



등록특허 10-2090231



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년03월17일
 (11) 등록번호 10-2090231
 (24) 등록일자 2020년03월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 261/10 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) *C07D 231/38* (2006.01)
C07D 231/52 (2006.01) *C07D 233/88* (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) *C07D 261/14* (2006.01)
C07D 263/48 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 261/10 (2013.01)
A61K 31/415 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7028061
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월17일
 심사청구일자 2019년03월15일
- (85) 번역문제출일자 2015년10월07일
- (65) 공개번호 10-2015-0130415
- (43) 공개일자 2015년11월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/030712
- (87) 국제공개번호 WO 2014/145873
 국제공개일자 2014년09월18일
- (30) 우선권주장
 61/801,231 2013년03월15일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2012138648 A1*
 WO2013025733 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 질환의 치료에 유용한 헤테로환식 화합물

(57) 요 약

섬유증(예컨대 심장, 신장, 간 및 폐의 섬유증) 및 피부경화증을 수반하는 질환; 염증성 질환, 예컨대 당뇨성 신증 및 염증성 장 질환; 안질환, 예컨대 황반변성을 수반하는 질환; 신경 질환, 예컨대 소양증 및 통증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 리소포스파티드산 수용체-의존적 질환 및 병태의 치료에서 유용한 리소포스파티드산 수용체 리간드인 헤테로환식 화합물이 기재된다. 해당 화합물의 비제한적 예는 (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로페온산 및 (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/42 (2013.01)
C07D 231/38 (2013.01)
C07D 231/52 (2013.01)
C07D 233/88 (2013.01)
C07D 239/42 (2013.01)
C07D 261/14 (2013.01)
C07D 263/48 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)

(72) 발명자

라블라 사티쉬 비.

미국 캘리포니아 92127 샌디에고 뉴 로셀 웨이
17019

샤 찬드라바단 알.

미국 캘리포니아 92129 샌디에고 달하우지 로드
14213

루 히엡

미국 캘리포니아 92078 센 마르코스 엣지워터 드라
이브 667

(30) 우선권주장

61/801,426 2013년03월15일 미국(US)
61/827,409 2013년05월24일 미국(US)

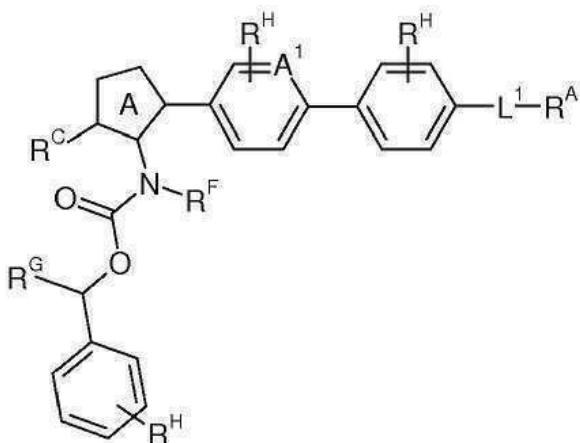
명세서

청구범위

청구항 1

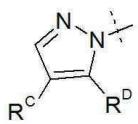
화학식 XII의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 XII]



A^1 은 $=CH-$ 또는 $=N-$ 이고;

고리 A 는



의 구조를 갖는 5 원 헤테로아렌이며,

R^c 는 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, CN , 또는 $-C_1-C_4$ 플루오로알킬이고;

R^D 는 화학식 XII의 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ 치환체이고, CY는 하나의 R^H 로 치환된 페닐이며;

R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 이고;

L^1 은 $-C(R^L)_2-$ 또는



이고, R^L 은 H, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R^F 는 독립적으로 $-H$ 이며;

R^G 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이고;

R^H 는 $-H$, 할로겐, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 인, 화합물.

청구항 2

삭제

청구항 3



제1항에 있어서, L^1 은 $-CH_2-$, 또는 $-C(CH_3)_2-$ 인, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^C 는 $-F$, $-CN$ 또는 $-CF_3$ 인 것인, 화합물.

청구항 5

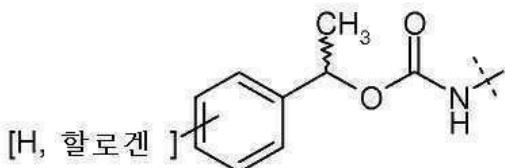
삭제

청구항 6

제1항에 있어서, R^G 는 R 또는 S 입체배치로 $-CH_3$ 인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^D 는



의 구조를 갖는 $-NHC(=O)OCH(CH_3)-CY$ 인, 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, R^D 는 $-NHC(=O)OCH(CH_3)-CY$ 되, R^D 의 상기 메틸기는 R 입체배치인, 화합물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물:

표 1

| 화합물 | 명칭 |
|-----|--|
| 46 | 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카르보닐아미노]-4-시아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산 |
| 49 | (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카르보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-3-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산 |
| 50 | (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카르보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산 |
| 51 | (R)-1-(2-클로로-4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카르보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산 |
| 52 | (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카르보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-메틸-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산 |
| 53 | (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카르보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산 |

| | |
|-----|--|
| 54 | (R)-1-{4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산 |
| 55 | (R)-1-{2-플루오로-4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산 |
| 289 | 1-[4-[4-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-1-일]페닐]페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 290 | 1-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 291 | 2-[4-[4-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-1-일]페닐]페닐]-2-메틸-프로판산 |
| 292 | 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]-2-메틸-프로판산 |
| 293 | 1-(4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산 |
| 294 | 1-(4'-[5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산 |
| 295 | 1-{3-플루오로-4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산 |
| 296 | 1-(4'-[5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산 |
| 297 | 1-{2-플루오로-4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산 |
| 298 | 1-(4'-[5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일]-2-플루오로-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산 |
| 299 | 1-{2-클로로-4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산 |
| 300 | 1-(2-클로로-4'-[5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산 |
| 301 | 1-(4-(p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐)톨릴)사이클로프로판카복실산 |
| 302 | 1-[4-(p-[5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일]페닐)톨릴]사이클로프로판카복실산 |
| 316 | 1-(p-[5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-페리딜]페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 317 | 1-[p-(5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일]-2-페리딜]페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 318 | 1-(2-플루오로-4-[5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-페리딜]페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 319 | 1-[4-(5-[5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일]-2-페리딜)-2-플루오로페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 320 | 1-(3-플루오로-4-[5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-페리딜]페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 321 | 1-[4-(5-[5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일]-2-페리딜)-3-플루오로페닐]사이클로프로판카복실산 |

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물은
 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-시아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-3-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(2-클로로-4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-메틸-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-{4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산, 또는 (R)-1-{2-플루오로-4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산, 1-[4-[4-[4-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-1-일]페닐]페닐]사이클로프로판카복실산, 1-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]사이클로프로판카복실산, 2-[4-[4-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-1-일]페닐]-2-메틸-프로판산, 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]-2-메틸-프로판산, 1-{4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산, 1-{3-플루오로-4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산, 1-{2-플루오로-4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산, 1-(4'-{5-[1-(o-클로로

페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-2-플루오로-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산, 1-{2-클로로-4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산, 1-(4-{p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}톨릴)사이클로프로판카복실산, 1-[p-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-2-피리딜)페닐]사이클로프로판카복실산인, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 화합물은 (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산인, 화합물.

청구항 14

삭제

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물은 1-{4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산인, 화합물.

청구항 16

리소포스파티드산-의존적 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제학적 조성물로서,

활성 성분으로서 제1항, 제3항, 제4항, 제6-8항, 제11-13항, 및 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 치료적으로 유효한 양으로 포함하고,

상기 리소포스파티드산-의존적 질환 또는 병태는 신장 섬유증, 폐 섬유증, 심장 섬유증, 소양증, 암, 건선, 신장 병증, 폐렴, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 질환, 연령 관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 증식성 유리체 병증 (PVR), 간질성 폐모고이드, 녹내장 여과 수술 흉터, 포도막염, 급성 간염, 만성 간염, 간 섬유증, 간경변, 담낭 소양증, 문맥 고혈압, 재생 부전, 무알콜성 지방간염 (NASH), 간기능 저하, 간 혈류 장애, 만성 신장질환, 말기 신장 질환, 요도 소양증, 신장병증, 경피증, 피부 흉터 및 아토피성 피부염으로 구성된 군에서 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 화합물은: 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-시아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-3-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(2-클로로-4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-{2-플루오로-4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산, 1-[4-[4-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-1-일]페닐]페닐]사이클로프로판카복실산, 1-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]사이클로프로판카복실산, 1-{4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산, 1-(4'-{5-[1-(o-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산, 1-{3-플루오로-4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산, 1-(4'-{5-[1-(o-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-3-플루오로-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산, 1-{2-플루오로-4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산, 1-(4'-{5-[1-(o-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-2-플루오로-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산, 1-(4'-{5-[1-(o-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산, 1-(2-클로로-4'-{5-[1-(o-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일}-2-플루오로-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산, 1-(4'-{p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}톨릴)사이클로프로판카복실산, 1-[4-(p-{5-[1-(o-클로로페닐)-에톡

시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}페닐]톨릴]사이클로프로판카복실산, 1-(p-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}페닐)사이클로프로판카복실산, 1-[p-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-2-피리딜}페닐)사이클로프로판카복실산, 1-[2-플루오로-4-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}페닐]사이클로프로판카복실산, 1-(3-플루오로-4-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}페닐)사이클로프로판카복실산, 1-[4-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-2-피리딜)-3-플루오로페닐]사이클로프로판카복실산, 1-(p-{5-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}페닐)사이클로프로판카복실산, 1-[p-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-1H-피라졸-1-일}-2-피리딜)페닐]사이클로프로판카복실산으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 화합물은 1-(4'-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-2-플루오로-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, 또는 1-{4'-(4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일)-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 리소포스파티드산-의존적 질환 또는 병태는 기관의 섬유증, 간 질환 또는 신장 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제16항에 있어서, 상기 리소포스파티드산-의존적 질환 또는 병태는 당뇨성 신증(diabetic nephropathy) 또는 비알코올성 지방간염(NASH)인, 약제학적 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2013년 3월 15일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/801,426, 2013년 3월 15일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/801,231, 2013년 5월 24일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/827,409의 이익을 주장하며, 이들 기초출원의 전문은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 정부권리의 언급

[0004] 본 발명은 미국 국립보건원에 의해 부여된 등록번호 DK092005 및 CA174019 하에서 정부 지원에 의해 만들어졌다. 미국 정부는 본 발명에 특정 권리를 가진다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 약학적 활성을 갖는 화합물, 이러한 화합물의 제조방법, 그들을 포함하는 약제학적 조성물 및 치료 및 예방이 필요한 대상체에서의 질환의 치료 및 예방에서, 특히 통증, 소양증, 암, 염증 및 섬유증 질환의 인간 및 수의사 치료를 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0007]

리소인지질(lysophospholipid)은 중식, 분화, 생존, 이동, 부착, 침윤 및 형태형성을 포함하는 근본적인 세포 작용에 영향을 미친다. 비정상 기능은 섬유증 질환, 염증, 암 및 말초신경 손상을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 질환을 야기하는 다수의 생물학적 과정에 영향을 미친다. 리소포스파티드산(lysophosphatidic acid: LPA)은 자가분비(autocrine) 및 근거리분비(paracrine) 방식으로 특이적 G 단백질 결합 수용체(G protein-coupled receptor: GPCR)를 통해 작용하는 것으로 나타난 리소인지질이다. LPA 수용체의 길항제는 LPA가 어떤 역할을 하는 질환, 장애 또는 병태의 치료에서의 용도를 발견한다.

[0008]

해당 수용체를 통한 신호 도입을 감소시키기 위해(즉, 경쟁적 또는 비경쟁적 저해에 의해 또는 역 효현제(inverse agonist)로서 작용함으로써) 리소포스파티드산 수용체[LPAR]와 상호작용하는 작용제(agent)는 본 명세서에 기재된 질환의 정후를 감소시킨다. 병인, 진행 또는 지속이 리소포스파티드산 수용체 서브타입 1(LPAIR)을 통한 신호처리에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 달성되는 질환 및 병태는 LPA-의존적으로 고려된다. 본 명세서에 기재된 해당 LPA-의존적 및 기타 다른 병태 및 질환을 치료하기 위한 치료적 유용성을 갖는 새로운 작용제가 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0009]

리소포스파티드산(LPA)의 생리적 활성을 저해하고, 따라서 LPA의 생리적 활성의 저해가 유용한 질환의 치료 또는 예방을 위한 작용제로서 유용한 화합물이 본 명세서에 개시된다.

[0010]

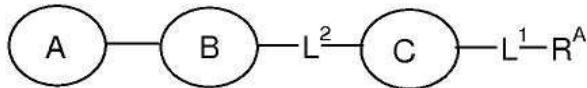
일 양태에서, 해당 화합물은 기관(예를 들어, 간, 신장, 폐, 심장 등)의 섬유증, 간 질환(예를 들어, 간 질환(예를 들어, 급성 간염, 만성 간염, 간 섬유증, 간 간경변, 간문맥항진증, 재생성 부전, 비알코올성 지방간염(NASH), 간 기능부전, 간 혈류장애 등), 세포 증식성 질환, 예컨대 암(고형 종양, 고형 종양 전이, 혈관섬유종, 골수종, 다발성 골수종, 카포시 육종, 백혈병, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 암세포의 침윤성 전이 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않음), 염증성 질환(건선, 신증, 폐렴 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음), 위장관 질환(과민성 대장 증후군(IBS), 염증성 장 질환(IBD), 비정상 췌장 분비 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않음), 신장 질환, 요로-연관 질환(전립선 비대증 또는 신경병증성 방광 질환과 연관된 증상을 포함하지만 이들로 제한되지 않음), 척수종양, 추간판 헤르니아, 척추관 협착증, 당뇨병으로부터 유래된 증상, 하부 요로 질환(하부 요로의 폐색을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않음), 하부 요로의 염증성 질환, (배뇨장애, 빈뇨 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음), 췌장 질환, 비정상 혈관생성-연관 질환(동맥 폐쇄 등을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않음), 폐부경화증, 뇌-연관 질환(뇌경색, 뇌출혈 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음), 신경계 질환(신경병증 통증, 말초신경병증, 소양증 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음), 안질환(연령관련 황반변성(AMD), 당뇨망막병증, 중식 유리체 망막병증(PVR), 반흔성 유천포창, 녹내장 여과술 흉터 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음)의 치료에 유용하다.

[0011]

본 발명의 화합물은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물을 포함하며,

[0012]

[화학식 I]



[0013]

식 중, R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $-C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등 배전자체이고;

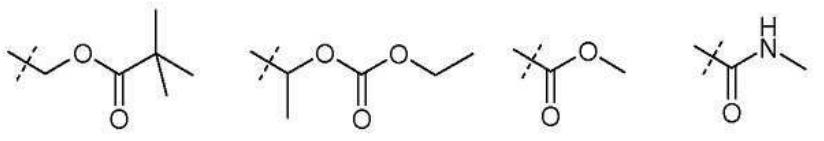
[0015]

L^1 은 없거나 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬렌 또는 $-UV-Z-$ 이 되며, $-UV-$ 는 $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$,

$-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$ 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 에 의해 규정되고, W 는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌이거나 또는 W 는 $-C(R^L)_2-$ 이며, Z 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌 또는 C_1-C_6 플루오로알킬렌이거나 또는 Z 는 $-C(R^L)_2-\circ$ 이고; n 은 0, 1 또는 $2\circ$ 고;

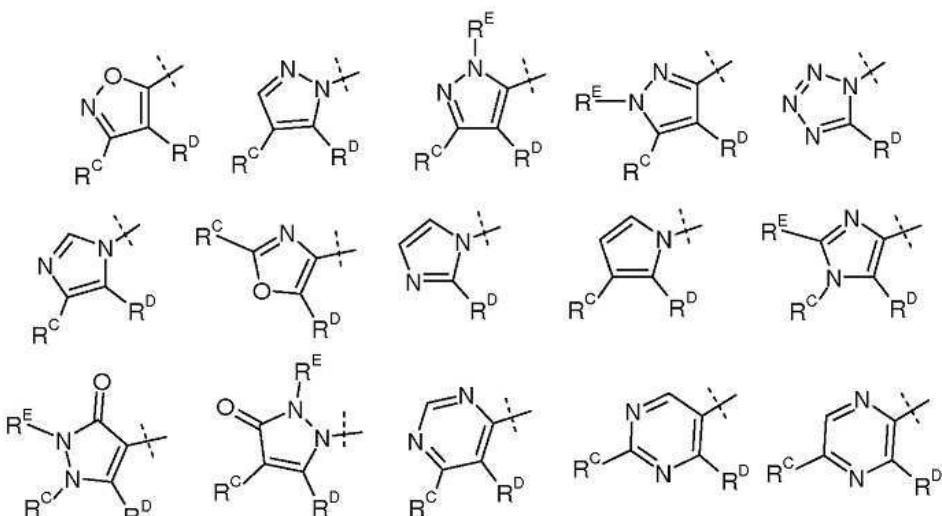
[0016] L^2 는 없거나 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌, C_1-C_6 플루오로알킬렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬렌, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^B)-$, $-C(=O)-$ 또는 $-C(=O)N(R^B)-$ 이며;

[0017] R^B 는 $-H$ 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이거나, 또는 하기 중 하나의 구조를 가지고:



[0018]

고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는 5 원 또는 6 원 헤테로아렌이며:



[0020]

파선은 고리 A 내지 고리 B의 부착지점을 나타내고;

[0022] R^C 및 R^D 중 하나는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며,

[0023] 다른 R^C 또는 R^D 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$, $-N(R^F)C(=O)X-CY$, $-C(=O)-N(R^F)-CH(R^G)X-CY$ 또는 $-C(=O)-N(R^F)-C(R^G)_2X-CY$ 이되, X 는 없거나, $-O-$, $-NH-$ 또는 $-CH_2-\circ$ 고;

[0024] R^E 는 $-H$, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

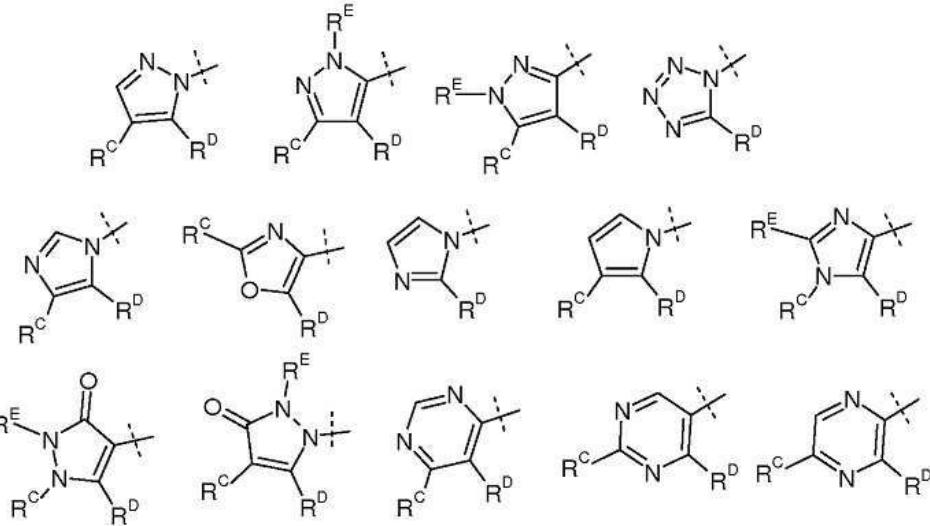
[0025] R^F 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0026] R^G 은 독립적으로 선택된 R^E 이거나, 또는 하나의 R^G 는 C_1-C_4 알킬렌이며, R^G 및 CY가 부착된 탄소 원자 및 CY와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 R^G 는, 존재한다면, R^E 에 대해 규정한 바와 같으며;

- [0027] CY는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₁₀ 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이되, CY가 치환된다면, CY는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H로 치환되며,
- [0028] 각각의 R^H는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -N(=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, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₁-C₄ 플루오로알콕시, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 헤테로알킬이고;
- [0029] 각각의 R^J는 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 헤�테로알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, -C₁-C₄ 알킬렌-(선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬), -C₁-C₄ 알킬렌-(선택적으로 치환된 헤�테로사이클로알킬), -C₁-C₄ 알킬렌-(선택적으로 치환된 아릴) 또는 -C₁-C₄ 알킬렌-(선택적으로 치환된 헤�테로아릴)이며,
- [0030] R^L는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 헤�테로알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, -C₁-C₄ 알킬렌-(선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬), -C₁-C₄ 알킬렌-(선택적으로 치환된 헤�테로사이클로알킬), -C₁-C₄ 알킬렌-(선택적으로 치환된 아릴) 또는 -C₁-C₄ 알킬렌-(선택적으로 치환된 헤�테로아릴)이거나,
- [0031] 또는 R^H가 -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ 또는 -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂ 일 때, 각각의 R^L은 독립적으로 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 R^L기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클을 규정하고,
- [0032] 또는 W가 -C(R^L)₂-이거나, 또는 Z가 -C(R^L)²-일 때, 각각의 R^L은 독립적으로 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 R^L기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이고, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정하고,
- [0033] 고리 B는 선택적으로 치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 C₂-C₁₀ 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴렌이되, 고리 B가 치환된다면, 고리 B는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 선택된 R^H로 치환되며, R^H는 앞서 규정한 바와 같고;
- [0034] 고리 C는 없거나 또는 선택적으로 치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 C₂-C₁₀ 헤�테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴렌이며, 고리 C가 치환된다면, 고리 C는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 선택된 R^H로 치환되며, R^H는 앞서 규정한 바와 같고;
- [0035] 고리 B가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, 고리 C는 없고, L²는 없으며, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -N(R^J)-C(=O)-이고, R^J는 -H이고, R^D는 -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY이며, X는 -O-이고, R^G는 -CH₃이며, R^F는 -H이고, R^C는 -H, -CH₃ 또는 -CF₃이거나,
- [0036] 또는 고리 B가 선택적으로 치환된 아릴렌이고 고리 C가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이거나 또는 치환된 또는 비치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌이거나, 또는 고리 B가 치환된 또는 비치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌이고 고리 C가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, L²는 없고, L¹은 C₁-C₆ 알킬렌이며,

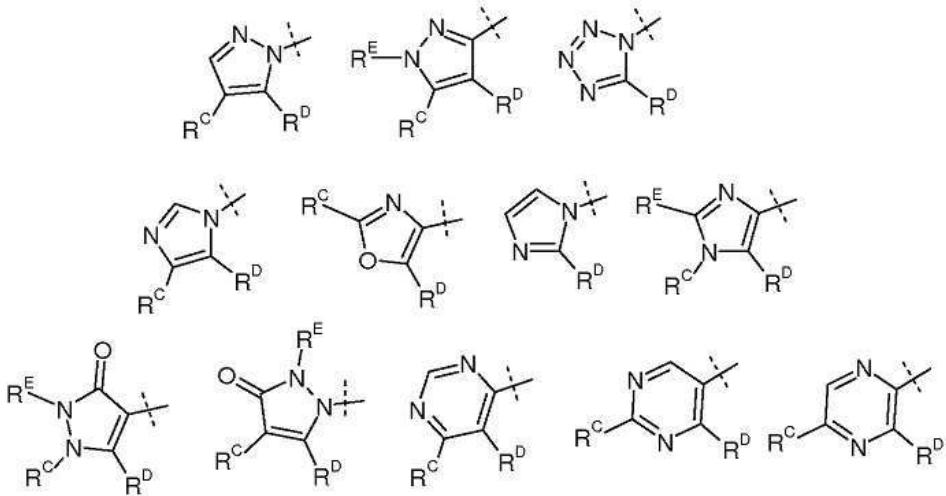
[0037] R^C 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이고, R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 일 때,

[0038] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0039]

[0040] 고리 B가 C_2-C_{10} 해테로사이클로알킬렌이며, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 아릴렌이고, L^2 는 없으며, L^1 은 C_1-C_6 알킬렌이고, R^C 는 $-CH_3$ 이며, R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 일 때, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



[0041]

[0042] 본 발명의 기타 다른 화합물은 본 명세서의 넘버링한 구현예 및 청구범위에 의해 표시되는 구조를 가진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 정의

[0044] 본 명세서에서 사용되며 내용에 의해 달리 언급되거나 또는 추론되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 이하에 규정하는 의미를 가진다. 예를 들어 상호 배타적인 구성요소 또는 선택사항을 포함함으로써 달리 금지되거나 또는 암시되거나 않는 한, 이들 정의에서 그리고 본 명세서 전체적으로, 단수 용어는 하나 이상을 의미하며, 용어 "또는"은 내용에 의해 허용된다면 및/또는을 의미한다. 따라서, 본 명세서 및 첨부하는 청구범위에서 사용되는 바와 같은, 단수 형태는, 달리 명확하게 지시되지 않는 항, 복수의 대상을 포함한다.

[0045]

본 개시내용의 다양한 위치에서, 예를 들어 임의의 개시된 구현예에서 또는 청구범위에서, 하나 이상의 특정된 구성성분, 구성요소 또는 단계를 "포함하는" 화합물, 조성물 또는 방법이 언급된다. 본 구현예는 또한 해당 구체화된 구성성분, 구성요소 또는 단계이거나 또는 해당 구체화된 구성성분, 구성요소 또는 단계로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어진 해당 화합물, 조성물, 조성물 또는 방법을 구체적으로 포함한다. 용어 "포함하는",

"이루어지는" 및 "본질적으로 이루어진"은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 미국 특허법 하에서 그들의 보통으로 허용되는 의미를 가진다. 용어 "구성되는"은 용어 "포함하는"과 상호호환적으로 사용되며, 동등한 의미로서 언급된다. 예를 들어, 구성성분 또는 단계를 "포함하는" 제조 또는 방법의 개시된 조성물, 장치, 물품은 지정된 것이 아니며, 그들은 해당 조성물 또는 방법 + 추가적인 구성성분(들) 또는 단계(들)가 포함되거나 또는 이와 같이 읽혀진다. 유사하게, 구성요소 또는 단계로 "이루어진" 제조 또는 방법의 개시된 조성물, 장치, 물품은 지정된 것이며, 그들은 인식 가능한 양의 추가적인 구성성분(들) 또는 추가적인 단계(들)을 갖는 해당 조성물 또는 방법이 포함되거나 또는 이와 같이 읽혀지지 않을 것이다. 더 나아가, 용어 "포함하는"뿐만 아니라 기타 다른 형태, 예컨대 "포함하다", "포함한다" 및 "포함되는"은 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 섹션의 표제는 단지 조직적 목적을 위한 것이며, 기재되는 대상을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 달리 표시되지 않는 한, 질량 분석법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법 및 약학의 통상적인 방법이 사용된다.

[0046] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "결합" 또는 "단일 결합"은 두 원자 사이의 화학 결합, 또는 결합에 의해 합쳐지는 원자가 더 큰 하부구조의 부분이 되는 것으로 고려될 때의 두 모이어티를 의미한다. 명확하게 언급되거나 또는 문맥에 의해 암시되는 바와 같이, 본 명세서에 기재된 기가 결합일 때, 언급된 기는 없으며, 이에 의해 결합이 남아있는 확인된 기 간에 형성될 수 있게 한다.

[0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "원(membered) 고리"는 임의의 환식 구조를 의미한다. 용어 "원"은 고리를 구성하는 골격 원자의 수를 의미하는 것을 의미한다. 따라서, 예로서 제한 없이, 해당 원 고리는 6 원 고리인 사이클로헥실, 피리딘일, 피란일 및 티오피란일, 및 5 원 고리인 사이클로펜틸, 피롤릴, 푸란일 및 티엔일을 포함한다.

[0048] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "모이어티"는 문자 또는 화합물의 구체적 세그먼트, 단편 또는 작용기를 의미한다. 화학적 모이어티는 때때로 문자 또는 화합물에 포함되거나 또는 첨부된(즉, 치환체 또는 가변기) 화학적 독립체로서 표시된다.

[0049] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "알킬"은 정상, 2 차, 3 차 또는 환식 배열, 즉 선형, 분지형, 환식 배열 또는 이들의 일부 조합에서 함께 공유적으로 연결되는 탄소 원자의 수집물이다. 구조에 대한 알킬 치환체는 치환체의 sp^3 탄소를 통해 구조에 공유적으로 부착되는 탄소 원자의 해당 사슬이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 알킬 치환체는 하나 이상의 포화 모이어티 또는 기를 함유하며, 추가적으로 불포화 알킬 모이어티 또는 기를 함유할 수 있고, 즉 치환체는 이들의 조합의 1 개, 2 개, 3 개 이상의 독립적으로 선택된 이중 결합 또는 삼중 결합, 통상적으로는, 이러한 불포화 알킬 모이어티 또는 기가 존재한다면 하나의 이중 또는 하나의 삼중 결합을 포함할 수 있다.

[0050] 불포화 알킬 모이어티 또는 기는 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 아릴 모이어티에 대해 이하에 기재하는 바와 같은 모이어티 또는 기를 포함한다. 포화 알킬 모이어티는 포화 탄소 원자(sp^3)를 함유하고 방향족, sp^2 또는 sp 탄소 원자가 없다. 알킬 모이어티 또는 기에서 탄소 원자의 수는 다를 수 있고, 통상적으로 1 개 내지 약 50 개, 예를 들어 약 1 개 내지 30 개 또는 약 1 개 내지 20 개이며, 달리 구체화되지 않는 한, 예를 들어 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 알킬은 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개 또는 8 개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티를 의미하고, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆은 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 5 개 또는 6 개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티를 의미한다.

[0051] 알킬 치환체, 모이어티 또는 기가 구체화될 때, 좋은 메틸, 에틸, 1-프로필(*n*-프로필), 2-프로필(이소-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (*n*-부틸), 2-메틸-1-프로필(이소-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸(sec-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필(*t*-부틸, -C(CH₃)₃), 아밀, 이소아밀, sec-아밀 및 기타 다른 선형, 환식 및 분지형 사슬 알킬 모이어티를 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한, 알킬기는 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐기, 아릴기, 아릴알킬기, 알킬아릴기 등에 대해 이하에 기재한 종 및 기를 함유할 수 있다.

[0052] 본 명세서에서 사용하는 바와 같은 사이클로알킬은 탄소 원자만으로 구성되는 일환식, 이환식 또는 삼환식 고리 계이다. 용어 "사이클로알킬"은 일환식 또는 다환식 지방족, 비-방향족 라디칼을 포함하되, 고리(즉, 골격 원자)를 형성하는 각각의 원자는 탄소 원자이다. 사이클로알킬 치환체, 모이어티 또는 기에서 탄소 원자의 수는 다를 수 있고, 통상적으로 3 개 내지 약 50 개, 예를 들어 약 1 개 내지 30 개 또는 약 1 개 내지 20 개이며, 달리 구체화되지 않는 한, 예를 들어 C₃₋₈ 알킬 또는 C₃₋₈ 알킬은 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개 또는 8 개의

탄소 원자를 함유하는 사이클로알킬 치환체, 모이어티 또는 기를 의미하고, C₃₋₆ 알킬 또는 C3-C6은 3 개, 4 개, 5 개 또는 6 개의 탄소 원자를 함유하는 사이클로알킬 치환체, 모이어티 또는 기를 의미한다. 사이클로알킬 치환체, 모이어티 또는 기는 통상적으로 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개, 10 개, 11 개, 12 개, 13 개, 14 개, 15 개, 16 개, 17 개, 18 개, 19 개 또는 20 개의 탄소 원자를 가질 것이며, 외향 또는 내향 고리 이중 결합 또는 내향-고리 삼중 결합 또는 둘 다의 조합을 함유할 수 있고, 내향 고리 이중 또는 삼중 결합, 또는 둘 다의 조합은 4n + 2 개 전자의 환식 컨쥬게이트 시스템을 형성하지 않으며; 2환식 고리계는 하나(즉, 스피로 고리계) 또는 2 개의 탄소 원자를 공유할 수 있으며, 삼환식 고리계는 총 2 개, 3 개 또는 4 개의 탄소 원자, 통상적으로 2 개 또는 3 개를 공유할 수 있다.

[0053]

달리 구체화되지 않는 한, 사이클로알킬 치환체, 모이어티 또는 기는 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 알킬아릴 등에 대해 기재한 모이어티 및 기를 함유할 수 있고, 하나 이상의 기타 다른 사이클로알킬 모이어티를 함유할 수 있다. 따라서, 사이클로알킬은 포화, 또는 부분적으로 불포화화일 수 있다. 사이클로알킬은 방향족 고리와 융합될 수 있고, 방향족 고리에 대한 부착 지점은 방향족 고리 탄소 원자가 아닌 사이클로알킬 치환체, 모이어티 또는 기의 탄소 또는 탄소들에 있다. 사이클로알킬기는 3 개 내지 10 개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 사이클로알킬 치환체, 모이어티 또는 기는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아다만틸 또는 모이어티를 함유하는 기타 다른 환식의 모든 탄소를 포함한다. 사이클로알킬은 추가로 사이클로부틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 추가로 포함한다. 사이클로알킬기는 치환 또는 비치환일 수 있다. 치환체 구조에 따라서, 사이클로알킬 치환체는 1라디칼 또는 2라디칼(즉, 사이클로알킬렌, 예컨대 사이클로프로판-1,1-디일, 사이클로부탄-1,1-디일, 사이클로펜坦-1,1-디일, 사이클로헥산-1,1-디일, 사이클로헥산-1,4-디일, 사이클로헵坦-1,1-디일 등이지만, 이들로 제한되지 않음)일 수 있다. 사이클로알킬이 마쿠쉬기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 사이클로알킬은 그것이 방향족 탄소가 아닌 사이클로알킬기의 환식 탄소 고리계 탄소에 수반된 탄소를 통해 연관되는 마쿠쉬 식에 부착된다.

[0054]

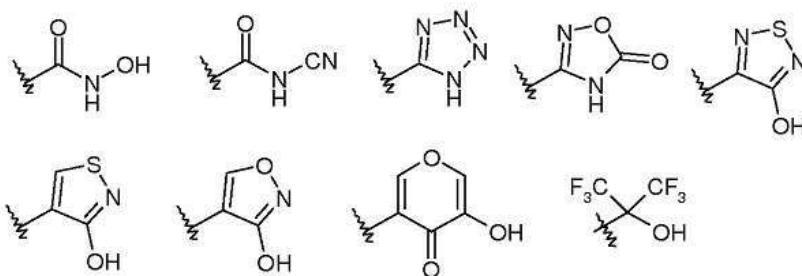
본 명세서에 사용되는 바와 같은 "알킬아민"은 -N(알킬)_xH_y 기, 모이어티 또는 치환체를 의미하며, x 및 y는 x=1, y=1 및 x=2, y=0로부터 독립적으로 선택된다. 알킬아민은 해당 -N(알킬)_xH_y 기를 포함하되, x=2이고 y=0이며, 알킬기는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져서 환식 고리계를 형성한다.

[0055]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 "헤테로알킬렌"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소가 아닌 원자, 예를 들어 산소, 질소, 황, 인 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 알킬렌(즉, 알칸디일) 기, 모이어티 또는 치환체를 의미한다. 헤테로알킬렌은 C₁-C₆ 헤테로알킬렌 또는 C₁-C₄ 헤테로알킬렌을 포함한다. 예시적인 헤테로알킬렌은 -OCH₂- , -OCH(CH₃)- , -OC(CH₃)₂- , -OCH₂CH₂- , -CH₂O- , -CH(CH₃)O- , C(CH₃)₂O- , -CH₂CH₂O- , -CH₂OCH₂CH₂- , -CH₂CH₂OCH₂- , -SCH₂- , -SC(CH₃)₂- , -SCH₂CH₂- , -CH₂S- , -CH(CH₃)S- , -C(CH₃)₂S- , -CH₂CH₂S- , -CH₂SCH₂- , -CH₂SCH₂CH₂- , -CH₂CH₂SCH₂- , -S(=O)₂CH₂- , -S(=O)₂CH(CH₃)- , -S(=O)₂C(CH₃)₂- , -S(=O)₂CH₂CH₂- , -CH₂S(=O)₂- , -CH(CH₃)S(=O)₂- , -C(CH₃)₂S(=O)₂- , -CH₂CH₂S(=O)₂- , -CH₂S(=O)₂CH₂- , -CH₂S(=O)₂CH₂CH₂- , CH₂CH₂S(=O)₂CH₂- , -NHCH₂- , -NHCH(CH₃)- , -NHC(CH₃)₂- , -NHCH₂CH₂- , -CH₂NH- , -CH(CH₃)NH- , -C(CH₃)₂NH- , -CH₂CH₂NH- , -CH₂NHCH₂- , -CH₂CH₂NHCH₂- 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0056]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 "카복실산 생동배전자체(bioisostere)"는 카복실산 모이어티와 유사한 물리적, 생물학적 및/또는 화학적 특성을 나타내는 작용기, 모이어티 또는 치환체를 의미한다. 예로서 제한 없이, 카복실산 생동배전자체는 하기를 포함한다,



[0057]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합 모이어티(예를 들어, -CH=CH-) 또는 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 5 개 또는 6 개 이상, 통상적으로 1 개, 2 개 또는 3 개의 이러한 모이어티를 포함하고 아릴

모이어티 또는 기, 예컨대 벤젠을 포함할 수 있으며, 추가적으로, 알케닐 모이어티가 비닐 모이어티(예를 들어, $-\text{CH}=\text{CH}_2$)가 아니라면 연결된 정상, 2 차, 3 차 또는 환식 탄소 원자, 즉, 선형, 분지형, 환식 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 치환체, 모이어티 또는 기를 의미한다. 다발성 이중 결합을 지니는 알케닐 모이어티, 기 또는 치환체는 하나 이상의 개별 포화 탄소 원자 또는 이들의 조합을 지니는 연속적으로(즉, 1,3 부타디엔일 모이어티) 또는 비연속적으로 배열된 이중 결합을 가질 수 있으며, 단, 이중 결합의 환식, 연속 배열은 $4n + 2$ 개 전자의 환식으로 컨쥬게이트된 시스템(즉, 방향족)을 형성하지 않는다. 알케닐 기 또는 모이어티에서 탄소 원자의 수는 다를 수 있고, 통상적으로 2 개 내지 약 50 개, 예를 들어 약 2 개 내지 30 개 또는 약 2 개 내지 20 개이며, 달리 구체화되지 않는 한, 예를 들어 C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알케닐은 2 개, 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개 또는 8 개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 모이어티를 의미하고, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알케닐은 2 개, 3 개, 4 개, 5 개 또는 6 개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 모이어티를 의미한다. 알케닐 모이어티 또는 기는 통상적으로 2 개, 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개, 10 개, 11 개, 12 개, 13 개, 14 개, 15 개, 16 개, 17 개, 18 개, 19 개 또는 20 개의 탄소 원자를 가질 것이다.

[0059]

알케닐 모이어티, 기 또는 치환체가 구체화될 때, 종은, 예로서 제한 없이, 하나 이상의 이중 결합, 메틸렌($=\text{CH}_2$), 메틸메틸렌($=\text{CH}-\text{CH}_3$), 에틸메틸렌($=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, 비닐($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 알릴, 1-메틸비닐, 부텐일, 이소-부텐일, 3-메틸-2-부텐일, 1-펜텐일, 사이클로펜텐일, 1-메틸-사이클로펜텐일, 1-헥센일, 3-헥센일, 사이클로헥센일 및 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 기타 다른 선형, 환식 및 분지형 사슬의 모든 탄소 함유 모이어티를 갖는, 본 명세서에 기재된 임의의 알킬 또는 사이클로알킬, 기, 모이어티 또는 치환체를 포함한다. 알케닐이 마쿠쉬 기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 알케닐은, 달리 구체화되지 않는 한, 알케닐 모이어티 또는 기의 이중 결합의 불포화 탄소를 통해 연관되는 마쿠쉬 식에 부착된다.

[0060]

본 명세서에서 사용되는 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합 모이어티(즉, $-\text{C}\equiv\text{C}-$), 예를 들어, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 5 개, 6 개 이상, 통상적으로 1 개 또는 2 개의 삼중 결합을 포함하고, 선택적으로 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 5 개, 6 개 이상의 이중 결합을 포함하며, 남아있는 결합(존재한다면)은 단일 결합이고, 알키닐 모이어티가 에티닐이 아니라면, 연결된 정상, 2 차, 3 차 또는 환식 탄소 원자, 즉 선형, 분지형, 환식 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 치환체, 모이어티 또는 기를 의미한다. 알케닐 모이어티 또는 기에서 탄소 원자의 수는 다를 수 있고, 통상적으로 2 개 내지 약 50 개, 예를 들어, 약 2 개 내지 30 개 또는 약 2 개 내지 20 개이며, 달리 구체화되지 않는 한, 예를 들어 C_{2-8} 알키닐 또는 C_{2-8} 알키닐은 2 개, 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개 또는 8 개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 모이어티를 의미한다. 알키닐기는 통상적으로 2 개, 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개, 10 개, 11 개, 12 개, 13 개, 14 개, 15 개, 16 개, 17 개, 18 개, 19 개 또는 20 개의 탄소 원자를 가질 것이다.

[0061]

알키닐 모이어티 또는 기가 구체화될 때, 종은, 예로서 제한 없이, 하나 이상의 이중 결합, 에티닐, 프로판일, 부탄일, 이소-부탄일, 3-메틸-2-부탄일, 1-펜ти닐, 사이클로펜티닐, 1-메틸-사이클로펜티닐, 1-헥신일, 3-헥신일, 사이클로헥신일 및 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 기타 다른 선형, 환식 및 분지형 사슬의 모든 탄소 함유 모이어티를 갖는, 본 명세서에 기재된 임의의 알킬 모이어티, 기 또는 치환체를 포함한다. 알키닐이 마쿠쉬 기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 알키닐은, 알키닐 작용기의 불포화 탄소 중 하나에 연관되는 마쿠쉬 식에 부착된다.

[0062]

본 명세서에서 사용된 바와 같은 "방향족"은 $4n+2$ 개의 파이(pi) 전자를 함유하는 국소화된 파이-전자 시스템을 갖는 평면형 고리를 지칭하며, 여기서 n은 양의 정수이다. 방향족 고리는 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개, 10 개 또는 10 개 초과의 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 선택적으로 치환된다. 용어 "방향족"은 탄소환식 아릴("아릴", 예를 들어 페닐)과 헤테로환식 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족")기 (예를 들어, 피리дин)을 둘 다 포함한다. 상기 용어는 일환식 또는 융합 고리 다환식(즉, 인접한 쌍의 탄소 원자를 공유하는 고리)기를 포함한다.

[0063]

본 명세서에서 사용되는 "아릴"은 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개 내지 6 개의 고리, 통상적으로 1 개 내지 3 개의 고리를 포함하는 고리 헤테로원자가 없는 방향족 고리계 또는 축합 고리계를 의미하되, 고리는 탄소 원자만으로 구성되고; $4n + 2$ 개 전자(휘켈 규칙(Hückel rule)), 통상적으로 6 개, 10 개 또는 14 개의 전자의 환식 컨쥬게이트 시스템을 지칭하며, 이중 일부는 외향고리 컨쥬게이션(교차-컨쥬게이션(예를 들어, 퀴논))에 추가적으로 참여할 수 있다. 아릴 치환체, 모이어티 또는 기는 통상적으로 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개, 또는 9 개 초과의 탄소 원자에 의해 형성된다. 아릴 치환체, 모이어티 또는 기는 선택적으로 치환된다. 예시적인 아릴은 C_6-C_{10}

아릴, 예컨대 페닐 및 나프탈렌일 및 페난트릴을 포함한다. 구조에 따라서, 아릴기는 1라디칼 또는 2라디칼(즉, 아릴렌기)일 수 있다. 예시적인 아릴렌은 페닐-1,2-엔, 페닐-1,3-엔 및 페닐-1,4-엔을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 아릴이 마쿠쉬기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 아릴은 아릴기의 방향족 탄소를 통해 연관되는 마쿠쉬식에 부착된다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 "아릴알킬"은 아릴 모이어티가 알킬 모이어티에 결합된 치환체, 모이어티 또는 기, 즉, -알킬-아릴을 의미하며, 알킬 및 아릴기는 상기 기재한 것, 예를 들어 $-CH_2-C_6H_5$ 또는 $-CH_2CH(CH_3)-C_6H_5$ 이다. 아릴알킬이 마쿠쉬기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 아릴알킬의 알킬 모이어티는 알킬 모이어티의 sp^3 탄소를 통해 연관되는 마쿠쉬식에 부착된다.

[0065] 본 명세서에서 사용되는 "알킬아릴"은 알킬 모이어티가 아릴 모이어티에 결합된 치환체, 모이어티 또는 기, 즉, -아릴-알킬을 의미하며, 여기서 아릴 및 알킬기는 상기 기재한 것, 예를 들어 $-C_6H_4-CH_3$ 또는 $-C_6H_4-CH_2CH(CH_3)$ 이다. 알킬아릴이 마쿠쉬기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 알킬아릴의 아릴 모이어티는 아릴 모이어티의 sp^2 탄소를 통해 연관되는 마쿠쉬식에 부착된다.

[0066] 본 명세서에서 사용되는 "치환된 알킬", "치환된 사이클로알킬", "치환된 알케닐", "치환된 알키닐", 치환된 알킬아릴", "치환된 아릴알킬", "치환된 헤테로사이클", "치환된 아릴" 등은 수소 원자(들)를 대체하는 치환체(들) 또는 탄소 원자 사슬을 끊는 치환체(들)를 갖는 본 명세서에 규정되거나 또는 개시된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬아릴, 아릴알킬 헤�테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 또는 기타 다른 기 또는 모이어티를 의미한다. 치환체(들)를 포함하는 알케닐 및 알키닐기는 이중 결합으로부터 제거된 하나 이상의 메틸렌 모이어티인 탄소에서 선택적으로 치환된다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 "선택적으로 치환된 알킬", "선택적으로 치환된 알케닐", "선택적으로 치환된 알키닐", "선택적으로 치환된 알킬아릴", "선택적으로 치환된 아릴알킬", "선택적으로 치환된 헤�테로사이클", "선택적으로 치환된 아릴", "선택적으로 치환된 헤�테로아릴", "선택적으로 치환된 알킬헤테로아릴", "선택적으로 치환된 헤�테로아릴알킬" 등은 수소 원자(들)를 선택적으로 대체하는 치환체(들) 또는 탄소 원자 사슬을 끊는 치환체(들)를 갖는 본 명세서에서 규정되거나 또는 개시된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬아릴, 아릴알킬 헤�테로사이클, 아릴, 헤�테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 또는 기타 다른 치환체, 모이어티 또는 기를 의미한다. 이러한 치환체는 본 명세서에 기재된 바와 같다. 페닐 모이어티에 대해, 방향족 고리 상에 존재하는 임의의 2개의 치환체의 배열은 오르토(o), 메타(m) 또는 파라(p)일 수 있다. 선택적으로 치환된 플루오로알킬은 알킬 또는 사이클로알킬 모이어티, 통상적으로 선형 알킬이 되, 하나 이상의 수소 원자는 플루오린에 의해 그리고 탄소 및 플루오린이 아닌 적어도 하나의 기타 다른 원자에 의해 대체된다.

[0068] 선택적으로 치환된 또는 치환된 치환체, 모이어티 또는 기는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 헤테로지환식, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭시드, 아릴설폭시드, 알킬설퐧, 아릴설퐧, 사이아노, 할로, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 플루오로알콕시 및 아미노(1- 또는 2-치환된 아미노기를 포함), 및 이들의 보호된 유도체로부터 개별적이고 독립적으로 선택되는, 수소 원자(들)를 대체하는 하나 이상의 추가적인 기(들)를 갖는 것들을 포함한다. 예로서 제한 없이, 선택적 치환체(들)는 할로겐화물, $-CN$, $-NO_2$ 또는 $LsRs$ 일 수 있으며, 각각의 Ls 는 결합, $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $-OC(=O)NH-$, $-NHC(=O)O-$ 또는 $-(C_1-C_6\text{ 알킬렌})-$ 으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 Rs 는 $-H$, 알킬, 플루오로알킬, 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤테로사이클로부터 선택된다. 상기 치환체의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 상기 Greene 및 Wuts와 같은 공급원에서 찾을 수 있다. 선택적 치환체는 할로겐, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-N(CH_3)_2$, 알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭시드, 아릴설폭시드, 알킬설퐧 및 아릴설퐧, 할로겐, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ 알킬, $-C(=O)N(\text{알킬})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(\text{알킬})$, $-S(=O)_2N(\text{알킬})_2$, 알킬, 사이클로알킬, 플루오로알킬, 헤�테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, $-S-$ 알킬 및 $-S(=O)_2$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것 또는 할로겐, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다. 통상적으로, 선택적으로 치환된 치환체, 모이어티 또는 기는 앞서 언급한 기 중 하나 또는 둘, 또는 더 통상적으로는 앞의 기 중 하나로 치환된다. 지방족 탄소 원자(비환식 또는 환식, 포화 또는 불포화

탄소 원자(방향족 탄소 원자를 제외) 상의 선택적인 치환체는 옥소(=O)를 추가로 포함한다.

[0069]

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "헤테로사이클" 또는 "헤테로환식"은 고리계를 포함하는 탄소 원자 중 하나 이상, 통상적으로는 1 개, 2 개 또는 3 개(그러나 모든 탄소 원자는 아님)가 N, O, S, Se, B, Si, P, 통상적으로 N, O 또는 S를 포함하는, 탄소가 아닌 원자인 헤테로 원자로 대체되는 사이클로알킬 또는 방향족 고리계를 의미하며, 2 개 이상의 헤테로원자는 하나 이상의 탄소 원자, 통상적으로 1 개 내지 17 개의 탄소 원자, 1 개 내지 7 개의 원자 또는 1 개 내지 3 개의 원자에 의해 서로에 인접하거나 또는 분리될 수 있다. 헤테로사이클은 고리(들) 내에서 1 개 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리(또한 헤테로아릴로서 알려짐) 및 헤테로사이클로알킬 고리(또한 헤테로지환식기로서 알려짐)를 포함하며, 여기서 고리(들) 내 각각의 헤테로원자는 O, S 및 N으로부터 선택되고, 각각의 헤테로환식기는 그의 고리계 내에서 4 개 내지 10 개의 원자를 가지며, 단, 임의의 고리는 2 개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다.

[0070]

비-방향족 헤테로환식, 치환체, 모이어티 또는 기(또한 헤테로사이클로알킬로서 알려짐)는 그들의 고리계 내에 적어도 3 개의 원자를 가지며, 방향족 헤테로환식기는 그들의 고리계 내에 적어도 5 개의 원자를 가지고, 벤조융합 고리계를 포함한다. 3 개, 4 개, 5 개, 6 개 및 10 개의 원자를 지니는 헤테로환식은 각각 아제티딘일 아제티딘일, 티아졸릴, 피리딜 및 퀴놀리닐을 포함한다. 비방향족 헤테로환식 치환체, 모이어티 또는 기는 피롤리딘일, 테트라하이드로푸란일, 디하이드로푸란일, 테트라하이드로티엔일, 옥사졸리디논일, 테트라하이드로페란일, 디하이드로페란일, 테트라하이드로티오페란일, 피페리딘일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 티옥산일, 피페라진일, 아제티딘일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 호모피페리딘일, 옥세판일, 티에판일, 옥사제핀일, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일, 피롤린-2-일, 피롤린-3-일, 인돌리닐, 2H-피란일, 4H-피란일, 디옥사닐, 1,3-디옥솔란일, 피라졸린일, 디티아닐, 디티올란일, 디하이드로피란일, 디하이드로티엔일, 디하이드로푸란일, 피라졸리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3아자바이사이클로[4.1.0]헵탄일, 3H-인돌릴 및 퀴놀리진일이다. 방향족 헤테로환식은, 예로서, 제한 없이, 피리딘일, 이미다졸릴, 피리미딘일, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라진일, 테트라졸릴, 푸릴, 티엔일, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸란일, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리진일, 프탈라진일, 피리다진일, 트리아진일, 이소인돌릴, 프테리딘일, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라잔일, 벤조푸라잔일, 벤조-티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 및 푸로페리딘일을 포함한다. 비-방향족 헤테로사이클은 1 개 또는 2 개의 옥소(=O) 모이어티로 치환될 수 있고, 피롤리딘-2-온을 포함한다.

[0071]

헤테로사이클이 마쿠쉬 기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 헤테로사이클은 헤테로사이클의 탄소 또는 헤테로원자를 통해 연관되는 마쿠쉬 식에 부착되며, 여기서 이러한 부착은 해당 탄소 또는 헤테로원자의 불안정적이거나 또는 인정되지 않는 형식적 산화 상태를 초래한다. C-연결된 헤테로사이클은 탄소 원자를 통해 분자에 결합되며, -(CH₂)_n-헤테로사이클(여기서, n은 1, 2 또는 3임) 또는 -C<헤테로사이클(C<는 헤테로사이클 고리 내 탄소 원자를 나타냄)과 같은 모이어티를 포함한다. N-연결된 헤테로사이클은 때때로 -N<헤테로사이클(N<은 헤테로사이클 고리 내 질소 원자를 나타냄)로서 기재되는 헤테로사이클 고리 질소에 결합된, 질소 함유 헤테로사이클이다. 따라서, 질소-함유 헤테로사이클은 C-연결 또는 N-연결될 수 있으며, 피롤 치환체(피롤-1-일(N-연결) 또는 피롤-3-일(C-연결)일 수 있음), 이미다졸 치환체(이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘 다 N-연결) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-연결)일 수 있음)를 포함한다.

[0072]

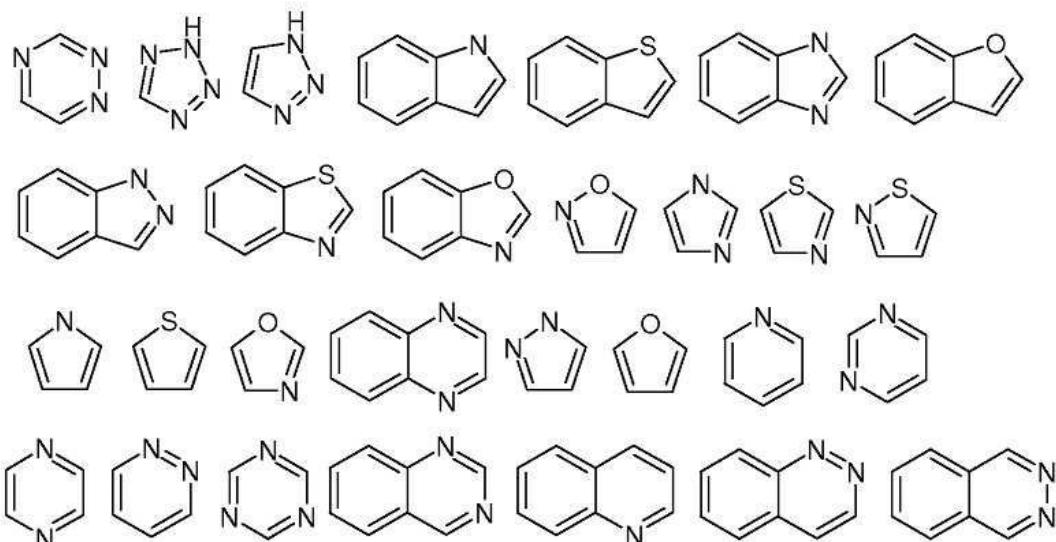
본 명세서에 사용되는 바와 같은 "헤테로아릴"은 아릴 고리계를 포함하는 탄소 원자 중 하나 이상, 통상적으로는 1 개, 2 개 또는 3 개(그러나 모든 탄소 원자는 아님)가 N, O, S, Se, B, Si, P, 통상적으로 산소(-O-), 질소(-NX-) 또는 황(-S-)을 포함하는(여기서, X는 -H, 보호기 또는 C₁₋₆ 선택적으로 치환된 알킬임), 탄소가 아닌 원자인 헤테로 원자로 대체되는 아릴 고리계를 의미하며, 헤테로원자는 고리계 내 인접한 원자와의 파이 결합을 통해 또는 헤테로원자 상의 고립 전자쌍을 통해 컨쥬게이션 시스템에 참여하고, 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자 상에서 또는 둘 다의 조합에 대해, 환식으로 컨쥬게이션된 시스템을 보유하는 방식으로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0073]

헤테로사이클 및 헤테로아릴은, 예로서 제한 없이, 문헌[Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), 특히 1, 3, 4, 6, 7 및 9장]; ["The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950부터 현재까지), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, 및 28]; 및 [J. Am. Chem. Soc. 1960, 82:5545-5473 특히 5566-5573)]에 기재된 헤테로사이클 및 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로아릴의 예는, 예로서 제한없이, 피리딜, 티아졸릴, 피리미딘일,

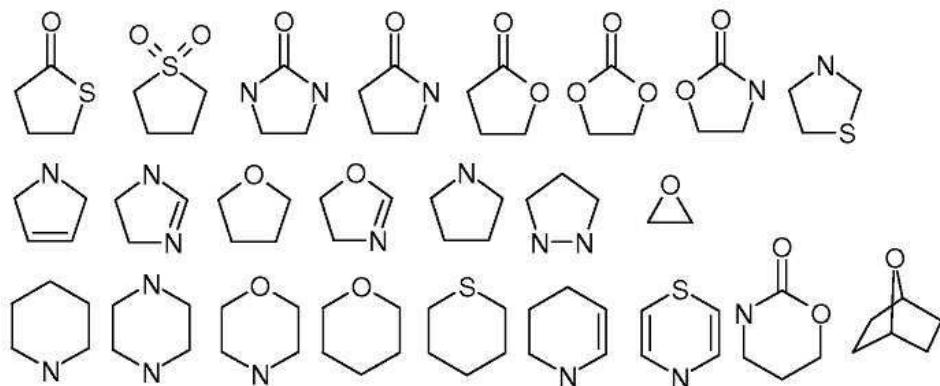
푸란일, 티엔일, 피롤릴, 피라졸릴, 퓨리닐, 이미다졸릴, 벤조푸란일, 인돌릴, 이소인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피리다진일, 피라진일, 벤조티오피란, 벤조트리아진, 이소옥사졸릴, 피라졸로피리미딘일, 퀴녹살린일, 티아디아졸릴, 트리아졸릴 등을 포함한다. 예로서 제한 없이 헤테로아릴이 아닌 헤테로사이클은 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로푸란일, 인돌렌일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 2-피롤인돈일, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 2H-피롤릴, 3H-인돌릴, 4H-퀴놀리진일, 이미다졸리딘일, 이미다졸린일, 피라졸리딘일, 피페라진일, 퀴뉴클리딘일, 모르풀린일, 옥사졸리딘일 등이다.

기타 다른 헤테로아릴은, 예로서 제한없이, 다음의 모이어티를 포함한다:



일환식 헤테로아릴은, 예로서 제한없이, 피리딘일, 이미다졸릴, 피리미딘일, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라진일, 테트라졸릴, 푸릴, 티엔일, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다진일, 트리아진일, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴 및 푸라잔일을 포함한다. 헤�테로아릴 0 개 내지 3 개의 N 원자, 1 개 내지 3 개의 N 원자 또는 0 개 내지 3 개의 N 원자, 0 개 내지 1 개의 0 원자 및 0 개 내지 1 개의 S 원자를 함유하는 해당 치환체, 모이어티 또는 기를 포함한다. 헤�테로아릴은 일환식 또는 이환식일 수 있다. 헤�테로아릴 고리의 고리계는 통상적으로 1 개 내지 9 개의 탄소(즉, C₁-C₉ 헤�테로아릴)를 함유한다. 일환식 헤�테로아릴은 C₁-C₅ 헤�테로아릴을 포함한다. 일환식 헤�테로아릴은 5 원 또는 6 원 고리계를 갖는 것을 포함한다. 이환식 헤테로아릴은 C₆-C₉ 헤�테로아릴을 포함한다. 구조에 따라서, 헤�테로아릴기는 1라디칼 또는 2라디칼(즉, 헤테로아릴렌기)일 수 있다.

본 명세서에 사용된 바와 같은 "혜테로사이클로알킬" 또는 "혜테로지환식"은, 적어도 사이클로알킬 사슬의 탄소상에서 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 혜테로원자로 대체되는, 사이클로알킬 기, 모이어티 또는 치환체를 의미한다. 혜테로사이클로알킬은 아릴 또는 혜테로아릴과 융합될 수 있다. 비-방향족 혜테로사이클로서 지칭되는 혜테로사이클로알킬은 예로서, 제한없이 하기를 포함한다:



[0078]

- [0079] 헤테로사이클로알킬은, 예로서 제한 없이, 옥사졸리디논일, 피롤리딘일, 테트라하이드로 티엔일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 피페리딘일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진 일 및 인돌리닐을 포함한다. 헤테로지환식은 단당류, 이당류 및 올리고당을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 탄소수화물의 모든 고리 형태를 추가로 포함한다. 통상적으로, 헤테로사이클로알킬은 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬이고, C_4-C_{10} 헤테로사이클로알킬을 포함한다. 헤테로사이클로알킬은 0 개 내지 2 개의 N 원자, 0 개 내지 2 개의 O 원자 또는 0 개 내지 1 개의 S 원자를 함유할 수 있다.
- [0080] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴 모이어티가 알킬 모이어티, 즉 -알킬-헤테로아릴에 결합되는 치환체, 모이어티 또는 기를 의미하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴기는 상기 기재한 바와 같다. 헤테로아릴알킬이 마쿠쉬 기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 헤테로아릴알킬의 알킬 모이어티는 알킬 모이어티의 sp^3 탄소를 통해 연관되는 마쿠쉬 식에 부착된다.
- [0081] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "알킬헤테로아릴"은, 헤테로아릴 모이어티가 알킬 모이어티, 즉 -헤테로아릴-알킬에 결합되는 치환체, 모이어티 또는 기를 의미하며, 여기서 헤테로아릴 및 알킬기는 상기 기재한 바와 같다. 헤테로아릴알킬이 마쿠쉬 기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 헤테로아릴알킬의 헤테로아릴 모이어티는 알킬 모이어티의 sp^2 탄소 또는 헤테로원자를 통해 연관되는 마쿠쉬 식에 부착된다.
- [0082] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민 또는 요오드를 의미한다.
- [0083] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "할로알킬"은 그의 수소 원자 중 하나 이상이 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐화물 원자에 의해 대체된 알킬 치환체 모이어티 또는 기를 의미한다. 할로알킬은 C_1-C_4 할로알킬을 포함한다. 예시적이지만 비제한적인 C_1-C_4 할로알킬은 $-CH_2Cl$, CH_2Br , $-CH_2I$, $-CHBrCl$, $-CHCl-CH_2Cl$ 및 $-CHCl-CH_2I$ 이다.
- [0084] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "할로알킬렌"은 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 할로겐화물 원자에 의해 대체되는 알킬렌 치환체, 모이어티 또는 기를 의미한다. 할로알킬렌은 C_1-C_6 할로알킬렌 또는 C_1-C_4 할로알킬렌을 포함한다.
- [0085] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "플루오로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 플루오린 원자에 의해 대체되는 알킬을 의미한다. 플루오로알킬은 C_1-C_6 및 C_1-C_4 플루오로알킬을 포함한다. 예시적이지만 비제한적인 플루오로알킬은 $-CH_3F$, $-CH_2F_2$ 및 $-CF_3$ 및 퍼플루오로알킬을 포함한다.
- [0086] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "플루오로알킬렌"은 하나 이상의 수소 원자가 플루오린 원자에 의해 대체되는 알킬렌을 의미한다. 플루오로알킬렌은 C_1-C_6 플루오로알킬렌 또는 C_1-C_4 플루오로알킬렌을 포함한다.
- [0087] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소가 아닌 원자, 예를 들어 산소, 질소, 황, 인 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 알킬기를 지칭한다. 일 양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_6 헤테로알킬이다.
- [0088] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "보호기"는 원치않는 반응에 참여하는 연결된 원자 또는 작용기의 능력을 방지하거나 감소시키는 모이어티를 의미한다. 비제한적 예는 $-OR^{PR}$ 에 대한 것이며, 여기서 R^{PR} 은 하이드록실에서 발견된 산소 원자에 대한 보호기인 반면, $-C(O)-OR^{PR}$ 에 대해, R^{PR} 은 카복실산 보호기일 수 있고; $-SR^{PR}$ 에 대해, R^{PR} 은 티올 내 황에 대한 보호기일 수 있고, $-NHR^{PR}$ 또는 $-N(R^{PR})_2-$ 에 대해, R^{PR} 중 적어도 하나는 1 차 또는 2 차 아민에 대한 질소 원자 보호기이다. 하이드록실, 아민, 케톤 및 기타 다른 반응기는 분자 내 다른 곳에서 생기는 반응에 대한 보호를 필요로 할 수 있다. 산소, 황 또는 질소 원자에 대한 보호기는 보통 아실화제와 같은 친전자성 화합물과의 원치않는 반응을 방지하기 위해 사용된다. 원자 또는 작용기에 대한 통상적인 보호기는 문헌[Greene (1999), "Protective groups in organic synthesis, 3rd ed.", Wiley Interscience]에서 제공된다.
- [0089] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "에스테르"는 $-C(O)-O-$ 구조(즉, 에스테르 작용기)를 함유하는 치환체, 모이어티 또는 기를 의미하며, 상기 구조의 탄소 원자는 다른 헤테로원자에 직접 연결되지 않고, $-H$ 또는 다른 탄소 원자에 직접 연결된다. 통상적으로, 에스테르는 1 개 내지 50 개의 탄소 원자, 1 개 내지 20 개의 탄소 원자 또는 1 개 내지 8 개의 탄소 원자 및 0 개 내지 10 개의 독립적으로 선택된 헤테로원자(예를 들어, O, S, N, P, Si), 통상적으로 0 개 내지 2 개를 함유하는 유기 모이어티를 포함하거나 또는 이로 이루어지며, 여기서 유기

모이어티는 $-C(0)-O-$ 구조를 통해 결합되고, 에스테르 모이어티, 예컨대 유기 모이어티- $C(0)-O-$ 를 포함한다. 유기 모이어티는 보통 본 명세서에 기재된 임의의 유기기 중 하나 이상, 예를 들어 C_{1-20} 알킬 모이어티, C_{2-20} 알케닐 모이어티, C_{2-20} 알키닐 모이어티, 아릴 모이어티, C_{3-8} 헤테로사이클 또는 이들 중 임의의, 예를 들어 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 이상의 치환체를 포함하는 치환된 유도체를 포함하며, 각각의 치환체는 독립적으로 선택된다. 예시적인, 이들 유기기에서 수소 또는 탄소 원자에 대한 비제한적 치환은 치환된 알킬 및 기타 다른 치환된 모이어티에 대해 상기 기재한 바와 같고, 독립적으로 선택된다. 상기 열거한 치환은 통상적으로 하나 이상의 탄소 원자, 예를 들어 $-O-$ 또는 $-C(0)-$, 또는 하나 이상의 수소 원자, 예를 들어 할로겐, $-NH_2$ 또는 $-OH$ 를 대체하기 위해 사용할 수 있는 치환체이다. 예시적인 에스테르는 예로서 제한 없이, 하나 이상의 독립적으로 선택된 아세트산염, 프로피온산염, 이소프로피온산염, 이소부티르산염, 부티르산염, 발레르산염, 이소발레르산염, 카프론산염, 이소카프론산염, 헥산산염, 헬탄산염, 옥탄산염, 페닐아세트산 에스테르 또는 벤조산 에스테르를 포함한다. 에스테르가 마쿠쉬기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 에스테르 작용기의 단일 결합된 산소는 그것이 연관되는 마쿠쉬식에 부착된다.

[0090]

본 명세서에서 사용되는 "아세탈", "티오아세탈", "케탈", "티오케탈" 등은 2 개의 동일 또는 상이한 헤테로원자가 결합된 탄소를 포함하거나 또는 이로 이루어진 모이어티, 기 또는 치환체를 의미하되, 헤테로원자는 독립적으로 선택된 S 및 O이다. 아세탈에 대해, 탄소는 2 개의 결합된 산소 원자, 수소 원자 및 유기 모이어티를 가진다. 케탈에 대해, 탄소는 2 개의 결합된 산소 원자 및 2 개의 독립적으로 선택된 유기 모이어티를 가지며, 여기서 유기 모이어티는 본 명세서에 기재된 바와 같이 알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬기이다. 티오아세탈 및 티오케탈에 대해, 아세탈 또는 케탈 내 산소 원자 중 하나 또는 둘 다는 각각 황에 의해 대체된다. 케탈 및 티오케탈 내 산소 또는 황 원자는 때때로 선택적으로 치환된 알킬 모이어티에 의해 연결된다. 통상적으로, 알킬 모이어티는 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬 또는 분지형 알킬 구조, 예컨대 $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C[(C_2-C_4 \text{ 알킬})_2]_{1, 2, 3}-$ 또는 $-CH(C_2-C_4 \text{ 알킬})]_{1, 2, 3}-$ 이다. 이들 모이어티 중 일부는 알데하이드 또는 케톤에 대한 보호기로서 작용할 수 있으며, 예로서 제한 없이, 알데하이드에 대한 아세탈 및 케톤에 대한 케탈을 포함하고, 카보닐 탄소를 지니는 스피로고리를 형성하는 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ 또는 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 모이어티를 함유하며, 화학적 합성 방법에 의해 또는 세포 또는 생물학적 유체 내 대사에 의해 제거될 수 있다.

[0091]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 "에테르"는 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 이상의 $-O-$ 모이어티, 보통 1 개 또는 2 개를 포함하거나 또는 이로 이루어진 유기 모이어티, 기 또는 치환체를 의미하되, 서로에 대해 바로 인접한(즉, 직접적으로 부착된) 2 개의 $-O-$ 모이어티는 없다. 통상적으로, 에테르는 1 개 내지 50 개의 탄소 원자, 1 개 내지 20 개의 탄소 원자 또는 1 개 내지 8 개의 탄소 원자 및 0 개 내지 10 개의 독립적으로 선택된 헤테로원자(예를 들어, O, S, N, P, Si), 통상적으로 0 개 내지 2 개를 함유하는 유기 모이어티를 포함한다. 에테르 모이어티, 기 또는 치환체는 유기 모이어티- $O-$ 를 포함하되, 유기 모이어티는 알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬기에 대해 본 명세서에 기재된 바와 같다. 에테르가 마쿠쉬기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 에테르 작용기의 산소는 그것이 연관되는 마쿠쉬식에 부착된다. 에테르가 마쿠쉬기 내의 치환체로서 사용될 때, 이는 때때로 "알콕시"기로서 표기된다. 알콕시는, 예로서 제한 없이, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소-프로폭시 및 부톡시와 같은 C1-C4 에테르 치환체를 포함한다. 에테르는 추가로 하나(케탈을 제외) 이상의 $-OCH_2CH_2O-$, 모이어티를 차례로 함유하는 해당 치환체, 모이어티 또는 기(즉, 폴리에틸렌 또는 PEG 모이어티)를 추가로 포함한다.

[0092]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 "탄산염"은 $-O-C(=O)-O-$ 구조(즉, 탄산염 작용기)를 함유하는 치환체, 모이어티 또는 기를 의미한다. 통상적으로, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 탄산염기는 $-O-C(=O)-O-$ 구조, 예를 들어 유기 모이어티- $O-C(=O)-O-$ 를 통해 결합된 1 개 내지 50 개의 탄소 원자, 1 개 내지 20 개의 탄소 원자 또는 1 개 내지 8 개의 탄소 원자 및 0 개 내지 10 개의 독립적으로 선택된 헤테로원자(예를 들어, O, S, N, P, Si), 통상적으로 0 개 내지 2 개를 함유하는 유기 모이어티를 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 탄산염이 마쿠쉬기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 탄산염 작용기의 단일 결합된 산소 원자 중 하나는 그것이 연관되는 마쿠쉬식에 부착된다.

[0093]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 "카밤산염" 또는 "우레탄"은 $-O-C(=O)N(R^{PR})-$, $-O-C(=O)N(R^{PR})_2$, $-O-C(=O)NH(\text{선택적으로 치환된 알킬})$ 또는 $-O-C(=O)N(\text{선택적으로 치환된 알킬})_2-$ 구조(즉, 카밤산염 작용기)를 함유하는 치환체, 모이어티 또는 기를 의미하며, R^{PR} 및 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택되고, R^{PR} 은 독립적으로 $-H$, 보호기 또는 에스테르에 대해 기재한 바와 같은 유기 모이어티, 알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬이다. 통

상적으로, 본 명세서에 사용된 바와 같은 카bam산염기는 $-O-C(=O)-NR^{PR}-$ 구조, 예를 들어 유기 모이어티- $O-C(=O)-NR^{PR}-$ 또는 $-O-C(=O)-NR^{PR}-$ 유기 모이어티를 통해 결합된, 약 1 개 내지 50 개의 탄소 원자, 1 개 내지 20 개의 탄소 원자 또는 1 개 내지 8 개의 탄소 원자 및 0 개 내지 10 개의 독립적으로 선택된 헤테로원자(예를 들어, O, S, N, P, Si), 통상적으로 0 개 내지 2 개를 함유하는 유기 모이어티를 포함하거나 또는 이루어진다. 카bam산염이 마쿠쉬 기(즉, 치환체)로서 사용될 때, 카bam산염 작용기의 단일 결합된 산소(O-연결) 또는 질소(N-연결)는 그것이 연관되는 마쿠쉬 식에 부착된다. 카bam산염 치환체의 결합은 명확하게 언급되거나(N- 또는 O-연결) 또는 이 치환체가 언급되는 내용에서 절대적이다.

[0094]

주어진 범위의 탄소 원자에 의해 기재되는 임의의 치환체 기 또는 모이어티에 대해, 지정된 범위는 임의의 개개 수의 탄소 원자가 기재된다는 것을 의미한다. 따라서, 예를 들어, "C1-C4 선택적으로 치환된 알킬", "C2-6 알케닐 선택적으로 치환된 알케닐", "C3-C8 선택적으로 치환된 헤테로사이클"에 대한 언급은 본 명세서에 규정된 바와 같은 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 탄소의 선택적으로 치환된 알킬 모이어티가 존재하거나, 또는 본 명세서에 규정된 바와 같은 헤�테로사이클 또는 선택적으로 치환된 알케닐 모이어티를 포함하는 2 개, 3 개, 4 개, 5 개 또는 6 개의 탄소 알케닐, 또는 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개 또는 8 개의 탄소 모이어티가 존재한다는 것을 구체적으로 의미한다. 모든 이러한 표기는 모든 개개 탄소 원자기를 개시하는 것으로 명확하게 의도되며, 따라서 "C1-C4 선택적으로 치환된 알킬"은, 예를 들어 모든 위치 이성질체 등을 포함하는 3 개의 탄소 알킬, 4 개의 탄소 치환된 알킬 및 4 개의 탄소알킬을 포함하며, 개시되고, 명확하게 지칭되거나 명명될 수 있다. 주어진 범위의 탄소 원자에 의해 규정되는 에스테르, 탄산염 및 카bam산염에 대해, 지정 범위는 각각의 작용기의 카보닐 탄소를 포함한다. 따라서, C1 에스테르는 포름산염 에스테르를 지칭하고, C2 에스테르는 아세트산염 에스테르를 지칭한다. 본 명세서에 기재된 유기 치환체, 모이어티 및 기 및 본 명세서에 기재된 임의의 기타 다른 모이어티에 대해 이러한 불안정적인 모이어티가 본 명세서에 기재된 용도 중 하나 이상에 대해 충분한 화학적 안정성을 지니는 화합물을 만들 수 있는 일시적 종인 경우를 제외하고 불안정적인 모이어티를 보통 제외할 것이다. 5 가 탄소를 갖는 것을 야기하는 본 명세서의 정의의 작용에 의한 치환체, 모이어티 또는 기는 명확하게 제외된다.

[0095]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 "LPA-의존적", "LPA-매개" 등의 용어는 병인, 진행 또는 지속이, 예로서 제한 없이 리소포스파티드산 수용체 서브타입 1-6(LPAR)을 포함하는 하나 이상의 리소포스파티드산 수용체 서브타입을 통한 신호전달에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 달성되는 질환 또는 병태를 의미한다. LPA-의존적 또는 LPA-매개 질환 및 병태는 기관(예를 들어, 간, 신장, 폐, 심장 등)의 섬유증, 간 질환(예를 들어, 급성 간염, 만성 간염, 간 섬유증, 간 간경변, 간문맥항진증, 재생성 부전, 비알코올성 지방간염(NASH), 간 기능부전, 간 혈류장애 등), 세포 증식성 질환(예를 들어, 암(고형 종양, 고형 종양 전이, 혈관 섬유종, 골수종, 다발성 골수종, 카포시 육종, 백혈병, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 암세포의 침윤성 전이 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않음), 염증성 질환(예를 들어, 건선, 신증, 폐렴 등), 위장관 질환(예를 들어, 과민성 대장 증후군(IBS), 염증성 장 질환(IBD), 비정상 췌장 분비 등), 신장 질환, 요로-연관 질환(예를 들어, 전립선 비대증 또는 신경병증 성 방광 질환과 연관된 증상), 척수종양, 추간판 헤르니아, 척추관 협착증, 당뇨병으로부터 유래된 증상, 하부 요로 질환(예를 들어, 하부 요로의 폐색 등), 하부 요로의 염증성 질환(예를 들어, 배뇨장애, 빈뇨 등), 췌장 질환, 비정상 혈관생성-연관 질환(예를 들어, 동맥 폐쇄 등), 피부경화증, 뇌-연관 질환(예를 들어, 뇌경색, 뇌출혈 등), 신경계 질환(예를 들어, 신경병증 통증, 말초신경병증, 소양증 등), 안질환(예를 들어, 연령관련 황반변성(AMD), 당뇨망막병증, 중식 유리체 망막병증(PVR), 반흔성 유천포창, 녹내장 여과술 흉터 등)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0096]

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "LPA1R 선택적 작용제", LPA1R 선택적 화합물" 및 유사한 용어는 리소포스파티드산 수용체 2 내지 6보다 우선적으로 리소포스파티드산 서브타입 1 수용체과 상호작용하는 작용제 또는 화합물을 의미한다. 통상적으로, 해당 우선도는 실험적으로 결정된 K_D 값에 의해 측정하여 기타 다른 알려진 LPAR에 의해 LPA1R에 대한 작용제의 10 배 더 강한 결합 친화도에 의해 나타난다.

[0097]

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용가능한 제형"은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제에 추가로 화학식 I 내지 VI를 갖는 화합물과 같은 활성의 약제학적 성분을 포함하는 조성물을 의미하거나, 또는 활성의 약제학적 성분 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제로부터 제조된 조성물을 지칭하되, 조성물은 이것이 필요한 인간 또는 동물과 같은 대상체에게 투여하는데 적합하다. 인간에게 투여하는데 적합한 약제학적으로 허용가능한 제형에 대해, 제형은 본 명세서에 개시된 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 예방하기 위한 생물학적 활성을 가져야 하며, 제형이 질환 또는 병태를 "치료하기 위한 의도"로 목적으로 하는 원하는 활성을 가진다는 예상이 존재하여야 한다. 통상적으로, 질환 또는 병태를 "치료하기 위한 의도"는 리소포스파티드

산 수용체-매개 질환 또는 병태이다. 더 통상적으로 치료되거나 또는 예방될 질환 또는 병태는 리소포스파티드산 리소포스파티드산 1형 수용체-매개 질환 또는 병태이다. 동물에 투여하기에 적합한 약제학적으로 허용가능한 제형은 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 예방하기 위한 생물학적 활성을 반드시 필요로 하지 않으며, 화학식 I 내지 XII 화합물의 잠재적인 약학적 또는 생물학적 활성을 평가하기 위해 동물에게 투여될 수 있다. 따라서 해당 제형은 치료 또는 예방이 필요한 동물에서 본 명세서에 개시된 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 예방하는데 적합하여야 하며 또는 화학식 I 내지 XII 화합물의 약학적 또는 생물학적 활성을 평가하는데 적합하다. 단지 시험관내 분석에서 사용하기에 적합하거나 또는 약물 제품에 허용되지 않는 양으로 비히클, 구성성분 또는 부형제를 함유하는 조성물은 약제학적으로 허용가능한 제형의 정의로부터 분명히 제외된다.

[0098] 약제학적으로 허용가능한 제형은 1 개, 2 개 이상의 화학식 I 내지 XII 화합물, 통상적으로 1 개 또는 2 개, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제로 구성되거나 또는 이들로부터 제조될 수 있다. 더 통상적으로, 제형은 단일 화학식 I 내지 XII 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어질 것이다. 기타 다른 제형은 본 명세서에 개시된 리소포스파티드산 리소포스파티드산 1형 수용체-매개 질환 또는 병태를 치료하기 위해 통용되는 1 개, 2 개 이상의 화학식 I 내지 XII 화합물 및 1 개, 2 개 이상의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제로 구성되거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어질 수 있다. 통상적으로 해당 제형은 단일 화학식 I 내지 XII 화합물, 리소포스파티드산 리소포스파티드산 1형 수용체-매개 질환 또는 병태를 치료하기 위해 통용되는 단일 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어질 것이다.

[0099] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "고체 제형"은 고체 형태(들)로 적어도 하나의 화학식 I 내지 XII 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 제형을 지칭하되, 제형은 고체의 투여에 적합한 단위 제형이다. 투약량 단위는 정제, 캡슐, 당의정, 젤캡, 혼탁액 및 고체의 비경구 또는 장용(경구) 투여와 통상적으로 연관된 기타 다른 투약량 단위를 포함한다.

[0100] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "약제 제형"은 약제학적으로 허용가능한 제형을 지칭하되, 적어도 하나의 화학식 I 내지 XII 화합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합 또는 접촉되고, 부형제 중 적어도 하나는 액체 제형에 필요한 비율로 액체 형태이므로, 즉 화학식 I 내지 XII 화합물(들)의 대부분의 질량은 비고체 부형제에 용해된다. 액체 제형을 함유하는 투약량 단위는 시럽, 젤, 연고 및 액체 형태로 투여가 필요한 대상체에 대한 약제학적 제형의 비경구 또는 장용 투여와 통상적으로 연관되는 기타 다른 투약량 단위를 포함한다.

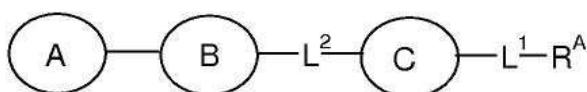
[0101] 본 명세서에서 사용되는 "예방하다", "예방하는"과 같은 용어는 의학 분야에서의 그의 정상 및 관습적 의미를 취하며, 따라서 상기 용어가 확실성을 피하는 각각의 예를 필요로 하지 않는다.

넘버링된 구현예

[0103] 다음의 구현예는 본 발명을 예시하며, 임의의 방식으로 본 발명을 제한하는 것을 의미하지 않는다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제시된 화합물은 하나 이상의 입체이성질체를 가지며, 각각의 중심은 독립적으로 R 또는 S 입체배치로 존재한다. 본 명세서에 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상체 및 에피미 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성질체는, 원한다면, 입체선택적 합성 및/또는 카이랄 크로마토그래피 칼럼에 의한 입체이성질체의 분리와 같은 방법에 의해 얻어진다. 본 명세서에 기재된 방법 및 제형은 화학식 I 내지 VI의 구조를 갖는 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물의 용도를 포함한다. 일부 상황에서, 화합물은 호변체로서 존재할 수 있다. 모든 호변체가 본 명세서에 제시된 화합물의 범주 내에 포함된다. 구체적 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 염으로서 존재할 것이다. 염 형태는 무기부가염, 예컨대 F^- , Cl^- , Br^- , I^- 및 횡산염 및 유기부가염, 예컨대 메실산염, 베실살염, 토실산염, 시트르산염, 숙신산염, 푸마르산염 및 말론산염을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 4 차 암모늄 염으로서 존재한다.

[0104] 1. 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그

[화학식 I]



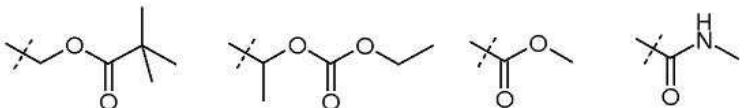
[0106]

[0107] 식 중, R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $-C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등배전자체이고;

[0108] L^1 은 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 혼테로알킬렌 또는 $-UV-Z-$ 이되, $-UV-$ 는 $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$, $-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$ 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 에 의해 규정되고, W 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬렌이거나, 또는 W 는 $-C(R^L)_2-$ 이고; Z 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬렌 또는 C_1-C_6 플루오로알킬렌이거나 또는 Z 는 $-C(R^L)_2-$ 이며; n 은 0, 1 또는 2이고;

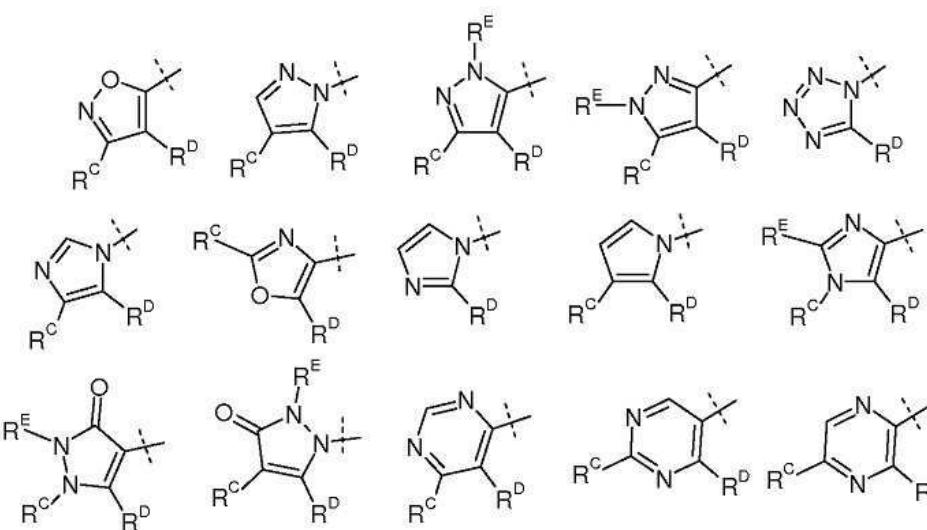
[0109] L^2 은 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬렌, C_1-C_6 플루오로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 혼테로알킬렌, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^J-$, $-C(=O)-$ 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 이며;

[0110] R^B 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이거나, 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



;

[0111] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는 5 원 또는 6 원 혼테로아렌이고:



[0113]

[0114] 파선은 고리 A 내지 고리 B의 부착지점을 나타내며;

[0115] R^C 및 R^D 중 하나는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고,

[0116] 다른 R^C 또는 R^D 는 $-NR^FC(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 또는 $-NR^FC(=O)X-CY$, $-C(=O)-N(R^F)-CH(R^G)X-CY$ 또는 $-C(=O)-N(R^F)-C(R^G)_2X-CY$ 이되,

[0117] X는 없거나, $-O-$, $-NH-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0118] R^E 는 $-H$, $-C_1-C_4$ 알킬 또는 $-C_1-C_4$ 플루오로알킬이며,

[0119] R^F 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이고,

[0120] R^G 는 독립적으로 선택된 R^E 이거나 또는 하나의 R^G 는 C_1-C_4 알킬이고, R^G 및 CY가 부착된 탄소 원자 및 CY와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 R^G 는 존재한다면, R^E 에 대해 규정한 바와 같으며;

[0121] CY는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, CY가 치환된다면, CY는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환되며,

[0122] R^H 는 독립적으로 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, $-N(R^J)C(=O)R^J$, $-N(R^J)C(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 헤테로알킬이고,

[0123] 각각의 R^J 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 및 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이며,

[0124] 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤�테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이거나, 또는

[0125] R^H 가 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클을 규정하거나,

[0126] 또는 W 또는 Z가 $-C(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정하며;

[0127] 고리 B는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤�테로사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴렌이고, 고리 B가 치환된다면, 고리 B는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 선택된 R^H 로 치환되고, R^H 는 앞서 규정한 바와 같으며;

[0128] 고리 C는 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤�테로사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴렌이고, 고리 C가 치환된다면, 고리 C는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환되고, R^H 는 앞서 규정한 바와 같고,

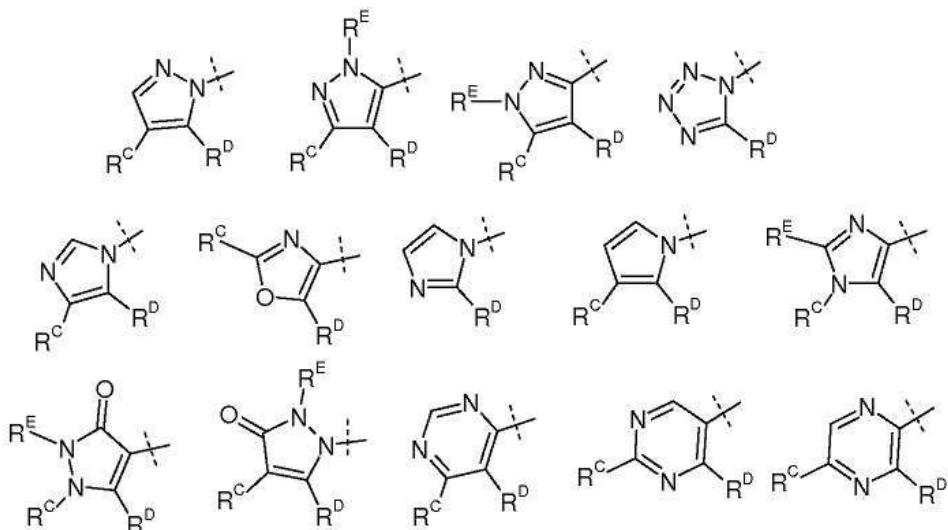
[0129] 고리 B가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, 고리 C는 없고, L^2 는 없으며, L^1 은 $-UV-Z\circ$ 이되, $-UV-$ 는 $-N(R^J)-C(=O)-\circ$ 이고, R^J 는 $-H$ 이고, R^P 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ 이며, X는 $-O-\circ$ 이고, R^G 는 $-CH_3$ 이며 R^F 는 $-H$ 이고, R^C 는 $-H$,

$-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이거나,

- [0130] 또는 고리 B가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이고, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 아릴렌이거나 또는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 사이클로알킬렌이거나, 또는 고리 B는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 사이클로알킬렌이고, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, L^2 는 없고, L^1 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌이며,

- [0131] R^{C} 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이고, R^{A} 는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 일 때,

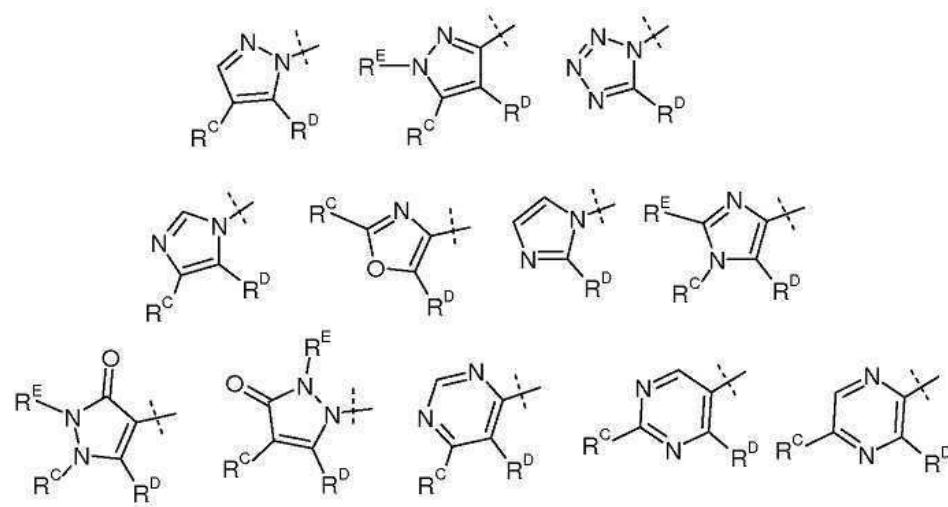
- [0132] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0133]

- [0134] 고리 B가 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 헤테로사이클로알킬렌이고, 고리 C가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, L^2 가 없으며, L^1 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌이고, R^{C} 는 $-\text{CH}_3$ 이며, R^{A} 는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 일 때,

- [0135] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



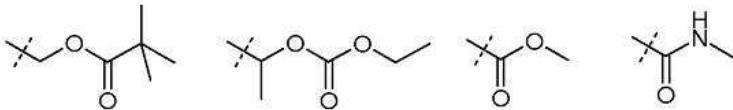
[0136]

- [0137] 일부 구현예에서 R^{C} 는 $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 플루오로알킬이고, R^{D} 는 $-\text{N}(R^{\text{F}})\text{-C}(=\text{O})\text{XCH}(R^{\text{G}})\text{-CY}$, $-\text{N}(R^{\text{F}})\text{-C}(=\text{O})\text{XC}(R^{\text{G}})_2\text{-CY}$ 또는 $-\text{N}(R^{\text{F}})\text{-C}(=\text{O})\text{X-CY}$ 이며, R^{F} 및 각각의 R^{G} 는 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이다.

- [0138] 일부 구현예에서 R^{A} 는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$, $-\text{CN}$, 테트라졸릴, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{B}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 또는

$-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 또는 카복실산 등배전자체이다.

[0139] 바람직한 구현예에서, R^{A} 는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$, $-\text{CN}$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 이고, R^{B} 는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_4$ 알킬 또는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



[0140]

[0141] 일부 구현예에서 L^1 은 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬렌, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 플루오로알킬렌 또는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 헤테로알킬렌이다.

[0142]

일부 바람직한 구현예에서, L^1 은 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬렌 또는 $-\text{UV-Z-}$ 이되, $-\text{UV-}$ 는 $-\text{OW-}$, $-\text{WO-}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{W-}$, $-\text{WN}(\text{R}^{\text{J}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SW-}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W-}$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})-$ 에 의해 규정되고, W 는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬렌이며, Z 는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬렌 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 플루오로알킬렌이고; n 은 0, 1 또는 2이다.

[0143]

특히 바람직한 구현예에서, L^1 은 $-\text{CH}_2^-$,



[0144]

[0144] , 디메틸메탄(즉, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2^-$) 또는 $-\text{UV-Z-}$ 이되, $-\text{UV-}$ 는 $-\text{WO-}$, $-\text{WN}(\text{R}^{\text{J}})^-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})-$ 에 의해 규정되고, W 는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬렌이며; Z 는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬렌이다.

[0145]

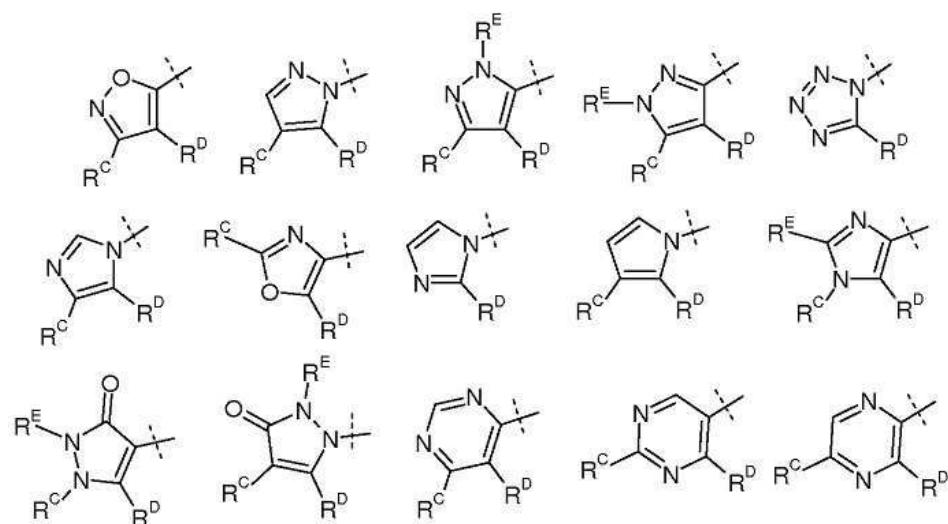
일부 구현예에서 L^2 은 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬렌, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 플루오로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 헤테로알킬렌, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}})^-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 이다.

[0146]

일부 바람직한 구현예에서 L^2 는 없거나, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})^-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 이다.

[0147]

일부 구현예에서 고리 A는 하기 구조 중 하나를 갖는 5 원 또는 6 원 헤테로아렌이다:



[0148]

[0149] 일부 구현예에서, 화학식 I 화합물은 $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{--C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{--C}_4$ 알킬, $\text{C}_3\text{--C}_6$ 사이클로알킬 또는 $\text{C}_1\text{--C}_4$ 플루오로알킬로서 규정한 R^{C} 를 가진다.

[0150] 더 바람직한 구현예에서, 화학식 I 화합물은 $-H$, $-F$, $-CN$, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 로서 규정한 R^C 를 가진다.

[0151] 일부 구현예에서, 화학식 I 화합물은 $-N(R^F)C(=O)-XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 또는 $-N(R^F)C(=O)X-CY$ 로서 규정한 R^D 를 가지고, X는 없거나, $-O-$, $-NH-$ 또는 $-CH_2-$ 이며, R^F 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이고 X, CY 및 R^G 는 앞서 규정한 바와 같다.

[0152] 더 바람직한 구현예에서, 화학식 I 화합물은 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)NHC(R^G)-CY$ 또는 $-N(R^F)C(=O)CH_2-CY$ 로서 규정한 R^D 를 가지고, R^F 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이며, X, CY 및 R^G 는 앞서 규정한 바와 같다.

[0153] 일부 구현예에서, 화학식 I 화합물은 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬로서 규정한 R^F 를 가진다.

[0154] 더 바람직한 구현예에서, 화학식 I 화합물은 $-H$, $-CH_3$, 사이클로프로필 또는 $-CF_3$ 으로서 규정한 R^F 를 가진다.

[0155] 일부 구현예에서, 화학식 I 화합물은 H , C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬로서 규정한 R^F 를 가진다.

[0156] 더 바람직한 구현예에서, 화학식 I 화합물은 $-H$ 로서 규정한 R^F 를 가진다.

[0157] 화학식 I 화합물의 일부 구현예에서, 하나의 R^G 는 $-C_1-C_4$ 알킬이고, R^G 및 CY가 부착된 탄소 원자 및 CY는 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하며, 다른 R^G 는, 존재한다면 $-H$ 이다.

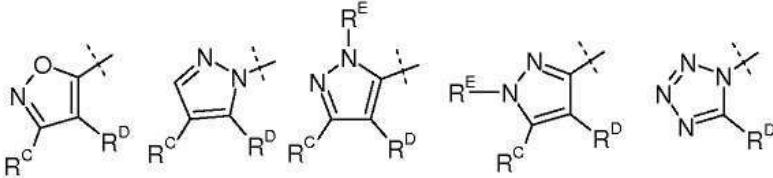
[0158] 화학식 I 화합물의 다른 구현예에서, R^G 는 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이다.

[0159] 화학식 I 화합물의 일부 구현예에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌이되, 고리 B가 치환된다면, 고리 B는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 선택된 R^H 로 치환된다.

[0160] 화학식 I 화합물의 일부 구현예에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤�테로사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴렌이되, 고리 C가 치환된다면, 고리 C는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환된다.

[0161] 화학식 I 화합물의 일부 구현예에서, CY는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이되, CY가 치환된다면, CY는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환된다.

[0162] 일부 바람직한 구현예에서, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:

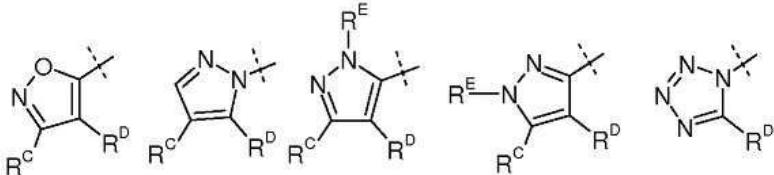


[0163]

[0164] 특히 바람직한 화학식 I 화합물은 각각 독립적으로 1,4-치환된 아릴 또는 헤�테로아릴로서 규정되는 고리 B 및 고리 C를 가지고, R^A 는 $-CO_2H$ 이며, R^C 는 $-F$ 또는 $-CN$ 이고, R^D 는 $-NR^F C(=O)OCH(R^G)-CY$ 이며, R^E 는 $-CH_3$ 이고, R^F , R^G 및 CY는 앞서 규정한 바와 같다.

[0165] 기타 다른 특히 바람직한 화학식 I 화합물은 1,4-치환된 아릴 또는 헤테로아릴로서 규정되는 고리 B를 가지며, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -W⁰-, -WN(R^J)-, 또는 -C(=O)N(R^J)-로 규정되며, W는 CH₂이고, Z는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬렌이며, R^A는 -CO₂H이고, R^D는 -N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY이며, R^E는 -CH₃이고, R^C, R^F, R^G 및 CY는 앞서 규정한 바와 같다.

[0166] 2. 구현예 1에 있어서, 고리 A는 하기 구조 중 하나를 갖는 화합물:



[0167]

3. 구현예 1 또는 2에 있어서, R^C는 -H, -CN, -F, -CH₃ 또는 -CF₃인, 화합물.

4. 구현예 1, 2 또는 3에 있어서, R^C는 -F 또는 -CN인, 화합물.

5. 구현예 1, 2, 3 또는 4에 있어서, L²는 없는, 화합물.

6. 구현예 1, 2, 3, 4 또는 5에 있어서, L¹은, 존재한다면, 같은자리로 치환된 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 기이거나, 또는 UV-Z-이되,

-UV-는 -OW-, -W⁰-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW- 또는 -C(=O)N(R^J)-에 의해 규정되고, W는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이거나 또는 W는 -C(R^L)₂-이고, R^L은 독립적으로 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이거나 또는 2 개의 R^L은 독립적으로 C₁-C₄ 알킬이며, 이는 R^L이 부착된 탄소와 함께 취해져서 카보사이클을 규정하고, Z는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬렌이며; n은 0, 1 또는 2인, 화합물.



7. 구현예 6에 있어서, L¹은, 존재한다면, -CH₂-,-
또는 디메틸메탄 또는 -UV-Z-이되, -UV-는 -W⁰-,
-WN(R^J)- 또는 -C(=O)N(R^J)-이고, W는 -CH₂-이며, Z는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬렌인, 화합물.

8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, R^F는 -H인, 화합물.

9. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, R^G는 -CH₃인, 화합물.

10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, CY는 치환된 또는 비치환된 치환된 페닐인, 화합물.

11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, R^H는 -H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^L)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₁-C₄ 플루오로알콕시, C₁-C₄ 알콕시 및 C₁-C₄ 헤테로알킬인, 화합물.

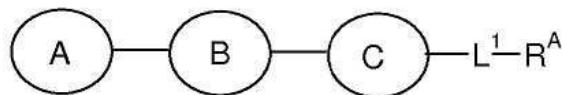
12. 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, R^H는 -H, 할로겐 또는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 치환된 C₁-C₄ 알콕시로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

13. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, R^H는 독립적으로 -H, -Cl, -F, -CH₃, -CF₃, -OC₂H₅ 또는 -OCF₃인, 화합물.

14. 하기 구조를 갖는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,

[0181]

[화학식 II]

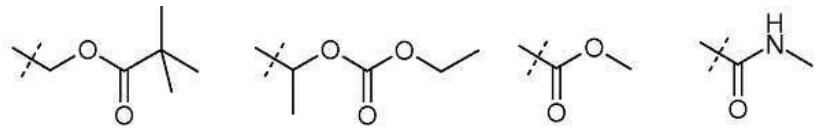


[0182]

[0183] 식 중, R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등배전자체이고,

[0184]

R^B 는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며:

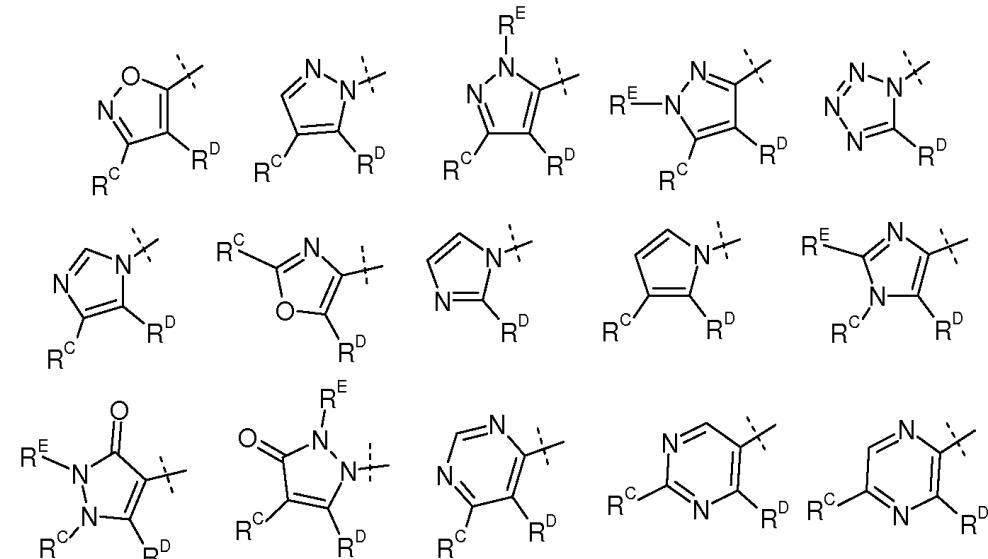


[0185]

[0186] L^1 은 없거나 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌; 선택적으로 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 혼테로알킬렌 또는 $-UV-Z-$ 이되, $-UV-$ 는 $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$, $-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$, 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 에 의해 규정되고, W 는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬렌이거나 또는 W 는 $-C(R^L)_2-\circ|$ 며, Z 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 플루오로알킬렌이거나 또는 Z 는 $-C(R^L)_2-\circ|$ 이고; n 은 0, 1 또는 2이며;

[0187]

고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는 5 원 또는 6 원 혼테로아렌이고:



[0188]

[0189] R^C 는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

[0190]

R^D 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 또는 $-N(R^F)C(=O)X-CY$ 이고; X 는 없거나, $-O-$, $-NH-$ 또는 $-CH_2-\circ|$ 며;

[0191]

R^E 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0192]

R^F 는 $-H$, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_6 사이클로알킬이며;

[0193]

R^G 는 독립적으로 선택된 R^E 이거나, 또는 R^G 중 하나는 C_1-C_4 알킬이고, R^G 및 CY가 부착된 탄소 원자 및 CY는 함

께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 R^G 는, 존재한다면, R^E 에 대해 규정한 바와 같고;

[0194] 고리 B는 선택적으로 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴렌이며, 고리 B가 치환된다면, 고리 B는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 선택된 R^H 로 치환되며;

[0195] 고리 C는 없거나 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 헤�테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴렌이고, 고리 C가 치환된다면, 고리 C는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환되고;

[0196] CY는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이며, CY가 치환된다면, CY는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환되거나, 또는

[0197] 각각의 R^H 는 독립적으로 선택된 -H, 할로겐, -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, -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-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 헤테로알킬이며,

[0198] R^J 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, - C_1-C_4 알킬렌-(선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), - C_1-C_4 알킬렌-(선택적으로 치환된 헤�테로사이클로알킬), - C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 - C_1-C_4 알킬렌-(선택적으로 치환된 헤�테로아릴)이고,

[0199] 각각의 R^L 은 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤�테로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤�테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, - C_1-C_4 알킬렌-(선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), - C_1-C_4 알킬렌-(선택적으로 치환된 헤�테로사이클로알킬), - C_1-C_4 알킬렌-(선택적으로 치환된 아릴), 또는 - C_1-C_4 알킬렌-(선택적으로 치환된 헤�테로아릴)이거나, 또는

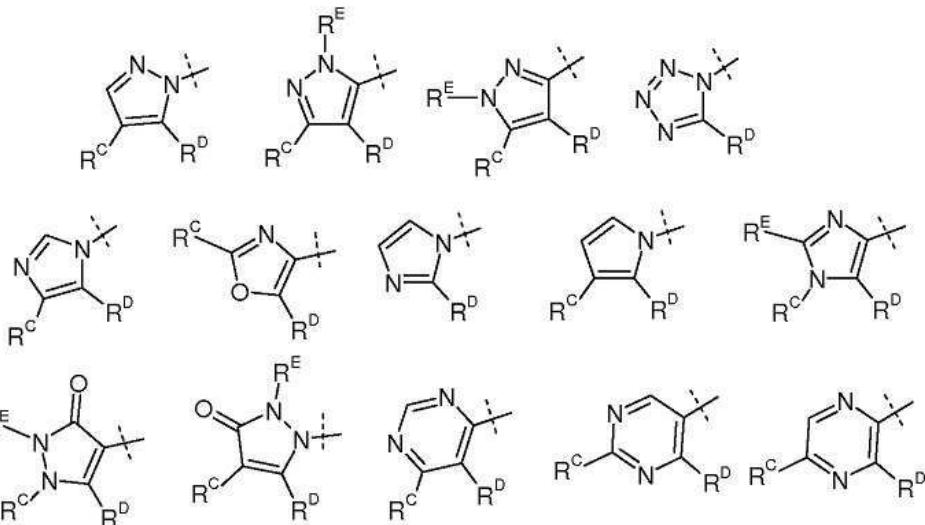
[0200] R^H 가 -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ 또는 -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 -H 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 선택적으로 치환된 헤�테로사이클을 규정하고,

[0201] 또는 W 또는 Z가 -C(R^L)₂일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 -H 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정하며;

[0202] 고리 B가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, 고리 C는 없고, L¹은 -UV-Z이되, -UV-는 -N(R^J)-C(=O)-이며, R^J는 -H이고, R^D는 -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY이며, X는 -O-이고, R^G는 -CH₃이며 R^F는 -H이고, R^C는 -H, -CH₃ 또는 -CF₃이나, 또는 고리 B가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이고, 고리 C가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이거나 또는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌이거나, 또는 고리 B가 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌이고, 고리 C가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, L¹이 C_1-C_6 알킬렌이고,

[0203] R^C 가 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이며, R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 일 때,

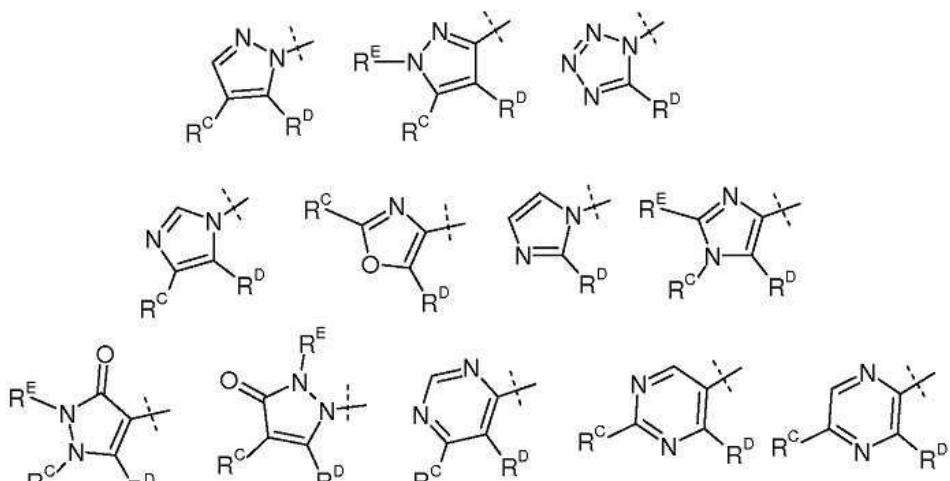
[0204] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0205]

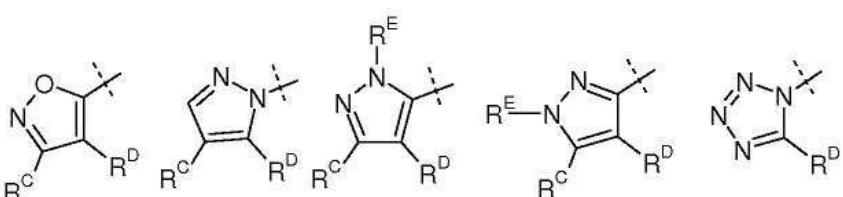
[0206] 고리 B가 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬렌이고, 고리 C가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, L^1 이 C_1-C_6 알킬렌이고, R^C 는 $-CH_3$ 이며 R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 일 때,

[0207] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



[0208]

[0209] 바람직한 구현예에서, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



[0210]

[0211] 특히 바람직한 화학식 II 화합물은 각각 1,4-치환된 아릴 또는 헤테로아릴로서 규정되는 고리 B 및 고리 C를 가지며, R^A 는 CO_2H 이고, R^D 는 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ 이다.

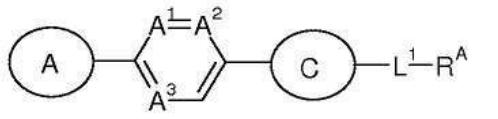
[0212]

특히 바람직한 화학식 II 화합물은 1,4-치환된 아릴 또는 헤테로아릴로서 규정되는 고리 B를 가지며, L^1 은 $-UV-$

$Z-\circ]$ 되, $-UV-$ 는 $-WO-$, $-WN(R^J)-$ 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 에 의해 규정되고, W 는 $-CH_2-$ 이며, Z 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌이고, R^A 는 $-CO_2H$, R^B 는 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ 이다.

[0213] 15. 하기 구조를 갖는 화학식 III의 화합물:

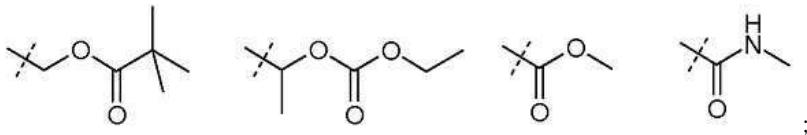
[화학식 III]



[0215] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,

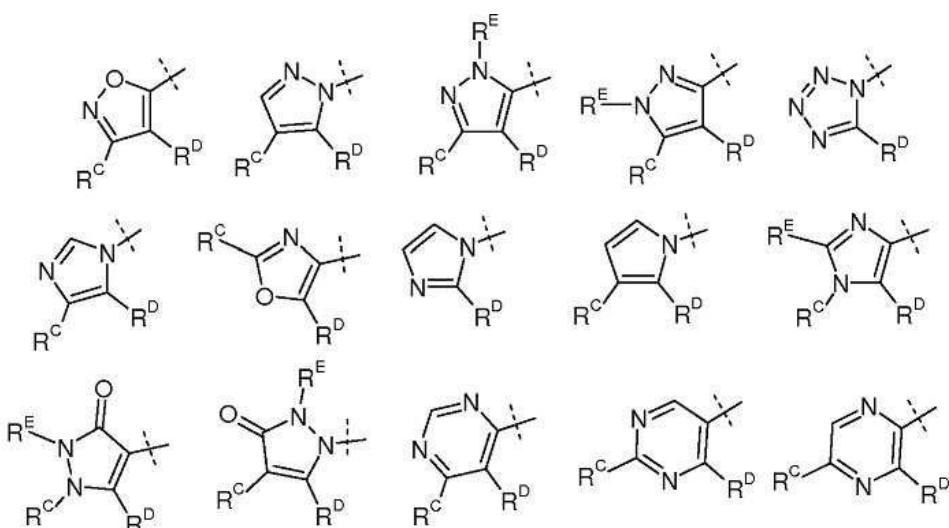
[0216] [0217] 식 중, R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등배전자체이고;

[0218] R^B 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며



[0219] [0220] L^1 은 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 플루오로알킬렌; 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬렌 또는 $-UV-Z-\circ]$ 되, $-UV-$ 는 $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$, $-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$, 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 에 의해 규정되며, W 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬렌이거나 또는 W 는 $-C(R^L)_2-$ 이고, Z 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 플루오로알킬렌이며; n 은 0, 1 또는 2이고;

[0221] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는 5 원 내지 6 원 헤테로아렌이며:



[0222] [0223] R^C 는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0224] R^D 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 또는 $-N(R^F)C(=O)X-CY$ 이며, X 는 없거나, $-O-$, $-NH-$ 또는 $-CH_2-\circ]$ 고;

[0225] R^E 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

[0226] R^F 는 $-H$, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_6 사이클로알킬이고;

[0227] R^G 는 독립적으로 선택된 R^E 이거나, 또는 하나의 R^G 는 $-C_1-C_4$ 알킬이고, R^G 및 CY가 부착되는 탄소 원자 및 CY가 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 R^G 는, 존재한다면, R^F 에 대해 규정한 바와 같으며;

[0228] A^1 , A^2 및 A^3 은 독립적으로 $=NH-$, $=N=$, $=CH-$ 또는 $-CH=$ 이고;;

[0229] 고리 C는 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴렌이며, 고리 C가 치환된다면, 고리 C는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환되고;

[0230] CY가 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이며, CY가 치환된다면, CY는 1 개, 2 개 또는 3 개의 R^H 로 치환되고;

[0231] 각각의 R^H 는 독립적으로 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-C(=O)OR^J$, $-OC(=O)OR^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, $-N(R^J)C(=O)R^J$, $-NR^JC(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 헤테로알킬이며;

[0232] 각각의 R^J 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이고;

[0233] 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이나, 또는

[0234] R^H 가 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클을 규정하거나, 또는

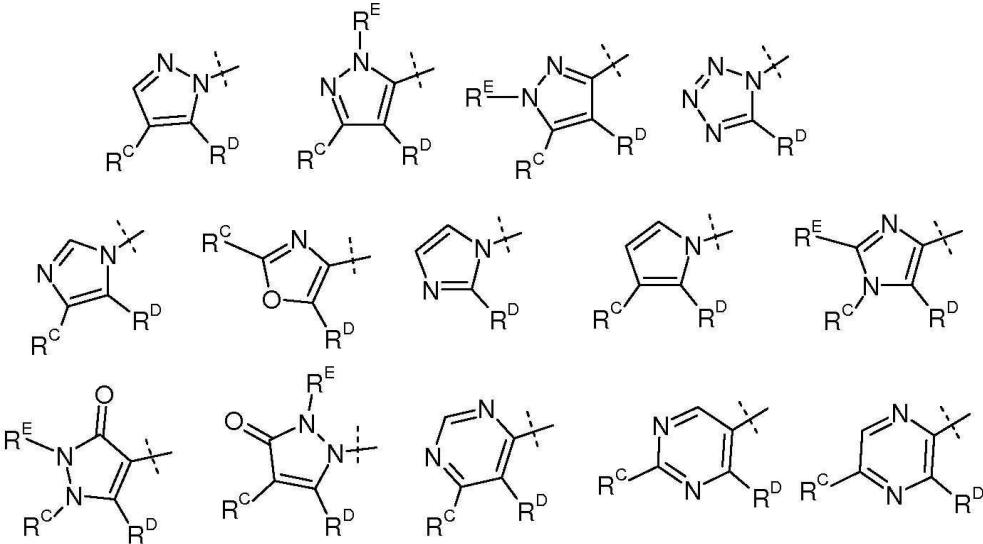
[0235] W 또는 Z가 $-C(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정하고;

[0236] A^1 , A^2 및 A^3 이 $=CH-$ 또는 $-CH=$ 이며, 고리 C는 없고, L^1 은 $-UV-Z$ 이며, $-UV-$ 는 $-N(R^J)C(=O)-$ 이고, R^J 는 $-H$ 이며, R^D 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^6)-CY$ 이고, X는 $-O-$ 이며, R^6 는 $-CH_3$ 이고 R^F 는 $-H$ 이며, R^C 는 $-H$, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 일 때,

[0237] 또는 고리 C가 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌이고

[0238] R^C 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이며 R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 일 때,

[0239] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:

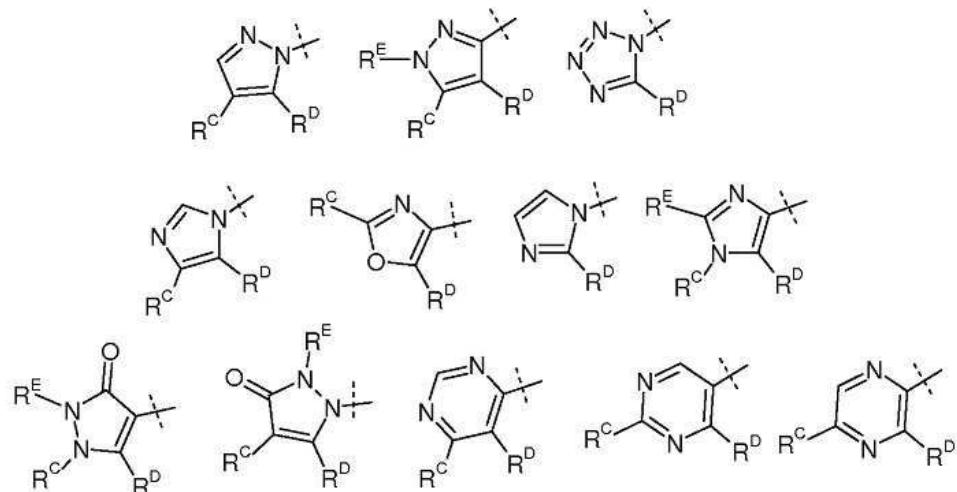


[0240]

[0241] 고리 C가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이고, L^1 은 C_1-C_6 알킬렌이며, R^C 는 $-CH_3$ 이며, R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 일 때,

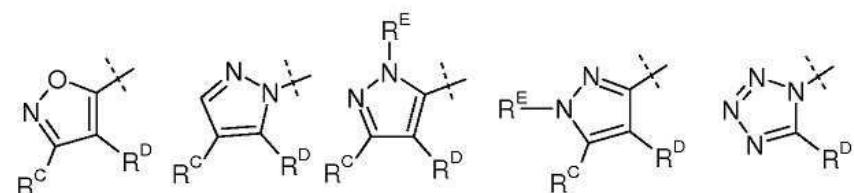
[0242]

고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



[0243]

[0244] 바람직한 구현예에서, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



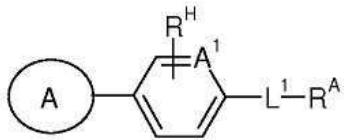
[0245]

[0246] 특히 바람직한 화학식 III 화합물은 고리 C를 가지며, 이는 1,4-치환된 페닐 또는 피리딜로서 규정되고, R^A 는 $-CO_2H$ 이며, R^D 는 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ 이고; L^1 은 $-UV-Z-$ 이 되, $-UV-$ 는 $-WO-$, $-WN(R^J)-$ 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 에 의

해 규정되며, W는 $-\text{CH}_2-\circ]$ 고, Z는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬렌이며, R^A 는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이고, R^B 는 $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^G)-\text{CY}\circ]$ 다.

[0247] 16. 하기 구조를 갖는 화학식 IV의 화합물:

[0248] [화학식 IV]

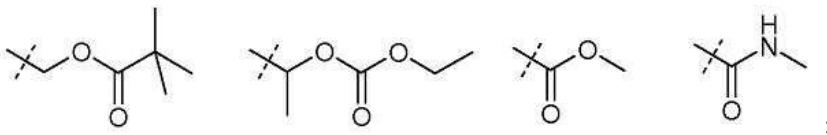


[0249]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,

[0250] [0251] R^A 는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, 테트라졸릴, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 또는 카복실산 등배전자체이고;

[0252] R^B 는 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{--C}_4$ 알킬이거나 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며:

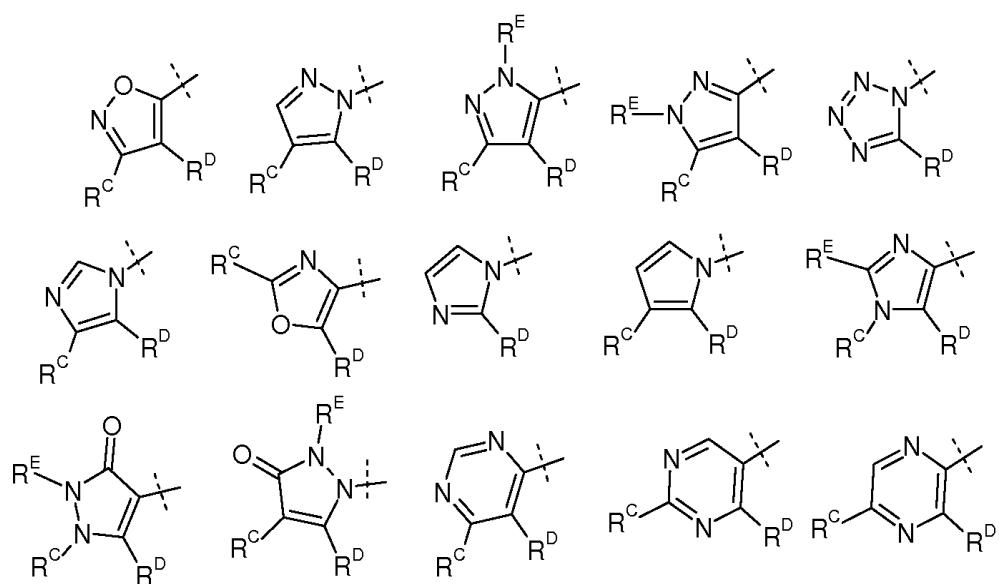


[0253]

[0254] L^1 은 $-\text{UV-Z-}$ 이되, $-\text{UV-}$ 는 $-\text{OW-}$, $-\text{WO-}$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{W-}$, $-\text{WN}(\text{R}^J)-$, $-\text{N}(\text{R}^J)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SW-}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{W-}$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^J)-\circ]$ 의해 규정되고, W는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬렌이거나 또는 W는 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-\circ]$ 이고, Z는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬렌 또는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 플루오로알킬렌이거나 또는 Z는 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-\circ]$ 이고; n은 0, 1 또는 2이며;

[0255] A^1 은 독립적으로 $=\text{N}-$ 또는 $=\text{CH}-\circ]$ 고;

[0256] 고리 A는 하기 구조 중 하나를 갖는 5 원 또는 6 원 헤테로아렌이며:



[0257]

[0258] R^C 는 $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OC}_1\text{--C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{--C}_4$ 알킬, $\text{C}_3\text{--C}_6$ 사이클로알킬 또는 $\text{C}_1\text{--C}_4$ 플루오로알킬이고;

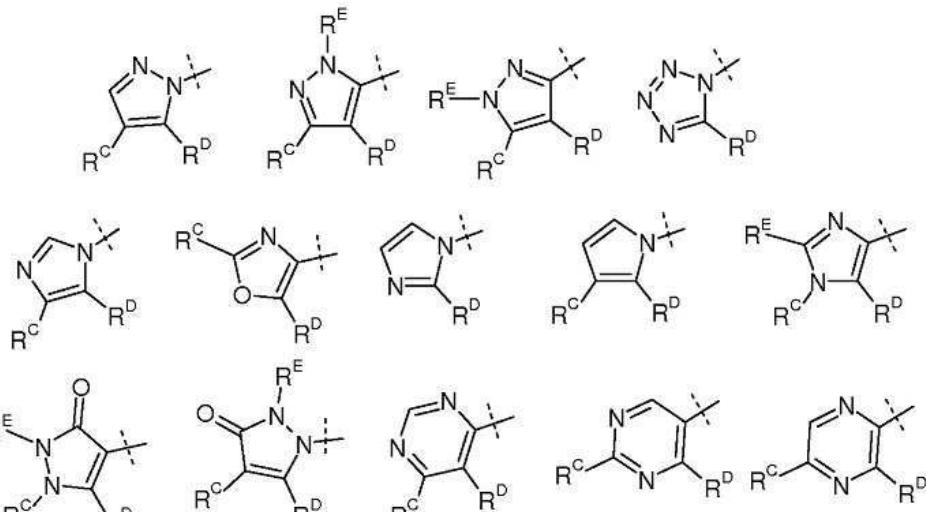
- [0259] R^D 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 또는 $-N(R^F)C(=O)X-CY$ 이며, X는 없거나, $-O-$, $-NH-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;
- [0260] R^E 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;
- [0261] R^F 는 $-H$, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;
- [0262] R^G 는 독립적으로 선택된 R^E 이거나, 또는 하나의 R^G 는 $-C_1-C_4$ 알킬이고, R^G 및 CY가 부착된 탄소 원자 및 CY와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 R^G 는, 존재한다면, R^E 에 대해 규정한 바와 같으며;
- [0263] CY는 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고, CY가 치환된다면, CY는 1 개, 2 개 또는 3 개의 R^H 로 치환되며;
- [0264] 각각의 R^H 는 독립적으로 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-C(=O)^0R^J$, $-OC(=O)OR^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, $-N(R^J)C(=O)R^J$, $-N(R^J)C(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 헤테로알킬이고;
- [0265] R^J 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이며;
- [0266] 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이거나,
- [0267] 또는 R^H 가 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클을 규정하거나,
- [0268] 또는 W 또는 Z가 $-C(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정하거나,
- [0269] 또는 R^H 가 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클을 규정하거나,

[0270] 또는 W 가 $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 이며, 각각의 R^{L} 은 독립적으로 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬이거나, 또는 R^{L} 기는 독립적으로 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬이고, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정하고;

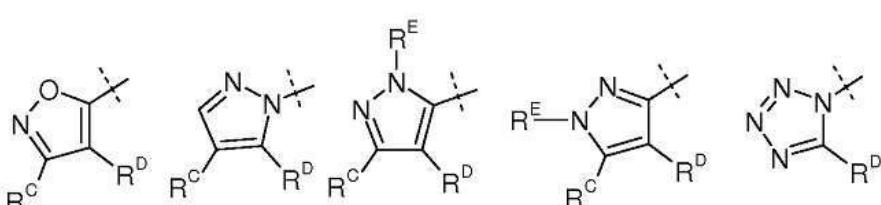
[0271] A^1 은 $=\text{CH}-\text{O}$ 며, L^1 은 $-\text{UV}-\text{Z}$ 이며, $-\text{UV}-$ 는 $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ 이며, R^{J} 는 $-\text{H}$, R^{D} 는 $-\text{N}(\text{R}^{\text{F}})-\text{C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^{\text{G}})-\text{CY}$ 로, X 는 $-\text{O}-$ 이고, R^{G} 는 $-\text{CH}_3$ 이고, R^{F} 는 $-\text{H}$ 이고, R^{C} 는 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이고,

[0272] R^{C} 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이고 R^{A} 는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 또는 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 이면,

[0273] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



[0274] [0275] 바람직한 구현예에서, 고리 A 하기 중 하나의 구조를 가진다:

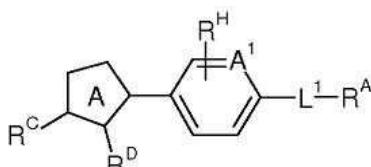


[0276]

[0277] 특히 바람직한 화학식 IV 화합물은 $-\text{UV}-\text{Z}-$ 로서 규정된 L^1 을 가지되, $-\text{UV}$ 는 $-\text{WO}-$, $-\text{WN}(\text{R}^{\text{J}})-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{J}})-\text{O}$ 로, 의해 규정되고, W 는 $-\text{CH}_2-$ 이며, Z 는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬렌이고, R^{A} 는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이며, R^{D} 는 $-\text{N}(\text{R}^{\text{F}})\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^{\text{G}})-\text{CY}$ 이다.

[0278] 17. 하기 구조를 갖는 화학식 V의 화합물:

[0279] [화학식 V]

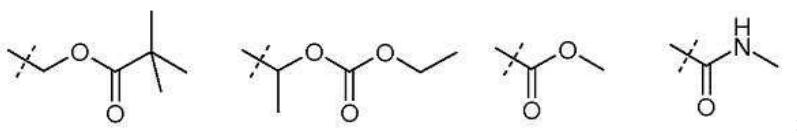


[0280]

[0281] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그,

[0282] 식 중 R^{A} 는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$, $-\text{CN}$, 테트라졸릴, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{B}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 또는 카복실산 등 배전자체이고,

[0283] R^B 는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며

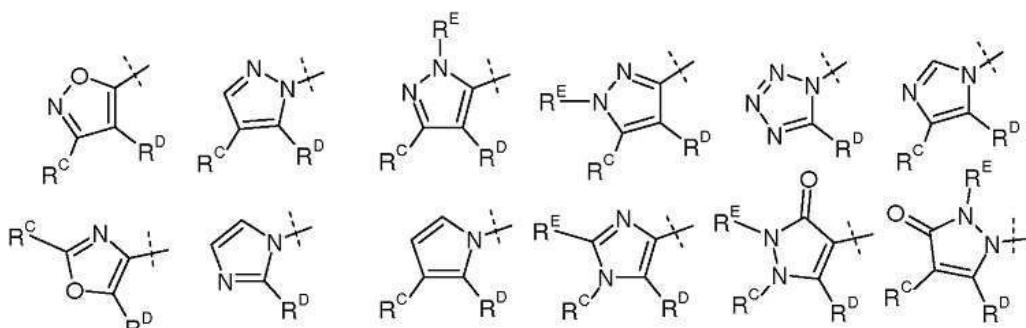


[0284] ;

[0285] L^1 은 $-UV-Z-$ 이고, $-UV-$ 는 $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$, $-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$ 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 이며, W 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬렌이거나 또는 W 는 $-C(R^L)_2-$ 이고, Z 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬렌 또는 Z 는 $-C(R^L)_2-$ 이며; n 은 0, 1 또는 2이고;

[0286] A^1 은 $=N-$ 또는 $=CH-$ 이며;

[0287] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는 5 원 헤테로아렌이고:



[0288],

[0289] R^C 는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

[0290] R^D 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 또는 $-N(R^F)C(=O)X-CY$ 이고; X 는 없거나, $-O-$, $-NH-$ 또는 $-CH_2-$ 이며;

[0291] R^E 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0292] R^F 는 $-H$, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

[0293] R^G 는 독립적으로 선택된 R^E 이거나, 또는 하나의 R^G 는 $-C_1-C_4$ 알킬이고, R^G 및 CY 가 부착된 탄소 원자 및 CY 와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 R^G 는, 존재한다면, R^E 에 대해 규정한 바와 같고;

[0294] CY 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이며, CY 가 치환된다면, CY 는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환되고;

[0295] R^H 는 독립적으로 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-C(=O)OR^J$, $-OC(=O)OR^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^J C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^J C(=O)R^J$, $-NR^J C(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 헤테로알킬이며;

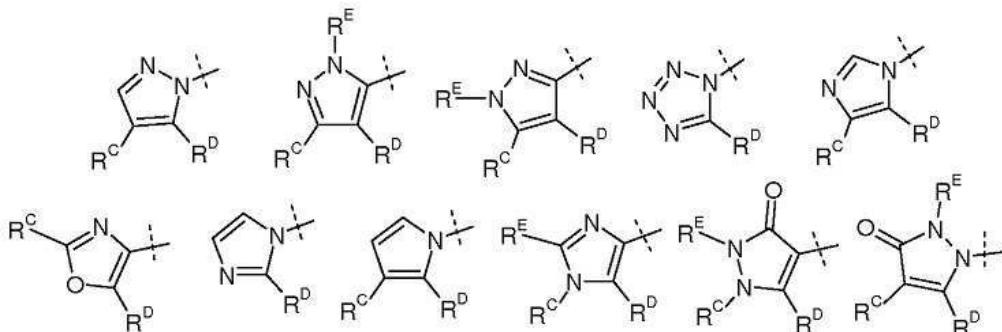
[0296] 각각의 R^J 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤테로아릴)이고;

[0297] 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이거나,

[0298] 또는 R^H 는 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고,

[0299] 또는 W 또는 Z 가 $-C(R^L)_2-$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정한다.

[0300] A^1 이 $=CH-\circ$ 이고, L^1 은 $-UV-Z$ 이며, $-UV-$ 는 $-NHC(=O)-\circ$ 며, R^C 는 $-H$, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 일 때, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:

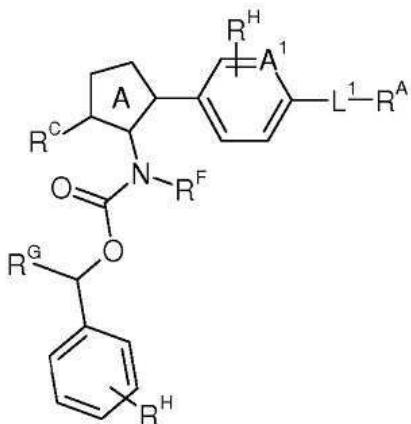


[0301]

[0302] 특히 바람직한 화학식 V 화합물은 UV-Z-로서 규정되는 L^1 을 가지되, $-UV-$ 는 $-WO-$, $-WN(R^J)-$ 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 에 의해 규정되며, W 는 $-CH_2-\circ$ 이고, Z 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌이며, R^A 는 $-CO_2H$ 이고, R^D 는 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY\circ$ 이다.

[0303] 18. 하기 구조를 갖는 화학식 VI의 화합물:

[0304] [화학식 VI]

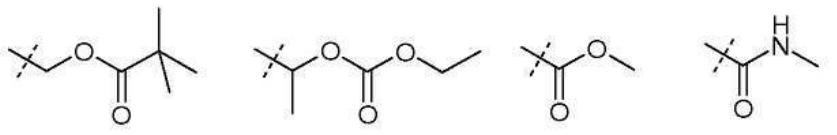


[0305]

[0306] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,

[0307] 식 중, R<sup>A</sup>는 -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, -CN, 테트라졸릴, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>B</sup>, -C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>B</sup> 또는 -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H 또는 카복실산 등배전자체이고,

[0308] R<sup>B</sup>는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며:

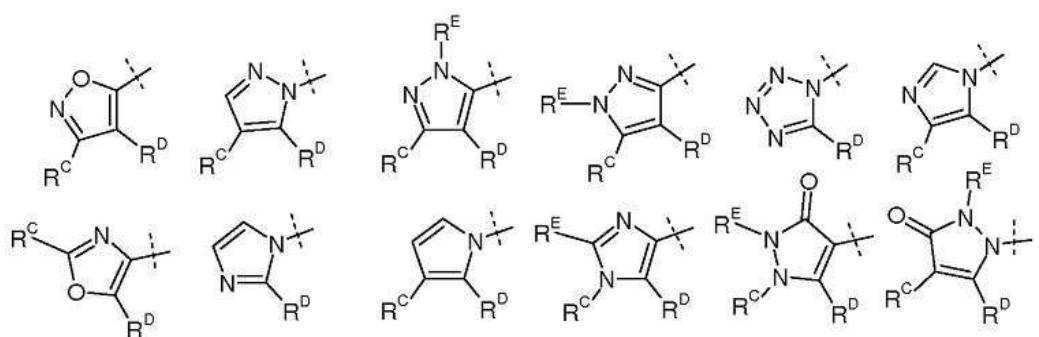


[0309];

[0310] L<sup>1</sup>은 UV-Z-이 되, -UV-는 -OW-, -WO-, -N(R<sup>J</sup>)W-, -WN(R<sup>J</sup>)-, -N(R<sup>J</sup>)C(=O)-, -SW-, -S(=O)<sub>n</sub>W- 또는 -C(=O)N(R<sup>J</sup>)-에 의해 규정되고, W는 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이거나 또는 W는 -C(R<sup>L</sup>)<sub>2</sub>-이고, Z는 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 또는 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬렌이거나 또는 Z는 -C(R<sup>L</sup>)<sub>2</sub>-이며; n은 0, 1 또는 2이고;

[0311] A<sup>1</sup>은 독립적으로 =N- 또는 =CH-이며;

[0312] 고리 A는 하기 구조 중 하나를 갖는 5 원 헤테로아렌이고:



[0313];

[0314] R<sup>C</sup>는 -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 플루오로알킬로서 규정되며;

[0315] R<sup>D</sup>는 화학식 VI의 -N(R<sup>F</sup>)C(=O)CH(R<sup>G</sup>)-CY 치환체이되, CY은 하나의 R<sup>H</sup>로 치환된 페닐이고;

[0316] R<sup>G</sup>는 독립적으로 선택된 R<sup>E</sup>이거나 또는 하나의 R<sup>G</sup>는 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고, R<sup>G</sup> 및 CY가 부착된 탄소원자 및 CY는 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 R<sup>G</sup>는, 존

재한다면, R^E 에 대해 규정한 바와 같으며;

[0317] R^F 는 $-H$, $-C_1-C_4$ 알킬 또는 $-C_3-C_6$ 사이클로알킬이고;

[0318] R^H 는 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OC(=O)OR^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, $-N(R^J)C(=O)R^J$, $-N(R^J)C(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되며;

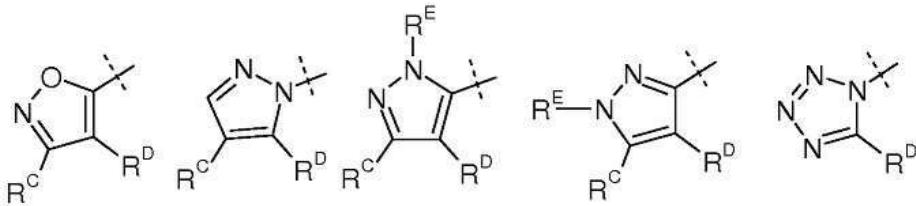
[0319] R^J 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이고;

[0320] 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이거나,

[0321] 또는 R^H 가 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하거나,

[0322] 또는 W 또는 Z가 $-C(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정한다.

[0323] 바람직한 구현예에서, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



[0324]

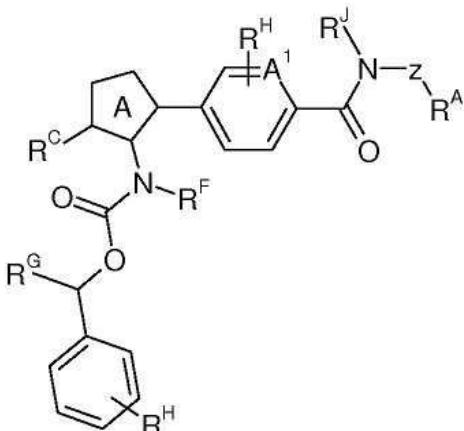
[0325] 특히 바람직한 화학식 VI 화합물은 $-UV-Z-$ 로서 L^1 을 가지되, $-UV-$ 는 $-C(=O)NH-$, $-CH_2O-$ 또는 $-CH_2NH-\circlearrowright$ 며, Z는 $-CH-$ 로 치환되고, R^A 는 $-CO_2H$ 이다.

[0326]

19. 하기 구조를 갖는 화학식 VII의 화합물:

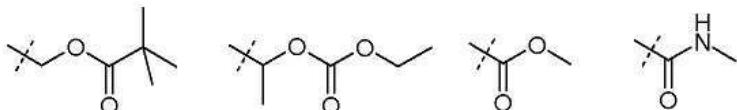
[0327]

[화학식 VII]



[0328]

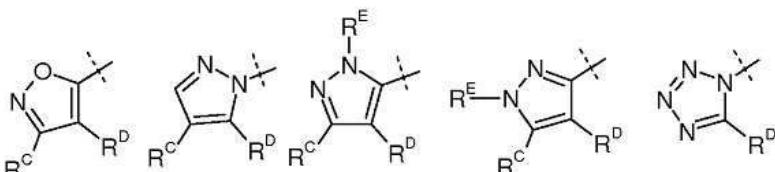
[0329] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,

[0330] R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $-C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등 배전자체이고;[0331] R^B 는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며:

[0332]

[0333] A^1 은 독립적으로 $=N-$ 또는 $=CH-\circ]$ 이고;

[0334] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며 :



[0335]

[0336] R^C 는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;[0337] R^D 는 화학식 VII의 $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 치환체이되, CY는 하나의 R^H 로 치환된 폐닐이며;[0338] R^E , R^F 및 R^G 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이고;[0339] Z는 $-C(R^L)_2-\circ]$ 며;[0340] R^H 는 독립적으로 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^J C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^J C(=O)R^J$, $-NR^J C(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 헤테로알킬이고;[0341] R^J 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환

된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이며;

[0342] R^L 은 $-H$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이거나,

[0343] 또는 R^H 가 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클을 규정하거나,

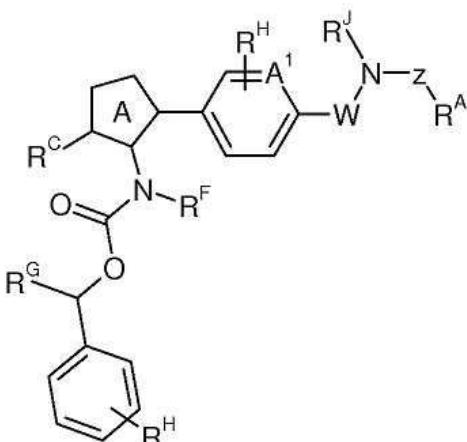
[0344] 또는 Z에서 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정한다.

[0345] 일부 구현예에서, 화학식 VII 화합물은 $-H$, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_6 사이클로알킬로서 규정된 R^F 를 가지며, 각각의 R^H R^J 및 R^L 은 앞서 규정한 바와 같고;

[0346] 특히 바람직한 화학식 VII 화합물 R^A 는 $-CO_2H$ 이다.

[0347] 20. 하기 구조를 갖는 화학식 VIII의 화합물:

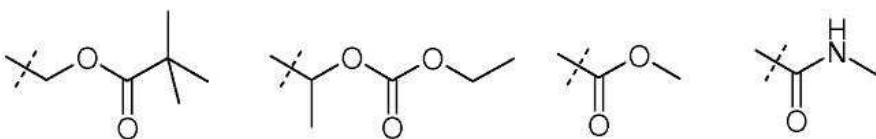
[화학식 VIII]



[0349] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,

[0350] R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $-C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등배전자체이고;

[0352] R^B 는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며:

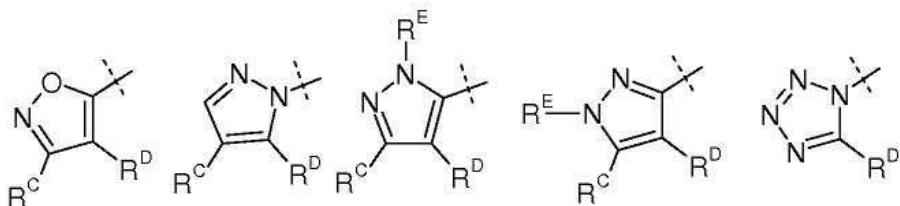


[0353]

[0354] A^1 은 $=N-$ 또는 $=CH-$ 이고;

[0355]

고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0356]

[0357] R^C 는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0358]

R^D 는 화학식 VII의 $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 치환체이되, CY는 하나의 R^H 로 치환되는 페닐이며;

[0359]

R^F 및 R^E 는 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0360]

R^G 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이거나 또는 고리 A R^D 치환체의 R^H 페닐 모이어티, 및 R^G 와 상기 페닐 모이어티가 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정하는 C_1-C_4 알킬이고;

[0361]

W는 $-C(R^L)^2-\circ]$ 며;

[0362]

Z는 $-C(R^L)_2-\circ]$ 고;

[0363]

R^H 는 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^J C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^J C(=O)R^J$, $-NR^J C(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 헤테로알킬이며;

[0364]

R^J 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이며;

[0365]

R^L 은 독립적으로 $-H$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이거나,

[0366]

또는 R^H 가 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독

립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고,

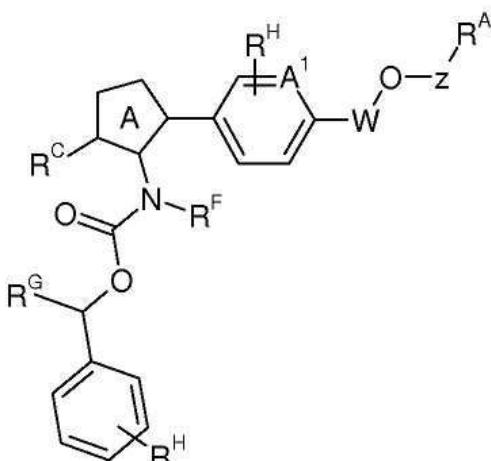
[0367] 또는 각각의 R^L 은 W 또는 Z에서 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정한다.

[0368] 일부 구현예에서, 화학식 VIII 화합물은 $-H$, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬로서 규정된 R^F 를 가진다.

[0369] 특히 바람직한 화학식 VIII 화합물에서 R^A 는 $-CO_2H$ 이고, R^J 는 $-H$ 이다.

[0370] 21. 하기 구조를 갖는 화학식 IX의 화합물:

[화학식 IX]

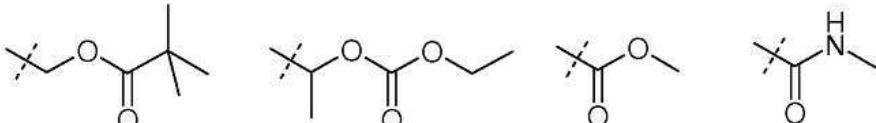


[0372],

[0373] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,

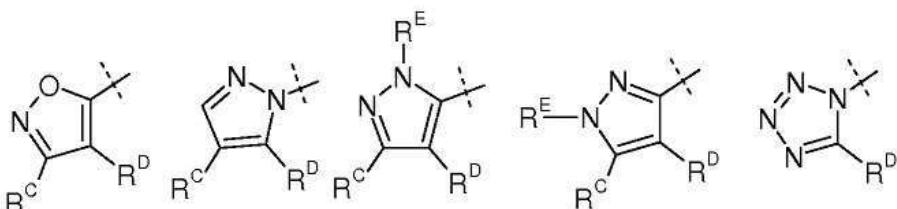
[0374] R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등배전자체이고;

[0375] R^B 는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



[0376]

[0377] 고리는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0378]

[0379] R^C 는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0380] R^D 는 화학식 IX에서 $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 치환체이되, CY는 하나의 R^H 로 치환된 페닐이고;

[0381] R^E , R^F 및 R^G 는 독립적으로 $-H$, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_6 사이클로알킬이거나 또는 R^E 및 R^F 는 독립적으로 $-H$, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_6 사이클로알킬이며, R^G 는 고리 A R^D 치환체의 R^H 페닐 모이어티, 및 R^G 와 상기 페닐 모이어티가 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정하는 C_1-C_4 알킬이며;

[0382] R^H 는 독립적으로 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^J C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^J C(=O)R^J$, $-NR^J C(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 헤테로알킬이고;

[0383] R^J 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이며;

[0384] W 는 $-C(R^L)_2-\circ]$ 고;

[0385] Z 는 $-C(R^L)_2-\circ]$ 며;

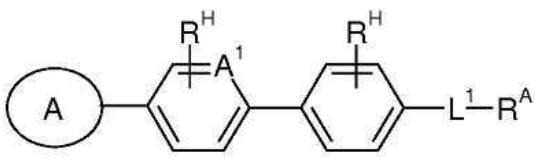
[0386] R^L 은 독립적으로 $-H$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이거나,

[0387] 또는 W 또는 Z 에서 각각의 R^L 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정한다.

[0388] 바람직한 화학식 IX 화합물에서 R^A 는 $-CO_2H$ 이다.

[0389] 22. 구조를 갖는 화학식 X의 화합물:

[화학식 X]

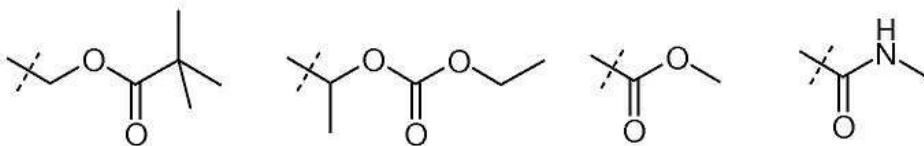


[0391]

[0392] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,

[0393] R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등 배전자체이고;

[0394] R^B 는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0395]

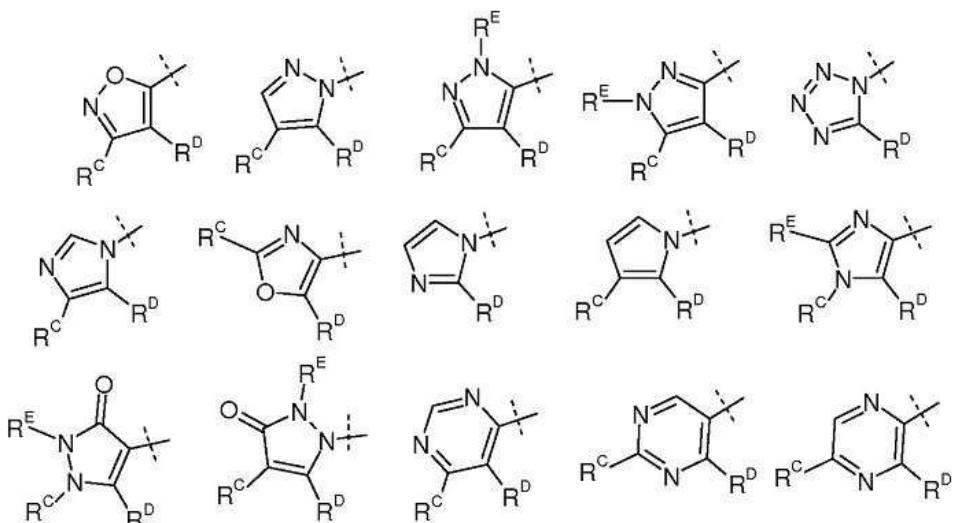
[0396] L^1 은 없거나 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌; C_1-C_6 플루오로알킬렌; 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로 알킬렌 또는 헤테로 알킬렌이다.



알킬렌 또는 L^1 이고, 존재할 때 $-CH_2-$, , 또는 이치환된 디메틸메탄이다.

[0397] A^1 은 $=N-$ 또는 $=CH-$ 이고;

[0398] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0399]

[0400] R^C 는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0401]

R^D 는 $-NR^F C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-NR^F C(=O)XC(R^G)_2-CY$, 또는 $-NR^F C(=O)X-CY$ 이며; X는 없거나, $-O-$, $-NH-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0402]

R^E , R^F 및 R^G 는 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이거나 또는 R^E 및 R^F 는 독립적으로 $-H$, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_6 사이클로알킬이고, 하나의 R^G 는 C_1-C_4 알킬이고, R^G 와 CY가 부착된 탄소 원자 및 CY는 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 R^G 는, 존재한다면, R^E 에 대해 규정한 바와 같으며;

[0403]

R^H 는 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^J C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^J C(=O)R^J$, $-NR^J C(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 헤테로알킬이고;

[0404]

R^J 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는

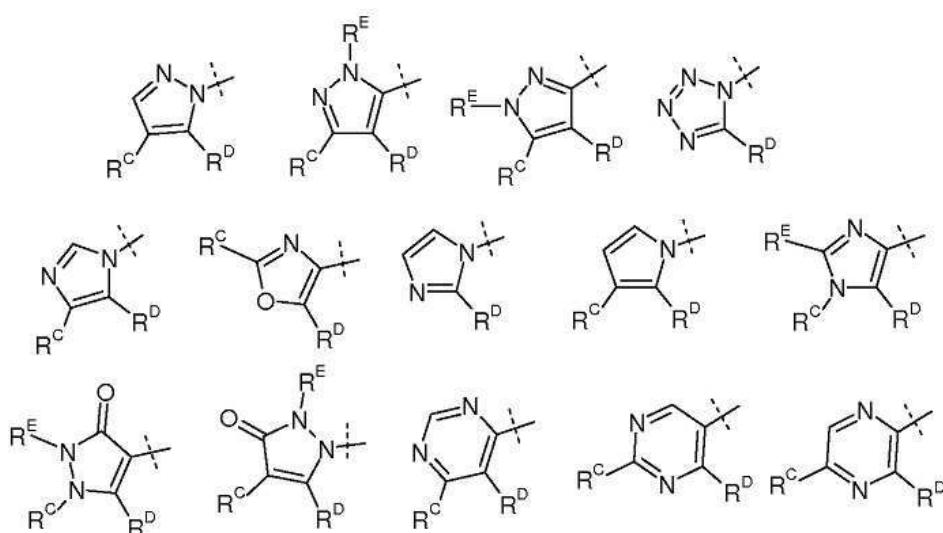
비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이며;

[0405] R^L 은 독립적으로 $-H$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이거나,

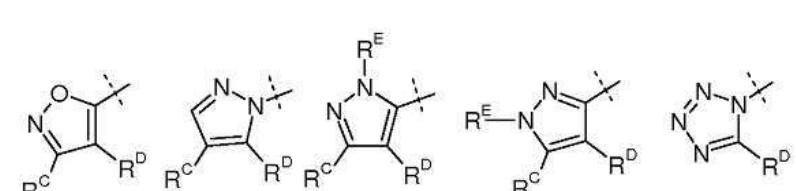
[0406] 또는 R^H 은 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클을 규정하며;

[0407] CY는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이며, CY가 치환된다면, CY는 1 개, 2 개 또는 3 개의 R^H 로 치환되고,

[0408] L^1 이 없지 않고, R^C 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이며, R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 일 때, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



[0409] 바람직한 구현예에서, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:

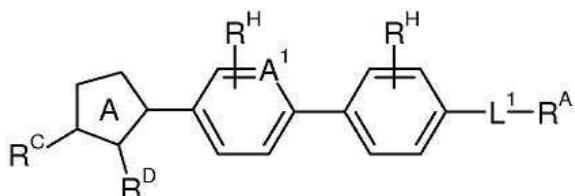


[0411]

[0412] 23. 하기 구조를 갖는 화학식 XI의 화합물:

[0413]

[화학식 XI]



[0414]

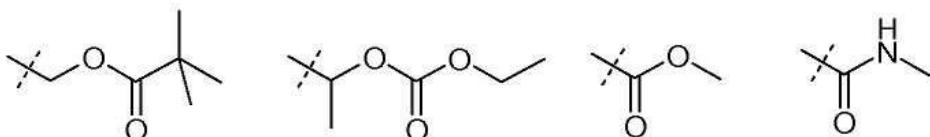
[0415]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,

[0416]

식 중, R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등배전자체이며;

[0417]

 R^B 는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 하기 중 하나의 구조를 가지고:

[0418]

[0419]

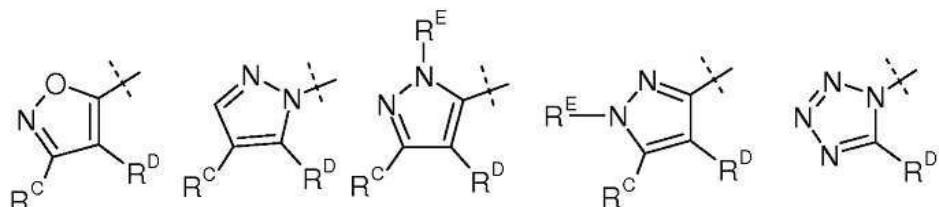
 L^1 은 없거나 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌; C_1-C_6 플루오로알킬렌; 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬렌이거나 또는 L^1 은 존재할 때, $-CH_2-$, 또는 이치환된 디메틸메탄이다.

[0420]

 A^1 은 $=N-$ 또는 $=CH-$ 이고;

[0421]

고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0422]

[0423]

 R^C 는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0424]

 R^D 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 또는 $-N(R^F)C(=O)X-CY$ 이며; X는 없거나, $-O-$, $-NH-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0425]

 R^E , R^F 및 R^G 는 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이거나 또는 R^E 및 R^F 는 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_6 사이클로알킬이며, 하나의 R^G 는 C_1-C_4 알킬이고, R^G 와 CY가 부착된 탄소 원자 및 CY는 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 R^G 는, 존재한다면, R^E 에 대해 규정한 바와 같으며;

[0426]

 R^H 는 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^J C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^J C(=O)R^J$, $-NR^J C(=O)OR^J$,

C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 헤테로알킬이고;

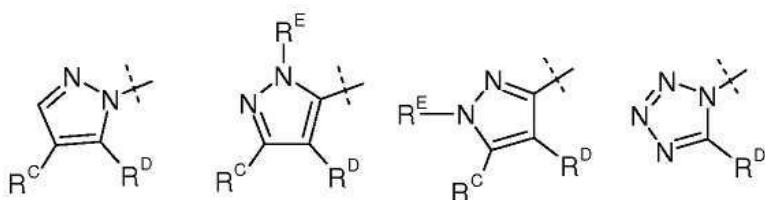
[0427] R^J 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이며;

[0428] R^L 은 독립적으로 $-H$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이거나,

[0429] 또는 R^H 가 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클을 규정하고,

[0430] CY는 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이며, CY가 치환된다면, CY는 1 개, 2 개 또는 3 개의 R^H 로 치환되고,

[0431] L^1 이 없지 않고, R^C 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이며, R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 일 때, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:

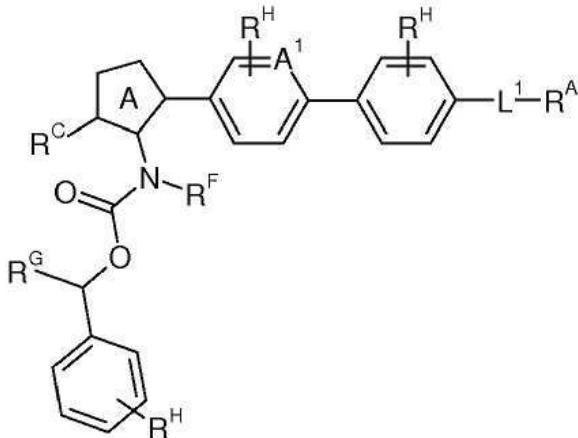


[0432]

[0433] 특히 바람직한 화학식 XI 화합물에서, R^A 는 $-CO_2H$ 이고, R^D 는 $-NR^F C(=O)OCH(R^G)-CY$ 이다.

[0434] 24. 하기 구조를 갖는 화학식 XII의 화합물:

[화학식 XII]

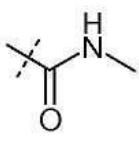
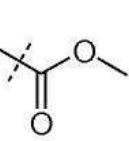
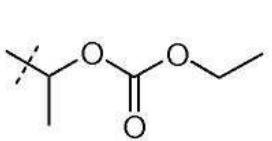
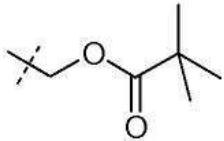


[0436]

[0437] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,

[0438] 식 중, R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등배전자체이고;

[0439] R^B 는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이거나 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0440]

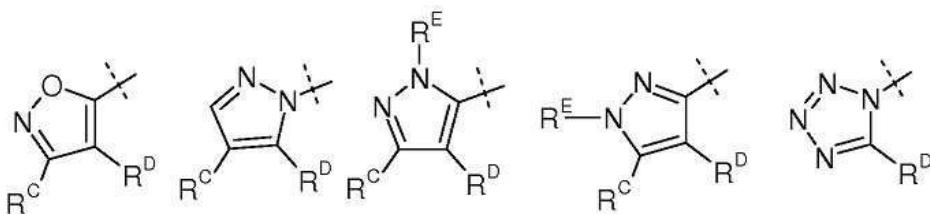
[0441] L^1 은 없거나 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌; C_1-C_6 플루오로알킬렌; 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로



알킬렌이나, 또는 L^1 이, 존재할 때 $-CH_2-$, . 또는 이치환된 디메틸메탄이다.

[0442] A^1 은 $=N-$ 또는 $=CH-$ 이고;

[0443] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0444]

[0445] R^C 는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0446] R^D 는 화학식 XII에서 $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 치환체이되, CY는 하나의 R^H 로 치환된 페닐이며;

[0447] R^E , R^F 및 R^G 는 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이거나 또는 R^E 및 R^F 는 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_6 사이클로알킬이고, 하나의 R^G 는 $-C_1-C_4$ 알킬이며, 고리 A R^D 치환체의 R^H 페닐 모이어티, 및 R^G 와 상기 페닐 모이어티가 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 R^G 는, 존재한다면, R^E 에 대해 규정한 바와 같으며;

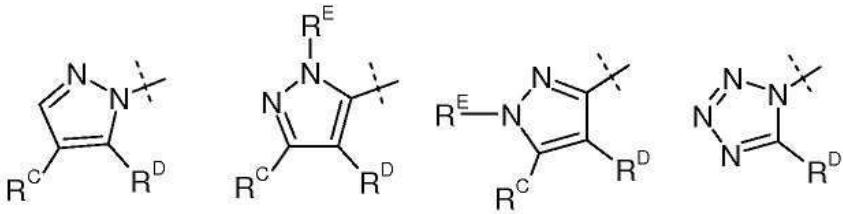
[0448] R^H 는 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^J C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^J C(=O)R^J$, $-NR^J C(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 헤테로알킬이고;

[0449] R^J 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴) 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이며;

[0450] R^L 는 독립적으로 -H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, -C₁-C₄ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬), -C₁-C₄ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬), -C₁-C₄ 알킬렌(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 -C₁-C₄ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴)이거나,

[0451] 또는 R^H가 -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ 또는 -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂ 일 때, 각각의 R^L은 독립적으로 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나 또는 R^L기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고,

[0452] L¹이 없지 않고, R^C는 -H 또는 -CH₃이며, R^A는 -CO₂H 또는 -CO₂R^B일 때, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:



[0453]

[0454] 특히 바람직한 화학식 XII 화합물에서, R^A는 -CO₂H이다.

[0455] 25. 화학식 I 내지 XII의 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 조성물.

[0456] 바람직한 구현예에서, 조성물은 화학식 I 내지 XII의 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진다.

[0457] 다른 바람직한 구현예에서, 조성물은 하나의 화학식 I 내지 XII의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형이다.

[0458] 26. 리소포스파티드산 수용체-1(LPA1R)에 대한 화합물의 결합 친화도가 약 10 μM 내지 1 pM 이하인, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그.

[0459] 27. 구현예 19에 있어서, 상기 화합물은 선택적 리소포스파티드산 수용체-1 (LPA1R) 화합물인, 화합물.

[0460] 28. 화합물이 선택적 리소포스파티드산 수용체-1(LPA1R) 화합물인, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그.

[0461] 29. 구현예 20, 21 또는 22에 있어서, 상기 화합물은 선택적 리소포스파티드산 수용체-1(LPA1R) 화합물이되, LPA1R 화합물의 결합 친화도(즉, K_D)는 약 1 μM 내지 1 pM 이하인, 화합물. 바람직한 구현예에서, K_D는 100 nM 이하, 더 바람직하게는 10 nM 이하이다.

[0462] 30. 표 1의 화합물.

[0463] 31. 구현예 30에 있어서, 화합물은 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-사이클로프로판-카복실산, 2-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-인단-2-카복실산, 2-(S)-(4-{4-[R,S]-1-(2-클로로-페닐)-에톡시-카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 아세트산, 2-(R)-(4-{4-[R,S]-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 프로판산, 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, 2(S)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, (R)-2-{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로파온산, (S)-2-{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로파온산, (R)-2-(4-{4-[R]-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일)-벤조일아미노)-3-페닐-프

로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-3-(4-클로로-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산, (R)-3-(4-브로모-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-p-톨릴-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-사이아노-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-사이클로프로필-프로피온산인, 화합물.

[0464] 32. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 (R)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, (R)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산, (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(4-클로로페닐)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 또는 (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산인, 화합물.

[0465] 33. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 2-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]아세트산, 2-[4-[4-[4-[1-(2-클로로-페닐)에톡시카보닐아미노]-2,5-디메틸-피라졸-3-일]페닐]-페닐]아세트산, 2-[4-[4-[4-[1-(2-플루오로-페닐)에톡시카보닐아미노]-2,5-디메틸-피라졸-3-일]-페닐]-페닐]아세트산, 2-[4-[4-[4-[1-(2-메톡시페닐)에톡시카보닐-아미노]-2,5-디-메틸-피라졸-3-일]페닐]-페닐]아세트산, 1-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시-카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]-페닐]사이클로프로판카복실산, 1-[4-[6-[2,5-디-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]-3-페리딜]-페닐]사이클로-프로판 카복실산, 1-[4-[4-[4-[1-(2-클로로-페닐)에톡시카보닐-아미노]-2,5-디메틸-피라졸-3-일]-페닐]-페닐]사이클로프로판카복실산, 1-[4-[4-[4-[4-[1-(2-플루오로-페닐)에톡시카보닐아미노]-2,5-디메틸-피라졸-3-일]-페닐]-페닐]사이클로-프로판 카복실산, 1-[4-[4-[4-[4-[1-(2-메톡시페닐)에톡시-카보닐아미노]-2,5-디메틸-피라졸-3-일]-페닐]-페닐]사이클로프로판카복실산, 2-[4-[4-[4-[1-(2-5-디메틸-4-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]-2-메틸-프로판산, 2-[4-[4-[4-[1-(2-클로로-페닐)에톡시카보닐아미노]-2,5-디메틸-피라졸-3-일]페닐]-2-메틸-프로판산, 2-[4-[4-[4-[1-(2-플루오로-페닐)에톡시카보닐-아미노]-2,5-디메틸-피라졸-3-일]-페닐]-페닐]-2-메틸-프로판산, 2-[4-[4-[4-[4-[1-(2-6-디플루오로-페닐)에톡시카보닐-아미노]-2,5-디메틸-피라졸-3-일]-페닐]-페닐]-사이클로프로판카복실산, 2-[4-[4-[4-[4-[1-(2-메톡시페닐)에톡시-카보닐아미노]-2,5-디메틸-피라졸-3-일]-페닐]-페닐]-페닐]사이클로-프로판 카복실산, 2-[4-[4-[4-[4-[1-(2-5-디메틸-4-(1-페닐-에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]페닐]-2-메틸-프로판산 또는 2-[4-[4-[4-[4-[1-(2-메톡시페닐)에톡시카보닐-아미노]-2,5-디메틸-피라졸-3-일]-페닐]-2-메틸-프로판산인, 화합물.

[0466] 34. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 (R)-2-[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, (R)-2-[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산, (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, ((R)-3-(4-클로로페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 또는 (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산인, 화합물.

[0467] 35. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-메틸-피라졸-1-일}-벤조일아미노)-3-페닐-프로피온산인, 화합물.

[0468] 36. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 (R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-페닐-프로피온산, (R)-3-(2-플루오로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산, (R)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥

사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-3-(4-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산, (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-(4-{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-프로피온산 또는 (R)-2-(4-{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-사이클로프로필-프로피온산인, 화합물.

37. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로피온산, 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로피온산, (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산 또는 (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산인, 화합물.

38. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산, (R)-1-[4-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]페닐]사이클로-프로판 카복실산, (R)-1-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]페닐]사이클로-프로판 카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐-아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-3-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로-프로판카복실산, (R)-1-(2-클로로-4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-{4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산, (R)-1-{2-플루오로-4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산 또는 (R)-1-(4-{5-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-피라졸-1-일]-피리딘-2-일}-페닐)-사이클로프로판카복실산임, 화합물.

39. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, 3-사이클로프로필-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-프로판산, 2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]-아미노]-3-페녹시-프로판산, 2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-4-페닐-부탄산, 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시-카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-사이클로프로필-프로판산.

2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]-벤조일]아미노]-4-페닐-부탄산,
 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페녹시-프로판산,
 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-4-페닐-부탄산,
 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페녹시-프로판산,
 3-사이클로프로필-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]
 노프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시-카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페
 닐-프로판산, 3-(4-메톡시페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]-아미노]
 프로판산, 3-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]
 프로판산, 3-(2,6-디플루오로페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]
 프로판산, 3-(3-사이아노-페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-
 프로판산, 3-(2-클로로페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]
 프로판산, 3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]
 프로판산, 2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-
 프로판산, 3-(4-하이드록시페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미
 노프로판산, 3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아
 미노]프로판산

3-(4-브로모-페닐)-2-[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥시줄-5-일]벤조일]아미노]-프로판산, 2-

[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시)카보닐아미노]이소옥사졸-5-일]벤조일]-아미노]-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시-카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-메톡시페닐]프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(2,6-디플루오로페닐)프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-클로로-페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(3-사이아노페닐)-프로판산, 3-(2-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산, 3-(4-브로모-페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]-아미노]프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(3,4-디플루오로페닐)프로판산,

2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메톡시)-페닐]프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-메톡시페닐)프로판산, 3-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산, 3-(2,6-디플루오로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(3-사이아노페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(2-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산, 3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산, 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판산, (±)-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐-아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}벤조일아미노)-아세트산, (±)-2-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐-아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}벤조일아미노)-2-메틸-프로피온산, (±)-2-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐-아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}벤조일아미노)-3-메틸-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노)-프로피온산, (±)-2-(4-{1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐-아미노}-3-메틸-이소옥사졸-5-일)-벤조일아미노)-3-하이드록시-프로피온산, (±)-1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐-아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일)-페롤리딘-2-카복실산 또는 (±)-2-(4-{1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐-아미노}-3-메틸-이소옥사졸-5-일)-벤조일아미노)-프로피온산인, 화합물.

40. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 2-[p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노]-3-페닐프로피온산, 2-(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}벤조일아미노)-3-페닐-프로피온산, 3-사이클로프로필-2-{p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-벤조일아미노}프로피온산, 2-(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}벤조일아미노)-3-사이클로프로필프로피온산, 2-[{(p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시-카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐)메틸]아미노]-3-페닐프로피온산, 2-{[(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]페닐)메틸]아미노}-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-[(p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐)메틸]아미노]프로피온산, 2-{[(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐-아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]페닐)메틸]아미노}-3-사이클로프로필프로피온산, 2-(p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐)-메톡시]-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-((p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐)메톡시)프로피온산 또는 2-[(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시-카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]페닐)메톡시]-3-사이클로프로필프로피온산인, 화합물.

41. 구현 예 30에 있어서, 상기 화합물은 2-벤질-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-페리딜아미노}프로피온산, 2-벤질-3-(5-{4-[1-(0-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-페리딜-아미노)프로피온산, 2-(사이클로프로필메틸)-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-

5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}프로피온산, 3-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시-카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜아미노)-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산, 2-벤질-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시)-프로피온산,

2-벤질-3-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)프로피온산, 2-(사이클로프로필메틸)-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}프로피온산, 3-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시-카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-2-(사이클로-프로필메틸)프로피온산, 2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}-3-페닐프로피온산, 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜아미노)-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}프로피온산, 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜아미노)-3-사이클로프로필-프로피온산, 2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}-3-페닐-프로피온산, 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}프로피온산, 2-(5-{4-[1-(o-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-3-사이클로프로필프로피온산, 2-{p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}-3-페닐프로피온산, 2-(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-3-페닐프로피온산, 2-(p-{4-[1-(o-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-3-사이클로프로필프로피온산, 2-(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시-카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-3-페닐프로피온산, 2-(p-{4-[1-(o-클로로-페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-3-사이클로프로필프로피온산, 2-(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-3-페닐프로피온산, 2-{[(p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-페닐}메틸]아미노}-3-페닐-프로피온산, 2-{[(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-페닐)메틸]아미노}-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-{[(p-[3-플루오로-4-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-페닐)메틸]아미노}프로피온산,

2-{[(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-페닐)메틸]아미노}-3-사이클로-프로필프로피온산, 2-{(p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-페닐)메톡시}-3-페닐프로피온산, 2-{(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-페닐)메톡시]-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-{(p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-페닐)메톡시}프로피온산, 2-{(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-페닐)메톡시]-3-사이클로프로필프로피온산, 2-벤질-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}프로피온산,

2-벤질-3-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시-카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜아미노)프로피온산,

2-(사이클로프로필-메틸)-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}-프로피온산, 3-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜-아미노)-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산, 2-벤질-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시-카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}프로피온산, 2-벤질-3-{5-{4-[1-(o-클로로-페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-프로피온산, 2-(사이클로-프로필메틸)-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}-프로피온산, 3-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산, 2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}-3-페닐프로피온산, 2-(5-{4-[1-(o-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜아미노)-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}-3-페닐프로피온산, 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜아미노)-3-사이클로프로필프로피온산, 2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}-3-사이클로프로필프로피온산, 2-(5-{4-[1-(o-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-3-페닐-프로피온산, 3-사이클로프로필-2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}프로피온산 또는 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-3-사이클로프로필프로피온산인, 화합물.

[0474] 42. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 2-{p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-벤조일아미노}-3-페닐프로피온산, 2-(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-벤조

일아미노)-3-페닐-프로피온산, 2-{p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]벤조일-아미노}-3-사이클로프로필프로피온산, 2-(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}벤조일아미노)-3-사이클로프로필프로피온산,
 2-[(p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐)메틸]아미노]-3-페닐프로피온산, 2-{{(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}페닐)메틸]-아미노}-3-페닐프로피온산, 2-[(p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐)메틸]아미노]-3-사이클로프로필프로피온산, 2-[(p-{4-[1-(o-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}페닐)메틸]아미노]-3-사이클로프로필프로피온산, 2-((p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐)메톡시)-3-페닐프로피온산, 2-[(p-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}페닐)메톡시]-3-페닐프로피온산, 2-((p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐)메톡시)-3-사이클로프로필프로피온산 또는 2-[(p-{4-[1-(o-클로로-페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}페닐)메톡시]-3-사이클로프로필프로피온산인, 화합물.

아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-페리딜-아미노)-3-페닐프로피온산, 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-페리딜아미노)-3-페닐프로피온산, 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시-카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-페리딜아미노)-3-사이클로프로필프로피온산, 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-페리딜아미노)-3-사이클로프로필-프로피온산, 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-페리딜옥시}-3-페닐프로피온산, 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-페리딜옥시)-3-페닐프로피온산, 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-페리딜옥시}-3-사이클로프로필프로피온산 또는 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-페리딜옥시)-3-사이클로프로필프로피온산인, 화합물.

[0477]

페닐에톡시카보닐아미노)-1h-파라졸-3-일]페닐}메틸)아미노]-4-페닐부티르산, 4-사이클로프로필-3-[({p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1h-파라졸-3-일]페닐}메틸)아미노]부티르산, 3-({p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1h-파라졸-3-일]페닐}메톡시)-4-페닐부티르산 또는 4-사이클로프로필-3-[({p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1h-파라졸-3-일]페닐}메톡시)부티르산인, 화합물.

[0479]

47. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 3-페닐-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)옥사졸-4-일] 벤조일] 아미노] 프로판산, 3-사이클로프로필-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)옥사졸-4-일] 벤조일] 아미노] 프로판산, 4-페닐-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)옥사졸-4-일] 벤조일] 아미노] 부탄산, 3-페녹시-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)옥사졸-4-일] 벤조일] 아미노] 프로판산, 3-페닐-2-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,3-옥사졸-4-일] 페닐}-메틸)-아미노] 프로피온산, 3-사이클로프로필-2-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,3-옥사졸-4-일] 페닐}-메틸)아미노] 프로피온산, 3-페닐-2-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1,3-옥사졸-4-일] 페닐} 메톡시) 프로피온산, 4-페닐-3-({p-[5-(1-페닐에톡시-카보닐아미노)-1,3-옥사졸-4-일] 페닐} 메톡시) 부티르산 또는 4-사이클로프로필-3-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1,3-옥사졸-4-일] 페닐} 메톡시) 부티르산인, 화합물.

[0480]

48. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 2-[[4-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이미다졸-4-일] 벤조일] 아미노]-3-페닐-프로판산, 3-사이클로프로필-2-[[4-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이미다졸-4-일] 벤조일]-아미노] 프로판산, 2-[[4-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)이미다졸-4-일] 벤조일] 아미노]-4-페닐-부탄산, 2-[[4-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1H-이미다졸-4-일] 페닐]-메틸)아미노]-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-[({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다졸-4-일] 페닐}-메틸)아미노] 프로피온산, 2-({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다졸-4-일] 페닐}-메톡시)-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다졸-4-일] 페닐}-메톡시)프로피온산, 3-[({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1H-이미다졸-4-일] 페닐}-메틸)아미노]-4-페닐부티르산, 4-사이클로프로필-3-({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1H-이미다졸-4-일] 페닐}-메틸)아미노] 부티르산, 3-({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1H-이미다졸-4-일] 페닐}-메톡시)-4-페닐부티르산 또는 4-사이클로프로필-3-({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1H-이미다졸-4-일] 페닐}-메톡시)부티르산인, 화합물.

[0481]

49. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 2-[[4-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-4-일] 벤조일] 아미노]-3-페닐-프로판산, 3-사이클로프로필-2-[[4-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-4-일] 벤조일] 아미노] 프로판산, 2-[[4-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-4-일] 벤조일] 아미노]-4-페닐-부탄산, 2-[[4-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,2-디하이드로피라졸-4-일] 페닐]-메틸)아미노]-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-[({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,2-디하이드로피라졸-4-일] 페닐}-메틸)아미노] 프로피온산, 2-({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,2-디하이드로피라졸-4-일]-페닐}-메톡시)-3-페닐프로피온산, 3-사이클로프로필-2-({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,2-디하이드로피라졸-4-일]-페닐}-메톡시)프로피온산, 3-[({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1,2-디하이드로피라졸-4-일]-페닐}-메틸)아미노]-4-페닐부티르산, 4-사이클로프로필-3-({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1,2-디하이드로피라졸-4-일]-페닐}-메틸)아미노] 부티르산, 3-({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-1,2-디하이드로피라졸-4-일]-페닐}-메톡시)-4-페닐부티르산 또는 4-사이클로프로필-3-({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시-카보닐아미노)-1,2-디하이드로피라졸-4-일]-페닐}-메톡시)부티르산인, 화합물.

[0482]

50. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 3-페닐-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노] 프로판산, 3-사이클로프로필-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노] 프로판산, 4-페닐-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노] 부탄산, 3-페녹시-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-4-피리미딘일] 페닐]-메틸)-아미노] 프로피온산, 3-사이클로프로필-2-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-4-피리미딘일] 페닐}-메틸)아미노] 프로피온산, 3-페닐-2-({p-[5-(1-페닐에톡시-카보닐아미노)-4-피리미딘일] 페닐}-메톡시)프로피온산, 3-사이클로프로필-2-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-4-피리미딘일] 페닐}-메톡시)프로피온산, 4-페닐-3-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-4-피리미딘일] 페닐}-메톡시)부티르산, 4-사이클로프로필-3-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-4-피리미딘일] 페닐}-메틸)아미노]-부티르산, 4-페닐-3-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-4-피리미딘일] 페닐}-메톡시)부티르산, 4-사이클로프로필-3-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-4-피리미딘일] 페닐}-메톡시)부티르산, 2-[[4-[6-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노]-3-페닐-프로판산, 3-사이클로프로필-2-[[4-[6-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)-4-피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노] 프로판산, 2-[[4-

[6-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐-아미노)파리미딘-4-일]벤조일]아미노]-4-페닐-부탄산 또는 2-[[4-[6-메틸-5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)파리미딘-4-일]벤조일]-아미노]-3-페녹시-프로판산인, 화합물.

51. 구현에 30에 있어서, 상기 화합물은 3-페닐-2-[4-[4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페리미딘-5-일]벤조일]아미노프로판산, 3-사이클로프로필-2-[4-[4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페리미딘-5-일]벤조일]아미노프로판산, 4-페닐-2-[4-[4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페리미딘-5-일]벤조일]아미노부탄산 또는 3-페녹시-2-[4-[4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페리미딘-5-일]벤조일]아미노-프로판산인 화합물.

52. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 3-페닐-2-[4-[3-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라진-2-일]벤조일]아미노]프로판산, 3-사이클로프로필-2-[4-[3-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라진-2-일]벤조일]아미노]프로판산, 4-페닐-2-[4-[3-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라진-2-일]벤조일]아미노]부탄산 또는 3-페녹시-2-[4-[3-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라진-2-일]벤조일]아미노]프로판산인, 화합물.

(1-{p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)아세트산, 1-(1-{p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산, [1-(1-{p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산, 1-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)아세트산, 1-(1-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산, [1-(1-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산, 1-{p-[4-사이아노-5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)아세트산, 1-(1-{p-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)사이클로프로판-카복실산, [1-(1-{p-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산, 1-{5-[4-사이아노-5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)아세트산, 1-(1-{5-[4-사이아노-5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로판-카복실산 또는 [1-(1-{5-[4-사이아노-5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산인, 화합물.

- [0486] 54. 표 1의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0487] 55. 구현예 31의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0488] 56. 구현예 32의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0489] 57. 구현예 33의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0490] 58. 구현예 34의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0491] 59. 구현예 35의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0492] 60. 구현예 36의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0493] 61. 구현예 37의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0494] 62. 구현예 38의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0495] 63. 구현예 39의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0496] 64. 구현예 40의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0497] 65. 구현예 41의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0498] 66. 구현예 42의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0499] 67. 구현예 43의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.
- [0500] 68. 구현예 44의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로

루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.

[0501] 69. 구현예 45의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.

[0502] 70. 구현예 46의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.

[0503] 71. 구현예 47의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.

[0504] 72. 구현예 48의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.

[0505] 73. 구현예 49의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.

[0506] 74. 구현예 50의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.

[0507] 75. 구현예 51의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.

[0508] 76. 구현예 52의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.

[0509] 77. 구현예 53의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 약제학적으로 허용가능한 제형.

[0510] 78. LPA-의존적 또는 LPA-매개 질환 또는 병태를 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 I 내지 XII 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0511] 79. 구현예 78에 있어서, 상기 LPA-의존적 또는 LPA-매개 질환 또는 병태는 기관의 섬유증에 의한 질환인, 방법.

[0512] 80. 구현예 79에 있어서, 상기 섬유증은 간, 신장, 폐, 심장, 눈 등의 섬유증인, 방법.

[0513] 81. 구현예 78에 있어서, 상기 LPA-의존적 또는 LPA-매개 질환 또는 병태는 만성 통증인, 방법.

[0514] 82. 구현예 78에 있어서, 상기 LPA-의존적 또는 LPA-매개 질환 또는 병태는 소양증인, 방법.

[0515] 83. 구현예 78에 있어서, 상기 LPA-매개 질환은 암(고형 종양, 고형 종양 전이, 혈관 섬유종, 골수종, 다발성 골수종, 카포시 육종, 백혈병, 만성 림프구성 백혈병(CLL) 등) 및 난소, 유방 및 삼중 음성 유방암 등을 포함하는 암세포의 침윤성 전이를 포함하는, 증식성 질환인, 방법.

[0516] 84. 구현예 78에 있어서, 상기 LPA-매개 질환은 건선, 신증, 폐렴 등을 포함하는, 염증성 질환인, 방법.

[0517] 85. 구현예 78에 있어서, 상기 LPA-매개 질환은 위장관 질환, 예컨대 염증성 장 질환인, 방법.

[0518] 86. 구현예 78에 있어서, 상기 LPA-매개 질환은 연령관련 황반변성(AMD), 당뇨망막병증, 증식성 유리체 망막병증(PVR), 반흔성 유천포창, 녹내장 여파술 흉터, 포도막염 등을 포함하는 안질환인, 방법.

[0519] 87. 구현예 78에 있어서, 상기 LPA-매개 질환은 급성 간염, 만성 간염, 간 섬유증, 간 간경변, 담즙성 소양증, 간문맥항진증, 재생성 부전, 비알코올성 지방간염(NASH), 간 기능부전, 간 혈류장애 등을 포함하는 간 질환인, 방법.

[0520] 88. 구현예 78에 있어서, 상기 LPA-매개 질환은 만성 신장 질환, 말기 신장 질환, 요독 소양증, 당뇨성 신증을 포함하는 신증 등을 포함하는 신장 질환인, 방법.

[0521] 89. 구현예 78에 있어서, 상기 LPA-매개 질환은 피부경화증, 피부 흉터, 아토피 피부염, 건선 등을 포함하는 피부 질환인, 방법.

[0522] 90. 구현예 78 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

[0523]

91. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 표 1로부터 선택되는, 방법.

[0524]

92. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은
 $1-(4-\{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노)-사이클로-프로판카$
 $복실산,$ $2-(4-\{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐-아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-인단-2-카$
 $복실산,$ $2-(S)-(4-\{4-[R,S)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)$
 $페닐 아세트산,$ $2-(R)-(4-\{4-[R,S)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아$
 $미노) 페닐 프로판산,$ $2(R)-[[4-[3-메틸-4-(R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-$
 $페닐-프로판산,$ $2(S)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐-아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프$
 $로판산,$ $(R)-2-\{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노\}-3-페닐-프$
 $로피온산,$ $(S)-2-\{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노\}-3-페닐-프$
 $로피온산,$ $(R)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미$
 $노)-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산,$ $(R)-3-(4-클로로-페닐)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아$
 $미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산,$ $(R)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아$
 $미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피온산,$ $(R)-3-(2-클로로-페닐)-$
 $2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산,$
 $(R)-3-(4-브로모-페닐)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-$
 $벤조일아미노)-프로피온산,$ $(R)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-$
 $벤조일아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로피온산,$ $(R)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-$
 $이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-p-톨릴-프로피온산,$ $(R)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아$
 $미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산,$ $(R)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-$
 $클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-사이아노-페닐)-프로피온산,$
 $(R)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노\}-3-사이클로$
 $프로필-프로피온산,$ $(R)-2-\{4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페$
 $닐-프로판산,$ $(R)-2-\{4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루$
 $오로페닐)-프로판산,$ $(R)-3-(4-브로모페닐)-2-\{4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐-아미노)파라졸-3-일]$
 $벤조일]아미노)-프로판산,$ $(R)-3-(4-클로로페닐)-2-\{4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐-아미노)파라졸-3-일]$
 $벤조일]아미노)-프로판산,$ $(R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-\{4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐-아미$
 $노)파라졸-3-일]벤조일]아미노)-프로판산,$ $(R)-2-\{4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프$
 $로판산,$ $(R)-2-\{4-\{4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐-아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노\}-3-(4-플루$
 $오로페닐)-프로판산,$ $(R)-3-(4-브로모페닐)-2-\{4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐-아미노)파라졸-3-일]$
 $벤조일]아미노)-프로판산,$ $(R)-2-\{4-\{5-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-메틸-파라졸-1-일}-$
 $벤조일아미노\}-3-페닐-프로피온산,$ $(R)-2-\{4-\{3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-$
 $벤질아미노\}-3-페닐-프로피온산,$ $(R)-3-(2-플루오로-페닐)-2-\{4-\{3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이$
 $소옥사졸-5-일]-$
 $벤질아미노\}-프로피온산,$ $(R)-3-(4-클로로-페닐)-2-\{4-\{3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미$
 $노)-이소옥사졸-5-일]-$
 $벤질아미노\}-프로피온산,$ $(R)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메$
 $틸-이소옥사졸-5-일]-$
 $벤질아미노\}-3-페닐-프로피온산,$ $(R)-2-\{4-\{4-[R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡$
 $시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]-$
 $벤질아미노\}-3-사이클로프로필-프로피온산,$ $2-\{4-\{3-메틸-4-((R)-$

1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로파온산, 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로파온산, (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로파온산, (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로파온산, 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)]에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산, (R)-1-[4-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]페닐]사이클로프로판 카복실산, (R)-1-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-피라졸-3-일]페닐]페닐]사이클로프로판 카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)]-에톡시카보닐-아미노}-4-플루오로-피라졸-1-일}-3-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)]-에톡시카보닐-아미노}-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로-프로판카복실산, (R)-1-(2-클로로-4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)]-에톡시카보닐-아미노}-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)]-에톡시-카보닐-아미노}-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로-프로판카복실산, (R)-1-{4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐-아미노)-4-트리플루오로-메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로-프로판카복실산, (R)-1-{2-플루오로-4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐-아미노)-4-트리플루오로-메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4-{5-[5-(1-페닐-에톡시카보닐-아미노)-피라졸-1-일]-파리딘-2-일}-페닐)-사이클로프로판카복실산인, 방법.

- [0525] 93. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 31로부터 선택되는, 방법.
- [0526] 94. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 32로부터 선택되는, 방법.
- [0527] 95. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 33으로부터 선택되는, 방법.
- [0528] 96. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 34로부터 선택되는, 방법.
- [0529] 97. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 35로부터 선택되는, 방법.
- [0530] 98. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 36으로부터 선택되는, 방법.
- [0531] 99. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 37로부터 선택되는, 방법.
- [0532] 100. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 38로부터 선택되는, 방법.
- [0533] 101. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 39로부터 선택되는, 방법.
- [0534] 102. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 40으로부터 선택되는, 방법.
- [0535] 103. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 41로부터 선택되는, 방법.
- [0536] 104. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 42로부터 선택되는, 방법.
- [0537] 105. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 43으로부터 선택되는, 방법.
- [0538] 106. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 44로부터 선택되는, 방법.
- [0539] 107. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 45로부터 선택되는, 방법.
- [0540] 108. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 46으로부터 선택되는, 방법.
- [0541] 109. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 47로부터 선택되는, 방법.
- [0542] 110. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 48로부터 선택되는, 방법.
- [0543] 111. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 49로부터 선택되는, 방법.
- [0544] 112. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 50으로부터 선택되는, 방법.
- [0545] 113. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 51으로부터 선택되는, 방법.
- [0546] 114. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 52로부터 선택되는, 방법.
- [0547] 115. 구현예 78 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 구현예 53으로부터 선택되는, 방법.
- [0548] 116. 화학식 I 내지 XII 중 하나 이상의 화합물 및 본 명세서에 기재된 LPA -의존적 또는 LPA -매개 질환은 또는 질환 또는 병태를 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 작용제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루

어지거나 또는 이루어진, 조성물.

[0549] 117. 화학식 I 내지 XII 중 하나 이상의 화합물 및 본 명세서에 기재된 LPA -의존적 또는 LPA -매개 질환은 또는 질환 또는 병태를 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 작용제 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진, 조성물.

[0550] 118. 화학식 I 내지 XII의 화합물을 LPA-의존적 또는 LPA-매개 질환 또는 병태를 지니는 대상체에게 LPA -의존적 또는 LPA -매개 질환을 치료하기 위해 현재 사용되는 작용제와 공동투여 또는 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

화학식 I 내지 XII 화합물 이외의 하나 이상의 추가적인 치료적 활성체는 코르티코스테로이드, 면역억제제, 진통제, 항암제, 항염증제, 케모카인 수용체 길항제, 기관지확장제, 류코트리엔 수용체 길항제, 류코트리엔 형성 저해제, 혈소판 활성화인자 수용체 길항제, 모노아실글라이세롤 키나제 저해제, 포스포리파제 A₁ 저해제, 포스포리파제 A₂ 저해제 및 리소포스폴리파제 D(리소PLD) 저해제, 오토탁신 저해제, 데콘-게스턴트(decon-gestant), 비만세포 안정제, 항히스타민, 점액분해제, 항콜린제, 진해제, 거담제 및 β-2 효현제로부터 선택된다.

[0552] 바람직한 구현예에서, 현재 사용되는 작용제(들)는 리소포스파티드산 수용체 신호전달에 영향을 미치는 것으로 알려진 머크 인덱스(Merck Index)에 기재된 것으로부터 선택된다. 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I 내지 XII 화합물은 표 1로부터 선택된다.

[0553] 다른 구현예에서, LPA에 대한 상이한 신호전달 경로 또는 상보적 임상 결과를 제공하기 위한 신호전달 경로에 대해 작용하는 현재 사용되는 작용제와 화학식 I 내지 XII의 화합물의 조합되는 요법은 LPA-의존적 또는 LPA-매개 질환 또는 병태를 치료하기 위해 본 명세서에 포함된다.

[0554] 추가적인 치료제의 예는 다음 중 임의의 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 고시풀, 제나센스, 폴리페놀 E, 클로로퓨신, 올 트랜스-레티노산(all trans-retinoic acid: ATRA), 브리오스타틴, 종양 괴사 인자-관련 세포자멸사-유도 리간드(TRAIL), 5-아자-2'-데옥시사이티딘, 올 트랜스 레티노산, 독소루비신, 빙크리스틴, 에토포사이드, 켐시타빈, 이마티닙, 겔다나마이신, 17-N-알릴아미노-17 -데메톡시겔다나마이신(17-AAG), 플라보피리돌, LY294002, 보테조닙, 트라스투주맙, BAY 11-7082, PKC412 또는 PD 184352, 탁솔(Taxol)™(파클리탁셀), 및 탁솔™의 유도체, 예컨대 탁소텔(Taxotere)™, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600 125, BAY 43-9006, 보르트만닌 또는 LY294002, 아드리아마이신, 닥터노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시빈신; 아클라루비신; 아코다졸 염산염; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세트산염; 아미노 글루테티마이드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스퍼린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타마이드; 비산트렌 염산염; 비스나파이드 2메실산염; 비젤헤신; 블레오마이신 황산염; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부설판; 각티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카르베티머; 카보플라틴; 카무스틴; 카루비신 염산염; 카르겔레신; 세데핀꼴; 클로람부실; 시룰레마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실산염; 사이클로포스파마이드; 사이타라빈; 다카바진; 다우노루비신 염산염; 데시타빈; 텍소마플라틴; 데아자구아닌; 데아자구아닌 메실산염; 디아지쿠온; 독소루비신; 독소루비신 염산염; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트르산염; 드로모스타놀론 프로파온산염; 두아조마이신; 테다트렉세이트; 에플로르니틴 염산염; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 염산염; 에르볼로졸; 에소루비신 염산염; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 인산나트륨; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 인산염; 에토프린; 파드로졸 염산염; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 인산염; 플루오로유라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 켐시타빈; 켐시타빈 염산염; 하이드록시 유레아; 이다루비신 염산염; 이포스파마이드; 이모포신; 인터류킨 II(재조합 인터류킨 II 또는 rIL2를 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 염산염; 란레오타이드 아세트산염; 레트로졸; 류프롤라이드 아세트산염; 리아로졸 염산염; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 염산염; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 염산염; 메게스트롤 아세트산염; 메렌게스트롤 아세트산염; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도마이드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미톡산트론 염산염; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파라가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 폐플로마이신 황산염; 폐르포스파마이드; 피포브로만; 피포설판; 피록산트론 염산염; 플리카마이신; 플로메스탄; 포피메르 나트륨; 포피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카바진 염산염; 퓨로마이신; 퓨로마이신 염산염; 피라조퓨린; 리보프린; 로글레티마이드; 사핀풀; 사핀풀 염산염; 세무스틴; 심트라젠; 스파포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스퍼로 게르마늄 염산염; 스퍼로무스틴; 스퍼

로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조토신; 술로페누르; 탈이소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 염산염; 테모포르퓸; 테니포사이드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조퓨린; 티라파자민; 토레미펜 시트르산염; 트레스톨론 아세트산염; 트리시리빈 인산염; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프토렐린; 투불로졸 염산염; 유라실 머스터드; 유레데파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 황산염; 빙크리스틴 황산염; 빈데신; 빈데신 황산염; 비네피딘 황산염; 빙글라이시네이트 황산염; 빈류로신 황산염; 비노렐빈 타르타르산염; 빈로시딘 황산염; 빈졸리딘 황산염; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 염산염, 메클로로에타민, 사이클로포스파마이드, 클로람부실, 메이팔란 등), 에틸렌이민, 헥사메틸멜아민, 티오테파, 부설판), 카무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 오르트리아젠, 다카바진, 메토트렉세이트, 플루오로유라실, 플록소유리딘, 사이타라빈, 머캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴, 하이드록시프로게스테론 카프론산염, 메제스트를 아세트산염, 메드록시프로게스테론 아세트산염, 에스트로겐, 디에트리스틸베스트롤, 에티닐 에스트라디올, 타목시펜), 테스토스테론 프로피온산염, 플루옥сим에스테론, 플루타마이드, 류프롤라이드, 시스플라틴, 카보블라틴, 미톡산트론), 프로카바진, 미토탄, 아미노 글루테티마이드, 에르불로졸, 돌라스타틴 10, 미보불린 이제티오네이트, 빙크리스틴, NSC-639829, 디스코데르몰라이드, ABT-751, 알토리트린 A 및 알토히르틴 C), 스폰기스타틴 1-9, 세마도틴 염산염, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥사이드, 에포틸론 AN-옥사이드, 16-아자-에포틸론 B, 21아미노에포틸론 B, 21-하이드록시에포틸론 D, 26-플루오로에포틸론, 아우리스타틴 PE, 소클리도틴, 크립토피신 52, 비틸에뷰아마이드, 투불리신 A, 카나텐솔, 센타우레이딘, 온코시딘 A1 피지아놀라이드 B, 라울리말리드, 나르코신, 나스카핀, 헤미아스테를린, 바나독센 아세틸아세토네이트, 인다노신 엘류테로빈(예컨대, 데스메틸엘류테로빈, 데스아세틸엘류테로빈, 이소엘류테로빈 A, 및 Z-엘류테로빈), 카리바에오사이드, 카리바에올린, 할리콘드린 B, 디아존아마이드 A, 탁칼로놀라이드 A, 디오조스타틴, (-)-페닐라히스틴, 미오세베린 B, 레스베라스타틴 인산나트륨, 아프레피탄트, 칸나비스, 마리풀, 드로나비풀, 에리트로포에틴-α, 필그라스팀, 리툭시맙, 나탈리주맙, 사이클로포스파마이드, 페니실아민, 사이클로스포린, 니트로소유래아, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 머캅토퓨린, 피리미딘 유사체, 단백질 합성 저해제, 닉티노마이신, 안트라사이클린, 미토마이신 C, 블레오마이신, 미트라마이신, Atgam[®] Thymoglobuline[®] OKT3[®], 바실릭시맙, 다클리주맙, 사이클로스포린, 타크로리무스, 시롤리무스, 인터페론, 오피오이드, 인플릭시맙, 에타네르셉트, 아달리무맙, 골리무맙, 레플루노마이드, 설파살라진, 하이드록시클로로퀴닌, 미노사이클린, 라파마이신, 마이코페놀산, 마이코페놀산 모페틸, FTY720, 사이클로스포린 A(CsA) 또는 타클로리무스(FK506), 아스피린, 살리실산, 젠티스산, 콜린 마그네슘 살리실산염, 콜린 살리실산염, 콜린 마그네슘 살리실산염, 콜린 살리실산염, 마그네슘 살리실산염, 나트륨 살리실산염, 디플루니살, 카르프로펜, 페노프로펜, 페노프로펜 칼슘, 플루로비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부톤, 케토롤락, 케토롤락 트로메타민, 나프록센, 옥사프로진, 디클로페낙, 에토돌락, 인도메타신, 설린닥, 톨메틴, 메클로페나메이트, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 피록시캄, 멜록시캄, 발데록십, 파레록십, 에토리록십, 루미라록십, 베타마타손, 프레드니손, 알클로메타손, 알도스테론, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 시클레소나이드, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코티손, 코티바졸, 데플라자코트, 데옥시코티코스테론, 데소나이드, 데속시메타손, 데속시코르تون, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코톨론, 디플루프레드네이트, 플루클로로론, 플루드로코티손, 플루드록시코티드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코토린, 플루오코톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론, 플루프레드니덴, 플루티카손, 포르모코탈, 할시노나이드, 할로메타손, 하이드로코티손/코티솔, 하이드로코티손 아세포네이트, 하디로코티손 부테프레이트, 하이드로코티손 부티레이트, 로테프레드놀, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카베이트, 프레드니손.프레드니솔론, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트리암시놀론, 유로베타솔, 피오글리타존, 클로피브레이트, 페노피브레이트, 쟈피브로질, 폴산, 이스보그렐, 오자그렐, 리도그렐, 다족시벤, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 니스바스타틴 및 로수바스타틴, 에다라본, 비타민 C, TROLOXTM, 시티콜린 및 미니사이클린, (2R)-2-프로필옥탄산, 프로프라놀롤, 나돌롤, 티몰롤, 핀돌롤, 라베타롤, 메토프롤롤, 아테놀롤, 에스몰롤 및 아세부톨롤, 메만틴, 트락소프로딜, 티로피반, 라미피반, 아르가트반, 애날라프릴, 사이클란델레이트, 로사르탄, 발사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 올메사르탄, 메피라민(피릴아민), 안타졸린, 디펜하디으라민, 카르비녹사민, 독실아민, 클레마스틴, 디멘하이드리네이트, 페니라민, 클로르펜아민(클로르페니라민), 텍스클로르페니라민, 브롬페니라민, 트리프롤리딘, 세티리진, 사이클리진, 클로르사이클리진, 하이드록시진, 메클리진, 로라타딘, 데스롤라티딘, 프로메타진, 알리메마진(트리메프라진), 사이프로헵타딘, 아자타딘, 테코티펜, 아크리바스틴, 아스테미졸, 세티리진, 미콜라스틴, 테르페나딘, 아젤라스틴, 에피나스틴, 레보카바스틴, 올로파타딘, 레보세티리진, 펙소페나딘, 루파타딘, 베포타스틴), 점막용해제, 항콜

린제, 진해제, 진통제, 거담제, 알부테롤, 에페드린, 에피네프린, 포모테롤, 메타프로테레놀, 테르부탈린, 부데소나이드, 시클로소나이드, 덱사메타손, 플루니솔리드, 플루티카손 프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 이프라트로피움 브로마이드, 슈도에페드린, 테오필린, 몬테루카스트, 프란루카스트, 토메루카스트, 자페르루카스트, 암브리센탄, 보센탄, 엔라센탄, 시탁센탄, 테조센탄, 일로프로스트, 트레프로스티닐, 퍼페니돈, 에피네프린, 이소프로테레놀, 오르시프레날린, 찬틴, 질류톤.

119. 구현예 116 내지 118에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

120. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 표 1로부터 선택되는 방법.

121. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-사이클로-프로판카복실산, 2-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-인단-2-카복실산, 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 아세트산, 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 프로판산, 2(R)-[[4-{3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일}벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, 2(S)-[[4-{3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일}벤조일]아미노]-3-페닐-프로피온산, (R)-2-{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조일}-3-페닐-프로피온산, (S)-2-{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조일}-3-페닐-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-페닐-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-3-(4-클로로-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산,

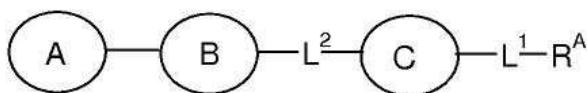
(R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산, (R)-3-(4-브로모-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-p-톨릴-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-사이아노-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-사이클로프로필-프로피온산, (R)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, (R)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산, (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, (R)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산, (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산,

(R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-메틸-페라졸-1-일}-벤조일아미노)-3-페닐-프로피온산, (R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-페닐-프로피온산, (R)-3-(2-플루오로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산, (R)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-3-(4-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산,

(R)-2-(4-{4-[(R)_1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산, (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-사이클로프로필-프로피온산, 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로피온산, 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산, (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산, (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산, 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시-카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산, (R)-1-[4-[4-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]페닐]사이클로프로판 카복실산, (R)-1-[4-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]페닐]-사이클로프로판 카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐-아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-3-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(2-클로로-4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-메틸-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐-아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-{2-플루오로-4'-{5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4-{5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-피라졸-1-일}-피리딘-2-일)페닐)-사이클로프로판카복실산로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

- [0558] 122. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 31로부터 선택되는 방법.
- [0559] 123. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 32로부터 선택되는 방법.
- [0560] 124. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 33으로부터 선택되는 방법.
- [0561] 125. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 34로부터 선택되는 방법.
- [0562] 126. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 35로부터 선택되는 방법.
- [0563] 127. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 36으로부터 선택되는 방법.
- [0564] 128. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 37로부터 선택되는 방법.
- [0565] 129. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 38로부터 선택되는 방법.
- [0566] 130. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 39로부터 선택되는 방법.
- [0567] 131. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 40으로부터 선택되는 방법.
- [0568] 132. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 41로부터 선택되는 방법.
- [0569] 133. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 42로부터 선택되는 방법.
- [0570] 134. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 43으로부터 선택되는 방법.
- [0571] 135. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 44로부터 선택되는 방법.
- [0572] 136. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 45로부터 선택되는 방법.
- [0573] 137. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 46으로부터 선택되는 방법.
- [0574] 138. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 47로부터 선택되는 방법.
- [0575] 139. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 48로부터 선택되는 방법.
- [0576] 140. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 49로부터 선택되는 방법.
- [0577] 141. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 50으로부터 선택되는 방법.

- [0578] 142. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 51로부터 선택되는 방법.
- [0579] 143. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 52로부터 선택되는 방법.
- [0580] 144. 구현예 116 내지 119에 있어서, 화학식 I 내지 XII 화합물(들)은 구현예 53으로부터 선택되는 방법.
- [0581] 145. 구현예 116에 있어서, 현재 사용되는 작용제는 비만세포 안정제인, 조성물.
- [0582] 146. 구현예 116에 있어서, 현재 사용되는 작용제는 혈소판 활성화 인자 수용체 길항제인, 조성물.
- [0583] 147. 구현예 145에 있어서, 비만 세포 안정제는 크로모글리케이트, 네도크로밀, 아젤클라스틴, 베포타스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 올로파타딘 및 루파타딘인, 조성물.
- [0584] 148. 구현예 146에 있어서, 혈소판 활성화 인자 수용체 길항제는 루파타딘, SM-12502, CV-3988 및 WEB 2170인, 조성물.
- [0585] 1A. 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그,
- [0586] [화학식 I]

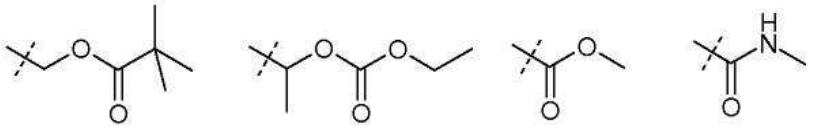


[0587]

[0588] R^A 는 $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, 테트라졸릴, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $-C(=O)NHSO_2R^B$ 또는 $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ 또는 카복실산 등 배전자체이고;

[0589]

R^B 는 $-H$ 또는 $-C_1-C_4$ 알킬이거나, 또는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0590]

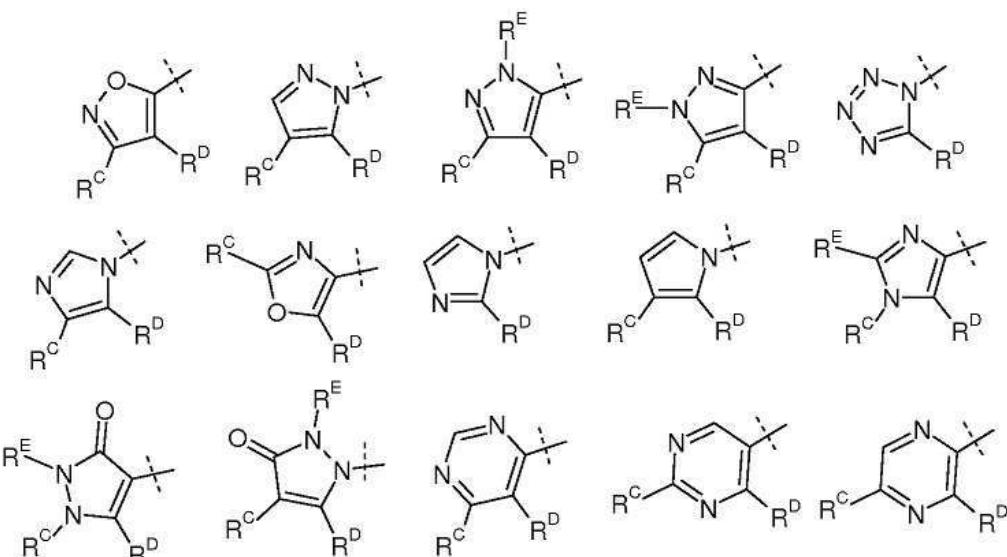
[0591] L^1 은 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌, C_1-C_6 플루오로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬렌 또는 $-UV-Z-\circ]$ 되, $-UV-$ 는 $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$, $-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$ 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 에 의해 규정되고, W 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬렌 또는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌이거나 또는 W 는 $-C(R^J)_2-$ 이며, Z 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌 또는 C_1-C_6 플루오로알킬렌이거나 또는 Z 는 $-C(R^J)_2-$ 이고; n 는 0, 1 또는 2이며;

[0592]

L^2 는 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌, C_1-C_6 플루오로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬렌, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^J)-$, $-C(=O)-$ 또는 $-C(=O)N(R^J)-\circ]$ 이고;

[0593]

고리 A는 하기 중 하나로부터 선택되는 5 원 내지 6 원 헤테로아렌이며:



[0594]

[0595] 파선은 고리 A 내지 고리 B의 부착지점을 나타내고; R^C 및 R^D 중 하나는 $-H$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬, $-C_3-C_6$ 사이클로알킬, 또는 $-C_1-C_4$ 플루오로알킬이며, 다른 하나의 R^C 또는 R^D 는 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$, $-N(R^F)-C(=O)X-CY$, $-C(=O)-N(R^F)-CH(R^G)X-CY$, $-C(=O)-N(R^F)-C(R^G)_2X-CY$ 또는 $-C(=O)X-N(R^F)-X-CY$ 이되, X는 없거나, $-O-$, $-NH-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0596]

R^E 는 $-H$, $-C_1-C_4$ 알킬 또는 $-C_1-C_4$ 플루오로알킬이고; R^F 는 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이며; R^G 는 독립적으로 선택된 R^E 이거나, 또는 하나의 R^G 는 $-C_1-C_4$ 알킬이고, R^G 가 부착된 탄소원자 및 CY가 부착된 탄소 또는 헤테로원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 카보사이클 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 다른 하나의 R^G 는 존재한다면, R^E 에 대해 규정한 바와 같으며;

[0597]

CY는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, CY가 치환된다면, CY는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환되며;

[0598]

각각의 R^H 는 $-H$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, $-N(R^J)C(=O)R^J$, $-N(R^J)C(=O)OR^J$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 각각의 R^J 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(비치환된 헤테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤테로아릴)이고;

[0599]

각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬), $-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 아릴), 또는

$-C_1-C_4$ 알킬렌-(치환된 또는 비치환된 헤테로아릴)이거나, 또는 R^H 는 $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ 또는 $-N(R^F)C(=O)N(R^L)_2$ 일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 N 원자와 함께 취해져서 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클을 규정하고, 또는 W가 $-C(R^L)_2$ -이거나 또는 Z가 $-C(R^L)_2$ -일 때, 각각의 R^L 은 독립적으로 $-H$, C_1-C_6 알킬이거나 또는 R^L 기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며, 이는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서 카보사이클을 규정하고;

[0600] 고리 B는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌이며, 고리 B가 치환된다면, 고리 B는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환되되, R^H 는 앞서 규정한 바와 같고;

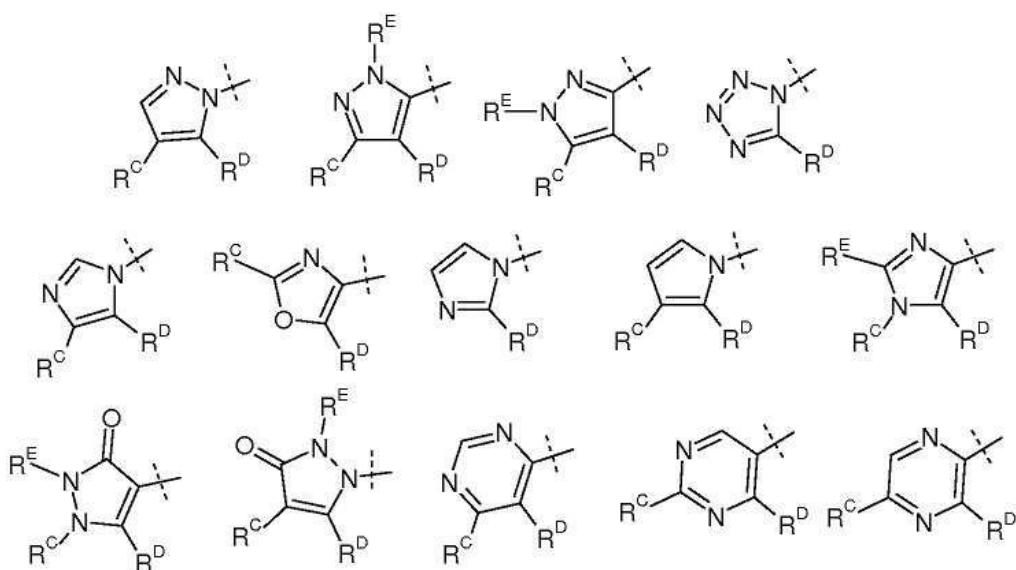
[0601] 고리 C는 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌이며, 고리 C가 치환된다면, 고리 C는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 치환된 R^H 로 치환되되, R^H 는 앞서 규정한 바와 같고,

[0602] 고리 B가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, 고리 C는 없고, L^2 는 없으며, L^1 은 $-UV-Z-$ 이되, $-UV-$ 는 $-N(R^J)-C(=O)-$ 이고, R^J 는 $-H$, R^D 는 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$ 이며, X는 $-O-$ 이고, R^G 는 $-CH_3$ 이며 R^F 는 $-H$ 이고, R^C 는 $-H$, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 일 때,

[0603] 또는 고리 B가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이고, 고리 C가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이거나 또는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌이거나, 또는 고리 B가 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌이고 고리 C가 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, L^2 는 없고, L^1 은 C_1-C_6 알킬렌이며,

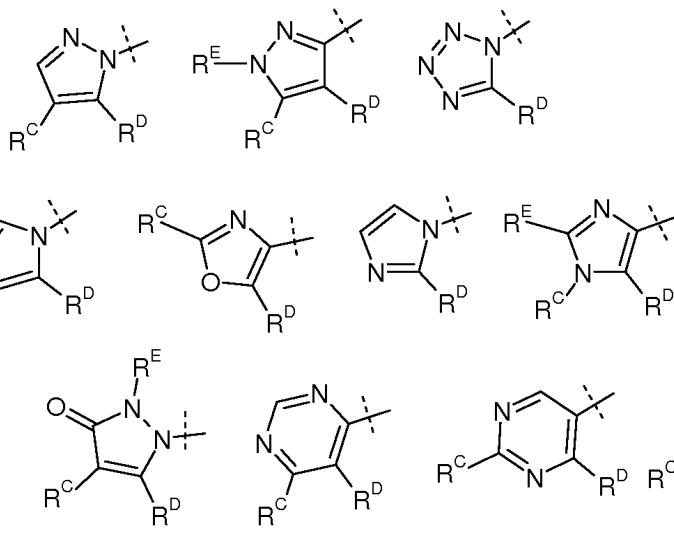
[0604] R^C 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이고, R^A 는 $-CO_2H$ 또는 CO_2R^B 일 때,

[0605] 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0606]

[0607] 고리 B가 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬렌이고, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, L^2 는 없고, L^1 은 C_1-C_6 알킬렌이며, R^C 는 $-CH_3$ 이고, R^A 는 $-CO_2H$ 또는 CO_2R^B 이면, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가진다:

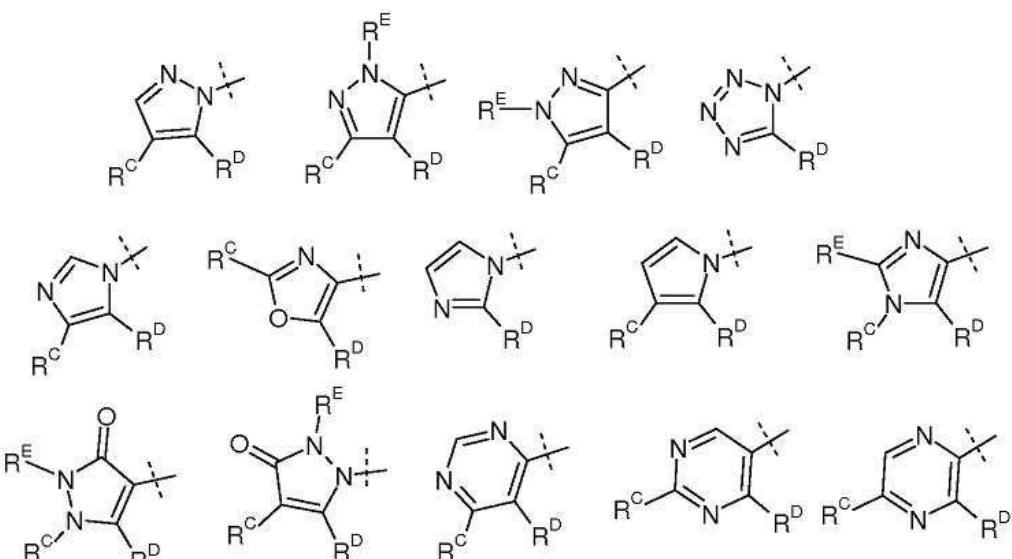


[0608]

[0609] 2A. 구현예 1A에 있어서, R^C은 -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄ 알킬, -C₁-C₄ 알킬, -C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 -C₁-C₄ 플루오로알킬 및 R^D는 -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-CY이되, R^F 및 각각의 R^G은 독립적으로 -H 또는 C₁-C₄ 알킬인, 화합물.

[0610]

3A. 구현예 2A에 있어서, 고리 A는 하기 중 하나로부터 선택되는, 화합물:



[0611]

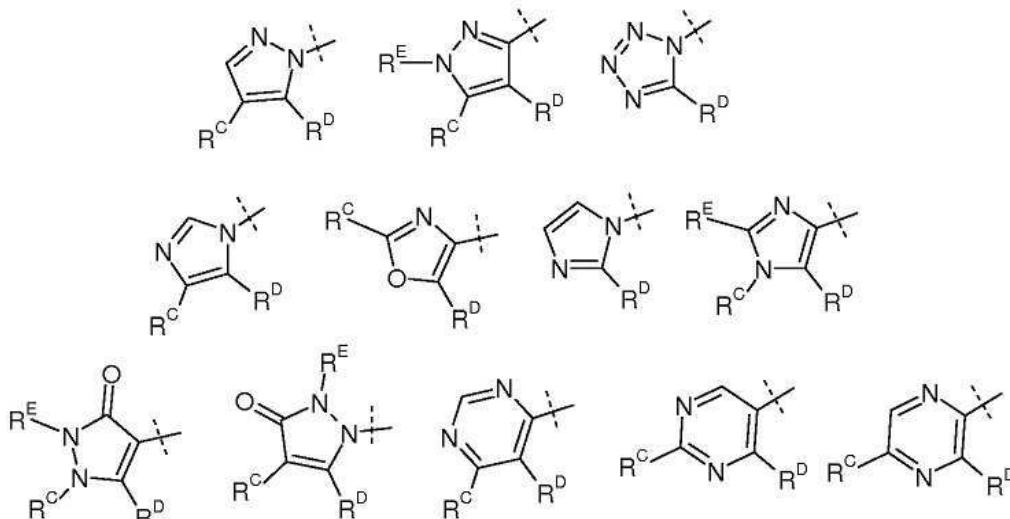
[0612] R^D는 -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY이고, R^C는 -H, -CH₃ 또는 -CF₃이며,

[0613]

고리 B는 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌이고, 고리 C는 없고; L²는 없으며; L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW- 또는 -C(=O)N(R^J)-이고, W는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이며; n은 0, 1 또는 2이고; 또는 고리 B 및 고리 C는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 아릴렌 L²는 없으며, L¹은 C₁-C₆ 알킬렌이다.

[0614]

4A. 구현예 2A에 있어서, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는, 화합물:



[0616] 고리 B는 치환된 또는 비치환된 아릴렌이고, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌이거나, 또는 고리 B는 치환된 또는 비치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌이고, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 아릴렌이며, L²는 없고 L¹은 C₁-C₆ 알킬렌이다.

[0617] 5A. 구현예 2A에 있어서, L²는 없고, L¹은 C₁-C₆ 알킬렌 또는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬렌이거나 또는 L² 및 고리 C는 없고, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW- 또는 -C(=O)N(R^J)-이되, W는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이고; n은 0, 1 또는 2인, 화합물.

[0618] 6A. 구현예 5A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)- 또는 -C(=O)N(R^J)-에 의해 규정되고, W는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌인, 화합물.

[0619] 7A. 구현예 5A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -WO-, -WN(R^J)- 또는 -C(=O)N(R^J)-에 의해 규정되고, W는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이며, L²는 없는, 화합물.

[0620] 8A. 구현예 7A에 있어서, Z는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬렌인, 화합물.

[0621] 9A. 구현예 7A에 있어서, Z는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬렌이고, R^A는 -CO₂H 또는 -CO₂R^B인, 화합물.

[0622] 10A. 구현예 7A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -C(=O)N(R^J)-에 의해 규정되고, R^J는 -H 또는 -CH₃인, 화합물.

[0623] 11A. 구현예 7A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -WO-에 의해 규정되는, 화합물.

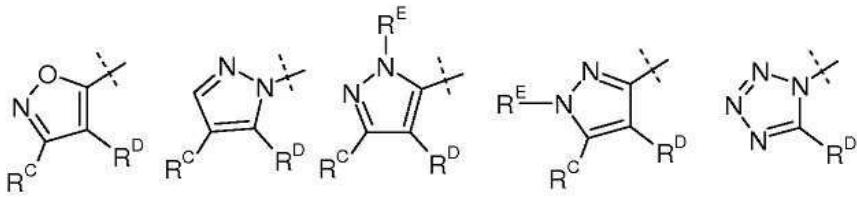
[0624] 12A. 구현예 7A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -WN(R^J)-에 의해 규정되고, R^J는 -H 또는 -CH₃인, 화합물.

[0625] 13A. 구현예 2A에 있어서, L¹은 없거나 또는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬렌 또는 치환된 또는 비치환된 C₃ 사이클로알킬렌(즉, 사이클로프로필-디-일)인, 화합물.



[0626] 14A. 구현예 2에 있어서, L¹은 -CH₂- 또는 -C(CH₃)₂-인, 화합물.

[0627] 15A. 구현예 2에 있어서, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는, 화합물:



[0628]

[0629] R^C 는 $-H$, $-CN$, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이며, R^D 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 또는 $-N(R^F)C(=O)X-CY$ 이고, L^1 은 $-UV-Z-$ 이 되, $-UV-$ 는 $-WO-$, $-WN(R^J)-$ 또는 $-C(=O)N(R^J)-$ 로 규정된다.

[0630] 16A. 구현예 15A에 있어서, R^C 는 $-H$, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고, R^D 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ 인, 화합물.

[0631] 17A. 구현예 15A에 있어서, R^D 는 $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$ 이 되, $-X-$ 는 $-N(R^F)-$ 또는 $-O-$ 이고; R^G 및 각각의 R^F 는 독립적으로 선택된 $-H$ 또는 $-CH_3$ 인, 화합물.

[0632] 18A. 구현예 17A에 있어서, R^G 는 R 또는 S 입체배치로 $-CH_3$ 이고, CY 는 치환된 또는 비치환된 페닐 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인, 화합물.

[0633] 19A. 구현예 17A에 있어서, R^D 는 $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ 이 되, CY 는 비치환된 또는 치환된 페닐이 되, 치환된 페닐은 독립적으로 선택된 R^J 중 하나 또는 둘로 치환된 페닐인, 화합물.

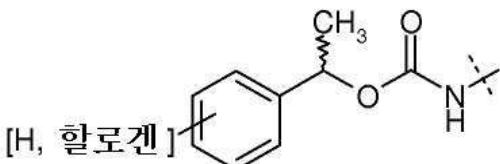
[0634] 20A. 구현예 17A에 있어서, R^D 는 $-N(R^F)C(=O)OCH(CH_3)-CY$ 이 되, R^F 는 $-H$ 이며, CY 는 비치환된 페닐인, 화합물.

[0635] 21A. 구현예 17A에 있어서, R^D 는 $-N(R^F)-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ 이 되, R^F 는 $-H$ 이고, CY 는 치환된 페닐이 되, 치환된 페닐은 독립적으로 선택된 R^J 중 하나 또는 둘로 치환된 페닐이고, R^J 는 할로겐인, 화합물.

[0636] 22A. 구현예 21A에 있어서, R^D 는 $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ 이 되, CY 는 치환된 페닐이고, 치환된 페닐은 하나의 R^H 로 치환된 페닐이며, R^H 는 $-F$, $-Cl$ 또는 $-Br$ 인, 화합물.

[0637] 23A. 구현예 21A에 있어서, R^D 는 $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ 이 되, CY 는 치환된 페닐이고, 치환된 페닐은 하나의 R^H 로 치환된 페닐이며, R^H 는 $-Cl$ 인, 화합물.

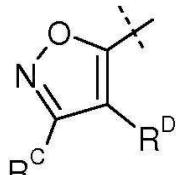
[0638] 24A. 구현예 19A에 있어서, R^D 는 $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ 이며,



[0639]

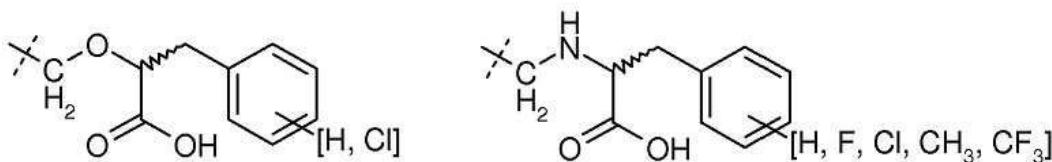
의 구조를 갖는, 화합물.

[0640] 25A. 구현예 19A에 있어서, R^D 는 $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ 이 되, R^D 의 메틸기는 R 입체배치인, 화합물.



[0641] 26A. 구현예 5 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 R^C 의 구조를 갖되, L^2 는 없고, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴렌이며,

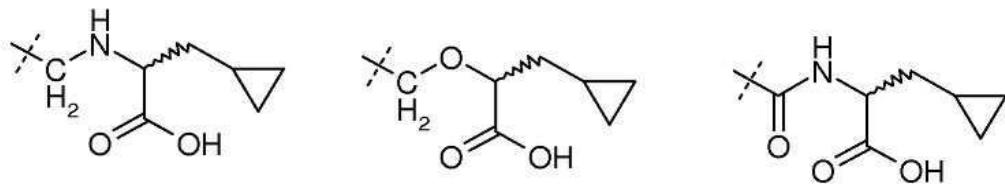
- [0642] 단, 고리 C가 없지 않고, L¹은 C₁-C₆ 알킬렌이거나, 또는 고리 C가 없고, L¹은 -UV-Z이되, -UV-는 -N(R^J)-C(=O)-이고, R^D는 -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY 또는 -N(R^F)-C(=O)X-CY의 구조를 가지며, R^A는 -CO₂H일 때, R^C는 -H, -CH₃ 및 -CF₃이 아닌, 화합물.
- [0643] 27A. 구현예 26A에 있어서, R^C는 -H, -CH₃ 또는 -CF₃이고, R^D는 -NH-C(=O)OCH(R^G)-CY이되, R^G는 R 또는 S 입체배치로 -H 또는 -CH₃이며, -CY는 치환된 또는 비치환된 페닐인, 화합물.
- [0644] 28A. 구현예 26A에 있어서, L² 및 고리 C는 없고, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌이며, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -WO-, -WN(R^J)- 또는 -C(=O)N(R^J)-에 의해 규정되는, 화합물.
- [0645] 29A. 구현예 26A에 있어서, L² 및 고리 C는 없고, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴렌이며, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -WN(R^J)- 또는 -C(=O)N(R^J)-에 의해 규정되고, R^J는 -H 또는 -CH₃인, 화합물.
- [0646] 30A. 구현예 29A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -C(=O)NH-에 의해 규정되고, Z는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬렌인, 화합물.
- [0647] 31A. 구현예 29A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -WO-에 의해 규정되고, W는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이며, Z는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬렌인, 화합물.
- [0648] 32A. 구현예 29A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -W-NH-에 의해 규정되고, W는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이고, Z는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬렌인, 화합물.
- [0649] 33A. 구현예 26A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -WO-, -WN(R^J)- 또는 -C(=O)N(R^J)-에 의해 규정되고, R^J는 -H 또는 -CH₃이며, Z는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬렌이고, 알킬렌은 -CH(CH₂-사이클로프로필)-, -CH(CH₂-아릴) 또는 -CH(CH₂-헤테로아릴)이며, 아릴 또는 헤�테로아릴은 치환 또는 비치환된, 화합물.
- [0650] 34A. 구현예 33A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -C(=O)NH-, -WO- 또는 -W-NH-에 의해 규정되고, -W-는 -CH₂-인, 화합물.
- [0651] 35A. 구현예 33A에 있어서, R^A는 -CO₂H 또는 -CO₂R^B인, 화합물.
- [0652] 36A. 구현예 33A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이되, -UV-는 -CH₂O-, -CH₂NH- 또는 -C(=O)NH-에 의해 규정되고, Z는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬렌이고, 알킬렌은 -CH(CH₂-사이클로프로필)-, -CH(CH₂-아릴) 또는 -CH(CH₂-헤테로아릴)이며, 아릴 또는 헤�테로아릴은 비치환이거나, 또는 1 개, 2 개 또는 3 개의 독립적으로 선택된 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 할로겐으로 치환되는, 화합물.
- [0653] 37A. 구현예 36A에 있어서, 상기 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 할로겐 치환체 또는 -CH(CH₂-아릴) 또는 -CH(CH₂-헤테로아릴)의 아릴 또는 헤�테로아릴의 치환체는 -CH₃, -CF₃, -F, -Cl 또는 -Br로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.
- [0654] 38A. 구현예 33A에 있어서, L¹은 -UV-Z-이고, R^A는 -CO₂H이며, 이에 Z가 부착되어 -L¹-R^A (즉, -UV-Z-R^A)를 규정하고, -UV-는 -C(=O)NH-, -WO- 또는 -W-NH-에 의해 규정되며, -W-는 -CH₂-이고, Z는 -CH(CH₂-아릴)이며, 아릴은 하기 중 하나의 구조를 갖는 치환된 또는 비치환된, 화합물.



[0655]

[0656] 39A. 구현예 36A에 있어서, $-L^1-R^A$ 에서 Z의 $-CH(CH_2-\text{아릴})$ 치환체는 R 입체배치인, 화합물.

[0657] 40A. 구현예 33A에 있어서, L^1 은 $-UV-Z-\circlearrowleft$ 이며, R^A 는 $-CO_2H$ 이며, 이에 Z가 부착되어 $-L^1-R^A$ (즉, $-UV-Z-R^A$)를 규정하고, $-UV-$ 는 $-C(=O)NH-$, $-WO-$ 또는 $-W-NH-$ 에 의해 규정되며, $-W-$ 는 $-CH_2-\circlearrowleft$ 이고, Z는 하기 구조를 갖는 $-CH(CH_2-\text{사이클로프로필})-\text{인}$, 화합물.

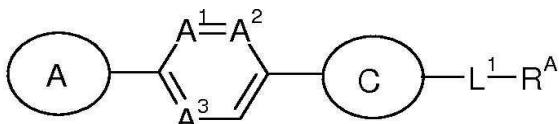


[0658]

[0659] 41A. 구현예 1A, 2A, 3A 또는 4A에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 III의 구조를 갖되,

[0660]

[화학식 III]

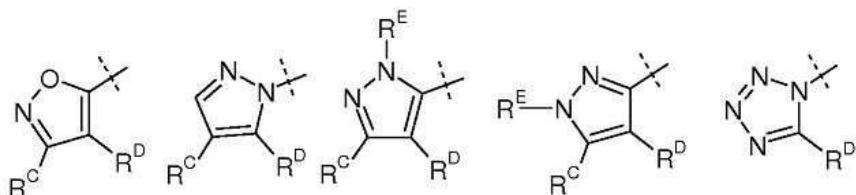


[0661]

, A^1 , A^2 및 A^3 은 독립적으로 $-N=$, $=N-$, $=CH-$ 또는 $-CH=O$,

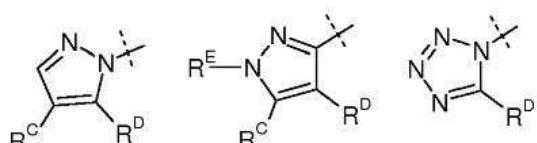
화합물.

[0662] 42A. 구현예 41A에 있어서, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



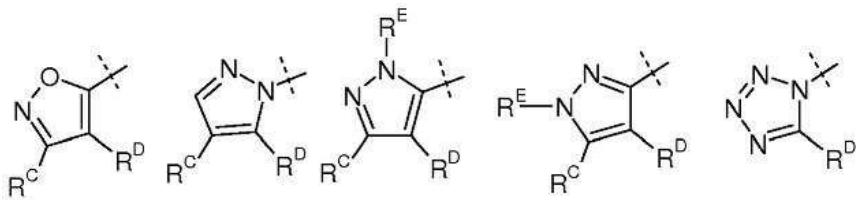
[0663]

[0664] L^1 은 C_1-C_6 알킬렌이고, R^D 는 $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)-C(=O)XC(R^G)_2-CY$ 이되, R^F 는 $-H$ 이고, R^G 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이며; R^A 는 $-CO_2H$ 또는 CO_2R^B 이고, R^C 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 일 때, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는, 화합물.



[0665]

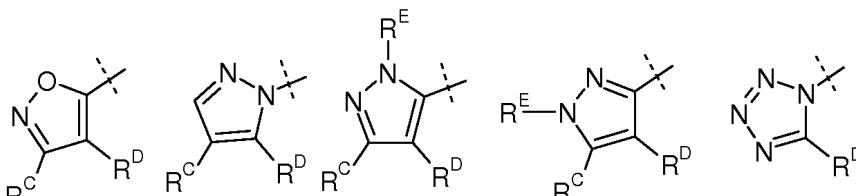
[0666] 43A. 구현예 41A에 있어서, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:



[0667]

고리 C는 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, L¹은 C₁-C₆ 알킬렌이며, R^A는 -CO₂H 또는 CO₂R^B[이 고, R^D는 -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY이되, R^F는 -H이고, R^G는 -CH₃이며 CY는 치환된 폐닐이고, R^C는 -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄ 알킬, -C₂-C₄ 알킬, -C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 -C₂-C₄ 플루오로알킬인, 화합물.

[0669] 44A. 구현예 41A에 있어서, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며:

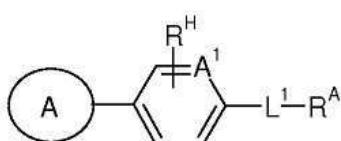


[0670]

, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 아릴렌 또는 헤�테로아릴렌이고, L¹은 C₁-C₆ 알킬렌이며, R^A는 -CO₂H 또는 -CO₂R^B[이고, R^D는 -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY]며, X는 -O-O[이고, R^F는 -CH₃이며, R^G는 -H 또는 -CH₃이고, CY는 치환된 폐닐이며, R^C는 -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -OC₁-C₄ 알킬, -C₁-C₄ 알킬, -C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 -C₁-C₄ 플루오로알킬인, 화합물.

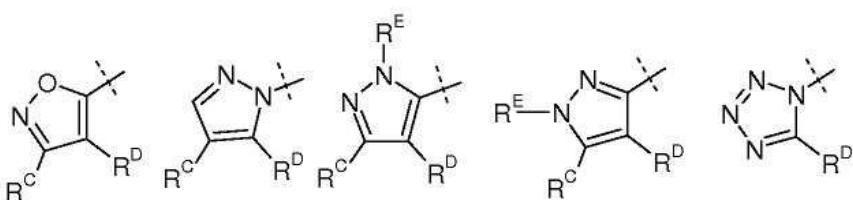
[0671] 45A. 구현예 1A, 2A 또는 5A에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IV의 구조를 갖되,

[0672] [화학식 IV]



[0673]

, 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 가지며,



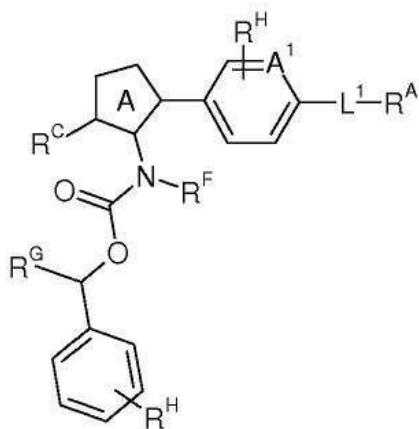
[0674]

A¹은 =N- 또는 =C-이[고; R^D는 -NR^FC(=O)OCH(R^G)-CY]며; L¹은 -UV-Z-이[되, -UV-는 -C(=O)N(R^J)-에 의해 규정되고, R^J는 -H 또는 -CH₃이[고; R^F 및 R^G는 독립적으로 -H 또는 -CH₃이며; R^A는 -CO₂H 또는 -CO₂R^B]인, 화합물.

[0676] 46A. 구현예 2A에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VII의 구조를 갖되,

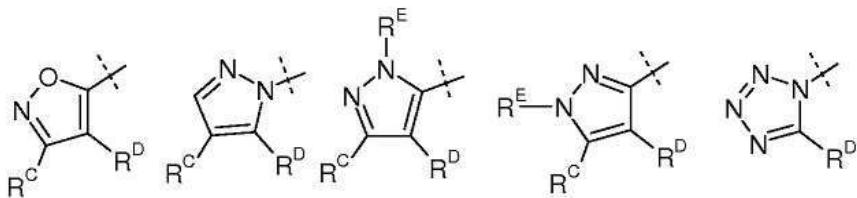
[0677]

[화학식 VI]



[0678]

[0679] 고리 A는 다음의 구조 중 하나를 갖는 5 원 헤테로아렌이고:

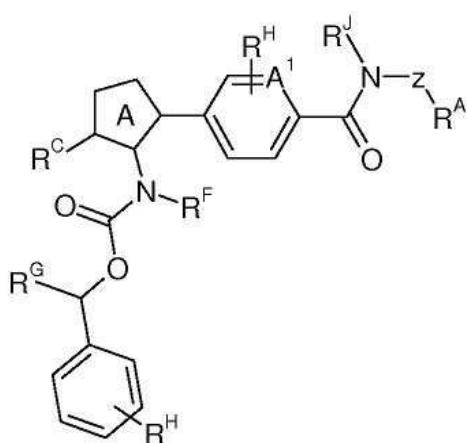


[0680]

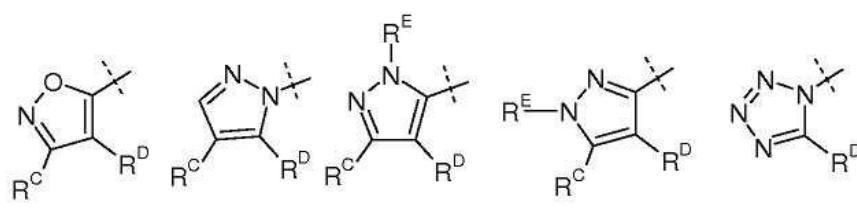
[0681] 식 중 R^D 는 화학식 VI의 $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 치환체이되, CY는 하나의 R^H 로 치환된 페닐이며, R^C 는 $-H$, $-CH_3$, CF_3 또는 $-F$ 이고; R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 이며; R^F 및 R^G 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이고; R^H 는 독립적으로 $-H$, 할로겐, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 인, 화합물.

[0682] 47A. 구현예 2A에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VII의 구조를 갖되,

[0683] [화학식 VII]



[0684]

[0685] A^1 은 $=CH-$ 또는 $=N-$ 이고; 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는 5 원 헤테로아렌이며:

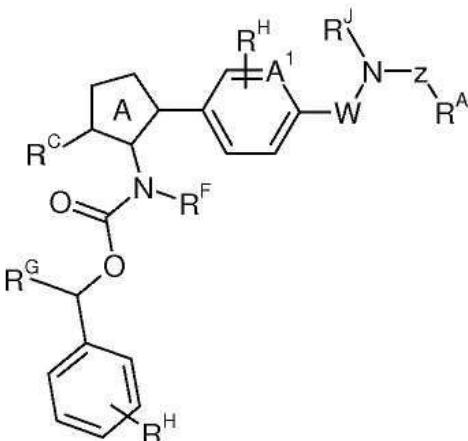
[0686]

 R^D 는 화학식 VII의

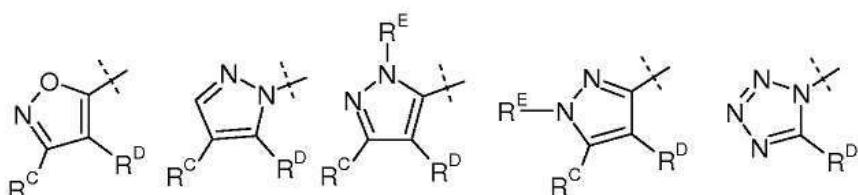
$-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 치환체이되, CY는 하나의 R^H 로 치환된 페닐이고; R^C 는 $-H$, $-CH_3$, CF_3 또는 $-F$ 이며; R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 이고; R^E 및 R^F 는 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이며; R^G 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이고; R^H 독립적으로 $-H$, 할로겐, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이며; Z는 $-C(R^L)_2$ 이되, 하나의 R^L 은 $-H$ 이며, 다른 R^L 은 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬인, 화합물.

[0687] 48A. 구현예 2A에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VIII의 구조를 갖되,

[0688] [화학식 VIII]



[0689] , A^1 은 $=CH-$ 또는 $=N-$ 이고; 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는 5 원 헤테로아렌이되,

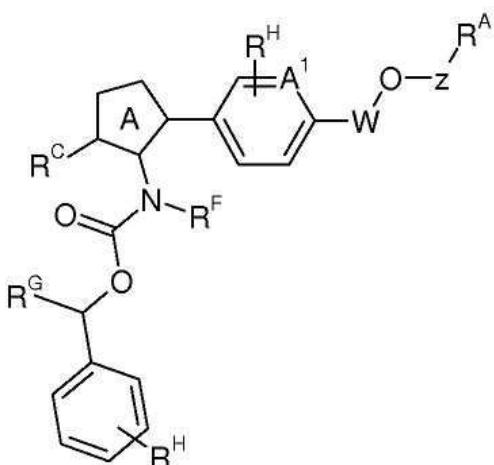


[0690] , R^D 는 화학식 VII의 $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 치환체이며, CY는 하나의 R^H 로 치환된 페닐이고; R^A 는 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2R^B$ 이며; W는 $-C(R^L)_2$ 또는

이고; R^E 및 R^F 는 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^G 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이며; R^H 는 독립적으로 $-H$, 할로겐, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고; Z는 $-C(R^L)_2$ 이되, 하나의 R^L 은 $-H$ 이고, 다른 하나의 R^L 은 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬인, 화합물.

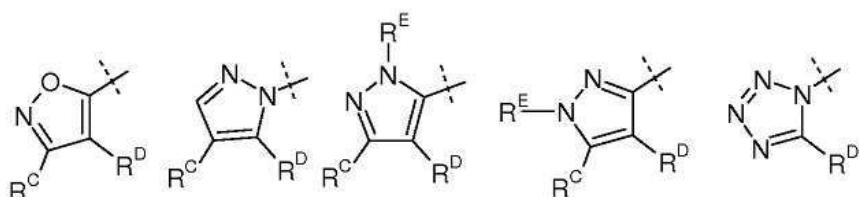
[0691] 49A. 구현예 2A에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IX의 구조를 갖되,

[0692] [화학식 IX]



[0693]

, A¹은 =CH- 또는 =N-이[고; 고리 A는 하기 중 하나의 구조를 갖는 5 원 헤테로아렌이고,



[0694]

R^D는 화학식 VII의 -N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY 치환체이[되, CY는 하나의 R^H로 치환된 폐닐이며; R^A는 -CO₂H 또는 -CO₂R^B이[며;

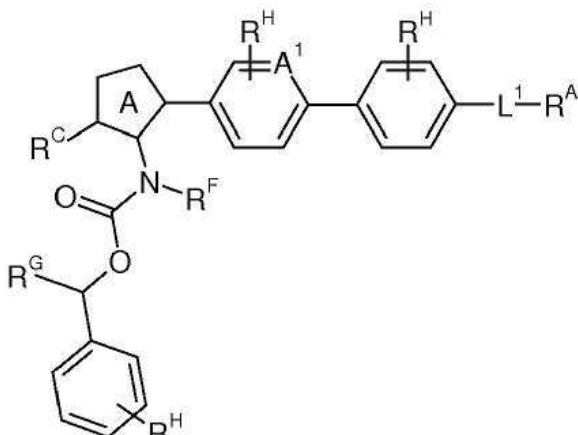


[0696]

W는 -C(R^L)₂- 또는 이[고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이며; R^G는 -H 또는 -CH₃이고; R^H는 독립적으로 -H, 할로젠, -CH₃ 또는 -CF₃이[며; Z는 -C(R^L)₂이[되, 하나의 R^L은 -H이[고, 다른 하나의 R^L은 -H 또는 C₁-C₄ 알킬인, 화합물.

[0697] 50A. 구현예 2A에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XII의 구조를 갖되,

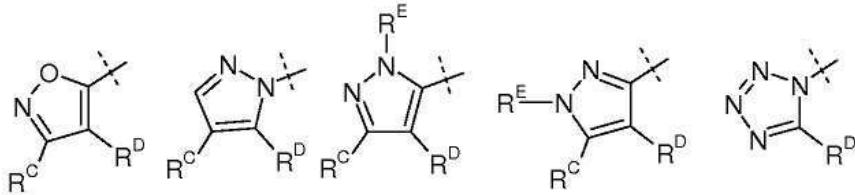
[0698] [화학식 XII]



[0699]

, A¹은 =CH- 또는 =N-이[고; 고리 A는 하기 중 하나의 구

조를 갖는 5 원 헤테로아렌이며,



[0700]

[0701] R^D 는 화학식 VII의 $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ 치환체이고, CY는 하나의 R^H 로 치환된 페닐이며; R^A 는 $-CO_2H$ 또는

$-CO_2R^B$ 이고; W 는 $-C(R^L)_2-$ 또는

이고; R^E 및 R^F 는 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬이며; R^G 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이고; R^H 는 독립적으로 $-H$, 할로겐, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이며; Z 는 $-C(R^L)_2$ 이고, 하나의 R^L 은 $-H$ 이고, 다른 하나의 R^L 은 $-H$ 또는 C_1-C_4 알킬인, 화합물.

[0702]

51A. 구현예 2A에 있어서, 상기 화합물은 표 1로부터 선택되는, 화합물.

[0703]

52A. 구현예 51A에 있어서, 상기 화합물은 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-사이클로프로판카복실산, 2-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-인단-2-카복실산, 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 아세트산, 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 프로판산, 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, 2(S)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, (R)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, (R)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산, (R)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산, (R)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산, (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-사이클로프로필-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노]-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산, (S)-2-{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-메틸-이소옥사졸-5-일)-벤조일아미노)-3-페닐-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-페닐-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산, (R)-3-(4-브로모-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산, (R)-3-(4-브로모-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-p-톨릴-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-사이아아노-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-사이아아노-페닐)-프로피온산,

노]-4-메틸-피라졸-1-일}-벤조일아미노)-3-페닐-프로피온산, (R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-페닐-프로피온산, (R)-3-(2-플루오로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-3-(4-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산, (R)-2-2-{4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노}-3-페닐-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산, (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-{4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노}-프로피온산, (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-사이클로프로필-프로피온산, 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로피온산, (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산, (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산, 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산, (R)-1-[4-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]사이클로프로판 카복실산, (R)-1-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]사이클로프로판 카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-3-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-비페닐-4-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(2-클로로-4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-메틸-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산, (R)-1-(4-{5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산인, 화합물.

[0704]

53A. LPA-의존적 질환 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 구현예 1A 내지 구현예 52A 중 어느 하나의 화합물.

[0705]

표 1의 화합물은 본 발명을 예시하지만, 제한하지 않으며, 화합물 57 내지 458은 화합물 1 내지 458의 제조를 위한 실시예의 적절하게 변형된 절차에 따라 제조된다.

표 1

| 화합물 | 명칭 |
|-----|--|
| 1 | 1-(4-[4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노)-사이클로프로판카복실산 |
| 2 | 2-(4-[4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노)-인단-2-카복실산 |
| 3 | 2-(S)-(4-[4-[(R,S)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노) 페닐 아세트산 |
| 4 | 2-(R)-(4-[4-[(R,S)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노) 페닐 프로판산 |
| 5 | 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 |
| 6 | 2(S)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 |
| 7 | (R)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 |
| 8 | (R)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 |
| 9 | (R)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산 |
| 10 | (R)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산 |
| 11 | (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 12 | (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 13 | (R)-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 14 | (R)-3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 15 | (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 16 | (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 17 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노)-3-사이클로프로필-프로파온산 |
| 18 | (R)-2-{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로파온산 |
| 19 | (S)-2-{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로파온산 |
| 20 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노)-3-페닐-프로파온산 |
| 21 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로파온산 |
| 22 | (R)-3-(4-클로로-페닐)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노)-프로파온산 |

| | |
|----|--|
| 23 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤조일아미노)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로파온산 |
| 24 | (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤조일아미노)-프로파온산 |
| 25 | (R)-3-(4-브로모-페닐)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤조일아미노)-프로파온산 |
| 26 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤조일아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로파온산 |
| 27 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤조일아미노)-3-p-톨릴-프로파온산 |
| 28 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤조일아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로파온산 |
| 29 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤조일아미노)-3-(4-사이아노-페닐)-프로파온산 |
| 30 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-메틸-파라졸-1-일 }-벤조일아미노)-3-페닐-프로파온산 |
| 31 | (R)-2-{ 4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤질아미노 }-3-페닐-프로파온산 |
| 32 | (R)-3-(2-플루오로-페닐)-2-{ 4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤질아미노 }-프로파온산 |
| 33 | (R)-2-{ 4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤질아미노 }-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로파온산 |
| 34 | (R)-3-사이클로프로필-2-{ 4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤질아미노 }-프로파온산 |
| 35 | (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-{ 4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤질아미노 }-프로파온산 |
| 36 | (R)-3-(4-클로로-페닐)-2-{ 4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤질아미노 }-프로파온산 |
| 37 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤질아미노)-3-페닐-프로파온산 |
| 38 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤질아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로파온산 |
| 39 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤질아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로파온산 |
| 40 | (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤질아미노)-프로파온산 |
| 41 | (R)-2-(4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일 }-벤질아미노)-3-사이클로프로필-프로파온산 |
| 42 | 2-{ 4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤질옥시 }-3-페닐-프로파온산 |
| 43 | 2-{ 4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤질옥시 }-3-페닐-프로파온산 |
| 44 | (RS)-3-사이클로프로필-2-{ 4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-아이소옥사졸-5-일]-벤질옥시 }-프로파온산 |
| 45 | (RS)-3-(4-클로로-페닐)-2-{ 4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐옥시)-아이소옥사졸-5-일]-벤질옥시 }-프로파온산 |

| | |
|----|---|
| 46 | 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산 |
| 47 | (R)-1-[4-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]페닐]사이클로프로판 카복실산 |
| 48 | (R)-1-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]페닐]사이클로프로판 카복실산 |
| 49 | (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-3-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산 |
| 50 | (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산 |
| 51 | (R)-1-(2-클로로-4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산 |
| 52 | (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-메틸-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산 |
| 53 | (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산 |
| 54 | (R)-1-{4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산 |
| 55 | (R)-1-{2-플루오로-4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산 |
| 56 | (R)-1-(4-{5-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-피라졸-1-일]-파리딘-2-일}-페닐)-사이클로프로판카복실산 |
| 57 | 2-[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 |
| 58 | 3-사이클로프로필-2-[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 59 | 2-[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페녹시-프로판산 |
| 60 | 2-[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-4-페닐-부탄산 |
| 61 | 2-[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 |
| 62 | 2-[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-사이클로프로필-프로판산 |
| 63 | 2-[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-4-페닐-부탄산 |
| 64 | 2-[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페녹시-프로판산 |
| 65 | 2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-4-페닐-부탄산 |
| 66 | 2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페녹시-프로판산 |
| 67 | 3-사이클로프로필-2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 68 | 2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 |

| | |
|----|---|
| 69 | 3-(4-메톡시페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 70 | 3-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 71 | 3-(2,6-디플루오로페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 72 | 3-(3-사이아노페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 73 | 3-(2-클로로페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 74 | 3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 75 | 2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로판산 |
| 76 | 3-(4-하이드록시페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 77 | 3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 78 | 3-(4-브로모페닐)-2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 79 | 2-[[4-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판산 |
| 80 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-메톡시페닐)프로판산 |
| 81 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산 |
| 82 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(2,6-디플루오로페닐)프로판산 |
| 83 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(3-사이아노페닐)프로판산 |
| 84 | 3-(2-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 85 | 3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 86 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로판산 |
| 87 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 |
| 88 | 3-(4-브로모페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 89 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(3,4-디플루오로페닐)프로판산 |
| 90 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판산 |
| 91 | 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-메톡시페닐)프로판산 |

| | |
|-----|--|
| 92 | 3-(4-플루오로페닐)-2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 93 | 3-(2,6-디플루오로페닐)-2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 94 | 3-(3-사이아노페닐)-2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 95 | 3-(2-클로로페닐)-2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 96 | 3-(4-클로로페닐)-2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 97 | 2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로판산 |
| 98 | 2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 |
| 99 | 3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 100 | 3-(4-브로모페닐)-2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 101 | 2-[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-아이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판산 |
| 102 | 2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-메톡시페닐)프로판산 |
| 103 | 2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산 |
| 104 | 3-(2,6-디플루오로페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 105 | 3-(3-사이아노페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 106 | 3-(2-클로로페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 107 | 3-(4-클로로페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 108 | 2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로판산 |
| 109 | 2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 |
| 110 | 3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 111 | 3-(4-브로모페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 112 | 2-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판산 |
| 113 | 2-[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-메톡시페닐)프로판산 |
| 114 | 2-[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산 |

| | |
|-----|--|
| 115 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(2,6-디플루오로페닐)프로판산 |
| 116 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(3-사이아노페닐)프로판산 |
| 117 | 3-(2-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 118 | 3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 119 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로판산 |
| 120 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 |
| 121 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(3,4-디플루오로페닐)프로판산 |
| 122 | 3-(4-브로모페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 123 | 2-[[4-[4-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판산 |
| 124 | 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-메톡시페닐)프로판산 |
| 125 | 3-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 126 | 3-(2,6-디플루오로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 127 | 3-(3-사이아노페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 128 | 3-(2-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 129 | 3-(4-클로로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 130 | 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로판산 |
| 131 | 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 |
| 132 | 3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 133 | 3-(4-브로모페닐)-2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 134 | 2-[[4-[4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시카보닐아미노]-1,5-디메틸-피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로판산 |
| 135 | 2-{p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴}벤조일아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 136 | 2-{p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}벤조일아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 137 | 3-사이클로프로필-2-{p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴}벤조일아미노}프로피온산 |

| | |
|-----|---|
| 138 | 2-(p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 139 | 2-[({p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-3-페닐프로피온산 |
| 140 | 2-{[({p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-3-페닐프로피온산 |
| 141 | 3-사이클로프로필-2-[({p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]프로피온산 |
| 142 | 2-{[({p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 143 | 2-({p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-3-페닐프로피온산 |
| 144 | 2-[({p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-3-페닐프로피온산 |
| 145 | 3-사이클로프로필-2-({p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)프로피온산 |
| 146 | 2-[({p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 147 | 2-({p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 148 | 2-(p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노)-3-페닐프로피온산 |
| 149 | 2-({p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 150 | 2-(p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 151 | 2-[({p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-3-페닐프로피온산 |
| 152 | 2-{[({p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-3-페닐프로피온산 |
| 153 | 2-[({p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 154 | 2-{[({p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 155 | 2-({p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-3-페닐프로피온산 |
| 156 | 2-[({p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-3-페닐프로피온산 |
| 157 | 2-({p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 158 | 2-[({p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 159 | 2-벤질-3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}프로피온산 |
| 160 | 2-벤질-3-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜아미노}프로피온산 |

| | |
|-----|--|
| 161 | 2-(사이클로프로필메틸)-3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 162 | 3-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜아미노}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 163 | 2-벤질-3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 164 | 2-벤질-3-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 165 | 2-(사이클로프로필메틸)-3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 166 | 3-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 167 | 2-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 168 | 2-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 169 | 2-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜아미노}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 170 | 2-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}-3-페닐프로피온산 |
| 171 | 2-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시}-3-페닐프로피온산 |
| 172 | 3-사이클로프로필-2-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 173 | 2-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 174 | 2-벤질-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 175 | 2-벤질-3-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 176 | 2-(사이클로프로필메틸)-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 177 | 3-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜아미노}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 178 | 2-벤질-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 179 | 2-벤질-3-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 180 | 2-(사이클로프로필메틸)-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 181 | 3-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 182 | 2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 183 | 2-{5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜아미노}-3-페닐프로피온산 |

| | |
|-----|--|
| 184 | 3-사이클로프로필-2-[5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노]프로피온산 |
| 185 | 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜아미노)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 186 | 2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}-3-페닐프로피온산 |
| 187 | 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시)-3-페닐프로피온산 |
| 188 | 3-사이클로프로필-2-[5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시]프로피온산 |
| 189 | 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 190 | 2-벤질-3-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 191 | 2-벤질-3-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜아미노)프로피온산 |
| 192 | 3-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 193 | 3-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜아미노)-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 194 | 2-벤질-3-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 195 | 2-벤질-3-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시)프로피온산 |
| 196 | 3-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 197 | 3-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시)-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 198 | 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 199 | 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-페닐프로피온산}-2-파리딜아미노)-3-페닐프로피온산 |
| 200 | 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 201 | 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이클로프로필프로피온산}-2-파리딜아미노)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 202 | 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}-3-페닐프로피온산 |
| 203 | 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시)-3-페닐프로피온산 |
| 204 | 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 205 | 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-파리딜옥시)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 206 | 2-{p-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-페닐프로피온산}-3-페닐프로피온산 |

| | |
|-----|---|
| 207 | 2-(p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}벤조일아미노)-3-페닐프로파온산 |
| 208 | 3-사이클로프로필-2-(p -[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노)프로파온산 |
| 209 | 2-(p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}벤조일아미노)-3-사이클로프로필프로파온산 |
| 210 | 2-[({ p -[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-3-페닐프로파온산 |
| 211 | 2-{[(p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}페닐)메틸]아미노}-3-페닐프로파온산 |
| 212 | 3-사이클로프로필-2-[({ p -[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]프로파온산 |
| 213 | 2-{[(p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}페닐)메틸]아미노}-3-사이클로프로필프로파온산 |
| 214 | 2-({ p -[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-3-페닐프로파온산 |
| 215 | 2-[({ p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}페닐)메톡시]-3-페닐프로파온산 |
| 216 | 3-사이클로프로필-2-({ p -[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)프로파온산 |
| 217 | 2-[({ p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴}페닐)메톡시]-3-사이클로프로필프로파온산 |
| 218 | 2-[p -[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노]-3-페닐프로파온산 |
| 219 | 2-({ p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}벤조일아미노)-3-페닐프로파온산 |
| 220 | 2-({ p -[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노}-3-사이클로프로필프로파온산 |
| 221 | 2-({ p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}벤조일아미노)-3-사이클로프로필프로파온산 |
| 222 | 2-[({ p -[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-3-페닐프로파온산 |
| 223 | 2-{[(p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}페닐)메틸]아미노}-3-페닐프로파온산 |
| 224 | 2-[({ p -[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-3-사이클로프로필프로파온산 |
| 225 | 2-{[(p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}페닐)메틸]아미노}-3-사이클로프로필프로파온산 |
| 226 | 2-({ p -[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-3-페닐프로파온산 |
| 227 | 2-[(p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}페닐)메톡시]-3-페닐프로파온산 |
| 228 | 2-({ p -[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-3-사이클로프로필프로파온산 |
| 229 | 2-[(p -{4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}페닐)메톡시]-3-사이클로프로필프로파온산 |

| | |
|-----|---|
| 230 | 2-벤질-3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 231 | 2-벤질-3-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 232 | 2-(사이클로프로필메틸)-3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 233 | 3-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 234 | 2-벤질-3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 235 | 2-벤질-3-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 236 | 2-(사이클로프로필메틸)-3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 237 | 3-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 238 | 2-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 239 | 2-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 240 | 3-사이클로프로필-2-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 241 | 2-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 242 | 2-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}-3-페닐프로피온산 |
| 243 | 2-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}-3-페닐프로피온산 |
| 244 | 3-사이클로프로필-2-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 245 | 2-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-메틸-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 246 | 2-벤질-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 247 | 2-벤질-3-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 248 | 2-(사이클로프로필메틸)-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}프로피온산 |
| 249 | 3-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜아미노}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 250 | 2-벤질-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 251 | 2-벤질-3-{5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |
| 252 | 2-(사이클로프로필메틸)-3-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-파리딜옥시}프로피온산 |

| | |
|-----|---|
| 253 | 3-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시)-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 254 | 2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 255 | 2-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노)-3-페닐프로피온산 |
| 256 | 3-사이클로프로필-2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}프로피온산 |
| 257 | 2-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 258 | 2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}-3-페닐프로피온산 |
| 259 | 2-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시)-3-페닐프로피온산 |
| 260 | 3-사이클로프로필-2-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}프로피온산 |
| 261 | 2-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-플루오로-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 262 | 2-벤질-3-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}프로피온산 |
| 263 | 2-벤질-3-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노)프로피온산 |
| 264 | 3-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 265 | 3-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노)-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 266 | 2-벤질-3-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}프로피온산 |
| 267 | 2-벤질-3-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시)프로피온산 |
| 268 | 3-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 269 | 3-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시)-2-(사이클로프로필메틸)프로피온산 |
| 270 | 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 271 | 2-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노)-3-페닐프로피온산 |
| 272 | 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 273 | 2-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노)-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 274 | 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}-3-페닐프로피온산 |
| 275 | 2-(5-[4-[1-(σ -클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시)-3-페닐프로피온산 |

| | |
|-----|--|
| 276 | 2-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}-3-사이클로프로필프로파온산 |
| 277 | 2-(5-{4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-3-사이아노-5-이소옥사졸릴}-2-피리딜옥시)-3-사이클로프로필프로파온산 |
| 278 | 3-{p-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노}-4-페닐부티르산 |
| 279 | 4-사이클로프로필-3-{p-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]벤조일아미노}부티르산 |
| 280 | 3-[({p-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]-4-페닐부티르산 |
| 281 | 4-사이클로프로필-3-[({p-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸)아미노]부티르산 |
| 282 | 3-({p-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)-4-페닐부티르산 |
| 283 | 4-사이클로프로필-3-({p-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메톡시)부티르산 |
| 284 | 3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}-4-페닐부티르산 |
| 285 | 4-사이클로프로필-3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜아미노}부티르산 |
| 286 | 3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}-4-페닐부티르산 |
| 287 | 4-사이클로프로필-3-{5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜옥시}부티르산 |
| 288 | 2-[4-[4-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산 |
| 289 | 1-[4-[4-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-1-일]페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 290 | 1-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 291 | 2-[4-[4-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-1-일]페닐]-2-메틸-프로판산 |
| 292 | 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]-2-메틸-프로판산 |
| 293 | 1-{4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산 |
| 294 | 1-(4'-(5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산 |
| 295 | 1-{3-플루오로-4'-(4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일)-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산 |
| 296 | 1-(4'-(5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산 |
| 297 | 1-{2-플루오로-4'-(4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일)-4-비페닐일}사이클로프로판카복실산 |
| 298 | 1-(4'-(5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산 |

| | |
|-----|--|
| 299 | 1-[2-클로로-4'-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-4-비페닐일]사이클로프로판카복실산 |
| 300 | 1-(2-클로로-4'-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-4-비페닐일)사이클로프로판카복실산 |
| 301 | 1-(4-{p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}톨릴)사이클로프로판카복실산 |
| 302 | 1-[4-(p-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일]페닐}톨릴)사이클로프로판카복실산 |
| 303 | 1-(p-{5-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 304 | 1-[p-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 305 | 1-(p-{5-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 306 | 1-[p-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-메틸-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 307 | 1-(2-플루오로-4-{5-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 308 | 1-[4-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1H-피라졸-1-일}-2-파리딜)-2-플루오로페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 309 | 1-(3-플루오로-4-{5-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 310 | 1-[4-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1H-피라졸-1-일}-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 311 | 1-[p-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-메틸-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 312 | 1-(2-플루오로-4-{5-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 313 | 1-[4-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-메틸-1H-피라졸-1-일}-2-파리딜)-2-플루오로페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 314 | 1-(3-플루오로-4-{5-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 315 | 1-[4-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-메틸-1H-피라졸-1-일}-2-파리딜)-3-플루오로페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 316 | 1-(p-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 317 | 1-[p-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 318 | 1-(2-플루오로-4-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 319 | 1-[4-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-2-파리딜)-2-플루오로페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 320 | 1-(3-플루오로-4-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 321 | 1-[4-(5-{5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-1H-피라졸-1-일}-2-파리딜)-3-플루오로페닐]사이클로프로판카복실산 |

| | |
|-----|---|
| 322 | 1-(p-{5-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 323 | 1-[p-(5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜)페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 324 | 1-(4-[5-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 325 | 1-[4-(5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜)-2-플루오로페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 326 | 1-(4-[5-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-3-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산 |
| 327 | 1-[4-(5-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜)-3-플루오로페닐]사이클로프로판카복실산 |
| 328 | 2-{p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]벤조일아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 329 | 3-사이클로프로필-2-{p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]벤조일아미노}프로피온산 |
| 330 | 2-{p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1-메틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일]벤조일아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 331 | 2-{p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1-메틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일]벤조일아미노}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 332 | 2-{(p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]페닐)메틸}아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 333 | 3-사이클로프로필-2-{(p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]페닐)메틸}아미노}프로피온산 |
| 334 | 2-{[(p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1-메틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일]페닐)메틸]아미노}-3-페닐프로피온산 |
| 335 | 2-{[(p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1-메틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일]페닐)메틸]아미노}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 336 | 2-{(p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]페닐)메톡시}-3-페닐프로피온산 |
| 337 | 3-사이클로프로필-2-{(p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]페닐)메톡시}프로피온산 |
| 338 | 2-{(p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1-메틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일]페닐)메톡시}-3-페닐프로피온산 |
| 339 | 2-{(p-[4-[1-(o-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-1-메틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일]페닐)메톡시}-3-사이클로프로필프로피온산 |
| 340 | 3-{p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]벤조일아미노}-4-페닐부티르산 |
| 341 | 4-사이클로프로필-3-{p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]벤조일아미노}부티르산 |
| 342 | 3-{(p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]페닐)메틸}아미노}-4-페닐부티르산 |
| 343 | 4-사이클로프로필-3-{(p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]페닐)메틸}아미노}부티르산 |
| 344 | 3-{(p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]페닐)메톡시}-4-페닐부티르산 |

| | |
|-----|---|
| 345 | 4-사이클로프로필-3-({p-[1-메틸-5-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]페닐}메톡시)부티르산 |
| 346 | 3-페닐-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)옥사졸-4-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 347 | 3-사이클로프로필-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)옥사졸-4-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 348 | 4-페닐-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)옥사졸-4-일]벤조일]아미노]부탄산 |
| 349 | 3-페녹시-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)옥사졸-4-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 350 | 3-페닐-2-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,3-옥사졸-4-일]페닐}메틸)아미노]프로파온산 |
| 351 | 3-사이클로프로필-2-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,3-옥사졸-4-일]페닐}메틸)아미노]프로파온산 |
| 352 | 3-페닐-2-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,3-옥사졸-4-일]페닐}메톡시)프로파온산 |
| 353 | 4-페닐-3-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,3-옥사졸-4-일]페닐}메톡시)부티르산 |
| 354 | 4-사이클로프로필-3-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1,3-옥사졸-4-일]페닐}메톡시)부티르산 |
| 355 | 2-[[4-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이미다조 1-4-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 |
| 356 | 3-사이클로프로필-2-[[4-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이미다조 1-4-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 357 | 2-[[4-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이미다조 1-4-일]벤조일]아미노]-4-페닐-부탄산 |
| 358 | 2-[[4-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)이미다조 1-4-일]벤조일]아미노]-3-페녹시-프로판산 |
| 359 | 2-[({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다조 1-4-일]페닐}메틸)아미노]-3-페닐프로파온산 |
| 360 | 3-사이클로프로필-2-[({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다조 1-4-일]페닐}메틸)아미노]프로파온산 |
| 361 | 2-({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다조 1-4-일]페닐}메톡시)-3-페닐프로파온산 |
| 362 | 3-사이클로프로필-2-({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다조 1-4-일]페닐}메톡시)프로파온산 |
| 363 | 3-[({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다조 1-4-일]페닐}메틸)아미노]-4-페닐부티르산 |
| 364 | 4-사이클로프로필-3-[({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다조 1-4-일]페닐}메틸)아미노]부티르산 |
| 365 | 3-({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다조 1-4-일]페닐}메톡시)-4-페닐부티르산 |
| 366 | 4-사이클로프로필-3-({p-[1-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-이미다조 1-4-일]페닐}메톡시)부티르산 |
| 367 | 2-[[4-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-4-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 |
| 368 | 3-사이클로프로필-2-[[4-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-4-일]벤조일]아미노]프로판산 |

| | |
|-----|---|
| 369 | 2-[[4-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) 피라졸-4-일] 벤조일] 아미노]-4-페닐-부탄산 |
| 370 | 2-[[4-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) 피라졸-4-일] 벤조일] 아미노]-3-페녹시-프로판산 |
| 371 | 2-[({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-1,2-디하이드로피라졸-4-일] 페닐 } 메틸) 아미노]-3-페닐프로파온산 |
| 372 | 3-사이클로프로필-2-[({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-1,2-디하이드로피라졸-4-일] 페닐 } 메틸) 아미노]프로파온산 |
| 373 | 2-({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-1,2-디하이드로피라졸-4-일] 페닐 } 메톡시)-3-페닐프로파온산 |
| 374 | 3-사이클로프로필-2-({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-1,2-디하이드로피라졸-4-일] 페닐 } 메톡시) 프로파온산 |
| 375 | 3-[({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-1,2-디하이드로피라졸-4-일] 페닐 } 메틸) 아미노]-4-페닐부티르산 |
| 376 | 4-사이클로프로필-3-[({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-1,2-디하이드로피라졸-4-일] 페닐 } 메틸) 아미노]부티르산 |
| 377 | 3-({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-1,2-디하이드로피라졸-4-일] 페닐 } 메톡시)-4-페닐부티르산 |
| 378 | 4-사이클로프로필-3-({p-[1,2-디메틸-3-옥소-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-1,2-디하이드로피라졸-4-일] 페닐 } 메톡시) 부티르산 |
| 379 | 3-페닐-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) 피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노]프로판산 |
| 380 | 3-사이클로프로필-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) 피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노]프로판산 |
| 381 | 4-페닐-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) 피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노]부탄산 |
| 382 | 3-페녹시-2-[[4-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) 피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노]프로판산 |
| 383 | 3-페닐-2-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-4-피리미딘일] 페닐 } 메틸) 아미노]프로파온산 |
| 384 | 3-사이클로프로필-2-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-4-피리미딘일] 페닐 } 메틸) 아미노]프로파온산 |
| 385 | 3-페닐-2-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-4-피리미딘일] 페닐 } 메톡시) 프로파온산 |
| 386 | 3-사이클로프로필-2-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-4-피리미딘일] 페닐 } 메톡시) 프로파온산 |
| 387 | 4-페닐-3-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-4-피리미딘일] 페닐 } 메틸) 아미노]부티르산 |
| 388 | 4-사이클로프로필-3-[({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-4-피리미딘일] 페닐 } 메틸) 아미노]부티르산 |
| 389 | 4-페닐-3-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-4-피리미딘일] 페닐 } 메톡시) 부티르산 |
| 390 | 4-사이클로프로필-3-({p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) }-4-피리미딘일] 페닐 } 메톡시) 부티르산 |
| 391 | 2-[[4-[6-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) 피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노]-3-페닐-프로판산 |
| 392 | 3-사이클로프로필-2-[[4-[6-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노) 피리미딘-4-일] 벤조일] 아미노]프로판산 |

| | |
|-----|---|
| 393 | 2-[[4-[6-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파리미딘-4-일]벤조일]아미노]-4-페닐-부탄산 |
| 394 | 2-[[4-[6-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파리미딘-4-일]벤조일]아미노]-3-페녹시-프로판산 |
| 395 | 3-페닐-2-[[4-[4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파리미딘-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 396 | 3-사이클로프로필-2-[[4-[4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파리미딘-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 397 | 4-페닐-2-[[4-[4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파리미딘-5-일]벤조일]아미노]부탄산 |
| 398 | 3-페녹시-2-[[4-[4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파리미딘-5-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 399 | 3-페닐-2-[[4-[3-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라진-2-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 400 | 3-사이클로프로필-2-[[4-[3-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라진-2-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 401 | 4-페닐-2-[[4-[3-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라진-2-일]벤조일]아미노]부탄산 |
| 402 | 3-페녹시-2-[[4-[3-(1-페닐에톡시카보닐아미노)파라진-2-일]벤조일]아미노]프로판산 |
| 403 | 1-{ <i>p</i> -[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐 }-4-피페리딘카복실산 |
| 404 | (1-{ <i>p</i> -[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐 }-4-피페리딜)아세트산 |
| 405 | 1-(1-{ <i>p</i> -[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐 }-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산 |
| 406 | [1-(1-{ <i>p</i> -[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐 }-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산 |
| 407 | 1-{ 5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜 }-4-피페리딘카복실산 |
| 408 | (1-{ 5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜 }-4-피페리딜)아세트산 |
| 409 | 1-(1-{ 5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜 }-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산 |
| 410 | [1-(1-{ 5-[3-메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜 }-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산 |
| 411 | 1-{ <i>p</i> -[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐 }-4-피페리딘카복실산 |
| 412 | (1-{ <i>p</i> -[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐 }-4-피페리딜)아세트산 |
| 413 | 1-(1-{ <i>p</i> -[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐 }-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산 |
| 414 | [1-(1-{ <i>p</i> -[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐 }-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산 |
| 415 | 1-{ 5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜 }-4-피페리딘카복실산 |
| 416 | (1-{ 5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜 }-4-피페리딜)아세트산 |

| | |
|-----|---|
| 417 | 1-(1-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산 |
| 418 | [1-(1-{5-[3-플루오로-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산 |
| 419 | 1-{p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}-4-피페리딘카복실산 |
| 420 | (1-{p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}-4-피페리딜)아세트산 |
| 421 | 1-(1-{p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산 |
| 422 | [1-(1-{p-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산 |
| 423 | 1-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜}-4-피페리딘카복실산 |
| 424 | (1-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜}-4-피페리딜)아세트산 |
| 425 | 1-(1-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산 |
| 426 | [1-(1-{5-[3-사이아노-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산 |
| 427 | 1-{p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딘카복실산 |
| 428 | (1-{p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)아세트산 |
| 429 | 1-(1-{p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산 |
| 430 | [1-(1-{p-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산 |
| 431 | 1-{5-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딘카복실산 |
| 432 | (1-{5-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)아세트산 |
| 433 | 1-(1-{5-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산 |
| 434 | [1-(1-{5-[5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산 |
| 435 | 1-{p-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딘카복실산 |
| 436 | (1-{p-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)아세트산 |
| 437 | 1-(1-{p-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)사이클로프로판카복실산 |
| 438 | [1-(1-{p-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-피페리딜)사이클로프로필]아세트산 |
| 439 | 1-{5-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딘카복실산 |
| 440 | (1-{5-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-피리딜}-4-피페리딜)아세트산 |

| | |
|-----|--|
| 441 | 1-(1-{5-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}-4-파페리딜) 사이클로프로판카복실산 |
| 442 | [1-(1-{5-[4-메틸-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}-4-파페리딜) 사이클로프로필]아세트산 |
| 443 | 1-{p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-파페리딘카복실산 |
| 444 | (1-{p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-파페리딜)아세트산 |
| 445 | 1-(1-{p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-파페리딜) 사이클로프로판카복실산 |
| 446 | [1-(1-{p-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-파페리딜) 사이클로프로필]아세트산 |
| 447 | 1-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}-4-파페리딘카복실산 |
| 448 | (1-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}-4-파페리딜)아세트산 |
| 449 | 1-(1-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}-4-파페리딜) 사이클로프로판카복실산 |
| 450 | [1-(1-{5-[4-플루오로-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}-4-파페리딜) 사이클로프로필]아세트산 |
| 451 | 1-{p-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-파페리딘카복실산 |
| 452 | (1-{p-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-파페리딜)아세트산 |
| 453 | 1-(1-{p-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-파페리딜) 사이클로프로판카복실산 |
| 454 | [1-(1-{p-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]페닐}-4-파페리딜) 사이클로프로필]아세트산 |
| 455 | 1-{5-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}-4-파페리딘카복실산 |
| 456 | (1-{5-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}-4-파페리딜)아세트산 |
| 457 | 1-(1-{5-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}-4-파페리딜) 사이클로프로판카복실산 |
| 458 | [1-(1-{5-[4-사이아노-5-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-1-일]-2-파리딜}-4-파페리딜) 사이클로프로필]아세트산 |

[0725]

실시예

[0726]

HPLC 방법

[0727]

합성한 실시예에 대한 HPLC 추적을 Agilent 1100 시리즈 오토-샘플러를 구비한 Agilent HPLC 펌프, 탈기기 및 UV 검출기로 이루어진 HPLC를 이용하여 기록하였다. MS 검출기(APCI) PE Sciex API 150 EX를 질량스펙트럼을 기록하기 위한 목적을 위해 포함시켰다. 3 개의 크로마토그래피 방법 중 하나를 이용하여 HPLC/질량 추적을 얻었다:

[0728]

방법 1: 칼럼 Zorbax C18, 크기 4.6 mm X 7.5 cm; 용매 A: 수 중에서 0.05% TFA, 용매 B: 아세토나이트릴 중의 0.05% TFA; 유속 - 0.7 mL/분; 구배: 9 분에 5% B 내지 100% B, 4 분 동안 100% B로 유지 및 0.5 분에 100% B 내지 5% B; UV 검출기 - 채널 1 = 220 nm, 채널 2 = 254 nm.

[0729]

방법 2: 칼럼 Zorbax C18, 크기 4.6 mm X 7.5 cm;

[0730]

용매 A: 수 중에서 0.05% TFA, 용매 B: 아세토나이트릴 중에서 0.05% TFA;

- [0732] 유속 - 0.7 mL/분; 구배: 5 분에 5% B 내지 100% B, 2 분 동안 100% 및 0.5 분에 100% B 내지 5% B에서 유지; UV 검출기 - 채널 1 = 220 nm, 채널 2 = 254 nm.
- [0733] 방법 3: 칼럼 SunFireTM (Waters) C18, 크기 2.1 mm X 50 mm;
- [0734] 용매 A: 수 중에서 0.05% TFA, 용매 B: 아세토나이트릴 중에서 0.05% TFA;
- [0735] 유속 - 0.8 mL/분; 구배: 2.4 분에 10% B 내지 90% B, 1.25 분 동안 90% B에서 0.25 분에 90% B 내지 10% B에 유지, 1.5 분에 10% B에서 유지.; UV 검출기 - 채널 1 = 220 nm, 채널 2 = 254 nm.
- [0736] 실시예 1: 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-사이클로프로판카복실산
- [0737] 단계 1: 2-(4-카복시메틸-벤조일)-3-옥소-부티르산 t-부틸 에스테르
- [0738] t-부틸 아세토아세테이트(15.1 mL, 89.0 mmol)를 0°C까지 냉각시킨 디클로로메탄(88 mL) 중의 염화마그네슘(8.48 g, 89.0 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 피리딘(13.8 mL, 171 mmol)을 첨가하고 나서, 추가 15 분 동안 계속해서 교반시켰다. 이어서, 디클로로메탄(88 mL) 중의 4-(클로로카보닐)벤조산 메틸 에스테르(17.0g, 85.6 mmol)를 반응물에 적가하였다. 이 혼합물을 0°C에서 90 분 동안 교반시키고, 이어서, 실온에서 90 분 동안 교반시켰다. 이때에 혼합물을 0.2 M 염산 용액(10 mL)으로 처리하였다. 유기층을 디클로로메탄(70 mL)으로 희석시키고 나서, 0.2 M 염산 용액(30 mL)으로 세척하고, 분리시킨 후, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 황색 오일을 얻고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다(17.1 g, 68%).
- [0739] 방법 2, Rt 5.4 분. MS (ESI) m/z 321.2 [M + H⁺].
- [0740] 단계 2: 5-(4-메톡시카보닐-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산 tert-부틸 에스테르
- [0741] 5-(4-메틸카복시-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일-카복실산 t-부틸 에스테르
- [0742] 2-(4-카복시메틸-벤조일)-3-옥소-부티르산 t-부틸 에스테르[실시예 1, 단계 1](7.45 g, 23.2 mmol), 하이드록실아민 염산염(5.17 g, 74.4 mmol), 에탄올(46.5 mL) 및 물(32.2 mL)의 혼합물을 60°C 내지 62°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 이때에 반응물을 냉각시키고 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 나누었다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 얻었고 이를 용리 용매로서 처음에 헥산/에틸 아세테이트 9/1을 이용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(4-메톡시카보닐-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산 tert-부틸 에스테르(4.69 g, 64%)를 얻었다.
- [0743] 방법 2, Rt 6.14 분. MS (ESI) m/z 318.2 [M + H⁺].
- [0744] 단계 3: 5-(4-메톡시카보닐-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산5-(4-메톡시카보닐-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산 tert-부틸 에스테르[실시예 1, 단계 2](6.35 g mg, 20 mmol)을 디클로로메탄(100 mL) 중에 용해시키고 나서, 이것에 트리플루오로아세트산(50 mL)을 첨가하였다. 휘발물이 제거될 때까지, 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 생성물(5.2 g, 99%)을 단계 4에서와 같이 사용하였다.
- [0745] 방법 2, Rt 4.08 분. MS (ESI) m/z 262 [M + H⁺];
- [0746] 단계 4: 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산 메틸 에스테르
- [0747] 5-(4-메틸카복시-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일-카복실산
- [0748] [실시예 1, 단계 3](3.91 g, 15.0 mmol)을 툴루엔(120 mL) 중에 혼탁시키고, 이것에 디이소프로필에틸아민(3.13 mL, 18.0 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액에 디페닐포스포릴 아지드(3.56 mL, 16.5 mmol)를 첨가하고 나서, 이 혼합물을 90°C까지 가열하였다. 15 분 후에, 1-(2-클로로페닐)-에탄올(2.98 mL, 22.5 mmol)을 서서히 첨가하고 나서, 4 시간 동안 가열을 유지하였다. 반응물을 밤새 냉각시켰다. 이 혼합물을 툴루엔으로 희석시키고, 분별 칼때기에 옮기고 나서, 물로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켜 조질의 생성물(8.34 g)을 수득하였다. 조질의 물질을 헥산 중의 30% 내지 40% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3 개 분획으로 정제된 생성물(3.59 g, 58%)을 얻었다. 방법 2, Rt 5.70 분. MS (ESI) m/z 415.4 [M + H⁺].

- [0749] 단계 5: 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산
- [0750] 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산 메틸 에스테르[실시예 1, 단계 4](1.5 g, 3.62 mmol)를 THF/물(1/1: 20 mL) 중에 용해시키고, LiOH(5.1 mL의 1 M 수용액)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 pH 2로 산성화시키고 나서, 분별 깔때기에 옮기고, 물로 희석시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 생성물(0.8 g, 55%)을 얻었다. 방법 2, Rt 4.77분. MS (ESI) *m/z* 401.3 [M + H⁺].
- [0751] 단계 6: 1-아미노사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르
- [0752] 메탄올(4 mL) 중의 1-아미노사이클로프로판카복실산(202mg, 2 mmol)을 -10°C까지 냉각시키고 나서, 이것에 염화티오닐(581 μL, 8 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 가온시키고 나서 이어서, 2 시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 비등 알코올 중에 재용해시켰다. 혼합물을 2 일 동안 냉장시켰을 때 혼탁 시점에 냉각 용액에 디에틸 에테르를 첨가하였다. 얻어진 침전물을 생성물(223mg, 67%)을 얻었고, 이를 단계 7에서 사용하였다.
- [0753] 단계 7: 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르
- [0754] 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 1, 단계 5](49.8 mg, 0.12 mmol)에 1-하이드록시벤조트리아졸(18 mg, 0.13 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-에틸카보디이미드 (EDCI: 25 mg, 0.13 mmol), 디클로로메탄(2 mL), 디이소프로필에틸아민(52 μL, 0.30 mmol) 및 1-아미노사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르[실시예 1, 단계 6](20 mg, 0.13 mmol)를 첨가하고 나서, 이 혼합물을 밤새 교반시켰다. 이때에 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고 나서, 포화 중탄산나트륨 용액(10 mL), 시트르산 용액(5 mL) 및 물로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 조질의 생성물(101 mg)을 수득하였다. 잔사를 혁산 v/v 중의 에틸 아세테이트의 40% 혼합물로 용리하는 분취 TLC에 의해 정제하였다. 정제한 밴드의 추출 후에, 생성물을 얻었다(55 mg, 92%). 방법 2, Rt 4.76 분. MS (ESI) *m/z* 498.4 [M + H⁺].
- [0755] 단계 8: 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-사이클로프로판카복실산
- [0756] 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르[실시예 1, 단계 7](55 mg, 0.11 mmol)을 THF/물의 1:1 혼합물 중에 용해시키고 나서, 수산화리튬(8 mg, 0.33 mmol)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반시켰다. 이때에 pH를 염산을 이용하여 2로 조절하고 나서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x20 mL). 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 조질의 생성물(190 mg)을 수득하였다. 잔사를 디클로로메탄 v/v 중의 아세톤의 45% 혼합물로 용리하는 분취 TLC에 의해 정제하였다. 정제한 밴드의 추출 후에, 생성물(22 mg, 41%)을 얻었다.
- [0757] 방법 2, Rt 4.30 분. MS (ESI) *m/z* 484.6 [M + H⁺].
- [0758] 실시예 2: 2-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-인단-2-카복실산
- [0759] 단계 1: 2-아미노-2-인단카복실산 메틸 에스테르
- [0760] 2-아미노-2-인단카복실산 메틸 에스테르를 2-아미노-2-인단카복실산 염산염(214mg, 1 mmol)으로부터 실시예 1, 단계 6에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 이를 직접 사용하였다. 수율 155 mg(68%).
- [0761] 단계 2: 2-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-인단-2-카복실산 메틸 에스테르
- [0762] 2-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-인단-2-카복실산 메틸 에스테르를 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 1, 단계 5](49.8 mg, 0.12 mmol) 및 2-아미노-2-인단카복실산 메틸 에스테르[실시예 2, 단계 1]로부터 실시예 1, 단계 7에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 55 mg(81%). 방법 2, Rt 5.49 분. MS (ESI)

m/z 574.6 [$M + H^+$].

[0763] 단계 3: 2-(4-{1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-인단-2-카복실산

[0764] 2-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-인단-2-카복실산을 2-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-인단-2-카복실산 메틸 에스테르[실시예 2, 단계 7](55 mg, 0.11 mmol)로부터 실시예 1, 단계 8에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 6 mg(11%). 방법 2, Rt 5.00 분. MS (ESI) m/z 560.3 [$M + H^+$].

[0765] 실시예 3: 2-(S)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 아세트산

[0766] 단계 1: L-페닐글라이신 메틸 에스테르를 L-페닐글라이신(756 mg, 5 mmol)으로부터의 실시예 1, 단계 6에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였고, 이를 직접 사용하였다. 수율 480 mg(58%).

[0767] 단계 2: 2-(S)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 아세트산 메틸 에스테르

[0768] 2-(S)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 아세트산 메틸 에스테르를 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 1, 단계 5]((58.1 mg, 0.14 mmol) 및 L-페닐글라이신 메틸 에스테르[실시예 3, 단계 1]로부터 실시예 1, 단계 7에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. 수율 60 mg(76%) 방법 2, Rt 5.41 분. MS (ESI) m/z 548.6 [$M + H^+$].

[0769] 단계 3: 2-(S)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 아세트산

[0770] 2-(S)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 아세트산을 2-(S)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 아세트산 메틸 에스테르[실시예 3, 단계 2](60 mg, 0.11 mmol)로부터 실시예 1, 단계 8에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 4 mg(11%). 방법 2, Rt 4.90 분. MS (ESI) m/z 534.4 [$M + H^+$].

[0771] 실시예

4

2-(R)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 프로판산

[0772] 단계 1: D-페닐알라닌 메틸 에스테르

[0773] D-페닐알라닌 메틸 에스테르를 D-페닐알라닌(1.12 g, 7 mmol)으로부터 실시예 1, 단계 6에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 650 mg(53%).

[0774] 단계 2: 2-(R)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 프로판산 메틸 에스테르

[0775] 2-(R)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 프로판산 메틸 에스테르를 1-(4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 1, 단계 5]((58.1 mg, 0.14 mmol) 및 D-페닐알라닌 메틸 에스테르[실시예 4, 단계 1]로부터 실시예 1, 단계 7에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하여 생성물(40 mg, 49%)을 수득하고, 이를 직접 사용하였다. 방법 2, Rt 5.6 분. MS (ESI) m/z 562.2 [$M + H^+$].

[0776] 단계 3: 2-(R)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 프로판산

[0777] 2-(R)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 프로판산을 2-(R)-(4-{4-[*(R,S)*-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노) 페닐 프로판산 메틸 에스테르[실시예 4, 단계 2](40 mg, 0.07 mmol)로부터 실시예 1, 단계 8에 대해 기재한 것과

유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 8 mg(21%). 방법 2, Rt 4.94 분. MS (ESI) m/z 548.5 [$M + H^+$].

[0778] **실시예 5** - 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산

[0779] **단계 1:** 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조산 메틸 에스테르

[0780] 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조산 메틸 에스테르를 5-(4-메톡시카보닐-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산[실시예 1, 단계 3](1.55 g, 5.9 mmol) 및 1-(R)-(+)-페닐-에탄올로부터 실시예 1, 단계 4에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 1.18 g(52%).

[0781] **단계 2:** 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조산

[0782] 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조산을 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조산 메틸 에스테르[실시예 5, 단계 1](1.5 g, 3.62 mmol)로부터 실시예 1, 단계 5에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 1.04 g(91%). 방법 3, Rt 2.72 분. MS (ESI) m/z 367.3 [$M + H^+$].

[0783] **단계 3:** 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 메틸 에스테르

[0784] 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 메틸 에스테르를 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조산[실시예 5, 단계 2](64.7 mg, 0.18 mmol) 및 D-페닐알라닌 메틸 에스테르[실시예 4, 단계 1]로부터 실시예 1, 단계 7에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 100 mg, 92%).

[0785] 방법 3, Rt 3.04 분. MS (ESI) m/z 528.3 [$M + H^+$].

[0786] **단계 4:** 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산(나트륨 염)

[0787] 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산을 2(R)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산 메틸 에스테르[실시예 5, 단계 3](100 mg, 0.19 mmol)로부터 실시예 1, 단계 8에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 조질의 물질(21 mg)을 메탄올 중에 용해시키고 나서, 1 N 수산화나트륨($40 \mu\text{L}$)로 처리한 후에, 건조시켜 그의 나트륨 염(22 mg, 22%)으로서 생성물을 얻었다. 방법 3, Rt 3.04 분. MS (ESI) m/z 514.3 [$M + H^+$].

[0788] **실시예 6:** 2(S)-[[4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)이소옥사졸-5-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산

[0789] 표제 화합물을 5-(4-메톡시카보닐-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산[실시예 1, 단계 3](64.7 mg, 0.18 mmol) 및 L-페닐알라닌 메틸 에스테르로부터 실시예 5에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하여 생성물을 그의 나트륨 염(18 mg, 18%)으로서 얻었다. 방법 3 Rt 3.05 분. MS (ESI) m/z 514.3 [$M + H^+$].

[0790] **실시예 7:** (R)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산

[0791] **단계 1:** 5-(4-메톡시카보닐-페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 3-(4-메톡시카보닐-페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 tert-부틸 에스테르:

[0792] 4-(2-tert-But옥시카보닐-3-옥소-부티릴)-벤조산 메틸 에스테르[실시예 1, 단계 1](조질 76.0 g, 100% 순도 기준으로 208.8 mmol)을 에탄올(2.2 L) 중에 용해시켰다. 메틸 하이드라진(9.72 g, 210.9 mmol)을 상기 용액에 실온에서 교반 하에 적가하였다. 첨가를 완료한 후에 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응의 완료를 LC/MS에 의해 확인하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(700 mL) 중에 용해시키고 나서, 물로 세척하였다(2 X 500 mL). 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후, 증발시켰다. 오일로서 얻어진 생성물의 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 조질 생성물의 수율 72.6 g. 방법 3, Rt 3.12 분. MS (ESI) m/z 331.0 [$M + H^+$].

- [0793] 단계 2: 5-(4-메톡시카보닐-페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 및 3-(4-메톡시카보닐-페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산:
- [0794] 5-(4-메톡시카보닐-페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 3-(4-메톡시카보닐-페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 tert-부틸 에스테르[실시예 7, 단계 1](5.00 g., 15.13 mmol)의 혼합물을 CH_2Cl_2 (120.0 mL)에 용해시키고 나서, 트리플루오로아세트산(40.0 mL)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 휘발물을 진공 하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(50.0 mL)에 용해시켰다. 이어서, 이를 포화 Na_2CO_3 수용액(40 mL)으로 추출하였다. 분리한 수층을 에틸 아세테이트로 세척하였다(2x20 mL). 이어서, 이를 1 M HCl을 이용하여 pH 2로 처리하였다. 이어서, 그것을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x35 mL), 건조시키고 나서(Na_2SO_4), 여과 후 농축시켜 산성의 백색 고체 혼합물(3.0 g., 72%)을 수득하였다. 실리카 플레이트 상의 TLC(DCM 중의 15% 아세톤): 두 이성질체의 두 형광 스팟 R_f : 0.2 및 R_f : 0.125. 방법 3, Rt 2.94 분. MS (ESI) m/z 275.0 [$\text{M} + \text{H}^+$];
- [0795] 단계 3: 4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-피라졸-3-일]-벤조산 메틸 에스테르 및 4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]-벤조산 메틸 에스테르:
- [0796] 산 이성질체[실시예 7, 단계 2](6.0 g., 21.88 mmol)의 혼합물을 질소 하에 교반시키면서 무수 툴루엔(180.0 mL) 중에 혼탁시켰다. 이어서, 디이소프로필에틸 아민(3.39 g., 26.24 mmol)을 첨가하였다. 맑은 용액이 생성되고, 이에 디페닐 포스포릴 아자이드(7.22 g, 26.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C까지 가열하였다. 이어서, (R)-(+)1-페닐에틸 알코올(4.008 g, 32.8 mmol)을 첨가하고 나서, 40 분의 기간에 걸쳐 95°C까지 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 추가 5 시간 동안 95°C까지 가열한 후에, 실온에서 밤새 교반시켰다. 다음날 그것을 EtOAc(300 mL)로 회색시키고 나서, 포화 수성 Na_2CO_3 용액(200.0 mL) 및 물(2x500 mL)로 세척하고, 건조시키고 나서(Na_2SO_4), 여과 후 농축시켜 조질의 유성 카밤산염(12.5 g)을 수득하였다. 조질 물질을, DCM(250 mL)을 이용한 초기 용리 다음에 구배 용리 아세톤:DCM(DCM 중의 2% 아세톤 내지 DCM 중의 10% 아세톤)의 칼럼 크로마토그래피(SiO_2)에 의해 정제하였다. 두 순수한 이성질체를 얻었다. 빠르게 이동하는 이성질체(1.667 g, 19.4%) 및 느리게 이동하는 이성질체(2.132 g, 24.77%)를 얻었다[HPLC 순도에 의해 95% 초과]. 이성질체의 혼합물(0.812 g, 9.4%)을 함유하는 분획을 얻었다. A) 느리게 이동하는 스팟: 방법 3, Rt 2.78 분. MS (ESI) m/z 394.2 [$\text{M} + \text{H}^+$]; (R)-4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-피라졸-3-일]-벤조산 메틸 에스테르로서 시험적으로 부여됨. B) 빠르게 이동하는 스팟: 방법 3, Rt 2.80 분. MS (ESI) m/z 394.4 [$\text{M} + \text{H}^+$]; (R)-4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-피라졸-3-일]-벤조산 메틸 에스테르로서 시험적으로 부여됨.
- [0797] 단계 4: 4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-피라졸-3-일]-벤조산:
- [0798] 4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-피라졸-3-일]-벤조산 메틸 에스테르[실시예 7, 단계 3B](240 mg, 0.61 mmol)를 THF/물(2/1 v/v, 2.25 mL) 중에 용해시키고 나서, LiOH(1.2 mL의 1 M 수용액, 2 당량)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 pH 2로 산성화시키고 나서, 물로 회색시키고, EtOAc로 추출하였다(2 X 40 mL). 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켜 생성물(180 mg, 78%)을 얻었다. 방법 3, Rt 2.81 분. MS (ESI) m/z 380.2 [$\text{M} + \text{H}^+$].
- [0799] 단계 5: (R)-2-{4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-피라졸-3-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르:
- [0800] 4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-피라졸-3-일]-벤조산[실시예 7, 단계 4](100 mg, 0.26 mmol)에, 1-하이드록시벤조트리아졸(43 mg, 0.32 mmol), EDCI(67 mg, 0.34 mmol), 디메틸포름아미드(2 mL), 디이소프로필에틸아민(184 μl , 1.06 mmol) 및 D-페닐알라닌 메틸 에스테르[실시예 4, 단계 1](86 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고 나서, 이 혼합물을 밤새 교반시켰다. 이때에 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 회색시키고 나서, 1 N 수산화나트륨 용액(10 mL) 및 물로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 조질의 생성물(193 mg)을 수득하고, 에틸 아세테이트/디클로로메탄 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(95 mg, 68%)을 제공하였다. HPLC에 의해 95% 초과의 순도. 방법 3, Rt

2.91 분. MS (ESI) m/z 541.3 [$M + H^+$].

[0801] 단계

6:

(R)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산:

(R)-2-{4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-파라졸-3-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르[실시예 7, 단계 5](95 mg, 0.176 mmol)를 THF/물(2.25 mL)의 2:1 혼합물 중에 용해시키고 나서, 1 M 수산화리튬 용액(2 mL)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 수증의 pH를 염산을 이용하여 2로 조절하고 나서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x20 mL). 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 조질의 생성물(112 mg)을 수득하였다. 조질의 물질을 디클로로메탄/아세톤 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. (90 mg, 97%). 방법 3, Rt 2.90 분. MS (ESI) m/z 527.5 [$M + H^+$].

[0803] 실시예 8: (R)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산

[0804] 단계 1: 4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-파라졸-3-일]-벤조산 메틸 에스테르[실시예 7, 단계 3A](240 mg, 0.61 mmol)를 THF/물(2/1 v/v, 2.25 mL) 중에 용해시키고 나서, LiOH(1.2 mL의 1 M 수용액, 2 당량)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 pH 2로 산성화시키고 나서, 분별 칼때기에 옮기고, 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다(2 X 40 mL). 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 생성물(205 mg, 89%)을 얻었다. 순도는 HPLC에 의해 97%이다. 방법 3, Rt 2.43 분. MS (ESI) m/z 380.2 [$M + H^+$].

[0806] 단계 2: (R)-2-{4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-파라졸-3-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르:

4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-파라졸-3-일]-벤조산[실시예 8, 단계 1](100 mg, 0.26 mmol)에 1-하이드록시벤조트리아졸(43 mg, 0.32 mmol), EDCI(67 mg, 0.34 mmol), 디메틸포름아미드(2 mL), 디이소프로필에틸아민(184 μ L, 1.06 mmol) 및 D-페닐알라닌 메틸 에스테르[실시예 4, 단계 1](86 mg, 0.39 mmol)을 첨가하고 나서, 이 혼합물을 밤새 교반시켰다. 이때에 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 1 N 수산화나트륨 용액(10 mL) 및 물로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 조질의 생성물(150 mg)을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트/디클로로메탄 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물(75 mg, 53%)을 제공하였다. 순도는 HPLC에 의해 97% 초과임. 방법 3, Rt 3.05 분. MS (ESI) m/z 541.2 [$M + H^+$].

[0808] 단계

3:

(R)-2-[[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-페닐-프로판산:

(R)-2-{4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-파라졸-3-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르[실시예 8, 단계 2](75 mg, 0.139 mmol)를 THF/물의 2:1 혼합물(1.5 mL) 중에 용해시키고 나서, 1 M 수산화리튬 용액(0.28 mL)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 수증의 pH를 염산을 이용하여 2로 조절하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x20 mL). 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 생성물[>95% HPLC 순도](60 mg, 82%)을 수득하였다. 방법 3, Rt 2.69 분. MS (ESI) m/z 527.5 [$M + H^+$].

[0810] 실시예 9: (R)-2-[[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산

[0811] 단계 1: (R)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염:

(R)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염을 D-4-플루오로페닐 알라닌(1 g, 5.46 mmol)으로부터 실시예 1, 단계 6에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 900 mg(71%). 방법

3, Rt 0.54 분. MS (ESI) m/z 198.3 [$M + H^+$].

[0813] 단계 2: (R)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-파라졸-3-일]-벤조일아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르:

(R)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-파라졸-3-일]-벤조일아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르를 (R)-4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-파라졸-3-일]-벤조산[실시예 7, 단계 4](50 mg, 0.132 mmol) 및 (R)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염[실시예 9, 단계 1]으로부터 실시예 7, 단계 5에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 59 mg(80%).

[0815] 단계 3: (R)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-파라졸-3-일]-벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산:

(R)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-파라졸-3-일]-벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산을 (R)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-파라졸-3-일]-벤조일아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르[실시예 9, 단계 2](59 mg, 0.11 mmol)로부터 실시예 7, 단계 6에 대해 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하여 생성물 55 mg(87%)을 얻었다. 방법 3, Rt 2.73 분. MS (ESI) m/z 545.4 [$M + H^+$].

[0817] 실시예 10: (R)-2-[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-파라졸-3-일]-벤조일]아미노]-3-(4-플루오로페닐)프로판산 표제 화합물을 4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-파라졸-3-일]-벤조산[실시예 8, 단계 1](50 mg, 0.132 mmol) 및 (R)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염[실시예 9, 단계 1]으로부터 실시예 8에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 55 mg(87%). 방법 3, Rt 2.69 분. MS (ESI) m/z 545.4 [$M + H^+$].

[0818] 실시예 11: (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐-아미노)-파라졸-3-일]-벤조일]아미노]프로판산

[0819] 단계 1: (R)-2-아미노-3-(4-브로모-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염:

표제 화합물을 D-4-브로모페닐 알라닌(1 g, 4.1 mmol)으로부터 실시예 1, 단계 6에 대해 기재한 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 수율 550 mg(46%). 방법 3, Rt 1.70 분. MS (ESI) m/z 258.1 [$M + H^+$].

[0821] 단계 2: (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-파라졸-3-일]-벤조일]아미노]프로판산

표제 화합물을 4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-파라졸-3-일]-벤조산[실시예 7, 단계 4] 및 (R)-2-아미노-3-(4-브로모-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염[실시예 11, 단계 1]로부터 실시예 9(단계 2 및 3)에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 30 mg(65%). 방법 3, Rt 3.03 분. MS (ESI) m/z 607.4 [$M + H^+$].

[0823] 실시예 12: (R)-3-(4-브로모페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐-아미노)-파라졸-3-일]-벤조일]아미노]프로판산 표제 화합물을 4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-파라졸-3-일]-벤조산[실시예 8, 단계 1](50 mg, 0.132 mmol) 및 3-(4-브로모-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염[실시예 11, 단계 1]로부터 실시예 8에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 60 mg(80%). 방법 3, Rt 3.02 분. MS (ESI) m/z 619.2 [$M + H^+$].

[0824] 실시예 13: (R)-3-(4-클로로페닐)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐-아미노)-파라졸-3-일]-벤조일]아미노]프로판산

[0825] 단계 1: (R)-2-아미노-3-(4-클로로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염:

(R)-2-아미노-3-(4-클로로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염을 D-4-클로로페닐 알라닌(1 g, 5 mmol)으로부터 실시예 1, 단계 6에 대해 기재한 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 수율 940 mg(75%). 방법 3, Rt 0.03 분. MS (ESI) m/z 214.0 [$M + H^+$].

- [0827] 단계 2: (R,R)-3-(4-클로로페닐)-2-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)-파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산
- [0828] 표제 화합물을 (R)-4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-파라졸-3-일]-벤조산[실시예 7, 단계 4] 및 (R)-2-아미노-3-(4-클로로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염[실시예 13, 단계 1]로부터 실시예 9(단계 2 및 3)에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 40 mg(55%). 방법 3, Rt 2.80 분. MS (ESI) m/z 561.3 [$M + H^+$].
- [0829] 실시예 14: (R)-3-(4-클로로페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산
- [0830] 표제 화합물을 4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-파라졸-3-일]-벤조산[실시예 8, 단계 1] 및 (R)-2-아미노-3-(4-클로로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염[실시예 8, 단계 1]로부터 실시예 8에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 40 mg(54%) 방법 3, Rt 3.00 분. MS (ESI) m/z 561.3 [$M + H^+$].
- [0831] 실시예 15: (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산
- [0832] 단계 1: (R)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염:
- [0833] (R)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염을 D-3,4-디플루오로페닐 알라닌(1 g, 4.97 mmol)로부터 실시예 1, 단계 6에 대해 기재한 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 수율 1.04 g(83%). 방법 3, Rt 0.16 분. MS (ESI) m/z 216.0 [$M + H^+$];
- [0834] 단계 2:
(R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[4-[2,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)-파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산:
- [0835] 표제 화합물을 (R)-4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-2H-파라졸-3-일]-벤조산[실시예 7, 단계 4](50 mg, 0.132 mmol) 및 (R)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염[실시예 15, 단계 1]실시예 9(단계 2 및 3)에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 30 mg(61%). 방법 3, Rt 2.96 분. MS (ESI) m/z 563.4 [$M + H^+$].
- [0836] 실시예 16: (R)-3-(3,4-디플루오로페닐)-2-[4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐-아미노)파라졸-3-일]벤조일]아미노]프로판산
- [0837] 표제 화합물을 4-[1,5-디메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-1H-파라졸-3-일]-벤조산[실시예 8, 단계 1](50 mg, 0.132 mmol) 및 (R)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 염산염[실시예 15, 단계 1]로부터 실시예 8에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 20 mg(56%). 방법 3, Rt 2.71 분. MS (ESI) m/z 563.3 [$M + H^+$].
- [0838] 실시예 17: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-사이클로프로필-프로피온산
- [0839] 단계 1: (R)-2-아미노-3-사이클로프로필프로피온산 메틸 에스테르 염산염:
- [0840] (R)-2-아미노-3-사이클로프로필프로피온산 메틸 에스테르 염산염을 (R)-2-아미노-3-사이클로프로필프로피온산으로부터 실시예 1, 단계 6에 대해 기재한 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였고, 직접 사용하였다. 수율 350 mg(100%).
- [0841] 단계 2: 4-{4-[1-((R)-2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산 메틸 에스테르
- [0842] 5-(4-메톡시카보닐-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산[실시예 1, 단계 3](3.47 g, 13.28 mmol) 및 (R)-1-(2-클로로페닐)-에탄올을 이용하여 실시예 5 단계 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 1.81 g(4.36 mmol, 25%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.31 분. MS (ESI) m/z 415.5 [$M + H^+$].

- [0843] 단계 3: 4-{4-[1-((R)-2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산
- [0844] 4-{4-[1-((R)-2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산 메틸 에스테르[실시예 17, 단계 2](1.81 g, 4.46 mmol)를 이용하여 실시예 5 단계 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 1.70 g(4.25 mmol, 95%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.01 분. MS (ESI) m/z 401.2 [$M + H^+$].
- [0845] 단계 4: (R)-2-(4-{4-[1-((R)-2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-사이클로프로필-프로피온산
- [0846] 표제 화합물을 4-{4-[1-((R)-2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](50 mg, 0.13 mmol) 및 (R)-2-아미노-3-사이클로프로필프로피온산 메틸 에스테르 염산염[실시예 17, 단계 1]으로부터 실시예 5에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 22 mg(34%). 방법 3, Rt 3.27분. MS (ESI) m/z 512.5 [$M + H^+$].
- [0847] 실시예 18: (R)-2-{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산 단계 1: 4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조산
- [0848] 4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조산을 5-(4-메톡시카보닐-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산[실시예 1, 단계 3](1 g, 3.3 mmol) 및 (S)-1-(2-클로로페닐)-에탄올로부터 실시예 17 [단계 및 3]과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 800 mg(2.19 mmol, 60%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.67분. MS (ESI) m/z 367.4 [$M + H^+$].
- [0849] 단계 2: (S,R)-2-{4-[3-메틸-4-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산
- [0850] 표제 화합물을 (S)-4-[3-메틸-4-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조산[실시예 18, 단계 2](61 mg, 0.12 mmol) 및 D-페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 5에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 30 mg(0.06 mmol, 49%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.05 분. MS (ESI) m/z 514.5 [$M + H^+$].
- [0851] 실시예 19: (S)-2-{4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산
- [0852] 표제 화합물을 4-[3-메틸-4-((S)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤조산[실시예 18, 단계 2](61 mg, 0.12 mmol) 및 L-페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 18에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 22 mg(0.04 mmol, 36%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.87분. MS (ESI) m/z 514.5 [$M + H^+$].
- [0853] 실시예 20: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-페닐-프로피온산
- [0854] 표제 화합물을 4-{4-[1-((R)-2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](60 mg, 0.15 mmol) 및 D-페닐알라닌 메틸 에스테르로부터 실시예 17에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 65 mg(0.12 mmol, 77%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.93 분. MS (ESI) m/z 566.3 [$M + H^+$].
- [0855] 실시예 21: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산
- [0856] 표제 화합물을 4-{4-[1-((R)-2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](60 mg, 0.15 mmol) 및 D-4-플루오로페닐알라닌 메틸 에스테르로부터 실시예 17에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 65 mg(0.12 mmol, 77%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.93 분. MS (ESI) m/z 566.3 [$M + H^+$].
- [0857] 실시예 22 (R)-3-(4-클로로-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로피온산
- [0858] 표제 화합물을 4-{4-[1-((R)-2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](60 mg, 0.15 mmol) 및 D-4-클로로페닐알라닌 메틸 에스테르로부터 실시예 17에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 64 mg(0.11 mmol, 74%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.11 분. MS (ESI) m/z 583.4

$[M + H^+]$.

- [0859] **실시예 23:** (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-프로파온산
- [0860] 표제 화합물을 4-{4-[1-((R)-2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](60 mg, 0.15 mmol) 및 D-3,4-디플루오로페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 17에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 41 mg(0.07 mmol, 47%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.96 분. MS (ESI) m/z 584.1 $[M + H^+]$.
- [0861] **실시예 24:** (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로파온산
- [0862] 표제 화합물을 4-{4-[1-((R)-2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](60 mg, 0.15 mmol) 및 D-2-클로로페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 17에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 41 mg(0.07 mmol, 47%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.06 분. MS (ESI) m/z 584.2 $[M + H^+]$.
- [0863] **실시예 25:** (R)-3-(4-브로모-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-프로파온산
- [0864] 표제 화합물을 4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](60 mg, 0.15 mmol) 및 D-4-브로모페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 17에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 65 mg(0.10 mmol, 35%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.28 분. MS (ESI) m/z 626.3, 628.4 $[M + H^+]$.
- [0865] **실시예 26:** (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로파온산
- [0866] 표제 화합물을 4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](60 mg, 0.15 mmol) 및 D-2-플루오로페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 17에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 70 mg(0.12 mmol, 52%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.12 분. MS (ESI) m/z 566.5, 567.8 $[M + H^+]$.
- [0867] **실시예 27:** (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-p-톨릴-프로파온산
- [0868] 표제 화합물을 4-{4-[(R)-1-(4-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](60 mg, 0.15 mmol) 및 D-4-메틸페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 17에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 37 mg(0.07 mmol, 43%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.13 분. MS (ESI) m/z 562.3 $[M + H^+]$.
- [0869] **실시예 28:** (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로파온산
- [0870] 표제 화합물을 4-{4-[(R)-1-(4-브로모-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](60 mg, 0.15 mmol) 및 D-4-트리플루오로메틸페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 17에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 40 mg(0.06 mmol, 44%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.00 분. MS (ESI) m/z 616.2 $[M + H^+]$.
- [0871] **실시예 29:** (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조일아미노)-3-(4-사이아노-페닐)-프로파온산
- [0872] 표제 화합물을 4-{4-[(R)-1-(4-브로모-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤조산[실시예 17, 단계 3](60 mg, 0.15 mmol) 및 D-4-사이아노페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 17에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 수율 = 17 mg(0.03 mmol, 20%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.93 분. MS (ESI)

m/z 573.2 [$M + H^+$].

[0873] **실시예 30:** (R)-2-(4-{5-[*(R*)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-메틸-페라졸-1-일}-벤조일아미노)-3-페닐-프로페온산 **단계 1:** 2-(4-사이아노-페닐)-4-메틸-2H-페라졸-3-카복실산 에틸 에스테르

디클로로메탄(30 mL) 중의 염화트리클로로아세틸(12.92 mL, 115.8 mmol) 용액을 -10°C로 질소 분위기 하에 냉각시켰다. 에틸 프로페닐 에테르(12.82 mL, 115.8 mmol) 및 피리딘(9.36 mL, 115.8 mmol)의 용액을 -10°C에서 내부 온도를 유지하기 위한 속도로 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 24 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과시키고 나서, 고체를 디클로로메탄(50 mL)으로 세척하였다. 여과액을 진공하에 증발건조시켜 오일(31.71 g)을 수득하였다. 이 물질을 에탄올(400 mL) 중에 용해시키고 나서, 4-사이아노페닐하이드라진 염산염(24.81 g, 139 mmol)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 3 시간 동안 환류시키고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 휘발물을 진공에서 증발시키고, 잔사를 EtOAc(1 L) 중에 용해시키고 나서, 1 N 수성 HCl 용액으로 세척하였다(2 X 300 mL). 유기층을 분리시키고, 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켜 황색 고체(27.8 g)를 얻었다. 이를 EtOAc(130 mL)와 함께 분쇄시키고 나서, 남아있는 고체를 여과에 의해 제거하였다(생성물을 함유하지 않음). 여과액을 50 mL 용적으로 농축시키고, 침전된 고체를 여과시켰다(생성물을 함유하지 않음). 여과액을 농축시켜 100/0 내지 88/12 헥산/아세톤 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 두 이성질체 생성물의 혼합물을 함유하는 수집 분획을 농축시켜 건조시키고, 메탄올과 함께 분쇄하여 황색 고체로서 목적으로 하는 이성질체 [2-(4-사이아노-페닐)-4-메틸-2H-페라졸-3-카복실산 에틸 에스테르](3.77 g, 14.8 mmol, 13%)를 수득하였다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.93 분. MS (ESI) *m/z* 256.3 [$M + H^+$]. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H); 7.58 (s, 1 H); 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H); 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H); 2.35 (s, 3 H); 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

[0875] **단계 2:** 2-(4-사이아노-페닐)-4-메틸-2H-페라졸-3-카복실산

THF(10 mL) 중의 2-(4-사이아노-페닐)-4-메틸-2H-페라졸-3-카복실산 에틸 에스테르[실시예 30, 단계 1](500 mg, 1.96 mmol)의 교반 용액을 LiOH 1 N 수용액(10 mL)으로 처리하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반시키고, 이 후에 HPLC/MS에 의한 분석은 생성물로의 대략 60% 전환을 나타낸다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고 나서, 1 N 수성 NaOH 용액(100 mL)으로 세척하였다. 유기층은 비반응 출발물질을 함유하였다. 1 N HCl 수용액을 이용하여 수층을 pH 1로 산성화시키고 나서, 얻어진 혼탁액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(100 mL). 유기층을 분리시키고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 백색 고체로서 순수한 생성물(289 mg, 1.27 mmol, 65%)을 얻었다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.56 분. MS (ESI) *m/z* 228.3 [$M + H^+$].

[0877] **단계 3:** [2-(4-사이아노-페닐)-4-메틸-2H-페라졸-3-일]-카bam산 (*R*)-1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르

2-(4-사이아노-페닐)-4-메틸-2H-페라졸-3-카복실산[실시예 30, 단계 2](218 mg, 0.96 mmol)을 툴루엔(10 mL) 중에서 혼탁시키고 나서, 디이소프로필에틸아민(200 μl , 1.16 mmol)으로 처리하였다. 얻어진 용액을 디페닐포스포릴 아지드(230 μl , 1.06 mmol)로 처리하고 나서, 65°C까지 가열하였다. (*R*)-1-(2-클로로-페닐)-에탄올(227 mg, 1.44 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 나서 온도를 105°C로 30 분 동안 증가시키고, 이 시간 동안 격렬한 기체 발생이 관찰되었다. 반응물이 65°C로 되고 나서, 해당 온도에서 4 시간 동안 교반시켰다. HPLC/MS에 의해 반응이 완료된 것으로 여겼다. 냉각 후, 휘발물을 진공에서 제거하고, 조절의 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 고체(120 mg, 0.31 mmol, 33%)로서 단리시켰다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.84 분. MS (ESI) *m/z* 381.2 [$M + H^+$].

[0879] **단계 4:** 4-{5-[*(R*)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-메틸-페라졸-1-일}-벤조산

(*R*)-[2-(4-사이아노-페닐)-4-메틸-2H-페라졸-3-일]-카bam산 1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르(120 mg, 0.32 mmol) 및 THF(1.5 mL)를 함유하는 용액을 1 N 수성 LiOH 용액(1.5 mL)으로 처리하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 36 시간 동안 교반시킨 후, 45°C로 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고 나서, 1 N 수성 NaOH 용액(50 mL)으로 세척하였다. 1 N HCl 수용액을 이용하여 수층을 pH 1로 산성화시키고 나서, 얻어진 혼탁액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(50 mL). 유기층을 분리시키고 나서, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 백색 고체로서 순수한 생성물을 얻었다. 수율 = 62 mg(0.16 mmol,

49%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.14 분. MS (ESI) m/z 399.2 [M + H⁺].

[0881] 단계 3: (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-메틸-피라졸-1-일}-벤조일아미노)-3-페닐-프로파온산 메틸 에스테르

[0882] 4-{5-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-메틸-피라졸-1-일}-벤조산(62 mg, 0.16 mmol)를 DMF(1.4 mL) 중에 용해시키고 나서, 질소 하에 디-이소프로필에틸아민(112 μl , 0.62 mmol)으로 처리하였다. EDCI(40 mg, 0.20 mmol) 및 HOEt(26 mg, 0.19 mmol)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시켰다. D-페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염(50 mg, 0.23 mmol)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 EtOAc(50 mL)로 희석시키고 나서, 분별 깔때기에 옮겼다. 유기물을 1 N HCl 수용액 및 염수로 세척하고 나서, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 잔사를 7:3 v/v 헥산/에틸 아세테이트 혼합물로 용리하는 분취 TLC 플레이트(1000 μm)에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 얻었다. 수율 = 35 mg(0.06 mmol, 39%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.28 분. MS (ESI) m/z 561.3, 563.3 [M + H⁺].

[0883] 단계 4: (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-메틸-피라졸-1-일}-벤조일아미노)-3-페닐-프로파온산

[0884] (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-메틸-피라졸-1-일}-벤조일아미노)-3-페닐-프로파온산 메틸 에스테르(35 mg, 0.06 mmol) 및 THF(1 mL)를 함유하는 용액을 1 N 수성 LiOH 용액(125 μl)으로 처리하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고 나서, 1 N HCl 수용액을 이용하여 pH 1로 산성화시켰다. 유기층을 분리시키고, 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켜 백색 고체로서 순수한 생성물을 얻었다. 수율 = 20 mg(0.04 mmol, 61%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.19 분. MS (ESI) m/z 547.6, 550.6 [M + H⁺].

[0885] 실시예 31: (R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-페닐-프로파온산

[0886] 단계 1: 5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산 tert-부틸 에스테르

[0887] 디클로로메탄(30 mL) 중의 MgCl₂ (2.97 g, 31.2 mmol)의 교반 용액을 질소 하에 tert-부틸 아세토아세테이트(5.17 mL, 31.2 mmol)로 적가하고 나서, 얻어진 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 혼합물을 해당 온도에서 15 분 동안 교반시키고, 이어서, 피리딘(4.85 mL, 60.0 mmol)을 적가하였다. 15 분 후에, 디클로로메탄(30 mL) 중의 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드(5.67 g, 30.0 mmol) 용액을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 유지시켰고, 이어서, 실온에서 추가 한 시간 유지하였다. 반응물을 물(100 mL)을 조심해서 첨가하여 퀸칭시키고, 혼합물을 분별 깔때기에 옮겼다. 유기층을 1 N HCl 수용액으로 세척하고 나서(2 X 100 mL), 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 잔사를 에탄올(60 mL) 중에 용해시키고 나서, 물(13 mL) 중의 NH₂OH.HCl(6.67 g, 96.0 mmol) 용액으로 처리하였다. 이 혼합물을 60°C로 2 시간 동안 그리고 실온에서 밤새 가열하였다. 겉쪽한 백색 침전물이 형성되고, 이를 여과시키고 나서, 에탄올로 런스하고, 공기 건조시켰다. 모액을 농축시키고 나서 0°C까지 냉각시켜 제2의 고체 생성물을 수득하고, 이를 여과시키고 나서, 공기 건조시켰다. 합한 수율 = 5.82 g (19.0 mmol, 63%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.49 분. MS (ESI) m/z 308.4 [M + H⁺].

[0888] 단계 2: 5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산

[0889] 5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산 tert-부틸 에스테르(4.61 g, 15.0 mmol)를 디클로로메탄(7.5 mL) 중에 용해시키고 나서, 트리플루오로아세트산(7.5 mL)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반시키고, 이후에 반응물을 HPLC/MS에 의해 완전한 것으로 여겼다. 휘발물을 진공에서 제거하고 나서, 조질의 생성물을 백색 고체(3.8 g, 15.0 mmol, 정량화)로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다.

[0890] 단계 3: [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카밤산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르

[0891] 5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산(3.0 g, 12.0 mmol)을 톨루엔(120 mL) 중에서 혼탁시키고 나서, 트리에틸아민(2.02 mL, 14.4 mmol)으로 처리하였다. 얻어진 용액을 디페닐포스포릴 아지드(2.85 mL, 13.2 mmol)로 처리하고 나서, 65°C까지 가열하였다. (R)-1-(페닐)-에탄올(1.9 g, 15.6 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하

고 나서, 온도를 105°C로 30 분 동안 증가시키고, 이 시간 동안 격렬한 가스 발생이 관찰되었다. 반응물이 65°C로 되고 나서, 해당 온도에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응은 HPLC/MS에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 냉각 후, 휘발물을 진공에서 제거하고, 조질의 잔사를 혼산/에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리시켰다(3.16 g, 8.52 mmol, 71%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.02 분. MS (ESI) m/z 371.2 [$M + H^+$].

[0892] **단계 4:** (R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-페닐-프로파온산 메틸 에스테르

[5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카밤산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르(74 mg, 0.2 mmol), DMF(2 mL) 및 트리에틸아민(224 $\mu\ell$, 1.6 mmol)을 함유하는 용액을 D-페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염(173 mg, 0.80 mmol)으로 처리하고 나서, 80°C로 3 시간 동안 가열하였다. 반응은 HPLC/MS에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc와 물로 나누고, 분별 깔때기에 옮겼다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키며, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 황색 오일 잔사를 혼산/EtOAc 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 무색 필름(77 mg, 0.15 mmol, 75%)으로서 얻었다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.67분. MS (ESI) m/z 514.4 [$M + H^+$].

[0894] **단계 5:** (R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-페닐-프로파온산

(R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-페닐-프로파온산 메틸 에스테르(77 mg, 0.15 mmol) 및 THF(1.5 mL)를 함유하는 용액을 1 N 수성 LiOH 용액(1.5 mL)으로 처리하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고 나서, 1 N HCl 수용액을 이용하여 pH 약 5로 산성화시켰다. 유기층을 분리시키고, 무수 MgSO₄로 건조시키고나서, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르와 함께 분쇄하여 백색 고체로서 순수한 생성물(9 mg, 0.018 mmol, 12%)을 얻었다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.74 분. MS (ESI) m/z 500.5 [$M + H^+$].

[0896] **실시예 32:** (R)-3-(2-플루오로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로파온산

표제 화합물을 [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카밤산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르[실시예 31, 단계 3](100 mg, 0.27 mmol), 및 D-2-플루오로페닐-알라닌 메틸 에스테르 염산염을 이용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 10 mg(0.02 mmol, 7%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.64 분. MS (ESI) m/z 518.4 [$M + H^+$].

[0898] **실시예 33:** (R)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로파온산

표제 화합물을 [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카밤산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르[실시예 31, 단계 3](100 mg, 0.27 mmol), 및 D-4-트리플루오로메틸페닐-알라닌 메틸 에스테르 염산염을 이용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 18 mg(0.03 mmol, 11%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.10 분. MS (ESI) m/z 568.5 [$M + H^+$].

[0900] **실시예 34:** (R)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로파온산 표제 화합물을 [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카밤산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르[실시예 31, 단계 3](100 mg, 0.27 mmol), 및 (R)-2-아미노-3-사이클로프로필프로파온산 메틸 에스테르 염산염[실시예 17, 단계 1]을 이용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 13 mg(0.03 mmol, 35%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.82 분. MS (ESI) m/z 464.5 [$M + H^+$].

[0901] **실시예 35:** (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로파온산

표제 화합물을 [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카밤산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르[실시예 31, 단계 3](100 mg, 0.27 mmol) 및 D-2-클로로페닐-알라닌 메틸 에스테르 염산염을 이용하여 실시예 31과 유사한

방식으로 제조하였다. 수율 = 38 mg(0.07 mmol, 27%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.05 분. MS (ESI) m/z 534.2 [$M + H^+$].

[0903] **실시예 36:** (R)-3-(4-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-프로피온산

표제 화합물을 [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르[실시예 31, 단계 3](100 mg, 0.27 mmol), 및 D-4-클로로페닐-알라닌 메틸 에스테르 염산염을 이용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 8 mg(0.01 mmol, 5%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.13 분. MS (ESI) m/z 534.4 [$M + H^+$].

[0905] **실시예 37:** (R)-2-(4-{(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노}-3-메틸-이소옥사졸-5-일)-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산

[0906] 단계 1: [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르

[0907] [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르를 5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-카복실산[실시예 31, 단계 2](1.95 g, 7.75 mmol) 및 (R)-1-(2-클로로페닐)-에탄올(1.82 g, 11.62 mmol)로부터 실시예 31, 단계 1-3과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 1.33 g (3.28 mmol, 42%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.31 분. MS (ESI) m/z 405.3 [$M + H^+$].

[0908] 단계 2: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르

[0909] (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르를 [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르[실시예 37, 단계 1](101 mg, 0.25 mmol) 및 D-페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 31, 단계 4와 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 45 mg(0.08 mmol, 33%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.90 분. MS (ESI) m/z 548.5 [$M + H^+$].

[0910] 단계 3: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산

[0911] 다음의 시약 및 양을 이용하여 실시예 J, 단계 5와 유사한 방식으로 제조하였다: (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르[실시예 37, 단계 2](45 mg, 0.08 mmol). 수율 = 6 mg(0.01 mmol, 14%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.69 분. MS (ESI) m/z 534.3 [$M + H^+$].

[0912] **실시예 38:** (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-(2-플루오로-페닐)-프로피온산

[0913] 표제 화합물을 [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르[실시예 37, 단계 1](101 mg, 0.25 mmol), 및 D-2-플루오로페닐-알라닌 메틸 에스테르 염산염을 이용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 30 mg(0.05 mmol, 22%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.57분. MS (ESI) m/z 552.3 [$M + H^+$].

[0914] **실시예 39:** (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산

[0915] 표제 화합물을 [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르[실시예 37, 단계 1](101 mg, 0.25 mmol), 및 D-4-트리플루오로메틸페닐-알라닌 메틸 에스테르 염산염을 이용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 38 mg(0.06 mmol, 25%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.06 분. MS (ESI) m/z 602.6 [$M + H^+$].

[0916] **실시예 40:** (R)-3-(2-클로로-페닐)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일}-벤질아미노)-프로피온산

- [0917] 표제 화합물을 [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르 [실시예 37, 단계 1](101 mg, 0.25 mmol), 및 D-2-클로로페닐-알라닌 메틸 에스테르 염산염을 이용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 8 mg(0.01 mmol, 5%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.78 분. MS (ESI) m/z 569.3 [$M + H^+$].
- [0918] 실시예 41: (R)-2-{4-[4-[(R)-1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-3-메틸-이소옥사졸-5-일]-벤질아미노}-3-사이클로프로필-프로피온산
- [0919] 표제 화합물을 [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르 [실시예 37, 단계 1](101 mg, 0.25 mmol), 및 (R)-2-아미노-3-사이클로프로필프로파온산 메틸 에스테르 염산염 [실시예 17, 단계 1]을 이용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 8 mg(0.01 mmol, 3%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.80 분. MS (ESI) m/z 498.4 [$M + H^+$].
- [0920] 실시예 42: 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로파온산
- [0921] 단계 1: { p -[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸 아세트산염
- [0922] [5-(4-클로로메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르[실시예 31, 단계 3](1 g, 2.8 mmol)를 아세트산칼륨(2 g, 14 mmol) 및 요오드화나트륨(0.5 g, 2.8 mmol)과 혼합하고 나서, 이것에 N,N-디메틸아세트아미드(20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 초음파 처리하고 나서, 80°C로 1.5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 나서, 포화 염화나트륨 용액과 에틸 아세테이트로 나누었다. 유기층을 추가로 물로 4회 세척하고, 이어서 포화 염화 나트륨 용액으로 세척한 후에, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과시킨 용액을 증발시켜 고체를 제공하고 직접 사용하였다. 수율 = 0.94 g (2.4 mmol, 87%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.89 분. MS (ESI) m/z 395.3 [$M + H^+$].
- [0923] 단계 2: [5-(4-하이드록시메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르
- [0924] { p -[3-메틸-4-((R)-1-페닐에톡시카보닐아미노)-5-이소옥사졸릴]페닐}메틸 아세트산염[실시예 42, 단계 1](0.94 g, 2.4 mmol)을 THF (20 mL) 및 메탄올(20 mL) 중에 용해시키고 나서, 이것에 탄산칼륨(981 mg, 7.1 mmol)을 첨가하였다. LC/MS가 단일 생성물의 형성을 나타낼 때까지 얻어진 혼합물을 1.5 시간 동안 실온에서 교반시켰다 [HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.93 분. MS (ESI) m/z 353.2 [$M + H^+$]]. 용매를 증발시키고 잔사를 포화 염화나트륨 용액과 에틸 아세테이트로 나누었다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 나서, 여과 후, 증발시켜 헥산 중의 0 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배로 크로마토그래피한 잔사를 제공하고, 생성물을 얻었다. 수율 0.63g (1.79 mmol, 74%).
- [0925] 단계 3: 메틸-2-디아조-페닐프로파노에이트
- [0926] D-페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염(2 g, 9.3 mmol)을 포화 중탄산나트륨 용액과 에틸 아세테이트로 나누었다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 증발시켜 잔사를 제공하고, 직접 사용하였다. D-페닐알라닌 메틸 에스테르(836 mg, 4.7 mmol)를 클로로폼(20 mL) 중에 용해시키고 나서, 아세트산(0.055 mL, 0.94 mmol)을 첨가하였다. 용액을 환류로 가온시키면서 질산이소아밀(0.76 mL, 5.6 mmol)을 서서히 적가하고, 용매가 비등하기 전에 완료하였다. 혼합물을 추가 30 분 동안 환류시켜, 황색 용액을 얻었고, 이를 0°C까지 냉각시켰다. 유기 용액을 1 N 황산(25 mL), 물(20 mL), 포화 중탄산나트륨 용액(25 mL), 물(25 mL) 및 1 N 황산(25 mL)으로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 나서, 여과 후, 증발시켜 잔사를 제공하고, 이를 헥산 중의 0 내지 5% 에틸 아세테이트의 구배로 크로마토그래피하여 생성물을 얻었다. 수율 0.65 g (3.4 mmol, 72%).
- [0927] 단계 4: 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로파온산 메틸 에스테르
- [0928] [5-(4-하이드록시메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르[실시예 42, 단계 2](100 mg, 0.28 mmol) 및 메틸-2-디아조-페닐프로파노에이트[실시예 42, 단계 3](61 mg, 0.39 mmol)를 스크류 캡 바이알 내 벤젠(3 mL) 중에서 혼탁시켰다. 이것에 테트라아세트산2로듐(1 mg, 0.002 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10 분 후에, 바이알을 90°C로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 나서, 혼합물을 헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트 구배로 크로마토그래피하여 생성물을 얻었다. 수율 = 52 mg(0.1 mmol, 36%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.56 분. MS (ESI) m/z 515.5 [$M + H^+$].

- [0929] 단계 5: 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로피온산
- [0930] 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르(52mg, 0.10 mmol)를 2/1 v/v THF/물(4.5 mL) 중에 용해시키고 나서, 혼합물을 24 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고 나서, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 수중을 6 N HCl을 이용하여 pH 약 3으로 산성화시키고 나서, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 무수 MgSO₄로 건조시키고나서, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르와 함께 공증발시켜 백색 고체로서 순수한 생성물(22 mg, 0.043 mmol, 44%)을 얻었다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.03 분. MS (ESI) *m/z* 501.5 [M + H⁺].
- [0931] 실시예 43: 2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-3-페닐-프로피온산
- [0932] 실시예 43을 L-페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염(2 g, 9.3 mmol)으로부터 합성한 메틸-2-디아조-페닐프로파노에이트를 이용하여 벤젠(1.15 mL) 중의 15% THF 중에 용해시킨 [5-(4-하이드록시메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르[실시예 42, 단계 2](100 mg, 0.28 mmol)로부터 실시예 42와 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 20 mg(0.04 mmol, 14%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.96 분. MS (ESI) *m/z* 501.6 [M + H⁺].
- [0933] 실시예 44: (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산
- [0934] 단계 1: D,L-2-아미노-사이클로프로필프로판산 메틸 에스테르
- [0935] D,L-2-아미노-사이클로프로필프로판산(500 mg, 3.87 mmol)으로부터 실시예 1, 단계 6과 유사한 방식으로 제조하였다. 조질의 잔사를 포화 중탄산나트륨 용액과 에틸 아세테이트로 나누었다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 증발시켜 잔사를 제공하고 직접 사용하였다. 수율 295 mg(2.06 mmol, 53%).
- [0936] 단계 2: R,S 메틸-2-디아조-사이클로프로필프로파노에이트
- [0937] D,L-2-아미노-사이클로프로필프로판산 메틸 에스테르(295 mg, 2.06 mmol)로부터 실시예 42, 단계 3과 유사한 방식으로 제조하고, 직접 사용하였다. 수율 200 mg(1.29 mmol, 62%).
- [0938] 단계 3: (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산 메틸 에스테르
- [0939] 벤젠(1 mL) 및 R,S 메틸-2-디아조-사이클로프로필프로파노에이트[실시예 44, 단계 2](118 mg, 0.75 mmol) 중의 15% THF 중에 용해시킨 [5-(4-하이드록시메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카bam산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르[실시예 42, 단계 2](90 mg, 0.25 mmol)으로부터 실시예 42, 단계 4와 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 50 mg(0.1 mmol, 40%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.99 분. MS (ESI) *m/z* 479.1 [M + H⁺].
- [0940] 단계 4: (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산 :
- [0941] (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로피온산 메틸 에스테르[실시예 44, 단계 3](50 mg, 0.1 mmol)로부터 실시예 42, 단계 5와 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 21 mg(0.1 mmol, 40%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.06 분. MS (ESI) *m/z* 465 [M + H⁺].
- [0942] 실시예 45:
- [0943] 단계 1: D,L-2-아미노-3(4-클로로페닐)프로판산 메틸 에스테르
- [0944] D,L-2-아미노-3(4-클로로페닐)프로판산(600 mg, 3 mmol)로부터 실시예 1, 단계 6과 유사한 방식으로 제조하였다. 조질의 잔사를 포화 중탄산나트륨 용액과 에틸 아세테이트로 나누었다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 증발시켜 잔사를 제공하고, 직접 사용하였다. 수율 698 mg(3.3 mmol, 100%)

- [0945] 단계 2: R,S 메틸-2-디아조-3(4-클로로페닐)프로파노에이트
- [0946] D,L-2-아미노-3(4-클로로페닐)프로판산 메틸 에스테르[실시예 45, 단계 1](698 mg, 3.3 mmol)로부터 실시예 42, 단계 3와 유사한 방식으로 제조하고, 직접 사용하였다. 수율 275 mg(1.33 mmol, 40%)
- [0947] 단계 3: (RS)-3-(4-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐옥시)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로파온산 메틸 에스테르
- [0948] 벤젠(1 mL) 중의 15% THF에 용해시킨 [5-(4-하이드록시메틸-페닐)-3-메틸-이소옥사졸-4-일]-카밤산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르[실시예 42, 단계 2](90 mg, 0.25 mmol) 및 R,S 메틸-2-디아조-3(4-클로로페닐)프로파노에이트[실시예 45, 단계 2](200 mg, 0.89 mmol)와 유사한 방식으로 실시예 42, 단계 4로부터 제조하였다. 수율 55 mg(0.1 mmol, 40%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.49 분. MS (ESI) m/z 549.6 [$M + H^+$].
- [0949] 단계 4: (RS)-3-(4-클로로-페닐)-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐옥시)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로파온산
- [0950] (RS)-3-사이클로프로필-2-{4-[3-메틸-4-((R)-1-페닐-에톡시카보닐아미노)-이소옥사졸-5-일]-벤질옥시}-프로파온산 메틸 에스테르[실시예 44, 단계 3](55 mg, 0.1 mmol)로부터 실시예 42, 단계 5와 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 20 mg(0.04 mmol, 37%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.26 분. MS (ESI) m/z 535 [$M + H^+$].
- [0951] 실시예 46: 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산
- [0952] 단계 1 - 5-아미노-1-(4-브로모페닐)피라졸-4-카보나이트릴
- [0953] (4-브로모페닐)하이드라진 염산염(2.24 g, 10 mmol)을 에탄올(20 mL) 중에 혼탁시키고 나서, 트리에틸아민(1.53 mL, 11 mmol)으로 처리하였다. 이어서, 얻어진 용액을 말로노나이트릴(1.22 g, 10 mmol)을 일부분 첨가하면서 처리하였다. 약간의 발열반응이 관찰된 후에, 반응물을 1시간 동안 환류로 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고; 고체를 진공여과에 의해 수집하고, 찬 에탄올로 린스하였다. 고체를 공기 건조시켰다. 수율 = 0.93 g, 3.5 mmol (35%). HPLC(254 nm): 방법 2, Rt 5.82 분. MS (ESI) m/z 265 [$M + H^+$]; 263 [$M + H^+$]; 184 [($M - Br$) + H^+].
- [0954] 단계 2 - 1-(2-클로로페닐)에틸 N-[2-(4-브로모페닐)-4-사이아노-피라졸-3-일]카밤산염
- [0955] CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 5-아미노-1-(4-브로모페닐)피라졸-4-카보나이트릴[실시예 46, 단계 1](26 mg, 0.1 mmol)의 용액을 트리에틸아민(28 μl , 0.2 mmol)으로 처리한 후에, 포스겐으로 처리하였다(톨루엔 중의 100 μl 의 20% v/v 용액, 최대 0.2 mmol). 얻어진 용액을 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. (\pm)-1-(2-클로로페닐)에탄올(23 mg, 0.15 mmol)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 진공에서 농축시켜 휘발물을 제거하고, 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 v/v의 4:1 혼합물로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 무색 필름으로서 얻었다. 수율 = 27 mg(0.06 mmol, 61%). HPLC(254 nm): 방법 1, Rt 6.31 분. MS (ESI) m/z 447 [$M + H^+$]; 445 [$M + H^+$]. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1 H); 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2 H); 7.37-7.35 (m, 1 H); 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2 H); 7.27 (m, 3 H); 6.70 (br, 1 H); 6.14 (q, J = 6.5 Hz, 1 H); 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).
- [0956] 단계 3 - 에틸 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산염
- [0957] 압력 용기에서, 1-(2-클로로페닐)에틸 N-[2-(4-브로모페닐)-4-사이아노-피라졸-3-일]카밤산염[실시예 46, 단계 2](80 mg, 0.18 mmol)을 톨루엔과 에탄올(2 mL)의 2:1 v/v 혼합물 중에 용해시키고 나서, Na_2CO_3 (2N 수용액 0.6 mL) 및 [4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)페닐]보론산(75 mg, 0.36 mmol)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 Ar하에 15 분 동안 탈기시키고, $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ (8 mg, 0.007 mmol)로 처리하였다. 용기를 캡핑하고, 80°C에서 오일욕 내에 침지시키고, 격렬하게 자기교반시켰다. 14 시간 후에 반응이 완료된 것으로 여겨졌다. 반응물을 실온까지 냉각시키고 나서, 에틸 아세테이트와 물로 나누었다. 유기층을 물 및 염수로 세척하였다. 합한 수층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 v/v의 4:1 혼합물로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을

백색 고체로서 얻었다. 수율 = 82 mg(0.16 mmol, 89%). HPLC(254 nm): 방법 1, Rt 6.94 분. MS (ESI) *m/z* 529.3 [M + H⁺]; 485.1 [(M - EtO) + H⁺].

[0958] 단계 4 : 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산

[0959] 에틸 2-[4-[4-[5-[1-(2-클로로페닐)에톡시카보닐아미노]-4-사이아노-피라졸-1-일]페닐]페닐]아세트산염[실시예 46, 단계 3](45 mg, 0.085 mmol)을 THF(1 mL) 중에 용해시키고 나서, LiOH(1 mL의 1 M 수용액)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 분별 깔때기에 옮기고, 물로 희석시키고 나서, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 버리고 나서, 0.1 N HCl 용액을 이용하여 수층을 pH 2로 만들었다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 순수한 생성물로서 백색 고체를 수득하였다. 수율 = 42 mg(0.085 mmol, 정량적). HPLC(254 nm): 방법 1, Rt 6.99 분. MS (ESI) *m/z* 501.3 [M + H⁺]; 457.2 [(M-CO₂H) + H⁺]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (br, 1 H); 10.42 (br, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H); 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H); 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H); 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H); 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H); 7.33 – 7.29 (m, 3 H); 5.94 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H); 3.64 (s, 2 H); 1.44 (br, 3 H).

[0960] 실시예 47: (R)-1-[4-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]사이클로프로판 카복실산

[0961] 단계 1: 2-(4-브로모-벤조일)-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르

[0962] 에틸 아세토아세테이트(1.97 mL, 15.6 mmol)을 디클로로메탄(15 mL) 중의 염화마그네슘(1.49 g, 15.6 mmol)의 혼탁액에 첨가하고 나서 0°C까지 냉각시켰다. 혼합물에 피리딘(2.43 mL, 30 mmol)을 첨가하고 나서, 추가 15 분 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 디클로로메탄(15 mL) 중의 4-브로모벤조일 클로라이드(3.29 g, 15 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 이 혼합물을 0°C에서 15 분 동안 교반시키고, 이어서, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 때에 혼합물을 6N 염산 용액(20 mL)으로 처리하였다. 유기층을 분리시키고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 무색 오일을 제공하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0963] 단계 2: 3-(4-브로모-페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르 및 5-(4-브로모페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르

[0964] 2-(4-브로모-벤조일)-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르[실시예 47, 단계 1](4.7 g, 15 mmol), 메틸하이드라진(0.79 mL, 15.1 mmol), p-톨루엔설폰산(0.15 g)을 에탄올(150 mL)과 혼합하고 나서, 이 혼합물을 78°C로 2 시간 동안 가열하였다. 이때에 반응물을 냉각시키고, 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 나누었다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 얻고, 용리 용매로서 처음에 헥산/에틸 아세테이트 95/5를 이용하고, 이어서, 헥산/에틸 아세테이트 88/12을 이용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(4-브로모-페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르(600 mg, 12%) 및 5-(4-브로모-페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르(190 mg, 4%)를 얻었다.

[0965] 단계 3: 3-(4-브로모페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산

[0966] 3-(4-브로모페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르[실시예 47, 단계 2](600 mg, 1.85 mmol), 1 N 수산화나트륨 용액(18.5 mL)과 디옥산(18.5 mL)의 혼합물을 100°C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 3N 염산 용액을 이용하여 혼합물을 pH 3 내지 4로 산성화하고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 고체로서 생성물(422 mg, 77%)을 수득하였다.

[0967] 단계 4: (R)-1-(페닐)에틸 N-[2-(4-브로모페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일]카bam산염

[0968] 툴루엔(1 mL) 및 트리에틸아민(17 mg, 0.17 mmol) 중의 3-(4-브로모페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산[실시예 47, 단계 3](50 mg, 0.17 mmol)의 혼탁액을 디페닐포스포릴 아지드(44μl, 0.20 mmol)로 처리하고 나서, 혼합물을 45°C에서 3 시간 동안 교반시키고, 이어서, 95°C에서 교반시키고, 가스가 발생되었다. 30 분 후에, (R)-(+)-1-페닐에탄올(25 mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 가열을 추가 1시간 동안 계속한 후에, 혼합물을 냉각시켰다. 반응물을 진공에서 농축시키고 나서, 잔사를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 0.1 M 탄산칼륨 용액으로 세척하고 나서, 이어서, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켜 생성물(64mg, 91%)을 얻고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.10 분.

MS (ESI) m/z 416.2, 414.4 [$M + H^+$].

[0969] 단계 5: 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]사이클로프로판 카복실산 메틸 에스테르.

[0970] 메틸 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실레이트(1 g, 3.92 mmol), 아세트산칼륨(461 mg, 4.7 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(1.19 g, 4.70 mmol)을 디옥산(10 mL)과 혼합하고 나서, 아르곤 흐름 하에 10 분 동안 탈기시켰다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(32mg)를 첨가하고 나서, 혼합물을 95°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 이때에 혼합물을 냉각시키고 나서, 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 나누었다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조절의 생성물을 얻었고, 이를 용리 용매로서 헥산/에틸 아세테이트 95/5를 이용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 생성물(1.02 g, 86%)을 얻었다.

[0971] 단계 6: (R)-1-[4-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]페닐]사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르

[0972] 압력 용기에서, (R)-1-(페닐)에틸 N-[2-(4-브로모페닐)-1,5-디메틸-1H-페라졸-3-일]카밤산염[실시예 47, 단계 4](64 mg, 0.16 mmol)을 톤투엔과 에탄올(2 mL)의 2:1 v/v 혼합물 중에 용해시키고 나서, Na₂CO₃(2 N 수용액 0.5 mL) 및 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]사이클로프로판 카복실산 메틸 에스테르[실시예 47, 단계 5](52 mg, 0.17 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 아르곤 하에 15 분 동안 탈기시키고 나서, 이어서, 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라듐(0)(1 mg, 0.006 mmol)으로 처리하였다. 용기를 캡핑하고 나서, 오일욕 내 80°C에서 침지시키고, 밤새 격렬하게 자기교반시켰다. 이 반응물을 실온까지 냉각시키고 나서, 에틸 아세테이트와 물로 나누었다. 유기층을 물 및 염수로 세척하였다. 합한 수층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 이 물질을 헥산/에틸 아세테이트 1/1 v/v로 용리하는 분취 TLC에 의해 정제하여 황색 필름으로서 생성물(10 mg, 13%)을 제공하였다.

[0973] 단계 7: (R)-1-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]페닐]사이클로프로판카복실산

[0974] (R)-1-[4-[4-[1,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]페닐]사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르[실시예 47, 단계 6](10 mg, 0.02 mmol)를 THF(1 mL) 중에 용해시키고 나서, LiOH(1 mL의 2M 수용액)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 밤새 교반시켰고, 이어서, 5 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고 나서, 분별 깔때기에 옮기고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 버리고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였을 때, 0.1 N HCl 용액을 이용하여 수층을 pH 1로 만들었다. 이 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 얻고, 이를 디메톡시에탄과 함께 분쇄하였다. 고체를 여과시키고, 여과액을 증발건조시켜 잔사를 수득하여 에틸 아세테이트/헥산 2/1 v/v로 용리하는 분취 TLC에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (3 mg, 28%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.12 분. MS (ESI) m/z 496.6 [$M + H^+$].

[0975] 실시예 48: (R)-1-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]페닐]사이클로프로판 카복실산

[0976] 단계 1: 5-(4-브로모-페닐)-1,3-디메틸-1H-페라졸-4-카복실산

[0977] 5-(4-브로모-페닐)-1,3-디메틸-1H-페라졸-4-카복실산 에틸 에스테르[실시예 47, 단계 2](190 mg, 0.59 mmol), 1 N 수산화나트륨 용액(5.9 mL) 및 디옥산(5.9 mL)의 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 냉각 시, 3N 염산 용액을 이용하여 혼합물을 pH 3 내지 4로 산성화시키고 나서, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켜 고체로서 생성물(170 mg, 98%)을 수득하였다.

[0978] 단계 2: (R)-1-(페닐)에틸 N-[5-(4-브로모-페닐)-1,3-디메틸-1H-페라졸-4-일]-카밤산염

[0979] 5-(4-브로모-페닐)-1,3-디메틸-1H-페라졸-4-카복실산[실시예 48, 단계 1](50 mg, 0.17 mmol)을 이용하여 실시예 47, 단계 4에 기재한 절차에 따라 (R)-1-(페닐)에틸 N-[5-(4-브로모-페닐)-1,3-디메틸-1H-페라졸-4-일]카밤산염을 제조하고, 생성물(64mg, 91%)을 얻어서, 이를 다음 단계에서 사용하였다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.03 분. MS (ESI) m/z 416.5 [$M + H^+$].

[0980] 단계 3: (R)-1-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)페라졸-3-일]페닐]-페닐]사이클로프로판 카복실

산 메틸 에스테르

- [0981] 압력 용기에서, (R)-1-(페닐)에틸 N-[5-(4-브로모-페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일]카bam산염[실시예 48, 단계 2)(64 mg, 0.16 mmol)를 사용하여 실시예 47, 단계 6에 기재한 것과 유사한 절차를 이용하여 오일(32 mg, 41 %)로서 생성물을 제조하였다.
- [0982] 단계 4: (R)-1-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]페닐]사이클로프로판 카복실산
산
- [0983] (R)-1-[4-[4-[2,5-디메틸-4-(1-페닐에톡시카보닐아미노)피라졸-3-일]페닐]사이클로프로판 카복실산 메틸 에스테르[실시예 48, 단계 3](32mg, 0.06 mmol)를 THF(3 mL) 중에 용해시키고 나서, LiOH(3 mL의 2M 수용액)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 밤새 교반시키고, 이어서, 5 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고, 분별 깔때기에 옮기고 나서, 물로 희석시키고 에틸 아세테이트를 추출하였다. 유기층을 버리고 나서, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출할 때, 수층을 0.1 N HCl 용액을 이용하여 pH 1로 만들었다. 이 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 얻고, 이를 디메톡시에탄과 함께 분쇄시켰다. 고체를 여과시키고, 여과액을 증발건조시켜 잔사를 수득하고, 에틸 아세테이트/헥산 2/1 v/v로 용리하는 분취 TLC로 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (10 mg, 32%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.92 분. MS (ESI) *m/z* 496.6 [M + H⁺].
- [0984] 실시예 49: (R)-1-(4'-(5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일)-3-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산
- [0985] 단계 1: 에틸 (E)-4-(디메틸아미노)-2-옥소-부트-3-엔오에이트
- [0986] 에틸 피루브산염(5 g, 43.1 mmol)을 CH₂Cl₂(86 mL) 중에 용해시키고 나서, 디메틸포름아미드 디메틸아세탈(5.73 mL, 43.1 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고 나서, 진공에서 농축시켰다. 조질의 물질을 다음 단계에서 그대로 사용하였다. 수율 = 7.4 g.
- [0987] 단계 2: 에틸 2-(4-브로모페닐)피라졸-3-카복실레이트
- [0988] 4-브로모페닐 하이드라진 염산염(2.0 g, 8.95 mmol)을 MeOH(18 mL) 중에 용해시키고 나서, 조질의 에틸 (E)-4-(디메틸아미노)-2-옥소-부트-3-엔오에이트[실시예 3, 단계 1](1.54 g, 9.0 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반시켰다. 휘발물을 진공에서 제거하고 나서, 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 v/v의 95:5 혼합물로 용리하고 시간에 따라 극성을 9:1로 증가시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 두 이성질체 생성물을 단리시켰다: 오렌지색 고체로서 에틸 2-(4-브로모페닐)피라졸-3-카복실(0.82 g, 2.78 mmol, 31%) 및 적색 고체로서 에틸 1-(4-브로모페닐)피라졸-3-카복실레이트(0.44 g, 1.49 mmol, 17%).
- [0989] 에틸 2-(4-브로모페닐)피라졸-3-카복실레이트: HPLC(254 nm): 방법 2 Rt 5.22 분. MS (ESI) *m/z* 297 [M + H⁺]; 294.8 [M + H⁺]; 252 [(M-EtO) + H⁺]; 250 [(M-EtO) + H⁺]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H); 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H); 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H); 7.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H); 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H); 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).
- [0990] 에틸 1-(4-브로모페닐)피라졸-3-카복실레이트: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H); 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H); 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H); 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H); 4.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H); 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H).
- [0991] 단계 3: 2-(4-브로모-페닐)-4-플루오로-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르
- [0992] 에틸 2-(4-브로모페닐)피라졸-3-카복실레이트(1.08 g, 3.68 mmol)를 아세토나이트릴(12 mL) 중에 용해시키고 나서, 얻어진 혼합물을 빙초산(4.6 mL)으로 처리하였다. 이 용액에, 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비사이클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트)(Selectfluor®, 3.91 g, 11.04 mmol)을 일부분 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 105°C로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 나서, 휘발물을 진공에서 제거하였다. 조질의 잔사를 실리카겔 칼럼 상에 직접 장입하고 나서, 시간에 따라 9:1로 극성을 증가시키기는 헥산/에틸 아세테이트 v/v의 95:5 혼합물을 이용하는 용리에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 고체(410 mg, 1.31 mmol, 36%)로서 단리시키고 나서, 출발물질을 회수하였다(272 mg, 0.93 mmol, 25%). 2-(4-브로모-페닐)-

4-플루오로-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르에 대해: HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.97분. MS (ESI) m/z 313.1 [$M + H^+$]. 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1 H); 7.58 (d, J = 9 Hz, 2 H); 7.29 (d, J = 9 Hz, 2 H); 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2 H); 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

[0993] 단계 4: 2-(4-브로모-페닐)-4-플루오로-2H-피라졸-3-카복실산

THF(13 mL) 중의 2-(4-브로모-페닐)-4-플루오로-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(410 mg, 1.31 mmol)의 교반 용액을 LiOH 1 N 수용액(13 mL)으로 처리하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응은 박층 크로마토그래피 및 HPLC/MS에 의해 완료된 것으로 여겼다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 1 N 수성 HCl 용액(100 mL v/v)로 나누고 나서, 분별 깔때기에 옮겼다. 유기층을 분리시키고 나서, 수층을 에틸 아세테이트(30 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켜 백색 고체로서 순수한 생성물(347 mg, 1.22 mmol, 93%)을 얻었다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.82 분. MS (ESI) m/z 285.1 [$M + H^+$].

[0995] 단계 5: (R)-[2-(4-브로모-페닐)-4-플루오로-2H-피라졸-3-일]-카밤산 1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르

2-(4-브로모-페닐)-4-플루오로-2H-피라졸-3-카복실산(347 mg, 1.22 mmol)을 톨루엔(12 mL) 중에서 혼탁시키고 나서, 트리에틸아민(205 $\mu\ell$, 1.46 mmol)으로 처리하였다. 얻어진 용액을 디페닐포스포릴 아지드(316 $\mu\ell$, 1.46 mmol)로 처리하고 나서, 65°C까지 가열하였다. (R)-1-(2-클로로-페닐)-에탄올(230 mg, 1.46 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 나서, 온도를 105°C로 30 분 동안 증가시키고, 이 시간 동안 격렬한 가스 발생이 관찰되었다. 반응물이 65°C로 되고 나서, 해당 온도에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응은 HPLC/MS에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 냉각 후, 휘발물을 진공에서 제거하고, 조질의 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 구배으로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 고체(452 mg, 1.03 mmol, 85%)로서 단리시켰다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.16 분. MS (ESI) m/z 440.1 [$M + H^+$].

[0997] 단계 6: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-3-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산

(R)-[2-(4-브로모-페닐)-4-플루오로-2H-피라졸-3-일]-카밤산 1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르(88 mg, 0.2 mmol), 2:1 v/v 톨루엔/에탄올(2 mL), 2 M 수용액의 Na₂CO₃(670 $\mu\ell$) 및 1-(4-보로노-2-플루오로페닐)사이클로프로판-1-카복실산(45 mg, 0.2 mmol)의 교반 혼탁액을 질소 하에 10 분 동안 탈기시키고 나서, Pd[Ph₃P]₄(12 mg, 0.01 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 오일욕 내에서 침지시키고, 90°C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 냉각시키고 나서, 분별 깔때기에 옮기고 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 1 N 수성 HCl 용액(20 mL)으로 조심해서 처리하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고 나서, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 잔사를 1:1 v/v 헥산/에틸 아세테이트 혼합물로 용리하는 분취 TLC 플레이트(1000 μm)에 의해 정제하였다. 생성물을 황갈색 고체로서 얻었다. 수율 = 35 mg(35%). HPLC(254 nm): 방법 3, Rt 3.11 분. MS (ESI) m/z 538.3 [$M + H^+$].

[0999] 실시예 50: (R)-1-(4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-2-플루오로-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산

표제 화합물을 (R)-[2-(4-브로모-페닐)-4-플루오로-2H-피라졸-3-일]-카밤산 1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르(실시예 49, 단계 5 (88 mg, 0.2 mmol) 및 1-[4-(디하이드록시보란일)-3-플루오로페닐]-사이클로프로판-1-카복실산을 이용하여 실시예 49와 유사한 방식으로 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수율 40 mg(37%). HPLC(254 nm): 방법 3, Rt 3.14 분. MS (ESI) m/z 538.3 [$M + H^+$].

[1001] 실시예 51: (R)-1-(2-클로로-4'-{5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일}-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산

표제 화합물을 (R)-[2-(4-브로모-페닐)-4-플루오로-2H-피라졸-3-일]-카밤산 1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르(실시예 49, 단계 5 (88 mg, 0.2 mmol) 및 1-[3-클로로-4-(디하이드록시보란일)페닐]-사이클로프로판-1-카복실산을 이용하여 실시예 49와 유사한 방식으로 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수율 24 mg(22%). HPLC(254 nm): 방법 3, Rt 3.40 분. MS (ESI) m/z 554.4 [$M + H^+$].

- [1003] **실시예 52:** (R)-1-(4'-(5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일)-2-메틸-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산
- [1004] 표제 화합물을 (R)-[2-(4-브로모-페닐)-4-플루오로-2H-피라졸-3-일]-카밤산 1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르(실시예 49, 단계 5 (88 mg, 0.2 mmol) 및 1-[4-(디하이드록시보란일)-3-메틸페닐]사이클로-프로판-1-카복실산을 이용하여 실시예 49와 유사한 방식으로 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수율 36 mg(34%). HPLC(254 nm): 방법 3, Rt 3.19 분. MS (ESI) m/z 534.3 [M + H⁺].
- [1005] **실시예 53:** (R)-1-(4'-(5-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시카보닐아미노]-4-플루오로-피라졸-1-일)-비페닐-4-일)-사이클로프로판카복실산
- [1006] 표제 화합물을 (R)-[2-(4-브로모-페닐)-4-플루오로-2H-피라졸-3-일]-카밤산 1-(2-클로로-페닐)-에틸 에스테르(실시예 49, 단계 5 (88 mg, 0.2 mmol) 및 4-(1-카복시사이클로프로필)페닐보론산, 피나콜 에스테르를 이용하여 실시예 49와 유사한 방식으로 제조하였다. 백색 고체로서 수율 9 mg(9%). HPLC(254 nm): 방법 3, Rt 3.20 분. MS (ESI) m/z 520.0 [M + H⁺].
- [1007] **실시예 54:** (R)-1-{4'-(5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산
- [1008] **단계 1:** 2-(4-브로모-페닐)-4-요오도-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르
- [1009] 에틸 2-(4-브로모페닐)피라졸-3-카복실레이트(실시예 49, 단계 2, 294 mg, 1.0 mmol) 메탄올(3 mL) 중에 용해시키고 나서 일염화요오드(115 μl, 2.3 mmol)로 적가처리 하였다. 얻어진 혼합물을 50°C로 3 시간 동안 가열하였다. 일염화요오드(120 μl)의 다른 알리奎트를 첨가하고 나서, 추가 3 시간 동안 가열을 계속하였다. 반응은 HPLC/MS에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 실온까지 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 분별 깔때기에 옮겼다. 유기층을 1 N Na₂S₂O₃ 수성(30 mL) 및 염수(30 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고 나서, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 생성물 [2-(4-브로모-페닐)-4-요오도-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르]를 연한 황색 고체(420 mg, 정량화)로서 얻고, 다음 단계에서 사용하였다. HPLC(254 nm): 방법 3, Rt 3.33 분. MS (ESI) m/z 421.0, 423.0 [M + H⁺].
- [1010] **단계 2:** 2-(4-브로모-페닐)-4-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르
- [1011] 2-(4-브로모-페닐)-4-요오도-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(420 mg, 1.0 mmol)를 DMF(4 mL) 중에 용해시키고 나서, 얻어진 용액을 질소로 10 분 동안 탈기시켰다. (1,10-페난트롤린)(트리플루오로메틸) 구리(I)(Trifluoromethylator™, 520 mg, 1.5 mmol)을 비활성 분위기 하에 일부분 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 나서, 에틸 아세테이트로 철저하게 린스하였다. 여과액을 수성 1 N HCl, 염수로 세척하고 나서, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 2-(4-브로모-페닐)-4-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(291 mg, 0.80 mmol, 80%)를 다음 단계에서 사용하였다. HPLC(254 nm): 방법 3, Rt 3.23 분. MS (ESI) m/z 365.2 [M + H⁺].
- [1012] **단계 3:** 2-(4-브로모-페닐)-4-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-카복실산
- [1013] THF(8 mL) 중의 2-(4-브로모-페닐)-4-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(291 mg, 0.80 mmol)을 LiOH 1 N 수용액(8 mL)으로 처리하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응은 박층 크로마토그래피 및 HPLC/MS에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 1 N 수성 HCl 용액(100 mL v/v)으로 나누고 나서, 분별 깔때기에 옮겼다. 유기층을 분리시키고 수층을 에틸 아세테이트(30 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공에서 농축시켜 백색 고체로서 순수한 생성물(268 mg, 0.80 mmol, 정량화)을 얻었다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.97분. MS (ESI) m/z 335.2 [M + H⁺].
- [1014] **단계 4:** (R)-[2-(4-브로모-페닐)-4-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일]-카밤산 1-페닐-에틸 에스테르
- [1015] 2-(4-브로모-페닐)-4-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-카복실산(268 mg, 0.80 mmol)을 톨루엔(8 mL) 중에서 혼탁시키고 나서, 트리에틸아민(135 μl, 0.97 mmol)으로 처리하였다. 얻어진 용액을 디페닐포스포릴 아지드(209 μl,

0.97 mmol)로 처리하고 나서, 65°C까지 가열하였다. (R)-1-(페닐)-에탄올(118 mg, 0.97 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 나서, 온도를 105°C로 30 분 동안 증가시키고, 이 시간 동안 격렬한 가스 발생이 관찰되었다. 반응물이 65°C로 되고 나서, 해당 온도에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응은 HPLC/MS에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 냉각 후, 휘발물을 진공에서 제거하고, 조질의 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 고체(195 mg, 0.43 mmol, 54%)로서 단리시켰다. HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.23 분. MS (ESI) m/z 454.0, 456.1 [M + H⁺].

[1016] 단계 5: (R)-1-{4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산

(R)-[2-(4-브로모-페닐)-4-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일]-카bam산 1-페닐-에틸 에스테르(98 mg, 0.22 mmol), 2:1 v/v 툴루엔/에탄올(2.2 mL), Na₂CO₃의 2 M 수용액(720 μL) 및 4-(1-카복시사이클로프로필)페닐보론산, 피나콜 에스테르(124 mg, 0.43 mmol)의 교반 혼탁액을 질소 하에 10 분 동안 탈기시키고, Pd[Ph₃P]₄(12 mg, 0.01 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 오일욕 내에서 침지시키고, 95°C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 냉각시키고, 분별 깔때기에 옮기고 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 1 N 수성 HCl 용액(20 mL)로 조심해서 처리하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고 나서, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 잔사를 1:1 v/v 헥산/에틸 아세테이트 혼합물로 용리하는 분취 TLC 플레이트(1000 μm)에 의해 정제하였다. 황갈색 고체로서 생성물을 얻었다. 수율 = 6.8 mg(6%). HPLC(254 nm): 방법 3, Rt 3.21 분. MS (ESI) m/z 536.3 [M + H⁺].

[1018] 실시예 55: (R)-1-{2-플루오로-4'-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-4-트리플루오로메틸-피라졸-1-일]-비페닐-4-일}-사이클로프로판카복실산

표제 화합물을 (R)-[2-(4-브로모-페닐)-4-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일]-카bam산 1-페닐-에틸 에스테르(실시예 54, 단계 4(98 mg, 0.22 mmol) 및 1-[4-(디하이드록시보란일)-3-플루오로페닐]사이클로프로판-1-카복실산을 이용하여 실시예 54와 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 7 mg(6%) 백색 고체로서. HPLC(254 nm): 방법 3, Rt 3.11 분. MS (ESI) m/z 554.4 [M + H⁺].

[1020] 실시예 56: (R)-1-(4-{5-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-피라졸-1-일]-피리딘-2-일}-페닐)-사이클로프로판카복실산

단계 1: 2-(6-클로로-피리딘-3-일)-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르

2-(6-클로로-피리딘-3-일)-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르를 (6-클로로-피리딘-3-일)-하이드라진 염산염(9.89 g, 48.68 mmol; WO2005/92856A1호에 따라 제조) 및 에틸 (E)-4-(디메틸아미노)-2-옥소-부트-3-에노에이트(7.82 g, 45.68 mmol, 실시예 49, 단계 1)를 이용하여 실시예 49, 단계 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 수율 = 1.35 g (5.38 mmol, 12%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.87분. MS (ESI) m/z 252.2 [M + H⁺]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J = 3.0 Hz, 1 H); 7.77 (dd, J₁ = 3.0 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1 H); 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1 H); 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H); 4.28 (q, J = 7.5 Hz, 2 H); 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

단계 2: 2-(6-클로로-피리딘-3-일)-2H-피라졸-3-카복실산 염산염

THF/물 8:2 v/v(35 mL) 중의 2-(6-클로로-피리딘-3-일)-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르[실시예 56, 단계 1](1.35 g, 5.4 mmol)의 교반 용액을 LiOH 1 N 수용액(6.5 mL)으로 처리하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응은 박층 크로마토그래피 및 HPLC/MS에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석시키고 디클로로메탄(60 mL)으로 희석시켰다. 1 N 수성 HCl 용액을 이용하여 수층을 pH 2로 산성화시켜 백색 혼탁액을 생성하였다. 고체를 여과시키고 나서, 물로 린스하고 공기 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수율 = 0.90 g (3.46 mmol, 64%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.65 분. MS (ESI) m/z 224.3 [M + H⁺].

단계 3: (R)-[2-(6-클로로-피리딘-3-일)-2H-피라졸-3-일]-카bam산 1-페닐-에틸 에스테르

2-(6-클로로-피리딘-3-일)-2H-피라졸-3-카복실산 염산염[실시예 56, 단계 2](0.90 g, 4.03 mmol)을 툴루엔(27

mL) 중에서 혼탁시키고 나서, 디-이소프로프릴에틸아민(1.28 mL, 8.86 mmol)으로 처리하였다. 얻어진 용액을 디페닐포스포릴 아지드(855 μl , 4.83 mmol)로 처리하고 나서, 65°C까지 가열하였다. (R)-1-(페닐)-에탄올(600 μl , 6.03 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 나서, 온도를 105°C까지 30 분 동안 증가시키고, 이 시간 동안 격렬한 가스 발생이 관찰되었다. 반응물이 65°C로 되고 나서, 해당 온도에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응은 HPLC/MS에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 냉각 후, 휘발물을 진공에서 제거하고 나서, 조질의 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리시켰다. 수율 = 0.60 g (1.75 mmol, 44%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 3.05 분. MS (ESI) m/z 343.2 [$\text{M} + \text{H}^+$].

[1027] 단계 4: (R)-1-(4-{5-[4-메틸-5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-파라졸-1-일]-파리딘-2-일}-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르

[1028] 2:1 v/v 툴루엔/에탄올(7 mL), Na_2CO_3 의 2 M 수용액(1.5 mL) 및 1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보를란-2-일)-페닐]-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(260 mg, 0.84 mmol) 중의 (R)-[2-(6-클로로-파리딘-3-일)-2H-파라졸-3-일]-카bam산 1-페닐-에틸 에스테르[실시예 56, 단계 3](240 mg, 0.70 mmol)의 교반 혼탁액을 질소 하에 10 분 동안 탈기시키고, $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ (42 mg, 0.036 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 오일욕 내에서 침지시키고, 90°C에서 15 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 냉각시키고, 분별 깔때기에 옮기고 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 1 N 수성 HCl 용액(20 mL)로 조심해서 처리하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고 나서, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 잔사를 극성을 증가시키는 0 내지 30% 헥산/에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 황갈색 고체로서 생성물을 얻었다. 수율 = 136 mg(0.28 mmol, 40%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.93 분. MS (ESI) m/z 483.4 [$\text{M} + \text{H}^+$].

[1029] 단계 6: (R)-1-(4-{5-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-파라졸-1-일]-파리딘-2-일}-페닐)-사이클로프로판카복실산

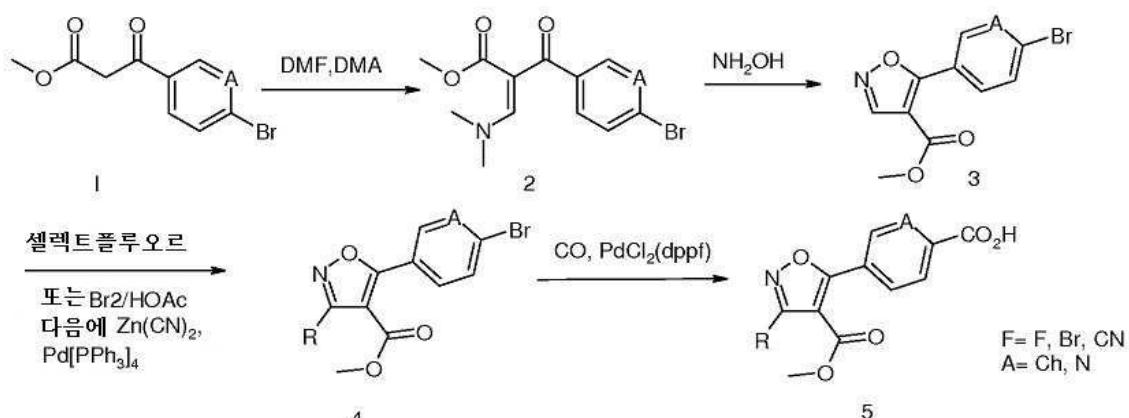
[1030] THF/물(3 mL) 중의 2:1 v/v 혼합물로 (R)-1-(4-{5-[4-메틸-5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-파라졸-1-일]-파리딘-2-일}-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(136 mg, 0.28 mmol)의 용액을 1 N LiOH 수용액(420 μl)으로 처리하고 나서, 주위 온도에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 1 N HCl 수용액의 첨가에 의해 pH 1로 만들었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고 나서, 물로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 다음의 시약 및 양을 이용하여 실시예 M1, 단계 6과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체로서 생성물을 얻었다: (R)-1-(4-{5-[5-(1-페닐-에톡시카보닐아미노)-파라졸-1-일]-파리딘-2-일}-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(136 mg, 0.28 mmol), THF/물 2:1 v/v (3 mL), 1 N 수성 LiOH 용액(420 μl). 수율 = 15 mg(0.032 mmol, 11%). HPLC(254 nm): 방법 3 Rt 2.93 분. MS (ESI) m/z 483.3 [$\text{M} + \text{H}^+$].

[1031] 표 1의 화합물 57 내지 458 및 이의 유도체를 화합물 1 내지 56에 대해 약술한 절차에 따라 제조하였다. 대응하는 카bam산염을 모으는데 필요한 헤테로환식 아민 또는 에스테르를 인용문현 1 내지 24에 기재한 방법에 기반하여 제조하였다.

[1032] 특정 이소옥사졸 치환을 적절한 아릴 이소옥사졸(3, 반응식 1)의 구성 후에 제조하였다. 직접적인 플루오린화 및 브로민화 및 시아닌화는 팔라듐 촉매된 카보닐화 후에 브로민화아릴(4) 또는 산(5)을 제공한다.

[1033]

반응식 1



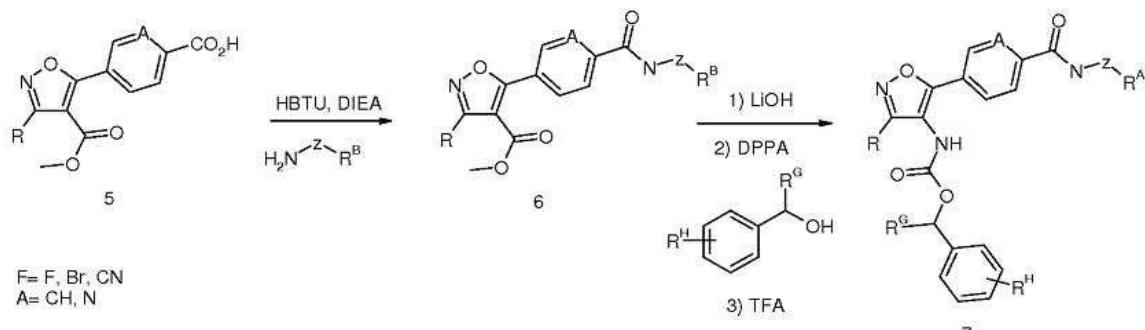
[1034]

[1035]

산(5, 반응식 2)을 아민과 직접 결합시켜, 아마이드 중간체(6)를 얻고, 이를 산 가수분해, 쿠르티우스 자리옮김 (Curtius rearrangement) 및 산을 이용한 탈보호 후에 카bam산염 생성물(7)로 전환할 수 있다.

[1036]

반응식 2



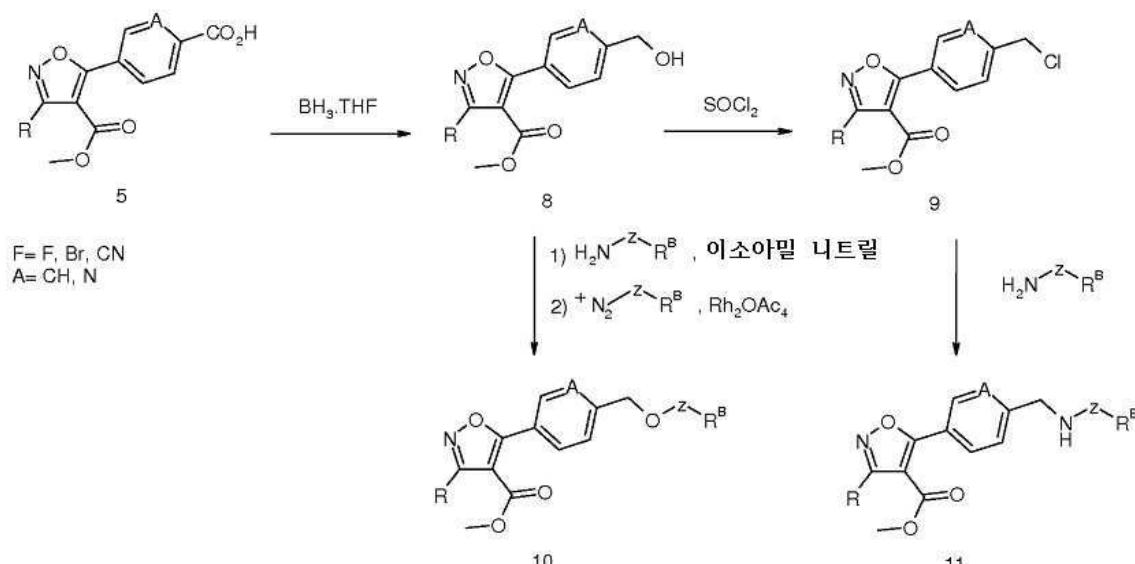
[1037]

[1038]

산(5)을 알코올(8)로 환원시키고/시키거나 반응식 3에서와 같은 그의 염화물(9)로 전환시킬 수 있다. 알코올을 디아조 중간체 $N^+ - Z - R^B$ 내로 로듐 촉매된 삽입에 의해 그들의 에테르 유사체(10)로 전환시킬 수 있고, 또는 아민(11)을 염화물(IX)로부터 생성할 수 있다.

[1039]

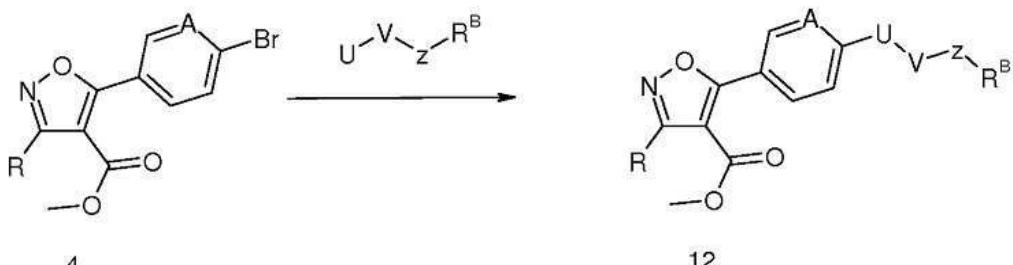
반응식 3



[1040]

대안적으로 브로민화물(4)을 알코올 또는 아민($UV-Z-R^B$)에 직접 결합시킬 수 있고, 이에 의해 반응식 4에서와 같이 열 또는 금속 촉매된 할로젠헬화물 이동에 의해 U는 -OH 또는 -NH₂이다. 모든 중요한 중간체(10 내지 12)를 산 가수분해, 쿠르티우스 자리옮김 다음에 산 탈보호를 이용하여 반응식 1에 기재한 바와 같이 최종 생성물을 생성하도록 추가로 변형시킬 수 있다.

반응식 4



333

설시예 57. 千疋제 설립 규칙

CHO 세포로부터 삼중수소 리소포스파티드산($[^3\text{H}]\text{-LPA}$)을 대체하는 그들의 능력에 기반하여 결정하였다. 96웰 형식에서, 인간 LPA1R[Cerep]를 발현시키는 CHO 세포를 $[^3\text{H}]\text{-LPA}$ (2nM)로 처리하였다. 시험 화합물을 각각의 웰에 농도를 증가시키면서 첨가하고, 실온에서 90 분 동안 인큐베이션시켰다. 이때에 플레이트를 세척하고 나서, 웰을 방사성에 대해 계수화하였다. 세포를 $10\mu\text{m}$ 비거리 LPA의 존재 하에 $[^3\text{H}]\text{-LPA}$ 로 처리한 대조군과 결과를 비교하였다. 수용체에 대한 특이적 리간드 결합을 과량의 비표지 리간드의 존재하에 결정한 비특이적 결합과 총 결합 사이의 차이로서 규정한다. 결과를 대조군 특이적 결합의 백분율((측정한 특이적 결합/대조군 특이적 결합)x100)로서 그리고 시험 화합물의 존재 하에 얻은 대조군 특이적 결합저해의 백분율(100-((측정한 특이적 결합/대조군 특이적 결합) x 100))로서 표현하였다. IC_{50} 값(대조군 특이적 결합의 절반 최대 저해를 야기하는 농도) 및 힐 계수(Hill coefficient, nH)를, 힐식 곡선 적합화($Y = D + [(A - D)/(1 + (C/C50)nH)]$ (여기서, Y = 특이적 결합, D = 최소 특이적 결합, A = 최대 특이적 결합, C = 화합물 농도, C50 = IC_{50} 및 nH =기울기 인자)를 이용하는 평균 복제값을 이용하여 생성한 경쟁 곡선의 비선형 회귀 분석에 의해 결정하였다. 이 분석을 Cerep(Hill 소프트웨어)에서 개발한 소프트웨어를 이용하여 수행하고, Windows[®] (SPSS Inc.에 의해 ©1997)용 상업적 소프트웨어 SigmaPlot[®] 4.0에 의해 생성한 데이터와 비교함으로써 입증하였다. 청 프루소프(Cheng Prusoff) 식($K_i = \text{IC}_{50}/(1+(L/KD))$), 여기서, L = 분석에서 방사성리간드의 농도, 및 KD = 수용체에 대한 방사성리간드의 친화도)을 이용하여 저해 상수(K_i)를 계산하였다. 스캐차드 플롯을 이용하여 K_d 를 결정하였다.

실시예 58. 칼슘 유입 분석

LPA-자극 Ca^{2+} 유입의 저해를 이용하여 96 웰 플레이트 형식으로 FLIPR 기술을 이용하여 화합물 효능을 평가하였다. 사용한 분석 완충제는 변형된 헹크스 평형염류 용액(Hanks Balanced Salt solution: HBSS)이며, 여기서 HBSS를 20mM HEPES 및 pH7.4에서 2.5 mM 프로베네시드(Millipore, GPCR Profiler[®])를 함유하도록 보충하였다. LPA1R 발현 세포(Millipore)를 플레이팅하고 나서, 시험 항목의 분석 24 시간 전에 준비하였다. Ca^{2+} 이온 유입을 Fluo-기반 무세척 Ca^{2+} 염료의 형광으로부터 평가하였다. 80% 효율[EC₈₀]을 생성하기에 충분한 LPA 농도로 플레이트로부터 길항제 데이터를 생성하였다. 화학식 I 내지 VI의 화합물의 농도에 따라 효율 감소로부터 저해 분율을 계산하였다. 용량 반응에 대해, 저해 데이터를 화합물을 사용하여 IC₅₀를 계산하였다.

형광 기준을 추정한 후에 시험 화합물(들), 비히클 대조군 및 참조 효현제를 분석 플레이트에 첨가한 FLIPR^{TETRA} 기기 상에서 효현제 분석을 수행하였다. 효현제 분석은 총 180초였고, 분석한 각각의 GPCR을 활성화하기 위한 각각의 화합물의 능력을 평가하기 위해 사용하였다. 효현제 분석의 완료 시, 분석 플레이트를 FLIPR^{TETRA}로부터 제거하고 나서, 25°C에서 칠(7)분 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 기간 후에, 분석 플레이트를 FLIPR^{TETRA}에

다시 넣고 나서, 길항제 분석을 시작하였다.

[1049] **길항제 분석:** 형광 기준의 확립 후에, 효현제 분석 동안 결정한 EC₈₀ 효능 값을 이용하여, 모든 사전 인큐베이션 시킨 샘플 화합물 웰을 기준 효현제의 EC₈₀ 농도로 시험감염시켰다. 효현제 분석에 대해 사용한 동일한 분석 플레이트를 이용하여 길항제 분석을 수행하였다. 9개의 비히클 대조군 및 기준 효현제의 EC₈₀ 농도를 적절한 웰에 첨가한 FLIPR^{TETRA} 기기 상에서 길항제 분석을 수행하였다. 길항제 분석은 총 180초였고, 분석한 각각의 GPCR을 저해하기 위한 각각의 화합물의 능력을 평가하기 위해 사용하였다.

[1050] **데이터 처리:** 모든 분석 플레이트 데이터에 적절한 기준 보정을 실시하였다. 기준 보정을 적용한 후에, 최대 형광값을 산출하고, 데이터를 처리하여 활성화 백분율(Emax 기준 효현제 및 비히클 대조군 값에 대해), 저해 백분율(EC80 및 비히클 대조군 값에 대해) 및 각각의 플레이트의 질을 평가하기 위한 추가적인 통계학적 값(즉, 복제 데이터 값 사이의 Z' 분산 백분율)을 계산하였다. 분석 플레이트 데이터를 기각하는 경우, 추가적인 실험을 수행하였다. GraphPad Prism을 이용하여 모든 용량 반응 곡선을 생성하였다. 바텀 파라미터(bottom parameter)를 "0"으로 고정한 "S자형 용량 반응(가변 기울기)" 식을 이용하여 곡선을 적합화하였다. 적절하다면, 전체 곡선이 분석 농도에 의해 생성되지 않았을 때, 효능값을 더 양호하게 예측하기 위해 텁 파라미터를 "100"으로 고정시켰다.

[1051] 본 명세서에 개시한 합성 방법에 따라 제조한 대표적인 화합물에 대한 길항제 활성 데이터를 표 2에 제시한다.

표 2

화학식 I 내지 XII의 대표적인 화합물에 대한 시험관내 생물학적 데이터. 달리 언급되지 않는 한, 시험한 화합물은 LPA1R Ca²⁺ 유동 기능성 분석에서 50 μm 미만의 IC₅₀을 가졌다.

| 실시예 번호 | LPA1 R 길항제 활성 | 실시예 번호 | LPA1 R 길항제 활성 | 실시예 번호 | LPA1 R 길항제 활성 |
|--------|---------------|--------|------------------|--------|---------------|
| 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 |

[1053] 달리 언급하지 않는 한, 시험한 화합물은 LPA1R Ca²⁺ 유동 기능성 분석에서 50 μm 미만의 IC₅₀을 가졌다. A = 0.3 μm 미만; B = 0.3 μm 초과 및 1 μm 미만; C = 1 μm 초과 및 50 μm 미만; D = 50 μm 초과

[1054]

외용문헌

- 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, Vellaisamy; 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
- 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
- 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
- 14) Pierre, Fabrice; O'Brien, Sean E.; Haddach, Mustapha; Bourbon, Pauline; Schwaebbe, 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

[1055]

- 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 Biophysical 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). EP1632488 A1,
- 20) ND Smith, SP Govek, M Kahraman, JD Julien, JY Nagasawa, KL Douglas, CL Bonnefous, AG Lai. (2013) WO2013/142266 A1
- 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

[1056]