロルフェニラミン、ブロムフェニラミン、トリプロリジン、セチリジン、シクリジン、クロルシクリジン、ヒドロキシジン、メクリジン、ロラタジン、デスロラタジン、プロメタジン、アリメマジン (トリメプラジン)、シプロヘプタジン、アザタジン、ケトチフェン、アクリバスチン、アステミゾール、セチリジン、ミゾラスチン、テルフェナジン、アゼラスチン、エピナスチン、レボカバスチン、オロパタジン、レボセチリジン、フェキソフェナジン、ルパタジン、ベポタスチン)、粘液溶解薬、抗コリン作用薬、鎮咳剤、鎮痛薬、去痰剤、アルブテロール、エフェドリン、エピネフリン、ホルモテロール、メタプロテレノール、テルブタリン、ブデソニド、シクレソニド、デキサメタゾン、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、トリウムシノロンアセトニド、イプラトロピウム臭化物、プソイドエフェドリン、テオフィリン、モンテルカスト、プラナルカスト、トメルカスト (tomeelukast)、ザフィルルカスト、アンブリセンタン、ボセンタン、エンラセンタン (enrasentan)、シタクスセンタン、テゾセンタン、イロprost、トレプロスチニル、ピルフェニドン、エピネフリン、イソプロテレノール、オルシプレナリン、キササンチン、ジレウトンのいずれかが挙げられる。

20

30

【0233】

119. 被験体がヒトである、実施形態116～118に記載の方法。

【0234】

120. 式I～XIIの化合物が、表1から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

【0235】

121. 式I～XIIの化合物が、1-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-シクロプロパンカルボン酸、2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-インダン-2-カルボン酸、2-(S)-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸、2-(R)-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニルプロパン酸、2(R)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニルプロパン酸、2(S)-

40

50

[[4- [3-メチル-4- ((R) -フェニルエトキシカルボニル-アミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-フェニル-プロパン酸、 (R) -2-
 {4- [3-メチル-4- ((S) -1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ) -イソ
 オキサゾール-5-イル] -ベンゾイルアミノ} -3-フェニル-プロピオン酸、 (S)
 -2- {4- [3-メチル-4- ((S) -1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)
 -イソオキサゾール-5-イル] -ベンゾイルアミノ} -3-フェニル-プロピオン酸、
 (R) -2- (4- {4- [(R) -1- (2-クロロフェニル) -エトキシカルボ
 ニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイルアミノ) -3-フ
 エニル-プロピオン酸、 (R) -2- (4- {4- [(R) -1- (2-クロロフェニ
 ル) -エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベン
 ズイルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオン酸、 (R) -3- (4-
 クロロフェニル) -2- (4- {4- [(R) -1- (2-クロロフェニル) -エト
 キシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイルアミ
 ノ) -プロピオン酸、 (R) -2- (4- {4- [(R) -1- (2-クロロフェニル)
) -エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベン
 ズイルアミノ) -3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -プロピオン酸、 (R) -3- (2-
 クロロフェニル) -2- (4- {4- [(R) -1- (2-クロロフェニル) -エト
 キシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイル
 アミノ) -プロピオン酸、 (R) -3- (4-ブromoフェニル) -2- (4- {4- [
 (R) -1- (2-クロロフェニル) -エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イ
 ソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸、 (R) -2- (4-
 {4- [(R) -1- (2-クロロフェニル) -エトキシカルボニルアミノ] -3-メ
 チル-イソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイルアミノ) -3- (2-フルオロフェ
 ニル) -プロピオン酸、 (R) -2- (4- {4- [(R) -1- (2-クロロフェニ
 ル) -エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベン
 ズイルアミノ) -3-p-トリル-プロピオン酸、 (R) -2- (4- {4- [(R) -
 1- (2-クロロフェニル) -エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサ
 ザール-5-イル} -ベンゾイルアミノ) -3- (4-トリフルオロメチルフェニル)
 -プロピオン酸、 (R) -2- (4- {4- [(R) -1- (2-クロロフェニル) -エ
 トキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイル
 アミノ) -3- (4-シアノフェニル) -プロピオン酸、 (R) -2- (4- {4- [
 (R) -1- (2-クロロフェニル) -エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イ
 ソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイルアミノ) -3-シクロプロピル-プロピオン酸
 、 (R) -2- [[4- [2, 5-ジメチル-4- ((R) -1-フェニルエトキシカル
 ボニルアミノ) ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-フェニル-プロパン
 酸、 (R) -2- [[4- [2, 5-ジメチル-4- ((R) -1-フェニルエトキシカル
 ボニルアミノ) ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] -3- (4-フルオロフ
 エニル) プロパン酸、 (R) -3- (4-ブromoフェニル) -2- [[4- [2, 5-ジ
 メチル-4- ((R) -1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ) ピラゾール-3-イ
 ル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、 (R) -3- (4-クロロフェニル) -2- [[4-
 [2, 5-ジメチル-4- ((R) -1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ) ピ
 ラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、 (R) -3- (3, 4-ジフル
 オロフェニル) -2- [[4- [2, 5-ジメチル-4- ((R) -1-フェニルエトキ
 シカルボニル-アミノ) ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、 (R)
 -2- [[4- [1, 5-ジメチル-4- ((R) -1-フェニルエトキシカルボニル
 アミノ) ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] -3-フェニル-プロパン酸、 (R)
 -2- [[4- [1, 5-ジメチル-4- ((R) -1-フェニルエトキシカルボニ
 ルアミノ) ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ] -3- (4-フルオロフェニル)
) プロパン酸、 (R) -3- (4-ブromoフェニル) -2- [[4- [1, 5-ジメチル
 -4- ((R) -1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ) ピラゾール-3-イル] ベ

10

20

30

40

50

ンゾイル] アミノ] プロパン酸、(R) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニル - アミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、(R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [[4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニル - アミノ) ピラゾール - 3 - イル] ベンゾイル] アミノ] プロパン酸、(R) - 2 - (4 - { 5 - [(R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニル - アミノ] - 4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル} - ベンゾイル - アミノ) - 3 - フェニル - プロピオン酸、(R) - 2 - { 4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジル - アミノ} - 3 - フェニル - プロピオン酸、(R) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - { 4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジル - アミノ} - プロピオン酸、(R) - 2 - { 4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジル - アミノ} - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオン酸、(R) - 3 - シクロプロピル - 2 - { 4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジル - アミノ} - プロピオン酸、(R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジル - アミノ} - プロピオン酸、(R) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジル - アミノ} - プロピオン酸、(R) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニル - アミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンジル - アミノ) - 3 - フェニル - プロピオン酸、(R) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニル - アミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンジル - アミノ) - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオン酸、(R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニル - アミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンジル - アミノ) - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオン酸、(R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニル - アミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンジル - アミノ) - プロピオン酸、(R) - 2 - (4 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニル - アミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンジル - アミノ) - 3 - シクロプロピル - プロピオン酸、2 - { 4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジル - オキシ} - 3 - フェニル - プロピオン酸、2 - { 4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジル - オキシ} - 3 - フェニル - プロピオン酸、(RS) - 3 - シクロプロピル - 2 - { 4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジル - オキシ} - プロピオン酸、(RS) - 3 - シクロプロピル - 2 - { 4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニル - アミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジル - オキシ} - プロピオン酸、2 - [4 - [4 - [5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニル - アミノ] - 4 - シアノ - ピラゾール - 1 - イル] フェニル] フェニル] 酢酸、(R) - 1 - [4 - [4 - [1, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニルエトキシカルボニル - アミノ) ピラゾール - 3 - イル] フェニル] フェニル] シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - [4 - [4 - [2, 5 - ジメチル - 4 - (1 - フェニルエトキシカルボニル - アミノ) ピラゾール - 3 - イル] フェニル] フェニル] - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4' - { 5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニル - アミノ] - 4 - フルオロ - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4' - { 5 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニル - アミノ] - 4 - フルオ

10

20

30

40

50

ローピラゾール-1-イル} - 2-フルオロ-ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (2-クロロ-4' - {5 - [1 - (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - 2-メチル-ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4' - {5 - [1 - (2-クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 4-フルオロ-ピラゾール-1-イル} - ビフェニル-4-イル) - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - {4' - [5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル] - ビフェニル-4-イル} - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - {2-フルオロ-4' - [5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - 4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル] - ビフェニル-4-イル} - シクロプロパンカルボン酸、(R) - 1 - (4 - {5 - [5 - (1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ) - ピラゾール-1-イル] - ピリジン-2-イル} - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸からなる群から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

10

【0236】

122. 式I～XIIの化合物が、実施形態31から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

【0237】

20

123. 式I～XIIの化合物が、実施形態32から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

【0238】

124. 式I～XIIの化合物が、実施形態33から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

【0239】

125. 式I～XIIの化合物が、実施形態34から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

【0240】

126. 式I～XIIの化合物が、実施形態35から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

30

【0241】

127. 式I～XIIの化合物が、実施形態36から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

【0242】

128. 式I～XIIの化合物が、実施形態37から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

【0243】

129. 式I～XIIの化合物が、実施形態38から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

40

【0244】

130. 式I～XIIの化合物が、実施形態39から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

【0245】

131. 式I～XIIの化合物が、実施形態40から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

【0246】

132. 式I～XIIの化合物が、実施形態41から選択される、実施形態116～119に記載の方法。

【0247】

50

133. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 42 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。

【0248】

134. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 43 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。

【0249】

135. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 44 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。

【0250】

136. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 45 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。 10

【0251】

137. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 46 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。

【0252】

138. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 47 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。

【0253】

139. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 48 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。 20

【0254】

140. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 49 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。

【0255】

141. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 50 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。

【0256】

142. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 51 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。

【0257】

143. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 52 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。 30

【0258】

144. 式 I ～ X I I の化合物が、実施形態 53 から選択される、実施形態 116 ～ 119 に記載の方法。

【0259】

145. 現在使用されている薬剤が、肥満細胞安定剤である、実施形態 116 に記載の組成物。

【0260】

146. 現在使用されている薬剤が、血小板活性化因子受容体アンタゴニストである、実施形態 116 に記載の組成物。 40

【0261】

147. 肥満細胞安定剤が、クロモグリケート、ネドクロミル、アゼラスチン、ベボタスチン、エピナスチン、ケトチフェン、オロパタジンおよびルパタジンである、実施形態 145 に記載の組成物。

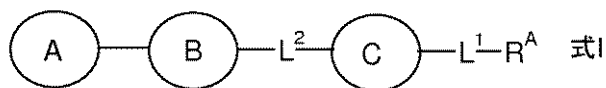
【0262】

148. 血小板活性化因子受容体アンタゴニストが、ルパタジン、SM-12502、CV-3988 および WEB 2170 である、実施形態 146 に記載の組成物。

【0263】

1A. 式 I 50

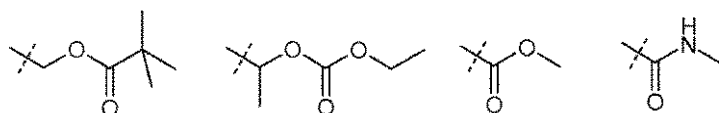
【化 7 0】



(式中、 R^{A} が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}}$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ またはカルボン酸等価体であり；

ここで、 R^{B} が、 $-\text{H}$ または $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、または下式：

【化 7 1】



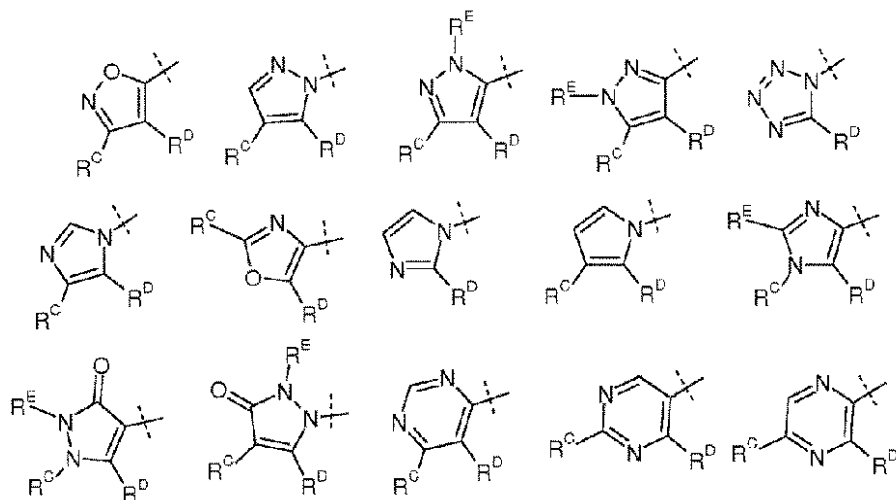
のうちの 1 つの構造を有し；

L^1 が、存在しないか、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキレン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ フルオロアルキレン、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキレン、または $-\text{UV}-\text{Z}-$ であり、ここで、 $-\text{UV}-$ が、 $-\text{OW}-$ 、 $-\text{WO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{W}-$ 、 $-\text{WN}(\text{R}^{\text{J}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SW}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W}-$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})-$ によって定義され、ここで、 W が、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレンまたは置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキレンであり、または W が $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ であり、ここで、 Z が、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキレン、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ フルオロアルキレンであり、または Z が $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ であり；ここで、 n が、0、1、または 2 であり；

L^2 が存在しないか、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキレン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ フルオロアルキレン、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキレン、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})-$ であり；

環 A が、下式：

【化 7 2】



のうちの 1 つから選択される 5 ～ 6 員ヘテロアレーンであり、

ここで、破線が、環Bへの環Aの結合点を示し；ここで、 R^C および R^D の一方が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $-C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり、 R^C または R^D の他方が、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 、 $-N(R^F)-C(=O)X-CY$ 、 $-C(=O)-N(R^F)-C(R^G)_2X-CY$ 、または $-C(=O)X-N(R^F)-X-CY$ であり、ここで、Xが存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ であり；

R^E が、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり； R^F が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^G が、独立して選択される R^E であり、または1つの R^G が、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^G が結合される炭素原子およびCYが結合される炭素またはヘテロ原子と一緒にあって、置換もしくは非置換炭素環または置換もしくは非置換複素環を画定し、他の R^G が、存在する場合、 R^E について定義されるとおりであり；

CYが、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで、CYが置換される場合、CYは、1、2、または3つの独立して選択される R^H で置換され；

ここで、各 R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^J$ 、 $-SR^J$ 、 $-S(=O)R^J$ 、 $-S(=O)_2R^J$ 、 $-N(R^J)S(=O)_2R^J$ 、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)R^J$ 、 $OC(=O)R^J$ 、 $-CO_2R^J$ 、 $-OCO_2R^J$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-N(R^J)C(=O)R^J$ 、 $-N(R^J)C(=O)OR^J$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルから選択され、ここで、各 R^J が、独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり；

ここで、各 R^L が、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換シクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレン（置換もしくは非置換アリール）、または $-C_1 \sim C_4$ アルキレンー（置換もしくは非置換ヘテロアリール）であり、または R^H が、 $-S(=O)_2N(R^L)_2$ 、 $-N(R^L)_2$ 、 $-C(=O)N(R^L)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^L)_2$ または $-N(R^F)C(=O)N(R^L)_2$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合されるN原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、またはWが $-C(R^L)_2-$ であり、またはZが $-C(R^L)_2-$ である場合、各 R^L が、独立して、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^L 基が、独立して、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、炭素環を画定する $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

環Bが、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリレンであり、ここで、環Bが置換される場合、環Bは、1、2、また

10

20

30

40

50

は3つの独立して選択される R^H で置換され、ここで、 R^H が、上述されるとおりであり；

環Cが存在しないか、または置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、ここで、環Cが置換される場合、環Cは、1、2、または3つの独立して選択される R^H で置換され、ここで、 R^H が、上述されるとおりであり、

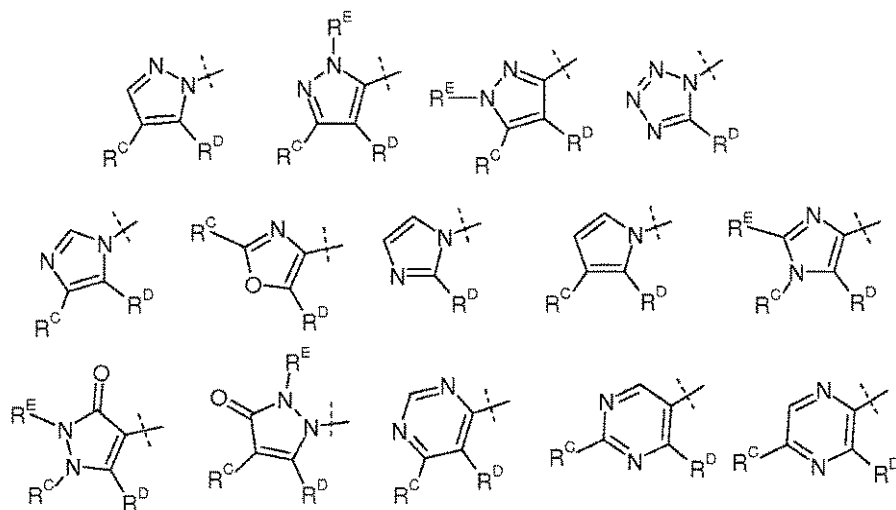
ここで、環Bが、置換または非置換アリーレンであり、環Cが存在せず、 L^2 が存在せず、 L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-N(R^F)-C(=O)O-$ であり、ここで、 R^F が $-H$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ であり、ここで、 X が $-O-$ であり、 R^G が $-CH_3$ であり、 R^F が $-H$ であり、 R^C が、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である場合、

または環Bが、置換または非置換アリーレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、または置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンであり、または環Bが、置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、 L^2 が存在せず、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

R^C が、 $-H$ または $-CH_3$ であり、 R^A が、 $-CO_2H$ または CO_2R^B である場合、

環Aは、下式：

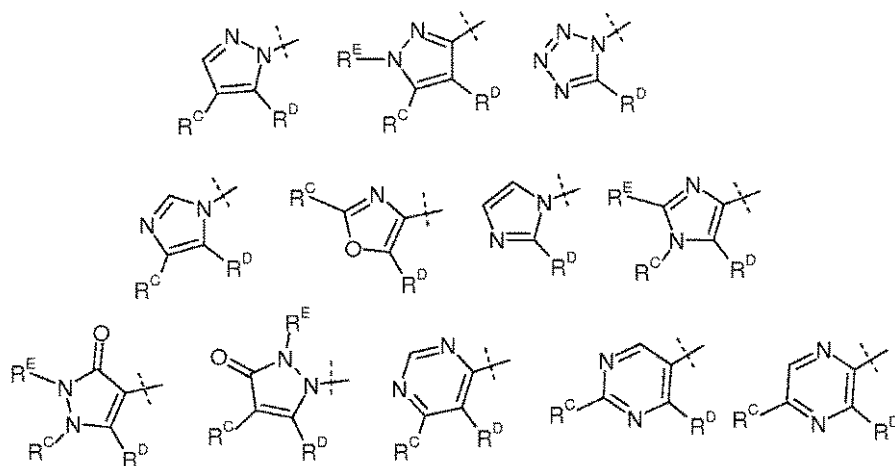
【化73】



のうちの1つの構造を有し、

環Bが、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、 L^2 が存在せず、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^C が $-CH_3$ であり、 R^A が、 $-CO_2H$ または CO_2R^B である場合、環Aは、下式：

【化 7 4】



10

のうちの1つの構造を有する)の構造を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【0264】

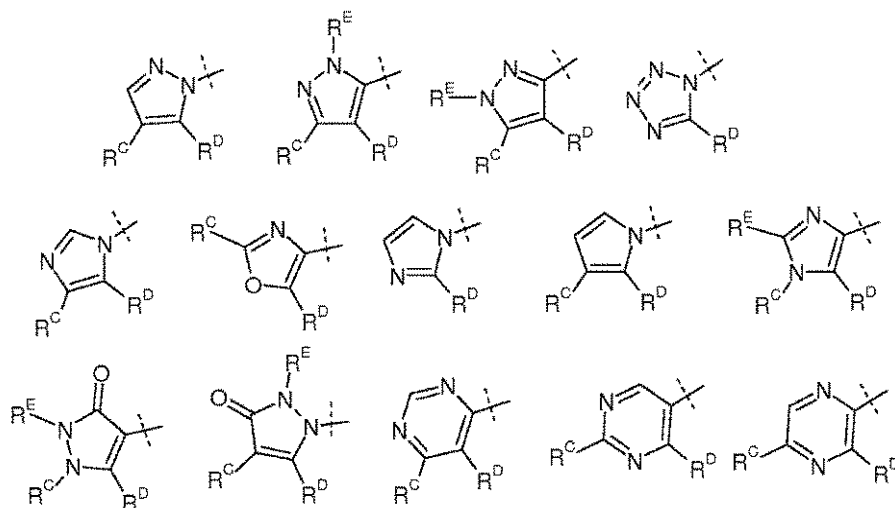
2 A. R^C が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $-C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルであり、 R^D が、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 、 $-N(R^F)-C(=O)X-CY$ であり、ここで、 R^F および各 R^G が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである、実施形態 1 A に記載の化合物。

20

【0265】

3 A. 環 A が、下式：

【化 7 5】



30

のうちの1つから選択され；

ここで、 R^D が、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ であり、 R^C が、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり、

環 B が、置換もしくは非置換アリーレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、環 C が存在せず； L^2 が存在せず； L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、 $-N(R^J)C(=O)-$ 、 $-SW-$ 、 $-S(=O)_nW-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ であり、ここで、 W が、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり； n が、0、1、または2であり

40

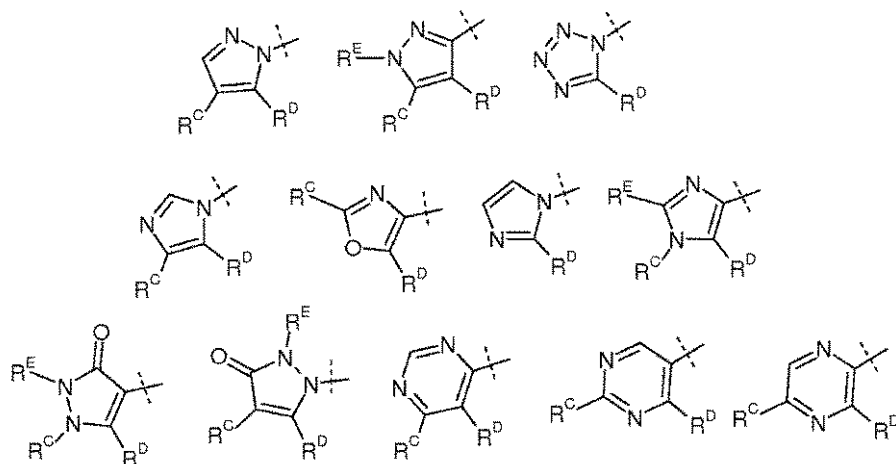
50

；または環Bおよび環Cが、独立して、置換もしくは非置換アリーレンまたは置換もしくは非置換アリーレンであり、 L^2 が存在せず、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンである、実施形態2Aに記載の化合物。

【0266】

4A. 環Aが、下式：

【化76】



10

20

のうちの1つの構造を有し；

ここで、環Bが、置換または非置換アリーレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、または置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンであり、または環Bが、置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレンであり、環Cが、置換または非置換アリーレンであり、 L^2 が存在せず、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンである、実施形態2Aに記載の化合物。

【0267】

5A. L^2 が存在せず、 L^1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、または置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンであり、または L^2 および環Cが存在せず、 L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ 、 $-N(R^J)C(=O)-$ 、 $-SW-$ 、 $-S(=O)_nW-$ 、または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、Wが、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり；nが、0、1、または2である、実施形態2Aに記載の化合物。

30

【0268】

6A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-OW-$ 、 $-WO-$ 、 $-N(R^J)W-$ 、 $-WN(R^J)-$ または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、Wが、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンである、実施形態5Aに記載の化合物。

【0269】

7A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ 、 $-WN(R^J)-$ または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、Wが、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 L^2 が存在しない、実施形態5Aに記載の化合物。

40

【0270】

8A. Zが、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである、実施形態7Aに記載の化合物。

【0271】

9A. Zが、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ である、実施形態7Aに記載の化合物。

【0272】

10A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-C(=O)N(R^J)-$ に

50

よって定義され、ここで、 R^J が、 $-H$ または $-CH_3$ である、実施形態 7 A に記載の化合物。

【0273】

11 A. L^1 が $UV-Z$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ によって定義される、実施形態 7 A に記載の化合物。

【0274】

12 A. L^1 が $UV-Z$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WN(R^J)-$ によって定義され、ここで、 R^J が、 $-H$ または $-CH_3$ である、実施形態 7 A に記載の化合物。

【0275】

13 A. L^1 が、存在しないか、または置換もしくは非置換置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンまたは置換もしくは非置換 C_3 シクロアルキレン（すなわち、シクロプロピル、ジイル）である、実施形態 2 A に記載の化合物。

10

【0276】

14 A. L^1 が、 $-CH_2-$ 、

【化 77】



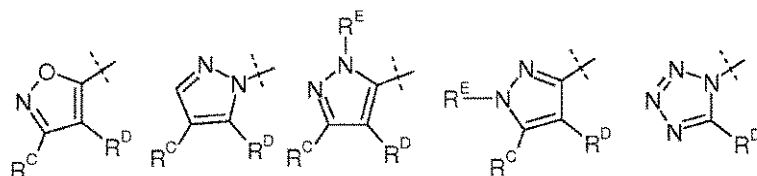
20

または $-C(CH_3)_2-$ である、実施形態 2 に記載の化合物。

【0277】

15 A. 環 A が、下式：

【化 78】



30

のうちの 1 つの構造を有し、

ここで、 R^C が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 、または $-N(R^F)C(=O)X-CY$ であり、 L^1 が $UV-Z$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ 、 $-WN(R^J)-$ または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義される、実施形態 2 に記載の化合物。

【0278】

16 A. R^C が、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ である、実施形態 15 A に記載の化合物。

40

【0279】

17 A. R^D が、 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ であり、ここで、 $-X-$ が、 $-N(R^F)-$ または $-O-$ であり；ここで、独立して選択される R^G および各 R^F が、 $-H$ または $-CH_3$ である、実施形態 15 A に記載の化合物。

【0280】

18 A. R^G が、 R または S 立体配置で $-CH_3$ であり、 CY が、置換もしくは非置換フェニルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 17 A に記載の化合物。

【0281】

50

19A. R^D が、 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ であり、ここで、 CY が、非置換または置換フェニルであり、ここで、置換フェニルが、独立して選択される R^J のうちの1つまたは2つで置換されるフェニルである、実施形態17Aに記載の化合物。

【0282】

20A. R^D が、 $-N(R^F)C(=O)OCH(CH_3)-CY$ であり、ここで、 R^F が $-H$ であり、ここで、 CY が、非置換フェニルである、実施形態17Aに記載の化合物。

【0283】

21A. R^D が、 $-N(R^F)-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ であり、ここで、 R^F が $-H$ であり、ここで、 CY が、置換フェニルであり、ここで、置換フェニルが、独立して選択される R^J のうちの1つまたは2つで置換されるフェニルであり、ここで、 R^J がハロゲンである、実施形態17Aに記載の化合物。

10

【0284】

22A. R^D が、 $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ であり、ここで、 CY が、置換フェニルであり、ここで、置換フェニルが、1つの R^J で置換されるフェニルであり、ここで、 R^J が、 $-F$ 、 $-Cl$ または $-Br$ である、実施形態21Aに記載の化合物。

【0285】

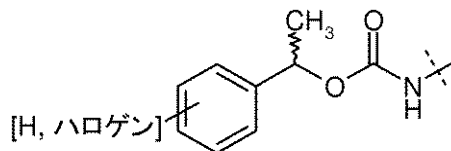
23A. R^D が、 $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ であり、ここで、 CY が、置換フェニルであり、ここで、置換フェニルが、1つの R^J で置換されるフェニルであり、ここで、 R^J が $-Cl$ である、実施形態21Aに記載の化合物。

20

【0286】

24A. R^D が、

【化79】



の構造を有する $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ である、実施形態19Aに記載の化合物。

30

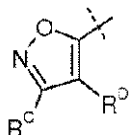
【0287】

25A. R^D が、 $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ であり、ここで、 R^D 中のメチル基が、 R 立体配置にある、請求項19Aに記載の化合物。

【0288】

26A. 環Aが、

【化80】



40

の構造を有し、ここで、 L^2 が存在せず、環Bが、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

ただし、環Cが非存在でなく、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、または環Cが存在せず、 L^1 が $-UV-Z$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-N(R^F)-C(=O)O-$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$ または $-N(R^F)-C(=O)X-CY$ の構造を有し、 R^A が $-CO_2H$ である場合、 R^C は、 $-H$ 、 $-CH_3$ および $-CF_3$ 以外である、実施形態5～25のいずれか1つに記載の化合物。

50

【0289】

27A. R^C が、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり、 R^D が、 $-NH-C(=O)OCH(R^G)-CY$ であり、ここで、 R^G が、 $-H$ または R または S 立体配置で $-CH_3$ であり、 $-CY$ が、置換または非置換フェニルである、実施形態 26A に記載の化合物。

【0290】

28A. L^2 および環 C が存在せず、環 B が、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、 L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ 、 $-WN(R^J)-$ または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義される、実施形態 26A に記載の化合物。

【0291】

29A. L^2 および環 C が存在せず、環 B が、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、 L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WN(R^J)-$ または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 R^J が、 $-H$ または $-CH_3$ である、実施形態 26A に記載の化合物。

【0292】

30A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-C(=O)NH-$ によって定義され、ここで、Z が、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである、実施形態 29A に記載の化合物。

【0293】

31A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ によって定義され、ここで、W が、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、ここで、Z が、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである、実施形態 29A に記載の化合物。

【0294】

32A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-W-NH-$ によって定義され、ここで、W が、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、ここで、Z が、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである、実施形態 29A に記載の化合物。

【0295】

33A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-WO-$ 、 $-WN(R^J)-$ または $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 R^J が、 $-H$ または $-CH_3$ であり、ここで、Z が、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、ここで、アルキレンが、 $-CH(CH_2-\text{シクロプロピル})-$ 、 $-CH(CH_2-\text{アリール})$ または $-CH(CH_2-\text{ヘテロアリール})$ であり、ここで、アリールまたはヘテロアリールが、置換されているかまたは非置換である、実施形態 26A に記載の化合物。

【0296】

34A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-C(=O)NH-$ 、 $-WO-$ または $-W-NH-$ によって定義され、ここで、 $-W-$ が $-CH_2-$ である、実施形態 33A に記載の化合物。

【0297】

35A. R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ である、実施形態 33A に記載の化合物。

【0298】

36A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ または $-C(=O)NH-$ によって定義され、ここで、Z が、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、ここで、アルキレンが、 $-CH(CH_2-\text{シクロプロピル})-$ 、 $-CH(CH_2-\text{アリール})$ または $-CH(CH_2-\text{ヘテロアリール})$ であり、ここで、アリールまたはヘテロアリールが、非置換であるかまたは 1、2、または 3 つの独立して選択される置換または非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンで置換される、実施形態 33A に記載の化合物。

【0299】

37A. $-CH(CH_2-\text{アリール})$ または $-CH(CH_2-\text{ヘテロアリール})$ のアリー

10

20

30

40

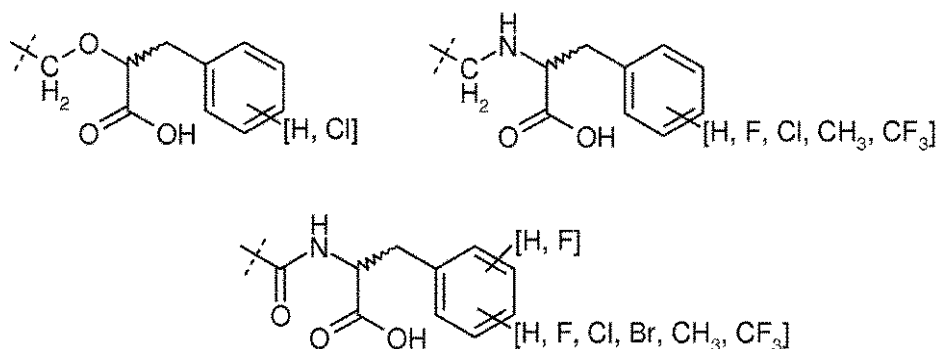
50

ルまたはヘテロアリールの1つまたは複数の前記置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲン置換基が、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ または $-Br$ からなる群から選択される、実施形態36Aに記載の化合物。

【0300】

38A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、 R^A が、 $-L^1-R^A$ (すなわち、 $-UV-Z-R^A$) を画定するようにZが結合される $-CO_2H$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-C(=O)NH-$ 、 $-WO-$ または $-W-NH-$ によって定義され、ここで、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、Zが、下式

【化81】



10

20

のうちの1つの構造を有する $-CH(CH_2-アリール)-$ であり、ここで、アリールが、置換されているかまたは非置換である、実施形態33Aに記載の化合物。

【0301】

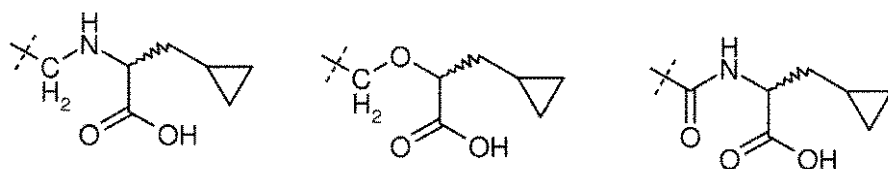
39A. $-L^1-R^A$ 中のZの $-CH(CH_2-アリール)-$ 置換基が、R立体配置にある、実施形態36Aに記載の化合物。

【0302】

40A. L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 R^A が、 $-L^1-R^A$ (すなわち、 $-UV-Z-R^A$) を画定するようにZが結合される $-CO_2H$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-C(=O)NH-$ 、 $-WO-$ または $-W-NH-$ によって定義され、ここで、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、Zが、

30

【化82】



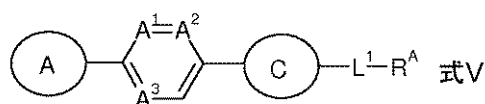
の構造を有する $-CH(CH_2-シクロプロピル)-$ である、実施形態33Aに記載の化合物。

40

【0303】

41A. 式V

【化83】



(式中、 A^1 、 A^2 および A^3 が、独立して、 $-N=$ 、 $=N-$ 、 $=CH-$ または $-CH=$

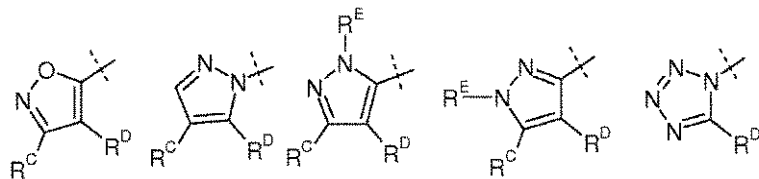
50

である)の構造を有する、実施形態1A、2A、3A、または4Aに記載の化合物。

【0304】

42A. 環Aが、下式：

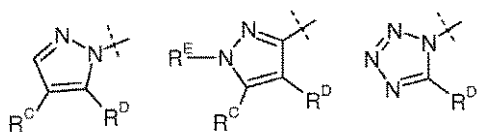
【化84】



10

うちの1つの構造を有し、ここで、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^D が、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$ であり、ここで、 R^F が $-H$ であり、 R^G が、 $-H$ または $-CH_3$ であり； R^A が、 $-CO_2H$ または CO_2R^B であり、 R^C が、 $-H$ または $-CH_3$ である場合、環Aは、下式：

【化85】



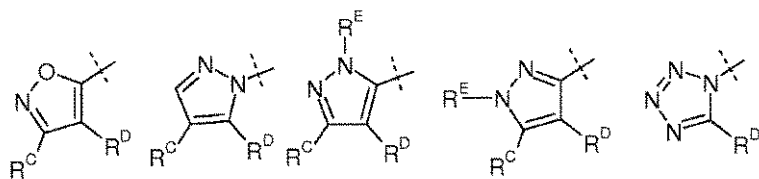
20

のうちの1つの構造を有する、実施形態41Aに記載の化合物。

【0305】

43A. 環Aが、下式：

【化86】



30

のうちの1つの構造を有し、

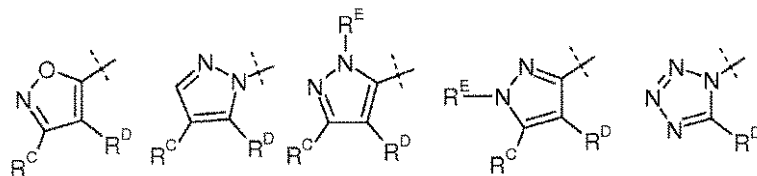
ここで、環Cが、置換または非置換アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^A が、 $-CO_2H$ または CO_2R^B であり、 R^D が、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$ であり、ここで、 R^F が $-H$ であり、 R^G が $-CH_3$ であり、 CY が、置換フェニルであり、 R^C が、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_2 \sim C_4$ アルキル、 $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $-C_2 \sim C_4$ フルオロアルキルである、実施形態41Aに記載の化合物。

40

【0306】

44A. 環Aが、下式：

【化 8 7】



のうちの1つの構造を有し、

10

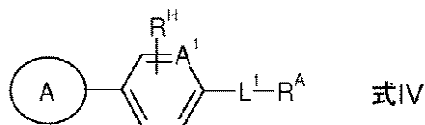
ここで、環Cが、置換または非置換アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、 L^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ であり、 R^D が、 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ 、 $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$ であり、ここで、Xが $-O-$ であり、 R^F が $-CH_3$ であり、 R^G が、 $-H$ または $-CH_3$ であり、CYが、置換フェニルであり、 R^C が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $-C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルである、実施形態41Aに記載の化合物。

【0307】

45 A. 式IV

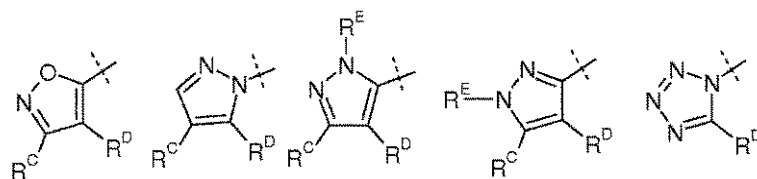
20

【化 8 8】



(式中、環Aが、下式：

【化 8 9】



30

のうちの1つの構造を有し、

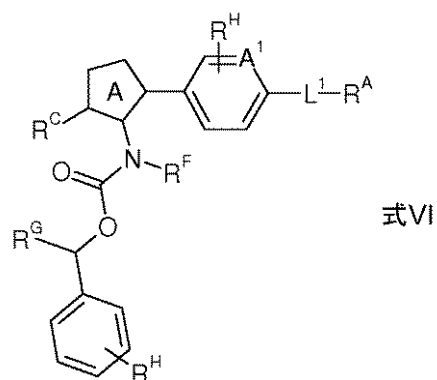
ここで、 A^1 が、 $=N-$ または $=C-$ であり； R^D が、 $-NR^FC(=O)OCH(R^G)-CY$ であり； L^1 が $-UV-Z-$ であり、ここで、 $-UV-$ が、 $-C(=O)N(R^J)-$ によって定義され、ここで、 R^J が、 $-H$ または $-CH_3$ であり； R^F および R^G が、独立して、 $-H$ または $-CH_3$ であり； R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ である)の構造を有する、実施形態1A、2Aまたは5Aに記載の化合物。

40

【0308】

46 A. 化合物が、式VII

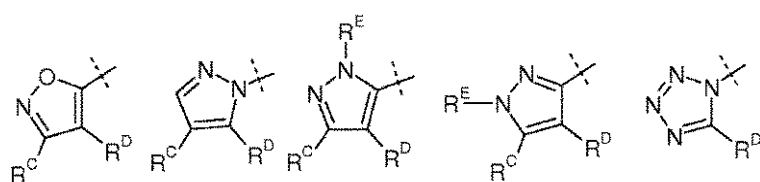
【化 9 0】



10

(式中、環 A が、下式：

【化 9 1】



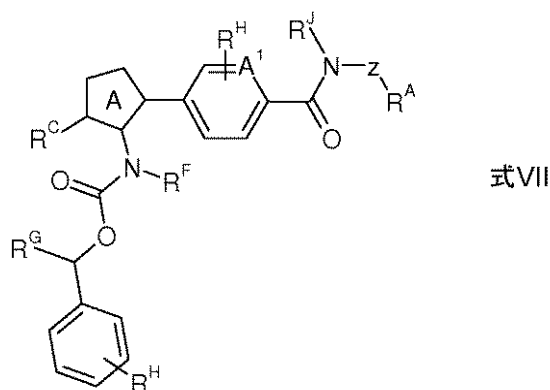
20

の構造のうちの 1 つを有する 5 員ヘテロアレーンであり、ここで、 R^D が、式 VI の $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 置換基であり、ここで、 CY が、1 つの R^H で置換されるフェニルであり、 R^C が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 CF_3 または $-F$ であり； R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ であり； R^F および R^G が、独立して、 $-H$ または $-CH_3$ であり； R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CH_3$ または $-CF_3$ である) の構造を有する、実施形態 2 A に記載の化合物。

【0309】

47A. 式VII

【化 9 2】

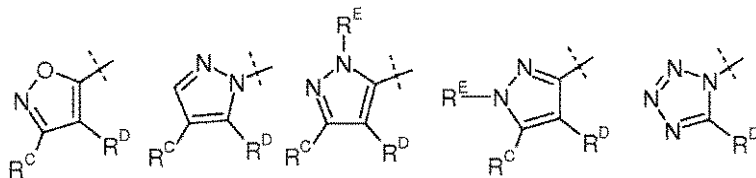


30

40

(式中、 A^1 が、 $=CH-$ または $=N-$ であり；環 A が、下式：

【化 9 3】



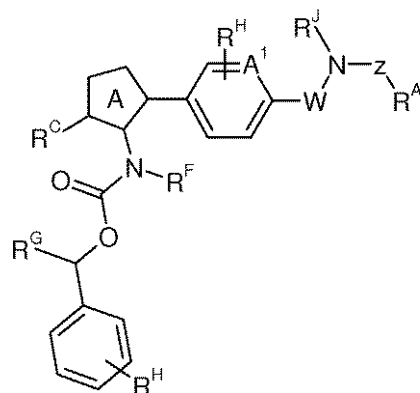
のうちの1つの構造を有する5員ヘテロアレーンであり、ここで、 R^D が、式VIIの $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 置換基であり、ここで、 CY が、1つの R^H で置換されるフェニルであり； R^C が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 CF_3 または $-F$ であり； R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ であり； R^E および R^F が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^G が、 $-H$ または $-CH_3$ であり； R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり； Z が $-C(R^L)_2$ であり、ここで、1つの R^L が $-H$ であり、他の R^L が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである）の構造を有する、実施形態2Aに記載の化合物。

10

【0310】

48A 式VIII

【化 9 4】

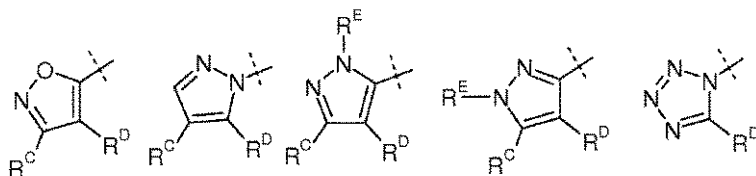


式VIII

20

(式中、 A^1 が、 $=CH-$ または $=N-$ であり；ここで、環Aが、下式

【化 9 5】



のうちの1つの構造を有する5員ヘテロアレーンであり、ここで、 R^D が、式VIIの $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 置換基であり、ここで、 CY が、1つの R^H で置換されるフェニルであり； R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ であり； W が、 $-C(R^L)_2-$ または

30

40

【化 9 6】

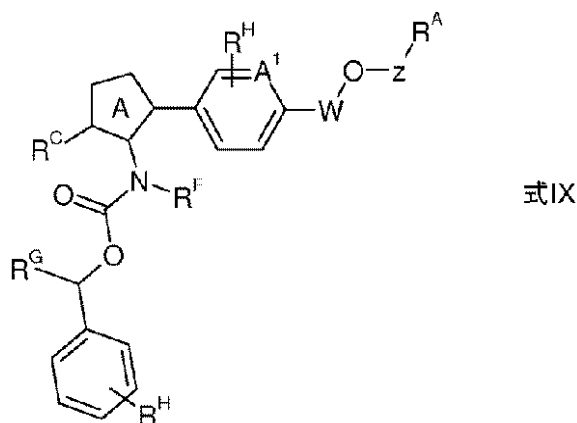


であり； R^E および R^F が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^G が、 $-H$ または $-CH_3$ であり； R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり； Z が $-C(R^L)_2$ であり、ここで、1つの R^L が $-H$ であり、他の R^L が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである）の構造を有する、実施形態 2 A に記載の化合物。

【0311】

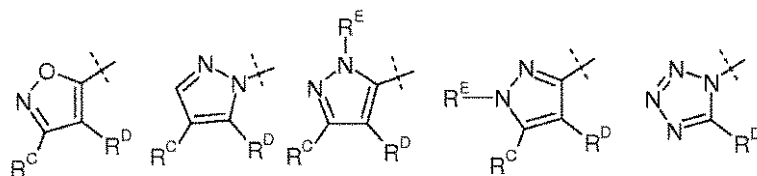
49 A. 式 IX

【化 9 7】



（式中、 A^1 が、 $=CH-$ または $=N-$ であり；ここで、環 A が、下式

【化 9 8】



のうちの 1 つの構造を有する 5 員ヘテロアレーンであり、

ここで、 R^D が、式 VII の $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 置換基であり、ここで、 CY が、1つの R^H で置換されるフェニルであり； R^A が、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^B$ であり；

ここで、 W が、 $-C(R^L)_2-$ または

【化 9 9】



であり； R^E および R^F が、独立して、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^G が、 $-H$ または $-CH_3$ であり； R^H が、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり； Z が $-C(R^L)_2$ であり、ここで、1つの R^L が $-H$ であり、他の R^L が、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである）の構造を有する、実施形態 2 A に記載の化合物。

【0312】

50 A. 式 IX

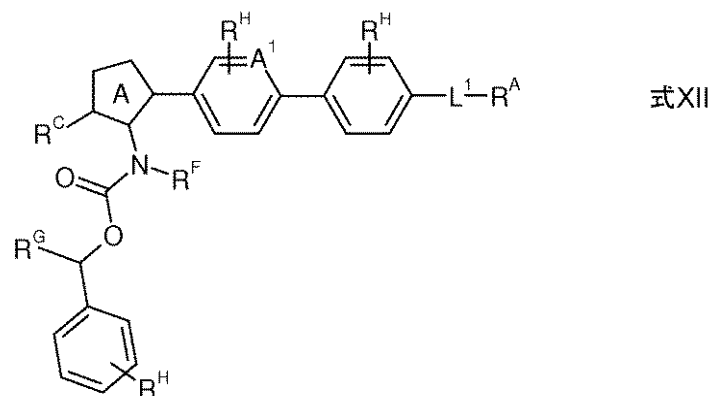
10

20

30

40

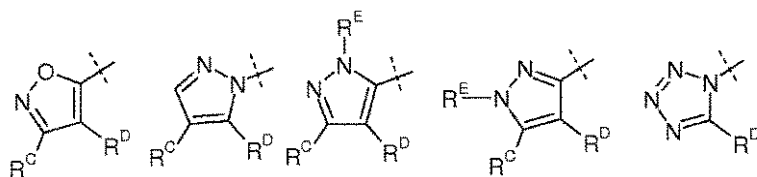
【化100】



10

(式中、A¹が、=CH-または=N-であり；ここで、環Aが、下式

【化101】



20

のうちの1つの構造を有する5員ヘテロアレンであり、ここで、R^Dが、式VIIの-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY置換基であり、ここで、CYが、1つのR^Hで置換されるフェニルであり；R^Aが、-CO₂Hまたは-CO₂R^Bであり；ここで、Wが、-C(R^L)₂-または

【化102】



30

であり；R^EおよびR^Fが、独立して、-HまたはC₁~C₄アルキルであり；R^Gが、-Hまたは-CH₃であり；R^Hが、独立して、-H、ハロゲン、-CH₃または-CF₃であり；Zが-C(R^L)₂であり、ここで、1つのR^Lが-Hであり、他のR^Lが、-HまたはC₁~C₄アルキルである)の構造を有する、実施形態2Aに記載の化合物。

【0313】

51A 表1から選択される、実施形態2Aに記載の化合物。

【0314】

40

52A. 1-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-シクロプロパンカルボン酸、2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-インダン-2-カルボン酸、2-(S)-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸、2-(R)-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニルプロパン酸、2(R)-[[4-[3-メチル-4-(R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ]イソオキサゾール-5-イル]ベンゾ

50

50

50

1-(4'-{5-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-2-フルオロビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1-(2-クロロ-4'-{5-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-ビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1-(4'-{5-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-2-メチルビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1-(4'-{5-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-ビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1-{4'-[5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル]-ビフェニル-4-イル}-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1-{2-フルオロ-4'-[5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル]-ビフェニル-4-イル}-シクロプロパンカルボン酸、(R)-1-(4-{5-[5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-ピラゾール-1-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸である、実施形態51Aに記載の化合物。

10

【0315】

53A. LPA依存性疾患または病態を治療するための薬剤の調製のための、実施形態1A～52Aのいずれか1つに記載の化合物。

【0316】

20

表1の化合物は、本発明の例示であるが、限定的なものではなく、化合物57～458は、化合物1～458の調製のための例の適切に修正された手順にしたがって調製される。

【0317】

【表 1】

表 1

化合物	名称
1	1-(4-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-シクロプロパンカルボン酸
2	2-(4-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-インダン-2-カルボン酸
3	2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸
4	2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニルプロパン酸
5	2(R)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸
6	2(S)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸
7	(R)-2-[[4-[2,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸
8	(R)-2-[[4-[1,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸
9	(R)-2-[[4-[2,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸
10	(R)-2-[[4-[1,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸
11	(R)-3-(4-プロモフェニル)-2-[[4-[2,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
12	(R)-3-(4-プロモフェニル)-2-[[4-[1,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
13	(R)-3-(4-クロロフェニル)-2-[[4-[2,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
14	(R)-3-(4-クロロフェニル)-2-[[4-[1,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
15	(R)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[4-[2,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
16	(R)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[4-[1,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
17	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピル-プロピオン酸
18	(R)-2-(4-{3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニル-プロピオン酸
19	(S)-2-(4-{3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニル-プロピオン酸
20	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニル-プロピオン酸
21	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸
22	(R)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
23	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-プロピオン酸

10

20

30

40

【 0 3 1 8 】

【表 2】

24	(R)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸	
25	(R)-3-(4-ブromo-フェニル)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸	
26	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(2-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸	
27	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-p-トリル-プロピオン酸	
28	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸	10
29	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(4-シアノ-フェニル)-プロピオン酸	
30	(R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-メチル-ピラゾール-1-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニル-プロピオン酸	
31	(R)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-3-フェニル-プロピオン酸	
32	(R)-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸	
33	(R)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸	
34	(R)-3-シクロプロピル-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸	20
35	(R)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸	
36	(R)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸	
37	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-フェニル-プロピオン酸	
38	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-(2-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸	
39	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸	
40	(R)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-プロピオン酸	30
41	(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-シクロプロピル-プロピオン酸	
42	2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-3-フェニル-プロピオン酸	
43	2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-3-フェニル-プロピオン酸	
44	(RS)-3-シクロプロピル-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-プロピオン酸	
45	(RS)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルオキシ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-プロピオン酸	
46	2-[4-[4-[5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノ-ピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]酢酸	40
47	(R)-1-[4-[4-[1,5-ジメチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸	
48	(R)-1-[4-[4-[2,5-ジメチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸	
49	(R)-1-(4'-{5-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-ピラゾール-1-イル}-3-フルオロ-ピフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸	
50	(R)-1-(4'-{5-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-ピラゾール-1-イル}-2-フルオロ-ピフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸	

【表 3】

51	(R)-1-(2-クロロ-4'-{5-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-ピラゾール-1-イル}-ピフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸
52	(R)-1-(4'-{5-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-ピラゾール-1-イル}-2-メチル-ピフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸
53	(R)-1-(4'-{5-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-ピラゾール-1-イル}-ピフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸
54	(R)-1-{4'-[5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル]-ピフェニル-4-イル}-シクロプロパンカルボン酸
55	(R)-1-{2-フルオロ-4'-[5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル]-ピフェニル-4-イル}-シクロプロパンカルボン酸
56	(R)-1-(4'-{5-[5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-ピラゾール-1-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸
57	2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸
58	3-シクロプロピル-2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
59	2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェノキシ-プロパン酸
60	2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-4-フェニル-ブタン酸
61	2-[[4-[4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸
62	2-[[4-[4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-シクロプロピル-プロパン酸
63	2-[[4-[4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-4-フェニル-ブタン酸
64	2-[[4-[4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェノキシ-プロパン酸
65	2-[[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-4-フェニル-ブタン酸
66	2-[[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェノキシ-プロパン酸
67	3-シクロプロピル-2-[[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
68	2-[[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸
69	3-(4-メトキシフェニル)-2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
70	3-(4-フルオロフェニル)-2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
71	3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
72	3-(3-シアノフェニル)-2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
73	3-(2-クロロフェニル)-2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
74	3-(4-クロロフェニル)-2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
75	2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸
76	3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
77	3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[4-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イソオキサゾール-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸

10

20

30

40

【表 4】

40

10

20

30

40

【表 6】

132	3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-1,5-ジメチル-ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
133	3-(4-ブロモフェニル)-2-[[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-1,5-ジメチル-ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
134	2-[[4-[4-[1-(2-フルオロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-1,5-ジメチル-ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン酸
135	2-{p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸
136	2-(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸
137	3-シクロプロピル-2-{p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}プロピオン酸
138	2-(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸
139	2-[(p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メチル)アミノ]-3-フェニルプロピオン酸
140	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ]-3-フェニルプロピオン酸
141	3-シクロプロピル-2-[(p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メチル)アミノ]プロピオン酸
142	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ]-3-シクロプロピルプロピオン酸
143	2-(p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メトキシ)-3-フェニルプロピオン酸
144	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メトキシ]-3-フェニルプロピオン酸
145	3-シクロプロピル-2-(p-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メトキシ)プロピオン酸
146	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メトキシ]-3-シクロプロピルプロピオン酸
147	2-{p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸
148	2-(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸
149	2-{p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}-3-シクロプロピルプロピオン酸
150	2-(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸
151	2-[(p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メチル)アミノ]-3-フェニルプロピオン酸
152	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ]-3-フェニルプロピオン酸
153	2-[(p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メチル)アミノ]-3-シクロプロピルプロピオン酸
154	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ]-3-シクロプロピルプロピオン酸
155	2-(p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メトキシ)-3-フェニルプロピオン酸
156	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メトキシ]-3-フェニルプロピオン酸
157	2-(p-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メトキシ)-3-シクロプロピルプロピオン酸
158	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メトキシ]-3-シクロプロピルプロピオン酸

10

20

30

40

【表 7】

159	2-ベンジル-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸
160	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)プロピオン酸
161	2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸
162	3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸
163	2-ベンジル-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリオキシ}プロピオン酸
164	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリオキシ)プロピオン酸
165	2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリオキシ}プロピオン酸
166	3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリオキシ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸
167	2-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸
168	2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸
169	2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸
170	2-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリオキシ}-3-フェニルプロピオン酸
171	2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリオキシ)-3-フェニルプロピオン酸
172	3-シクロプロピル-2-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリオキシ}プロピオン酸
173	2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリオキシ)-3-シクロプロピルプロピオン酸
174	2-ベンジル-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸
175	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)プロピオン酸
176	2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸
177	3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸
178	2-ベンジル-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリオキシ}プロピオン酸
179	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリオキシ)プロピオン酸
180	2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリオキシ}プロピオン酸
181	3-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリオキシ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸
182	2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸
183	2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸
184	3-シクロプロピル-2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸
185	2-(5-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸

10

20

30

40

【表 8】

186	2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-3-フェニルプロピオン酸	
187	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-フェニルプロピオン酸	
188	3-シクロプロピル-2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}プロピオン酸	
189	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-シクロプロピルプロピオン酸	
190	2-ベンジル-3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリアミノ}プロピオン酸	10
191	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリアミノ)プロピオン酸	
192	3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリアミノ}-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸	
193	3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリアミノ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸	
194	2-ベンジル-3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}プロピオン酸	
195	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸	
196	3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸	20
197	3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸	
198	2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリアミノ}-3-フェニルプロピオン酸	
199	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリアミノ)-3-フェニルプロピオン酸	
200	2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリアミノ}-3-シクロプロピルプロピオン酸	
201	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸	
202	2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-3-フェニルプロピオン酸	30
203	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-フェニルプロピオン酸	
204	2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-3-シクロプロピルプロピオン酸	
205	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-シクロプロピルプロピオン酸	
206	2-{ <i>p</i> -[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸	
207	2-(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸	
208	3-シクロプロピル-2-{ <i>p</i> -[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}プロピオン酸	40
209	2-(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸	
210	2-[(<i>p</i> -[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メチル]アミノ}-3-フェニルプロピオン酸	
211	2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ}-3-フェニルプロピオン酸	
212	3-シクロプロピル-2-[(<i>p</i> -[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メチル]アミノ}プロピオン酸	

【表 9】

213	2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ}-3-シクロプロピルプロピオン酸	
214	2-[(<i>p</i> -[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ]-3-フェニルプロピオン酸	
215	2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メトキシ]-3-フェニルプロピオン酸	
216	3-シクロプロピル-2-[(<i>p</i> -[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ]プロピオン酸	
217	2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メトキシ]-3-シクロプロピルプロピオン酸	10
218	2-[(<i>p</i> -[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸	
219	2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸	
220	2-[(<i>p</i> -[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸	
221	2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸	
222	2-[(<i>p</i> -[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メチル]アミノ}-3-フェニルプロピオン酸	
223	2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ}-3-フェニルプロピオン酸	20
224	2-[(<i>p</i> -[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メチル]アミノ}-3-シクロプロピルプロピオン酸	
225	2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メチル]アミノ}-3-シクロプロピルプロピオン酸	
226	2-[(<i>p</i> -[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ]-3-フェニルプロピオン酸	
227	2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メトキシ]-3-フェニルプロピオン酸	
228	2-[(<i>p</i> -[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ]-3-シクロプロピルプロピオン酸	
229	2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}フェニル)メトキシ]-3-シクロプロピルプロピオン酸	30
230	2-ベンジル-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸	
231	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)プロピオン酸	
232	2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸	
233	3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸	
234	2-ベンジル-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリオキシ}プロピオン酸	
235	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリオキシ)プロピオン酸	40
236	2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジリオキシ}プロピオン酸	
237	3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジリオキシ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸	
238	2-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸	
239	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸	

【表 10】

240	3-シクロプロピル-2-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸	
241	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸	
242	2-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-3-フェニルプロピオン酸	
243	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-フェニルプロピオン酸	
244	3-シクロプロピル-2-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}プロピオン酸	10
245	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-シクロプロピルプロピオン酸	
246	2-ベンジル-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸	
247	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)プロピオン酸	
248	2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸	
249	3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸	
250	2-ベンジル-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}プロピオン酸	20
251	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸	
252	2-(シクロプロピルメチル)-3-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}プロピオン酸	
253	3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸	
254	2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸	
255	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸	
256	3-シクロプロピル-2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸	30
257	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸	
258	2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-3-フェニルプロピオン酸	
259	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-フェニルプロピオン酸	
260	3-シクロプロピル-2-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}プロピオン酸	
261	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-フルオロ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-シクロプロピルプロピオン酸	
262	2-ベンジル-3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}プロピオン酸	40
263	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)プロピオン酸	
264	3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルアミノ}-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸	
265	3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルアミノ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸	
266	2-ベンジル-3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}プロピオン酸	

【表 1 1】

267	2-ベンジル-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸
268	3-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸
269	3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-2-(シクロプロピルメチル)プロピオン酸
270	2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジールアミノ}-3-フェニルプロピオン酸
271	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジールアミノ)-3-フェニルプロピオン酸
272	2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジールアミノ}-3-シクロプロピルプロピオン酸
273	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジールアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸
274	2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-3-フェニルプロピオン酸
275	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-フェニルプロピオン酸
276	2-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-3-シクロプロピルプロピオン酸
277	2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-シアノ-5-イソオキサゾリル}-2-ピリジルオキシ)-3-シクロプロピルプロピオン酸
278	3-{ <i>p</i> -[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}-4-フェニル酪酸
279	4-シクロプロピル-3-{ <i>p</i> -[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]ベンゾイルアミノ}酪酸
280	3-[(<i>p</i> -[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メチル)アミノ]-4-フェニル酪酸
281	4-シクロプロピル-3-[(<i>p</i> -[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メチル)アミノ]酪酸
282	3-[(<i>p</i> -[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ]-4-フェニル酪酸
283	4-シクロプロピル-3-[(<i>p</i> -[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル)メトキシ]酪酸
284	3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジールアミノ}-4-フェニル酪酸
285	4-シクロプロピル-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジールアミノ}酪酸
286	3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}-4-フェニル酪酸
287	4-シクロプロピル-3-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジルオキシ}酪酸
288	2-[4-[4-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]酪酸
289	1-[4-[4-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸
290	1-[4-[4-[5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノ-ピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸
291	2-[4-[4-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]-2-メチル-プロパン酸
292	2-[4-[4-[5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノ-ピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]-2-メチル-プロパン酸
293	1-{4'-[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-4-ピフェニル}シクロプロパンカルボン酸
294	1-(4'-{5-[1-(<i>o</i> -クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル}-4-ピフェニル)シクロプロパンカルボン酸

10

20

30

40

【表 1 3】

322	1-(p-{5-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジ ル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸
323	1-[p-(5-{5-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イ ル]-2-ピリジル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸
324	1-(4-{5-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジ ル}-2-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸
325	1-[4-(5-{5-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イ ル]-2-ピリジル}-2-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸
326	1-(4-{5-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジ ル}-3-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸
327	1-[4-(5-{5-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イ ル]-2-ピリジル}-3-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸
328	2-{p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]ベ ンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸
329	3-シクロプロピル-2-{p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピ ラゾール-3-イル]ベンゾイルアミノ}プロピオン酸
330	2-(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-1-メチル-5-メチル-1H-ピラゾール- 3-イル}ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸
331	2-(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-1-メチル-5-メチル-1H-ピラゾール- 3-イル}ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸
332	2-[(p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル] フェニル}メチル)アミノ]-3-フェニルプロピオン酸
333	3-シクロプロピル-2-[(p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピ ラゾール-3-イル]フェニル}メチル)アミノ]プロピオン酸
334	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-1-メチル-5-メチル-1H-ピラゾール- 3-イル}フェニル)メチル]アミノ]-3-フェニルプロピオン酸
335	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-1-メチル-5-メチル-1H-ピラゾール- 3-イル}フェニル)メチル]アミノ]-3-シクロプロピルプロピオン酸
336	2-(p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]フ ェニル}メトキシ)-3-フェニルプロピオン酸
337	3-シクロプロピル-2-(p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピ ラゾール-3-イル]フェニル}メトキシ)プロピオン酸
338	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-1-メチル-5-メチル-1H-ピラゾール- 3-イル}フェニル)メトキシ]-3-フェニルプロピオン酸
339	2-[(p-{4-[1-(o-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-1-メチル-5-メチル-1H-ピラゾール- 3-イル}フェニル)メトキシ]-3-シクロプロピルプロピオン酸
340	3-{p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]ベ ンゾイルアミノ}-4-フェニル酪酸
341	4-シクロプロピル-3-{p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピ ラゾール-3-イル]ベンゾイルアミノ}酪酸
342	3-[(p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル] フェニル}メチル)アミノ]-4-フェニル酪酸
343	4-シクロプロピル-3-[(p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピ ラゾール-3-イル]フェニル}メチル)アミノ]酪酸
344	3-(p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]フ ェニル}メトキシ)-4-フェニル酪酸
345	4-シクロプロピル-3-(p-[1-メチル-5-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピ ラゾール-3-イル]フェニル}メトキシ)酪酸
346	3-フェニル-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)オキサゾール-4-イル]ベンゾイル] アミノ]プロパン酸
347	3-シクロプロピル-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)オキサゾール-4-イル]ベン ゾイル]アミノ]プロパン酸
348	4-フェニル-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)オキサゾール-4-イル]ベンゾイル] アミノ]ブタン酸

10

20

30

40

【表 1 4】

349	3-フェノキシ-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)オキサゾール-4-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
350	3-フェニル-2-[(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,3-オキサゾール-4-イル]フェニル}メチル)アミノ]プロピオン酸
351	3-シクロプロピル-2-[(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,3-オキサゾール-4-イル]フェニル}メチル)アミノ]プロピオン酸
352	3-フェニル-2-(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,3-オキサゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)プロピオン酸
353	4-フェニル-3-(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,3-オキサゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)酪酸
354	4-シクロプロピル-3-(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,3-オキサゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)酪酸
355	2-[[4-[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イミダゾール-4-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸
356	3-シクロプロピル-2-[[4-[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イミダゾール-4-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
357	2-[[4-[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イミダゾール-4-イル]ベンゾイル]アミノ]-4-フェニル-ブタン酸
358	2-[[4-[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)イミダゾール-4-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェノキシ-プロパン酸
359	2-[(<i>p</i> -[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル]フェニル}メチル)アミノ]-3-フェニルプロピオン酸
360	3-シクロプロピル-2-[(<i>p</i> -[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル]フェニル}メチル)アミノ]プロピオン酸
361	2-(<i>p</i> -[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)-3-フェニルプロピオン酸
362	3-シクロプロピル-2-(<i>p</i> -[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)プロピオン酸
363	3-[(<i>p</i> -[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル]フェニル}メチル)アミノ]-4-フェニル酪酸
364	4-シクロプロピル-3-[(<i>p</i> -[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル]フェニル}メチル)アミノ]酪酸
365	3-(<i>p</i> -[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)-4-フェニル酪酸
366	4-シクロプロピル-3-(<i>p</i> -[1-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)酪酸
367	2-[[4-[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-4-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸
368	3-シクロプロピル-2-[[4-[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-4-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸
369	2-[[4-[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-4-イル]ベンゾイル]アミノ]-4-フェニル-ブタン酸
370	2-[[4-[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-4-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェノキシ-プロパン酸
371	2-[(<i>p</i> -[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジヒドロピラゾール-4-イル]フェニル}メチル)アミノ]-3-フェニルプロピオン酸
372	3-シクロプロピル-2-[(<i>p</i> -[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジヒドロピラゾール-4-イル]フェニル}メチル)アミノ]プロピオン酸
373	2-(<i>p</i> -[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジヒドロピラゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)-3-フェニルプロピオン酸
374	3-シクロプロピル-2-(<i>p</i> -[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジヒドロピラゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)プロピオン酸
375	3-[(<i>p</i> -[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジヒドロピラゾール-4-イル]フェニル}メチル)アミノ]-4-フェニル酪酸

10

20

30

40

【表 15】

376	4-シクロプロピル-3-[(<i>p</i> -[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジヒドロピラゾール-4-イル]フェニル}メチル)アミノ]酪酸	
377	3-[(<i>p</i> -[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジヒドロピラゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)-4-フェニル酪酸	
378	4-シクロプロピル-3-[(<i>p</i> -[1,2-ジメチル-3-オキソ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジヒドロピラゾール-4-イル]フェニル}メトキシ)酪酸	
379	3-フェニル-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸	
380	3-シクロプロピル-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸	10
381	4-フェニル-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル]ベンゾイル]アミノ]ブタン酸	
382	3-フェノキシ-2-[[4-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸	
383	3-フェニル-2-[(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-4-ピリミジニル]フェニル}メチル)アミノ]プロピオン酸	
384	3-シクロプロピル-2-[(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-4-ピリミジニル]フェニル}メチル)アミノ]プロピオン酸	
385	3-フェニル-2-(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-4-ピリミジニル]フェニル}メトキシ)プロピオン酸	
386	3-シクロプロピル-2-(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-4-ピリミジニル]フェニル}メトキシ)プロピオン酸	20
387	4-フェニル-3-[(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-4-ピリミジニル]フェニル}メチル)アミノ]酪酸	
388	4-シクロプロピル-3-[(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-4-ピリミジニル]フェニル}メチル)アミノ]酪酸	
389	4-フェニル-3-(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-4-ピリミジニル]フェニル}メトキシ)酪酸	
390	4-シクロプロピル-3-(<i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-4-ピリミジニル]フェニル}メトキシ)酪酸	
391	2-[[4-[6-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-プロパン酸	
392	3-シクロプロピル-2-[[4-[6-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸	30
393	2-[[4-[6-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル]ベンゾイル]アミノ]-4-フェニル-ブタン酸	
394	2-[[4-[6-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェノキシ-プロパン酸	
395	3-フェニル-2-[[4-[4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸	
396	3-シクロプロピル-2-[[4-[4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸	
397	4-フェニル-2-[[4-[4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-5-イル]ベンゾイル]アミノ]ブタン酸	
398	3-フェノキシ-2-[[4-[4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-5-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸	40
399	3-フェニル-2-[[4-[3-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラジン-2-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸	
400	3-シクロプロピル-2-[[4-[3-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラジン-2-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸	
401	4-フェニル-2-[[4-[3-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラジン-2-イル]ベンゾイル]アミノ]ブタン酸	
402	3-フェノキシ-2-[[4-[3-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラジン-2-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸	

【表 1 6】

403	1-{ <i>p</i> -[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジンカルボン酸	
404	(1-{ <i>p</i> -[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジル)酢酸	
405	1-(1-{ <i>p</i> -[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジル)シクロプロパンカルボン酸	
406	[1-(1-{ <i>p</i> -[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジル)シクロプロピル]酢酸	
407	1-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジンカルボン酸	10
408	(1-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジル)酢酸	
409	1-(1-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジル)シクロプロパンカルボン酸	
410	[1-(1-{5-[3-メチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジル)シクロプロピル]酢酸	
411	1-{ <i>p</i> -[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジンカルボン酸	
412	(1-{ <i>p</i> -[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジル)酢酸	
413	1-(1-{ <i>p</i> -[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジル)シクロプロパンカルボン酸	20
414	[1-(1-{ <i>p</i> -[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジル)シクロプロピル]酢酸	
415	1-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジンカルボン酸	
416	(1-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジル)酢酸	
417	1-(1-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジル)シクロプロパンカルボン酸	
418	[1-(1-{5-[3-フルオロ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジル)シクロプロピル]酢酸	
419	1-{ <i>p</i> -[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジンカルボン酸	30
420	(1-{ <i>p</i> -[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジル)酢酸	
421	1-(1-{ <i>p</i> -[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジル)シクロプロパンカルボン酸	
422	[1-(1-{ <i>p</i> -[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}-4-ピペリジル)シクロプロピル]酢酸	
423	1-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジンカルボン酸	
424	(1-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジル)酢酸	
425	1-(1-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジル)シクロプロパンカルボン酸	40
426	[1-(1-{5-[3-シアノ-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]-2-ピリジル}-4-ピペリジル)シクロプロピル]酢酸	
427	1-{ <i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ピペリジンカルボン酸	
428	(1-{ <i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ピペリジル)酢酸	
429	1-(1-{ <i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ピペリジル)シクロプロパンカルボン酸	
430	[1-(1-{ <i>p</i> -[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ピペリジル)シクロプロピル]酢酸	

【表 17】

431	1-{5-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジンカルボン酸	
432	(1-{5-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)酢酸	
433	1-(1-{5-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)シクロプロパンカルボン酸	
434	[1-(1-{5-[5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)シクロプロピル]酢酸	
435	1-{ <i>p</i> -[4-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジンカルボン酸	10
436	(1-{ <i>p</i> -[4-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジン)酢酸	
437	1-(1-{ <i>p</i> -[4-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジン)シクロプロパンカルボン酸	
438	[1-(1-{ <i>p</i> -[4-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジン)シクロプロピル]酢酸	
439	1-{5-[4-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジンカルボン酸	
440	(1-{5-[4-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)酢酸	
441	1-(1-{5-[4-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)シクロプロパンカルボン酸	20
442	[1-(1-{5-[4-メチル-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)シクロプロピル]酢酸	
443	1-{ <i>p</i> -[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジンカルボン酸	
444	(1-{ <i>p</i> -[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジン)酢酸	
445	1-(1-{ <i>p</i> -[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジン)シクロプロパンカルボン酸	
446	[1-(1-{ <i>p</i> -[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジン)シクロプロピル]酢酸	
447	1-{5-[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジンカルボン酸	30
448	(1-{5-[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)酢酸	
449	1-(1-{5-[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)シクロプロパンカルボン酸	
450	[1-(1-{5-[4-フルオロ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)シクロプロピル]酢酸	
451	1-{ <i>p</i> -[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジンカルボン酸	
452	(1-{ <i>p</i> -[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジン)酢酸	
453	1-(1-{ <i>p</i> -[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジン)シクロプロパンカルボン酸	40
454	[1-(1-{ <i>p</i> -[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-ビペリジン)シクロプロピル]酢酸	
455	1-{5-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジンカルボン酸	
456	(1-{5-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)酢酸	
457	1-(1-{5-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)シクロプロパンカルボン酸	
458	[1-(1-{5-[4-シアノ-5-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル}-4-ビペリジン)シクロプロピル]酢酸	

【実施例】

10

20

30

40

50

【0334】

HPLC方法

合成される実施例のHPLCトレースを、Agilent 1100シリーズオートサンプラを備えた、Shimadzu HPLCポンプ、脱気装置およびUV検出器からなるHPLCを用いて記録した。MS検出器（APCI）PE Sciex API 150 EXを、質量スペクトルデータを記録するために組み込んだ。3つのクロマトグラフィー方法のうちの1つを用いて、HPLC／質量トレースを得た。

【0335】

方法1：カラムZorbax C18、サイズ4.6mm×7.5cm；溶媒A：水中0.05%のTFA、溶媒B：アセトニトリル中0.05%のTFA；流量＝0.7mL／分；勾配：9分間で5%のBから100%のB、4分間にわたって100%のBで保持および0.5分間で100%のBから5%のB；UV検出器－チャンネル1＝220nm、チャンネル2＝254nm。

10

【0336】

方法2：カラムZorbax C18、サイズ4.6mm×7.5cm；溶媒A：水中0.05%のTFA、溶媒B：アセトニトリル中0.05%のTFA；流量＝0.7mL／分；勾配：5分間で5%のBから100%のB、2分間にわたって100%のBで保持および0.5分間で100%のBから5%のB；UV検出器－チャンネル1＝220nm、チャンネル2＝254nm。

20

【0337】

方法3：カラムSunFire（商標）（Waters）C18、サイズ2.1mm×50mm；溶媒A：水中0.05%のTFA、溶媒B：アセトニトリル中0.05%のTFA；流量＝0.8mL／分；勾配：2.4分間で10%のBから90%のB、1.25分間にわたって90%のBで保持および0.25分間で90%のBから10%のB、1.5分間にわたって10%のBで保持；UV検出器－チャンネル1＝220nm、チャンネル2＝254nm。

【0338】

実施例1：1－（4－{4－[1－（2－クロロフェニル）－エトキシカルボニルアミノ]－3－メチル－イソオキサゾール－5－イル}－ベンゾイルアミノ）－シクロプロパンカルボン酸

30

工程1：2－（4－カルボキシメチル－ベンゾイル）－3－オキソ－酪酸t－ブチルエステル

アセト酢酸t－ブチル（15.1mL、89.0mmol）を、0℃に冷却したジクロロメタン（88mL）中の塩化マグネシウム（8.48g、89.0mmol）の懸濁液に加えた。混合物に、ピリジン（13.8mL、171mmol）を加え、さらに15分間にわたって攪拌し続けた。次に、ジクロロメタン（88mL）中の4－（クロロカルボニル）安息香酸メチルエステル（17.0g、85.6mmol）を、反応物に滴下して加えた。この混合物を、0℃で90分間、次に、室温で90分間攪拌した。この時点で、混合物を0.2Mの塩酸溶液（10mL）で処理した。有機層をジクロロメタン（70mL）で希釈し、0.2Mの塩酸溶液（30mL）で洗浄し、分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。黄色の油が得られ、それを次の工程に直接使用した（17.1g、68%）。

40

方法2、Rt 5.4分間。MS（ESI）m/z 321.2 [M+H⁺]。

【0339】

工程2：5－（4－メトキシカルボニル－フェニル）－3－メチル－イソオキサゾール－4－カルボン酸t－ブチルエステル

5－（4－メチルカルボキシー－フェニル）－3－メチル－イソオキサゾール－4－イル－カルボン酸t－ブチルエステル

2－（4－カルボキシメチル－ベンゾイル）－3－オキソ－酪酸t－ブチルエステル [

50

実施例 1、工程 1] (7.45 g、23.2 mmol) と、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.17 g、74.4 mmol) と、エタノール (46.5 mL) と、水 (32.2 mL) との混合物を、60~62℃で2時間加熱した。この時点で、反応物を冷却させ、得られた混合物を、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物が得られ、最初に、溶離溶媒としてヘキサン/酢酸エチル9/1を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによってそれを精製したところ、5-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.69 g、64%) が得られた。

方法 2、Rt 6.14 分間。MS (ESI) m/z 318.2 [M+H⁺]。

【0340】

工程 3: 5-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸

5-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル [実施例 1、工程 2] (6.35 g mg、20 mmol) を、ジクロロメタン (100 mL) に溶解させ、これに、トリフルオロ酢酸 (50 mL) を加えた。揮発性物質を除去したとき、混合物を室温で2時間攪拌した。生成物 (5.2 g、99%) を工程 4 にそのまま使用した。

方法 2、Rt 4.08 分間。MS (ESI) m/z 262 [M+H⁺]；

【0341】

工程 4: 1-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸メチルエステル

5-(4-メチルカルボキシーフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル-カルボン酸 [実施例 1、工程 3] (3.91 g、15.0 mmol) を、トルエン (120 mL) に懸濁させ、これに、ジイソプロピルエチルアミン (3.13 mL、18.0 mmol) を加えた。得られた溶液に、ジフェニルリン酸アジド (3.56 mL、16.5 mmol) を加え、この混合物を90℃に加熱した。15分後、1-(2-クロロフェニル)-エタノール (2.98 mL、22.5 mmol) をゆっくりと加え、加熱を4時間にわたって維持した。反応物を一晩冷却させた。この混合物をトルエンで希釈し、分液漏斗に移し、水で抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、粗生成物 (8.34 g) が得られた。粗生成物を、ヘキサン中30%~40%の酢酸エチルの勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製したところ、精製された生成物 (3.59 g、58%) が3つの画分として得られた。方法 2、Rt 5.70 分間。MS (ESI) m/z 415.4 [M+H⁺]。

【0342】

工程 5: 1-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸

1-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸メチルエステル [実施例 1、工程 4] (1.5 g、3.62 mmol) を、THF/水 (1/1:20 mL) に溶解させ、LiOH (5.1 mL の 1M の水溶液) で処理した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を pH 2 まで酸性化し、分液漏斗に移し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、生成物 (0.8 g、55%) が得られた。方法 2、Rt 4.77 分間。MS (ESI) m/z 401.3 [M+H⁺]。

【0343】

工程 6: 1-アミノシクロプロパンカルボン酸メチルエステル

メタノール (4 mL) 中の 1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (202 mg、2 mmol) を -10℃ に冷却し、これに、塩化チオニル (581 μL、8 mmol) を滴下して加えた。混合物を温め、次に、2時間にわたって還流させた。溶媒を蒸発させ、残渣を、沸騰アルコールに再溶解させた。混合物を2日間にわたって冷蔵したとき、冷却された

10

20

30

40

50

溶液に、濁り点になるまでジエチルエーテルを加えた。得られた沈殿物は、生成物（223 mg、67%）であり、それを工程7に使用した。

【0344】

工程7：1-（4- {4- [1-（2-クロロフェニル）-エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイルアミノ）-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

1-（4- {4- [1-（2-クロロフェニル）-エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -安息香酸 [実施例1、工程5]（49.8 mg、0.12 mmol）に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（18 mg、0.13 mmol）、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-エチルカルボジイミド（EDCI：25 mg、0.13 mmol）、ジクロロメタン（2 mL）、ジイソプロピルエチルアミン（52 μ L、0.30 mmol）、および1-アミノシクロプロパンカルボン酸メチルエステル [実施例1、工程6]（20 mg、0.13 mmol）を加え、この混合物を一晚攪拌した。この時点で、混合物を、酢酸エチル（20 mL）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（10 mL）、クエン酸溶液（5 mL）および水で洗浄した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、粗生成物（101 mg）が得られた。残渣を、ヘキサン中の酢酸エチルの40%の混合物（v/v）で溶離しながら、分取TLCによって精製した。精製されたバンドの抽出後、生成物が得られた（55 mg、92%）。方法2、Rt 4.76分間。MS（ESI）m/z 498.4 [M+H⁺]。

【0345】

工程8：1-（4- {4- [1-（2-クロロフェニル）-エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイルアミノ）-シクロプロパンカルボン酸

1-（4- {4- [1-（2-クロロフェニル）-エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイルアミノ）-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル [実施例1、工程7]（55 mg、0.11 mmol）を、THF/水の1：1の混合物に溶解させ、水酸化リチウム（8 mg、0.33 mmol）で処理した。得られた混合物を室温で2日間攪拌した。この時点で、塩酸を用いてpHを2に調整し、混合物を酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、粗生成物（190 mg）が得られた。残渣を、ジクロロメタン中のアセトンの45%の混合物（v/v）で溶離しながら、分取TLCによって精製した。精製されたバンドの抽出後、生成物が得られた（22 mg、41%）。方法2、Rt 4.30分間。MS（ESI）m/z 484.6 [M+H⁺]。

【0346】

実施例2：2-（4- {4- [1-（2-クロロフェニル）-エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイルアミノ）-インダン-2-カルボン酸

工程1：2-アミノ-2-インダンカルボン酸メチルエステル

2-アミノ-2-インダンカルボン酸塩酸塩（214 mg、1 mmol）から、実施例1、工程6について記載されるのと同様の手順にしたがって、2-アミノ-2-インダンカルボン酸メチルエステルを調製し、それを直接使用した。収量155 mg（68%）

【0347】

工程2：2-（4- {4- [1-（2-クロロフェニル）-エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -ベンゾイルアミノ）-インダン-2-カルボン酸メチルエステル

1-（4- {4- [1-（2-クロロフェニル）-エトキシカルボニルアミノ] -3-メチル-イソオキサゾール-5-イル} -安息香酸 [実施例1、工程5]（49.8 mg、0.12 mmol）および2-アミノ-2-インダンカルボン酸メチルエステル [実施例2、工程1] から、実施例1、工程7について記載されるのと同様の手順にしたがっ

10

20

30

40

50

て、2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-インダン-2-カルボン酸メチルエステルを調製した。収量55mg、(81%)。方法2、Rt 5.49分間。MS(ESI)m/z 574.6 [M+H⁺]。

【0348】

工程3: 2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-インダン-2-カルボン酸

2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-インダン-2-カルボン酸メチルエステル[実施例2、工程7](55mg、0.11mmol)から、実施例1、工程8について記載されるのと同様の手順にしたがって、2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-インダン-2-カルボン酸を調製した。収量6mg、(11%)。方法2、Rt 5.00分間。MS(ESI)m/z 560.3 [M+H⁺]。

【0349】

実施例3: 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸

工程1:

L-フェニルグリシン(756mg、5mmol)から、実施例1、工程6について記載されるのと同様の手順にしたがって、L-フェニルグリシンメチルエステルを調製し、それを直接使用した。収量480mg(58%)。

【0350】

工程2: 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸メチルエステル

1-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸[実施例1、工程5](58.1mg、0.14mmol)およびL-フェニルグリシンメチルエステル[実施例3、工程1]から、実施例1、工程7について記載されるのと同様の手順にしたがって、2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸メチルエステルを調製し、それを精製せずに使用した。収量60mg(76%)方法2、Rt 5.41分間。MS(ESI)m/z 548.6 [M+H⁺]。

【0351】

工程3: 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸

2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸メチルエステル[実施例3、工程2](60mg、0.11mmol)から、実施例1、工程8について記載されるのと同様の手順にしたがって、2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸を調製した。収量4mg(11%)。方法2、Rt 4.90分間。MS(ESI)m/z 534.4 [M+H⁺]。

【0352】

実施例4: 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-クロロフェニル)-エ

10

20

30

40

50

トキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) フェニルプロパン酸

工程 1 : D - フェニルアラニンメチルエステル

D - フェニルアラニン (1 . 12 g、7 mmol) から、実施例 1、工程 6 について記載されるのと同様の手順にしたがって、D - フェニルアラニンメチルエステルを調製した。収量 650 mg (53 %)。

【0353】

工程 2 : 2 - (R) - (4 - { 4 - [(R, S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) フェニルプロパン酸メチルエステル

1 - (4 - { 4 - [1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - 安息香酸 [実施例 1、工程 5] (58 . 1 mg、0 . 14 mmol) および D - フェニルアラニンメチルエステル [実施例 4、工程 1] から、実施例 1、工程 7 について記載されるのと同様の手順にしたがって、2 - (R) - (4 - { 4 - [(R, S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) フェニルプロパン酸メチルエステルを調製したところ、生成物 (40 mg、49 %) が得られ、それを直接使用した。方法 2、Rt 5 . 6 分間。MS (ESI) m/z 562 . 2 [M+H⁺]。

【0354】

工程 3 : 2 - (R) - (4 - { 4 - [(R, S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) フェニルプロパン酸

2 - (R) - (4 - { 4 - [(R, S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) フェニルプロパン酸メチルエステル [実施例 4、工程 2] (40 mg、0 . 07 mmol) から、実施例 1、工程 8 について記載されるのと同様の手順にしたがって、2 - (R) - (4 - { 4 - [(R, S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ベンゾイルアミノ) フェニルプロパン酸を調製した。収量 8 mg (21 %)。方法 2、Rt 4 . 94 分間。MS (ESI) m/z 548 . 5 [M+H⁺]。

【0355】

実施例 5 - 2 (R) - [[4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール - 5 - イル] ベンゾイル] アミノ] - 3 - フェニルプロパン酸

工程 1 : 2 (R) - [[4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール - 5 - イル] 安息香酸メチルエステル

5 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸 [実施例 1、工程 3] (1 . 55 g、5 . 9 mmol) および 1 - (R) - (+) - フェニルエタノールから、実施例 1、工程 4 について記載されるのと同様の手順にしたがって、2 (R) - [[4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール - 5 - イル] 安息香酸メチルエステルを調製した。収量 1 . 18 g (52 %)。

【0356】

工程 2 : 2 (R) - [[4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール - 5 - イル] 安息香酸

2 (R) - [[4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール - 5 - イル] 安息香酸メチルエステル [実施例 5、工程 1] (1 . 5 g、3 . 62 mmol) から、実施例 1、工程 5 について記載されるのと同様の手順にしたがって、2 (R) - [[4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニルエトキシ

10

20

30

40

50

カルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] 安息香酸を調製した。収量 1.04 g、(91%)。方法 3、Rt 2.72 分間。MS (ESI) m/z 367.3 [M+H⁺]。

【0357】

工程 3: 2(R)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ]-3-フェニルプロパン酸メチルエステル

2(R)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] 安息香酸 [実施例 5、工程 2] (64.7 mg、0.18 mmol) および D-フェニルアラニンメチルエステル [実施例 4、工程 1] から、実施例 1、工程 7 について記載されるのと同様の手順にしたがって、2(R)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ]-3-フェニルプロパン酸メチルエステルを調製した。収量 100 mg、92%)。

方法 3、Rt 3.04 分間。MS (ESI) m/z 528.3 [M+H⁺]。

【0358】

工程 4: 2(R)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ]-3-フェニルプロパン酸 (ナトリウム塩)

2(R)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ]-3-フェニルプロパン酸メチルエステル [実施例 5、工程 3] (100 mg、0.19 mmol) から、実施例 1、工程 8 について記載されるのと同様の手順にしたがって、2(R)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ]-3-フェニルプロパン酸を調製した。粗材料 (21 mg) をメタノールに溶解させ、1 N の水酸化ナトリウム (40 μL) で処理してから、乾燥させたところ、生成物がそのナトリウム塩 (22 mg、22%) として得られた。方法 3、Rt 3.04 分間。MS (ESI) m/z 514.3 [M+H⁺]。

【0359】

実施例 6: 2(S)-[[4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) イソオキサゾール-5-イル] ベンゾイル] アミノ]-3-フェニルプロパン酸

5-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸 [実施例 1、工程 3] (64.7 mg、0.18 mmol) および L-フェニルアラニンメチルエステルから、実施例 5 について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製したところ、生成物がそのナトリウム塩 (18 mg、18%) として得られた。方法 3 Rt 3.05 分間。MS (ESI) m/z 514.3 [M+H⁺]。

【0360】

実施例 7: (R)-2-[[4-[2,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ) ピラゾール-3-イル] ベンゾイル] アミノ]-3-フェニルプロパン酸

工程 1: 5-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルおよび 3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

4-(2-tert-ブトキシカルボニル-3-オキソブチリル)-安息香酸メチルエステル [実施例 1、工程 1] (粗収量 76.0 g、100% の純度基準で 208.8 mmol) を、エタノール (2.2 L) に溶解させた。メチルヒドラジン (9.72 g、210.9 mmol) を、室温で攪拌しながら、上記の溶液に滴下して加えた。添加の完了

10

20

30

40

50

の後、反応混合物を室温でさらに3時間攪拌した。反応の完了を、LC/MSによって確認した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAc (700 mL) に溶解させ、水 (2 × 500 mL) で洗浄した。有機物をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。生成物の混合物が油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。粗収量 72.6 g。方法3、Rt 3.12 分間。MS (ESI) m/z 331.0 [M+H⁺]。

【0361】

工程2: 5-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸および3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸:

5-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルと、3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル [実施例7、工程1] (5.00 g、15.13 mmol) との混合物を、CH₂Cl₂ (120.0 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (40.0 mL) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (50.0 mL) に溶解させた。次に、それを、飽和Na₂CO₃ 水溶液 (40 mL) で抽出した。分離された水層を、酢酸エチル (2 × 20 mL) で洗浄した。次に、それを、pH 2 になるまで、1 MのHCl で処理した。次に、それを、酢酸エチル (2 × 35 mL) で抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮したところ、白色の酸の固体混合物 (3.0 g、72%) が得られた。シリカプレートにおけるTLC (DCM中15%のアセトン): 2つの異性体の2つの蛍光スポット Rf: 0.2 および Rf: 0.125。方法3、Rt 2.94 分間。MS (ESI) m/z 275.0 [M+H⁺];

【0362】

工程3: 4-[2,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-2H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸メチルエステルおよび4-[1,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸メチルエステル:

酸異性体の混合物 [実施例7、工程2] (6.0 g、21.88 mmol) を、窒素下で攪拌しながら、無水トルエン (180.0 mL) に懸濁させた。次に、ジイソプロピルエチルアミン (3.39 g、26.24 mmol) を加えた。透明な溶液が生成され、それに、ジフェニルリン酸アジド7.22 g、26.24 mmol) を加えた。反応混合物を95℃に加熱した。次に、(R)-(+)-1-フェニルエチルアルコール (4.008 g、32.8 mmol) を、40分間の期間にわたって95℃で滴下して加えた。次に、反応混合物を、95℃でさらに5時間加熱した後、室温で一晩攪拌した。翌日、それを、EtOAc (300 mL) で希釈し、飽和Na₂CO₃ 水溶液 (200.0 mL) および水 (2 × 500 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮したところ、粗製の油状のカルバメート (12.5 g) が得られた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂)、DCM (250 mL) による最初の溶離、次に、勾配溶離アセトン: DCM (DCM中2%のアセトンからDCM中10%のアセトン) によって精製した。2つの純粋な異性体を得られた。早く移動する (fast moving) 異性体 (1.667 g、19.4%) および遅く移動する (slow moving) 異性体 (2.132 g、24.77%) が得られた [HPLCによる95%を超える純度]。異性体の混合物 (0.812 g、9.4%) を含有する画分が得られた。A) 遅く移動するスポット: 方法3、Rt 2.78 分間。MS (ESI) m/z 394.2 [M+H⁺]; 一時的に、(R)-4-[1,5-ジメチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸メチルエステルとして割り当てられた。B) 早く移動するスポット: 方法3、Rt 2.80 分間。MS (ESI) m/z 394.4 [M+H⁺]; 一時的に、(R)-4-[2,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-2H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸メ

10

20

30

40

50

チルエステルとして割り当てられた。

【0363】

工程4：4-[2, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-2H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸：

4-[2, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-2H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸メチルエステル[実施例7、工程3B] (240mg、0.61mmol)を、THF/水(2/1v/v、2.25mL)に溶解させ、LiOH(1.2mLの1Mの水溶液、2当量)で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をpH2まで酸性化し、水で希釈し、EtOAc(2×40mL)で抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、生成物(180mg、78%)が得られた。方法3、Rt 2.81分間。MS(ESI)m/z 380.2 [M+H⁺]。

10

【0364】

工程5：(R)-2-{4-[2, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-2H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾイルアミノ}-3-フェニル-プロピオン酸メチルエステル：

4-[2, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-2H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸[実施例7、工程4] (100mg、0.26mmol)に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(43mg、0.32mmol)、EDCI(67mg、0.34mmol)、ジメチルホルムアミド(2mL)、ジイソプロピルエチルアミン(184μL、1.06mmol)、およびD-フェニルアラニンメチルエステル[実施例4、工程1] (86mg、0.39mmol)を加え、この混合物を一晩攪拌した。この時点で、混合物を、酢酸エチル(20mL)で希釈し、1Nの水酸化ナトリウム溶液(10mL)、および水で洗浄した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、粗生成物(193mg)が得られ、それを、酢酸エチル/ジクロロメタン勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製したところ、表題化合物(95mg、68%)が得られた。HPLCによる95%を超える純度。方法3、Rt 2.91分間。MS(ESI)m/z 541.3 [M+H⁺]。

20

【0365】

工程6：(R)-2-{[4-[2, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ}-3-フェニル-プロパン酸：

(R)-2-{4-[2, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-2H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾイルアミノ}-3-フェニル-プロピオン酸メチルエステル[実施例7、工程5] (95mg、0.176mmol)を、THF/水の2：1の混合物(2.25mL)に溶解させ、1Mの水酸化リチウム溶液(2mL)で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。塩酸を用いて、水層のpHを2に調整し、混合物を、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、粗生成物(112mg)が得られた。粗材料を、ジクロロメタン/アセトン勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。(90mg、97%)。方法3、Rt 2.90分間。MS(ESI)m/z 527.5 [M+H⁺]。

40

【0366】

実施例8：(R)-2-{[4-[1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ}-3-フェニル-プロパン酸

工程1：4-[1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸：

4-[1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)

50

－1H-ピラゾール-3-イル]－安息香酸メチルエステル[実施例7、工程3A] (240mg、0.61mmol)を、THF/水(2/1v/v、2.25mL)に溶解させ、LiOH(1.2mLの1Mの水溶液、2当量)で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をpH2まで酸性化し、分液漏斗に移し、水で希釈し、EtOAc(2×40mL)で抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、生成物(205mg、89%)が得られた。HPLCによる純度は97%である。方法3、Rt 2.43分間。MS(ESI)m/z 380.2 [M+H⁺]。

【0367】

工程2：(R)-2-〔4-〔1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾイルアミノ〕-3-フェニル-プロピオン酸メチルエステル： 10

4-〔1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸[実施例8、工程1](100mg、0.26mmol)に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(43mg、0.32mmol)、EDCI(67mg、0.34mmol)、ジメチルホルムアミド(2mL)、ジイソプロピルエチルアミン(184μL、1.06mmol)、およびD-フェニルアラニンメチルエステル[実施例4、工程1](86mg、0.39mmol)を加え、この混合物を一晩攪拌した。この時点で、混合物を、酢酸エチル(20mL)で希釈し、1Nの水酸化ナトリウム溶液(10mL)、および水で洗浄した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、粗生成物(150mg)が得られ、それを、酢酸エチル/ジクロロメタン勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物(75mg、53%)が得られた。HPLCによる97%を超える純度。方法3、Rt 3.05分間。MS(ESI)m/z 541.2 [M+H⁺] 20

【0368】

工程3：(R)-2-〔〔4-〔1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ〕-3-フェニル-プロパン酸： 30

(R)-2-〔4-〔1, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾイルアミノ〕-3-フェニル-プロピオン酸メチルエステル[実施例8、工程2](75mg、0.139mmol)を、THF/水の2：1の混合物(1.5mL)に溶解させ、1Mの水酸化リチウム溶液(0.28mL)で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。塩酸を用いて、水層のpHを2に調整し、混合物を、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、生成物[HPLCによる95%を超える純度](60mg、82%)が得られた。方法3、Rt 2.69分間。MS(ESI)m/z 527.5 [M+H⁺]。

【0369】

実施例9：(R)-2-〔〔4-〔2, 5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ〕-3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸 40

工程1：(R)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩：

D-4-フルオロフェニルアラニン(1g、5.46mmol)から、実施例1、工程6について記載されるのと同様の手順にしたがって、(R)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩を調製した。収量900mg、(71%)。方法3、Rt 0.54分間。MS(ESI)m/z 198.3 [M+H⁺]。

【0370】

工程2：(R)-2-{4-[2, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]-2H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾイルアミノ}-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル：

(R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-2H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸[実施例7、工程4] (50 mg、0.132 mmol) および (R)-2-アミノ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩[実施例9、工程1] から、実施例7、工程5について記載されるのと同様の手順にしたがって、(R)-2-{4-[2, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]-2H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾイルアミノ}-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルを調製した。収量59 mg (80%)。

10

【0371】

工程3：(R)-2-[[4-[2, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-(4-フルオロ-フェニル)プロパン酸：

(R)-2-{4-[2, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]-2H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾイルアミノ}-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル[実施例9、工程2] (59 mg、0.111 mmol) から、実施例7、工程6について記載されるのと同様の手順にしたがって、(R)-2-[[4-[2, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-(4-フルオロ-フェニル)プロパン酸を調製したところ、生成物55 mg (87%) が得られた。方法3、Rt 2.73 分間。MS (ESI) m/z 545.4 [M+H⁺]。

20

【0372】

実施例10：(R)-2-[[4-[1, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]-3-(4-フルオロ-フェニル)プロパン酸

4-[1, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸[実施例8、工程1] (50 mg、0.132 mmol) および (R)-2-アミノ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩[実施例9、工程1] から、実施例8について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量55 mg、(87%)。方法3、Rt 2.69 分間。MS (ESI) m/z 545.4 [M+H⁺]。

30

【0373】

実施例11：(R)-3-(4-ブロモフェニル)-2-[[4-[2, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸

工程1：(R)-2-アミノ-3-(4-ブロモ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩：

D-4-ブロモフェニルアラニン (1 g、4.1 mmol) から、実施例1、工程6について記載されるのと同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。収量550 mg (46%)。方法3、Rt 1.70 分間。MS (ESI) m/z 258.1 [M+H⁺]。

40

【0374】

工程2：(R)-3-(4-ブロモフェニル)-2-[[4-[2, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]-ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸

4-[2, 5-ジメチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]-2H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸[実施例7、工程4] および (R)-2-アミノ-3-(4-ブロモ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩[実施例11

50

、工程 1] から、実施例 9 (工程 2 および 3) について記載されるのと類似の手順にした
 がって、表題化合物を調製した。収量 30 mg (65%)。方法 3、Rt 3.03 分間。
 MS (ESI) m/z 607.4 [M+H⁺]。

【0375】

実施例 12: (R)-3-(4-ブロモフェニル)-2-[[4-[1,5-ジメチル-
 4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベン
 ズイル]アミノ]プロパン酸

4-[1,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)-
 1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸 [実施例 8、工程 1] (50 mg、0.13
 2 mmol) および 3-(4-ブロモフェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩
 [実施例 11、工程 1] から、実施例 8 について記載されるのと類似の手順にしたが
 って、表題化合物を調製した。収量 60 mg、(80%)。方法 3、Rt 3.02 分間。M
 S (ESI) m/z 619.2 [M+H⁺]。

10

【0376】

実施例 13: (R)-3-(4-クロロフェニル)-2-[[4-[2,5-ジメチル-
 4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベン
 ズイル]アミノ]プロパン酸

工程 1: (R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸メチルエス
 テル塩酸塩:

D-4-クロロフェニルアラニン (1 g、5 mmol) から、実施例 1、工程 6 につい
 て記載されるのと同様の手順を用いて、(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニ
 ル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩を調製した。収量 940 mg (75%)。方法
 3、Rt 0.03 分間。MS (ESI) m/z 214.0 [M+H⁺]。

20

【0377】

工程 2: (R,R)-3-(4-クロロフェニル)-2-[[4-[2,5-ジメチル-
 4-(1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)-ピラゾール-3-イル]ベンズイル]
 アミノ]プロパン酸

(R)-4-[2,5-ジメチル-4-(1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)-
 2H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸 [実施例 7、工程 4] および (R)-2-ア
 ミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 [実施例 13
 、工程 1] から、実施例 9 (工程 2 および 3) について記載されるのと類似の手順にした
 がって、表題化合物を調製した。収量 40 mg (55%)。方法 3、Rt 2.80 分間
 。MS (ESI) m/z 561.3 [M+H⁺]。

30

【0378】

実施例 14: (R)-3-(4-クロロフェニル)-2-[[4-[1,5-ジメチル-
 4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イル]ベン
 ズイル]アミノ]プロパン酸

4-[1,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニル-アミノ)-
 1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸 [実施例 8、工程 1] および (R)-2-ア
 ミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 [実施例 8、
 工程 1] から、実施例 8 について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を
 調製した。収量 40 mg (54%) 方法 3、Rt 3.00 分間。MS (ESI) m/z
 561.3 [M+H⁺]。

40

【0379】

実施例 15: (R)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[4-[2,5-ジ
 メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニル-アミノ)ピラゾール-3-イ
 ル]ベンズイル]アミノ]プロパン酸

工程 1: (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロピオン酸メ
 チルエステル塩酸塩:

D-3,4-ジフルオロフェニルアラニン (1 g、4.97 mmol) から、実施例 1

50

、工程6について記載されるのと同様の手順を用いて、(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩を調製した。収量1.04 g、83%。方法3、Rt 0.16分間。MS (ESI) m/z 216.0 [M+H⁺];

【0380】

工程2: (R)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[4-[2,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸:

(R)-4-[2,5-ジメチル-4-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-2H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸[実施例7、工程4] (50 mg、0.132 mmol) および (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩[実施例15、工程1] から、実施例9 (工程2および3) について記載されるのと同様の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量30 mg (61%)。方法3、Rt 2.96分間。MS (ESI) m/z 563.4 [M+H⁺]。

【0381】

実施例16: (R)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[[4-[1,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸

4-[1,5-ジメチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸[実施例8、工程1] (50 mg、0.132 mmol) および (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩[実施例15、工程1] から、実施例8について記載されるのと同様の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量20 mg (56%)。方法3、Rt 2.71分間。MS (ESI) m/z 563.3 [M+H⁺]。

【0382】

実施例17: (R)-2-(4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸

工程1: (R)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロピオン酸メチルエステル塩酸塩: (R)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロピオン酸から、実施例1、工程6について記載されるのと同様の手順を用いて、(R)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロピオン酸メチルエステル塩酸塩を調製し、直接使用した。収量350 mg (100%)。

【0383】

工程2: 4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-安息香酸メチルエステル

5-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-カルボン酸[実施例1、工程3] (3.47 g、13.28 mmol) および (R)-1-(2-クロロフェニル)-エタノールを用いて、実施例5、工程1と類似の方法で調製した。収量=1.81 g (4.36 mmol、25%)。HPLC (254 nm): 方法3 Rt 3.31分間。MS (ESI) m/z 415.5 [M+H⁺]。

【0384】

工程3: 4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-安息香酸

4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-安息香酸メチルエステル[実施例17、工程2] (1.81 g、4.46 mmol) を用いて、実施例5、工程2と類似の方法で調製した。収量=1.70 g (4.25 mmol、95%)。HPLC (254 nm): 方法3 Rt 3.01分間。MS (ESI) m/z 401.2 [M+H⁺]。

【0385】

10

20

30

40

50

工程4：(R)-2-(4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-ベンゾイルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸

4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸[実施例17、工程3](50 mg、0.13 mmol)および(R)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロピオン酸メチルエステル塩酸塩[実施例17、工程1]から、実施例5について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量22 mg (34%)。方法3、Rt 3.27分間、MS(ESI)m/z 512.5 [M+H⁺]。

【0386】

10

実施例18：(R)-2-{4-[3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸

工程1：4-[3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-安息香酸

5-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸[実施例1、工程3](1 g、3.3 mmol)および(S)-1-(2-クロロフェニル)-エタノールから、実施例17[工程および3]と類似の方法で、4-[3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-安息香酸を調製した。収量=800 mg (2.19 mmol、60%)。HPLC(254 nm)：方法3 Rt 2.67分間。MS(ESI)m/z 367.4 [M+H⁺]。

20

【0387】

工程2：(S,R)-2-{4-[3-メチル-4-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸

(S)-4-[3-メチル-4-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-安息香酸[実施例18、工程2](61 mg、0.12 mmol)およびD-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩から、実施例5について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量=30 mg (0.06 mmol、49%)。HPLC(254 nm)：方法3 Rt 3.05分間。MS(ESI)m/z 514.5 [M+H⁺]。

30

【0388】

実施例19：(S)-2-{4-[3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゾイルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸

4-[3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-安息香酸[実施例18、工程2](61 mg、0.12 mmol)およびL-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩から、実施例18について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量=22 mg (0.04 mmol、36%)。HPLC(254 nm)：方法3 Rt 2.87分間。MS(ESI)m/z 514.5 [M+H⁺]。

40

【0389】

実施例20：(R)-2-(4-{4-[1-((R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸

4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸[実施例17、工程3](60 mg、0.15 mmol)およびD-フェニルアラニンメチルエステルから、実施例17について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量=65 mg

50

(0.12 mmol, 77%)。HPLC (254 nm) : 方法3 Rt 2.93 分間。
MS (ESI) m/z 566.3 [M+H⁺]。

【0390】

実施例21: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸

4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸 [実施例17、工程3] (60 mg, 0.15 mmol) および D-4-フルオロフェニルアラニンメチルエステルから、
実施例17について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量 = 65 mg (0.12 mmol, 77%)。HPLC (254 nm) : 方法3 Rt 2.93 分間。MS (ESI) m/z 566.3 [M+H⁺]。

10

【0391】

実施例22 (R)-3-(4-クロロフェニル)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸 [実施例17、工程3] (60 mg, 0.15 mmol) および D-4-クロロフェニルアラニンメチルエステルから、
実施例17について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量 = 64 mg (0.11 mmol, 74%)。HPLC (254 nm) : 方法3 Rt 3.11 分間。MS (ESI) m/z 583.4 [M+H⁺]。

20

【0392】

実施例23: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロピオン酸

4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸 [実施例17、工程3] (60 mg, 0.15 mmol) および D-3,4-ジフルオロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩から、
実施例17について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量 = 41 mg (0.07 mmol, 47%)。HPLC (254 nm) : 方法3 Rt 2.96 分間。MS (ESI) m/z 584.1 [M+H⁺]。

30

【0393】

実施例24: (R)-3-(2-クロロフェニル)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

4-{4-[1-((R)-2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸 [実施例17、工程3] (60 mg, 0.15 mmol) および D-2-クロロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩から、
実施例17について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量 = 41 mg (0.07 mmol, 47%)。HPLC (254 nm) : 方法3 Rt 3.06 分間。MS (ESI) m/z 584.2 [M+H⁺]。

40

【0394】

実施例25: (R)-3-(4-ブロモフェニル)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸 [実施例17、工程3] (60 mg, 0.15 mmol) および D-4-ブロモフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩から、
実施例17について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した

50

。収量＝65mg（0.10mmol、35%）。HPLC（254nm）：方法3 Rt 3.28分間。MS（ESI）m/z 626.3、628.4 [M+H⁺]。

【0395】

実施例26：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(2-フルオロフェニル)-プロピオン酸

4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸[実施例17、工程3]（60mg、0.15mmol）およびD-2-フルオロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩から、実施例17について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量＝70mg（0.12mmol、52%）。HPLC（254nm）：方法3 Rt 3.12分間。MS（ESI）m/z 566.5、567.8 [M+H⁺]。

10

【0396】

実施例27：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-p-トリル-プロピオン酸

4-{4-[(R)-1-(4-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸[実施例17、工程3]（60mg、0.15mmol）およびD-4-メチルフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩から、実施例17について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量＝37mg（0.07mmol、43%）。HPLC（254nm）：方法3 Rt 3.13分間。MS（ESI）m/z 562.3 [M+H⁺]。

20

【0397】

実施例28：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸

4-{4-[(R)-1-(4-ブロモフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸[実施例17、工程3]（60mg、0.15mmol）およびD-4-トリフルオロメチルフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩から、実施例17について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量＝40mg（0.06mmol、44%）。HPLC（254nm）：方法3 Rt 3.00分間。MS（ESI）m/z 616.2 [M+H⁺]。

30

【0398】

実施例29：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-(4-シアノフェニル)-プロピオン酸

4-{4-[(R)-1-(4-ブロモフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-安息香酸[実施例17、工程3]（60mg、0.15mmol）およびD-4-シアノフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩から、実施例17について記載されるのと類似の手順にしたがって、表題化合物を調製した。収量＝17mg（0.03mmol、20%）。HPLC（254nm）：方法3 Rt 2.93分間。MS（ESI）m/z 573.2 [M+H⁺]。

40

【0399】

実施例30：(R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-メチル-ピラゾール-1-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニル-プロピオン酸

工程1：2-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

ジクロロメタン（30mL）中の塩化トリクロロアセチル（12.92mL、115.8mmol）の溶液を、窒素雰囲気下で-10℃に冷却した。エチルプロペニルエーテル

50

(12.82 mL、115.8 mmol) およびピリジン (9.36 mL、115.8 mmol) の溶液を、内部温度を -10°C に維持するような速度で滴下して加えた。添加が完了した後、反応物を室温に温め、24時間攪拌した。混合物をろ過し、固体をジクロロメタン (50 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で蒸発乾固させたところ、油 (31.71 g) が得られた。この材料を、エタノール (400 mL) に溶解させ、4-シアノフェニルヒドラジン塩酸塩 (24.81 g、139 mmol) で処理した。得られた混合物を3時間にわたって還流させ、次に、室温に冷ました。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣をEtOAc (1 L) に溶解させ、1 NのHCl水溶液 (2×300 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、黄色の固体 (27.8 g) が得られた。これを、EtOAc (130 mL) を用いて研和し、残っている固体をろ過によって除去した (生成物を含有しない)。ろ液を50 mLの体積になるまで濃縮し、沈殿した固体をろ過した (生成物を含有しない)。ろ液を濃縮し、100/0~88/12のヘキサン/アセトン勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。2つの異性体生成物の混合物を含有する画分を収集し、それを濃縮乾固し、メタノールを用いて研和したところ、所望の異性体 [2-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル] が黄色の固体 (3.77 g、14.8 mmol、13%) として得られた。HPLC (254 nm): 方法3 Rt 2.93分間。MS (ESI) m/z 256.3 [$M+H^+$]. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 2.35 (s, 3H); 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

【0400】

工程2: 2-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF (10 mL) 中の2-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル [実施例30、工程1] (500 mg、1.96 mmol) の攪拌溶液を、LiOHの1 Nの水溶液 (10 mL) で処理し、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、その後、HPLC/MSによる分析により、生成物への約60%の転化率が示される。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、1 NのNaOH水溶液 (100 mL) で洗浄した。有機層は、未反応の出発材料を含有していた。1 NのHCl水溶液を用いて、水層をpH1まで酸性化し、得られた懸濁液を、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、純粋な生成物が白色の固体 (289 mg、1.27 mmol、65%) として得られた。HPLC (254 nm): 方法3 Rt 2.56分間。MS (ESI) m/z 228.3 [$M+H^+$]。

【0401】

工程3: [2-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸(R)-1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル

2-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [実施例30、工程2] (218 mg、0.96 mmol) を、トルエン (10 mL) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (200 μL 、1.16 mmol) で処理した。得られた溶液を、ジフェニルリン酸アジド (230 μL 、1.06 mmol) で処理し、 65°C に加熱した。(R)-1-(2-クロロフェニル)-エタノール (227 mg、1.44 mmol) を反応混合物に加え、温度を、30分間にわたって 105°C に上昇させ、その間、激しいガス発生が観察された。反応物を 65°C にし、その温度で4時間攪拌した。HPLC/MSにより、反応は完了したものとみなされた。冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗残渣を、ヘキサン/酢酸エチル勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物を、白色の固体 (120 mg、0.31 mmol、33%) として単離した。HPLC (254 nm): 方法3 Rt 3.84分間。

MS (ESI) m/z 381.2 [M+H⁺].

【0402】

工程4: 4-{5-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-メチルピラゾール-1-イル}-安息香酸

(R)-[2-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル(120 mg、0.32 mmol)およびTHF(1.5 mL)を含有する溶液を、1 NのLiOH水溶液(1.5 mL)で処理し、得られた混合物を室温で36時間攪拌した後、24時間にわたって45℃に加熱した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、1 NのNaOH水溶液(50 mL)で洗浄した。1 NのHCl水溶液を用いて、水層をpH1まで酸性化し、得られた懸濁液を、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。有機層を分離し、無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、純粋な生成物が白色の固体として得られた。収量=62 mg(0.16 mmol、49%)。HPLC(254 nm): 方法3 Rt 3.14分間。MS (ESI) m/z 399.2 [M+H⁺].

10

【0403】

工程3: (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-メチルピラゾール-1-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル

4-{5-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-メチルピラゾール-1-イル}-安息香酸(62 mg、0.16 mmol)を、DMF(1.4 mL)に溶解させ、窒素下で、ジイソプロピルエチルアミン(112 μL、0.62 mmol)で処理した。EDCI(40 mg、0.20 mmol)およびHOBt(26 mg、0.19 mmol)を加え、得られた混合物を30分間攪拌した。D-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩(50 mg、0.23 mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をEtOAc(50 mL)で希釈し、分液漏斗に移した。有機物を1 NのHCl水溶液および塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、7:3 v/vのヘキサン/酢酸エチル混合物で溶離しながら、分取TLCプレート(1000 μm)によって精製した。生成物が白色の固体として得られた。収量=35 mg(0.06 mmol、39%)。HPLC(254 nm): 方法3 Rt 3.28分間。MS (ESI) m/z 561.3、563.3 [M+H⁺].

20

30

【0404】

工程4: (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-メチルピラゾール-1-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸

(R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-メチルピラゾール-1-イル}-ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル(35 mg、0.06 mmol)、およびTHF(1 mL)を含有する溶液を、1 NのLiOH水溶液(125 μL)で処理し、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、1 NのHCl水溶液を用いて、pH1まで酸性化した。有機層を分離し、無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、純粋な生成物が白色の固体として得られた。収量=20 mg(0.04 mmol、61%)。HPLC(254 nm): 方法3 Rt 3.19分間。MS (ESI) m/z 547.6、550.6 [M+H⁺].

40

【0405】

実施例31: (R)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸

工程1: 5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸tert-ブチルエステル

50

窒素下で、ジクロロメタン（30 mL）中の MgCl_2 （2.97 g、31.2 mmol）の攪拌懸濁液を、アセト酢酸 *tert*-ブチル（5.17 mL、31.2 mmol）で滴下して処理し、得られた混合物を 0℃ に冷却した。混合物をその温度で 15 分間攪拌し、次に、ピリジン（4.85 mL、60.0 mmol）の滴下添加によって処理した。15 分後、ジクロロメタン（30 mL）中の 4-（クロロメチル）ベンゾイルクロリド（5.67 g、30.0 mmol）の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を、1 時間にわたって 0℃ に、次に、さらに 1 時間にわたって室温に維持した。反応物を、水（100 mL）の注意深い添加によってクエンチし、混合物を分液漏斗に移した。有機層を 1 N の HCl 水溶液（2 × 100 mL）で洗浄し、次に、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をエタノール（60 mL）に溶解させ、水（13 mL）中の $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ （6.67 g、96.0 mmol）の溶液で処理した。この混合物を 2 時間にわたって 60℃ まで、および室温で一晩加熱した。厚い白色の沈殿物が形成され、それをろ過し、エタノールですすぎ、空気乾燥させた。母液を濃縮し、0℃ に冷却したところ、固体の第 2 の生成物（*second crop*）が得られ、それをろ過し、空気乾燥させた。合計収量 = 5.82 g（19.0 mmol、63%）。HPLC（254 nm）：方法 3 Rt 3.49 分間。MS（ESI） m/z 308.4 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【0406】

工程 2：5-（4-クロロメチルフェニル）-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸

5-（4-クロロメチルフェニル）-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（4.61 g、15.0 mmol）を、ジクロロメタン（7.5 mL）に溶解させ、トリフルオロ酢酸（7.5 mL）で処理した。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌し、その後、HPLC/MS により、反応は完了したものとみなされた。揮発性物質を減圧下で除去したところ、粗生成物が白色の固体（3.8 g、15.0 mmol、定量的）として得られ、それを次の工程にそのまま使用した。

【0407】

工程 3：[5-（4-クロロメチルフェニル）-3-メチルイソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸（R）-1-フェニルエチルエステル

5-（4-クロロメチルフェニル）-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸（3.0 g、12.0 mmol）を、トルエン（120 mL）に懸濁させ、トリエチルアミン（2.02 mL、14.4 mmol）で処理した。得られた溶液を、ジフェニルリン酸アジド（2.85 mL、13.2 mmol）で処理し、65℃ に加熱した。（R）-1-（フェニル）-エタノール（1.9 g、15.6 mmol）を反応混合物に加え、温度を、30 分間にわたって 105℃ に上昇させ、その間、激しいガス発生が観察された。反応物を 65℃ にし、その温度で 4 時間攪拌した。HPLC/MS により、反応は完了したものとみなされた。冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗残渣を、ヘキサン/酢酸エチル勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物を、白色の固体（3.16 g、8.52 mmol、71%）として単離した。HPLC（254 nm）：方法 3 Rt 3.02 分間。MS（ESI） m/z 371.2 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【0408】

工程 4：（R）-2-〔4-〔3-メチル-4-（（R）-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ）-イソオキサゾール-5-イル〕-ベンジルアミノ〕-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル

[5-（4-クロロメチルフェニル）-3-メチルイソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸（R）-1-フェニルエチルエステル（74 mg、0.2 mmol）、DMF（2 mL）およびトリエチルアミン（224 μL 、1.6 mmol）を含有する溶液を、D-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩（173 mg、0.80 mmol）で処理し、3 時間にわたって 80℃ に加熱した。HPLC/MS により、反応は完了したものとみなされた。反応物を冷却し、EtOAc と水とに分液し、分液漏斗に移した。有機

10

20

30

40

50

層を水および塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製の黄色の油状の残渣を、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物が無色のフィルム(77mg、0.15mmol、75%)として得られた。HPLC(254nm):方法3 Rt 2.67分間。MS(ESI)m/z 514.4 [M+H⁺]。

【0409】

工程5: (R)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸

(R)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル(77mg、0.15mmol)およびTHF(1.5mL)を含有する溶液を、1NのLiOH水溶液(1.5mL)で処理し、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、1NのHCl水溶液を用いて、pHが約5になるまで酸性化した。有機層を分離し、無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテルを用いて研和したところ、純粋な生成物が白色の固体(9mg、0.018mmol、12%)として得られた。HPLC(254nm):方法3 Rt 2.74分間。MS(ESI)m/z 500.5 [M+H⁺]。

【0410】

実施例32: (R)-3-(2-フルオロフェニル)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸

[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-フェニル-エチルエステル[実施例31、工程3](100mg、0.27mmol)、およびD-2-フルオロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩を用いて、実施例31と類似の方法で、表題化合物を調製した。収量=10mg(0.02mmol、7%)。HPLC(254nm):方法3 Rt 2.64分間。MS(ESI)m/z 518.4 [M+H⁺]。

【0411】

実施例33: (R)-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸

[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-フェニル-エチルエステル[実施例31、工程3](100mg、0.27mmol)、およびD-4-トリフルオロメチルフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩を用いて、実施例31と類似の方法で、表題化合物を調製した。収量=18mg(0.03mmol、11%)。HPLC(254nm):方法3 Rt 3.10分間。MS(ESI)m/z 568.5 [M+H⁺]。

【0412】

実施例34: (R)-3-シクロプロピル-2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルアミノ}-プロピオン酸

[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-フェニル-エチルエステル[実施例31、工程3](100mg、0.27mmol)、および(R)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロピオン酸メチルエステル塩酸塩[実施例17、工程1]を用いて、実施例31と類似の方法で、表題化合物を調製した。収量=13mg(0.03mmol、35%)。HPLC(254nm):方法3 Rt 2.82分間。MS(ESI)m/z 464.5 [M+H⁺]。

【0413】

実施例35：(R)-3-(2-クロロフェニル)-2-{4-[3-メチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ}-プロピオン酸

[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-フェニル-エチルエステル[実施例31、工程3](100 mg、0.27 mmol)、およびD-2-クロロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩を用いて、実施例31と類似の方法で、表題化合物を調製した。収量=38 mg (0.07 mmol、27%)。HPLC (254 nm)：方法3 Rt 3.05分間。MS (ESI) m/z 534.2 [M+H⁺]。

10

【0414】

実施例36：(R)-3-(4-クロロフェニル)-2-{4-[3-メチル-4-(R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ]-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ}-プロピオン酸

[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-フェニル-エチルエステル[実施例31、工程3](100 mg、0.27 mmol)、およびD-4-クロロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩を用いて、実施例31と類似の方法で、表題化合物を調製した。収量=8 mg (0.01 mmol、5%)。HPLC (254 nm)：方法3 Rt 3.13分間。MS (ESI) m/z 534.4 [M+H⁺]。

20

【0415】

実施例37：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸

工程1：[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル

5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸[実施例31、工程2](1.95 g、7.75 mmol)および(R)-1-(2-クロロフェニル)-エタノール(1.82 g、11.62 mmol)から、実施例31、工程1~3と類似の方法で、[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-(2-クロロフェニル)-エチルエステルを調製した。収量=1.33 g (3.28 mmol、42%)。HPLC (254 nm)：方法3 Rt 3.31分間。MS (ESI) m/z 405.3 [M+H⁺]。

30

【0416】

工程2：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル

[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル[実施例37、工程1](101 mg、0.25 mmol)およびD-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩から、実施例31、工程4と類似の方法で、(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルを調製した。収量=45 mg (0.08 mmol、33%)。HPLC (254 nm)：方法3 Rt 2.90分間。MS (ESI) m/z 548.5 [M+H⁺]。

40

【0417】

工程3：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸

50

以下の試薬および量：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル [実施例 37、工程 2] (45 mg、0.08 mmol) を用いて、実施例 J、工程 5 と類似の方法で調製した。収量 = 6 mg (0.01 mmol、14%)。HPLC (254 nm)：方法 3 Rt 2.69 分間。MS (ESI) m/z 534.3 [M+H⁺]。

【0418】

実施例 38：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸

[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸 (R)-1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル [実施例 37、工程 1] (101 mg、0.25 mmol)、および D-2-フルオロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩を用いて、実施例 31 と類似の方法で、表題化合物を調製した。収量 = 30 mg (0.05 mmol、22%)。HPLC (254 nm)：方法 3 Rt 2.57 分間。MS (ESI) m/z 552.3 [M+H⁺]。

【0419】

実施例 39：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオン酸

[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸 (R)-1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル [実施例 37、工程 1] (101 mg、0.25 mmol)、および D-4-トリフルオロメチルフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩を用いて、実施例 31 と類似の方法で、表題化合物を調製した。収量 = 38 mg (0.06 mmol、25%)。HPLC (254 nm)：方法 3 Rt 3.06 分間。MS (ESI) m/z 602.6 [M+H⁺]。

【0420】

実施例 40：(R)-3-(2-クロロフェニル)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)プロピオン酸

[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸 (R)-1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル [実施例 37、工程 1] (101 mg、0.25 mmol)、および D-2-クロロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩を用いて、実施例 31 と類似の方法で、表題化合物を調製した。収量 = 8 mg (0.01 mmol、5%)。HPLC (254 nm)：方法 3 Rt 2.78 分間。MS (ESI) m/z 569.3 [M+H⁺]。

【0421】

実施例 41：(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル}-ベンジルアミノ)-3-シクロプロピルプロピオン酸

[5-(4-クロロメチルフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸 (R)-1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル [実施例 37、工程 1] (101 mg、0.25 mmol)、および (R)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロピオン酸メチルエステル塩酸塩 [実施例 17、工程 1] を用いて、実施例 31 と類似の方法で、表題化合物を調製した。収量 = 8 mg (0.01 mmol、3%)。HPLC (254 nm)：方法 3 Rt 2.80 分間。MS (ESI) m/z 498.4 [M+H⁺]。

【0422】

実施例 42：2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-3-フェニルプロピ

10

20

30

40

50

オン酸

工程1：{p-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メチルアセテート

[5-(4-クロロメチル-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-フェニル-エチルエステル[実施例31、工程3](1g、2.8ミリモル)を、酢酸カリウム(2g、14mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.5g、2.8ミリモル)と混合し、これに、N,N-ジメチルアセトアミド(20mL)を加えた。混合物を超音波で分解し、次に、1.5時間にわたって80℃に加熱した。混合物を室温に冷まし、飽和塩化ナトリウム溶液と酢酸エチルとに分液した。有機層を、水で4回、次に、飽和塩化ナトリウム溶液でさらに洗浄してから、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。ろ過された溶液を蒸発させたところ、固体が得られ、それを直接使用した。収量=0.94g(2.4mmol、87%)。HPLC(254nm)：方法3 Rt 2.89分間。MS(ESI)m/z 395.3[M+H⁺]。

【0423】

工程2：[5-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-フェニル-エチルエステル

{p-[3-メチル-4-((R)-1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾリル]フェニル}メチルアセテート[実施例42、工程1](0.94g、2.4ミリモル)を、THF(20mL)およびメタノール(20mL)に溶解させ、これに、炭酸カリウム(981mg、7.1ミリモル)を加えた。LC/MSにより、単一の生成物の形成が示されたとき、得られた混合物を、室温で1.5時間攪拌させた[HPLC(254nm)：方法3 Rt 2.93分間。MS(ESI)m/z 353.2[M+H⁺]。溶媒を蒸発させ、残渣を、飽和塩化ナトリウム溶液と酢酸エチルとに分液した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させたところ、残渣が得られ、それを、ヘキサン中0~50%の酢酸エチルの勾配でクロマトグラフィーにかけたところ、生成物が得られた。収量0.63g(1.79ミリモル、74%)。

【0424】

工程3：メチル-2-ジアゾ-フェニルプロパノエート

D-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩(2g、9.3ミリモル)を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液と酢酸エチルとに分液した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させたところ、残渣が得られ、それを直接使用した。D-フェニルアラニンメチルエステル(836mg、4.7ミリモル)を、クロロホルム(20mL)に溶解させ、酢酸(0.055mL、0.94ミリモル)を加えた。亜硝酸イソアミル(0.76mL、5.6ミリモル)をゆっくりと滴下添加しながら、溶液を温めて還流させ、それを溶媒が沸騰する前に完了した。混合物をさらに30分間還流させたところ、黄色の溶液が得られ、それを0℃に冷却した。有機溶液を、1Nの硫酸(25mL)、水(20mL)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(25mL)、水(25mL)および1Nの硫酸(25mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させたところ、残渣が得られ、それを、ヘキサン中0~5%の酢酸エチルの勾配でクロマトグラフィーにかけたところ、生成物が得られた。収量0.65g(3.4ミリモル、72%)。

【0425】

工程4：2-{4-[3-メチル-4-((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-5-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-3-フェニル-プロピオン酸メチルエステル

[5-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-フェニル-エチルエステル[実施例42、工程2](100mg、0.28ミリモル)およびメチル-2-ジアゾ-フェニルプロパノエート[実施例42、工程3](61mg、0.39ミリモル)を、ねじ口バイアル中でベンゼン(3mL)に懸濁させた。これに、四酢酸二ロジウム(1mg、0.002ミリモル)を加えた。室温で10分後、バイアルを、1時間にわたって90℃に加熱した。混合物を室温

に冷まし、混合物を、ヘキサン中0～20%の酢酸エチルの勾配でクロマトグラフィーにかけたところ、生成物が得られた。収量＝52mg（0.1mmol、36%）。HPLC（254nm）：方法3 Rt 3.56分間。MS（ESI）m/z 515.5 [M+H⁺]。

【0426】

工程5：2- {4- [3-メチル-4- ((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-3-フェニル-プロピオン酸

2- {4- [3-メチル-4- ((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-3-フェニル-プロピオン酸メチルエステル（52mg、0.10ミリモル）を、2/1v/vのTHF/水（4.5mL）に溶解させ、混合物を24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（50mL）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。6NのHClを用いて、水層を、pHが約3になるまで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルと同時蒸発させたところ、純粋な生成物が白色の固体（22mg、0.043mmol、44%）として得られた。HPLC（254nm）：方法3 Rt 3.03分間。MS（ESI）m/z 501.5 [M+H⁺]。

【0427】

実施例43：2- {4- [3-メチル-4- ((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-3-フェニル-プロピオン酸

L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩（2g、9.3ミリモル）から合成されたメチル-2-ジアゾ-フェニルプロパノエートを用いて、ベンゼン（1.15mL）中15%のTHFに溶解された[5- (4-ヒドロキシメチル-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-フェニル-エチルエステル[実施例42、工程2]（100mg、0.28ミリモル）から、実施例42と類似の方法で、実施例43を調製した。収量20mg（0.04ミリモル、14%）。HPLC（254nm）：方法3 Rt 2.96分間。MS（ESI）m/z 501.6 [M+H⁺]。

【0428】

実施例44：(RS)-3-シクロプロピル-2- {4- [3-メチル-4- ((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-プロピオン酸

工程1：D, L-2-アミノ-シクロプロピルプロパン酸メチルエステル

D, L-2-アミノ-シクロプロピルプロパン酸（500mg、3.87ミリモル）から、実施例1、工程6と類似の方法で調製した。粗残渣を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液と酢酸エチルとに分液した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させたところ、残渣が得られ、それを直接使用した。収量295mg（2.06ミリモル、53%）

【0429】

工程2：R, Sメチル-2-ジアゾ-シクロプロピルプロパノエート

D, L-2-アミノ-シクロプロピルプロパン酸メチルエステル（295mg、2.06ミリモル）から、実施例42、工程3と類似の方法で調製し、直接使用した。収量200mg（1.29ミリモル、62%）

【0430】

工程3：(RS)-3-シクロプロピル-2- {4- [3-メチル-4- ((R)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンジルオキシ}-プロピオン酸メチルエステル

ベンゼン（1mL）中15%のTHFに溶解された[5- (4-ヒドロキシメチル-フ

10

20

30

40

50

エニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - フェニル - エチルエステル [実施例 42、工程 2] (90 mg、0.25 ミリモル) および R, S - メチル - 2 - ジアゾ - シクロプロピルプロパノエート [実施例 44、工程 2] (118 mg、0.75 ミリモル) から、実施例 42、工程 4 と類似の方法で調製した。収量 50 mg (0.1 ミリモル、40%)。HPLC (254 nm) : 方法 3 Rt 2.99 分間。MS (ESI) m/z 479.1 [M+H⁺]。

【0431】

工程 4 : (RS) - 3 - シクロプロピル - 2 - {4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジルオキシ} - プロピオン酸

10

(RS) - 3 - シクロプロピル - 2 - {4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジルオキシ} - プロピオン酸メチルエステル [実施例 44、工程 3] (50 mg、0.1 ミリモル) から、実施例 42、工程 5 と類似の方法で調製した。収量 21 mg (0.1 ミリモル、40%)。HPLC (254 nm) : 方法 3 Rt 3.06 分間。MS (ESI) m/z 465 [M+H⁺]。

【0432】

実施例 45 : (RS) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - {4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルオキシ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジルオキシ} - プロピオン酸

20

工程 1 : D, L - 2 - アミノ - 3 (4 - クロロフェニル) プロパン酸メチルエステル

D, L - 2 - アミノ - 3 (4 - クロロフェニル) プロパン酸 (600 mg、3 ミリモル) から、実施例 1、工程 6 と類似の方法で調製した。粗残渣を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液と酢酸エチルとに分液した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させたところ、残渣が得られ、それを直接使用した。収量 698 mg (3.3 ミリモル、100%)

【0433】

工程 2 : R, S - メチル - 2 - ジアゾ - 3 (4 - クロロフェニル) プロパノエート

D, L - 2 - アミノ - 3 (4 - クロロフェニル) プロパン酸メチルエステル [実施例 45、工程 1] (698 mg、3.3 ミリモル) から、実施例 42、工程 3 と類似の方法で調製し、直接使用した。収量 275 mg (1.33 ミリモル、40%)

30

【0434】

工程 3 : (RS) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - {4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルオキシ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジルオキシ} - プロピオン酸メチルエステル

ベンゼン (1 mL) 中 15% の THF に溶解された [5 - (4 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - フェニル - エチルエステル [実施例 42、工程 2] (90 mg、0.25 ミリモル) および R, S - メチル - 2 - ジアゾ - 3 (4 - クロロフェニル) プロパノエート [実施例 45、工程 2] (200 mg、0.89 ミリモル) から、実施例 42、工程 4 と類似の方法で調製した。収量 55 mg (0.1 ミリモル、40%)。HPLC (254 nm) : 方法 3 Rt 3.49 分間。MS (ESI) m/z 549.6 [M+H⁺]。

40

【0435】

工程 4 : (RS) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - {4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルオキシ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジルオキシ} - プロピオン酸

(RS) - 3 - シクロプロピル - 2 - {4 - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソオキサゾール - 5 - イル] - ベンジルオキシ} - プロピオン酸メチルエステル [実施例 44、工程 3] (55 mg、0.1 ミリモル) から、実施例 42、工程 5 と類似の方法で調製した。収量 20 mg (0.04 ミリモル、37

50

%)。HPLC (254 nm) : 方法3 Rt 3.26分間。MS (ESI) m/z 535 [M+H⁺]。

【0436】

実施例46: 2-[4-[4-[5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]酢酸

工程1-5-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)ピラゾール-4-カルボニトリル

(4-ブロモフェニル)ヒドラジン塩酸塩(2.24g、10mmol)を、エタノール(20mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(1.53mL、11mmol)で処理した。次に、得られた溶液を、少しずつ加えられるマロニトリル(1.22g、10mmol)で処理した。わずかな発熱が観察された後、反応物を1時間にわたって加熱還流させた。反応物を室温に冷まし、固体を真空ろ過によって収集し、低温エタノールですすいだ。固体を空気乾燥させた。収量=0.93g、3.5mmol(35%)。HPLC(254nm):方法2、Rt 5.82分間。MS(ESI)m/z 265 [M+H⁺]; 263 [M+H⁺]; 184 [(M-Br)+H⁺]。

【0437】

工程2-1-(2-クロロフェニル)エチルN-[2-(4-ブロモフェニル)-4-シアノピラゾール-3-イル]カルバメート

CH₂Cl₂(1mL)中の5-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)ピラゾール-4-カルボニトリル[実施例46、工程1](26mg、0.1mmol)の溶液を、トリエチルアミン(28μL、0.2mmol)、続いて、ホスゲン(100μLの、トルエン中20%v/vの溶液、0.2mmolの推定値(est.))で処理した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。(+) - 1-(2-クロロフェニル)エタノール(23mg、0.15mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、揮発性物質を除去し、残渣を、ヘキサン/酢酸エチルの4:1の混合物(v/v)で溶離しながら、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーによって精製した。生成物が無色のフィルムとして得られた。収量=27mg(0.06mmol、61%)。HPLC(254nm):方法1、Rt 6.31分間。MS(ESI)m/z 447 [M+H⁺]; 445 [M+H⁺]。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 7.90(s, 1H); 7.57(d, J=8.8Hz, 2H); 7.37~7.35(m, 1H); 7.32(d, J=8.8Hz, 2H); 7.27(m, 3H); 6.70(br, 1H); 6.14(q, J=6.5Hz, 1H); 1.54(d, J=6.5Hz, 3H)。

【0438】

工程3-エチル2-[4-[4-[5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]アセテート

圧力容器中で、1-(2-クロロフェニル)エチルN-[2-(4-ブロモフェニル)-4-シアノピラゾール-3-イル]カルバメート[実施例46、工程2](80mg、0.18mmol)を、トルエンおよびエタノールの2:1v/vの混合物(2mL)に溶解させ、Na₂CO₃(0.6mLの2Nの水溶液)および[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェニル]ボロン酸(75mg、0.36mmol)で処理した。得られた混合物を、15分間にわたってAr下で脱気し、次に、Pd[Ph₃P]₄(8mg、0.007mmol)で処理した。容器に蓋をして、激しく磁気攪拌しながら80℃の油浴に浸漬した。14時間後、反応は完了したものとみなされた。反応物を室温に冷まし、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を水および塩水で洗浄した。組み合わされた水層を、酢酸エチルで逆抽出した。組み合わされた有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/酢酸エチルの4:1の混合物(v/v)で溶離しながら、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーによって精製した。生成物が白色の固体として得られた。収量=82mg(0.16mmol、89%)。HPLC(254nm):方法1、Rt 6.94分間。MS(ESI)m/z 529.3 [M+H⁺]; 485.1 [(M-EtO)+H⁺]。

【0439】

工程4：2-[4-[4-[5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノーピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]酢酸

エチル2-[4-[4-[5-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-4-シアノーピラゾール-1-イル]フェニル]フェニル]アセテート[実施例46、工程3](45mg、0.085mmol)を、THF(1mL)に溶解させ、LiOH(1mLの1Mの水溶液)で処理した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を分液漏斗に移し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を廃棄し、0.1NのHCl溶液を用いて、水層をpH2にした。生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、白色の固体が純粋な生成物として得られた。収量=42mg(0.085mmol、定量的)。HPLC(254nm)：方法1、Rt 6.99分間。MS(ESI)m/z 501.3[M+H⁺]; 457.2[(M-CO₂H)+H⁺]。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)δ 12.39(br, 1H); 10.42(br, 1H); 8.31(s, 1H); 7.82(d, J=8.6Hz、2H); 7.67(d, J=8.3Hz、2H); 7.56(d, J=8.6Hz、2H); 7.43(d, J=7.7Hz、1H); 7.39(d, J=8.3Hz、2H); 7.33~7.29(m, 3H); 5.94(q, J=6.5Hz、1H); 3.64(s, 2H); 1.44(br, 3H)。

10

【0440】

実施例47：(R)-1-[4-[4-[1,5-ジメチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸

20

工程1：2-(4-ブロモベンゾイル)-3-オキソ酪酸エチルエステル

アセト酢酸エチル(1.97mL、15.6ミリモル)を、0℃に冷却されたジクロロメタン(15mL)中の塩化マグネシウム(1.49g、15.6ミリモル)の懸濁液に加えた。混合物に、ピリジン(2.43mL、30ミリモル)を加え、さらに15分間にわたって攪拌し続けた。次に、ジクロロメタン(15mL)中の4-ブロモベンゾイルクロリド(3.29g、15ミリモル)を反応物に加えた。この混合物を、0℃で15分間、次に室温で1時間攪拌した。この時点で、混合物を6Nの塩酸溶液(20mL)で処理した。有機層を分離し、無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、無色油が得られ、それを次の工程に直接使用した。

30

【0441】

工程2：3-(4-ブロモフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルおよび5-(4-ブロモフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

2-(4-ブロモベンゾイル)-3-オキソ酪酸エチルエステル[実施例47、工程1](4.7g、15ミリモル)、メチルヒドラジン(0.79mL、15.1ミリモル)、p-トルエンスルホン酸(0.15g)を、エタノール(150mL)と混合し、この混合物を、2時間にわたって78℃に加熱した。この時点で、反応物を冷却させ、得られた混合物を、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物が得られ、最初に、溶離溶媒としてヘキサン/酢酸エチル95/5、次に、ヘキサン/酢酸エチル88/12を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによってそれを精製したところ、3-(4-ブロモフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(600mg、12%)および5-(4-ブロモフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(190mg、4%)が得られた。

40

【0442】

工程3：3-(4-ブロモフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

3-(4-ブロモフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

50

エチルエステル〔実施例47、工程2〕（600mg、1.85ミリモル）と、1Nの水酸化ナトリウム溶液（18.5mL）と、ジオキサン（18.5mL）との混合物を、100℃で3時間撹拌した。冷却した後、3Nの塩酸溶液を用いて、混合物をpH3～4まで酸性化し、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、生成物が固体（422mg、77%）として得られた。

【0443】

工程4：（R）-1-（フェニル）エチルN-〔2-（4-ブロモフェニル）-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル〕カルバメート

トルエン（1mL）中の3-（4-ブロモフェニル）-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸〔実施例47、工程3〕（50mg、0.17mmol）の懸濁液およびトリエチルアミン（17mg、0.17ミリモル）を、ジフェニルリン酸アジド（44μL、0.20ミリモル）で処理し、混合物を、45℃で3時間、次に95℃で撹拌したところ、ガスが発生した。30分後、（R）-（+）-1-フェニルエタノール（25mg、0.20ミリモル）を加えた。さらに1時間にわたって加熱し続けてから、混合物を冷却させた。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、溶液を0.1Mの炭酸カリウム溶液、次に塩水で洗浄した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、生成物（64mg、91%）が得られ、それを次の工程に直接使用した。HPLC（254nm）：方法3 Rt 3.10分間。MS（ESI）m/z 416.2、414.4 [M+H⁺]。

【0444】

工程5：2-〔4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル〕シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

メチル1-（4-ブロモフェニル）シクロプロパンカルボキシレート（1g、3.92ミリモル）、酢酸カリウム（461mg、4.7ミリモル）、およびビス（ピナコラト）ジボロン（1.19g、4.70ミリモル）を、ジオキサン（10mL）中で混合し、アルゴンの流れ下で10分間脱気した。〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド（32mg）を加え、混合物を95℃で2時間加熱した。この時点で、混合物を冷却させ、混合物を、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物が得られ、溶離溶媒としてヘキサン／酢酸エチル95／5を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによってそれを精製したところ、生成物が白色の固体（1.02g、86%）として得られた。

【0445】

工程6：（R）-1-〔4-〔4-〔1,5-ジメチル-4-（1-フェニルエトキシカルボニルアミノ）ピラゾール-3-イル〕フェニル〕フェニル〕シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

圧力容器中で、（R）-1-（フェニル）エチルN-〔2-（4-ブロモフェニル）-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル〕カルバメート〔実施例47、工程4〕（64mg、0.16mmol）を、トルエンおよびエタノールの2：1v/vの混合物（2mL）に溶解させ、Na₂CO₃（0.5mLの2Nの水溶液）および2-〔4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル〕シクロプロパンカルボン酸メチルエステル〔実施例47、工程5〕（52mg、0.17mmol）で処理した。得られた混合物を、15分間にわたってアルゴン下で脱気し、次に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1mg、0.006mmol）で処理した。容器に蓋をして、一晚激しく磁気撹拌しながら、80℃の油浴に浸漬した。この反応物を室温に冷まし、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を水および塩水で洗浄した。組み合わされた水層を、酢酸エチルで逆抽出した。組み合わされた有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。この材料を、ヘキサン／酢酸エチル1／1v/vで溶離しながら、分取TLCによって精製したところ、生成物が黄色のフィルム（10mg、13%）として得られた。

【0446】

工程7：(R)-1-[4-[4-[2, 5-ジメチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸

(R)-1-[4-[4-[1, 5-ジメチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸メチルエステル[実施例47、工程6](10mg、0.02ミリモル)を、THF(1mL)に溶解させ、LiOH(1mLの2Mの水溶液)で処理した。得られた混合物を一晩攪拌し、次に、5時間にわたって還流させた。反応物を冷却し、分液漏斗に移し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を廃棄し、生成物を酢酸エチルで抽出したとき、0.1NのHCl溶液を用いて、水層をpH1にした。この有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣が得られ、それを、ジメトキシエタンを用いて研和した。固体をろ過し、ろ液を蒸発乾固させたところ、残渣が得られ、それを、酢酸エチル/ヘキサン2/1v/vで溶離しながら、分取TLCによって精製した。生成物が白色の固体(3mg、28%)として得られた。HPLC(254nm)：方法3 Rt 3.12分間。MS(ESI)m/z 496.6[M+H⁺]。

10

【0447】

実施例48：(R)-1-[4-[4-[2, 5-ジメチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸

工程1：5-(4-ブロモフェニル)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

20

5-(4-ブロモフェニル)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル[実施例47、工程2](190mg、0.59ミリモル)、1Nの水酸化ナトリウム溶液(5.9mL)と、ジオキサン(5.9mL)との混合物を、100℃で1時間攪拌した。冷却した後、3Nの塩酸溶液を用いて、混合物をpH3~4まで酸性化し、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、生成物が固体(170mg、98%)として得られた。

【0448】

工程2：(R)-1-(フェニル)エチルN-[5-(4-ブロモフェニル)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-カルバメート

30

実施例47、工程4について記載される手順にしたがって、5-(4-ブロモフェニル)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸[実施例48、工程1](50mg、0.17mmol)を用いて、(R)-1-(フェニル)エチルN-[5-(4-ブロモフェニル)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメートを調製したところ、生成物(64mg、91%)が得られ、それを次の工程に使用した。HPLC(254nm)：方法3 Rt 3.03分間。MS(ESI)m/z 416.5[M+H⁺]。

【0449】

工程3：(R)-1-[4-[4-[2, 5-ジメチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]-フェニル]シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

40

実施例47、工程6について記載されるのと同様の手順を用いて、圧力容器中で、(R)-1-(フェニル)エチルN-[5-(4-ブロモフェニル)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート[実施例48、工程2](64mg、0.16mmol)を用いて、油(32mg、41%)としての生成物を調製した。

【0450】

工程4：(R)-1-[4-[4-[2, 5-ジメチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸

(R)-1-[4-[4-[2, 5-ジメチル-4-(1-フェニルエトキシカルボニ

50

ルアミノ)ピラゾール-3-イル]フェニル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸メチルエステル[実施例48、工程3](32mg、0.06ミリモル)を、THF(3mL)に溶解させ、LiOH(3mLの2Mの水溶液)で処理した。得られた混合物を一晩攪拌し、次に、5時間にわたって還流させた。反応物を冷却し、分液漏斗に移し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を廃棄し、生成物を酢酸エチルで抽出したとき、0.1NのHCl溶液を用いて、水層をpH1にした。この有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣が得られ、それを、ジメトキシエタンを用いて研和した。固体をろ過し、ろ液を蒸発乾固させたところ、残渣が得られ、それを、酢酸エチル/ヘキサン2/1v/vで溶離しながら、分取TLCによって精製した。生成物が白色の固体(10mg、32%)として得られた。HPLC(254nm):方法3 Rt 2.92分間。MS(ESI)m/z 496.6 [M+H⁺]。

10

【0451】

実施例49: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-3-フルオロビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸

工程1: エチル(E)-4-(ジメチルアミノ)-2-オキソブター-3-エノエート
 ピルビン酸エチル(5g、43.1mmol)を、CH₂Cl₂(86mL)に溶解させ、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(5.73mL、43.1mmol)で処理した。反応物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を次の工程にそのまま使用した。収量=7.4g。

20

【0452】

工程2: エチル2-(4-ブロモフェニル)ピラゾール-3-カルボキシレート

4-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩(2.0g、8.95mmol)を、MeOH(18mL)に溶解させ、粗製のエチル(E)-4-(ジメチルアミノ)-2-オキソブター-3-エノエート[実施例3、工程1](1.54g、9.0mmol)で処理した。得られた混合物を室温で6時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、時間とともに9:1まで極性を増加させながら、ヘキサン/酢酸エチルの95:5の混合物(v/v)で溶離しながら、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーによって精製した。2つの異性体生成物、すなわち、エチル2-(4-ブロモフェニル)ピラゾール-3-カルボキシレートがオレンジ色の固体(0.82g、2.78mmol、31%)として、およびエチル1-(4-ブロモフェニル)ピラゾール-3-カルボキシレートが赤色の固体(0.44g、1.49mmol、17%)として単離された。

30

エチル2-(4-ブロモフェニル)ピラゾール-3-カルボキシレート: HPLC(254nm): 方法2 Rt 5.22分間。MS(ESI)m/z 297 [M+H⁺]; 294.8 [M+H⁺]; 252 [(M-EtO)+H⁺]; 250 [(M-EtO)+H⁺]。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 7.69(d, J=1.9Hz, 1H); 7.58(d, J=8.7Hz, 2H); 7.32(d, J=8.7Hz, 2H); 7.03(d, J=1.9Hz, 1H); 4.26(q, J=7.1Hz, 2H); 1.28(t, J=7.1Hz, 3H)。

エチル1-(4-ブロモフェニル)ピラゾール-3-カルボキシレート: ¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 7.91(d, J=2.4Hz, 1H); 7.65(d, J=7.2Hz, 2H); 7.60(d, J=7.2Hz, 2H); 7.00(d, J=2.4Hz, 1H); 4.44(q, J=7.0Hz, 2H); 1.43(t, J=7.0Hz, 3H)。

40

【0453】

工程3: 2-(4-ブロモフェニル)-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

エチル2-(4-ブロモフェニル)ピラゾール-3-カルボキシレート(1.08g、3.68mmol)を、アセトニトリル(12mL)に溶解させ、得られた混合物を、氷酢酸(4.6mL)で処理した。この溶液に、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4

50

ージアゾニアビシクロ〔2. 2. 2〕オクタンビス（テトラフルオロボレート）（Selectfluor（登録商標）、3. 91 g、11. 04 mmol）を、一度に加え、得られた混合物を18時間にわたって105℃に加熱した。混合物を室温に冷まし、揮発性物質を減圧下で除去した。粗残渣を、シリカゲルカラムに直接充填し、時間とともに9：1まで極性を増加させながら、ヘキサン／酢酸エチルの95：5の混合物（v／v）での溶離によって精製した。生成物を、白色の固体（410 mg、1. 31 mmol、36%）として単離し、出発材料を回収した（272 mg、0. 93 mmol、25%）。2-（4-ブロモフェニル）-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの場合：HPLC（254 nm）：方法3 Rt 2. 97 分間。MS（ESI）m/z 313. 1 [M+H⁺]。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃）δ 7. 60（s, 1H）；7. 58（d, J=9 Hz、2H）；7. 29（d, J=9 Hz、2H）；4. 30（q, J=7. 1 Hz、2H）；1. 28（t, J=7. 1 Hz、3H）。

【0454】

工程4：2-（4-ブロモフェニル）-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF（13 mL）中の2-（4-ブロモフェニル）-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（410 mg、1. 31 mmol）の攪拌溶液を、LiOHの1 Nの水溶液（13 mL）で処理し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィーおよびHPLC／MSにより、反応は完了したものとみなされた。反応混合物を、酢酸エチルと1 NのHCl水溶液（100 mL v／v）とに分液し、分液漏斗に移した。有機層を分離し、水層を、酢酸エチル（30 mL）で逆抽出した。組み合わせられた有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、純粋な生成物が白色の固体（347 mg、1. 22 mmol、93%）として得られた。HPLC（254 nm）：方法3 Rt 2. 82 分間。MS（ESI）m/z 285. 1 [M+H⁺]。

【0455】

工程5：（R）-〔2-（4-ブロモフェニル）-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-イル〕-カルバミン酸1-（2-クロロフェニル）-エチルエステル

2-（4-ブロモフェニル）-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸（347 mg、1. 22 mmol）を、トルエン（12 mL）に懸濁させ、トリエチルアミン（205 μL、1. 46 mmol）で処理した。得られた溶液を、ジフェニルリン酸アジド（316 μL、1. 46 mmol）で処理し、65℃に加熱した。（R）-1-（2-クロロフェニル）-エタノール（230 mg、1. 46 mmol）を反応混合物に加え、温度を、30分間にわたって105℃に上昇させ、その間、激しいガス発生が観察された。反応物を65℃にし、その温度で4時間攪拌した。HPLC／MSにより、反応は完了したものとみなされた。冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗残渣を、ヘキサン／酢酸エチル勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物を、白色の固体（452 mg、1. 03 mmol、85%）として単離した。HPLC（254 nm）：方法3 Rt 3. 16 分間。MS（ESI）m/z 440. 1 [M+H⁺]。

【0456】

工程6：（R）-1-（4'-{5-[1-（2-クロロフェニル）-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロ-ピラゾール-1-イル}-3-フルオロ-ビフェニル-4-イル）-シクロプロパンカルボン酸

（R）-〔2-（4-ブロモフェニル）-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-イル〕-カルバミン酸1-（2-クロロフェニル）-エチルエステル（88 mg、0. 2 mmol）、2：1 v／vのトルエン／エタノール（2 mL）、Na₂CO₃の2 Mの水溶液（670 μL）および1-（4-ボロノ-2-フルオロフェニル）シクロプロパン-1-カルボン酸（45 mg、0. 2 mmol）の攪拌懸濁液を、10分間にわたって窒素

10

20

30

40

50

下で脱気し、Pd [Ph₃P]₄ (12 mg、0.01 mmol) で処理した。得られた混合物を、90℃で12時間攪拌しながら、油浴に浸漬した。反応物を冷却し、分液漏斗に移し、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。混合物を、1 NのHCl水溶液 (20 mL) で注意深く処理した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、1:1 v/vのヘキサン/酢酸エチル混合物で溶離しながら、分取TLCプレート (1000 μm) によって精製した。生成物が褐色の固体として得られた。収量 = 35 mg (35%)。HPLC (254 nm) : 方法3、Rt 3.11分間。MS (ESI) m/z 538.3 [M+H⁺]。

【0457】

実施例50: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-2-フルオロビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸

10

(R)-[2-(4-ブロモフェニル)-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル (実施例49、工程5 (88 mg、0.2 mmol)、および1-[4-(ジヒドロキシボラニル)-3-フルオロフェニル]-シクロプロパン-1-カルボン酸を用いて、実施例49と類似の方法で、表題化合物を調製した。淡黄色の固体として、収量40 mg (37%)。HPLC (254 nm) : 方法3、Rt 3.14分間。MS (ESI) m/z 538.3 [M+H⁺]。

【0458】

20

実施例51: (R)-1-(2-クロロ-4'-{5-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-ビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸

(R)-[2-(4-ブロモフェニル)-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル (実施例49、工程5 (88 mg、0.2 mmol)、および1-[3-クロロ-4-(ジヒドロキシボラニル)フェニル]-シクロプロパン-1-カルボン酸を用いて、実施例49と類似の方法で、表題化合物を調製した。淡黄色の固体として、収量24 mg (22%)。HPLC (254 nm) : 方法3、Rt 3.40分間。MS (ESI) m/z 554.4 [M+H⁺]。

30

【0459】

実施例52: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-2-メチルビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸

(R)-[2-(4-ブロモフェニル)-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル (実施例49、工程5 (88 mg、0.2 mmol)、および1-[4-(ジヒドロキシボラニル)-3-メチルフェニル]-シクロプロパン-1-カルボン酸を用いて、実施例49と類似の方法で、表題化合物を調製した。淡黄色の固体として、収量36 mg (34%)。HPLC (254 nm) : 方法3、Rt 3.19分間。MS (ESI) m/z 534.3 [M+H⁺]。

40

【0460】

実施例53: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-4-フルオロピラゾール-1-イル}-ビフェニル-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸

(R)-[2-(4-ブロモフェニル)-4-フルオロ-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル (実施例49、工程5 (88 mg、0.2 mmol)、および4-(1-カルボキシシクロプロピル)フェニルボロン酸、ピナコールエステルを用いて、実施例49と類似の方法で、表題化合物を調製した。白色の固体として、収量9 mg (9%)。HPLC (254 nm) : 方法3、R

50

t 3.20分間。MS (ESI) m/z 520.0 [M+H⁺]。

【0461】

実施例54：(R)-1-{4'-[5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル]-ビフェニル-4-イル}-シクロプロパンカルボン酸

工程1：2-(4-ブロモ-フェニル)-4-ヨード-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

エチル2-(4-ブロモ-フェニル)ピラゾール-3-カルボキシレート(実施例49、工程2、294mg、1.0mmol)を、メタノール(3mL)に溶解させ、一塩化ヨウ素(115μL、2.3mmol)で滴下して処理した。得られた混合物を、3時間にわたって50℃に加熱した。さらなる分量の一塩化ヨウ素(120μL)を加え、さらに3時間にわたって加熱し続けた。HPLC/MSにより、反応は完了したものとみなされた。室温に冷ました後、反応混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、分液漏斗に移した。有機層を、1NのNa₂S₂O₃水溶液(30mL)および塩水(30mL)で連続して洗浄した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物[2-(4-ブロモ-フェニル)-4-ヨード-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル]が淡黄色の固体(420mg、定量的)として得られ、それを次の工程にそのまま使用した。HPLC(254nm)：方法3、Rt 3.33分間。MS (ESI) m/z 421.0、423.0 [M+H⁺]。

【0462】

工程2：2-(4-ブロモ-フェニル)-4-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

2-(4-ブロモ-フェニル)-4-ヨード-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(420mg、1.0mmol)を、DMF(4mL)に溶解させ、得られた溶液を、10分間にわたって窒素で脱気した。(1,10-フェナントリン)(トリフルオロメチル)銅(I)(Trifluoromethylator(商標)、520mg、1.5mmol)を、不活性雰囲気下で一度に加え、得られた混合物を50℃で18時間攪拌した。反応物を室温に冷まし、Celiteのパッドに通してろ過し、酢酸エチルで十分にすすいだ。ろ液を、1NのHCl水溶液、塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物2-(4-ブロモ-フェニル)-4-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを、次の工程にそのまま使用した(291mg、0.80mmol、80%)。HPLC(254nm)：方法3、Rt 3.23分間。MS (ESI) m/z 365.2 [M+H⁺]。

【0463】

工程3：2-(4-ブロモ-フェニル)-4-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF(8mL)中の2-(4-ブロモ-フェニル)-4-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(291mg、0.80mmol)を、LiOHの1Nの水溶液(8mL)で処理し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーおよびHPLC/MSにより、反応は完了したものとみなされた。反応混合物を、酢酸エチルと1NのHCl水溶液(100mLv/v)とに分液し、分液漏斗に移した。有機層を分離し、水層を、酢酸エチル(30mL)で逆抽出した。組み合わせられた有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、純粋な生成物が白色の固体(268mg、0.80mmol、定量的)として得られた。HPLC(254nm)：方法3 Rt 2.97分間。MS (ESI) m/z 335.2 [M+H⁺]。

【0464】

工程4：(R)-[2-(4-ブロモ-フェニル)-4-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸1-フェニル-エチルエステル

2-(4-ブロモ-フェニル)-4-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カ

10

20

30

40

50

ルボン酸 (268 mg、0.80 mmol) を、トルエン (8 mL) に懸濁させ、トリエチルアミン (135 μ L、0.97 mmol) で処理した。得られた溶液を、ジフェニルリン酸アジド (209 μ L、0.97 mmol) で処理し、65°C に加熱した。(R)-1-(フェニル)-エタノール (118 mg、0.97 mmol) を反応混合物に加え、温度を、30 分間にわたって 105°C に上昇させ、その間、激しいガス発生が観察された。反応物を 65°C にし、その温度で 4 時間攪拌した。HPLC/MS により、反応は完了したものとなされた。冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗残渣を、ヘキサン/酢酸エチル勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物を、白色の固体 (195 mg、0.43 mmol、54%) として単離した。HPLC (254 nm) : 方法 3 Rt 3.23 分間。MS (ESI) m/z 454.0、456.1 [M+H⁺]。

10

【0465】

工程 5 : (R)-1-{4'-[5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル]-ビフェニル-4-イル}-シクロプロパンカルボン酸

(R)-[2-(4-ブロモフェニル)-4-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸 1-フェニル-エチルエステル (98 mg、0.22 mmol)、2:1 v/v のトルエン/エタノール (2.2 mL)、Na₂CO₃ の 2 M の水溶液 (720 μ L) および 4-(1-カルボキシシクロプロピル)フェニル硼酸、ピナコールエステル (124 mg、0.43 mmol) の攪拌懸濁液を、10 分間にわたって窒素下で脱気し、Pd[Ph₃P]₄ (12 mg、0.01 mmol) で処理した。得られた混合物を、95°C で 3 時間攪拌しながら、油浴に浸漬した。反応物を冷却し、分液漏斗に移し、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。混合物を、1 N の HCl 水溶液 (20 mL) で注意深く処理した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、1:1 v/v のヘキサン/酢酸エチル混合物で溶離しながら、分取 TLC プレート (1000 μ m) によって精製した。生成物が褐色の固体として得られた。収量 = 6.8 mg (6%)。HPLC (254 nm) : 方法 3、Rt 3.21 分間。MS (ESI) m/z 536.3 [M+H⁺]。

20

【0466】

実施例 55 : (R)-1-{2-フルオロ-4'-[5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル]-ビフェニル-4-イル}-シクロプロパンカルボン酸

30

(R)-[2-(4-ブロモフェニル)-4-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸 1-フェニル-エチルエステル (実施例 54、工程 4 (98 mg、0.22 mmol) および 1-[4-(ジヒドロキシボラニル)-3-フルオロフェニル]シクロプロパン-1-カルボン酸を用いて、実施例 54 と類似の方法で、表題化合物を調製した。白色の固体として、収量 7 mg (6%)。HPLC (254 nm) : 方法 3、Rt 3.11 分間。MS (ESI) m/z 554.4 [M+H⁺]

【0467】

実施例 56 : (R)-1-(4-{5-[5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-ピラゾール-1-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸

40

工程 1 : 2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

(6-クロロピリジン-3-イル)-ヒドラジン塩酸塩 (9.89 g、48.68 mmol ; 国際公開第 2005/92856 A1 号パンフレットにしたがって調製された) およびエチル (E)-4-(ジメチルアミノ)-2-オキソブタ-3-エノエート (7.82 g、45.68 mmol、実施例 49、工程 1) を用いて、実施例 49、工程 2 と類似の方法で、2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを調製した。収量 = 1.35 g (5.38 mmol、12%)。H

50

PLC (254 nm) : 方法3 Rt 2.87分間。MS (ESI) m/z 252.2 [M+H⁺]。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.50 (d, J = 3.0 Hz、1H) ; 7.77 (dd, J₁ = 3.0 Hz、J₂ = 8.5 Hz、1H) ; 7.74 (d, J = 2.0 Hz、1H) ; 7.43 (d, J = 8.5 Hz、1H) ; 7.08 (d, J = 2.0 Hz、1H) ; 4.28 (q, J = 7.5 Hz、2H) ; 1.30 (t, J = 7.5 Hz、3H)。

【0468】

工程2 : 2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸塩酸塩

THF/水8 : 2 v/v (35 mL) 中の2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル [実施例56、工程1] (1.35 g、5.4 mmol) の攪拌溶液を、LiOHの1Nの水溶液 (6.5 mL) で処理し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーおよびHPLC/MSにより、反応は完了したものとみなされた。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、ジクロロメタン (60 mL) で洗浄した。1NのHCl水溶液を用いて、水層をpH 2まで酸性化したところ、白色の懸濁液が得られた。固体をろ過し、水ですすぎ、空気乾燥させたところ、表題化合物が白色の固体として得られた。収量 = 0.90 g (3.46 mmol、64%)。HPLC (254 nm) : 方法3 Rt 2.65分間。MS (ESI) m/z 224.3 [M+H⁺]。

【0469】

工程3 : (R)-[2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸1-フェニル-エチルエステル

2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸塩酸塩 [実施例56、工程2] (0.90 g、4.03 mmol) を、トルエン (27 mL) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (1.28 mL、8.86 mmol) で処理した。得られた溶液を、ジフェニルリン酸アジド (855 μL、4.83 mmol) で処理し、65℃に加熱した。(R)-1-(フェニル)-エタノール (600 μL、6.03 mmol) を反応混合物に加え、温度を、30分間にわたって105℃に上昇させ、その間、激しいガス発生が観察された。反応物を65℃にし、その温度で4時間攪拌した。HPLC/MSにより、反応は完了したものとみなされた。冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗残渣を、ヘキサン/酢酸エチル勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物を、白色の固体として単離した。収量 = 0.60 g (1.75 mmol、44%)。HPLC (254 nm) : 方法3 Rt 3.05分間。MS (ESI) m/z 343.2 [M+H⁺]。

【0470】

工程4 : (R)-1-(4-{5-[4-メチル-5-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-ピラゾール-1-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

2 : 1 v/v のトルエン/エタノール (7 mL) 中の (R)-[2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-カルバミン酸1-フェニル-エチルエステル [実施例56、工程3] (240 mg、0.70 mmol)、Na₂CO₃ の2Mの水溶液 (1.5 mL) および1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (260 mg、0.84 mmol) の攪拌懸濁液を、10分間にわたって窒素下で脱気し、Pd [Ph₃P]₄ (42 mg、0.036 mmol) で処理した。得られた混合物を、15時間にわたって90℃で攪拌しながら、油浴に浸漬した。反応物を冷却し、分液漏斗に移し、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。混合物を、1NのHCl水溶液 (20 mL) で注意深く処理した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、増加する極性の0~30%のヘキサン/酢酸エチル勾配で溶離しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生

成物が褐色の固体として得られた。収量＝136mg（0.28mmol、40%）。HPLC（254nm）：方法3 Rt 2.93分間。MS（ESI）m/z 483.4 [M+H⁺]。

【0471】

工程6：（R）-1-（4-〔5-〔5-（1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ）-ピラゾール-1-イル〕-ピリジン-2-イル〕-フェニル）-シクロプロパンカルボン酸

THF／水（3mL）の2：1v／vの混合物中の（R）-1-（4-〔5-〔4-メチル-5-（1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ）-ピラゾール-1-イル〕-ピリジン-2-イル〕-フェニル）-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（136mg、0.28mmol）の溶液を、1NのLiOH水溶液（420μL）で処理し、周囲温度で16時間攪拌した。1NのHCl水溶液の添加によって、反応物をpH1にした。混合物をEtOAcで抽出し、水で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物がオフホワイトの固体として得られた。以下の試薬および量：（R）-1-（4-〔5-〔5-（1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ）-ピラゾール-1-イル〕-ピリジン-2-イル〕-フェニル）-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（136mg、0.28mmol）、THF／水2：1v／v（3mL）、1NのLiOH水溶液（420μL）を用いて、実施例M1、工程6と類似の方法で調製した。収量＝15mg（0.032mmol、11%）。HPLC（254nm）：方法3 Rt 2.93分間。MS（ESI）m/z 483.3 [M+H⁺]。

【0472】

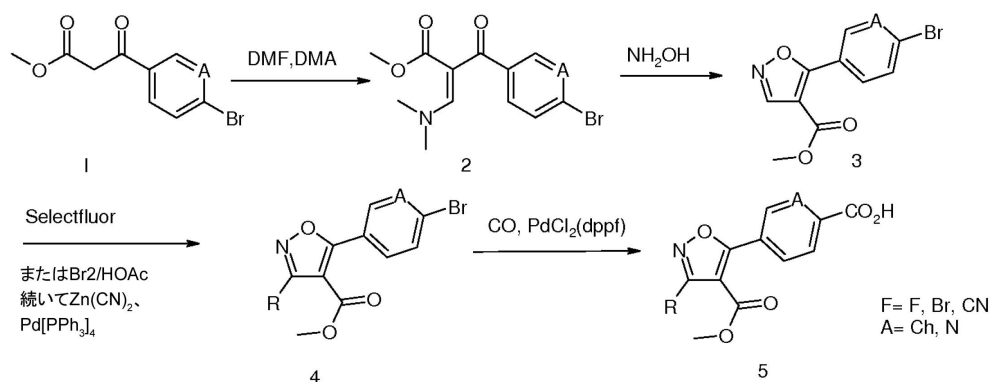
表1の化合物57～458およびそれらの誘導体を、化合物1～56について概説される手順にしたがって調製する。対応するカルバメートを会合するのに必要とされる複素環アミンまたはエステルを、参考文献1～24に記載される方法に基づいて調製した。

【0473】

特定のイソオキサゾール置換を、適切なアリールイソオキサゾール（3、スキーム1）の構成の後に調製する。直接のフッ素化または臭素化およびシアノ化により、パラジウムで触媒されるカルボニル化の後、臭化アリール（4）または酸（5）が得られる。

【化103】

スキーム1

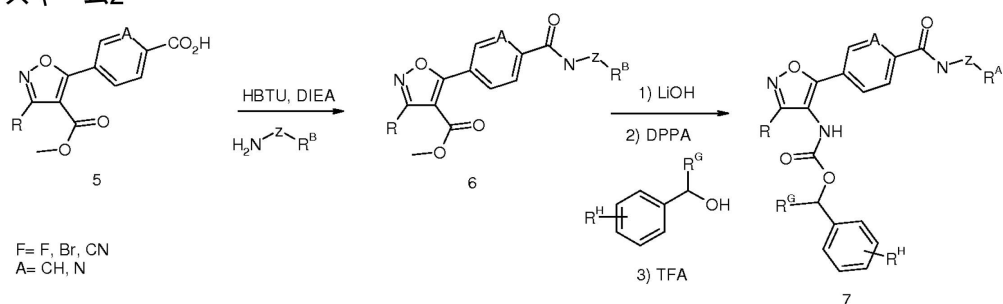


【0474】

酸（5、スキーム2）が、アミンと直接結合されて、アミド中間体（6）が得られ、それが、酸加水分解、クルチウス転位および酸による脱保護の後、カルバメート生成物（7）に転化され得る。

【化 104】

スキーム2



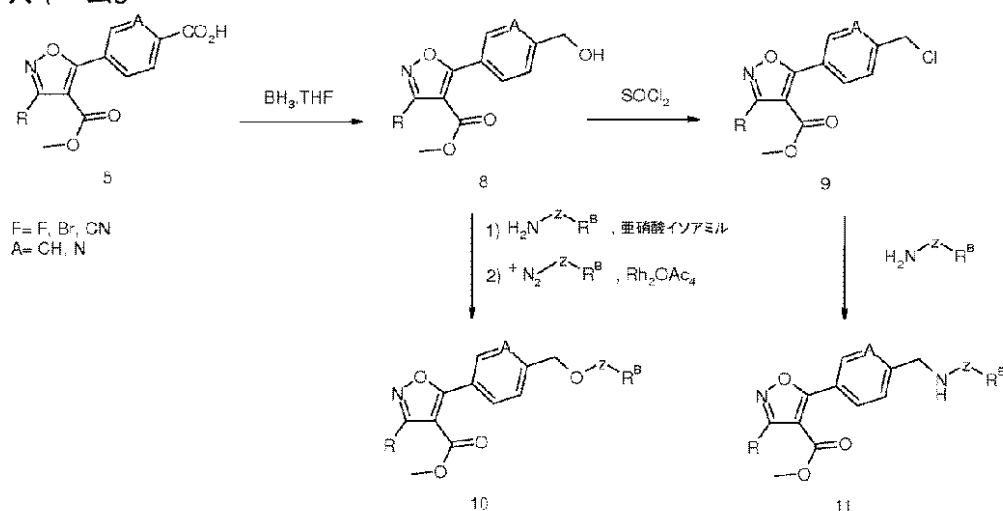
10

【0475】

スキーム3にあるように、酸(5)は、アルコール(8)に還元され、および／またはその塩化物(9)に転化され得る。アルコールは、ロジウムで触媒される、ジアゾ中間体 $2\text{N}^+-\text{Z}-\text{R}^B$ への挿入によって、それらのエーテル類似体(10)に転化されてもよく、またはアミン(11)は、塩化物(IX)から生成され得る。

【化 105】

スキーム3



20

30

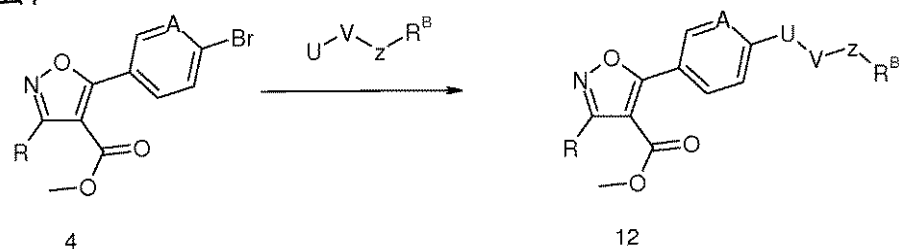
【0476】

あるいは、スキーム4にあるように、臭化物(4)が、アルコールまたはアミン($\text{UV}-\text{Z}-\text{R}^B$)に直接結合されてもよく、それによって、熱または金属で触媒されるハロゲン化物置換によって、Uが、 $-\text{OH}$ または $-\text{NH}_2$ である。全ての主要な中間体(10~12)は、酸加水分解、クルチウス転位、続いて酸脱保護を用いて、スキーム1に記載される最終生成物を生成するようにさらに変性され得る。

40

【化 106】

スキーム4



50

【0477】

実施例57. 受容体結合アッセイ

式I～XIIの化合物の結合親和性を、参照文献17に記載されるプロトコルと同様のプロトコルで、LPA1Rを発現するCHO細胞からトリチウム標識したリゾホスファチジン酸（ $[^3\text{H}]$ -LPA）を移動する能力に基づいて決定した。96ウェルフォーマットにおいて、ヒトLPA1Rを発現するCHO細胞[Cerep]を、 $[^3\text{H}]$ -LPA（2nM）で処理した。試験化合物を、濃度を上昇させながら各ウェルに加え、室温で90分間インキュベートした。この時点で、プレートを洗浄し、ウェルの放射能をカウントした。細胞を10 μM の非標識LPAの存在下で $[^3\text{H}]$ -LPAで処理した対照と結果を比較した。受容体に対する特異的リガンド結合を、過剰な非標識リガンドの存在下で決定される全結合と非特異的結合との差として定義した。試験化合物の存在下で得られる、対照の特異的結合のパーセント（（測定される特異的結合／対照の特異的結合） $\times$ 100）として、および対照の特異的結合の阻害パーセント（100 - （（測定される特異的結合／対照の特異的結合） $\times$ 100））として、結果を表した。IC₅₀値（対照の特異的結合の半数阻害をもたらす濃度）およびヒル係数（nH）を、ヒルの式の曲線当てはめ（Hill equation curve fitting）（ $Y = D + [(A - D) / (1 + (C / C_{50})^{nH})]$ 、式中、Y＝特異的結合であり、D＝最小の特異的結合であり、A＝最大の特異的結合であり、C＝化合物の濃度であり、C₅₀＝IC₅₀であり、nH＝傾斜因子である）を用いて平均反復値（mean replicate value）によって生成された競合曲線の非線形回帰分析によって決定した。この分析を、Cerep（Hill software）で開発されたソフトウェアを用いて行い、Windows（登録商標）用の市販のソフトウェアSigmaPlot（登録商標）4.0（著作権1997、SPSS Inc.）によって生成されたデータとの比較によって確認した。阻害定数（K_i）を、チェン・プルソフ式（ $K_i = IC_{50} / (1 + (L / K_D))$ ）、式中、L＝アッセイ中の放射性リガンドの濃度であり、K_D＝受容体に対する放射性リガンドの親和性である）を用いて計算した。スキッチャードプロットを用いて、K_dを決定した。

【0478】

実施例58. カルシウムフラックスアッセイ

LPAで刺激されたCa²⁺フラックスの阻害を用いて、96ウェルプレートフォーマットにおいてFLIPR技術を用いて、化合物の有効性を評価した。使用されるアッセイ緩衝液は、pH7.4で、20mMのHEPESおよび2.5mMのプロベネシドを含有するようにHBSSを補った、調整されたハanks平衡塩溶液（Hanks Balanced Salt Solution）（HBSS）（Millipore、GPCR Profiler（登録商標））であった。LPA1R発現細胞（Millipore）を平板培養し、被験物質のアッセイの24時間前に調製した。Ca²⁺イオンフラックスを、Fluoベースの洗浄不要（No Wash）Ca²⁺色素の蛍光から評価した。アンタゴニストデータを、80%の有効性を生じるのに十分なLPA濃度[EC₈₀]でプレートから生成する。阻害パーセンテージを、式I～VIの化合物の濃度に応じた有効性の低下から計算した。用量反応について、阻害データを用いて、化合物のIC₅₀を計算した。

【0479】

アゴニストアッセイを、FLIPR^{TETRA}機器において行い、ここで、蛍光ベースラインを確立した後、試験化合物、ビヒクル対照、および対照アゴニストをアッセイプレートに加えた。アゴニストアッセイは、合計で180秒間であり、それを用いて、アッセイされる各GPCRを活性化する各化合物の能力を評価した。アゴニストアッセイが完了したら、アッセイプレートを、FLIPR^{TETRA}から取り出し、25℃で7分間インキュベートした。インキュベーション期間の後、アッセイプレートを、FLIPR^{TETRA}に戻し、アンタゴニストアッセイを開始した。

【0480】

アンタゴニストアッセイ：

蛍光ベースラインの確立の後、アゴニストアッセイ中に決定された EC_{80} 有効性値を用いて、全てのプレインキュベートされた試料化合物ウェルに、 EC_{80} 濃度の対照アゴニストを充填した (challenged with)。アゴニストアッセイに使用された同じアッセイプレートを用いて、アンタゴニストアッセイを行った。アンタゴニストアッセイを、FLIPR^{TETRA} 機器において行い、ここで、9つのビヒクル対照および EC_{80} 濃度の対照アゴニストを適切なウェルに加えた。アンタゴニストアッセイは、合計で180秒間であり、それを用いて、アッセイされる各GPCRを阻害する各化合物の能力を評価した。

【0481】

10

データ処理：

全てのアッセイプレートデータを、適切なベースライン補正にかけた。ベースライン補正を適用した後、最大蛍光値をエクスポートし、データを処理して、活性化パーセンテージ (Emax 対照アゴニストおよびビヒクル対照値に対する)、阻害パーセンテージ (EC_{80} およびビヒクル対照値に対する)、およびさらなる統計値 (すなわち、 Z' 、反復データ値間の変化パーセンテージ) を計算して、各プレートの品質を評価した。アッセイプレートデータが拒絶された場合、さらなる実験を行った。全ての用量反応曲線を、GraphPad Prismを用いて作成した。「シグモイド用量反応 (Sigmoidal Dose Response) (可変勾配)」式を用いて曲線を当てはめ、式中、下限パラメータ (bottom parameter) を「0」に固定した。必要に応じて、完全な曲線がアッセイされる濃度によって作成されなかった場合、有効性値をよりよく予測するために、上限パラメータ (top parameter) を「100」に固定した。

20

【0482】

本明細書に開示される合成方法にしたがって調製された代表的な化合物のアンタゴニスト活性データが、表2に示される。

【0483】

【表 18】

表 2. 式 I~XII の代表的な化合物のインビトロでの生物学的データ

特に断りのない限り、試験した化合物は、LPA1R Ca^{2+} フラックス機能アッセイにおいて、50 μM 未満の IC_{50} を有していた。

実施例 番号	LPA1R アンタゴニスト 活性	実施例 番号	LPA1R アンタゴニスト 活性	実施例 番号	LPA1R アンタゴニスト 活性
1	C	20	A	37	A
2	C	21	A	38	A
3	D	22	A	39	A
4	B	23	A	40	A
5	A	24	A	41	A
6	D	25	A	42	A
7	D	26	A	43	B
8	D	27	A	44	A
9	D	28	A	45	A
10	D	29	C	46	C
11	D	30	D	47	B
12	D	30	C	48	C
13	D	31	A	49	A
14	D	31	A	50	A
15	D	32	A	51	A
16	D	33	A	52	A
17	A	34	A	53	A
18	D	35	A	54	B
19	D	36	A	55	B
				56	A

【0484】

特に断りのない限り、試験した化合物は、LPA1R Ca^{2+} フラックス機能アッセイにおいて、50 μM 未満の IC_{50} を有していた。A=0.3 μM 未満であり；B=0.3 μM 超かつ1 μM 未満であり；C=1 μM 超かつ50 μM 未満であり；D=50 μM 超である。

【0485】

参考文献

1) Gyorkos A. C., Corrette C. P., Cho S. Y., Turner T. M., Aso K., Kori M., Gyoten M., Condroski K. R., Siedem C. S., Boyd S. A. WO2005099688, 2005

2) Maiti, Swarupananda; Sridharan, Vellaisam

10

20

30

40

50

- y; Menendez, J. Carlos; Journal of Combinatorial Chemistry, 2010, vol. 12, #5 p. 713–722
- 3) Takagi M., Nakamura T., Matsuda I., Kiguchi T., Ogawa N., Ozeki H. US2009/36450 A1, 2009
- 4) Lee, Len F.; Schleppnik, Francis M.; Howe, Robert K.; Journal of Heterocyclic Chemistry, 1985, vol. 22, p. 1621–1630
- 5) Dehmel, Florian; Abarbri, Mohamed; Knochel, Paul; Synlett, 2000, #3 p. 345–346 10
- 6) Abarbri, Mohamed; Thibonnet, Jerome; Berillon, Kaurent; Dahmel, Florian; Rottlaender, Mario; Knochel, Paul; Journal of Organic Chemistry, 2000, vol. 65, #15 p. 4618–4634
- 7) Gagnon et al.; Canadian Journal of Chemistry, 1953, vol. 31, p. 673, 682
- 8) Malki, Fatiha; Touati, Abdelkader; Rahal, Said; Moulay, Saad; Asian Journal of Chemistry, 2011, vol. 23, #3 p. 961–967
- 9) Ohata S., Kato K., Toriyabe K., Ito Y., Hamaguchi R., Nakano Y., EP2202226 A1, 2010 20
- 10) Maekawa T., Hara R., Odaka H., Kimura H., Mizufune H., Fukatsu K., WO03099793, 2003
- 11) Sam, Sik Kim; Bo, Seung Choi; Jae, Hoon Lee; Ki, Kon Lee; Tae, Hee Lee; Shin, Hyunik; Young, Ho Kim; Synlett, 2009, #4 p. 599–602
- 12) Zhu, Yulin; Pan, Yuanjiang; Huang, Shenlin; Synthetic Communications, 2004, vol. 34, #17 p. 3167–3174
- 13) Pathak, Vijai Nath; Gupta, Ragini; Varshney, Bindu; Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 2008, vol. 47, #3 p. 434–438 30
- 14) Pierre, Fabrice; O'Brien, Sean E.; Haddach, Mustapha; Bourbon, Pauline; Schwaebe, Michael K.; Stefan, Eric; Darjania, Levan; Stansfield, Ryan; Ho, Caroline; Siddiqui-Jain, Adam; Streiner, Nicole; Rice, William G.; Anderes, Kenna; Ryckman, David M.; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, vol. 21, #6 p. 1687–1691 40
- 15) Boes M., Galley G., Godel T., Hoffmann T., Hunkeler W., Schnider P., Stadler H. US6756380, 2004
- 16) Aissaoui H., Boss C., Hazemann J., Koberstein R., Siegrist R., Sifferlen T. US2011105491, 2011
- 17) An S., Dickens M. A., Bleu T., Hallmark O. G., Goetzl E. J. Biochemical and Biophysi 50

cal Research Communications (1997) 231, 619-622

18) P Schenone, P Fossa, G Menozzi, (1991) Journal of Heterocyclic Chemistry, 1991, vol. 28, #2 p. 453-457

19) T Kimura, N Ohkawa, A Nakao, T Nagasaki, T Shimozato, (2006). EP1632488A1,

20) ND Smith, SP Govek, M Kahraman, JD Julien, JY Nagasawa, KL Douglas, CL Bonnefous, AG Lai. (2013) WO2013/142266A1

10

21) B Cottyn, F Terrier, D Vichard, P Nioche, Pierre; Raman. (2007) Synlett, # 8 p. 1203-1206

22) SL Buchwald, TD Senecal, W Shu, Wei. (2013) Angewandte Chemie-International Edition, 2013, vol. 52, #38 p. 10035-10039.

23) X Guo, W Hu, H Huang, (2007) Angewandte Chemie-International Edition, 2007, vol. 46, #8 p. 1337-1339

24) SK Shah, QT Truong, H Qi, WK Hagmann (2005). WO2005044785A1

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
	A 6 1 P 35/00

(31)優先権主張番号 61/801,426

(32)優先日 平成25年3月15日(2013.3.15)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100169904

弁理士 村井 康司

(74)代理人 100159916

弁理士 石川 貴之

(72)発明者 グラハム ビートン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 2 8, サンディエゴ, バーナード トレイルズ ドライブ 1 8 8 5 8

(72)発明者 ファビオ シー. トゥッチ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 0 3, サンディエゴ, サター ストリート 1 3 2 9

(72)発明者 サシーシュ ビー. ラヴラ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 2 7, サンディエゴ, ニュー ロッチェル ウェイ 1 7 0 1 9

(72)発明者 チャンドラヴァダン アール. シャー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 2 9, サンディエゴ, ダルフージー ロード 1 4 2 1 3

(72)発明者 ヒエップ ルー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 7 8, サンマルコス, エッジウォーター ドライブ 6 6 7

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 国際公開第2001/060819 (WO, A1)

国際公開第2012/100436 (WO, A1)

国際公開第2013/025733 (WO, A1)

特表2013-506694 (JP, A)

国際公開第2012/078593 (WO, A2)

国際公開第2012/138648 (WO, A1)

特表2013-501064 (JP, A)

特表2013-506695 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)