

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-506386

(P2012-506386A)

(43) 公表日 平成24年3月15日 (2012.3.15)

| (51) Int.Cl.                         | F I                  | テーマコード (参考) |
|--------------------------------------|----------------------|-------------|
| <b>C O 7 D 231/12</b> (2006.01)      | C O 7 D 231/12 C     | 4 C O 3 3   |
| <b>A 6 1 K 31/415</b> (2006.01)      | A 6 1 K 31/415       | 4 C O 3 6   |
| <b>A 6 1 K 31/433</b> (2006.01)      | A 6 1 K 31/433       | 4 C O 3 7   |
| <b>C O 7 D 285/06</b> (2006.01)      | C O 7 D 285/06       | 4 C O 5 6   |
| <b>C O 7 D 233/64</b> (2006.01)      | C O 7 D 233/64 1 O 3 | 4 C O 6 3   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 178 頁) 最終頁に続く |                      |             |

|               |                              |          |                     |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2011-532337 (P2011-532337) | (71) 出願人 | 501467038           |
| (86) (22) 出願日 | 平成21年10月20日 (2009.10.20)     |          | メタボレックス, インコーポレイテッド |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成23年5月27日 (2011.5.27)       |          | アメリカ合衆国 カリフォルニア 945 |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2009/061356            |          | 45, ハイワード, ベイ センター  |
| (87) 国際公開番号   | W02010/048207                |          | プレイス 3876           |
| (87) 国際公開日    | 平成22年4月29日 (2010.4.29)       | (74) 代理人 | 100078282           |
| (31) 優先権主張番号  | 61/107,314                   |          | 弁理士 山本 秀策           |
| (32) 優先日      | 平成20年10月21日 (2008.10.21)     | (74) 代理人 | 100062409           |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | 弁理士 安村 高明           |
|               |                              | (74) 代理人 | 100113413           |
|               |                              |          | 弁理士 森下 夏樹           |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールGPR120受容体アゴニストおよびその使用

## (57) 【要約】

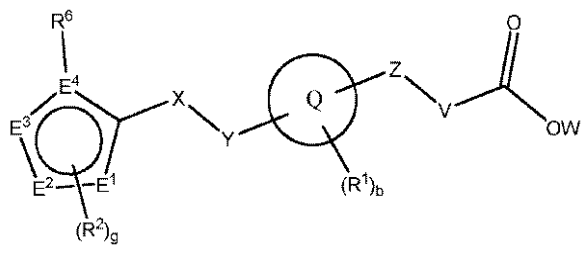
アリールGPR120アゴニストを提供する。これらの化合物は、2型糖尿病および血糖コントロール不良に伴う疾患を含む代謝疾患の治療に有用である。本発明の化合物または組成物の1つもしくは複数を用いて、2型糖尿病ならびに他の疾患および状態などの疾患を治療するための方法をさらに提供する。本発明は、本明細書で説明する化合物の1つまたは複数を用いることによって、 $Ca^{2+}$ の細胞内レベルを上昇させる方法も提供するさらに、本発明の化合物は、哺乳動物、特にヒトにおいて、インスリンの産生を刺激し、インスリン、グルカゴン様ペプチド1 (GLP1) およびグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP) の分泌を刺激するのに用いることができる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (A) の化合物

## 【化 199】



(A)

10

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

## 【化 200】



は、5～10員の単環もしくは二環式アリール基、5～10員の単環もしくは二環式ヘテロアリール基、5～10員の単環もしくは二環式シクロアルキル基、5～10員の単環もしくは二環式ヘテロシクロアルキル基、またはアリールもしくは5～6員のヘテロアリール環が5～6員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合している8～10員の二環式基を表し；

20

E<sup>1</sup>、E<sup>2</sup>およびE<sup>3</sup>は、C、NおよびSからなる群から独立に選択され；

E<sup>4</sup>は、CおよびNからなる群から選択され；

Xは、-CH<sub>2</sub>-, -C(O)-および-C(O)CH<sub>2</sub>-からなる群から選択され；

Yは、-CH<sub>2</sub>-, -NH-および-O-からなる群から選択され；

Zは、-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-, -S-, -C(O)-および-CR<sup>4</sup>=CR<sup>5</sup>-からなる群から選択され；

Vは、結合、-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-, -CR<sup>4</sup>=CR<sup>5</sup>-および-O-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-からなる群から選択され；

30

Wは、H、C<sub>1</sub>～6アルキルおよび置換C<sub>1</sub>～6アルキルからなる群から選択され；

R<sup>1</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、置換C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>3</sub>～7シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>～7シクロアルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、置換C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、置換C<sub>2</sub>～6アルキニル、CN、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立に選択され；

R<sup>2</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、置換C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>3</sub>～7シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>～7シクロアルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、置換C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、置換C<sub>2</sub>～6アルキニル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、CN、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立に選択され；

40

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>のそれぞれは、H、C<sub>1</sub>～6アルキル、置換C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>3</sub>～7シクロアルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニルおよびC<sub>2</sub>～6アルキニルからなる群から独立に選択され；

R<sup>4</sup>は、H、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、置換C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシおよび置換C<sub>1</sub>～6アルコキシからなる群から独立に選択され；

R<sup>5</sup>は、H、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、置換C<sub>1</sub>～6アルキルおよびC<sub>1</sub>～6アルコキシからなる群から独立に選択され；

R<sup>6</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、置換C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、置換C

50

$1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

任意選択で  $R^4$  と  $R^5$  は、環化して  $C_3 \sim 7$  飽和環またはスピロ  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル基を形成しており；

下付き文字  $b$  は 0、1、2、3 または 4 であり；

下付き文字  $g$  は 0、1 または 2 であり；

下付き文字  $n$  は独立に 1、2 または 3 である、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

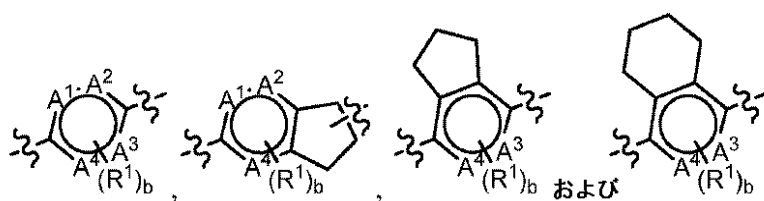
$X$  が  $-CH_2-$  であり； $Y$  が  $-O-$  であり； $Z$  が  $-(CR^4R^5)_n$  であり； $V$  が結合  
である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

$Q$  が、

【化 201】



20

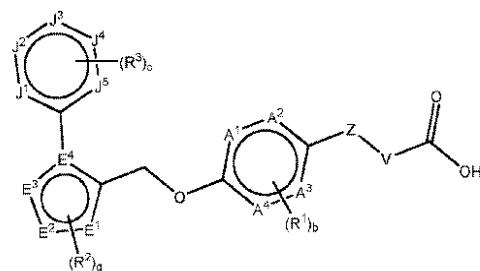
からなる群から選択され、

式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり、 $R^1$  および下付き文字  $b$  は上記定義通りである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (B) の請求項 1 に記載の化合物

【化 202】



(B)

30

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

$J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

40

各  $R^3$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、シアノ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

下付き文字  $c$  は 0、1、2 または 3 であり；

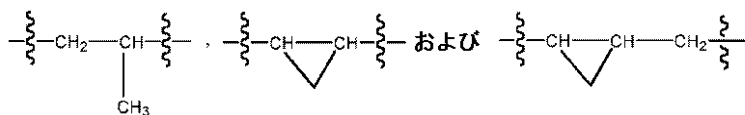
$E^1$ 、 $E^2$ 、 $E^3$ 、 $E^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z$ 、 $V$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、下付き文字  $b$  および下付き文字  $g$  は上記定義通りである、化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

$Z$  と  $V$  が一緒になって、

50

## 【化 2 0 3】



からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

$E^1$  と  $E^2$  がどちらも C であり； $E^3$  と  $E^4$  がどちらも N である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  がすべて C であり、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  がすべて C である、請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

下付き文字 g が 0 または 1 であり；下付き文字 c が 0 または 1 であり；下付き文字 b が 0、1 または 2 である、請求項 7 に記載の化合物。

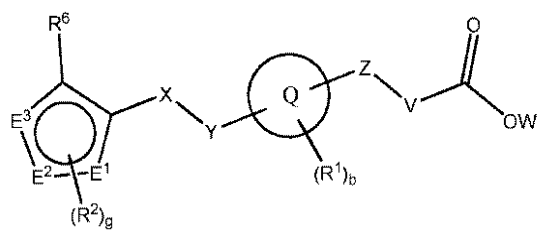
## 【請求項 9】

$R^1$  がハロ、 $C_1 \sim 3$  アルキルまたは  $CF_3$  であり；g が 0 であるかまたは g が 1 であり、 $R^2$  が  $CH_3$  であり； $R^3$  が  $C_1 \sim 4$  アルキルまたはハロである、請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

式 (C) の化合物

## 【化 2 0 4】



(C)

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

## 【化 2 0 5】



は、5～10 員の単環もしくは二環式アリール基、5～10 員の単環もしくは二環式ヘテロアリール基、5～10 員の単環もしくは二環式シクロアルキル基、5～10 員の単環もしくは二環式ヘテロシクロアルキル基、またはアリールもしくは 5～6 員のヘテロアリール環が 5～6 員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合している 8～10 員の二環式基を表し；

$E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  は、C、N および O からなる群から独立に選択され；

X は、 $-CH_2-$  および  $-C(O)CH_2-$  からなる群から選択され；

Y は、 $-CH_2-$  および  $-O-$  からなる群から選択され；

Z は、 $-(CR^4R^5)_n-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$  および  $-CR^4=CR^5-$  からなる群から選択され；

V は、結合、 $-(CR^4R^5)_n-$ 、 $-CR^4=CR^5-$  および  $-O-CR^4R^5-$  からなる群から選択され；

W は、H、 $C_1 \sim 6$  アルキルおよび置換  $C_1 \sim 6$  アルキルからなる群から選択され；

$R^1$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、

10

20

30

40

50

—C(O)OR<sup>a</sup>、—NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、—SR<sup>a</sup>、—S(O)R<sup>a</sup>および—S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立に選択され；

R<sup>2</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、置換C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>3</sub>～7シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>～7シクロアルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、置換C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、置換C<sub>2</sub>～6アルキニル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、CN、—OR<sup>a</sup>、—NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、—C(O)R<sup>a</sup>、—C(O)OR<sup>a</sup>、—C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、—NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、—SR<sup>a</sup>、—S(O)R<sup>a</sup>および—S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立に選択され；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>のそれぞれは、H、C<sub>1</sub>～6アルキル、置換C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>3</sub>～7シクロアルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニルおよびC<sub>2</sub>～6アルキニルからなる群から独立に選択され；

R<sup>4</sup>は、H、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、置換C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシおよび置換C<sub>1</sub>～6アルコキシからなる群から独立に選択され；

R<sup>5</sup>は、H、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、置換C<sub>1</sub>～6アルキルおよびC<sub>1</sub>～6アルコキシからなる群から独立に選択され；

任意選択でR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は、環化してC<sub>3</sub>～7飽和環またはスピロC<sub>3</sub>～7シクロアルキル基を形成しており；

R<sup>6</sup>は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

下付き文字bは0、1、2、3または4であり；

下付き文字gは0、1、2または3であり；

下付き文字nは独立に0、1または2であり；

ただし、前記化合物は、メチル3-(4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパノエート、3-(4-(3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸、3-(4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸、エチル3-(4-(4-(3-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)フラン-3-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)プロパノエートおよび3-(3-フルオロ-5-メチル-4-(3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸ではない、化合物または薬学的に許容されるその塩。

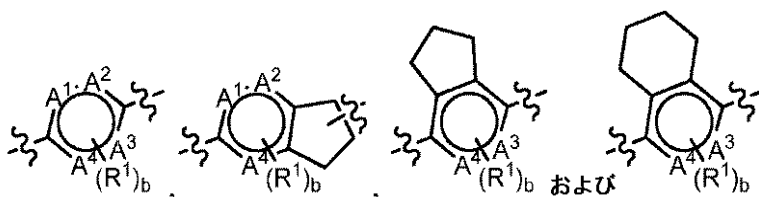
#### 【請求項11】

Xが—CH<sub>2</sub>—であり；Yが—O—であり；Zが—(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>であり；Vが結合である、請求項10に記載の化合物。

#### 【請求項12】

Qが、

#### 【化206】



からなる群から選択され、

式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>およびA<sup>4</sup>はCおよびNからなる群から独立に選択され、ただし、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>およびA<sup>4</sup>のうちの0、1または2個だけはNであり、R<sup>1</sup>および下付き文字bは上記定義通りである、請求項11に記載の化合物。

#### 【請求項13】

請求項10に記載の式(D)の化合物

10

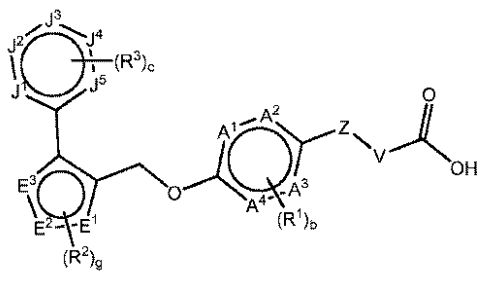
20

30

40

50

## 【化 2 0 7】



または薬学的に許容されるその塩であって、式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

$J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

各  $R^3$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、シアノ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

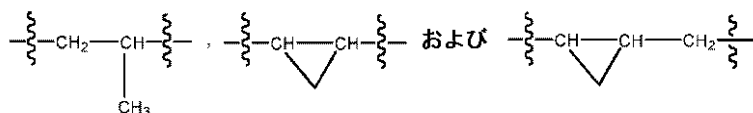
下付き文字 c は 0、1、2 または 3 であり；

$E^1$ 、 $E^2$ 、 $E^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Z、V、 $R^a$ 、 $R^b$ 、下付き文字 b および下付き文字 g は上記定義通りである、化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 1 4】

Z と V が一緒になって、

## 【化 2 0 8】



からなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

$E^1$  が C であり、 $E^2$  および  $E^3$  の一方が N であり、 $E^2$  および  $E^3$  の他方が O または N である、請求項 1 4 に記載の化合物。

## 【請求項 1 6】

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  がすべて C であり、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  がすべて C である、請求項 1 5 に記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

下付き文字 g が 0 または 1 であり；下付き文字 c が 0 または 1 であり、下付き文字 b が 0、1 または 2 である、請求項 1 6 に記載の化合物。

## 【請求項 1 8】

$R^1$  がハロ、 $C_1 \sim 3$  アルキルまたは  $CF_3$  であり；g が 0 であるかまたは g が 1 であり、 $R^2$  が  $CH_3$  であり； $R^3$  が  $C_1 \sim 4$  アルキルまたはハロである、請求項 1 7 に記載の化合物。

## 【請求項 1 9】

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ((3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (55)；

エチル 3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ((4-フェニル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) プロパノエート (57)；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ((1-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)

メトキシ) フェニル) プロパン酸 (59) ;

2-(2-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)酢酸(62) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(65) ;

2-(2-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)酢酸(67) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(68) ;

2-(2-(3,5-ジフルオロ-4-(1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-シクロプロピル)酢酸(69) ;

2-(3,5-ジフルオロ-4-(1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-シクロプロパンカルボン酸(70) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(5-フェニルオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(71) ;

3-(4-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(72) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-2-フェニルフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(73) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(74) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(75) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(76) ;

2-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(77) ;

2-(3,5-ジフルオロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(78) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(79) ;

3-(4-(3',5-ジメチル-3,5'-ビイソオキサゾール-4'-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(80) ;

3-(4-(3-(1H-ピロール-1-イル)チオフェン-2-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(81) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(3-(4-メトキシフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(82) ;

3-(4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(83) ;

3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(84) ;

3-(4-(3-(4-クロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(85) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(86) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(2-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソエトキシ)フェニル)プロパン酸(87) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸(88) ;

10

20

30

40

50

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((5-フェニルチアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(89);

2-(4-((4-フェニル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニルチオ)酢酸(90);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(91);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(92);

3-(4-((4-(3-クロロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(93);

2-(3, 5-ジフルオロ-4-((2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(94);

2-(3, 5-ジフルオロ-4-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)ベンジルオキシ)酢酸(95);

2-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロベンジルオキシ)酢酸(96);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(97);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(98);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸(99);

2-(6-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(100);

2-(6-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(101);

3-(4-((1-tert-ブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(102);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(103);

(R)-3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(104);

(S)-3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(105);

4-(4-((3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)ブタン酸(106);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(107);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(108);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(109);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(110);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(111);

10

20

30

40

50

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(112);

3-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロプロパン酸(113);

3-(4-((1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(114);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロプロパン酸(115);

2-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロベンジル)シクロプロパンカルボン酸(116);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(117);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロプロパン酸(118);

2-(5-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル)酢酸(119);

2-(5-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル)酢酸(120);

2-(5-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル)プロパン酸(121);

2-(5-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル)プロパン酸(122);

3-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(123);

2-(3, 5-ジフルオロ-4-((4-フェニル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(124);

2-(3, 5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-フェニル-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(125);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(126);

4-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-4-オキソブタン酸(128);

(E)-4-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルブタ-2-エン酸(130);

(E)-5-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルペンタ-2-エン酸(131);

5-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルペンタン酸(132);

4-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルブタン酸(133);

3-(4-((4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(134);

3-(4-((1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(135);

3-(4-((4-イソプロポキシ-2-メチルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(136);

10

20

30

40

50

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-(4-イソプロピルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(137) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(138) ;

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチルプロパン酸(139) ;

3-(4-((1-(4-カルバモイルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(140) ;

3-(4-((1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(141) ;

3-(4-((1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(142) ;

3-(4-((1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(143) ;

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(144) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(145) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-(3-イソプロピルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(146) ;

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(147) ;

3-(4-((1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(148) ;

3-(4-((1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(149) ;

3-(4-((1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(150) ;

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(151) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(152) ;

3-(4-((1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(153) ;

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(154) ;

3-(4-((1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(155) ;

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸(156) ;

10

20

30

40

50

3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(157);

3-(4-(1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(158);

(R)-3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(159);

(S)-3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(160)

10

3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(161);

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(162);

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-エトキシプロパン酸(163);

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸(164);

3-(4-(1-(4-シクロヘキシルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(165);

20

3-(3,5-ジフルオロ-4-(3-メチル-1-(4-プロピルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(166);

2-(5-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(167);

2-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)シクロペンタ-1-エンカルボン酸(168);

30

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(169);

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸(170);

3-(4-(1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(171);

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)ベンジリデン)シクロブタンカルボン酸(172);

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸(173);

40

3-(3,5-ジクロロ-4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(174);

3-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メチル-5-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(175);

3-(4-(5-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(176);

3-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-2-フェニルフラン-3-イル)メ

50

トキシ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (177) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (178) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2 - エチルフェニル) プロパン酸 (179) ;

2 - (5 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (180) ;

2 - (5 - ( (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (181) ;

2 - (5 - ( (1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (182) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ( (3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (183) ;

2 - (6 - ( (1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) 酢酸 (184) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ( (3 - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (185) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 3 - メチルブタン酸 (186) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 3 - メチルブタン酸 (187) ;

4 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) ブタン酸 (188) ;

4 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) ブタン酸 (189) ;

4 - (4 - ( (1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) ブタン酸 (190) ;

4 - (4 - ( (1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) ブタン酸 (191) ;

4 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 2 - メチルブタン酸 (192) ;

4 - (4 - ( (1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 2 - メチルブタン酸 (193) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸 (194) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) プロパン酸 (195) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2 - エチル - 3 - フルオロフェニル) プロパン酸 (196) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2, 3 - ジメチルフェニル) プロパン酸 (197) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) プロパン酸 (198) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2, 3 - ジメチルフェニル) プロパン酸 (199) ;

3 - (4 - ( (3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル

10

20

30

40

50

）メトキシ）－２，３－ジメチルフェニル）プロパン酸（２００）；

３－（４－（（１－（４－エチルフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メトキシ）－２，３－ジメチルフェニル）プロパン酸（２０１）；

３－（４－（（１－（４－エチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メトキシ）－２，３－ジメチルフェニル）プロパノイク酸（２０２）；

３－（４－（（１－（４－クロロフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）プロパン酸（２０３）；および

３－（７－（（１－（４－クロロフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）プロパン酸（２０７）

から選択される、請求項１または１０に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２０】

請求項１から１９のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項２１】

哺乳動物において、１型糖尿病、２型糖尿病およびメタボリック症候群からなる群から選択される疾患または状態を治療するための医薬品の調製における、請求項１から１９のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２２】

前記疾患が２型糖尿病である、請求項２１に記載の使用。

【請求項２３】

哺乳動物においてインスリン産生を刺激するための医薬品の調製における、請求項１から１９のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２４】

前記哺乳動物がヒトである、請求項２３に記載の使用。

【請求項２５】

哺乳動物において血中グルコースを低下させるための医薬品の調製における、請求項１から１９のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２６】

前記哺乳動物がヒトである、請求項２５に記載の使用。

【請求項２７】

細胞中のＧＰＲ１２０活性を調節するための医薬品の調製における、請求項１から１９のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２８】

１型糖尿病の治療、２型糖尿病の治療、メタボリック症候群の治療、インスリン産生の刺激、または血中グルコースの低減の１つまたは複数に使用される、請求項１から１９のいずれか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

真性糖尿病は、２つの臨床的な症候群、１型および２型の真性糖尿病に分けることができる。１型糖尿病、すなわちインスリン依存性真性糖尿病は、インスリンを産生するランゲルハンス膵島中のβ細胞（以下「膵島細胞」または「島細胞」と称する）の広範な損失を特徴とする慢性自己免疫疾患である。これらの細胞が次第に破壊されるに従って分泌されるインスリンの量は減少し、分泌される量が正常血糖に必要なレベル（正常な血中グルコースレベル）未満に下がると、ついには高血糖症（異常に高い血液中のグルコースレベル）に至る。この免疫応答についての正確な引き金は分かってはいないが、１型糖尿病を有する患者は、膵臓β細胞（以下「β細胞」）に対して高いレベルの抗体を有する。しかし、これらの高レベルの抗体を有するすべての患者が１型糖尿病を発症するわけではない。

10

20

30

40

50

## 【0002】

筋肉、脂肪および肝臓の細胞がインスリンに対して正常に応答できなくなると、2型糖尿病、すなわち非インスリン依存性真性糖尿病を発症する。この応答ができなくなること（インスリン耐性と称される）は、これらの細胞上でのインスリン受容体の数の減少、または細胞内でのシグナル伝達経路の機能障害あるいはその両方に起因する可能性がある。β細胞は最初、そのインスリン産出を増大させることによりこのインスリン耐性を代償する。時間とともにこれらの細胞は、正常なグルコースレベルを維持するのに十分なインスリンを産生できなくなる。これは、2型糖尿病の進行を示している（Kahn SE、Am J Med（2000年）108巻、補遺6a、2S～8S頁）。

## 【0003】

2型糖尿病を特徴づける空腹時高血糖は、インスリン耐性とβ細胞機能障害の病変が合わさった結果起こる。β細胞欠陥は2つの要素を有している：第1の要素、基礎インスリン放出の上昇（低い非刺激性グルコース濃度の存在下で起こる）は、肥満のインスリン抵抗前糖尿病段階ならびに2型糖尿病において観察される。第2の要素は、高血糖性の誘発に反応してすでに高くなっている基礎産出量を超えて、インスリン放出を増大させることができなくなることである。この病変は前糖尿病においては見られないが、正常血糖性インスリン抵抗性段階から明白な糖尿病への移行を規定しているようである。糖尿病の治療法は現在まだない。糖尿病のための従来の治療は非常に限られたものであり、合併症を最少化するかまたは遅延させるために、血中グルコースレベルを制御する試みに重点が置かれている。現在の治療法は、インスリン耐性（メトホルミン、チアゾリジンジオン（「TZD」））か、またはβ細胞からのインスリン放出（スルホニル尿素、エクセナチド）を標的としている。β細胞を脱分極させることによって作用するスルホニル尿素および他の化合物は、それらが血中グルコースレベルに依存しないインスリン分泌を引き起こすため、低血糖症という副作用をもたらす。1つの承認薬剤、Byetta（エクセナチド）は高グルコースの存在下のみにおいてインスリン分泌を刺激するが、これは経口で使用できず、注射しなければならない。Januvia（シタグリプチン）は、インスリン分泌を増加させ、グルカゴン分泌を減少させることができ、他のあまり特性評価されていない効果を有するインクレチンホルモンの血中レベルを高める最近承認された別の薬剤である。しかし、Januviaおよび他のジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤は、他のホルモンおよびペプチドの組織内濃度にも影響を及ぼし、この広範な影響の長期的な結果はまだ完全には究明されていない。グルコース依存的な様式でインスリン分泌を刺激する経口薬剤に対するニーズはまだ十分に答えられていない。

## 【0004】

進行性のインスリン耐性とインスリン分泌臓β細胞の喪失が2型糖尿病の主な特徴である。通常、筋肉および脂肪のインスリン感受性の低下は、β細胞からのインスリン分泌の増大により代償される。しかし、β細胞の機能および細胞集団の損失は、インスリン欠乏および糖尿病をもたらす（Kahn BB、Cell 92巻：593～596頁、1998年；Cavaghan MKら、J Clin Invest 106巻：329～333頁、2000年；Saltiel AR、Cell 104巻：517～529頁、2001年；Prentki MおよびNolan CJ、J Clin Invest 116巻：1802～1812頁（2006年）；ならびにKahn SE、J Clin Endocrinol Metab 86巻：4047～4058頁、2001年）。高血糖症はβ細胞機能の低下をさらに加速する（UKPDS Group、JAMA 281巻：2005～2012頁、1999年；Levy Jら、Diabetes Med 15巻：290～296頁、1998年；およびZhou YPら、J Biol Chem 278：51316～23頁、2003年）。対立遺伝子変異が2型糖尿病の危険性の増大と関係するいくつかの遺伝子は、β細胞において選択的に発現する（Bell GIおよびPolonsky KS、Nature 414巻：788～791頁（2001年）；Saxena Rら、Science（2007年）4月26日；ならびにValgerdur Steinthorsdottirら、Nature

10

20

30

40

50

Genetics (2007年) 4月26日)。

【0005】

膵島のβ細胞からのインスリン分泌は血中グルコースレベルの上昇によって誘発される。グルコースは、主にβ細胞および肝臓選択性トランスポーターGLUT2によってβ細胞中に取り込まれる(Thorens B、Mol Membr Biol 2001年10月～12月; 18巻(4号): 265～73頁)。細胞内に入ると、グルコースは、β細胞中の主要なグルコースセンサーであるグルコキナーゼによってリン酸化される。それは、そのグルコキナーゼがグルコース代謝のための不可逆的律速段階を触媒するからである(Matshinsky FM、Curr Diab Rep 2005年6月; 5巻(3号): 171～6頁)。グルコキナーゼによるグルコース-6-ホスフェート産生の速度はβ細胞周りのグルコースの濃度に依存する。したがって、この酵素は、グルコースの血中レベルと細胞によるグルコース酸化の総括速度の間の直接的関係を可能にする。グルコキナーゼにおける変異は、ヒトにおけるグルコース依存性インスリン分泌異常を引き起こし、これは、このヘキソキナーゼファミリーメンバーが、グルコースに対する島応答において重要な役割を果たすというさらなる証拠を与えるものである(Gloyn ALら、J Biol Chem 2005年4月4日; 280巻(14号): 14105～13頁、Epub 2005年1月25日)。グルコキナーゼの小分子活性化因子はインスリン分泌を増進させ、これは、糖尿病における、この酵素の役割の治療的開発のためのルートを提供してくれる(Guertin KRおよびGrimsby J、Curr Med Chem 2006年; 13巻(15号): 1839～43頁; ならびにMatshinsky FMら、Diabetes 2006年1月; 55巻(1号): 1～12頁)。解糖およびミトコンドリアの酸化的リン酸化によるグルコース代謝は、最終的にATPの産生をもたらす、β細胞において産生されたATP量は、β細胞がそれに曝されているグルコースの濃度に直接に関係する。

【0006】

β細胞からのグルコース依存性インスリン分泌は、多くの神経伝達物質および血液由来のホルモンならびに局所的な島内因子(intra-islet factor)に依存する。島の迷走神経支配のCNS活性化は、アセチルコリンなどの小分子ならびに血管活性腸管ポリペプチド(VIP)、ガストリン放出ペプチド(GRP)および下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド(PACAP)などのペプチドの放出をもたらすことができる。 $G_{\alpha q}$ 結合GPCR M3ムスカリン性受容体によるホスホリパーゼCのアセチルコリン活性化は、細胞内貯蔵からの $Ca^{2+}$ の放出をもたらす(Gilon PおよびHenquin JC、Endocr Rev 2001年10月; 22巻(5号): 565～604頁)。コリンアゴニストはわずかな $Na^{+}$ 依存性原形質膜脱分極をもたらす。これは、グルコース誘発性脱分極と協働して作用してインスリン放出を増進させることができる(Gilon PおよびHenquin JC、Endocr Rev 2001年10月; 22巻(5号): 565～604頁)。VIPとPACAPはそれぞれ、アデニル酸シクラーゼの刺激と細胞内cAMPの増大をもたらすβ細胞上の $G_{\alpha}$ 結合GPCR(PAC1、VIPR1およびVIPR2)の重複セットと結合する(Filipsson Kら、Diabetes 2001年9月; 50巻(9号): 1959～69頁; Yamada Hら、Regul Pept 2004年12月15日; 123巻(1～3号): 147～53頁; およびQader SSら、Am J Physiol Endocrinol Metab 2007年5月; 292巻(5号): E1447～55頁)。

【0007】

グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)およびグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド(GIP、胃抑制ポリペプチドとしても公知である)などのインクレチンホルモンは、β細胞を含む島細胞の表面上の特定の $G_{\alpha}$ 結合GPCR受容体とも結合し、細胞内cAMPを上昇させる(Drucker DJ、J Clin Invest 2007年1月; 117巻(1号): 24～32頁)。これらのホルモンのための受容体は他の細

胞や組織中に存在するが、これらのペプチドの効果を全体として合わせると、生命体におけるグルコース代謝の制御に有益であるようである (Hansotia Tら、J Clin Invest 2007年1月; 117巻(1号): 143~52頁、Epub 2006年12月21日)。GIPおよびGLP-1は、腸のKおよびL細胞からそれぞれ産生され、分泌され、これらのペプチドホルモンは、腸管内腔中の栄養素と食物摂取による神経性刺激の両方の直接的作用により、食事に応答して放出される。GIPおよびGLP-1は、プロテアーゼジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) の作用のためヒト循環系において短い半減期を有し、このプロテアーゼの阻害剤は、それらがインクレチンペプチドの活性形態のレベルを上げる能力を有するため、血中グルコースを低下させることができる。しかし、これらの薬物はインクレチンホルモンの内因性放出に依存するので、DPP IV阻害剤によって得られるグルコースの低下はいくぶん限られたものとなる。GIPまたはGLP-1受容体と結合するが血清プロテアーゼ切断に耐性を示すペプチド (例えば、エクセナチド (Byetta)) およびペプチド接合体も、血中グルコースを相当低下させることができるが (Gonzalez Cら、Expert Opin Investig Drugs 2006年8月; 15巻(8号): 887~95頁)、これらのインクレチン模倣剤は注射しなければならず、吐き気を高い割合で誘発する傾向があり、したがってII型糖尿病個体群において一般的に使用するのに理想的な治療ではない。DPP IV阻害剤およびインクレチン模倣剤の臨床的成果には、理想には程遠いが、血液中でインクレチン活性を増進させる化合物の潜在的有用性が挙げられる。いくつかの研究によれば、2型糖尿病においてはGIPに対するβ細胞応答性が減退することが示されている (Nauck MAら、J Clin Invest 91巻: 301~307頁(1993年); およびElahi Dら、Regul Pept 51巻: 63~74頁(1994年))。この応答性の回復 (Meneilly GSら、Diabetes Care 1993年1月; 16巻(1号): 110~4頁) は、インビボでのβ細胞機能を改善するための有望な方法である可能性がある。

10

20

30

40

50

#### 【0008】

高いインクレチン活性は、グルコース依存性インスリン分泌に対して積極的な効果を有し、また多分、より低い血中グルコースをもたらす他の機序を有するので、腸のKおよびL細胞からのインクレチン放出を増大させる治療アプローチを研究することも興味深いことである。2型糖尿病においてはGLP-1分泌が弱まるようであり (VilSBoll Tら、Diabetes 50巻: 609~613頁)、したがって、インクレチン放出を改善することにより、この代謝調節異常の要素を改善することができる。腸管内腔中のグルコースや脂肪などの栄養素は、頂端受容体との相互作用によってインクレチン分泌を促進する (VilSBoll Tら、Diabetes 50巻: 609~613頁)。GLP-1およびGIP放出は神経性刺激にも起因する可能性があり; アセチルコリンおよびGRPは、インスリン分泌に関して、β細胞に対するこれらの神経伝達物質の効果とおそらく類似した様式でインクレチン放出を増大させることができる (Brubaker P、Ann N Y Acad Sci 2006年7月; 1070巻: 10~26頁; およびReimann Fら、Diabetes 2006年12月; 55巻(補遺2): S78~S85頁)。ソマトスタチン、レプチンおよび遊離脂肪酸もインクレチン分泌を調節するようである (Brubaker P、Ann N Y Acad Sci 2006年7月; 1070巻: 10~26頁; およびReimann Fら、Diabetes 2006年12月; 55巻(補遺2): S78~S85頁)。しかしこれまで、治療的有用性のために、インクレチン分泌を促進するようにこれらの経路に選択的に影響を及ぼす方法は見当たらないようである。糖尿病の治療においてインクレチン分泌を刺激する経口薬剤の必要性がある。

#### 【0009】

動物モデル (Farilla Lら、Endocrinology 2002年11月; 143巻(11号): 4397~408頁) およびインビトロでのヒトの島 (Farilla Lら、Endocrinology 2003年12月; 144巻(12号):

5149～58頁)において、インクレチンは、 $\beta$ 細胞増殖の速度を増大させ、かつ $\beta$ 細胞のアポトーシスの速度を低減することもできる。これらの変化の正味の結果は $\beta$ 細胞数および島集団の増大であり、これは、抗糖尿病治療の別の望ましい目的であるインスリン分泌能力の増大を提供するはずである。GLP-1は、アポトーシスを阻止することによって、ストレプトゾトシンなどの薬剤の破壊的影響から島を保護することも分かっている(Li Yら、J Biol Chem 2003年1月3日; 278巻(1号): 471～8頁)。細胞周期を通しての進行の主要調節因子であるサイクリンD1は、GLP-1によって上方調節され、cAMPおよびPKA活性を増大させる他の薬剤も同様の効果を有する(Friedrichsen BNら、J Endocrinol 2006年3月; 188巻(3号): 481～92頁; およびKim MJら、J Endocrinol 2006年3月; 188巻(3号): 623～33頁)。サイクリンD1遺伝子の転写の増大は、CREB(cAMP応答配列結合)転写因子のPKAリン酸化に応答して生じる(Hussain MAら、Mol Cell Biol 2006年10月; 26巻(20号): 7747～59頁)。糖尿病の治療において $\beta$ 細胞数および島集団を増大させる経口薬剤の必要性がある。

#### 【0010】

Gタンパク質結合受容体(GPCR)は、ホルモン、成長因子、神経伝達物質および生理学的に活性な物質などの細胞外シグナルを形質導入し、増幅することによって重要な生理学的役割を果たす細胞表面受容体である。GPCRは、細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の変化、ならびに細胞内のイノシトール1, 4, 5-トリホスフェート(IP3)濃度の増大に関係する。これらの第2のメッセンジャーは、シグナル変換事象に焦点に合わせ他の経路を刺激するように作用する。したがって、GPCRは製薬分野において治療上重要な標的の類である。

#### 【0011】

GPR120は不飽和長鎖遊離脂肪酸(FFA)のためのGPCRであり、これは、肺、腸、脂肪細胞および味覚細胞ならびにSTC-1およびGLUTagなどの腸内分泌細胞系において高度に発現する(Hirasawara、Nature Medicine 2005年1月; 11巻: 90～94頁; およびIakoubovaら、Endocrinology 2007年3月; 148巻(3号): 1089～1098頁; およびKatsumara、J. Biol. Chem. 2005年5月; 280巻: 19507～19515頁; Matsumuraら、Biomed. Res. 2007年2月; 28巻(1号)49～55頁)。FFAによるGPR120の刺激は細胞内貯蔵からの $Ca^{2+}$ の放出を増大させ、これはGPR120が $G\alpha_q$ 結合受容体であることを示している。GPR120は、GLP-1およびコレシストキニン(CCK)の分泌の刺激における不飽和長鎖遊離脂肪酸の作用を媒介し、血漿インスリン、細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)カスケードの活性化、膵臓 $\beta$ 細胞の増殖、血清欠乏誘発性アポトーシスおよび脂質生成の阻害を増大させる(Katsumara、J. Biol. Chem. 2005年5月; 280巻: 19507～19515頁; および非特許文献1; およびTanakaら、Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 2008年6月; 377巻(4～6号): 515～22頁; およびGotohら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007年3月; 354巻(2号): 591～597頁)。

#### 【0012】

遊離脂肪酸は、最近特定されたオーファンGPCRのリガンドとして実証されている(非特許文献1)。GPR120は、他の脂肪酸受容体とリガンド特異性を共有しており、GPR120機能に対する特異的なモジュレーターである小分子薬剤の開発の必要性がある。特に、インスリン分泌、胃内容排出および食欲摂食コントロールにおけるGLP-1およびCCKの重要な役割を考慮すると、GPR120は糖尿病、肥満症およびメタボリック症候群の治療の有望な標的である。

#### 【先行技術文献】

10

20

30

40

50

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Rayasamら、Expert Opin. Ther. Targets 2007年5月；11巻（5号）：661～671頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

新規なGPR120化合物アゴニスト、その調製方法、および関連する合成中間体および組成物を提供する。新規なGPR120アゴニストは、糖尿病、ならびにメタボリック症候群、脂質異常症、インスリン耐性および糖尿病の合併症を含む他の関連疾患の治療に有用である。アゴニストは、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩を含む。

10

【0015】

以下にさらに詳細に説明するこれらの化合物または組成物の1つもしくは複数を用いて、2型糖尿病ならびに他の疾患および状態などの疾患を治療するための方法をさらに提供する。本発明は、本明細書で説明する化合物の1つまたは複数を用いることによって、Ca<sup>2+</sup>の細胞内レベルを上昇させる方法も提供する。さらに、これらの化合物は、哺乳動物、特にヒトにおいて、インスリンの産生を刺激し、インスリン、グルカゴン様ペプチド1(GLP1)およびグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド(GIP)の分泌を刺激するのに用いることができる。さらに、本明細書で説明する化合物は、血中グルコースを低下させるために治療を必要とする哺乳動物に投与して血中グルコースを低下させるのに有用である。

20

【発明を実施するための形態】

【0016】

本明細書で使用する略語は、別段の定義のない限り、慣用的なものである：AcOH：酢酸；nBuLi：n-ブチルリチウム；Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>：炭酸セシウム；CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>またはDCM：ジクロロメタン；CH<sub>3</sub>MgI：ヨウ化メチルマグネシウム；CuCl<sub>2</sub>：塩化銅；DAST：(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド；DEAD：ジエチルアゾジカルボキシレート；DIBAL：水素化ジイソブチルアルミニウム；DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン；DMF：ジメチルホルムアミド；DMSO：ジメチルスルホキシド；Et<sub>3</sub>N：トリエチルアミン；EtOAc：酢酸エチル；EtOH：エタノール；g：グラム；h：時間；H<sub>2</sub>：水素；HBr：臭化水素；HCl：塩化水素；H<sub>2</sub>O：水；H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>：過酸化水素；HPLC：高速液体クロマトグラフィー；KCN：シアン化カリウム；LHMDs：リチウムヘキサメチルジシラジド；LiAlH<sub>4</sub>：水素化アルミニウムリチウム；LiOH：水酸化リチウム；M：モル濃度；MeCN：アセトニトリル；MeI：ヨウ化メチル；MeOH：メタノール；MgSO<sub>4</sub>：硫酸マグネシウム；MgCO<sub>3</sub>：炭酸マグネシウム；mg：ミリグラム(milligram)；MsCl：塩化メシル；mmol：ミリモル；mL：ミリリットル；亜硫酸水素ナトリウム；mCPBA：メタクロロペルオキシ安息香酸；N：規定度；N<sub>2</sub>：窒素；Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>：炭酸ナトリウム；NaHCO<sub>3</sub>：重炭酸ナトリウム；NaNO<sub>2</sub>：亜硝酸ナトリウム；NaOH：水酸化ナトリウム；Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>：重硫酸ナトリウム；Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>：硫酸ナトリウム；NBS：N-ブロモコハク酸イミド；NH<sub>4</sub>Cl：塩化アンモニウム；NH<sub>4</sub>OAc：酢酸アンモニウム；NMR：核磁気共鳴；Pd/C：活性炭担持パラジウム；PPh<sub>3</sub>：トリフェニルホスフィン；iPrOH：イソプロピルアルコール；SOCl<sub>2</sub>：塩化チオニル；THF：テトラヒドロフラン；TLC：薄層クロマトグラフィー；μL：マイクロリットル。

30

40

【0017】

別段の言及のない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用する以下の用語は、以下の意味をもつものとする。

【0018】

50

「アルキル」は、1～10個の炭素原子、いくつかの実施形態では、1～6個の炭素原子を有する一価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。「 $C_{u \sim v}$ アルキル」は $u \sim v$ 個の炭素原子を有するアルキル基を指す。この用語は、例を挙げると、メチル( $CH_3-$ )、エチル( $CH_3CH_2-$ )、 $n$ -プロピル( $CH_3CH_2CH_2-$ )、イソプロピル( $(CH_3)_2CH-$ )、 $n$ -ブチル( $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ )、イソブチル( $(CH_3)_2CHCH_2-$ )、sec-ブチル( $(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$ )、tert-ブチル( $(CH_3)_3C-$ )、 $n$ -ペンチル( $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )、およびネオペンチル( $(CH_3)_3CCCH_2-$ )などの直鎖状および分枝鎖状ヒドロカルビル基を含む。

#### 【0019】

「置換アルキル」および「置換 $C_{u \sim v}$ アルキル」は、1～5個、いくつかの実施形態では、1～3個または1～2個の置換基を有するアルキル基を指し、それは、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、スピロシクロアルキル、 $SO_3H$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され、前記置換基は本明細書で定義する通りである。

#### 【0020】

「アルケニル」は、2～10個の炭素原子、いくつかの実施形態では、2～6個の炭素原子または2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1つのビニル不飽和部( $>C=C<$ )を有する直鎖状または分枝鎖状ヒドロカルビル基を指す。「 $C_{u \sim v}$ アルケニル」は、 $u \sim v$ 個の炭素原子を有するアルケニル基を指し、これは、例えばエテニル、プロペニル、1,3-ブタジエニルなどを含むことが意図される。

#### 【0021】

「置換アルケニル」および「置換 $C_{u \sim v}$ アルケニル」は、1～3個の置換基、いくつかの実施形態では、1～2個の置換基を有するアルケニル基を指し、それは、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $SO_3H$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ

からなる群から選択され、前記置換基は本明細書で定義する通りであり、ただし、いずれのヒドロキシ置換体もチオール置換体もアセチレン炭素原子に結合していない。

#### 【0022】

「アルキニル」は少なくとも1つの三重結合を含む直鎖状一価炭化水素基または分枝鎖状一価炭化水素基を指す。「アルキニル」という用語は、1つの三重結合および1つの二重結合を有する上記ヒドロカルビル基を含むことも意味する。「 $C_{u \sim v}$ アルキニル」は $u \sim v$ 個の炭素原子を有するアルキニル基を指し、それは、エチニル、プロピニルなどを含むことが意図される。

#### 【0023】

「置換アルキニル」および「置換 $C_{u \sim v}$ アルキニル」は、1～3個の置換基、いくつかの実施形態では、1～2個の置換基を有するアルキニル基を指し、それは、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $SO_3H$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され、前記置換基は本明細書で定義する通りであり、ただし、いずれのヒドロキシ置換体もチオール置換体もアセチレン炭素原子に結合していない。

#### 【0024】

「アルコキシ」は、アルキルが本明細書で定義される基-O-アルキルを指す。アルコキシは、例を挙げると、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、 $t$ -ブトキシ、 $sec$ -ブトキシおよび $n$ -ペントキシを含む。「 $C_{u \sim v}$ アルコキシ」は $u \sim v$ 個の炭素原子を有するアルコキシ基を指す。

#### 【0025】

「置換アルコキシ」および「置換 $C_{u \sim v}$ アルコキシ」は、置換アルキルが本明細書で定義される、基-O-(置換アルキル)を指す。

#### 【0026】

「アシル」は、基 $H-C(O)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、置換アルキル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、置換アルケニル- $C(O)-$ 、アルキニル- $C(O)-$ 、置換アルキニル- $C(O)-$ 、シクロアルキル- $C(O)-$ 、置換シクロアルキル- $C(O)-$ 、アリール- $C(O)-$ 、置換アリール- $C(O)-$ 、置換ヒドラジノ- $C(O)-$ 、ヘテロアリール- $C(O)-$ 、置換ヘテロアリール- $C(O)-$ 、複素環- $C(O)-$ および置換複素環- $C(O)-$ を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。アシルは「アセチル」基 $CH_3C(O)-$ を含む。

#### 【0027】

「アシルアミノ」は、基- $NR^{20}C(O)H$ 、- $NR^{20}C(O)$ アルキル、- $NR^{20}C(O)$ 置換アルキル、- $NR^{20}C(O)$ シクロアルキル、- $NR^{20}C(O)$ 置換シクロアルキル、- $NR^{20}C(O)$ アルケニル、- $NR^{20}C(O)$ 置換アルケニル

、 $-NR^{20}C(O)$  アルキニル、 $-NR^{20}C(O)$  置換アルキニル、 $-NR^{20}C(O)$  アリール、 $-NR^{20}C(O)$  置換アリール、 $-NR^{20}C(O)$  ヘテロアリール、 $-NR^{20}C(O)$  置換ヘテロアリール、 $-NR^{20}C(O)$  複素環および $-NR^{20}C(O)$  置換複素環を指し、 $R^{20}$  は水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

#### 【0028】

「アシルオキシ」は、基 $H-C(O)O-$ 、アルキル $-C(O)O-$ 、置換アルキル $-C(O)O-$ 、アルケニル $-C(O)O-$ 、置換アルケニル $-C(O)O-$ 、アルキニル $-C(O)O-$ 、置換アルキニル $-C(O)O-$ 、アリール $-C(O)O-$ 、置換アリール $-C(O)O-$ 、シクロアルキル $-C(O)O-$ 、置換シクロアルキル $-C(O)O-$ 、ヘテロアリール $-C(O)O-$ 、置換ヘテロアリール $-C(O)O-$ 、複素環 $-C(O)O-$ および置換複素環 $-C(O)O-$ を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

#### 【0029】

「アミノ」は、基 $-NH_2$ を指す。

#### 【0030】

「置換アミノ」は基 $-NR^{21}R^{22}$ を指し、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロシクリルおよび $-S(O)_2$ -置換ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒にあってヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル基を形成しており、ただし、 $R^{21}$ と $R^{22}$ はどちらも水素ではなく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。 $R^{21}$ が水素であり、 $R^{22}$ がアルキルである場合、その置換アミノ基は本明細書ではアルキルアミノと称されることもある。 $R^{21}$ および $R^{22}$ がアルキルである場合、置換アミノ基は本明細書ではジアルキルアミノと称されることもある。モノ置換アミノに言及する場合、それは $R^{21}$ か $R^{22}$ のどちらかは水素であるが、両方が水素であることはないことが意図される。ジ置換アミノに言及する場合、それは $R^{21}$ も $R^{22}$ もどちらも水素でないことが意図される。

#### 【0031】

「ヒドロキシアミノ」は、基 $-NHOH$ を指す。

#### 【0032】

「アルコキシアミノ」は、基 $-NHO$ -アルキルを指し、アルキルは本明細書で定義する通りである。

#### 【0033】

「アミノカルボニル」は基 $-C(O)NR^{23}R^{24}$ を指し、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアシルアミノからなる群から独立に選択され、 $R^{23}$ および

$R^{24}$  は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒に becoming 複素環基または置換複素環基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

【0034】

「アミノチオカルボニル」は基  $-C(S)NR^{23}R^{24}$  を指し、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択され、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒に becoming 複素環基または置換複素環基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

10

【0035】

「アミノカルボニルアミノ」は基  $-NR^{20}C(O)NR^{23}R^{24}$  を指し、 $R^{20}$  は水素またはアルキルであり、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択され、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒に becoming 複素環基または置換複素環基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

20

【0036】

「アミノチオカルボニルアミノ」は基  $-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$  を指し、 $R^{20}$  は水素またはアルキルであり、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択され、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒に becoming 複素環基または置換複素環基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

30

【0037】

「アミノカルボニルオキシ」は基  $-O-C(O)NR^{23}R^{24}$  を指し、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択され、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒に becoming 複素環基または置換複素環基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

40

【0038】

「アミノスルホニル」は基  $-S(O)_2NR^{23}R^{24}$  を指し、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択され、 $R^{24}$

50

<sup>3</sup> および  $R^{24}$  は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒に becoming 複素環基または置換複素環基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

#### 【0039】

「アミノスルホニルオキシ」は基  $-O-S(O)_2NR^{23}R^{24}$  を指し、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択され、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒に becoming 複素環基または置換複素環基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

10

#### 【0040】

「アミノスルホニルアミノ」は基  $-NR^{20}-S(O)_2NR^{23}R^{24}$  を指し、 $R^{20}$  は水素またはアルキルであり、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択され、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒に becoming 複素環基または置換複素環基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

20

#### 【0041】

「アミジノ」は基  $-C(=NR^{25})NR^{23}R^{24}$  を指し、 $R^{25}$ 、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択され、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒に becoming 複素環基または置換複素環基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

30

#### 【0042】

「アリール」は、6～14個の炭素原子を有し、環ヘテロ原子をもたず、単環（例えば、フェニル）または複数の縮合（condensed（fused））環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する芳香族基を指す。環ヘテロ原子をもたない芳香族および非芳香族環を有する縮合系、架橋系およびスピロ環系を含む多環系については、「アリール」または「Ar」という用語は、その結合点が芳香族炭素原子に存在する場合に適用される（例えば、その結合点が芳香族フェニル環の2位に存在するので、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルはアリール基である）。

40

#### 【0043】

「置換アリール」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カ

40

ルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオアシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択される1～8個、いくつかの実施形態では、1～5個、1～3個または1～2個の置換基（上記置換基は本明細書で定義される）で置換されているアリール基を指す。

10

#### 【0044】

「アリールアルキル」または「アリール（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_z$ ）アルキル」は基- $\text{R}^u \text{R}^v$ を指す。 $\text{R}^u$ はアルキレン基（8個以下の主鎖炭素原子を有する）であり、 $\text{R}^v$ は本明細書で定義されるアリール基である。したがって、「アリールアルキル」は、例えばベンジルおよびフェニルエチルなどの基を指す。同様に、「アリールアルケニル」は基- $\text{R}^u \text{R}^v$ を意味し、ここで、 $\text{R}^u$ はアルケニレン基（1または2個の二重結合を有するアルキレン基）であり、 $\text{R}^v$ は本明細書で定義されるアリール基（例えばスチレニル、3-フェニル-2-プロペニルなど）である。

#### 【0045】

20

「アリールオキシ」は、アリールが本明細書で定義される、基- $\text{O}$ -アリールを指し、例を挙げると、フェノキシおよびナフトキシが含まれる。

#### 【0046】

「置換アリールオキシ」は、置換アリールが本明細書で定義される、基- $\text{O}$ -（置換アリール）を指す。

#### 【0047】

「アリールチオ」は、基- $\text{S}$ -アリールを指し、アリールは本明細書で定義する通りである。

#### 【0048】

「置換アリールチオ」は、基- $\text{S}$ -（置換アリール）を指し、置換アリールは本明細書で定義する通りである。

30

#### 【0049】

「アジド」は、基- $\text{N}_3$ を指す。

#### 【0050】

「ヒドラジノ」は、基- $\text{NHNH}_2$ を指す。

#### 【0051】

「置換ヒドラジノ」は基- $\text{NR}^{26} \text{NR}^{27} \text{R}^{28}$ を指し、 $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{27}$ および $\text{R}^{28}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -アルケニル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -置換アルケニル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -シクロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -置換シクロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -複素環および $-\text{S}(\text{O})_2$ -置換複素環からなる群から独立に選択され、 $\text{R}^{27}$ および $\text{R}^{28}$ は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒になって複素環基または置換複素環基を形成しており、ただし、 $\text{R}^{27}$ と $\text{R}^{28}$ はどちらも水素ではなく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

40

50

## 【0052】

「シアノ」または「カルボニトリル」は基 $-CN$ を指す。

## 【0053】

「カルボニル」は $-C(=O)-$ と同等である二価の基 $-C(O)-$ を指す。

## 【0054】

「カルボキシル」または「カルボキシ」は $-COOH$ またはその塩を指す。

## 【0055】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、基 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-C(O)O-$ アルケニル、 $-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-C(O)O-$ アルキニル、 $-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-C(O)O-$ アリール、 $-C(O)O-$ 置換アリール、 $-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 複素環および $-C(O)O-$ 置換複素環を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

10

## 【0056】

「(カルボキシルエステル) アミノ」は、基 $-NR^{20}-C(O)O-$ アルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アルケニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アルキニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 複素環および $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換複素環を指し、 $R^{20}$ はアルキルまたは水素であり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

20

## 【0057】

「(カルボキシルエステル) オキシ」は、基 $-O-C(O)O-$ アルキル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-O-C(O)O-$ アルケニル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-O-C(O)O-$ アルキニル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-O-C(O)O-$ アリール、 $-O-C(O)O-$ 置換アリール、 $-O-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-O-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-O-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-O-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-O-C(O)O-$ 複素環および $-O-C(O)O-$ 置換複素環を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

30

## 【0058】

「シクロアルキル」は、3～14個の炭素原子を有し、環ヘテロ原子を有さず、縮合系、架橋系およびスピロ環系を含む単環または多環を有する飽和もしくは部分飽和の環状基を指す。環ヘテロ原子を有さない芳香族環および非芳香族環を有する多環系については、「シクロアルキル」という用語は、その結合点が非芳香族炭素原子に存在する場合に適用される(例えば、5, 6, 7, 8, -テトラヒドロナフタレン-5-イル)。「シクロアルキル」という用語は、シクロアルケニル基を含む。シクロアルキル基の例には、例えばアダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルおよびシクロヘキセニルが含まれる。「 $C_{u \sim v}$ シクロアルキル」は、環構成要素として $u \sim v$ 個の炭素原子を有するシクロアルキル基を指す。「 $C_{u \sim v}$ シクロアルケニル」は、環構成要素として $u \sim v$ 個の炭素原子を有するシクロアルケニル基を指す。

40

50

## 【0059】

「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの $>C=C<$ 環不飽和部を有する部分飽和シクロアルキル環を指す。

## 【0060】

「置換シクロアルキル」は、オキソ、チオン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $SO_3H$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(前記置換基は本明細書で定義する通りである)からなる群から選択される1〜8個もしくは1〜5個、またはいくつかの実施形態では、1〜3個の置換基を有する、本明細書で定義されるシクロアルキル基を指す。「置換シクロアルキル」という用語は置換シクロアルケニル基を含む。

## 【0061】

「シクロアルキルオキシ」は、シクロアルキルが本明細書で定義される $f-O$ -シクロアルキルを指す。

## 【0062】

「置換シクロアルキルオキシ」は、置換シクロアルキルが本明細書で定義される $-O-$ (置換シクロアルキル)を指す。

## 【0063】

「シクロアルキルチオ」は、置換シクロアルキルが本明細書で定義される $-S-$ シクロアルキルを指す。

## 【0064】

「置換シクロアルキルチオ」は、置換シクロアルキルが本明細書で定義される $-S-$ (置換シクロアルキル)を指す。

## 【0065】

「グアニジノ」は基 $-NHC(=NH)NH_2$ を指す。

## 【0066】

「置換グアニジノ」は、 $-NR^{29}C(=NR^{29})N(R^{29})_2$ を指す。ここで、各 $R^{29}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、共通するグアニジノ窒素原子と結合している2つの $R^{29}$ は任意選択で、それらと結合している窒素と一緒になって複素環基または置換複素環基を形成しており、ただし、少なくとも1つの $R^{29}$ は水素ではなく、前記置換基は本明細書で定義する通りである。

## 【0067】

「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指す。

## 【0068】

「ハロアルキル」は、1〜5個、または、いくつかの実施形態では、1〜3個のハロ基を有するアルキル基の置換体、例えば $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CF$

C1Br、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ などを指し、さらに、すべての水素原子がフッ素原子で置き換えられたペルフルオロアルキルなどのアルキル基（ペルフルオロアルキル基など）を含む。

#### 【0069】

「ハロアルコキシ」は、1～5個、または、いくつかの実施形態では、1～3個のハロ基を有するアルコキシ基の置換体、例えば $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCF}_3$ などを指す。

#### 【0070】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は基 $-\text{OH}$ を指す。

#### 【0071】

「ヘテロアルキル」は、シアノ、 $-\text{OR}^w$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{SR}^z$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^z$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^z$ （ $n$ は0、1または2である）から独立に選択される1、2または3個の置換基を有する本明細書で定義されるアルキル基を意味するが、ただし、ヘテロアルキル基の結合点はヘテロアルキル基の炭素原子を介しているという条件で、である。 $\text{R}^w$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルボキシアミド、またはモノアルキルカルバモイルもしくはジアルキルカルバモイルである。 $\text{R}^x$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリールまたはアリールアルキルである。 $\text{R}^y$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルボキシアミド、モノアルキルカルバモイルもしくはジアルキルカルバモイルまたはアルキルスルホニルである。 $\text{R}^z$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはヒドロキシアルキルである。代表的な例には、例えば、2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-メトキシエチル、ベンジルオキシメチル、2-シアノエチルおよび2-メチルスルホニル-エチルが含まれる。上記のそれぞれについて、 $\text{R}^w$ 、 $\text{R}^x$ 、 $\text{R}^y$ および $\text{R}^z$ は、アミノ、フッ素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、OHまたはアルコキシでさらに置換されていてよい。さらに、炭素原子数を示す添字（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ）は、シアノ、 $-\text{OR}^w$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{SR}^z$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^z$ または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^z$ 部分を除いたヘテロアルキル基の部分における合計炭素原子数を指す。

#### 【0072】

「ヘテロアリール」は、1～14個の炭素原子と、1～6個のヘテロ原子（酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される）とを有する芳香族基を指し、これは、単環（例えば、イミダゾリル）または多環（例えば、ベンズイミダゾール-2-イルおよびベンズイミダゾール-6-イル）を含む5～18員環または5～18員環系を含む。芳香族環および非芳香族環を有する縮合系、架橋系およびスピロ環系を含む多環系については、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つの環ヘテロ原子が存在し、その結合点が芳香族環の原子に存在する場合に適用される（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イルおよび5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル）。一実施形態では、ヘテロアリール基の窒素および/または硫黄環原子は、任意選択で酸化されてN-オキシド（ $\text{N} \rightarrow \text{O}$ ）、スルフィニルまたはスルホニル部分をもたらす。より具体的には、ヘテロアリールという用語は、これらに限定されないが、ピリジル、フラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリル、キナゾリノニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、およびベンゾチエニルを含む。

#### 【0073】

「N-結合」は、結合点とその窒素含有基の窒素原子に対しての窒素含有基を指す。

例えば、「N-結合テトラゾリル」は、結合点はそのテトラゾリル基の窒素原子に対している基を指す。同様に、N-結合トリアゾリル、N-結合イミダゾリル、N-結合ピラゾリルおよびN-結合ピロリルは、結合点がそれぞれ、そのトリアゾール、イミダゾール、ピラゾールおよびピロール基の窒素原子に対している基である。同様に、「N-結合イミダゾリル」は、結合点が窒素原子に対しているイミダゾールを指す。

**【0074】**

「置換ヘテロアリアル」は、置換アリアルについて定義される場合の置換基からなる群から選択される1～8個、またはいくつかの実施形態では、1～5個、1～3個もしくは1～2個の置換基で置換されているヘテロアリアル基を指す。

**【0075】**

「ヘテロアリアルオキシ」は、ヘテロアリアルが本明細書で定義される-O-ヘテロアリアルを指す。

**【0076】**

「置換ヘテロアリアルオキシ」は、ヘテロアリアルが本明細書で定義される基-O-（置換ヘテロアリアル）を指す。

**【0077】**

「ヘテロアリアルチオ」は、ヘテロアリアルが本明細書で定義される基-S-ヘテロアリアルを指す。

**【0078】**

「置換ヘテロアリアルチオ」は、ヘテロアリアルが本明細書で定義される基-S-（置換ヘテロアリアル）を指す。

**【0079】**

「複素環」、「複素環（の）」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、1～14個の炭素原子と、1～6個のヘテロ原子（窒素、硫黄または酸素からなる群から選択される）とを有する飽和もしくは部分飽和環状基を指し、これは、単環、ならびに、縮合系、架橋系およびスピロ環系を含む多環系を含む。芳香族環および／または非芳香族環を有する多環系については、「複素環（の）」、「複素環」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも1つの環ヘテロ原子が存在し、その結合点が、非芳香族環の原子に存在する場合に適用される（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イルおよびデカヒドロキノリン-6-イル）。一実施形態では、複素環基の窒素および／または硫黄原子は、任意選択で酸化されてN-オキシド、スルフィニルおよびスルホニル部分をもたらす。より具体的には、ヘテロシクリルには、これらに限定されないが、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、N-メチルペペリジン-3-イル、ピペラジニル、N-メチルピロリジン-3-イル、3-ピロリジニル、2-ピロリドン-1-イル、モルホリニルおよびピロリジニルが含まれる。炭素原子数を示す添字（例えば、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>）は、ヘテロ原子の数を除いたヘテロシクリル基の部分における合計炭素原子数を指す。

**【0080】**

「置換複素環」、「置換複素環（の）」、「置換ヘテロシクロ」、「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」は、置換シクロアルキルについて定義される場合の置換基の1～5個、または、いくつかの実施形態では、1～3個で置換された本明細書で定義される複素環基を指す。

**【0081】**

「ヘテロシクリルオキシ」は、ヘテロシクリルが本明細書で定義される基-O-ヘテロシクリルを指す。

**【0082】**

「置換ヘテロシクリルオキシ」は、ヘテロシクリルが本明細書で定義される基-O-（置換ヘテロシクリル）を指す。

**【0083】**

「ヘテロシクリルチオ」は、ヘテロシクリルが本明細書で定義される基－S－ヘテロシクリル (heterocycl) を指す。

【0084】

「置換ヘテロシクリルチオ」は、ヘテロシクリルが本明細書で定義される基－S－（置換ヘテロシクリル）を指す。

【0085】

複素環およびヘテロアリール基の例には、これらに限定されないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも呼ばれる）、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ペペリジニル、ピロリジン、およびテトラヒドロフラニルが含まれる。

10

【0086】

「ニトロ」は基－NO<sub>2</sub>を指す。

20

【0087】

「オキソ」は原子（=O）を指す。

【0088】

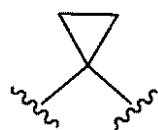
「オキシド」は1つまたは複数のヘテロ原子が酸化されて得られる生成物である。その例には、N-オキシド、スルホキシドおよびスルホンが含まれる。

【0089】

「スピロシクロアルキル」は、以下の構造

【0090】

【化1】



30

（波線と共に示した結合につながっている、以下に示すメチレン基はスピロシクロアルキル基で置換されている）

で例示されるように、共通する炭素原子に存在する2個の水素原子を2～9個の炭素原子を有するアルキレン基で置き換えることによって形成される3～10員の環状置換基を指す。

【0091】

「スルホニル」は二価の基－S(O)<sub>2</sub>－を指す。

40

【0092】

「置換スルホニル」は、基－S(O)<sub>2</sub>－アルキル、－S(O)<sub>2</sub>－置換アルキル、－S(O)<sub>2</sub>－アルケニル、－S(O)<sub>2</sub>－置換アルケニル、－S(O)<sub>2</sub>－アルキニル、－S(O)<sub>2</sub>－置換アルキニル、－S(O)<sub>2</sub>－シクロアルキル、－S(O)<sub>2</sub>－置換シクロアルキル、－S(O)<sub>2</sub>－アリール、－S(O)<sub>2</sub>－置換アリール、－S(O)<sub>2</sub>－ヘテロアリール、－S(O)<sub>2</sub>－置換ヘテロアリール、－S(O)<sub>2</sub>－複素環、－S(O)<sub>2</sub>－置換複素環を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。置換スルホニルは、メチル－S(O)<sub>2</sub>－、フェニル－S(O)<sub>2</sub>－およ

50

び4-メチルフェニル-S(O)<sub>2</sub>-などの基を含む。

【0093】

「スルホニルオキシ」は、基-O S(O)<sub>2</sub>-アルキル、-O S(O)<sub>2</sub>-置換アルキル、-O S(O)<sub>2</sub>-アルケニル、-O S(O)<sub>2</sub>-置換アルケニル、-O S(O)<sub>2</sub>-シクロアルキル、-O S(O)<sub>2</sub>-置換シクロアルキル、-O S(O)<sub>2</sub>-アリール、-O S(O)<sub>2</sub>-置換アリール、-O S(O)<sub>2</sub>-ヘテロアリール、-O S(O)<sub>2</sub>-置換ヘテロアリール、-O S(O)<sub>2</sub>-複素環、-O S(O)<sub>2</sub>-置換複素環を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

10

【0094】

「チオアシル」は、基H-C(S)-、アルキル-C(S)-、置換アルキル-C(S)-、アルケニル-C(S)-、置換アルケニル-C(S)-、アルキニル-C(S)-、置換アルキニル-C(S)-、シクロアルキル-C(S)-、置換シクロアルキル-C(S)-、アリール-C(S)-、置換アリール-C(S)-、ヘテロアリール-C(S)-、置換ヘテロアリール-C(S)-、複素環-C(S)-、および置換複素環-C(S)-を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義する通りである。

20

【0095】

「チオール」は、基-SHを指す。

【0096】

「アルキルチオ」は、基-S-アルキルを指し、アルキルは本明細書で定義する通りである。

【0097】

「置換アルキルチオ」は、基-S-(置換アルキル)を指し、置換アルキルは本明細書で定義する通りである。

【0098】

「チオカルボニル」は、-C(=S)-と同等である二価の基-C(S)-を指す。

30

【0099】

「チオン」は原子(=S)を指す。

【0100】

「チオシアネート」は基-SCNを指す。

【0101】

本明細書で用いる「化合物」および「化合物(複数)」は、本明細書で開示する一般式、これらの一般式の任意の下位式(subgenus)ならびに薬学的に許容される塩などの一般式および下位一般式で指定される任意の形態の化合物によって包含される化合物を指す。別段の指定のない限り、この用語は、その化合物または化合物(複数)のラセミ化合物、立体異性体、および互変異性体をさらに含む。

40

【0102】

「ラセミ化合物」は鏡像異性体の混合物を指す。

【0103】

化合物の「溶媒和物」または「溶媒和物(複数)」は、化学量論量または非化学量論量の溶媒と結合した本明細書で定義される化合物を指す。化合物の溶媒和物は、開示される一般式および下位一般式のオキシド、エステル、プロドラッグまたは薬学的に許容される塩などの化合物のすべての形態の溶媒和物を含む。好ましい溶媒は、揮発性、非毒性であり、かつ/またはヒトへの投与が許容可能なものである。本発明は、本明細書で開示する化合物ならびに式(A)~(D)および(I)~(XIV)の化合物の溶媒和物を含む。

【0104】

50

「立体異性体」または「立体異性体（複数）」は、1つまたは複数の立体中心のキラリティーが異なる化合物を指す。立体異性体には、鏡像異性体およびジアステレオマーが含まれる。本発明の化合物が1つもしくは複数の不斉中心または非対称置換体を有する二重結合を含む場合、本発明の化合物は立体異性の形態で存在することができ、したがって、個々の立体異性体または混合物として作製することができる。別段の表示のない限り、こうした記述は、個々の立体異性体ならびに混合物を含むものとする。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は当該分野で周知である（Chapter 4 of *Advanced Organic Chemistry*、第4版、J. March、John Wiley and Sons、New York、1992年の考察を参照されたい）。

10

#### 【0105】

「互変異性体」は、エノールーケト互変異性体およびイミンーエナミン互変異性体などの、プロトンの位置が異なる形態が交互に起こる（*alternate*）化合物、または環-NH-部分と環=N-部分の両方と結合した環原子を含む互変異性形態のヘテロアリアル基（例えばピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾール）を指す。

#### 【0106】

「プロドラッグ」は、患者に投与されたとき、直接的または間接的に、実施形態の化合物またはその活性代謝物もしくは残基を提供できる、実施形態の化合物の任意の誘導体を指す。本発明の化合物のプロドラッグは、その改変体がインビボで切断されて親化合物または活性代謝物を放出できる仕方で、化合物中に存在する官能基を改変することによって調製される。例えば、プロドラッグは、化合物中のヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基が、インビボで切断されてそれぞれ遊離ヒドロキシル、アミノまたはスルフヒドリル基を再生成できる任意の基と結合している化合物を含む。特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、そうした化合物を患者に投与したとき実施形態の化合物の生物学的利用能を増大させる（例えば、経口投与された化合物が血液中により簡単に吸収されるようにすることによって）か、あるいは、親種と比較して、生物学的領域（例えば、脳またはリンパ系）への親化合物の送達を増進させるものである。プロドラッグは、本発明の化合物のヒドロキシ官能基のエステル、アミドおよびカルバメート（例えば、N、N-ジメチルアミノカルボニル）形態を含む。エステルプロドラッグの例には、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステルの誘導体が含まれる。プロドラッグの概要は、T HiguchiおよびV Strella、*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*、A. C. S. Symposium Series 14巻ならびにEdward B. Roche編、*Bioreversible Carriers in Drug Design*、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年に提供されている。この両方を参照により本明細書に組み込む。

20

30

#### 【0107】

「薬学的に許容される塩」は、当該分野で周知の様々な有機および無機対イオンから誘導される薬学的に許容される塩を指し、これらの塩としては、例に過ぎないが、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩およびテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられる。分子が塩基性官能基を含む場合、酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成されるか、または酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシアタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、メタンスルホン酸、4-メチルピシク

40

50

ロ〔2. 2. 2〕ーオクター2ーエンー1ーカルボン酸、グルコヘプトン酸、3ーフェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸と形成される。親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンもしくはアルミニウムイオンで置き換えられているか；またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、Nーメチルグルカミンなどの有機塩基に配位している場合にも、やはり塩を形成することができる。薬学的に許容される塩は、患者に投与するのに適しており、望ましい薬理学的特性を有する。適切な塩には、P. Heinrich Stahl、Camille G. Wermuth（編）、Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use；2002年に記載されているものがさらに含まれる。

10

#### 【0108】

別段の表示のない限り、本明細書で明確に定義されていない置換基の命名は、官能基の末端部を命名し、続いて、結合点の方に向かって隣接官能基を命名することによって達成される。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル（arylalkyloxycarbonyl）」は基（アリール）ー（アルキル）ーOーC（O）ーを指す。

#### 【0109】

上で定義されたすべての置換された基において、それ自体に置換基をさらに有する置換基を定義する（例えば、それ自体が置換アリール基（この置換アリールが置換アリール基でさらに置換されている）で置換された置換基として置換アリール基を有する置換アリール等々）ことによって達成されるポリマーは本明細書では含まれないことを理解されたい。その場合、そうした置換の最大数は3である。例えば、他の2つの置換アリール基での置換アリール基の連続した置換は、一置換アリールー（置換アリール）ー置換アリールに限定される。

20

#### 【0110】

同様に、上記定義は許容されない置換パターン（例えば、5個のフルオロ基で置換されたメチルまたは2つの隣接酸素環原子を有するヘテロアリール基）を含むものではないことを理解されたい。そうした許容されない置換パターンは当業者に周知である。

#### 【0111】

本明細書の全体にわたって用いる「任意選択の」または「任意選択で」という用語は、それに続いて記述される事象または状況は必ずしも起こらなくてよいこと、および、その記述は、その事象または状況が起こる場合およびそれが起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「アルキル基で任意選択で一置換もしくは二置換されたヘテロシクロ基」は、そのアルキルは必ずしも存在しなくてよいが、その記述は、ヘテロシクロ基がアルキル基で一置換もしくは二置換されている状態およびそのヘテロシクロ基がアルキル基で置換されていない状態を含むことを意味する。

30

#### 【0112】

次に本発明の組成物についてみると、「薬学的に許容される担体または添加剤」という用語は、概ね安全であり、許容される毒性を有する医薬組成物を調製するのに有用な担体または添加剤を意味する。許容される担体または添加剤には、獣医学的用途ならびにヒトへの薬学的用途に対して許容されるものが含まれる。本明細書および特許請求の範囲で用いる「薬学的に許容される担体または添加剤」は、1つのそうした担体または添加剤と2つ以上のそうした担体または添加剤の両方を含む。

40

#### 【0113】

本発明の方法に関連して、以下の用語を、次に表示した意味で使用する：

疾患を「治療する（treating）」または疾患の「治療」という用語は：

（1）その疾患に曝されているかまたはそれに罹りやすいが、その疾患の症状が認められないかまたはそれを示していない哺乳動物においてその疾患を発症する危険性を予防または低減する、すなわちその疾患の臨床症状を引き起こさせないようにすること、

50

(2) その疾患を阻止する、すなわちその疾患またはその臨床症状の進行を停止または低減させること、あるいは、

(3) その疾患を緩和する、すなわちその疾患またはその臨床症状の後退をもたらすことを含む。

【0114】

本発明の好ましい実施形態は、疾患を緩和することからなる疾患の治療である。

【0115】

「診断する (diagnosing)」という用語は、特定の疾患または状態の存否を判定することを指す。さらにこの用語は、特定の疾患または状態のレベルまたは重篤度を判定し、かつ、その疾患または状態をモニタリングして具体的な治療レジメンに対するその応答を判定することを指す。

10

【0116】

「治療有効量」という用語は、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって探究されている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する対象化合物の量を意味する。「治療有効量」は、疾患を治療するために哺乳動物に投与されるとき、そうした疾患の治療に効果をもたらすのに十分な化合物の量を含む。「治療有効量」は、その化合物、疾患およびその重篤度ならびに治療を受ける哺乳動物の年齢、体重等によって変わる。

【0117】

「哺乳動物」という用語には、これらに限定されないが、ヒト、ペット (domestic animal) (例えば、イヌまたはネコ)、家畜 (ウシ、ウマまたはブタ) および実験動物 (マウス、ラット、ハムスター、テングネズミ、ブタ、ウサギ、イヌまたはサル) が含まれる。

20

【0118】

「インスリン耐性」という用語は一般に、グルコース代謝の障害として定義することができる。より具体的には、インスリン耐性は、広い濃度範囲にわたって生物学的作用を発揮するインスリンの能力が低下し、期待されるよりも小さい生物学的効果をもたらすことと定義することができる (例えば、Reaven GM, J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998年) 9巻: 387~406頁およびFlie J, Ann. Rev. Med. (1983年) 34巻: 145~60頁を参照されたい)。インスリン耐性のある人は、グルコースを適切に代謝する能力が低下しており、たとえそれがあったとしても、インスリン治療に十分に反応しない。インスリン耐性の兆候は、グルコース取り込みの不十分なインスリン活性化、筋肉における酸化および貯蔵、ならびに脂肪組織におけるリポリシスおよび肝臓におけるグルコースの産生および分泌の不十分なインスリン抑制を含む。インスリン耐性は、多嚢胞性卵巣症候群、耐糖能異常、妊娠性糖尿病、メタボリック症候群、高血圧症、肥満症、アテローム性動脈硬化症および他の様々な障害を引き起こすかまたは引き起こすもとなる可能性がある。最終的には、インスリン耐性のある個体は、糖尿病状態に至るところまで進行する可能性がある。

30

【0119】

「真性糖尿病」または「糖尿病」という用語は一般に、体内での適切な血糖レベルの維持する機能の不全をもたらす、グルコースの産生および利用における代謝欠陥を特徴とする疾患または状態を意味する。こうした欠陥の結果は、「高血糖症」と称される血中グルコースの上昇である。糖尿病の2つの主要な形態は1型糖尿病と2型糖尿病である。上記したように、1型糖尿病は一般に、グルコース利用を制御するホルモンであるインスリンの絶対的欠乏によるものである。2型糖尿病は、正常なインスリンレベルでもまた高いインスリンレベルでもしばしば起こり、組織がインスリンに適切に応答できないことに起因し得る。たいていの2型糖尿病患者はインスリン耐性があり、インスリン分泌がインスリンに応答する末梢組織の耐性を補うことができないという点においてインスリンの相対的欠乏を有する。さらに、多くの2型糖尿病は肥満性である。グルコースホメオスタシスの

40

50

他のタイプの障害には、正常なグルコースホメオスタシスと糖尿病の間の代謝段階の中間にある耐糖能異常、および1型または2型糖尿病の既往歴のない女性の妊娠中でのグルコース不耐性である妊娠性真性糖尿病が含まれる。

#### 【0120】

「メタボリック症候群」という用語は、腹部肥満、インスリン耐性、グルコース不耐性、糖尿病、高血圧症および脂質異常症を含む一群の代謝異常を指す。これらの異常は、血管事象の危険性の増大に関係することは公知である。

#### 【0121】

「腹部肥満」という用語は、成人における高い血中コレステロール値の検出、評価および治療に関する全米コレステロール教育プログラム専門家パネル (national cholesterol education program expert panel) (NCEP/ATP Panel III) の第3の報告書によって推奨されているように、男性で $\geq 102$  cm、女性で $\geq 80$  cmの胴周りの限界点 (cutoff point) によって定義される。

10

#### 【0122】

2型糖尿病、耐糖能異常および妊娠性糖尿病の診断の指針は、米国糖尿病学会 (American Diabetes Association) (例えば、The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus、Diabetes Care (1999年)、2巻(補遺1): S5~19頁を参照されたい) に概要が記されている。

20

#### 【0123】

「分泌促進物質」という用語は、分泌を刺激する物質または化合物を意味する。例えば、インスリン分泌促進物質はインスリンの分泌を刺激する物質または化合物である。

#### 【0124】

糖尿病の「症状」という用語は、これらに限定されないが、本明細書で用いるような多尿症、多渴症および多食症を含む(その共通使用を含む)。例えば、「多尿症」は一定期間における大容量の尿の排出を意味し、「多渴症」は慢性的な過度の口渴を意味し; 「多食症」は過食を意味する。糖尿病の他の症状には、例えば、特定の感染症(特に真菌感染症およびブドウ球菌感染症)に対する感受性の増加、吐き気およびケトアシドーシス(血中におけるケトン体の産生増加)が含まれる。

30

#### 【0125】

糖尿病の「合併症」という用語は、これらに限定されないが、微小血管合併症および大血管合併症を含む。微小血管合併症は、一般に微小血管の損傷をもたらす合併症である。これらの合併症には、例えば網膜症(目の血管損傷に起因する視覚の障害または失明); ニューロパシー(神経系への血管損傷に起因する神経損傷および足の障害); およびネフロパシー(腎臓における血管損傷に起因する腎疾患)が含まれる。大血管合併症は、一般に大血管損傷から生じる合併症である。これらの合併症には、例えば循環器疾患および末梢血管障害が含まれる。循環器疾患は心臓の血管の疾患を指す。例えば、Kaplan RMら、「Cardiovascular diseases」 in Health and Human Behavior、206~242頁(McGraw-Hill、New York 1993年)を参照されたい。循環器疾患は通常、例えば、高血圧症(高血圧とも称する)、冠状動脈性心臓疾患、脳梗塞およびリウマチ性心疾患を含むいくつかの形態のうちの1つである。末梢血管障害は、心臓以外の血管のいずれかの疾患を指す。それはしばしば、足や腕の筋肉に血液を送る血管の狭窄である。

40

#### 【0126】

「アテローム性動脈硬化症」という用語は、医薬の関連分野にたずさわる医師によって認識され、理解されている血管の疾患および状態を包含する。アテローム硬化性の循環器疾患、冠状動脈性心臓疾患(冠動脈疾患または虚血性心疾患としても公知である)、脳血管疾患および末梢血管障害はすべてアテローム性動脈硬化症の臨床症状であり、したがっ

50

てそれは「アテローム性動脈硬化症 (atherosclerosis)」および「アテローム硬化性疾患 (atherosclerotic disease)」という用語によって包含される。

#### 【0127】

「抗脂質異常症」という用語は、血液中の過剰な脂質濃度を所望のレベルに低下させることを指す。

#### 【0128】

「調節する (modulate)」または「調節する (modulating)」という用語は、機能または状態の治療、予防、抑制、増進または誘発を指す。例えば、化合物は、ヒトのインスリンを増加させることによって2型糖尿病を調節し、それによって高血糖症を抑制することができる。化合物は、GPR120アゴニストとして作用することによってGPR120を調節することもできる。

#### 【0129】

本明細書で用いる「トリグリセリド」(「TG」)という用語は、その一般的使用を含む。TGは、グリセロール分子とエステル化された3つの脂肪酸分子からなる。TGは、筋肉細胞によってエネルギー産生のために使用されるか、または脂肪組織中に取り込まれて貯蔵される脂肪酸を貯蔵する働きをする。

#### 【0130】

コレステロールおよびTGは水不溶性なので、血漿中で輸送されるためには、それらは「リポタンパク」として公知の特別な分子複合体中に詰め込まなければならない。過剰産生および／または不完全な排除に起因して、リポタンパクは血漿中で蓄積する可能性がある。サイズ、組成、密度および機能の異なる少なくとも5つの別個のリポタンパクが存在する。小腸の細胞内では、食物中の脂肪は、高いTGおよび低いコレステロール含量を有する「カイロミクロン」と呼ばれる大きなリポタンパク複合体中に詰め込まれる。肝臓内では、TGおよびコレステロールエステルは、その主な機能が、肝臓内で作られるかまたは脂肪組織によって放出されるTGの内部輸送である、超低密度リポタンパク(「VLDL」)と呼ばれるTGリッチなリポタンパクとして、血漿中に詰め込まれるかまたはその中に放出される。酵素作用によって、VLDLは還元され、肝臓によって取り込まれ得るか、または中間密度リポタンパク(「IDL」)に転換され得る。IDLは順に、肝臓によって取り込まれるか、またはさらに改変されて低密度リポタンパク(「LDL」)を産生する。LDLは肝臓によって取り込まれ、分解されるかまたは肝外組織によって取り込まれる。高密度リポタンパク(「HDL」)は、逆コレステロール輸送と称されるプロセスで、末梢組織からのコレステロールの除去を助ける働きをする。

#### 【0131】

「脂質異常症」という用語は、低いかつ／または高いレベルのリポタンパクの両方(例えば、高いレベルのLDLおよび／またはVLDL、および低いレベルのHDL)を含む血漿中のリポタンパクレベルの異常を指す。

#### 【0132】

「脂質異常症」という用語は、これらに限定されないが、以下のものを含む：

(1) 家族性高カイロミクロン血症。脂肪分子を分解する酵素であるLPリパーゼの欠乏を引き起こすまれにある遺伝的障害。このLPリパーゼ欠乏は血液中の脂肪またはリポタンパクを大量に蓄積させる可能性がある；

(2) 家族性高コレステロール血症。内在する欠陥が、LDL受容体の不具合および／またはLDL受容体の欠乏をもたらす、LDL受容体遺伝子における一連の変異である場合に引き起こされる比較的よく見られる遺伝的障害。これは、LDL受容体によるLDLの効果のない排除を引き起こし、血漿中において高いLDLレベルと総コレステロールレベルをもたらす；

(3) 多種リポタンパク質型脂質異常症としても公知の家族性混合型脂質異常症は遺伝性疾患であり、患者およびその影響を受ける一等親血縁者は、様々な時点で高いコレステロールおよび高いトリグリセリドを発現する。HDLコレステロールのレベルはしばしば中

10

20

30

40

50

程度に減少する；

(4) 家族性欠陥アポリポタンパク B-100 は比較的よく見られる常染色体性優性異常である。その欠陥は、グルタミンによるアルギニンの置き換えをもたらす単一のヌクレオチド変異によって引き起こされ、これは、LDL 受容体に対する LDL 粒子の親和性を低下させる可能性がある。結果として、高い血漿 LDL と総コレステロールレベルをもたらす可能性がある；

(5) III 型高リポタンパク血症とも称される家族性異常  $\beta$  リポタンパク血症はまれにある遺伝性疾患であり、異常なアポリポタンパク E 機能を伴う血清 TG およびコレステロールレベルの中程度から重度の上昇をもたらす。HDL レベルは通常正常である；

(6) 家族性高トリグリセリド血症はよく見られる遺伝性疾患であり、そこでは、血漿 VLDL の濃度が高くなる。これは、TG レベル（通常コレステロールレベルではない）を軽度から中程度に上昇させ、しばしば、低い血漿 HDL レベルと関係している可能性がある。

#### 【0133】

脂質異常症についての危険因子には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる：(1) 1 型糖尿病、2 型糖尿病、クッシング症候群、甲状腺機能低下症およびある種の腎不全の病歴などの疾患危険因子；(2) 経口避妊薬；エストロゲンおよびコルチコステロイドなどのホルモン；特定の利尿薬、ならびに様々な  $\beta$  遮断薬を含む薬物危険因子；(3) 食事の危険因子は、40% を超える総カロリー数当たりの食事脂肪摂取；10% を超える総カロリー数当たりの飽和脂肪摂取；300 mg を超える 1 日当たりのコレステロール摂取；常習的で過剰なアルコールの使用；および肥満症を含む。

#### 【0134】

「肥満 (の)」および「肥満症」という用語は、世界保健機関 (World Health Organization) によれば、男性で  $27.8 \text{ kg/m}^2$ 、女性で  $27.3 \text{ kg/m}^2$  を超える肥満度指数 (「BMI」) を指す (BMI は体重 (kg) / 身長 ( $\text{m}^2$ ) に等しい)。肥満症は、糖尿病および脂質異常症を含む様々な病状と関係している。肥満症は、2 型糖尿病の発症についての公知の危険因子でもある (例えば、Barrett-Connor E, Epidemiol. Rev. (1989 年) 11:172~181 頁；および Knowler ら、Am. J. Clin. Nutr. (1991 年) 53 巻:1543~1551 頁を参照されたい)。

#### 【0135】

「膵臓」という用語は、哺乳動物を含む脊椎動物の消化系および内分泌系の腺器官を指す。膵臓は、消化酵素とホルモン (インスリン、GLP-1、GIP、および他のホルモンなど) の両方を分泌する。

#### 【0136】

「島」または「ランゲルハンス島」という用語は、島 (複数) として一緒にグループ化され、インスリンおよび他のホルモンを分泌する膵臓の内分泌細胞を指す。

#### 【0137】

「 $\beta$  細胞」という用語は、インスリン、アミリンおよび他のホルモンを分泌するランゲルハンス島の中に見られる細胞を指す。

#### 【0138】

「内分泌細胞」という用語は、血流中にホルモンを分泌する細胞を指す。内分泌細胞は、膵臓、腸および他の器官を含む身体の様々な腺系および器官系中に見られる。

#### 【0139】

「L 細胞」という用語は、GLP-1 を産生する腸管内分泌細胞を指す。

#### 【0140】

「K 細胞」という用語は、GIP を産生する腸管内分泌細胞を指す。

#### 【0141】

「インクレチン」という用語は、食糧摂取に応答してインスリン分泌を増大させる一群のホルモンを指す。インクレチンは GLP-1 および GIP を含む。

## 【0142】

「インスリン」という用語は、グルコース代謝を制御するポリペプチドホルモンを指す。インスリンは、インスリン感受性細胞中のインスリン受容体と結合し、グルコース取り込みを媒介する。インスリンは1型糖尿病を治療するのに使用され、2型糖尿病を治療するのに使用することができる。

## 【0143】

「GLP-1」すなわち「グルカゴン様ペプチド」という用語は、主にL細胞によって産生されるペプチドホルモンである。GLP-1は、インスリン分泌を増大させ、グルカゴン分泌を減少させ、β細胞集団およびインスリン遺伝子発現を増大させ、胃の中における酸分泌および胃内容排出を阻止し、満腹感の増大により食糧摂取を減少させる。

10

## 【0144】

「GIP」すなわち「胃抑制ペプチド」または「グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド」という用語は、K細胞によって主に産生されるペプチドホルモンを指す。GIPはインスリン分泌を刺激する。GIPは脂質代謝にも大きな影響を及ぼす。

## 【0145】

「cAMP」すなわち「環状AMP」または「環状アデノシンーリン酸」という用語は、グルコースや脂質の代謝を含む多くの生物学的過程に関係する細胞内シグナル伝達分子を指す。

## 【0146】

「アゴニスト」という用語は、受容体と結合して細胞における応答を引き起こす化合物を指す。アゴニストは内在性リガンド、例えばホルモンの作用を模倣し、内在性リガンドによってもたらされるのと類似した生理学的応答をもたらす。

20

## 【0147】

「部分アゴニスト」という用語は、受容体と結合し、細胞内での部分応答を引き起こす化合物を指す。部分アゴニストは、内在性リガンドの部分的な生理学的応答だけをもたらす。

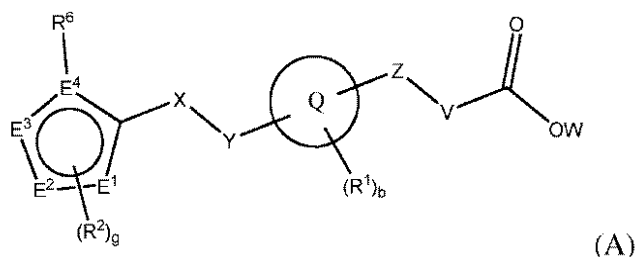
## 【0148】

したがって、一実施形態では、  
式(A)の化合物

## 【0149】

30

## 【化2】



または薬学的に許容されるその塩（式中、

40

## 【0150】

## 【化3】



は、5～10員の単環もしくは二環式アリール基、5～10員の単環もしくは二環式ヘテロアリール基、5～10員の単環もしくは二環式シクロアルキル基、5～10員の単環もしくは二環式ヘテロシクロアルキル基、またはアリールもしくは5～6員のヘテロアリール環が5～6員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合している8～10員の二環式基を表し；

50

$E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  は、C、N および S からなる群から独立に選択され；

$E^4$  は、C および N からなる群から選択され；

X は、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$  および  $-C(O)CH_2-$  からなる群から選択され；

Y は、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$  および  $-O-$  からなる群から選択され；

Z は、 $-(CR^4R^5)_n-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$  および  $-CR^4=CR^5-$  からなる群から選択され；

V は、結合、 $-(CR^4R^5)_n-$ 、 $-CR^4=CR^5-$  および  $-O-CR^4R^5-$  からなる群から選択され；

W は、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル および 置換  $C_1 \sim 6$  アルキル からなる群から選択され；

$R^1$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^2$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、アリーールオキシ、置換アリーールオキシ、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^a$  および  $R^b$  のそれぞれは、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル および  $C_2 \sim 6$  アルキニル からなる群から独立に選択され；

$R^4$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ および 置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ からなる群から独立に選択され；

$R^5$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル および  $C_1 \sim 6$  アルコキシ からなる群から独立に選択され；

$R^6$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール および 置換ヘテロアリーール からなる群から選択され；

任意選択で  $R^4$  と  $R^5$  は、環化して  $C_3 \sim 7$  飽和環またはスピロ  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル基を形成しており；

下付き文字 b は 0、1、2、3 または 4 であり；

下付き文字 g は 0、1 または 2 であり；

下付き文字 n は独立に 1、2 または 3 である）

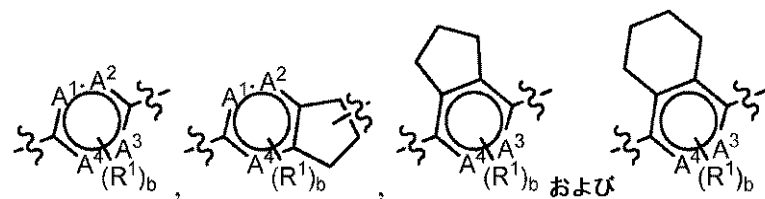
を提供する。

#### 【0151】

いくつかの態様では、X が  $-CH_2-$  であり；Y が  $-O-$  であり；Z が  $-(CR^4R^5)_n$  であり；V が結合である。さらなる態様では、Q が、

#### 【0152】

#### 【化4】



（式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり、 $R^1$  および 下付き文字 b は上記定義通りである）

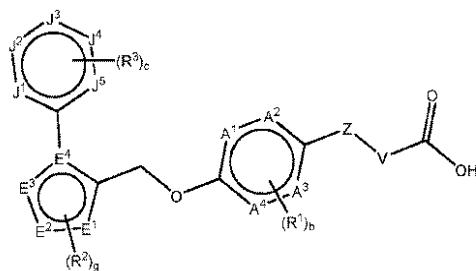
からなる群から選択される。

【0153】

一実施形態では、式(B)の化合物

【0154】

【化5】



(B)

10

または薬学的に許容されるその塩(式中、

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  はCおよびNからなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの0、1または2個だけはNであり；

$J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  はNおよびCからなる群から独立に選択され、ただし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  のうちの0、1または2個だけはNであり；

各  $R^3$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、シアノ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

20

下付き文字cは0、1、2または3であり；

$E^1$ 、 $E^2$ 、 $E^3$ 、 $E^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Z、V、 $R^a$ 、 $R^b$ 、下付き文字bおよび下付き文字gは上記定義通りである)

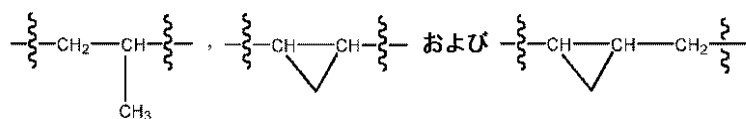
を提供する。

【0155】

いくつかの態様では、ZとVが一緒になって、

【0156】

【化6】



からなる群から選択される。

【0157】

いくつかの態様では、 $E^1$ と $E^2$ がどちらもCであり； $E^3$ と $E^4$ がどちらもNである。いくつかのそうした態様では、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  がすべてCである。他の態様では、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  がすべてCである。さらなる態様では、下付き文字gが0または1であり；下付き文字cが0または1であり；下付き文字bが0、1または2である。他の態様では、 $R^1$ がハロ、 $C_1 \sim 3$  アルキルまたは $CF_3$ であり；gが0であるかまたはgが1であり、 $R^2$ が $CH_3$ であり； $R^3$ が $C_1 \sim 4$  アルキルまたはハロである。

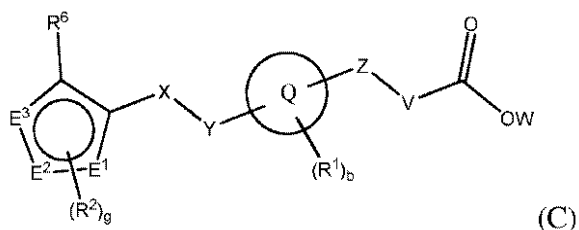
40

【0158】

一実施形態では、式(C)の化合物

【0159】

## 【化 7】



または薬学的に許容されるその塩（式中、

【 0 1 6 0 】

## 【化 8】



は、5～10員の単環もしくは二環式アリール基、5～10員の単環もしくは二環式ヘテロアリール基、5～10員の単環もしくは二環式シクロアルキル基、5～10員の単環もしくは二環式ヘテロシクロアルキル基、またはアリールもしくは5～6員のヘテロアリール環が5～6員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合している8～10員の二環式基を表し；

$E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  は、C、N および O からなる群から独立に選択され；

X は、 $-CH_2-$  および  $-C(O)CH_2-$  からなる群から選択され；

Y は、 $-CH_2-$  および  $-O-$  からなる群から選択され；

Z は、 $-(CR^4R^5)_n-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$  および  $-CR^4=CR^5-$  からなる群から選択され；

V は、結合、 $-(CR^4R^5)_n-$ 、 $-CR^4=CR^5-$  および  $-O-CR^4R^5-$  からなる群から選択され；

W は、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル および 置換  $C_1 \sim 6$  アルキル からなる群から選択され；

$R^1$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^2$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^a$  および  $R^b$  のそれぞれは、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル および  $C_2 \sim 6$  アルキニル からなる群から独立に選択され；

$R^4$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ および 置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ からなる群から独立に選択され；

$R^5$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル および  $C_1 \sim 6$  アルコキシ からなる群から独立に選択され；

任意選択で  $R^4$  と  $R^5$  は、環化して  $C_3 \sim 7$  飽和環またはスピロ  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル基を形成しており；

$R^6$  は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール および 置換ヘテロアリール からなる群から選択され；

下付き文字 b は 0、1、2、3 または 4 であり；

10

20

30

40

50

下付き文字 g は 0、1、2 または 3 であり；

下付き文字 n は独立に 0、1 または 2 であり；

ただし、前記化合物は、メチル 3-（4-（（3-（2, 6-ジクロロフェニル）-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル）メトキシ）フェニル）プロパノエート、3-（4-（（3-（2-クロロ-6-メチルフェニル）-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸、3-（4-（（3-（2, 6-ジクロロフェニル）-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸、エチル 3-（4-（（4-（3-クロロフェニル）-2-（トリフルオロメチル）フラン-3-イル）メトキシ）-2-メチルフェニル）プロパノエートおよび 3-（3-フルオロ-5-メチル-4-（（3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸ではない）

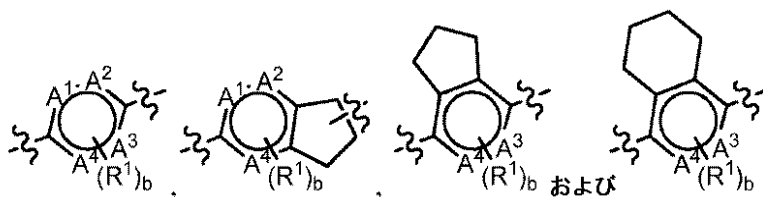
を提供する。

【0161】

いくつかの態様では、X が  $-CH_2-$  であり；Y が  $-O-$  であり；Z が  $-(CR^4R^5)_n$  であり；V が結合である。いくつかのそうした態様では、Q が、

【0162】

【化9】



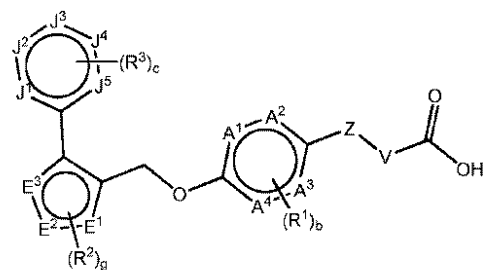
（式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり、 $R^1$  および下付き文字 b は上記定義通りである）  
からなる群から選択される。

【0163】

一実施形態では、式（D）の化合物

【0164】

【化10】



(D)

または薬学的に許容されるその塩（式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

$J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

各  $R^3$  は、ハロ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{3\sim7}$  シクロアルキル、置換  $C_{3\sim7}$  シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$  アルケニル、置換  $C_{2\sim6}$  アルケニル、 $C_{2\sim6}$  アルキニル、置換  $C_{2\sim6}$  アルキニル、シアノ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

下付き文字 c は 0、1、2 または 3 であり；

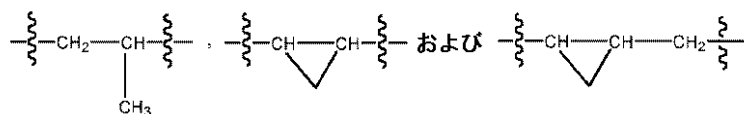
$E^1$ 、 $E^2$ 、 $E^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z$ 、 $V$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、下付き文字  $b$  および下付き文字  $g$  は上記定義通りである)  
を提供する。

【0165】

いくつかの態様では、 $Z$  と  $V$  が一緒になって、

【0166】

【化11】



10

からなる群から選択される。

【0167】

いくつかの態様では、 $E^1$  が  $C$  であり、 $E^2$  および  $E^3$  の一方が  $N$  であり、 $E^2$  および  $E^3$  の他方が  $O$  または  $N$  である。

【0168】

いくつかの態様では、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  がすべて  $C$  である。さらなる態様では、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  がすべて  $C$  である。

【0169】

いくつかの態様では、下付き文字  $g$  が 0 または 1 であり；下付き文字  $c$  が 0 または 1 であり、下付き文字  $b$  が 0、1 または 2 である。

20

【0170】

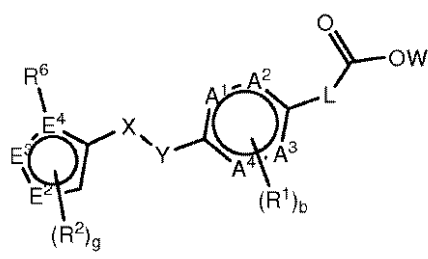
いくつかの態様では、 $R^1$  がハロ、 $C_1 \sim 3$  アルキルまたは  $CF_3$  であり； $g$  が 0 であるかまたは  $g$  が 1 であり、 $R^2$  が  $CH_3$  であり； $R^3$  が  $C_1 \sim 4$  アルキルまたはハロである。

【0171】

一実施形態では、式 (I) の化合物

【0172】

【化12】



(I)

30

または薬学的に許容されるその塩（式中、

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は  $N$  および  $C$  からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  の 0、1 または 2 個だけは  $N$  であり；

$E^4$  は  $C$  または  $N$  であり；

40

$E^2$  および  $E^3$  は  $C$ 、 $N$  および  $S$  からなる群から独立に選択され、ただし、 $E^2$  と  $E^3$  は両方が  $C$  ではないか、または両方が  $S$  でなく；

$X$  および  $Y$  の一方は  $CH_2$  であり、 $X$  および  $Y$  の他方は  $CH_2$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  および  $-S(O)_2-$  からなる群から選択され；

$L$  は  $-(CR^4R^5)_n-$  であり、任意選択で 1 つの  $-(CR^4R^5)-$  は  $-O-$  または  $-S-$  で置き換えられており；

$W$  は  $H$ 、 $C_1 \sim 10$  アルキルおよび置換  $C_1 \sim 10$  アルキルからなる群から選択され；

下付き文字  $b$  は 0、1 または 2 であり；

下付き文字  $g$  は 0、1 または 2 であり；

下付き文字  $n$  は 0、1、2、3 または 4 であり；

50

$R^1$  は、ハロ、 $C_1 \sim 10$  アルキル、置換  $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 10$  アルキニル、 $CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-NR^a C(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2 R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^2$  は、ハロ、 $C_1 \sim 10$  アルキル、置換  $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 10$  アルキニル、 $CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-NR^a C(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2 R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^a$  および  $R^b$  のそれぞれは、 $H$ 、 $C_1 \sim 10$  アルキル、置換  $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニルおよび  $C_2 \sim 10$  アルキニルからなる群から独立に選択され；

$R^4$  は、 $H$ 、フルオロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキルおよび  $C_1 \sim 6$  アルコキシからなる群から独立に選択され；

$R^5$  は、 $H$ 、フルオロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキルおよび  $C_1 \sim 6$  アルコキシからなる群から独立に選択され；

任意選択で  $R^4$  の 1 つと  $R^5$  の 1 つは環化して  $C_3 \sim 6$  飽和環を形成しており；

$R^6$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

ただし、 $n$  が 0 であり、 $X$  が  $CH_2$  であり、 $Y$  が  $O$  であり、 $R^6$  が 2-クロロフェニルである場合、 $R^2$  は 3-トリフルオロメチルではなく；ただし、上記化合物は、2- $\{[4-(\{[1-(2-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]メチル\}オキシ)フェニル]オキシ\}$ プロパン酸ではない）を提供する。

#### 【0173】

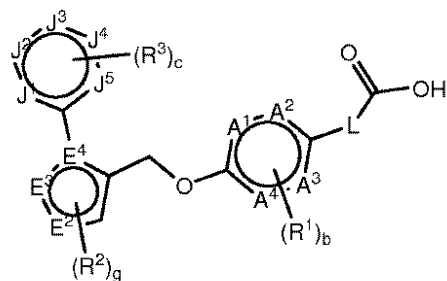
いくつかの態様では、 $E^2$  は  $C$  である。さらなる態様では、 $E^3$  および  $E^4$  は  $N$  である。

#### 【0174】

一実施形態では、式 (II) の化合物

#### 【0175】

#### 【化13】



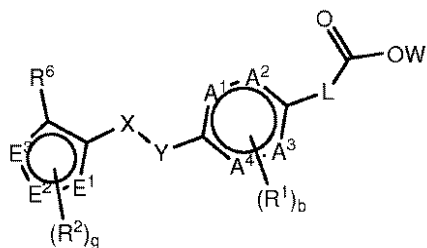
$R^a$ 、 $R^b$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $E^2$ 、 $E^3$ 、 $E^4$ 、 $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、下付き文字  $b$  および下付き文字  $g$  は式 (I) について上記定義通りである) を提供する。

【0176】

一実施形態では、式 (III) の化合物

【0177】

【化14】



(III)

10

または薬学的に許容されるその塩 (式中、

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  の 0、1 または 2 個だけは N であり；

$E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  の 1 つは N または S であり、 $E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  の残りは独立に C または N であり；

20

$X$  および  $Y$  の一方は  $CH_2$  であり、 $X$  および  $Y$  の他方は  $CH_2$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  および  $-S(O)_2-$  からなる群から選択され；

$L$  は  $-(CR^4R^5)_n-$  であり、任意選択で 1 つの  $-(CR^4R^5)-$  は  $-O-$  または  $-S-$  で置き換えられており；

$W$  は H、 $C_{1\sim 10}$  アルキル および 置換  $C_{1\sim 10}$  アルキル からなる群から選択され；

下付き文字  $b$  は 0、1 または 2 であり；

下付き文字  $g$  は 0、1 または 2 であり；

下付き文字  $n$  は 0、1、2、3 または 4 であり；

$R^1$  は、ハロ、 $C_{1\sim 10}$  アルキル、置換  $C_{1\sim 10}$  アルキル、 $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル、置換  $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2\sim 10}$  アルケニル、置換  $C_{2\sim 10}$  アルケニル、 $C_{2\sim 10}$  アルキニル、置換  $C_{2\sim 10}$  アルキニル、 $CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

30

$R^2$  は、ハロ、 $C_{1\sim 10}$  アルキル、置換  $C_{1\sim 10}$  アルキル、 $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル、置換  $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2\sim 10}$  アルケニル、置換  $C_{2\sim 10}$  アルケニル、 $C_{2\sim 10}$  アルキニル、置換  $C_{2\sim 10}$  アルキニル、 $CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^a$  および  $R^b$  のそれぞれは、H、 $C_{1\sim 10}$  アルキル、置換  $C_{1\sim 10}$  アルキル、 $C_{3\sim 10}$  シクロアルキル、 $C_{2\sim 10}$  アルケニル および  $C_{2\sim 10}$  アルキニル からなる群から独立に選択され；

40

$R^4$  は、H、フルオロ、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim 6}$  アルキル および  $C_{1\sim 6}$  アルコキシ からなる群から独立に選択され；

$R^5$  は、H、フルオロ、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim 6}$  アルキル および  $C_{1\sim 6}$  アルコキシ からなる群から独立に選択され；

任意選択で  $R^4$  の 1 つと  $R^5$  の 1 つは環化して  $C_{3\sim 6}$  飽和環を形成しており；

$R^6$  は、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{1\sim 6}$  アルコキシ、置換  $C_{1\sim 6}$  アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール および 置換ヘテロアリール からなる群から選択される)

を提供する。

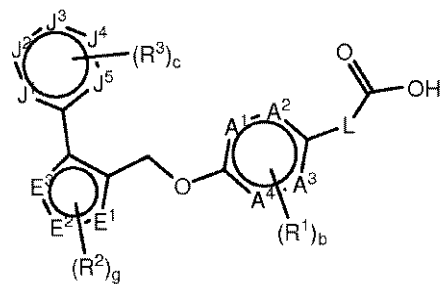
50

【0178】

一実施形態では、式（IV）の化合物

【0179】

【化15】



(IV)

10

または薬学的に許容されるその塩（式中、

$J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$ および $J^5$ はNおよびCからなる群から独立に選択され、ただし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$ および $J^5$ の0、1または2個だけはNであり；

下付き文字cは0、1、2または3であり；

$R^3$ は、ハロ、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、置換 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、置換 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim 10}$ アルケニル、置換 $C_{2\sim 10}$ アルケニル、 $C_{2\sim 10}$ アルキニル、置換 $C_{2\sim 10}$ アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ および $-S(O)_2R^a$ からなる群から独立に選択され；

20

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $E^1$ 、 $E^2$ 、 $E^3$ 、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、下付き文字bおよび下付き文字gは式（III）について上記定義通りである）

を提供する。

【0180】

いくつかの態様では、 $E^1$ はSである。さらなる態様では、 $E^2$ および $E^3$ はNである。

【0181】

他の態様では、 $E^1$ はSであり、 $E^3$ はNである。

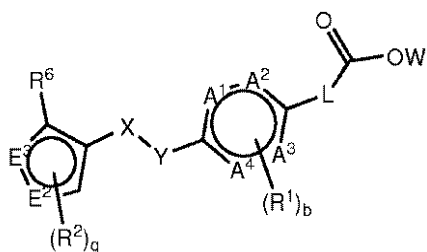
【0182】

一実施形態では、式（V）の化合物

30

【0183】

【化16】



(V)

40

または薬学的に許容されるその塩（式中、

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ および $A^4$ はNおよびCからなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ および $A^4$ の0、1または2個だけはNであり；

$E^2$ および $E^3$ の一方はNであり、 $E^2$ および $E^3$ の他方はO、NまたはSであり；

XおよびYの一方は $CH_2$ であり、XおよびYの他方は $CH_2$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され；

Lは $-(CR^4R^5)_n-$ であり、任意選択で1つの $-(CR^4R^5)-$ は $-O-$ または $-S-$ で置き換えられており；

WはH、 $C_{1\sim 10}$ アルキルおよび置換 $C_{1\sim 10}$ アルキルからなる群から選択され；

50

下付き文字 b は 0、1 または 2 であり；

下付き文字 g は 0、1 または 2 であり；

下付き文字 n は 0、1、2、3 または 4 であり；

$R^1$  は、ハロ、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、置換  $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、置換  $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、置換  $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、置換  $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-NR^a C(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2 R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^2$  は、ハロ、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、置換  $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、置換  $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、置換  $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、置換  $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-NR^a C(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2 R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^a$  および  $R^b$  のそれぞれは、H、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、置換  $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニルおよび  $C_{2 \sim 10}$  アルキニルからなる群から独立に選択され；

$R^4$  は、H、フルオロ、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキルおよび  $C_{1 \sim 6}$  アルコキシからなる群から独立に選択され；

$R^5$  は、H、フルオロ、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキルおよび  $C_{1 \sim 6}$  アルコキシからなる群から独立に選択され；

任意選択で  $R^4$  の 1 つと  $R^5$  の 1 つは環化して  $C_{3 \sim 6}$  飽和環を形成しており；

$R^6$  は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、置換  $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

ただし、上記化合物は、3-（3-フルオロ-5-メチル-4-（（3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸、3-（4-（（3-（2-クロロ-6-メチルフェニル）-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸または 3-（4-（（3-（2, 6-ジクロロフェニル）-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸ではない）

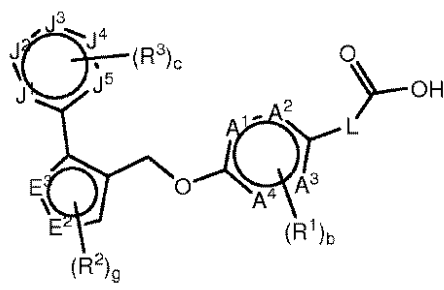
を提供する。

【0184】

一実施形態では、式 (VI) の化合物

【0185】

【化17】



(O) R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立に選択され；  
R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、E<sup>2</sup>、E<sup>3</sup>、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、下付き文字bおよび下付き文字gは式(V)について上記定義通りである)  
を提供する。

## 【0186】

いくつかの態様では、E<sup>2</sup>はOである。

## 【0187】

いくつかの態様では、E<sup>3</sup>はNである。

## 【0188】

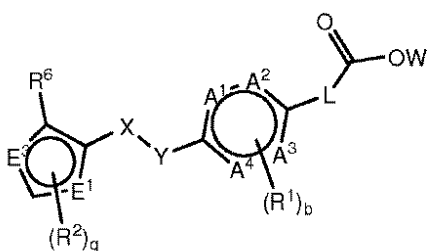
いくつかの態様では、E<sup>2</sup>はOであり、E<sup>3</sup>はNである。

## 【0189】

一実施形態では、式(VII)の化合物

## 【0190】

## 【化18】



(VII)

または薬学的に許容されるその塩(式中、

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>およびA<sup>4</sup>はNおよびCからなる群から独立に選択され、ただし、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>およびA<sup>4</sup>の0、1または2個だけはNであり；

E<sup>1</sup>およびE<sup>3</sup>の一方はNであり、E<sup>1</sup>およびE<sup>3</sup>の他方はOまたはSであり；

XおよびYの一方はCH<sub>2</sub>であり、XおよびYの他方はCH<sub>2</sub>、-NH-、-O-、-S-、-S(O)-および-S(O)<sub>2</sub>-からなる群から選択され；

Lは-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-であり、任意選択で1つの-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-は-O-または-S-で置き換えられており；

WはH、C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキルおよび置換C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択され；

下付き文字bは0、1または2であり；

下付き文字gは0、1または2であり；

下付き文字nは0、1、2、3または4であり；

R<sup>1</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニル、CN、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立に選択され；

R<sup>2</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニル、CN、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立に選択され；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>のそれぞれは、H、C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニルおよびC<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニルからなる群から独立に選択され；

R<sup>4</sup>は、H、フルオロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシからなる群から独立に選択され；

R<sup>5</sup>は、H、フルオロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコ

10

20

30

40

50

キシからなる群から独立に選択され；

任意選択で  $R^4$  の 1 つと  $R^5$  の 1 つは環化して  $C_3 \sim 6$  飽和環を形成しており；

$R^6$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される)

を提供する。

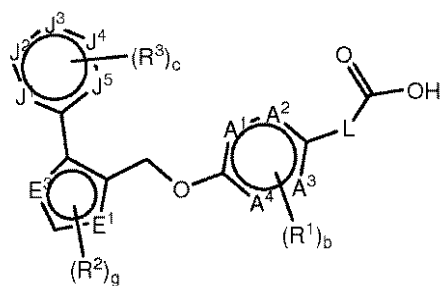
【0191】

一実施形態では、式 (VIII) の化合物

【0192】

【化19】

10



(VIII)

または薬学的に許容されるその塩（式中、

$J^1, J^2, J^3, J^4$  および  $J^5$  は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、 $J^1, J^2, J^3, J^4$  および  $J^5$  の 0、1 または 2 個だけは N であり；

下付き文字 c は 0、1、2 または 3 であり；

$R^3$  は、ハロ、 $C_1 \sim 10$  アルキル、置換  $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 10$  アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^a, R^b, A^1, A^2, A^3, A^4, E^1, E^3, L, R^1, R^2$ 、下付き文字 b および下付き文字 g は式 (VII) について上記定義通りである)

を提供する。

30

【0193】

いくつかの態様では、 $E^1$  は S である。さらなる態様では、 $E^3$  は N である。

【0194】

いくつかの態様では、 $E^1$  は N である。さらなる態様では、 $E^3$  は S である。

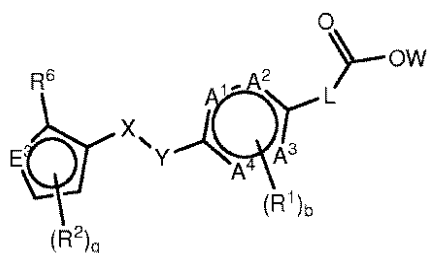
【0195】

一実施形態では、式 (IX) の化合物

【0196】

【化20】

40



(IX)

または薬学的に許容されるその塩（式中、

$A^1, A^2, A^3$  および  $A^4$  は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1, A^2, A^3$  および  $A^4$  の 0、1 または 2 個だけは N であり；

$E^3$  は O、N および S からなる群から独立に選択され；

50

XおよびYの一方はCH<sub>2</sub>であり、XおよびYの他方はCH<sub>2</sub>、-NH-、-O-、-S-、-S(O)-および-S(O)<sub>2</sub>-からなる群から選択され；

Lは-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-であり、任意選択で1つの-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-は-O-または-S-で置き換えられており；

WはH、C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキルおよび置換C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択され；

下付き文字bは0、1または2であり；

下付き文字gは0、1または2であり；

下付き文字nは0、1、2、3または4であり；

R<sup>1</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニル、CN、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立に選択され；

R<sup>2</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニル、CN、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立に選択され；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>のそれぞれは、H、C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニルおよびC<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニルからなる群から独立に選択され；

R<sup>4</sup>は、H、フルオロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシからなる群から独立に選択され；

R<sup>5</sup>は、H、フルオロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシからなる群から独立に選択され；

任意選択でR<sup>4</sup>の1つとR<sup>5</sup>の1つは環化してC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>飽和環を形成しており；

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される)

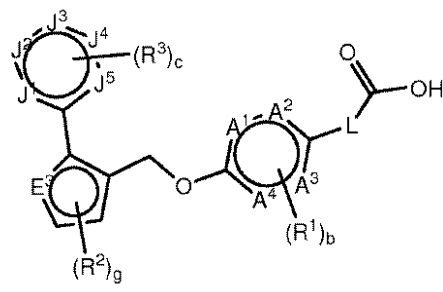
を提供する。

【0197】

一実施形態では、式(X)の化合物

【0198】

【化21】



(X)

または薬学的に許容されるその塩(式中、

J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>、J<sup>4</sup>およびJ<sup>5</sup>はNおよびCからなる群から独立に選択され、ただし、J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>、J<sup>4</sup>およびJ<sup>5</sup>の0、1または2個だけはNであり；

下付き文字cは0、1、2または3であり；

R<sup>3</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニル、置換C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルキニル、CN、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-SR

<sup>a</sup>、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；  
 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $E^3$ 、 $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、下付き文字  $b$  および 下付き文字  $g$  は式 (IX) について上記定義通りである）  
 を提供する。

【0199】

いくつかの態様では、 $E^2$  は O である。

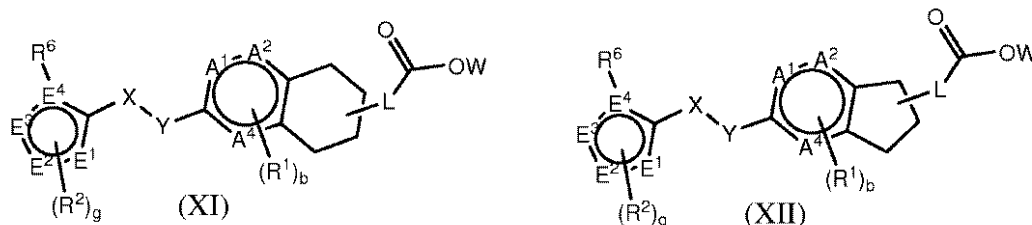
【0200】

一実施形態では、式 (XI) または式 (XII) の化合物

【0201】

【化22】

10



または薬学的に許容されるその塩（式中、

$A^1$ 、 $A^2$  および  $A^4$  は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  の 0、1 または 2 個だけは N であり；

20

$E^4$  は C または N であり；

$E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  は C、N、O および S からなる群から独立に選択され、ただし、 $E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  の 1 つが O または S である場合、 $E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  の残りは独立に C または N であり；

X および Y の一方は  $CH_2$  であり、X および Y の他方は  $CH_2$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  および  $-S(O)_2-$  からなる群から選択され；

L は  $-(CR^4R^5)_n-$  であり、任意選択で 1 つの  $-(CR^4R^5)-$  は  $-O-$  または  $-S-$  で置き換えられており；

W は H、 $C_{1\sim10}$  アルキル および 置換  $C_{1\sim10}$  アルキル からなる群から選択され；

下付き文字  $b$  は 0、1 または 2 であり；

30

下付き文字  $g$  は 0、1 または 2 であり；

下付き文字  $n$  は 0、1、2、3 または 4 であり；

$R^1$  は、ハロ、 $C_{1\sim10}$  アルキル、置換  $C_{1\sim10}$  アルキル、 $C_{3\sim7}$  シクロアルキル、置換  $C_{3\sim7}$  シクロアルキル、 $C_{2\sim10}$  アルケニル、置換  $C_{2\sim10}$  アルケニル、 $C_{2\sim10}$  アルキニル、置換  $C_{2\sim10}$  アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^2$  は、ハロ、 $C_{1\sim10}$  アルキル、置換  $C_{1\sim10}$  アルキル、 $C_{3\sim7}$  シクロアルキル、置換  $C_{3\sim7}$  シクロアルキル、 $C_{2\sim10}$  アルケニル、置換  $C_{2\sim10}$  アルケニル、 $C_{2\sim10}$  アルキニル、置換  $C_{2\sim10}$  アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

40

$R^a$  および  $R^b$  のそれぞれは、H、 $C_{1\sim10}$  アルキル、置換  $C_{1\sim10}$  アルキル、 $C_{3\sim10}$  シクロアルキル、 $C_{2\sim10}$  アルケニル および  $C_{2\sim10}$  アルキニル からなる群から独立に選択され；

$R^4$  は、H、フルオロ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキル および  $C_{1\sim6}$  アルコキシ からなる群から独立に選択され；

$R^5$  は、H、フルオロ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキル および  $C_{1\sim6}$  アルコキシ からなる群から独立に選択され；

任意選択で  $R^4$  の 1 つと  $R^5$  の 1 つは環化して  $C_{3\sim6}$  飽和環を形成しており；

50

R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、置換 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、置換 C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される)

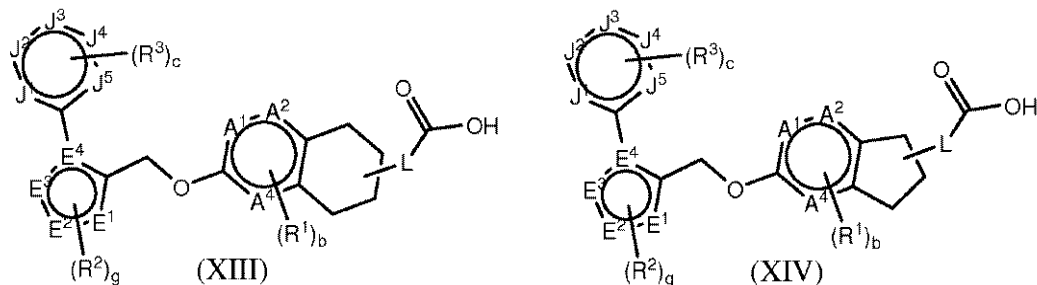
を提供する。

【0202】

一実施形態では、式 (XIII) または (XIV) の化合物

【0203】

【化23】



10

または薬学的に許容されるその塩 (式中、

J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>、J<sup>4</sup> および J<sup>5</sup> は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>、J<sup>4</sup> および J<sup>5</sup> の 0、1 または 2 個だけは N であり；

下付き文字 c は 0、1、2 または 3 であり；

20

R<sup>3</sup> は、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、置換 C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、置換 C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、置換 C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、置換 C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、CN、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup> および -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> からなる群から独立に選択され；

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>4</sup>、E<sup>1</sup>、E<sup>2</sup>、E<sup>3</sup>、E<sup>4</sup>、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、下付き文字 b および下付き文字 g は式 (XI および XII) について上記定義通りである)

を提供する。

【0204】

いくつかの態様では、E<sup>1</sup> および E<sup>2</sup> は C である。さらなる態様では、E<sup>3</sup> および E<sup>4</sup> は N である。

30

【0205】

いくつかの態様では、上記実施形態および特徴のいずれかと一緒に以下の特徴を有する式 (A) ~ (D) および (I) ~ (XIV) の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0206】

いくつかの態様では、L は -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>- である。いくつかのさらなる態様では、J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>、J<sup>4</sup> および J<sup>5</sup> は C である。他のさらなる態様では、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> および A<sup>4</sup> は C である。さらに他のさらなる態様では、J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>、J<sup>4</sup> および J<sup>5</sup> は C であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> および A<sup>4</sup> は C である。

40

【0207】

いくつかの態様では、L は -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>- であり、R<sup>3</sup> はハロ、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキルまたは置換 C<sub>1</sub> ~ 10 アルキルである。いくつかのさらなる態様では、R<sup>2</sup> は C<sub>1</sub> ~ 10 アルキルまたは置換 C<sub>1</sub> ~ 10 アルキルである。さらに他の態様では、R<sup>1</sup> はハロ、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、置換 C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシまたは置換 C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシである。

【0208】

いくつかの態様では、L は -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>- であり、R<sup>1</sup> はハロであり、R<sup>2</sup> は C<sub>1</sub> ~ 10 アルキルであり、R<sup>3</sup> はハロまたは置換 C<sub>1</sub> ~ 10 アルキルである。

【0209】

50

いくつかの態様では、 $R^6$ は $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよび置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシからなる群から選択される。いくつかのそうした態様では、 $R^6$ はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびトールブチルからなる群から選択される。

#### 【0210】

一実施形態では、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物のエステルプロドラッグを提供する。いくつかの実施形態では、そのエステルプロドラッグは、例えば式中のWがアルキルまたは置換アルキルである場合のような、カルボン酸基が誘導化されてエステルとなっている化合物である。

#### 【0211】

他の実施形態では、以下の化学合成実施例の部で提示される化合物アゴニストもしくは薬学的に許容されるその塩またはその合成中間体を提供する。

#### 【0212】

本発明の化合物の調製

本発明の化合物は、有機化学合成分野の当業者によく知られているいくつかの方法で調製することができる。本発明における化合物の合成経路は、本明細書で概要を示す、または実施例に提供されている方法に限定されない。個々の化合物は、様々な官能基を導入するための条件の操作を必要とし、適切な保護基の使用を必要とする。必要なら、精製を、シリカゲルカラムを用いて適切な有機溶媒系で溶出させて実施することができる。また、逆相HPLCまたは再結晶も用いることができる。

#### 【0213】

組成物および治療方法

本発明によって、1型糖尿病、2型糖尿病およびメタボリック症候群からなる群から選択される疾患または状態を治療する方法を提供する。その方法は、そうした治療を必要とする被験体に有効量の本発明の化合物を投与することを含む。

#### 【0214】

別の態様では、GPR120を発現する細胞中の $Ca^{2+}$ の細胞内レベルを上げる方法を提供する。この方法は、GPR120を発現する細胞を本発明の化合物に曝露することを含む。 $Ca^{2+}$ レベルは、本明細書の実施例の部に開示する方法により測定される。

#### 【0215】

一実施形態では、GPR120を発現する細胞は、膵臓細胞、島細胞、または $\beta$ 細胞、腸内内分泌細胞、L細胞もしくはK細胞である。

#### 【0216】

本発明の別の態様は、哺乳動物、特にヒトにおけるインスリン産生を刺激する方法を提供する。この方法は、有効量の本発明の化合物を哺乳動物に投与することを含む。化合物の被験体への投与に応答して、 $\beta$ 細胞によってインスリンが産生される。生物学的実施例3は、それによって、本発明の化合物の投与に応答した、実験動物におけるインスリン分泌を当業者が測定できる詳細な方法を提供する。

#### 【0217】

別の態様では、本発明は哺乳動物、特にヒトにおいてインスリン分泌を刺激する方法を提供する。この方法は、有効量の本発明の化合物を哺乳動物に投与することを含む。被験体への本発明の化合物の投与に応答して、 $\beta$ 細胞によってインスリンが血流中に分泌される。

#### 【0218】

本発明のさらなる態様は、哺乳動物、特にヒトにおいて、グルコース依存性(dependent)インスリン分泌を刺激する方法を提供する。この方法は、有効量の本発明の化合物を哺乳動物に投与することを含む。被験体に投与した後、インスリンは、グルコース依存的な形で $\beta$ 細胞によって血流中に分泌される。生物学的実施例4は、本発明の化合物の血中グルコースを低下させる効果を示す方法を提供する。

#### 【0219】

別の実施形態では、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおいて血中グルコースを低下させる方法を提供する。この方法は、有効量の本発明の化合物を哺乳動物に投与することを含む。被験体への本発明の化合物の投与に応答して、血中グルコースレベルは低下する。この方法は、本発明の化合物の投与の前後に血中グルコースレベルを測定するステップをさらに含む。血中グルコースレベルは、血液または尿の試料から血中グルコースを測定する多くの市販のグルコースモニタリング装置によって容易に測定される。血中グルコースは、血液または尿の試料を必要としない市販のグルコメーターによっても測定することができる。生物学的実施例3および4は、血中グルコースモニタリングを含む糖尿病パラメーター（parameter）の改善度の測定の仕方を教示する方法を提供する。

#### 【0220】

本発明の別の態様は、哺乳動物、特にヒトにおいてインクレチン産生を刺激する方法を提供する。この方法は、有効量の本発明の化合物を哺乳動物に投与することを含む。被験体への本発明の化合物の投与に応答して、腸内分泌細胞によってグルカゴン様ペプチド1およびグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチドが産生される。生物学的実施例5は、当業者が、実験動物において、本発明の化合物の投与に応答したインクレチン産生を測定できる詳細な方法を提供する。

#### 【0221】

##### 併用治療

上記したように、本発明の化合物は、場合によって、他の治療薬と併用して所望の効果をもたらす。追加の薬剤の選択は、主に所望の標的治療法に依存することになる（例えば、Turner Nら、Prog. Drug Res.（1998年）51巻：33～94頁；Haffner S、Diabetes Care（1998年）21巻：160～178頁；およびDeFronzo Rら（編）、Diabetes Reviews（1997年）、5巻4巻を参照されたい）。多くの研究によって、経口剤を用いた併用治療の有用性の研究がなされている（例えば、Mahler R、J. Clin. Endocrinol. Metab.（1999年）84巻：1165～71頁；United Kingdom Prospective Diabetes Study Group：UKPDS 28、Diabetes Care（1998年）21巻：87～92頁；Bardin CW（編）、Current Therapy in Endocrinology and Metabolism、第6版（Mosby—Year Book, Inc.、St. Louis、MO 1997年）；Chiaffon Jら、Ann. Intern. Med.（1994年）121巻：928～935頁；Coniff Rら、Clin. Ther.（1997年）19巻：16～26頁；Coniff Rら、Am. J. Med.（1995年）98巻：443～451頁；およびIwamoto Yら、Diabet. Med.（1996年）13巻：365～370頁；Kwiterovich P、Am. J. Cardiol（1998年）82巻（12A号）：3U～17Uを参照されたい）。これらの研究は、治療レジメンに第2の薬剤を加えることによって、糖尿病の調節をさらに改善できることを示している。併用治療法は、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の一般構造式を有する化合物ならびに1つまたは複数の追加の活性薬剤を含む単一の薬学的投薬処方物の投与、ならびに、それ自体別個の薬学的投薬処方物での式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物ならびに各活性薬剤の投与を含む。例えば、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物ならびにDPP4阻害剤を、ヒト被験体に錠剤もしくはカプセル剤などの単一の経口投薬組成物と一緒に投与するか、またはそれぞれの薬剤を、別個の経口投薬処方物で投与することができる。別個の投薬処方物を用いる場合、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物ならびに1つまたは複数の追加の活性薬剤は、本質的に同じとき（すなわち、同時に）か、または時間差をおいて別々に（すなわち、逐次的に）投与することができる。併用治療は、これらのすべてのレジメンを含むものと理解されたい。

#### 【0222】

併用治療の例は、糖尿病を調節する（それに伴う症状または合併症の発症を予防する）、（または、糖尿病および関連するその症状、合併症および障害を治療もしくは予防するか、またはその発症の危険性を低減する）のに見ることができ、そこでは、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物を、例えば、ビッグアニド（メトホルミンなど）；チアゾリジンジオン（シグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾンおよびロシグリタゾンなど）；ジペプチジルペプチダーゼ4（「DPP4」）阻害剤（ビルダグリプチンおよびシタグリプチンなど）；グルカゴン様ペプチド-1（「GLP-1」）受容体アゴニスト（エクセナチド（exanatide）など）（またはGLP-1模倣剤）；PPAR $\gamma$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\delta$ 、PPAR $\gamma$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；パンPPARアゴニストもしくは部分アゴニスト；デヒドロエピアンドロステロン（DHEAとも称される。またはその共役硫酸エステル、DHEA-SO<sub>4</sub>）；抗グルココルチコイド；TNF $\alpha$ 阻害剤； $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ミグリトールおよびボグリボースなど）；スルホニル尿素（クロルプロバミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリブリド、グリクラジド、グリナーゼ、グリメピリドおよびグリピジドなど）；プラムリンチド（ヒトホルモンアミリンの合成類似化合物）；他のインスリン分泌促進物質（レバグリニド、グリキドンおよびナテグリニドなど）；インスリン（またはインスリン模倣剤）；グルカゴン受容体アンタゴニスト；胃抑制ペプチド（「GIP」）；またはGIP模倣剤；ならびに肥満症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および／またはメタボリック症候群の治療のための以下で論じる活性薬剤と一緒に効果的に使用することができる。

#### 【0223】

併用治療の別の例は、肥満症または肥満症関連障害の治療において見ることができ、そこでは、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物を、例えば、フェニルプロパノールアミン、フェンテルミン（phenteramine）；ジエチルプロピオン；マジンドール；フェンフルラミン；デクスフェンフルラミン；フェントラミン（phentiramine）、 $\beta$ -3アドレナリン受容体アゴニスト剤；シブトラミン；胃腸リパーゼ阻害剤（オルリスタットなど）；およびレプチンと一緒に効果的に使用することができる。肥満症または肥満症関連障害の治療において他の薬剤を使用する。そこでは、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物を、例えばカンナビノイド-1（「CB-1」）受容体アンタゴニスト（リモナバンなど）；PPAR $\delta$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\delta$ 、PPAR $\gamma$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；パンPPARアゴニストもしくは部分アゴニスト；神経ペプチドY；エンテロスタチン；コレシストキニン（cholecystokinin）；ボンベシン；アミリン；ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体；ドーパミンD<sub>2</sub>受容体；ホルモンを刺激するメラニン形成細胞；コルチコトロピン放出因子；ガラニン；および $\gamma$ アミノ酪酸（GABA）と一緒に効果的に使用することができる。

#### 【0224】

併用治療のさらに他の例は、脂質異常症の調節（脂質異常症およびその関連合併症の治療）に見ることができる。そこでは、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物を、例えば、スタチン（アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンおよびシンバスタチンなど）、CETP阻害剤（トルセトラピブなど）；コレステロール吸収阻害剤（エゼチミブなど）；PPAR $\alpha$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；PPAR $\delta$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\delta$ 、PPAR $\gamma$ アゴニストもしくは部分アゴニスト；パンPPARアゴニストもしくは部分アゴニスト；フェノフィブリン酸誘導体（ゲムフィプロジル、クロフィブレート、フェノフィブラートおよびベザフィブラートなど）；胆汁酸結合樹脂（コレスチポールまたはコレスチラミンなど）；ニコチン酸；プロブコール； $\beta$ カロチン；ビタミンE；またはビタミンCと一緒に効果的に使用することができる。

## 【0225】

併用治療の他の例は、アテローム性動脈硬化症の調節に見ることができる。そこでは、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物を、以下の活性薬剤、すなわち：抗脂質異常症剤；血漿HDLを増加させる薬剤；コレステロール生合成阻害剤、例えばヒドロキシメチルグルタリル(HMG) CoAレダクターゼ阻害剤(スタチンとも称される、例えばロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチン)などの抗高コレステロール症薬；HMG-CoAシクターゼ阻害剤；スクアレンエポキシダーゼ阻害剤；またはスクアレンシンテターゼ阻害剤(スクアレンシンテターゼ阻害剤としても公知である)；メリナミドなどのアシル-CoA阻害剤；アシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害剤；プロブコール；ニコチン酸およびその塩ならびにナイアシンアミド； $\beta$ -シトステロールなどのコレステロール吸収阻害剤；コレステラミン、コレステポールまたは交差結合デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体などの胆汁酸捕捉剤陰イオン交換樹脂；LDL受容体誘導因子；クロフィブレート、ベザフィブラート、フェノフィブラートおよびゲムフィブロジル(gemfibrozil)などのフィブラート系薬剤；ビタミンB<sub>6</sub>(ピリドキシンとしても公知である)およびHCl塩などの薬学的に許容されるその塩；ビタミンB<sub>12</sub>(シアノコバラミンとしても公知である)；ビタミンB<sub>3</sub>(ニコチン酸およびナイアシンアミドとしても公知である)；ビタミンCおよびEならびに $\beta$ カロチンなどの抗酸化ビタミン； $\beta$ 遮断薬；アンジオテンシンIIアンタゴニスト；アンジオテンシン変換酵素阻害剤；PPAR $\alpha$ アゴニストまたは部分アゴニスト；PPAR $\delta$ アゴニストまたは部分アゴニスト；PPAR $\gamma$ アゴニストまたは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$ アゴニストまたは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ アゴニストまたは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\delta$ 、PPAR $\gamma$ アゴニストまたは部分アゴニスト；パンPPARアゴニストまたは部分アゴニスト；ならびにフィブリノゲン受容体アンタゴニスト(すなわち、糖タンパク質IIb/IIaフィブリノゲン受容体アンタゴニスト)およびアスピリンなどの血小板凝集阻害剤の1つまたは複数と併用して投与する。上記したように、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物は、一つより多くの他の活性薬剤と併用して、例えば、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物とHMG-CoAレダクターゼ阻害剤(例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンおよびシンバスタチン)およびアスピリンを組合せて、または式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物とHMG-CoAレダクターゼ阻害剤および $\beta$ 遮断薬を組合せて投与することができる。

## 【0226】

さらに、有効量の式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物と、抗脂質異常症剤；血漿HDLを増加させる薬物；コレステロール生合成阻害剤、例えばHMG-CoAレダクターゼ阻害剤などの抗高コレステロール症薬；HMG-CoAシクターゼ阻害剤；スクアレンエポキシダーゼ阻害剤またはスクアレンシンテターゼ阻害剤(スクアレンシンテターゼ阻害剤としても公知である)；アシル-CoA阻害剤；アシルトランスフェラーゼ阻害剤；プロブコール；ニコチン酸およびその塩；トルセトラピブなどのCETP阻害剤；エゼチミブなどのコレステロール吸収阻害剤；PPAR $\alpha$ アゴニストまたは部分アゴニスト；PPAR $\delta$ アゴニストまたは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$ アゴニストまたは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ アゴニストまたは部分アゴニスト；デュアルPPAR $\delta$ 、PPAR $\gamma$ アゴニストまたは部分アゴニスト；パンPPARアゴニストまたは部分アゴニスト；ナイアシンアミド；コレステロール吸収阻害剤；胆汁酸捕捉剤陰イオン交換樹脂；LDL受容体誘導因子；クロフィブレート、フェノフィブラートおよびゲムフィブロジル；ビタミンB<sub>6</sub>および薬学的に許容されるその塩；ビタミンB<sub>12</sub>；抗酸化ビタミン； $\beta$ 遮断薬；アンジオテンシンIIアンタゴニスト；アンジオテンシン変換酵素阻害剤；血小板凝集阻害剤；フィブリノゲン受容体アンタゴニスト；アスピリン；フェントラミン、 $\beta$ -3アドレナリン受容体アゴニスト；スルホニル尿素、ビグアニド、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、他のインスリン分泌促進物

質ならびにインスリンからなる群から選択される治療有効量の1つまたは複数の活性薬剤を、上記治療に有用な医薬組成物の調製のために一緒に使用することができる。

#### 【0227】

併用治療の追加の例は、メタボリック症候群を調節する（またはメタボリック症候群ならびにその関連症状、合併症および障害を治療する）のに見ることができ、そこでは、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物を、例えば、糖尿病、肥満症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および／またはそのそれぞれ関連する症状、合併症および障害を調節または治療するのに上記で論じた活性薬剤と一緒に効果的に使用することができる。

#### 【0228】

他の実施形態では、本発明の化合物を、ハロフェニル酸（halofenic acid）、ハロフェニル酸のエステル、またはハロフェニル酸の別のプロドラッグ、好ましくは（-）-（4-クロロフェニル）-（3-トリフルオロメチルフェノキシ）-酢酸2-アセチルアミノエチルエステルと併用して投与することができる。

#### 【0229】

具体的には、本発明は、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物ならびにDPP4阻害剤を投与することによって哺乳動物、特にヒトを治療する方法を提供する。

#### 【0230】

本発明において有用なDPP4阻害剤は、シタグリブチン（Merck）、ビルダグリブチン（Novartis）、BMS-477118（サクサグリブチン）（Bristol-Myers Squibb）、R1438（アミノメチルピリジン）（Roche）、NVP-DPP728（Novartis）、PSN9301（Prosidion）、P32/98（イソロイシンチオゾリジド（isoleucine thiozolidide））（Probiodrugs）、GSK823093C（デナグリブチン）（GlaxoSmithKline）、SYR-322（アログリブチン）（Takeda）、NN-7201（NovoNordisk）、ALS2-0426（Alantoss）である。（Green BD、Flat PR、Bailey CJ、ジペプチジルペプチダーゼIB（DPP4）阻害剤：2型糖尿病の治療のための新たに出てきている薬物の部類、Diabetes Vasc. Dis. Res. 2006年、3巻：159～165頁）。好ましいDPP4阻害剤は、シタグリブチン、ビルダグリブチン、デナグリブチン、サクサグリブチンおよびアログリブチンである。さらに好ましいCPP4阻害剤はシタグリブチンおよびビルダグリブチンである。

#### 【0231】

式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物ならびにDPP4阻害剤は、単一の投薬形態（dosage）または別個の投薬形態で投与される。単一の投薬形態は1日に1回かまたは1日に複数回投与される。式（A）～（D）の化合物および（I）～（XIV）ならびにDPP4阻害剤を別個の投薬形態で投与する場合、その投薬形態を、1日に1回かまたは1日に複数回投与することができる。

#### 【0232】

式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物ならびにDPP4阻害剤の投薬は数分以内に同時に行うことも、また数時間あけて別個に行うこともできる。例を挙げると、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物ならびにDPP4阻害剤を朝一緒に投与し、その日はさらなる投与は行わなくてよい。あるいは、朝に式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物ならびにDPP4阻害剤を投与し、続いて夕方かまたは食後に式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物および／またはDPP4阻害剤の第2の投与を行う。

#### 【0233】

当業者に明らかであるように、式（A）～（D）および（I）～（XIV）の化合物および／またはDPP4阻害剤の投薬量を、1日に1回、1日に2回以上、または食事の前かまたは後に投与することが必要である。さらに、臨床医または担当医師は、個々の患者

10

20

30

40

50

の応答と併せて、いつどのようにして治療を開始し、中断し、調節し、または終了するかを知っているであろうことに留意されたい。

#### 【0234】

一実施形態では、本発明の化合物およびDPP4阻害剤を単一の投薬形態で投与する場合、式(A)～(D)の化合物および(I)～(XIV)ならびにDPP4阻害剤を単一の丸剤、単一の錠剤(tablet)または単一のカプセル剤に処方する。式(I)、(I)～(XIV)の化合物およびDPP4阻害剤を別個の投薬形態で投与する場合、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物を丸剤、錠剤またはカプセル剤に処方し、DPP4阻害剤を別個の丸剤またはカプセル剤に処方する。

#### 【0235】

10

式(A)～(D)の化合物および(I)～(XIV)ならびにDPP4阻害剤を別個の投薬形態で投与する場合、本発明の化合物を最初に投与し、次にDPP4阻害剤を投与し、続いて式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物を投与することができる。あるいは、DPP4阻害剤を最初に投与し、次に本発明の化合物を投与し、続いてDPP4阻害剤を投与することができる。第1の投与と第2の投与の間の時間は専門医が変えることができる。一実施形態では、第1の投与(式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物またはDPP4阻害剤)の後に、第2の投与(式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物またはDPP4阻害剤)が直ちに続く。他の実施形態では、第1の投与に続いて、第2の投与を2分、5分、10分、15分、30分または60分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間または12時間以内にする。さらに別の実施形態は、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物および/またはDPP4阻害剤を朝に投与し、続いて式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物および/またはDPP4阻害剤を夕方に投与することを提供する。

20

#### 【0236】

さらに、本発明は、経口用量かまたは注射用量で、単位用量の式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物および/またはDPP4阻害剤を含むキットを提供する。単位用量を含む容器に加えて、2型糖尿病、肥満症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症およびメタボリック症候群および/またはそのそれぞれ関連する症状、合併症および障害の治療におけるその薬物の使用およびそれに伴う利益を説明した情報の添付文書が含まれる。好ましい化合物および単位用量は本明細書で上記したものである。

30

#### 【0237】

本発明の別の態様は、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤を投与することによって、被験体中のグルコースの血中レベルを低下させる方法を提供する。この方法は、有効量の本発明の化合物およびDPP4阻害剤を哺乳動物に投与することを含む。この方法は、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤の投与の前後に、血中グルコースレベルを測定するステップをさらに含む。血中グルコースレベルは、血液または尿の試料から血中グルコースを測定する多くの市販のグルコースモニタリング装置によるか、あるいは本明細書で教示するようにして容易に測定される。血中グルコースは、血液または尿の試料を必要としない市販のグルコメーターによっても測定することができる。

40

#### 【0238】

本発明の別の態様は、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤を投与することによって、被験体中のインスリンの血中レベルを低下させる方法を提供する。この方法は、有効量の式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤を哺乳動物に投与することを含む。この方法は、本発明の化合物およびDPP4阻害剤の投与の前後に、血中インスリンレベルを測定するステップをさらに含む。血中インスリンレベルは、血液または尿の試料からのインスリンを測定する周知のインスリンモニタリングアッセイによるかまたは本明細書で教示するようにして容易に測定される。

50

## 【0239】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物およびDPP4阻害剤を投与することによって、被験体中のインクレチンの血中レベルを増大させる方法を提供する。インクレチンはGLP-1およびGIPである。この方法は、有効量の式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤を哺乳動物に投与することを含む。この方法は、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤の投与の前後に、血中インクレチンレベルを測定するステップをさらに含む。血中インクレチンレベルは、周知のインクレチンモニタリングアッセイによるかまたは本明細書で教示するようにして容易に測定される。

## 【0240】

本発明のさらに別の態様は、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤を投与することによって、被験体中の血中トリグリセリドレベルを低下させる方法を提供する。この方法は、有効量の式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤の投与の前後に、血中トリグリセリドレベルを測定するステップをさらに含む。血中トリグリセリドレベルは、血液の試料から血中トリグリセリドレベルを測定する多くの市販の装置で容易に測定される。

## 【0241】

本発明のさらなる態様は、本発明の化合物およびDPP4阻害剤を投与することによって、被験体における胃内容排出を減少させる方法を提供する。この方法は、有効量の式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤を哺乳動物に投与することを含む。この方法は、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤の投与の前後に、血中インクレチンレベルを測定するステップをさらに含む。血中インクレチンレベルは、周知のインクレチンモニタリングアッセイによるかまたは本明細書で教示するようにして容易に測定される。

## 【0242】

本発明の別の態様は、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤を投与することによって、被験体の島細胞中のインスリン産生を増大させる方法を提供する。この方法は、有効量の式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤を哺乳動物に投与することを含む。この方法は、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤の投与の前後に、膵臓の島細胞またはβ細胞中でのインスリン産生を測定するステップをさらに含む。島およびβ細胞のインスリン産生は、周知のアッセイによるかまたは本明細書で教示するようにして容易に測定される。

## 【0243】

さらに別の態様では、本発明は、本発明の化合物およびDPP4阻害剤を投与することによって、被験体中の島の機能を維持する方法を提供する。この方法は、有効量の式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤を哺乳動物に投与することを含む。この方法は、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤の投与の前後に、島の機能またはβ細胞のインスリンを産生する能力を測定するステップをさらに含む。島細胞およびβ細胞のインスリン産生は、周知のアッセイによるかまたは本明細書で教示するようにして容易に測定される。

## 【0244】

本発明の方法で使用する式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物は、治療での投与のための様々な処方物および医薬品中に混ぜ込むことができる。より具体的には、適切な薬学的に許容される担体または希釈剤と一緒にすることによって式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物を処方して医薬組成物にし、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、糖衣錠、ゲル剤、スラリー剤、軟膏剤、液剤、坐剤、注射液、吸入剤およびエアゾール剤などの固体、半固体、液体または気体の形態の製剤に処方することができる。したがって、これらの化合物の投与は、経口、頬側、経直腸、非経口、腹腔内、

10

20

30

40

50

皮内、経皮および／または気管内投与を含む様々な方法で実施することができる。さらに、化合物は、デポーまたは持続放出处方物で全身的ではなく局所的な仕方で投与することができる。さらに、化合物をリポソームで投与することができる。

#### 【0245】

式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物は、一般的な賦形剤、希釈剤または担体で処方し、錠剤へと圧縮するかまたは好都合な経口投与のためのエリキシル剤もしくは液剤として処方するか、あるいは、筋肉内または静脈内の経路で投与することができる。化合物は、経皮的に投与することができ、持続放出剤形などとして処方することができる。式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物は、単独で投与しても互いに一緒に投与してもよく、また、他の公知の化合物と一緒に使用することもできる。

10

#### 【0246】

本明細書で使用するのに適した処方物は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company (1985年) Philadelphia, PA, 第17版) (これを参照により本明細書に組み込む) に見ることができる。さらに、薬物送達のための方法の簡単な概説については、Langer, Science (1990年) 249巻: 1527～1533頁 (これを参照により本明細書に組み込む) を参照されたい。本明細書で説明する医薬組成物は、当業者に公知の方法、すなわち、慣用的な混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、微粒子化、乳化、カプセル化、封入または凍結乾燥の工程によって製造することができる。以下の方法および賦形剤は単なる例示に過ぎず、限定しようとするものではない。

20

#### 【0247】

注射用には、式(A)～(D)の化合物および(I)～(XIV)ならびにDPP4阻害剤は、植物油もしくは類似の他のオイル、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸のエステルまたはプロピレングリコールなどの水性もしくは非水性溶媒中に；望むなら、可溶化剤、等張剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤および保存剤などの慣用的な添加助剤と一緒に、それらを溶解、懸濁または乳化させることによって製剤に処方することができる。好ましくは、本発明の化合物は、水性液剤、好ましくはハンス液、リンガー溶液または生理食塩水緩衝液などの生理学的に適合する緩衝液で処方することができる。経粘膜投与のためには、浸透すべきバリアに適した浸透剤を処方物に使用する。そうした浸透剤は当該分野で一般に公知である。

30

#### 【0248】

経口投与のためには、式(A)～(D)および(I)～(XIV)の化合物ならびにDPP4阻害剤を、当該分野で周知の薬学的に許容される担体と一緒にすることによって容易に処方することができる。そうした担体は、これらの化合物を、治療を受ける患者によって経口摂取されるように、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、乳剤、親油性および親水性の懸濁剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして処方できるようにする。経口使用のための医薬製剤は、これらの化合物を固体賦形剤と混合し、任意選択で得られた混合物を粉碎し、顆粒の混合物を処理し、望むなら適切な助剤を加えた後、錠剤または糖衣錠コアをもたらすことによって得ることができる。適切な賦形剤は具体的には、フィラー、例えばラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖類；セルロース調製品、例えばトウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、バレイショデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドンである。望むなら、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を加えることができる。

40

#### 【0249】

適切なコーティングを含む糖衣錠コアが提供される。このためには、濃縮した糖溶液を用いることができ、この溶液は任意選択でアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含むことができる。識別しやすくするか、ま

50

たは異なる活性化合物用量の組合せを特徴づけるために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加することができる。

#### 【0250】

経口で使用できる医薬製剤には、ゼラチンでできた押し込み型カプセル剤ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤でできた密閉軟カプセル剤が含まれる。押し込み型カプセル剤は、活性成分を、ラクトースなどのフィラー、デンプンなどの結合剤および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、任意選択で安定剤と混合して含むことができる。軟カプセル剤では、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィンまたは液状ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解または懸濁することができる。さらに、安定剤を加えることができる。すべての経口投与用処方物は、そうした投与に適した投薬形態でなければならない。

10

#### 【0251】

頬側投与用に、組成物は、慣用的な様式で処方された錠剤またはロゼンジ剤の形態をとることができる。

#### 【0252】

吸入による投与のためには、本発明で使用する化合物は、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素もしくは他の適切なガスを用いて加圧パックまたは噴霧器からか、または噴射剤を使用しない乾燥粉末吸入器からエアゾールスプレーを提供する形で好都合に送達される。加圧エアゾールの場合、一定量が送達されるように弁を備えて投薬単位を決めるようにすることができ、吸入器または吹送器で使用するための、例えばゼラチンでできたカプセル剤やカートリッジ剤は、その化合物とラクトースまたはデンプンなどの適切な粉体ベースの混合粉体を含めて処方することができる。

20

#### 【0253】

化合物は、注射、例えばボーラス注射または持続注入による非経口投与用に処方することができる。注射用の処方物は、保存剤を加えて単位剤形、例えば、アンプルまたは複数回投与用容器で存在することができる。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳液などの形態をとることができ、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤などの処方剤を含むことができる。

#### 【0254】

非経口投与用の医薬処方物は、水溶性形態の活性化合物の水性液剤を含む。さらに、活性化合物の懸濁剤を、適切な油性の注射用懸濁剤として調製することができる。適切な親油性溶媒またはビヒクルには、ゴマ油などの脂肪油またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステルあるいはリポソームが含まれる。水性の注射用懸濁剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁液の粘度を高める物質を含むことができる。任意選択で、懸濁剤は、適切な安定剤または化合物の溶解度を高めて高度に濃縮された液剤を調製できるようにする薬剤も含むことができる。あるいは、活性成分は、使用前に適切な媒体、例えば滅菌の、発熱物質を含まない水で構成するための粉末形態であってよい。

30

#### 【0255】

化合物は、そのすべてが室温では固化しているが、体温で溶融する、例えば、ココアバター、カーボワックス、ポリエチレングリコールまたは他のグリセリドなどの慣用的な坐剤の基剤を含む、坐剤または保持浣腸剤などの直腸用組成物でも処方することができる。

40

#### 【0256】

上記した処方物に加えて、化合物は、デポー製剤として処方することもできる。そうした長時間作用型の処方物は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内で）によるかまたは筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、化合物は、適切な高分子材料または疎水性材料（例えば、許容されるオイル中の乳液として）またはイオン交換樹脂で、あるいは溶解性の小さい誘導体、例えば溶解性の小さい塩として処方することができる。

50

## 【0257】

あるいは、疎水性医薬化合物のために、他の送達システムを用いることができる。リポソームおよび乳液は、疎水性薬物用の送達ビヒクルまたは担体の周知の例である。現在好ましい実施形態では、長期循環型、すなわち、ステルスリポソームを用いることができる。そうしたリポソームは、Woodleらの米国特許第5,013,556号に概略記載されている。本発明の化合物は、米国特許第3,845,770号、同第3,916,899号、同第3,536,809号、同第3,598,123号および同第4,008,719号に記載されているものなどの制御放出手段および／または制御送達装置によっても投与することができる。

## 【0258】

10

ジメチルスルホキシド（「DMSO」）などの特定の有機溶媒も使用することができるが、通常、毒性が高まるという犠牲を伴うことになる。さらに、化合物を、治療薬を含む固体の疎水性ポリマーの半透性マトリックスなどの持続放出系を用いて送達することができる。様々な種類の持続放出材料が確立されており、それらは当業者に周知である。持続放出カプセル剤は、その化学的性質に応じて、化合物を数時間から最大で100日間にわたって放出することができる。

## 【0259】

20

医薬組成物は、適切な固体もしくはゲル相の担体または賦形剤も含むことができる。そうした担体または賦形剤の例には、これらに限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖類、デンプン類、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリエチレングリコールなどのポリマーが含まれる。

## 【0260】

本発明で使用するのに適した医薬組成物は、その活性成分が治療有効量で含まれている組成物を含む。投与される組成物の量は、もちろん、治療を受ける被験体、被験体の体重、苦痛の深刻さ、投与方法および処方する医師の判断に依存することになる。有効量の決定は、特に本明細書で提供する詳細な開示に照らせば、十分に当業者の能力の範囲内である。

## 【0261】

30

本発明の方法で用いるいずれの化合物についても、治療有効用量を、細胞培養アッセイ、動物モデルまたはヒト被験体へのマイクロドージングにより最初に推定することができる。

## 【0262】

40

さらに、本明細書で説明する化合物の毒性および治療効能は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって、例えば、LD<sub>50</sub>、（個体数の50%致死用量）とED<sub>50</sub>（個体数の50%治療有効用量）を測定することによって判定することができる。毒性効果と治療効果の用量の比が治療指数であり、LD<sub>50</sub>とED<sub>50</sub>の比として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物試験から得られるデータを、ヒトにおいて使用するのに毒性のない投薬範囲で処方するために用いることができる。そうした化合物の投薬量は、毒性がないかまたはほとんどないED<sub>50</sub>を含む循環濃度の範囲内にあることが好ましい。投薬量は、使用する剤形、用いる投与経路に応じてこの範囲内で変えることができる。正確な処方、投与経路および投薬量は、患者の状態を考慮して個々の医師が選択することができる（例えば、Finiglら、1975年In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. 1を参照されたい）。

## 【0263】

単一の剤形を得るのに担体材料と一緒にできる式（I）～（XIV）の化合物の量は、治療される疾患、哺乳動物の種および具体的な投与方式に応じて変わってくる。しかし、一般的な指針として、本発明の化合物のための適切な単位用量は、例えば、好ましくは0.1mg～約1000mgの活性化合物を含むことができる。好ましい単位用量は1mg～約500mgである。より好ましい単位用量は1mg～約300mgである。さらに好

50

ましい単位用量は1 mg～約100 mgである。そうした単位用量は、日に一回より多く、例えば日に2、3、4、5または6回投与することができるが、好ましくは日に1または2回である。したがって、70 kg成人についての総投与量は一回の投与当たり、被験体の体重1 Kgあたり0.001～約15 mgの範囲である。好ましい投与量は投与当たり、被験体の体重1 Kgあたり0.01～約1.5 mgであり、そうした治療は、数週間または数カ月、場合によっては数年延長することができる。しかし、特定の任意の患者に対する具体的な用量レベルは、当業者に十分理解されているように、使用する具体的な化合物の活性；治療を受ける個体の年齢、体重、全体的な健康、性別および食事；投与の時間および経路；排出速度；それまで投与されてきた他の薬物；ならびに治療を受ける具体的な疾患の重篤度を含む様々な因子に依存することを理解されよう。

10

#### 【0264】

典型的な投薬量は、1日に1回もしくは1日に複数回、1 mg～約100 mg錠剤もしくは1 mg～約300 mgをとるか、または、活性成分を比例的に高い含有量で含む時間放出型のカプセル剤または錠剤を1日に1回とる投薬量である。時間放出効果は、異なるpH値で溶解するカプセル材料、浸透圧で徐々に放出するカプセル剤、または他の任意の制御放出手段によって得ることができる。

#### 【0265】

当業者に明らかなように、場合によってはこれらの範囲外の投薬量を用いる必要があり得る。さらに、臨床医または担当医師は、個々の患者の応答と併せて、いつどのようにして治療を開始し、中断し、調節し、または終了するかを知っているであろうことに留意されたい。

20

#### 【0266】

上記組成物、方法およびキットについて、当業者は、それぞれにおいて使用するのに好ましい化合物は、上記に好ましいものとして挙げた化合物であることを理解されよう。上記組成物、方法およびキットのためにさらに好ましい他の化合物は、以下の非限定的な実施例において提供される化合物である。

#### 【実施例】

#### 【0267】

(化学合成実施例)

一般的方法。

30

#### 【0268】

水分および／または酸素感受性材料を含むすべての操作は、予め乾燥したガラス機器中、乾燥窒素雰囲気下で実施した。別段の言及のない限り、材料は市場の供給源から入手し、これをさらに精製することなく使用した。

#### 【0269】

フラッシュクロマトグラフィーは、Teledyne IscoからのRedi Sep Rfシリカゲルカートリッジを用いてIsco Combiflash Companionで実施した。薄層クロマトグラフィーは、E. Merck (シリカゲル60PF<sub>254</sub>、0.25 mm) から購入したプレコートしたプレートを用いて実施し、スポットを長波紫外光、続いて適切な着色剤を用いて可視化した。

40

#### 【0270】

核磁気共鳴(「NMR」)スペクトルはVarian Inova-400共鳴分光計で記録した。<sup>1</sup>H NMR化学シフトは、内部標準としてTMSまたは残留溶媒シグナル(CHCl<sub>3</sub> = δ 7.24、DMSO = δ 2.50)を用いて、テトラメチルシラン(「TMS」)からのパーツパーミリオン(δ)ダウンフィールドで示した。<sup>1</sup>H NMRの情報は以下の形式で示した：多重度(s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線)、カップリング定数((J)、ヘルツで)、プロトン数。前に付けられているappは時々、真のシグナル多重度が分解されていない場合に適用し、brは当該シグナルがブロードであることを示す。

#### 【0271】

50

化合物はChemBioDraw Ultra Version 11.0を用いて命名した。

【0272】

LCMS分析は、Phenomenex Luna 5ミクロンC<sub>18</sub>カラムを備えたPESCIEX API 2000分光計を用いて実施した。

【0273】

分取HPLCは、Phenomenexカラム（Gemini 10μ、C<sub>18</sub>、110Å）およびUV/VIS156検出器を備えたGilson HPLC215リキッドハンドラーで実施した。

【0274】

出発原料の製造について特に記載がない場合、化合物は公知のものであるか、あるいは、当該分野で公知であるかまたは実施例で開示されている方法と同様にして調製することができる。当業者は、本明細書で説明する合成手法が、本発明の化合物の調製方法を代表するだけに過ぎず、他の周知の方法も同様に用いることができることを理解されよう。これらに限定されないが、本発明の化合物の調製を例示する以下の実施例によって、本発明をさらに例示する。

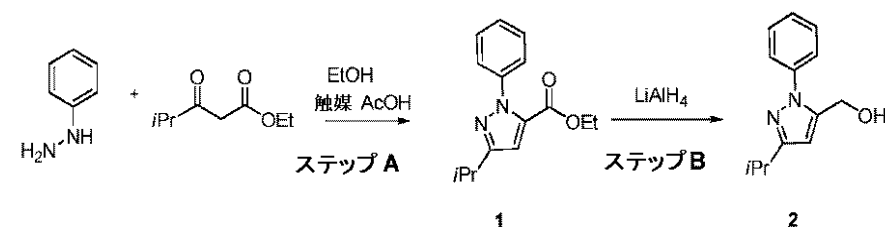
中間体の調製

（中間体1）

（3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール（2）

【0275】

【化24】



ステップA：エタノール（20 mL）中のエチル4-メチル-3-オキソペンタノエート（2.5 g、13.4 mmol）の溶液に、フェニルヒドラジンおよび酢酸（0.5 mL）を加えた。溶液を24時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物は2つの位置異性体を含んでおり、そのうちの所望のものは極性がより少なかった。混合物をクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～20% EtOAc）で精製してエステル（1）を黄色油状物として得た。

【0276】

ステップB：エステル（1）（0.95 g、3.68 mmol）を無水THF（4 mL）に溶解し、窒素雰囲気下で0℃に冷却した。THF中の水素化アルミニウムリチウム（1.0 M、4.05 mL、4.05 mmol）を10分間かけて加えた。添加が完了した後、溶液を室温に加温し、さらに1時間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、酢酸エチル（5 mL）に続いて飽和硫酸ナトリウム水溶液（5 mL）を加えてクエンチした。混合物を酢酸エチルで希釈しセライト（celite）充填物でろ過した。一緒にしたろ液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～100% EtOAc）で精製して所望のアルコール（2）を黄色油状物として得た。

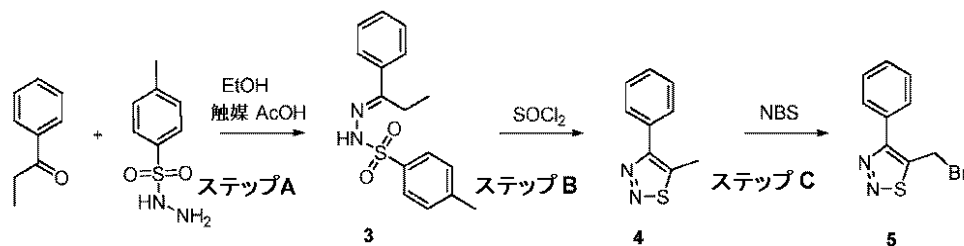
【0277】

（中間体2）

5-（プロモメチル）-4-フェニル-1,2,3-チアジアゾール（5）

【0278】

## 【化 2 5】



ステップ A：エタノール（35 mL）中のプロピオフェノン（2.5 g、18.6 mmol）の溶液に、4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド（3.53 g、20.5 mmol）を加え、次いで酢酸（0.35 mL）を加えた。溶液を1時間還流させ、室温に冷却した。溶媒を真空下で除去し、残留物をメタノールで濯いだ。白色固体生成物（E）-4-メチル-N'-（1-フェニルプロピリデン）ベンゼンスルホノヒドラジド（3）をろ取した。

## 【0279】

ステップ B：ヒドラゾン（3）（3.0 g、9.9 mmol）を塩化チオニル（10 mL）に溶解し、室温で1時間攪拌した。得られた溶液を水酸化ナトリウム（1.0 N、50 mL）の水溶液に徐々に注いだ。溶液をDCMで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～30% EtOAc）で精製して5-メチル-4-フェニル-1,2,3-チアジアゾール（4）を黄色油状物として得た。

## 【0280】

ステップ C：テトラクロロメタン（40 mL）中のチアジアゾール（4）（1.6 g、9.08 mmol）の溶液に、N-ブロモコハク酸イミド（3.23 g、18.2 mmol）および過酸化ベンゾイル（0.314 g、0.91 mmol）を加えた。溶液を24時間還流させた。溶液を室温に冷却した後、テトラクロロメタンを真空下で除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲル（ヘキサン中に0～30% EtOAc）を用いてクロマトグラフに付し、5-（ブロモメチル）-4-フェニル-1,2,3-チアジアゾール（5）を単離した。

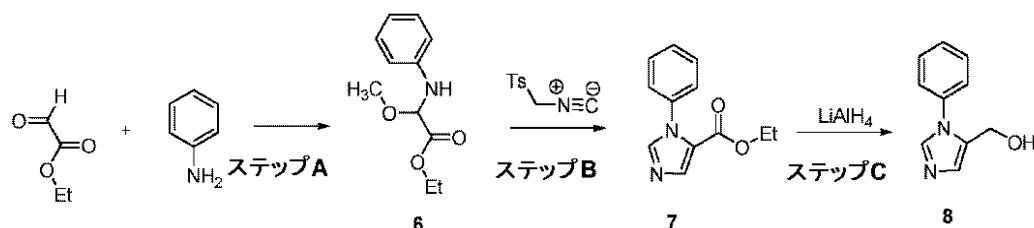
## 【0281】

（中間体 3）

（1-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル）メタノール（8）

## 【0282】

## 【化 2 6】



ステップ A：メタノール（50 mL）中のアニリン（2.3 mL、25 mmol）の溶液に、エチルグリオキサレートを加えた。溶液を3.5時間還流させ、室温に冷却し、溶媒を真空下で除去した。得られた油状物（6）をさらに精製することなく次の工程で使用した。

## 【0283】

ステップ B：エタノール（30 mL）中のエチル 2-メトキシ-2-（フェニルアミノ）アセテート（6）（3.13 g、15 mmol）の溶液に、1-（イソシアノメチルスルホニル）-4-メチルベンゼン（4.4 g、22.5 mmol）および炭酸カリウム（

4. 14 g、30 mmol)を加えた。懸濁液を65℃で4時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を分取HPLCで精製してエチル1-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(7)を得た。

# 【0284】

ステップC：エステル(7)(0.80 g、3.70 mmol)を無水THF(4 mL)に溶解し、窒素雰囲気下で0℃に冷却した。THF中の水素化アルミニウムリチウム(1.0 M、3.7 mL、3.7 mmol)を10分間かけて加えた。添加が完了した後、溶液を室温に加温し、さらに60分間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、酢酸エチル(5 mL)に続いて飽和硫酸ナトリウム水溶液(5 mL)を加えてクエンチした。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト充填物でろ過した。一緒にしたろ液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に0~100% EtOAc)で精製して所望のアルコール(8)を得た。

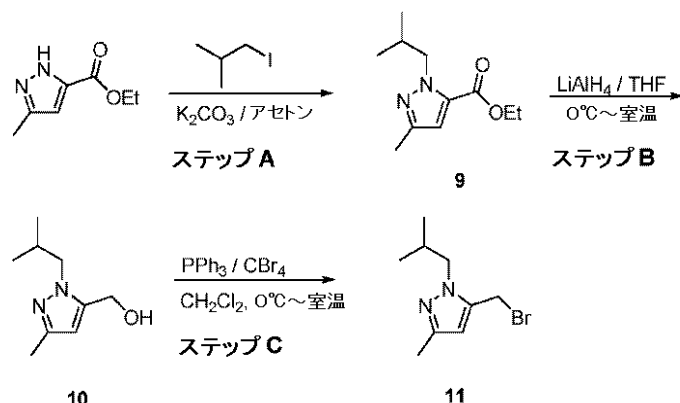
# 【0285】

(中間体4)

5-(プロモメチル)-1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール(11)

# 【0286】

# 【化27】



ステップA：アセトン(20 mL)中のエチル3-メチルピラゾール-5-カルボキシレート(5.04 g、0.032 mol)の溶液に、 $K_2CO_3$ (18.14 g)を加え、次いで1-ヨード-2-メチルプロパン(22.21 g)を加えた。混合物を70℃で終夜還流させた。混合物をセライトでろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残留物は2つの位置異性体を含んでおり、そのうちの所望のものは極性がより少なかった。シリカゲル(ヘキサン中に0~30% EtOAc)を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して2.14 gのエチル1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(9)を無色液体として得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.61(s, 1H), 4.38-4.24(m, 4H), 2.27(s, 3H), 2.24-2.13(m, 1H), 1.36(t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 0.88(d,  $J=6.7$  Hz, 6H)。

# 【0287】

ステップB：THF(10 mL)中のエチル1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(9)(1.99 g、9.46 mmol)の0℃での溶液に、THF中の水素化アルミニウムリチウムの溶液(1 M、15 mL、15 mmol)を加えた。室温で終夜攪拌した後、10 mLのEtOAcを加え、混合物を10分間攪拌した。水(15 mL)を加え、混合物をさらに10分間攪拌し、セライトでろ過し、EtOAcで濯いだ。ろ液をEtOAcと $H_2O$ /ブラインに分配させ、 $H_2O$ /ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮して1.73 gの所望のアルコール(10)を無色液体として得た。生成物は、続く臭素化工程で直接使用するのに十分高い純度であった。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.97(s, 1H), 4.62

(d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 2H), 3.87 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 6H)。

【0288】

ステップC：ジクロロメタン（10 mL）中の粗エチル（1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール（10）（1.72 g）およびPPh<sub>3</sub>（2.99 g）の0℃での溶液に、CBr<sub>4</sub>（3.76 g）を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応溶液を真空下で濃縮した。シリカゲル（ヘキサン中に0～40% EtOAc）を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して1.614 gの（プロモメチル）-1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール（11）を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ ：6.05 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 2.38–2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 6H)。

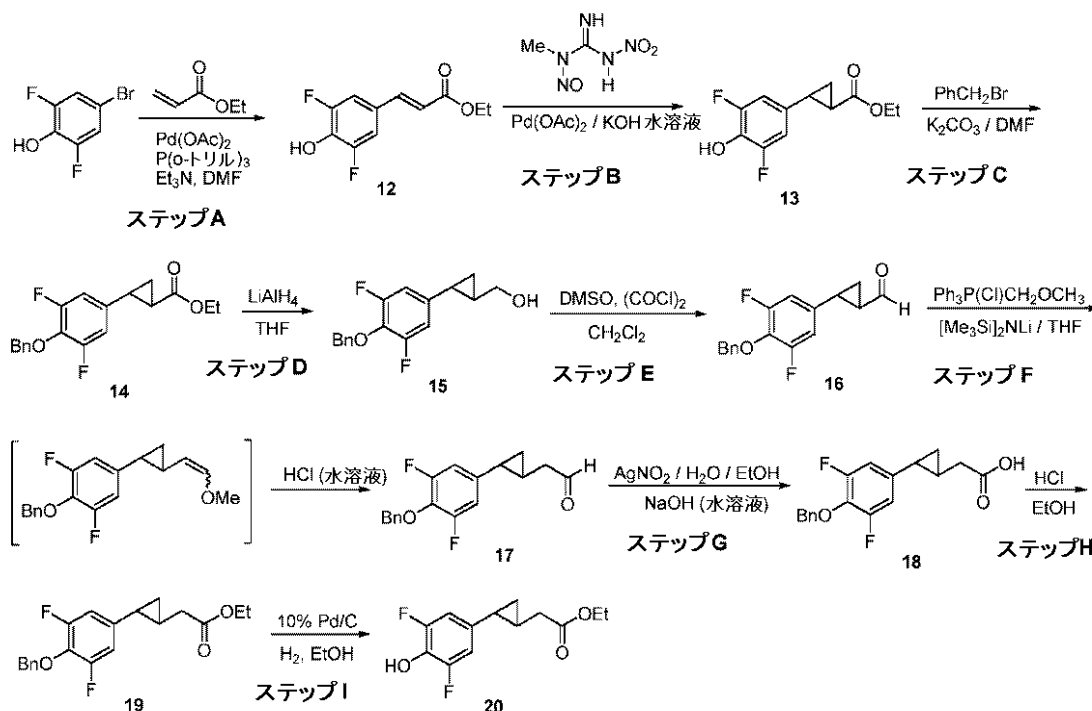
【0289】

（中間体5）

エチル 2-（2-（3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）シクロプロピル）アセテート（20）

【0290】

【化28】



ステップA：350 mL 圧力管にN<sub>2</sub> 雰囲気下で、4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノール（23.82 g、0.11 mol）、トリエチルアミン（55 mL、0.39 mol）、アクリル酸エチル（34.27 g、0.34 mol）、DMF（50 mL）、酢酸パラジウム（II）（1.29 g、5.75 mmol）およびトリ-*o*-トリルホスフィン（2.34 g、7.6 mmol）を入れた。混合物をガラス管中で密封し、110℃で終夜（21時間）攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAc（150 mL）を加えた。混合物を30分間攪拌し、セライトでろ過し、EtOAc（100 mL×3）で濯いだ。ろ液を2N HClでpH約2に酸性化した。有機層を分離し、水層をEtOAc（50 mL×2）で抽出した。有機層を一緒にし、水（100 mL×2）、ブライン（100 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ過後、ヘプタン（200 mL）を加え、溶液を真空下で濃縮した。得られた沈殿物をろ過し、ヘプタン（50 mL×2）で洗浄し、乾燥して所望生成物（12）（17.09 g）を淡黄色固体として得た。母液を濃縮して追加の所望生成物（4.29 g）を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 M

H z, C D C l<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.50 (d, J = 15.9 H z, 1 H), 7.09 (d, J = 8.3 H z, 2 H), 6.29 (d, J = 15.9 H z, 1 H), 5.54 (br, 1 H), 4.26 (q, J = 7.1 H z, 2 H), 1.33 (t, J = 7.1 H z, 3 H)。

#### 【0291】

ステップB: エーテル (150 mL) 中のN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン (TCI-Americaカタログ番号M0527、乾燥重量ベースで10 g、0.068 mol) の0℃での混合物に、水 (21 mL) 中のKOH (12.60 g) の冷溶液を加えた。2分間攪拌した後、得られたジアゾメタンの黄色エーテル溶液の一部を、エーテル (100 mL) 中のエチル3-(3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) アクリレート (12) (2.28 g、0.010 mol) の0℃での溶液に加えた。酢酸パラジウム (II) (0.372 g、1.66 mmol) の一部を加え、次いでジアゾメタン溶液の一部を追加的に加えた。すべてのジアゾメタン溶液および酢酸パラジウム (II) が添加されるまで、この過程を続行した。得られた暗黒色混合物を0~5℃で4時間攪拌し、酢酸 (6滴) を加えて過剰の試薬をすべてクエンチした。溶媒を除去した後、残留物をシリカゲル (ヘキサン中に0~30% EtOAc) を用いてクロマトグラフィーで精製して2.04 gの所望生成物を白色固体 (13) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C D C l<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.67 (d, J = 8.4 H z, 2 H), 5.05 (br, 1 H), 4.20 (q, J = 7.1 H z, 2 H), 2.45-2.40 (m, 1 H), 1.87-1.74 (m, 1 H), 1.39-1.14 (m, 5 H)。

#### 【0292】

ステップC: DMF (15 mL) 中のエチル2-(3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) シクロプロパンカルボキシレート (13) (2.04 g、8.4 mmol) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.69 g、12.2 mmol) の混合物に、臭化ベンジル (1.88 g、11 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、酢酸エチルと水に分配させた。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。シリカゲル (ヘキサン中に0~20% EtOAc) を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して2.76 gの所望生成物 (14) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C D C l<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.50-7.43 (m, 2 H), 7.38-7.32 (m, 3 H), 6.62 (d, J = 9.0 H z, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 4.19-4.11 (m, 2 H), 2.43-2.38 (m, 1 H), 1.89-1.76 (m, 1 H), 1.65-1.58 (m, 1 H), 1.29-1.15 (m, 4 H)。

#### 【0293】

ステップD: THF (10 mL) 中のエチル2-(4-(ベンジルオキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル) シクロプロパンカルボキシレート (14) (2.74 g、8.24 mmol) の0℃での溶液に、LiAlH<sub>4</sub> (エーテル中に1 N、12.5 mL) の溶液を加えた。室温で2時間攪拌した後、8 mLのEtOAcを加え、溶液を10分間攪拌した。水 (10 mL) を加え、混合物をさらに10分間攪拌し、セライトでろ過し、EtOAcで濯いだ。溶液をEtOAcとH<sub>2</sub>O/ブラインに分配させ、H<sub>2</sub>O/ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で濃縮して2.25 gの所望生成物 (15) を無色液体として得た。生成物は、続くスワン (Swern) 酸化で直接使用するのに十分高い純度であった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C D C l<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.49-7.39 (m, 2 H), 7.39-7.33 (m, 3 H), 6.59 (d, J = 9.2 H z, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 3.68-3.51 (m, 2 H), 1.81-1.68 (m, 1 H), 1.47-1.20 (m, 1 H), 1.02-0.83 (m, 2 H)。

#### 【0294】

ステップE: DMSO (2.5 mL) を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 中の塩化オキサリル (oxalyl chloride) (2.12 g、16.7 mmol) の-78℃での溶液に加え、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中の(2-(4-(ベンジルオキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-シクロプロピル) メタノール (15) (2.25 g、7.75 mmol) の溶液を加え、続いてEt<sub>3</sub>N (5.6 mL) を加えた。シリカゲル (0

～30%)を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して2.07gの所望生成物(16)を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.37(s, 1H), 7.47–7.41(m, 2H), 7.40–7.29(m, 3H), 6.65(d, J=7.1Hz, 2H), 5.13(s, 2H), 2.59–2.45(m, 1H), 2.19–2.10(m, 1H), 1.78–1.65(m, 1H), 1.51–1.36(m, 1H)。

#### 【0295】

ステップF、GおよびH:これらの反応を米国特許(米国特許出願公開第2004/0092538号、40～41頁)に記載されている手順に従って実施した。

#### 【0296】

ステップI: EtOAc/EtOH(5mL/10mL)中のエチル2-(2-(4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アセテート(19)(0.782g、2.25mmol)の溶液に、159mgの10%Pd/Cを加え、混合物をH<sub>2</sub>バルーン下で終夜攪拌した。セライトでろ過した後、EtOHで洗浄し、ろ液を真空下で濃縮して0.508gの所望生成物(20)を淡黄色液体として得た。生成物は、続くカップリングで直接使用するのに十分高い純度であった。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.67(d, J=8.4Hz, 2H), 4.96(br, 1H), 4.23–4.05(m, 2H), 2.50–2.26(m, 2H), 1.70–1.66(m, 1H), 1.33–1.19(m, 4H), 0.97–0.79(m, 2H)。

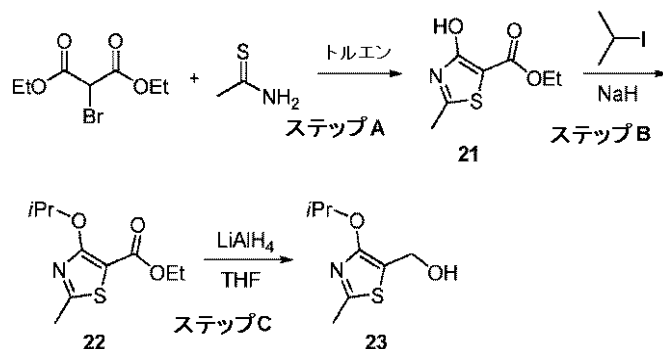
#### 【0297】

(中間体6)

(4-イソプロポキシ-2-メチルチアゾール-5-イル)メタノール(23)

#### 【0298】

#### 【化29】



ステップA: トルエン(30mL)中のプロモマロネート(7.1g、29.7mmol)の溶液に、チオアセトアミド(thioacetamide)(2.23g、29.7mmol)を加えた。4時間還流させた後、溶液を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。得られた固体(21)を冷エーテルで洗浄し、ろ取した。

#### 【0299】

ステップB: DMF(2mL)中の(21)および2-ヨードプロパンの溶液に、水素化ナトリウム(60%、0.026g、0.646mmol)を加えた。混合物を50℃で18時間加熱した。冷却後、水を加え(2mL)、溶液を酢酸エチル(5mL)で希釈した。有機層を分離し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に0～50%EtOAc)で精製して予想生成物(22)を得た。

#### 【0300】

ステップC: エステル(22)(0.310g、1.35mmol)を無水THF(4mL)に溶解し、窒素雰囲気下で0℃に冷却した。THF中の水素化アルミニウムリチウ

ム（1.0 M、1.6 mL、1.6 mmol）を10分間かけて加えた。添加が完了した後、溶液を室温に加温し、さらに60分間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、酢酸エチル（5 mL）に続いて飽和硫酸ナトリウム水溶液（5 mL）を加えてクエンチした。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト充填物でろ過した。一緒にしたろ液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～100% EtOAc）で精製して所望のアルコール（23）を得た。

### 【0301】

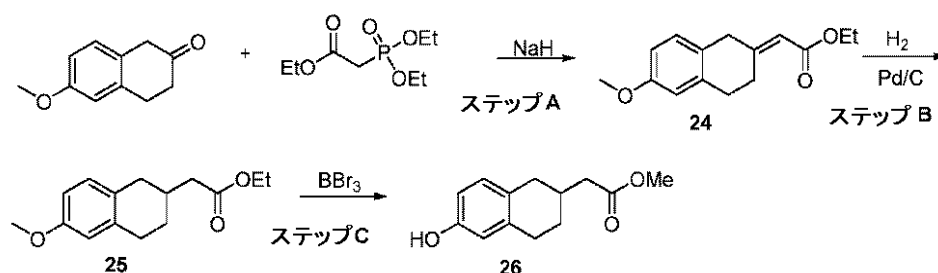
（中間体7）

メチル2-（6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）アセテート（26）

10

### 【0302】

#### 【化30】



20

ステップA：ベンゼン（5 mL）と水素化ナトリウム（680 mg、17.01、mmol、鉱油中に60%）の0℃での混合物に、トリエチルホスホノアセテート（1.82 mL、9.08 mmol）を徐々に加え、反応物を30分間攪拌した。ベンゼン（1 mL）中の6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2（1H）-オン（1 g、5.67 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応物を水（20 mL）に加えて、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して（E）-エチル2-（6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2（1H）-イリデン）アセテート（24）を得た。

### 【0303】

30

ステップB：エタノール（20 mL）中の（E）-エチル2-（6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2（1H）-イリデン）アセテート（24）（810 mg、3.29 mmol）の溶液に、Pd/C（81 mg、10% Degussa型）を加えた。バルーンの水素ガスを加え、反応物を脱気し、水素で3回再充てんした。反応物を室温で終夜攪拌し、セライト充填物でろ過し、真空下で濃縮してエチル2-（6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）アセテート（25）を得た。

### 【0304】

ステップC：（31 mL）のジクロロメタン中のエチル2-（6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）アセテート（25）（766 mg、3.09 mmol）の0℃での溶液に、三臭化ホウ素（2.92 mL、30.9 mmol）を加え、3時間攪拌した。反応物をメタノールで非常にゆっくりクエンチし、飽和重炭酸ナトリウムに加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してメチル2-（6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）アセテート（26）を得た。

40

### 【0305】

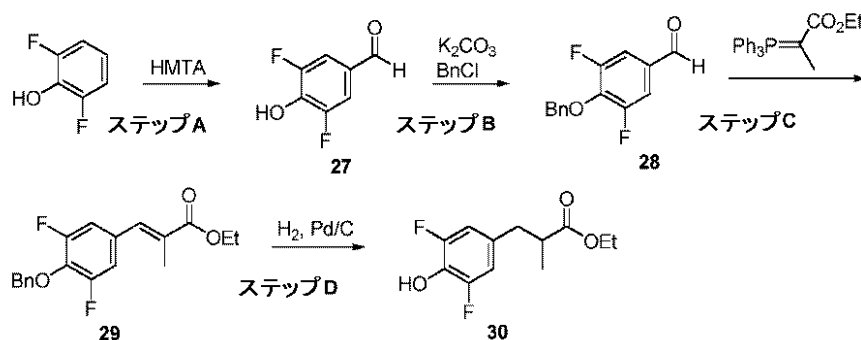
（中間体8）

エチル3-（3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロパノエート（30）

### 【0306】

50

## 【化 3 1】



10

ステップA: 2,6-ジフルオロフェノール (25 g, 192 mmol)、ヘキサメチレンテトラミン (26 g, 192 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (190 mmol) の溶液を終夜還流した。反応物を冷却し、水 (200 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液 (2 × 100 mL) で洗浄した。水層を濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを白色固体 (27) として得た。静置すると、ジクロロメタンで抽出された元の水層から所望生成物が沈殿し始めた。この層をろ過して生成物を白色の細長い結晶として得た。

## 【0307】

20

ステップB: ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (27) (8.26 g, 52.2 mmol) および炭酸カリウム (14.4 g, 104.4 mmol) の混合物に、塩化ベンジル (7.2 mL, 62.7 mmol) を加え、50 °Cで終夜攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル (3 × 75 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジフルオロベンズアルデヒド (28) を得た。

## 【0308】

ステップC: テトラヒドロフラン (53 mL) 中の4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジフルオロベンズアルデヒド (28) (1.32 g, 5.34 mmol) および(1-エトキシカルボニルエチリデン)トリフェニルホスホラン (2.32 g, 6.41 mmol) の溶液を2時間還流させた。反応物を真空下で濃縮し、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して(E)-エチル3-(4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルアクリレート (29) を得た。

30

## 【0309】

ステップD: エタノール (25 mL) 中の(E)-エチル3-(4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルアクリレート (29) (1.4 g, 4.21 mmol) の溶液に、Pd/C (140 mg, 10% Degussa型) を加えた。バルーンの水素ガスを加え、反応物を脱気し、水素で3回再充填した。反応物を室温で終夜攪拌し、セライト充填物でろ過し、真空下で濃縮してエチル3-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノエート (30) を得た。

40

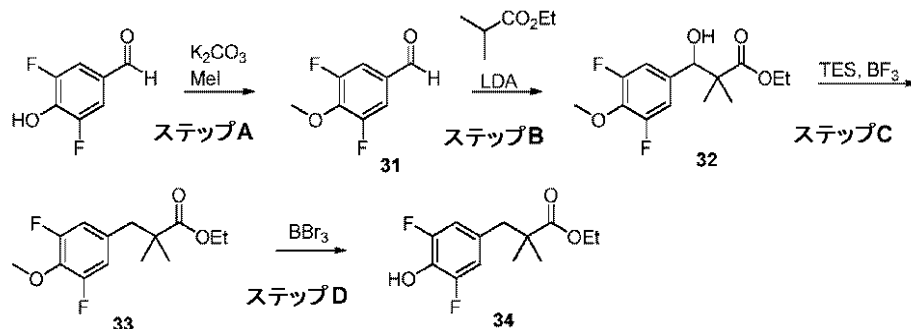
## 【0310】

(中間体9)

エチル3-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (34)

## 【0311】

## 【化 3 2】



10

ステップA：ジメチルホルムアミド（30 mL）中の3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド（2.55 g、16.3 mmol）および炭酸カリウム（4.5 g、32.3 mmol）の混合物に、ヨウ化メチル（1.2 mL、19.4 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル（3×75 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して3, 5-ジフルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド（31）を得た。

## 【0312】

ステップB：リチウムジイソプロピルアミド（5 mL、10.1 mmol、2 M テトラヒドロフラン／ヘプタン／エチルベンゼン）を、テトラヒドロフラン（4 mL）中のイソ酪酸エチル（1.36 mL、10.1 mmol）の−78℃での溶液に加え、2時間攪拌した。3, 5-ジフルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド（31）（754 mg、4.38 mmol）を加え、反応物を終夜かけて室温に加温した。水でクエンチし、酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してエチル3-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノエート（32）を得た。

20

## 【0313】

ステップC：エチル3-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノエート（32）（200 mg、0.69 mmol）、トリエチルシラン（62 μL、0.76 mmol）およびジクロロメタン（2 mL）の0℃で溶液に、ボロントリフルオリドジエチルエーテラート（95 μL、0.76 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。TLCにより出発原料がまだ残っていたので、さらに0.5 mLのトリエチルシランおよび0.5 mLのボロントリフルオリドジエチルエーテラートを加え、室温で終夜攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してエチル3-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-2, 2-ジメチルプロパノエート（33）を得た。

30

## 【0314】

ステップD：ジクロロメタン（6 mL）中のエチル3-（3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル）-2, 2-ジメチルプロパノエート（33）（155.7 mg、0.57 mmol）の0℃での溶液に、三臭化ホウ素（0.54 mL、5.71 mmol）を加え、3時間攪拌した。反応物をエタノールで非常にゆっくりクエンチし、飽和重炭酸ナトリウムに加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してエチル3-（3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-2, 2-ジメチルプロパノエート（34）を得た。

40

## 【0315】

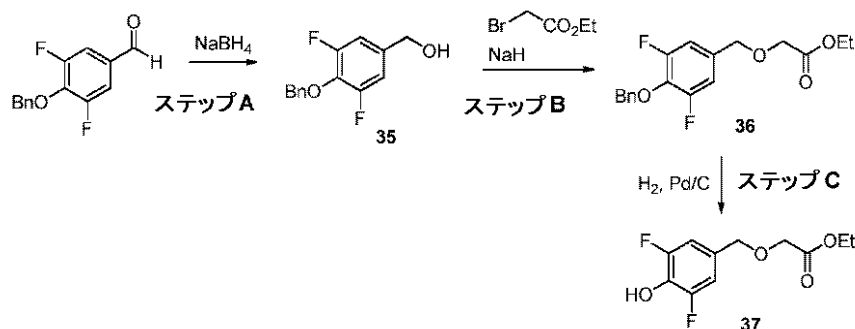
（中間体10）

50

エチル 2- (3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジルオキシ) アセテート (37)

【0316】

【化33】



10

ステップA：テトラヒドロフラン：メタノール（2：1）（22 mL）中の4-（ベンジルオキシ）-3, 5-ジフルオロベンズアルデヒド（1 g、4.03 mmol）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（304 mg、8.1 mmol）を加え、2時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して4-（ベンジルオキシ）-3, 5-ジフルオロフェニル）メタノール（35）を得た。

【0317】

20

ステップB：テトラヒドロフラン（35 mL）中の4-（ベンジルオキシ）-3, 5-ジフルオロフェニル）メタノール（35）（890 mg、3.56 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（156 mg、3.91 mmol、鉱油中に60%）を加え、室温で30分間攪拌した。プロモ酢酸エチル（Ethyl bromoacetate）（0.44 mL、3.91 mmol）を加え、反応物を終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーで精製してエチル 2-（4-（ベンジルオキシ）-3, 5-ジフルオロベンジルオキシ）アセテート（36）を得た。

【0318】

30

ステップC：エタノール（25 mL）中のエチル 2-（4-（ベンジルオキシ）-3, 5-ジフルオロベンジルオキシ）アセテート（36）（363 mg、1.08 mmol）の溶液にPd/C（36 mg、10% Degussa型）を加えた。バルーンの水素ガスを加え、反応物を脱気し、水素で3回再充てんした。反応物を室温で終夜攪拌し、セライト充填物でろ過し、真空下で濃縮してエチル 2-（3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジルオキシ）アセテート（37）を得た。

【0319】

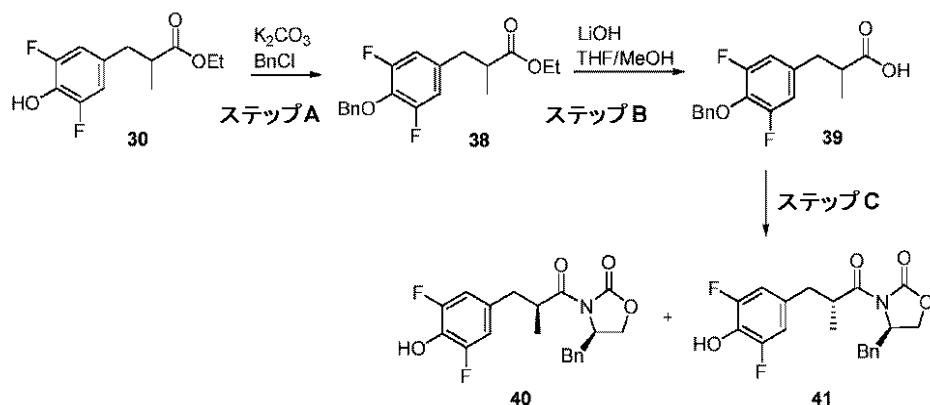
（中間体11）

（R）-4-ベンジル-3-（（S）-3-（3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロパノイル）オキサゾリジン-2-オン（40）および（R）-4-ベンジル-3-（（R）-3-（3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロパノイル）オキサゾリジン-2-オン（41）

40

【0320】

## 【化 3 4】



10

ステップ A：DMF（8 mL）中のエチル 3-（3，5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロパノエート（30）（930 mg、3.81 mmol）および炭酸カリウム（1.05 g、7.62 mmol）の混合物に、塩化ベンジル（0.53 mL、4.57 mmol）を加え、50℃で終夜攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよび EtOAc を用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してエチル 3-（4-（ベンジルオキシ）-3，5-ジフルオロフェニル）-2-メチルプロパノエート（38）を得た。

20

## 【0321】

ステップ B：テトラヒドロフラン（10 mL）、水（10 mL）およびメタノール（20 mL）の中の 3-（4-（ベンジルオキシ）-3，5-ジフルオロフェニル）-2-メチルプロパノエート（38）（1.09 g、3.26 mmol）の混合物に、水酸化リチウム（547 mg、13.04 mmol）を加え、80℃で終夜攪拌した。反応物を濃縮し、1 N 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して 3-（4-（ベンジルオキシ）-3，5-ジフルオロフェニル）-2-メチルプロパン酸（39）を得た。

## 【0322】

ステップ C：テトラヒドロフラン（2.5 mL）中の 3-（4-（ベンジルオキシ）-3，5-ジフルオロフェニル）-2-メチルプロパン酸（0.99 g、3.23 mmol）の 0℃での溶液に、トリエチルアミン（0.50 mL、3.57 mmol）および塩化ピバロイル（0.44 mL、3.57 mmol）を加え、反応物を 30 分間攪拌した。別のフラスコで、（R）-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン（0.48 g、2.69 mmol）をテトラヒドロフラン（4 mL）に溶解し、-78℃に冷却した。nBuLi（1.77 mL、2.69 mmol、ヘキサン中に 1.52 M）を加え、反応物を 30 分間攪拌した。3-（4-（ベンジルオキシ）-3，5-ジフルオロフェニル）-2-メチルプロパン酸の溶液を、（R）-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン溶液に加え、-78℃で 3 時間、室温で 30 分間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよび EtOAc を用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して 2 つのジアステレオマー（（R）-4-ベンジル-3-（（R）-3-（3，5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロパノイル）オキサゾリジン-2-オンおよび（（R）-4-ベンジル-3-（（S）-3-（3，5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロパノイル）オキサゾリジン-2-オン）を得た。

30

40

## 【0323】

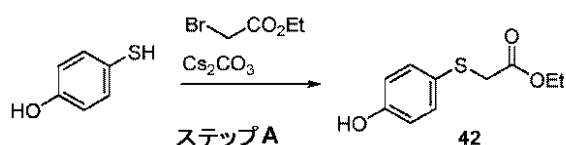
（中間体 12）

エチル 2-（4-ヒドロキシフェニルチオ）アセテート（42）

50

【0324】

【化35】



ステップA：テトラヒドロフラン（2 mL）中の4-メルカプトフェノール（49.7 mg、0.39 mmol）の溶液に、炭酸セシウム（128 mg、0.39 mmol）およびブロモ酢酸エチル（44  $\mu$ L、0.39 mmol）を加え、反応物を50℃で終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してエチル2-（4-ヒドロキシフェニルチオ）アセテート（42）を得た。

10

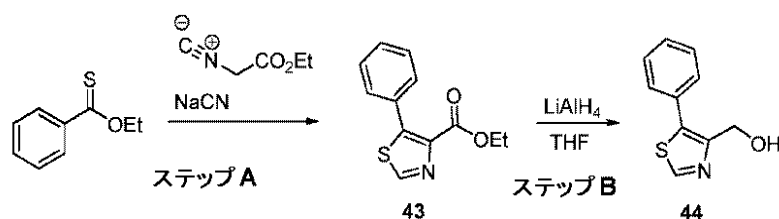
【0325】

（中間体13）

（5-フェニルチアゾール-4-イル）メタノール（44）

【0326】

【化36】



20

ステップA：エタノール（65 mL）中のシアン化ナトリウム（0.32 g、6.5 mmol）の懸濁液に、エタノール（30 mL）中のO-エチルベンゾチオエート（8.3 g、49.9 mmol）およびエチルイソシアノアセテート（6.03 mL、54.9 mmol）の溶液を加えた。反応物を50℃で終夜加熱し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してエチル5-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート（43）を得た。

30

【0327】

ステップB：テトラヒドロフラン（43 mL）中のエチル5-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート（43）（1 g、4.28 mmol）の0℃での溶液に、水素化アルミニウムリチウム（4.3 mL、4.28 mmol、テトラヒドロフラン中に1 M）を加え、反応物を終夜かけて室温に加温した。反応物を水でクエンチし、セライトでろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して（5-フェニルチアゾール-4-イル）メタノール（44）を得た。

40

【0328】

（中間体14）

エチル3-（3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-2,2-ジフルオロプロパノエート（46）

【0329】

## 10

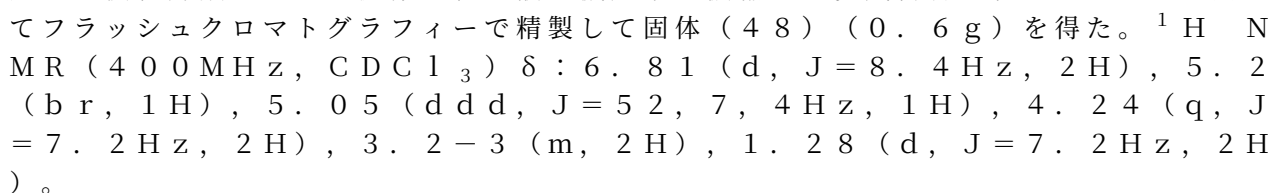


30

## 40

エチル 2- (3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジル) シクロプロパンカルボキシレート (52)

【 0 3 3 4 】

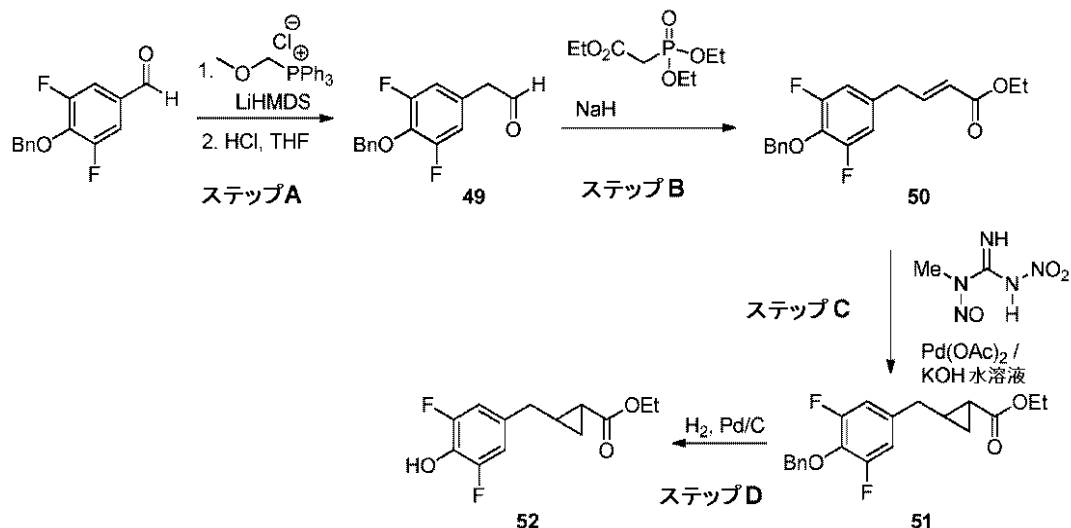


(中間体 16)

エチル 2- (3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジル) シクロプロパンカルボキ  
レート (52)

【 0 3 3 4 】

## 【化 3 9】



10

20

30

40

50

ステップA：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液（30 mL、30 mmol）を、窒素雰囲気下0℃で、無水THF（25 mL）中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド（10.3 g、30 mmol）の混合物に加えた。15分後、THF（25 mL）中の4-（ベンジルオキシ）-3,5-ジフルオロベンズアルデヒド（5 g、20 mmol）を、0℃でその混合物に加えた。反応物を2時間攪拌し、H<sub>2</sub>Oでクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相をH<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して黄色油状物（5 g）を得た。単離した油状物をTHF（100 mL）および2 N HCl（50 mL）の溶液に溶解した。得られた溶液を70℃で5時間攪拌した。THFを蒸発させ、残留物をH<sub>2</sub>Oおよび酢酸エチルで希釈した。有機相をH<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して黄色油状物（49）（3.3 g）を得た。

## 【0335】

ステップB：水素化ナトリウム（0.24 g、6 mmol）を、無水THF（20 mL）中の2-（4-（ベンジルオキシ）-3,5-ジフルオロフェニル）アセトアルデヒド（49）（1.3 g、5 mmol）とトリエチルホスホノアセテート（1.3 g、6 mmol）の室温での混合物に加えた。反応物を5時間攪拌し、H<sub>2</sub>Oでクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相をH<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して黄色油状物（50）（1.1 g）を得た。

## 【0336】

ステップC：エーテル（150 mL）中のN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（乾燥重量ベースで10 g、0.068 mol）の0℃での混合物に、水（21 mL）中のKOH（12.60 g）の冷溶液を滴下した。2分間攪拌した後、最上層で得られたジアゾメタンの黄色エーテル溶液を、酢酸パラジウム（II）（0.4 g、1.78 mmol）と交互に加えながら、エーテル（50 mL）中のエチル（E）-エチル4-（4-（ベンジルオキシ）-3,5-ジフルオロフェニル）ブター2-エノエート（50）（1.1 g、3.3 mmol）の0℃での溶液に加えた。得られた暗黒色の混合物を0～5℃で4時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物を、シリカゲルによるクロマトグラフィーで精製して所望生成物（51）（1 g）を黄色油状物として得た。

## 【0337】

ステップD：エステル（51）を酢酸エチル（20 mL）に溶解し、その溶液に100 mgの10% Pd/Cを加え、混合物をH<sub>2</sub>バルーンで終夜攪拌した。セライトでろ過し

た後、酢酸エチルで洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して黄色油状物（52）（0.7 g）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ : 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.96 (br, 1H), 4.23–4.05 (m, 2H), 2.50–2.26 (m, 2H), 1.70–1.66 (m, 1H), 1.33–1.19 (m, 4H), 0.97–0.79 (m, 2H)。

【0338】

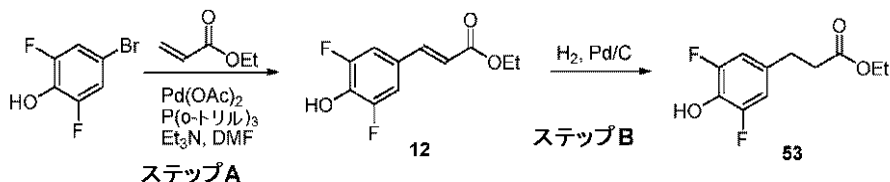
（中間体17）

エチル 3-（3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）プロパノエート（53）

【0339】

10

【化40】



ステップA：350 mL 圧力ガラスに N<sub>2</sub> 雰囲気下で、4-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェノール（23.82 g、0.11 mol）、トリエチルアミン（55 mL、0.39 mol）、アクリル酸エチル（34.27 g、0.34 mol）、DMF（50 mL）、酢酸パラジウム（II）（1.29 g、5.75 mmol）入れ、トリ-*o*-トリルホスフィン（2.34 g、7.6 mmol）を入れた。混合物をガラス管中で密封し、110 °C で終夜（21 時間）攪拌し室温に冷却し、EtOAc（150 mL）を加え、30 分間攪拌しセライトでろ過し、EtOAc（100 mL × 3）で濯いだ。ろ液を 2 N HCl で pH 約 2 に酸性化した。有機層を分離し、水層を EtOAc（50 mL × 2）で抽出した。有機層を一緒にし、水（100 mL × 2）、ブライン（100 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。ろ過後、ヘプタン（200 mL）を加え、溶液を真空下で濃縮した。得られた沈殿物をろ過し、ヘプタン（50 mL × 2）で洗浄し、乾燥して所望生成物（17.09 g）を淡黄色固体として得た。母液を濃縮して追加の所望生成物（12）（4.29 g）を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ : 7.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.54 (br, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

30

【0340】

ステップB：エタノール（20 mL）中の（E）-エチル 3-（3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）アクリレート（12）（0.751 g、3.29 mmol）の溶液に、Pd/C（81 mg、10% Degussa 型）を加えた。バルーンの水素ガスを加え、反応物を脱気し、水素で 3 回再充てんした。反応物を室温で終夜攪拌し、セライト充填物でろ過し、真空下で濃縮してエチル 3-（3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）プロパノエート（53）を得た。

40

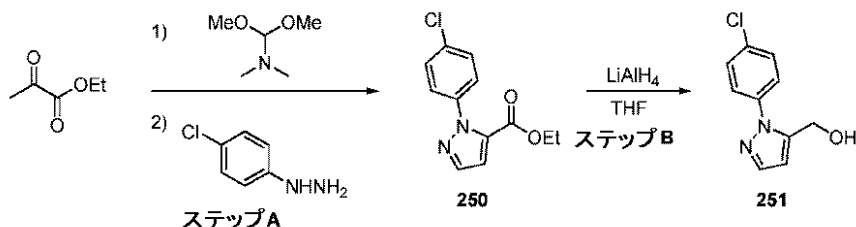
【0341】

（中間体18）

（1-（4-クロロフェニル）-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール（251）

【0342】

## 【化 4 1】



ステップA：ピルビン酸エチル（1.91 mL、17.2 mmol）およびN，N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（2.29 mL、17.2 mmol）をシンチレーションバイアルに加え、室温で終夜攪拌した。暗赤色／褐色溶液を、エタノール（50 mL）中の4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩（3.08 g、17.2 mmol）の溶液に加え、85℃で3時間加熱した。反応物を真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してエチル1-（4-クロロフェニル）-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（250）を得た。

10

## 【0343】

ステップB：エステル（250）（0.600 g、2.40 mmol）を無水THF（24 mL）に溶解し、窒素雰囲気下で0℃に冷却した。THF中の水素化アルミニウムリチウム（1.0 M、2.9 mL、2.9 mmol）を10分間かけて加えた。添加が完了した後、溶液を室温に加温し、さらに60分間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、酢酸エチル（5 mL）に続いて飽和硫酸ナトリウム水溶液（5 mL）を加えてクエンチした。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト充填物でろ過した。一緒にしたろ液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～100% EtOAc）で精製して所望のアルコール（251）を得た。

20

## 【0344】

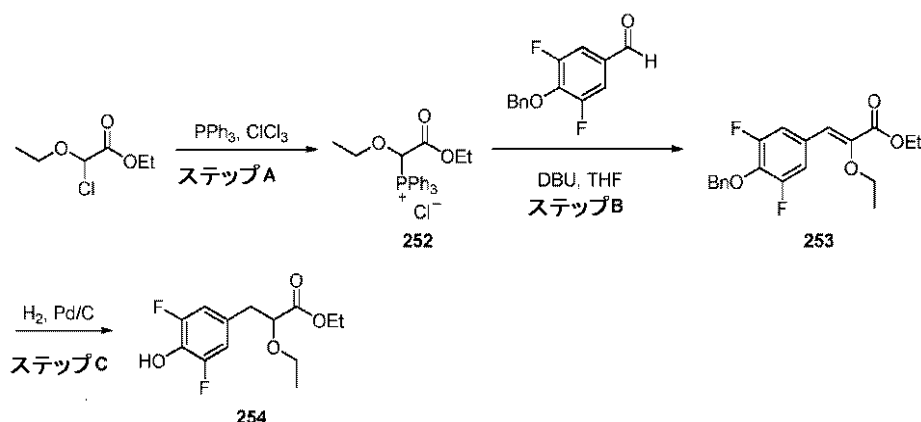
（中間体19）

エチル3-（3，5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-2-エトキシプロパノエート（254）

## 【0345】

30

## 【化 4 2】



40

ステップA：クロロホルム（30 mL）中の2-クロロ-2-エトキシ酢酸エチルエステル（10 g、60 mmol）の溶液に、トリフェニルホスフィン（15.7 g、60 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し、ジエチルエーテルを加えた。溶媒を再度除去し、高真空下で乾燥して（1，2-ジエトキシ-2-オキソエチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（21 g、82%収率）（252）を泡状固体として得た。

## 【0346】

50

ステップB：THF（56 mL）中の（1，2-ジエトキシ-2-オキソエチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（252）（1.61 g、3.76 mmol）の溶液に、DBU（0.67 mL、4.51 mmol）を加え、反応物を室温で10分間攪拌した。4-（ベンジルオキシ）-3，5-ジフルオロベンズアルデヒド（1.40 g、5.64 mmol）を一括して加え、反応物を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、ジエチルエーテルを加え、固体をろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残留油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～30% EtOAc）で精製して（Z）-エチル3-（4-（ベンジルオキシ）-3，5-ジフルオロフェニル）-2-エトキシアクリレート（253）を得た。

## 【0347】

ステップC：エタノール（25 mL）中の（Z）-エチル3-（4-（ベンジルオキシ）-3，5-ジフルオロフェニル）-2-エトキシアクリレート（253）（1.3 g、3.59 mmol）の溶液にPd/C（140 mg、10% Degussa型）を加えた。バルーンの水素ガスを加え、反応物を脱気し、水素で3回再充てんした。反応物を室温で終夜攪拌し、セライト充填物でろ過し、真空下で濃縮してエチル3-（3，5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-2-エトキシプロパノエート（0.81 g）（254）を得た。

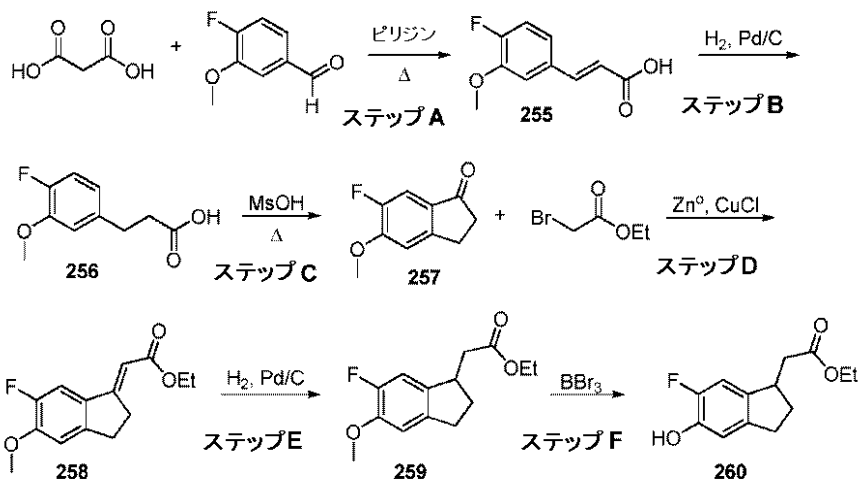
## 【0348】

（中間体20）

エチル2-（6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセテート（260）

## 【0349】

## 【化43】



ステップA：ピリジン（50 mL）中のマロン酸（21.5 g、207 mmol）の溶液に、4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド（16 g、104 mmol）およびピペリジン（1.5 mL）を加えた。反応物を13時間還流させた。水を加え（25 mL）、続いて濃HCl（40 mL）を加えた。沈降生成物（255）をろ取り、水で洗浄した。

## 【0350】

ステップB：エタノール（40 mL）中の（255）（25 g、127 mmol）の溶液に、Pd/C（2 g、10% Degussa型）を加えた。バルーンの水素ガスを加え、反応物を脱気し、水素で3回再充てんした。反応物を室温で終夜攪拌し、セライト充填物でろ過し、真空下で濃縮して化合物（256）を得た。

## 【0351】

ステップC：20 mLのμ波管に化合物（256）（2.00 g、10.1 mmol）およびメチルスルホン酸（15 mL）を加えた。この管を密封し、90℃で10分間加熱

した。得られた溶液を氷浴に注ぎ、NaOH水溶液でpH7に中和した。得られた沈殿物をろ取し、水で洗浄して化合物(257)を得た。

#### 【0352】

ステップD：トルエン/THF(50:1、40mL)中のケトン(257)(3.56g、19.8mmol)の溶液に、Zn<sup>0</sup>末(2.6g、39.6mmol)および塩化銅(I)(0.4g、3.96mmol)を加えた。懸濁液を90℃で30分間加熱した。室温に冷却した後、エチルプロモアセテート(3.4mL、31.6mmol)を加えた。懸濁液を100℃で4時間加熱した。室温に冷却した後、HCl水溶液(50mL、2N)を加え、溶液を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機抽出物を一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に0~50%EtOAc)で精製して所望のエステル(258)を異性体の混合物として得た。

10

#### 【0353】

ステップE：エタノール(10mL)中の(258)(0.79g、3.2mmol)の溶液に、Pd/C(0.08g、10%Degussa型)を加えた。バルーンの水素ガスを加え、反応物を脱気し、水素で3回再充てんした。反応物を室温で終夜攪拌し、セライト充填物でろ過し、真空下で濃縮して化合物(259)を得た。

#### 【0354】

ステップF：ジクロロメタン(40mL)中のエステル(259)(1.06g、4.2mmol)の0℃での溶液に、三臭化ホウ素(3.96mL、41.9mmol)を加えた。溶液を2時間攪拌し、エタノール(5mL)、続いて重炭酸ナトリウム(5mL)の飽和溶液でクエンチした。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して予想生成物(260)を得た。

20

#### 【0355】

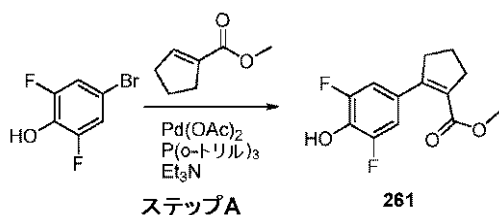
(中間体21)

メチル2-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)シクロペンター1-エンカルボキシレート(261)

#### 【0356】

#### 【化44】

30



ステップA：350mL圧力ガラスに、N<sub>2</sub>雰囲気下で4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノール(5.0g、0.024mol)、トリエチルアミン(100mL)、メチル1-シクロペンテン-1-カルボキシレート(4.5g、1.5当量)、酢酸パラジウム(II)(0.27g、0.05当量)を加え、続いてトリ-*o*-トリルホスフィン(0.73g、0.1当量)を加えた。混合物を密封ガラス管中に密封し、100℃で終夜攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAcを加え(150mL)、30分間攪拌し、セライトでろ過し、EtOAc(100mL×3)で濯いだ。ろ液を2N HClでpH約2に酸性化した。有機層を分離し、水層をEtOAc(50mL×2)で抽出した。有機層を一緒にし、水(100mL×2)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ろ液を真空下で濃縮し、残留油状物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して所望生成物(261)(5.43g、89%収率)を淡黄色の湿潤固体として得た。

40

#### 【0357】

(中間体22)

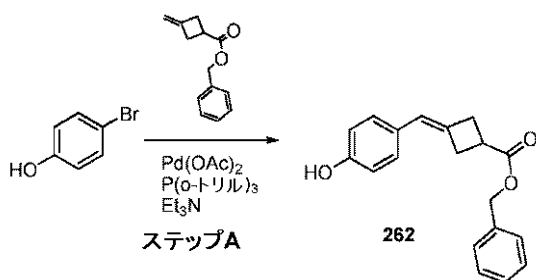
ベンジル3-(4-ヒドロキシベンジリデン)シクロブタンカルボキシレート(262

50

)

【0358】

【化45】



10

ステップA：100 mL 圧力ガラスに、 $N_2$  雰囲気下で4-ブロモフェノール（1.0 g、0.0057 mol）、トリエチルアミン（30 mL）、ベンジル3-メチレンシクロブタンカルボキシレート（1.5 g、1.3 当量）、酢酸パラジウム（II）（0.064 g、0.05 当量）を加え、続いてトリ-*o*-トリルホスフィン（0.175 g、0.1 当量）を加えた。混合物を密封ガラス管に密封し、100℃で終夜攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAcを加え（100 mL）、30分間攪拌し、セライトでろ過し、EtOAc（50 mL×3）で濯いだ。ろ液を2N HClでpH約2に酸性化した。有機層を分離し、水層をEtOAc（50 mL×2）で抽出した。有機層を一緒にし、水（100 mL×2）、ブライン（100 mL）で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥した。ろ過後、溶液を真空下で濃縮し、残留油状物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して所望生成物（262）（5.43 g、58%収率）を得た。

20

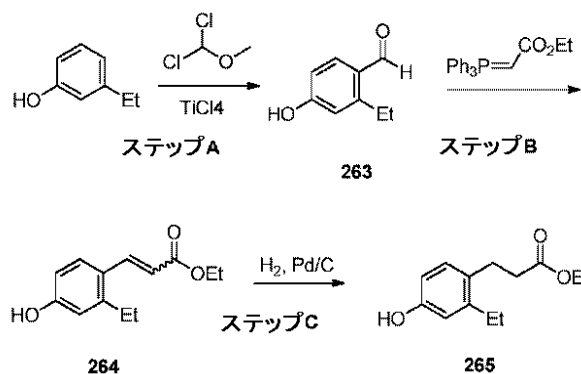
【0359】

（中間体23）

エチル3-（2-エチル-4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロパノエート（265）

【0360】

【化46】



30

ステップA： $CH_2Cl_2$ 中の3-エチルフェノール（6.11 g、50 mmol）の溶液に、 $CH_2Cl_2$ 中の $TiCl_4$ （100 mL、100 mmol）を0℃で加え、次いでジクロロ（メトキシ）メタン（7.4 mL、80 mmol）を加えた。反応物を0℃で1時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサンおよびEtOAcを用いたシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して2-エチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド（263）を得た。 $^1H$  NMR（400 MHz,  $CDCl_3$ ） $\delta$  10.07（s, 1H），7.76（d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H），6.82（d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H），6.77（s, 1H），3.02（q,  $J$  = 7 Hz, 2H），1.25（t,  $J$  = 7 Hz, 3H）。

40

【0361】

50

ステップ B：化合物（264）を、29の合成で記載したのと同様の方法で調製した。

【0362】

ステップ C：化合物（265）を、30の合成で記載したのと同様の方法で調製した。

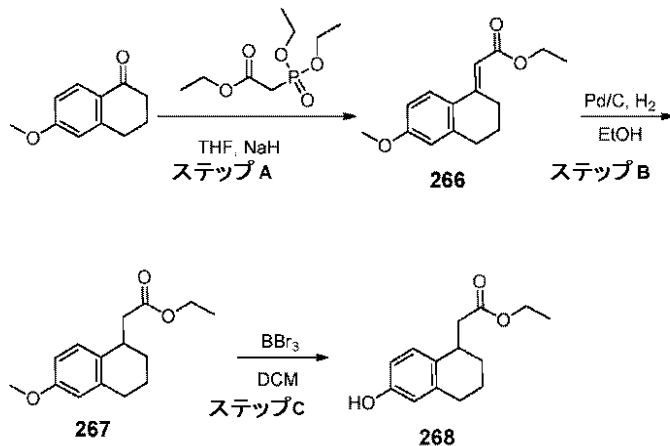
【0363】

（中間体24）

エチル 2-（6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）アセテート（268）

【0364】

【化47】



10

20

ステップ A：THF（25.0 mL）中の 6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1（2H）-オン（5.0 mmol、0.881 g）の溶液に、窒素雰囲気下室温で NaH（12.5 mmol、0.50 g）を加え、次いでエチル 2-（ジエトキシホスホリル）アセテート（12.5 mmol、2.5 mL）を加えた。反応混合物を 60℃で4時間加熱した。反応物を冷却し、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、クロマトグラフ（シリカゲル、ヘキサン中に30% EtOAc）に付し、化合物（266）（0.792 g、64.3%）を得た。LC-MS ESI m/z；実測値 247.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0365】

30

ステップ B：EtOH（50.0 mL）中の化合物（266）（0.792 g、3.22 mmol）の混合物を水素ガス雰囲気下室温で12時間 Pd/C（0.100 g）で還元して化合物（267）（0.709 g、88.8%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.08（d, J=8.5 Hz, 1H），6.70（dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1H），6.61（d, J=2.5 Hz, 1H），4.17（q, J=7.1 Hz, 2H），3.77（s, 3H），3.38-3.22（m, 1H），2.82-2.60（m, 3H），2.57-2.41（m, 1H），1.96-1.62（m, 4H），1.27（t, J=7.1 Hz, 3H）。

【0366】

ステップ C：窒素ガス雰囲気下 0℃での DCM（30.0 mL）中の化合物（267）（0.709 g、2.85 mmol）の混合物に、三臭化ホウ素（0.809 mL、8.56 mmol）を徐々に加えた。反応混合物を 0℃で2時間攪拌し、0℃で EtOH で徐々にクエンチした。反応物を NaHCO<sub>3</sub> でクエンチし、DCM で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を真空下除去して化合物（268）（0.600 g、89.9%）を得た。LC-MS ESI m/z；実測値：235.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.02（d, J=8.4 Hz, 1H），6.62（dd, J=8.3, 2.6 Hz, 1H），6.54（d, J=2.5 Hz, 1H），4.17（q, J=7.1 Hz, 2H），3.37-3.15（m, 1H），2.80-2.57（m, 3H），2.57-2.40（m, 1H），1.98-1.50（m, 4H），1.36-1.13（m, 3H）。

40

50

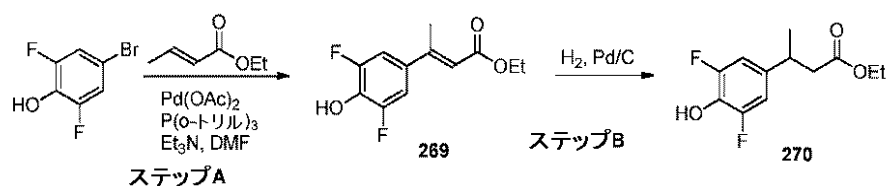
【0367】

(中間体25)

エチル3-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ブタノエート(270)

【0368】

【化48】



10

ステップA：化合物(269)を12の合成で記載したのと同様の方法で調製した。

【0369】

ステップB：化合物(270)を53の合成で記載したのと同様の方法で調製した。

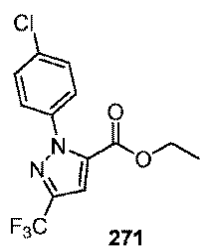
【0370】

(中間体26)

エチル1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(271)

【0371】

【化49】



20

化合物(271)を米国特許第639527B1号に記載されているのと同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.69-7.56(m, 5H), 4.20(q, J=7.1Hz, 2H), 1.16(t, J=7.1Hz, 3H)。

30

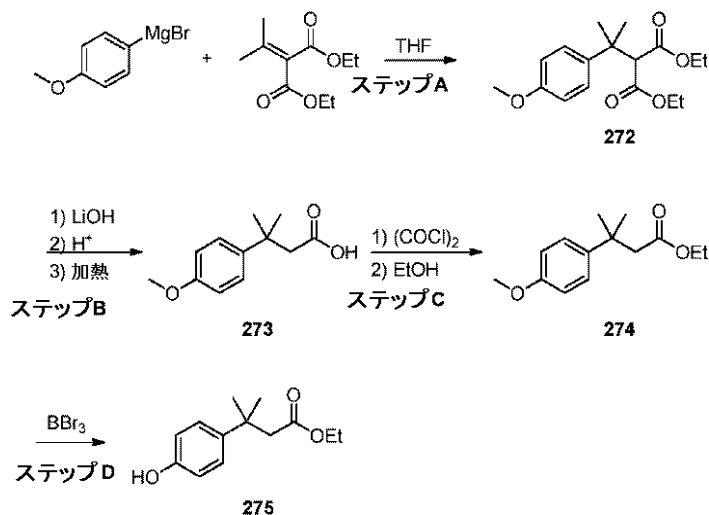
【0372】

(中間体27)

エチル3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブタノエート(275)

【0373】

## 【化 5 0】



10

ステップA～ステップC：化合物（274）を米国特許第5032577号、実施例175で記載したのと同様の方法で調製した。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  7.33–7.23（m，3H），6.84（d， $J=8.8\text{ Hz}$ ，2H），3.98（q， $J=7.1\text{ Hz}$ ，2H），3.79（s，3H），2.57（s，2H），1.43（s，6H），1.10（t， $J=7.1\text{ Hz}$ ，3H）。

20

## 【0374】

ステップD：化合物（275）を34の合成で記載したのと同様の方法で調製した。

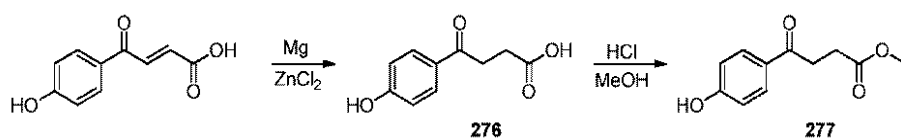
## 【0375】

（中間体28）

メチル4-（4-ヒドロキシフェニル）-4-オキソブタノエート（277）

## 【0376】

## 【化 5 1】



30

ステップA：水（6 mL）の中の4-ヒドロキシベンゾイルアクリル酸（0.43 g、2.24 mmol）およびマグネシウム（0.16 g、6.58 mmol、30メッシュ）の懸濁液に $\text{ZnCl}_2$ を20滴加えた。混合物を室温で4日間攪拌し、溶媒を真空下で蒸発させて所望の不飽和ケトン（276）を得た。

## 【0377】

ステップB：この粗生成物（276）を無水MeOH（40 mL）に溶解し、ジオキサン中の4N HCl（10 mL）を加えた。混合物を密封フラスコ中55℃で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残留油状物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して所望生成物（277）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$ ：7.83（d， $J=9.2\text{ Hz}$ ，2H），6.82（d， $J=9.0\text{ Hz}$ ，2H），3.57（s，3H），3.18（t， $J=6.0\text{ Hz}$ ，2H），2.59（t， $J=6.0\text{ Hz}$ ，2H）。

40

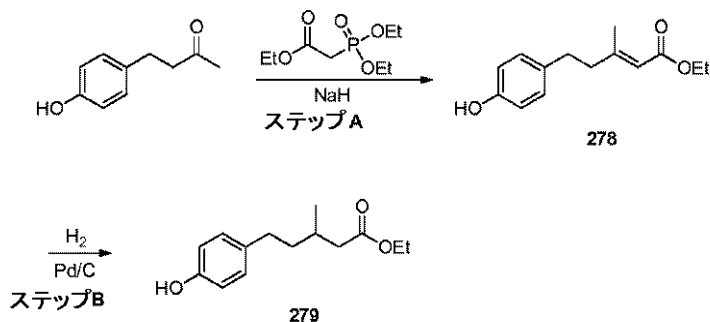
## 【0378】

（中間体29）

エチル5-（4-ヒドロキシフェニル）-3-メチルペンタノエート（279）

## 【0379】

## 【化 5 2】



10

ステップ A：化合物（278）を、266の合成で記載したのと同様の方法で調製した。

## 【0380】

ステップ B：化合物（279）を、267の合成で記載したのと同様の方法で調製した。

## 【0381】

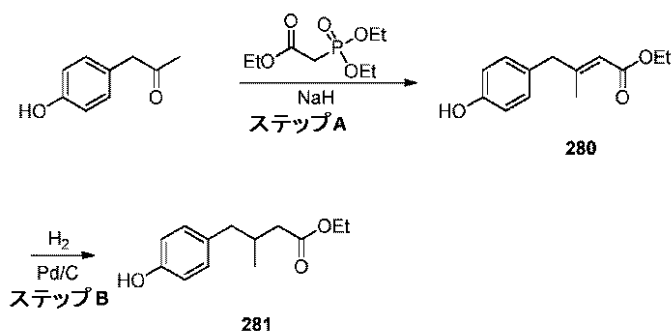
（中間体 30）

エチル 4-（4-ヒドロキシフェニル）-3-メチルブタノエート（281）

## 【0382】

20

## 【化 5 3】



30

ステップ A：化合物（280）を、266の合成で記載したのと同様の方法で調製した。

## 【0383】

ステップ B：化合物（281）を、267の合成で記載したのと同様の方法で調製した。

## 【0384】

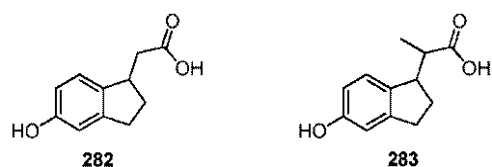
（中間体 31 および 32）

2-（5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）酢酸（282）および 2-（5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）プロパン酸（283）

40

## 【0385】

## 【化 5 4】



上記中間体（282）および（283）を WO2004/011445A1 による方法を適用して合成した。

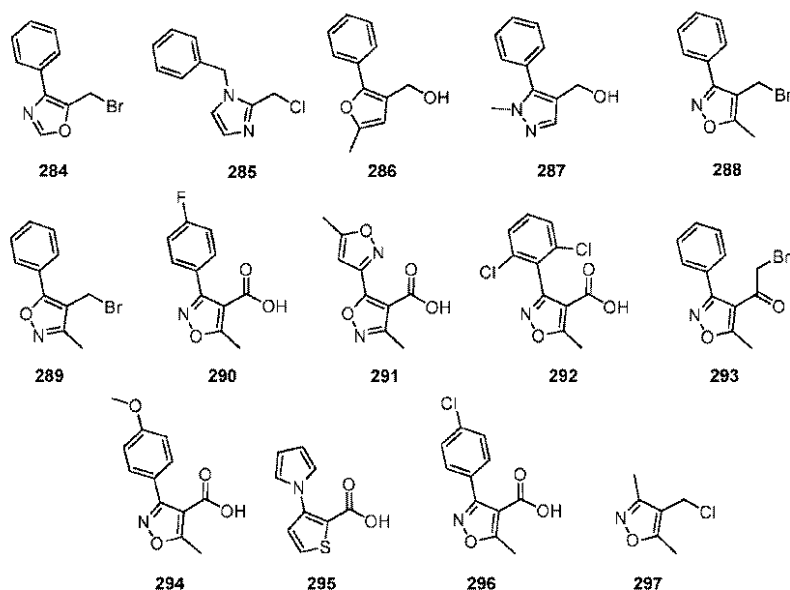
50

## 【0386】

以下の中間体を業者から購入し、本発明の代表的な化合物の1つまたは複数を作成するのに用いた。

## 【0387】

## 【化55】



10

20

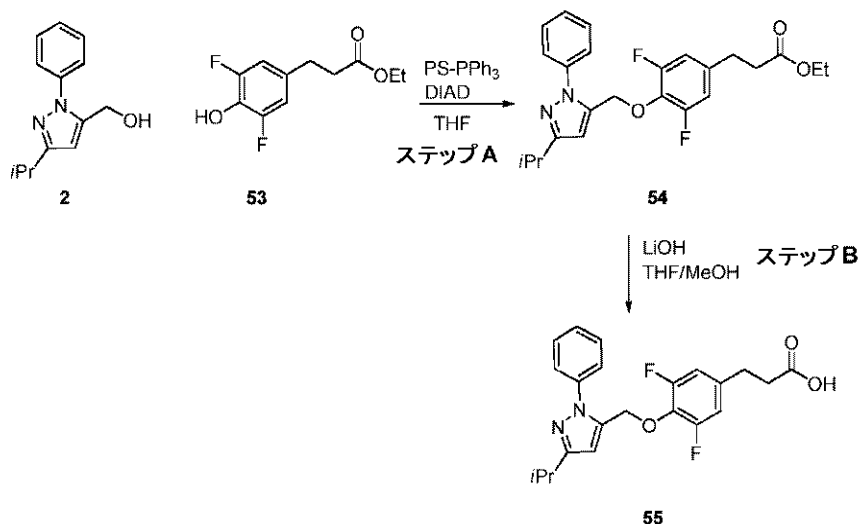
(調製例)

(実施例1)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(55)

## 【0388】

## 【化56】



30

40

ステップA：THF（3 mL）中の中間体（2）（0.150 g、0.693 mmol）の溶液に、中間体（53）（0.160 g、0.693 mmol）、ポリマーに支持されたトリフェニルホスフィン（3 mmol/g、0.347 g、1.04 mmol）およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート（0.205 mL、1.04 mmol）を加えた。得られた懸濁液を18時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、セライト充填物でろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～20% EtOAc）で精製して中間体（54）を得た。

## 【0389】

50

ステップ B: THF (1 mL) およびメタノール (1 mL) の中の中間体 (54) (0.270 g、0.630 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (1.0 M、1.0 mL) の溶液を加えた。反応物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を 1 M HCl で酸性化し、EtOAc (5 mL) で希釈した。有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~100% EtOAc) で精製して単離し表題化合物 (55) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.67 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.28 (d, 6H)。

10

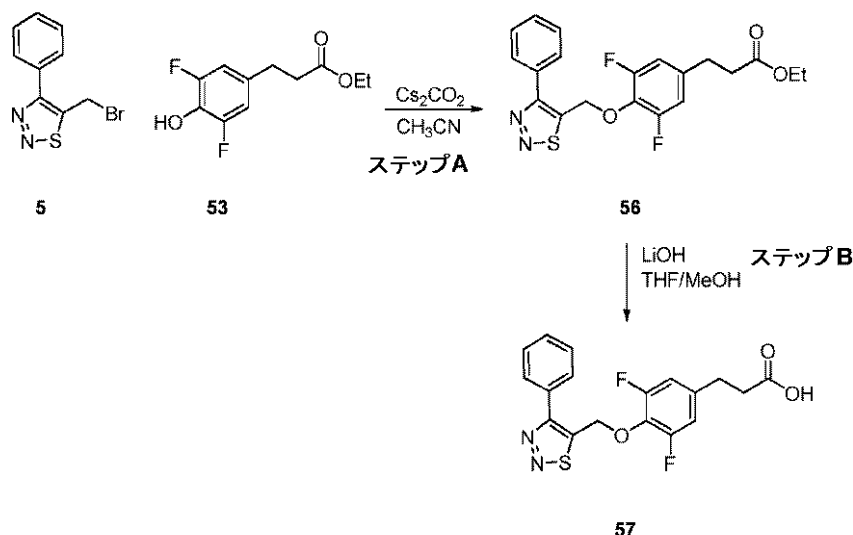
## 【0390】

(実施例 2)

エチル 3- (3, 5-ジフルオロ-4- ( (4-フェニル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) プロパノエート (57)

## 【0391】

【化 57】



20

30

ステップ A: アセトニトリル (3 mL) 中の中間体 (5) (0.200 g、0.787 mmol) の溶液に、中間体 (53) (0.181 g、0.787 mmol) および炭酸セシウム (0.308 g、0.945) を加えた。得られた懸濁液を 80 °C で 4 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライト充填物でろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~20% EtOAc) で精製して中間体 (56) を得た。

## 【0392】

ステップ B: THF (1 mL) およびメタノール (1 mL) の中の中間体 (56) (0.318 g、0.787 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (1.0 M、1.0 mL) の溶液を加えた。反応物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を 1 M HCl で酸性化し、EtOAc (5 mL) で希釈した。有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~100% EtOAc) で精製して単離し表題化合物 (57) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.77 (d, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 6.79 (d, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.67 (t, 2H)。

40

## 【0393】

(実施例 3)

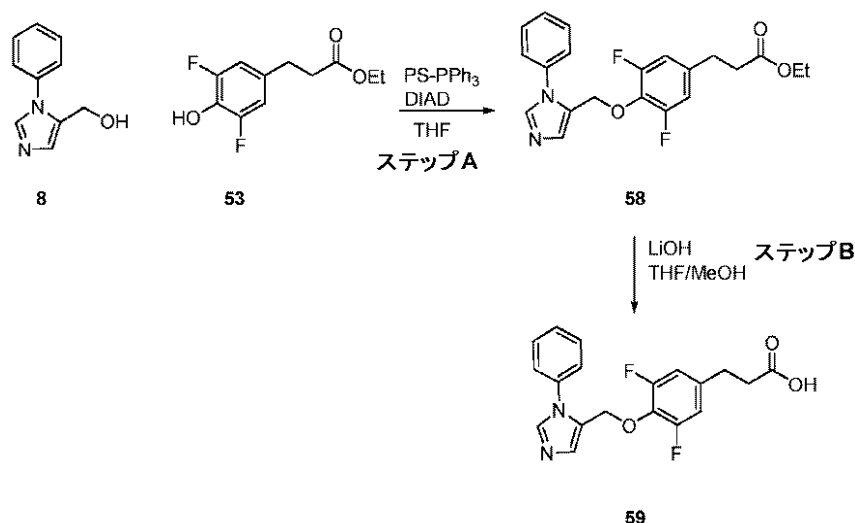
3- (3, 5-ジフルオロ-4- ( (1-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル) )

50

メトキシ) フェニル) プロパン酸 (59)

【0394】

【化58】



10

ステップA：THF (3 mL) 中の中間体 (8) (0.200 g、1.15 mmol) の溶液に、中間体 (53) (0.264 g、1.15 mmol)、ポリマーに支持されたトリフェニルホスフィン (3 mmol/g、0.573 g、1.72 mmol) およびイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.340 mL、1.72 mmol) を加えた。得られた懸濁液を18時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、セライト充填物でろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中に0~20% EtOAc) で精製して中間体 (58) を得た。

20

【0395】

ステップB：THF (0.5 mL) およびメタノール (0.5 mL) 中の中間体 (58) (0.040 g、0.103 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (1.0 M、0.5 mL) の溶液を加えた。反応物を室温で4時間攪拌した。混合物を1 M HCl で酸性化し、EtOAc (3 mL) で希釈した。有機層をブライン (3 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥しろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中に0~100% EtOAc) で精製して単離し表題化合物 (59) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.85 (s, 1H), 7.56–7.54 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.74 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.63 (t, 2H)。

30

【0396】

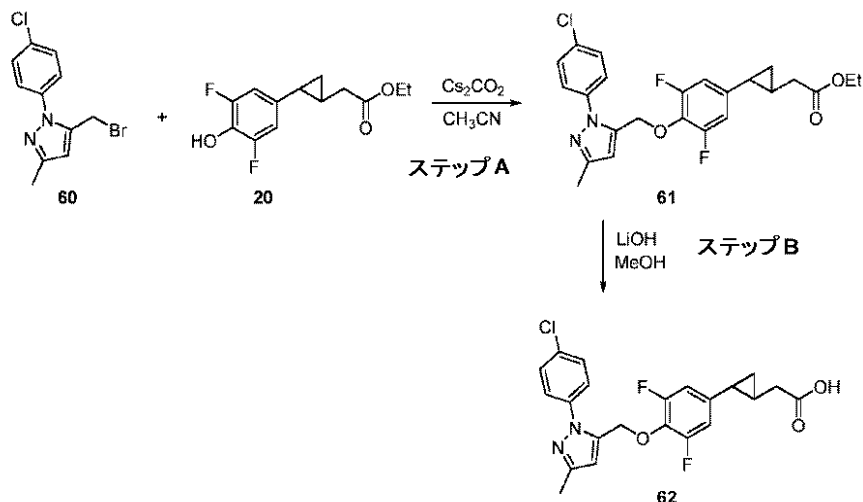
(実施例4)

2-(2-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)酢酸 (62)

【0397】

40

## 【化 5 9】



10

20

ステップ A：アセトニトリル（3 mL）中のエチル 2-（2-（3，5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）シクロプロピル）アセテート（20）（84.7 mg、0.33 mmol）、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（170.8 mg、0.52 mmol）および 5-（ブロモメチル）-1-（4-クロロフェニル）-3-メチル-1H-ピラゾール（60）（103.7 mg、0.36 mmol）の混合物を 50℃で 5 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、アセトニトリルで濯いだ。ろ液を真空下で濃縮し、シリカゲル（0～30%）を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して 108.6 mg の所望エステル（61）を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ：7.65（d，J=8.6 Hz，2H），7.44（d，J=8.6 Hz，2H），6.64（d，J=9.2 Hz，2H），6.26（s，1H），4.97（s，2H），4.17（q，J=6.9 Hz，2H），2.47-2.33（m，2H），2.31（s，3H），1.72-1.68（m，1H），1.33-1.20（m，4H），1.00-0.86（m，2H）。

## 【0398】

30

ステップ B：MeOH（2 mL）中の上記で得られたエチル 2-（2-（4-（（1-（4-クロロフェニル）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）メトキシ）-3，5-ジフルオロフェニル）シクロプロピル）アセテート（61）（108.6 mg、0.24 mmol）の溶液に、10% LiOH（2 mL）の水溶液を加えた。反応混合物を 50℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を 6N HCl（1 mL）で酸性化し、EtOAc と H<sub>2</sub>O に分配させた。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で濃縮した。HPLC で精製して 73.5 mg の所望生成物（62）を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ：7.62（d，J=8.8 Hz，2H），7.55（d，J=8.8 Hz，2H），6.81（d，J=9.6 Hz，2H），6.33（s，1H），5.07（s，2H），2.38-2.23（m，2H），2.19（s，3H），1.79-1.67（m，1H），1.28-1.15（m，1H），1.03-0.77（m，2H）。

40

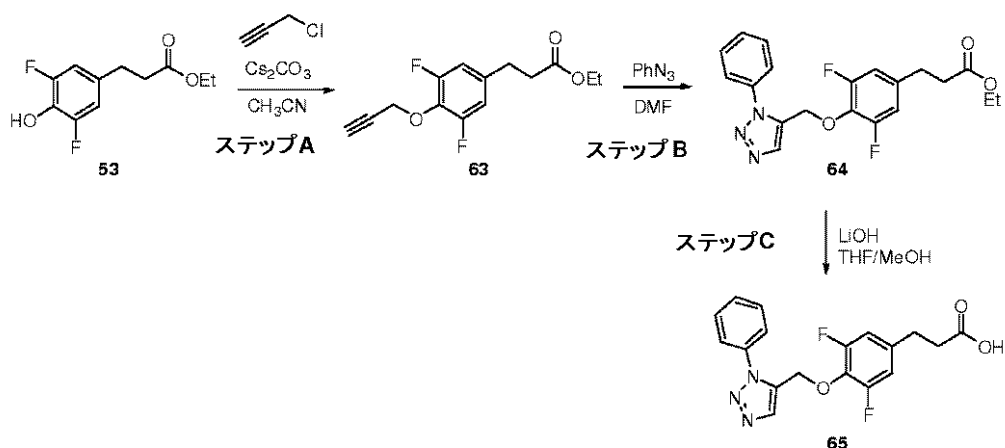
## 【0399】

（実施例 5）

3-（3，5-ジフルオロ-4-（（1-フェニル-1H-1，2，3-トリアゾール-5-イル）メトキシ）フェニル）プロパン酸（65）

## 【0400】

## 【化 60】



10

20

30

40

ステップ A：アセトニトリル（25 mL）中のエチル 3-（3，5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル）プロパノエート（53）（1 g、4.3 mmol）および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （1.7 g、5.16 mmol）の混合物に、トルエン中の塩化プロパルギル溶液（0.55 g、5.16 mmol）を加えた。混合物を 60℃で 5 時間攪拌した。セライトでろ過した後、酢酸エチルで洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して白色固体（63）を得た。

## 【0401】

ステップ B：無水 DMF（8 mL）中のエチル 3-（3，5-ジフルオロ-4-（プロパー2-イニルオキシ）フェニル）プロパノエート（63）およびフェニラジドの溶液をマイクロ波反応器中、110℃で 20 分間加熱した。反応物を  $\text{H}_2\text{O}$  で希釈した。生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して黄色油状物（64）を得た。

## 【0402】

ステップ C：THF（0.5 mL）およびメタノール（0.5 mL）の中の間体（64）（0.100 g、0.258 mmol）の溶液に、水酸化リチウム（1.0 M、0.5 mL）の溶液を加えた。反応物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を 1 M  $\text{HCl}$  で酸性化し、 $\text{EtOAc}$ （3 mL）で希釈した。有機層をブライン（3 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中に 0～100%  $\text{EtOAc}$ ）で精製して単離し表題化合物（65）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：7.75–7.71（m，3H），7.6–7.5（m，3H），6.76（d， $J=9.2$  Hz，1H），5.13（s，2H），2.89（t， $J=7.4$  Hz，2H），2.66（t， $J=7.4$  Hz，2H）。

## 【0403】

当業者に明らかな適切な出発原料を用いて上記実施例で説明した手順に従って調製した本発明の代表的な化合物を以下に示す。

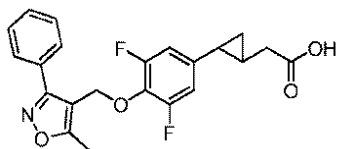
## 【0404】

（実施例 6）

2-（2-（3，5-ジフルオロ-4-（（5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル）メトキシ）フェニル）シクロプロピル）-酢酸（67）

## 【0405】

## 【化 6 1】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.79–7.70 (m, 2H), 7.58–7.46 (m, 3H), 6.83 (d,  $J=9.8$  Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.41–2.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.83–1.63 (m, 1H), 1.29–1.14 (m, 1H), 1.02–0.74 (m, 2H)。

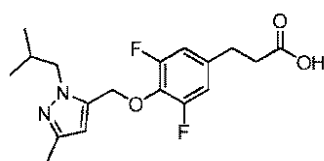
## 【0406】

(実施例 7)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (68)

## 【0407】

## 【化 6 2】



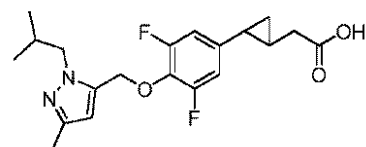
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.78 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.02 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2.72 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2.33–2.28 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.92 (d,  $J=6.7$  Hz, 6H)

(実施例 8)

2-(2-(3,5-ジフルオロ-4-((1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-シクロプロピル)酢酸 (69)

## 【0408】

## 【化 6 3】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.65 (d,  $J=9.4$  Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.03 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.57–2.31 (m, 2H), 2.42–2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.79–1.66 (m, 1H), 1.36–1.27 (m, 1H), 1.00–0.93 (m, 2H), 0.92 (d,  $J=6.7$  Hz, 6H)。

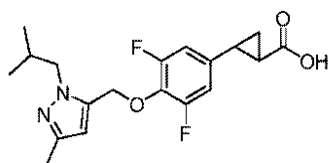
## 【0409】

(実施例 9)

2-(3,5-ジフルオロ-4-((1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-シクロプロパンカルボン酸 (70)

## 【0410】

## 【化 6 4】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.68 (d,  $J=9.1$  Hz, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.12 (d,  $J=7.7$  Hz, 2 H), 2.58–2.45 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.31–2.22 (m, 1 H), 1.93–1.81 (m, 1 H), 1.74–1.61 (m, 1 H), 1.38–1.29 (m, 1 H), 0.99 (d,  $J=6.7$  Hz, 6 H)。

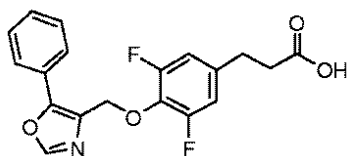
## 【0 4 1 1】

(実施例 10)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((5-フェニルオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (71)

## 【0 4 1 2】

## 【化 6 5】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.89 (s, 1 H), 7.78 (d, 2 H), 7.50–7.42 (m, 3 H), 6.75 (d, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 2.90–2.86 (t, 2 H), 2.66–2.63 (t, 2 H)。

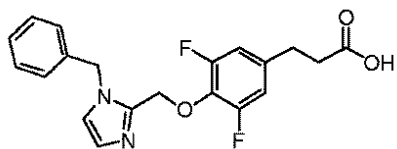
## 【0 4 1 3】

(実施例 11)

3-(4-((1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸 (72)

## 【0 4 1 4】

## 【化 6 6】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38–7.30 (m, 3 H), 7.21 (d, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.78 (d, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 2.88–2.84 (t, 2 H), 2.59–2.58 (t, 2 H)。

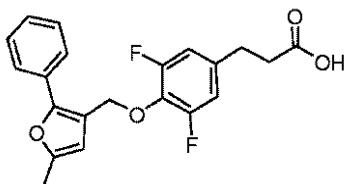
## 【0 4 1 5】

(実施例 12)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((5-メチル-2-フェニルフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (73)

## 【0 4 1 6】

## 【化 6 7】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.67 (d, 2H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.88–2.85 (t, 2H), 2.66–2.62 (t, 2H), 2.33 (s, 3H)。

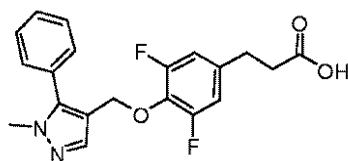
## 【0417】

(実施例 13)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (74)

## 【0418】

## 【化 6 8】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.51 (br, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50–7.41 (m, 5H), 6.72 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.88–2.84 (t, 2H), 2.64–2.61 (t, 2H)。

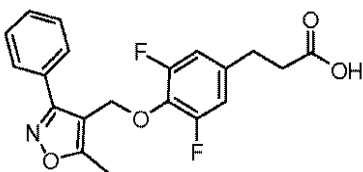
## 【0419】

(実施例 14)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (75)

## 【0420】

## 【化 6 9】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.31 (br, 1H), 7.86–7.83 (m, 2H), 7.49–7.47 (m, 3H), 6.75 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.90–2.86 (t, 2H), 2.67–2.63 (t, 2H), 2.35 (s, 3H)。

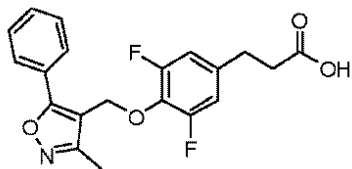
## 【0421】

(実施例 15)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (76)

## 【0422】

## 【化 7 0】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.85–7.82 (m, 2H), 7.52–7.49 (m, 3H), 6.76 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.91–2.87 (t, 2H), 2.68–2.64 (t, 2H), 2.33 (s, 3H)。

10

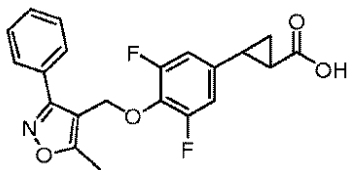
## 【0423】

(実施例 16)

2-(3,5-ジフルオロ-4-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸 (77)

## 【0424】

## 【化 7 1】



20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.84–7.82 (m, 2H), 7.49–7.47 (m, 3H), 6.64 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.52–2.48 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.87–1.83 (m, 1H), 1.69–1.62 (m, 1H), 1.37–1.26 (m, 1H)。

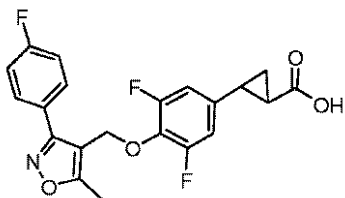
## 【0425】

(実施例 17)

2-(3,5-ジフルオロ-4-((3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸 (78)

## 【0426】

## 【化 7 2】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.87–7.84 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 2H), 6.66 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.54–2.51 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.88–1.84 (m, 1H), 1.70–1.65 (m, 1H), 1.36–1.31 (m, 1H)。

40

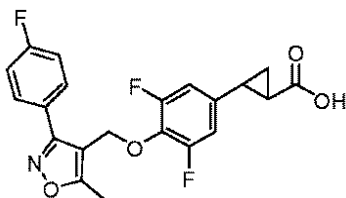
## 【0427】

(実施例 18)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (79)

## 【0428】

## 【化 7 3】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.89–7.85 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 2H), 6.77 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.91–2.87 (t, 2H), 2.68–2.65 (t, 2H), 2.35 (s, 3H)。

10

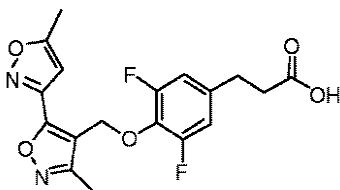
## 【0 4 2 9】

(実施例 19)

3-(4-((3', 5-ジメチル-3, 5'-ビイソオキサゾール-4'-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸 (80)

## 【0 4 3 0】

## 【化 7 4】



20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.75 (d, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.87–2.84 (t, 2H), 2.59–2.55 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

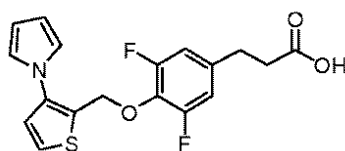
## 【0 4 3 1】

(実施例 20)

3-(4-((3-(1H-ピロール-1-イル)チオフェン-2-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸 (81)

## 【0 4 3 2】

## 【化 7 5】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.34 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.02 (見かけ s, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.32 (見かけ s, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.90–2.86 (t, 2H), 2.67–2.64 (t, 2H)。

40

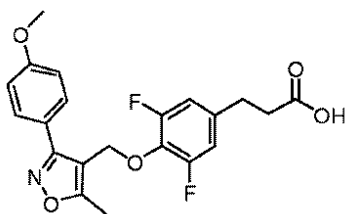
## 【0 4 3 3】

(実施例 21)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((3-(4-メトキシフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (82)

## 【0 4 3 4】

## 【化 7 6】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.82 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.91–2.87 (t, 2H), 2.68–2.65 (t, 2H), 2.34 (s, 3H)。

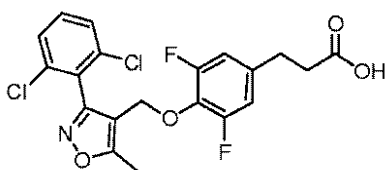
## 【0 4 3 5】

(実施例 2 2)

3-(4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸 (8 3)

## 【0 4 3 6】

## 【化 7 7】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41–7.33 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.86–2.82 (t, 2H), 2.64–2.60 (t, 2H), 2.58 (s, 3H)。

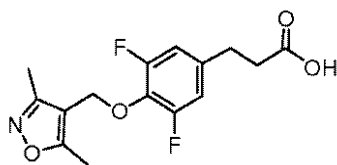
## 【0 4 3 7】

(実施例 2 3)

3-(4-((3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸 (8 4)

## 【0 4 3 8】

## 【化 7 8】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.75 (d, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.89–2.86 (t, 2H), 2.67–2.63 (t, 2H), 2.30 (s, 6H)。

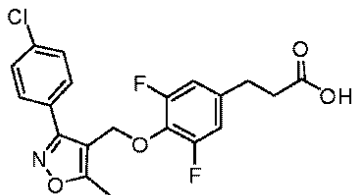
## 【0 4 3 9】

(実施例 2 4)

3-(4-((3-(4-クロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸 (8 5)

## 【0 4 4 0】

## 【化 79】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.82 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.90–2.86 (t, 2H), 2.62–2.58 (t, 2H), 2.37 (s, 3H)。

10

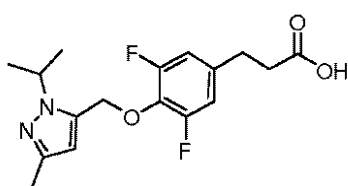
## 【0441】

(実施例 25)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(86)

## 【0442】

## 【化 80】



20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.77 (br, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.71–4.65 (m, 1H), 2.90–2.87 (t, 2H), 2.66–2.63 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (d, 6H)。

## 【0443】

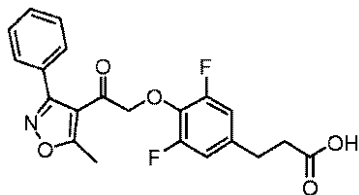
(実施例 26)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-(2-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソエトキシ)フェニル)プロパン酸(87)

30

## 【0444】

## 【化 81】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.52–7.48 (m, 5H), 6.69 (d, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.86–2.82 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.64–2.60 (t, 2H)。

40

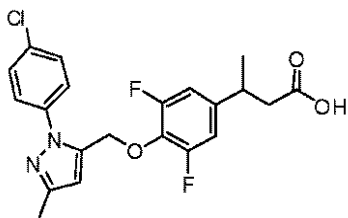
## 【0445】

(実施例 27)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)ブタン酸(88)

## 【0446】

## 【化 8 2】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.62 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.22–3.16 (m, 1H), 2.60–2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.27 (d, 3H)。

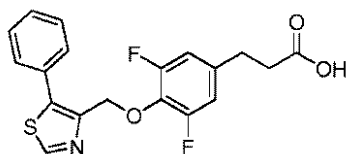
## 【0 4 4 7】

(実施例 28)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((5-フェニルチアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (89)

## 【0 4 4 8】

## 【化 8 3】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 7.45–7.44 (m, 3H), 6.75–6.73 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.88 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H)。

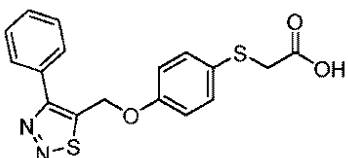
## 【0 4 4 9】

(実施例 29)

2-(4-((4-フェニル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニルチオ)酢酸 (90)

## 【0 4 5 0】

## 【化 8 4】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.84 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.58–7.52 (m, 3H), 7.36 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J=8.8$ , 2H), 5.66 (s, 2H), 3.66 (s, 2H)。

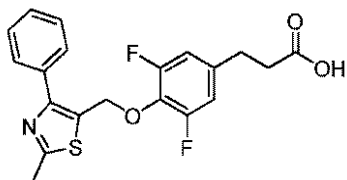
## 【0 4 5 1】

(実施例 30)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (91)

## 【0 4 5 2】

## 【化 8 5】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.45–7.38 (m, 3H), 6.75–6.73 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.90–2.86 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.67–2.63 (m, 2H)。 10

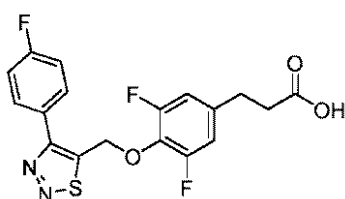
## 【0 4 5 3】

(実施例 3 1)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸 (9 2)

## 【0 4 5 4】

## 【化 8 6】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81–7.78 (m, 2H), 7.26–7.21 (m, 3H), 6.81–6.79 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.67 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H)。 20

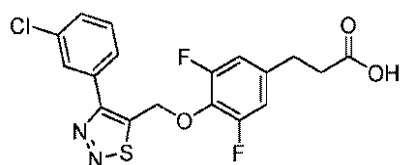
## 【0 4 5 5】

(実施例 3 2)

3-(4-((4-(3-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸 (9 3) 30

## 【0 4 5 6】

## 【化 8 7】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (s, 1H), 7.70–7.66 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 6.81–6.79 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 2.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.67 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H)。 40

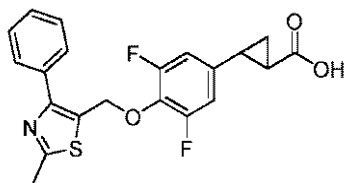
## 【0 4 5 7】

(実施例 3 3)

2-(3,5-ジフルオロ-4-((2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸 (9 4)

## 【0 4 5 8】

## 【化 8 8】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.44–7.37 (m, 3H), 6.61–6.59 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44–2.41 (m, 1H), 1.83–1.79 (m, 1H), 1.61–1.56 (m, 1H), 1.29–1.22 (m, 1H)。

10

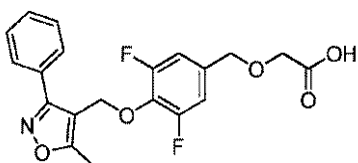
## 【0459】

(実施例 34)

2-(3, 5-ジフルオロ-4-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)ベンジルオキシ)酢酸(95)

## 【0460】

## 【化 8 9】



20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87–7.84 (m, 2H), 7.50–7.49 (m, 3H), 6.94–6.92 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

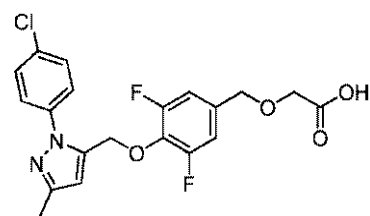
## 【0461】

(実施例 35)

2-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロベンジルオキシ)酢酸(96)

## 【0462】

## 【化 9 0】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.08–7.06 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)。

40

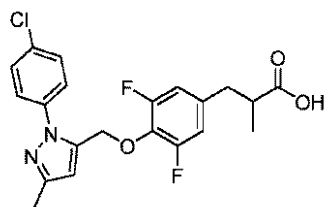
## 【0463】

(実施例 36)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(97)

## 【0464】

## 【化 9 1】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.75–6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.74–2.70 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

10

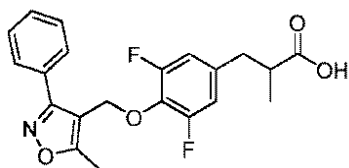
## 【0465】

(実施例 37)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (98)

## 【0466】

## 【化 9 2】



20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88–7.85 (m, 2H), 7.50–7.48 (m, 3H), 6.75–6.73 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.75–2.71 (m, 1H), 2.67–2.62 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

## 【0467】

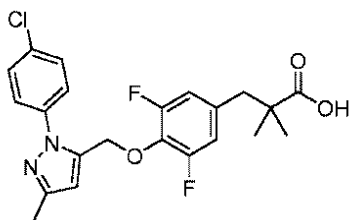
(実施例 38)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸 (99)

30

## 【0468】

## 【化 9 3】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.74–6.71 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

## 【0469】

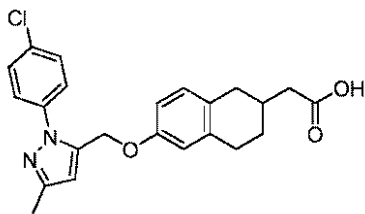
(実施例 39)

2-(6-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸 (100)

## 【0470】

50

## 【化 9 4】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.70–6.68 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.88 (d, 2H), 2.92–2.80 (m, 3H), 2.49–2.45 (m, 1H), 2.41 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30–2.20 (m, 1H), 1.99–1.97 (m, 1H), 1.56–1.44 (m, 1H)。

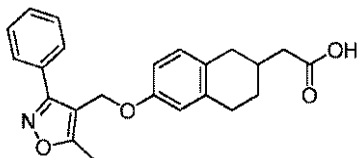
## 【0 4 7 1】

(実施例 4 0)

2-(6-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸 (1 0 1)

## 【0 4 7 2】

## 【化 9 5】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (m, 2H), 7.45–7.42 (m, 3H), 7.00 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.75–6.73 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.93–2.82 (m, 3H), 2.51–2.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (d,  $J=7.2$  Hz), 2.31–2.25 (m, 1H), 2.1–1.98 (m, 1H), 1.55–1.48 (m, 1H)。

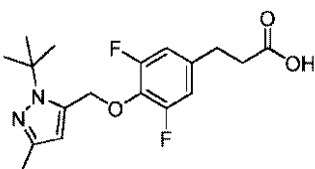
## 【0 4 7 3】

(実施例 4 1)

3-(4-((1-tert-ブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸 (1 0 2)

## 【0 4 7 4】

## 【化 9 6】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.89 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.70 (s, 9H)。

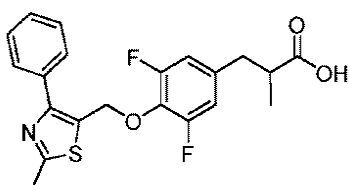
## 【0 4 7 5】

(実施例 4 2)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (1 0 3)

【0476】

【化97】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62–7.59 (m, 2H), 7.45–7.43 (m, 3H), 6.74–6.72 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.98–2.92 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.75–2.73 (m, 1H), 2.66–2.63 (m, 1H), 1.21 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). 10

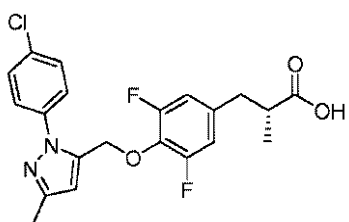
【0477】

(実施例43)

(R)-3-(4-((1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)-3,5-difluorophenyl)-2-methylpropanoic acid (104)

【0478】

【化98】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.75–6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.74–2.70 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). 30

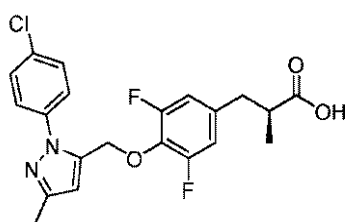
【0479】

(実施例44)

(S)-3-(4-((1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)-3,5-difluorophenyl)-2-methylpropanoic acid (105)

【0480】

【化99】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.75–6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.74–2.70 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). 40

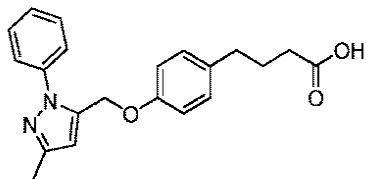
【0481】

(実施例45)

4-(4-((3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)ブタン酸(106)

【0482】

【化100】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.53 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.46–7.36 (m, 3H), 7.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.62 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.98–1.88 (m, 2H)。

【0483】

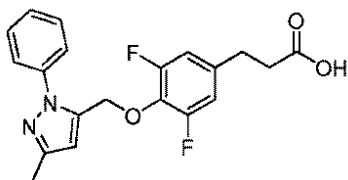
(実施例46)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(107)

20

【0484】

【化101】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.64 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.74 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.87 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)。

30

【0485】

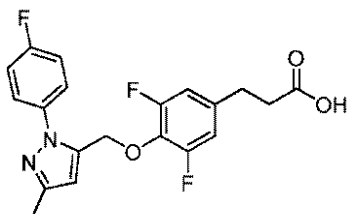
(実施例47)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(108)

【0486】

【化102】

40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.66–7.62 (m, 2H), 7.15 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.89 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.

50

6.5 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)。

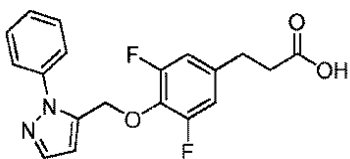
【0487】

(実施例48)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(109)

【0488】

【化103】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.5 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H)。

【0489】

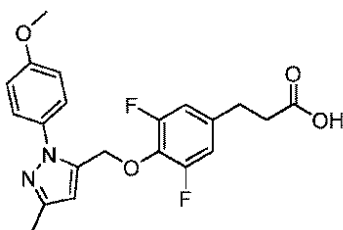
(実施例49)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(110)

20

【0490】

【化104】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)。

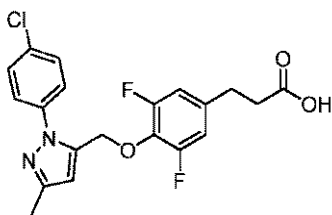
【0491】

(実施例50)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(111)

【0492】

【化105】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)。

40

50

H), 2.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)。

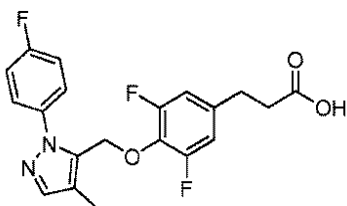
【0493】

(実施例51)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(112)

【0494】

【化106】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.71–7.68 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.9 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H)。

【0495】

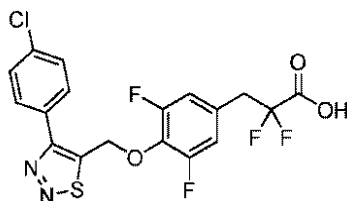
(実施例52)

3-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロプロパン酸(113)

20

【0496】

【化107】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.33 (t, J = 16 Hz, 2H)。

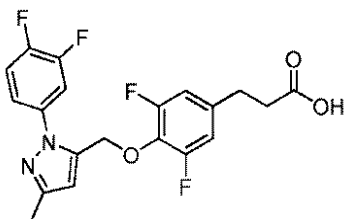
【0497】

(実施例53)

3-(4-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(114)

【0498】

【化108】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.62–7.57 (m, 1H), 7.52–7.46 (m, 1H), 7.29–7.22 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H)。

50

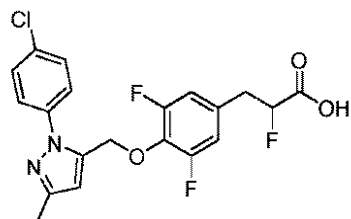
【0499】

(実施例54)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロプロパン酸(115)

【0500】

【化109】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.6 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.1 (ddd,  $J=48.8, 6.8, 4$  Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.28-3.05 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)。

【0501】

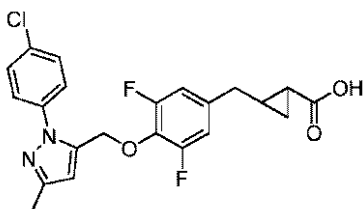
(実施例55)

2-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロベンジル)シクロプロパンカルボン酸(116)

20

【0502】

【化110】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.64 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.63 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.49 (dd,  $J=16.4, 7$  Hz, 1H), 2.38 (dd,  $J=16, 7.2$  Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.0-0.88 (m, 2H)。

30

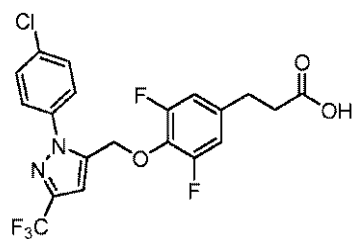
【0503】

(実施例56)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(117)

【0504】

【化111】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.68 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 7.5 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.72 (

50

s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.9 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J=7.6 Hz, 2H)。

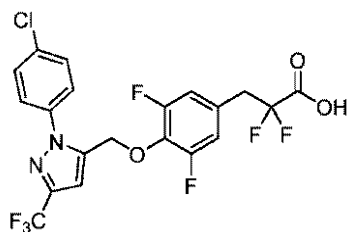
【0505】

(実施例57)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロプロパン酸(118)

【0506】

【化112】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.33 (t, J=16 Hz, 2H)。

【0507】

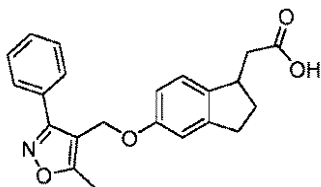
20

(実施例58)

2-(5-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(119)

【0508】

【化113】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76-7.72 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 3H), 2.56-2.40 (m, 5H), 1.88-1.76 (m, 1H)。

【0509】

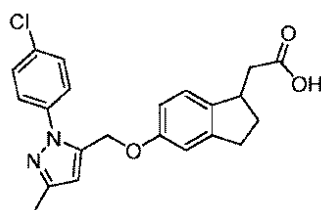
(実施例59)

2-(5-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(120)

40

【0510】

【化114】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.55-7.50 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.79 (d

50

,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $6.74$  (dd,  $J = 8.4$ ,  $2.4 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $6.36$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $4.89$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $3.60 - 3.50$  (m,  $1 \text{ H}$ ),  $2.96 - 2.76$  (m,  $3 \text{ H}$ ),  $2.52 - 2.38$  (m,  $2 \text{ H}$ ),  $2.36$  (s,  $3 \text{ H}$ ),  $1.84 - 1.72$  (m,  $1 \text{ H}$ )。

【0511】

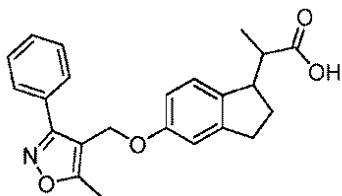
(実施例60)

2-(5-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパン酸(121)

【0512】

【化115】

10



LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値  $378 [M+H]^+$ 。

【0513】

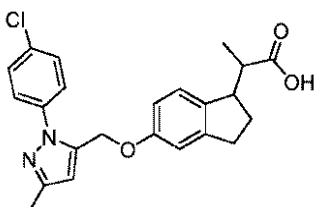
(実施例61)

2-(5-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパン酸(122)

20

【0514】

【化116】



LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値:  $411 [M+H]^+$ 。

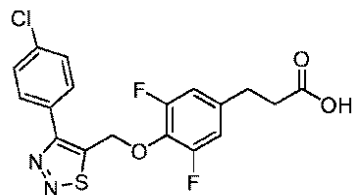
【0515】

(実施例62)

3-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(123)

【0516】

【化117】



40

$^1\text{H}$  NMR ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $7.75$  (d,  $2 \text{ H}$ ),  $7.51$  (d,  $2 \text{ H}$ ),  $6.80$  (d,  $2 \text{ H}$ ),  $5.48$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $2.91$  (t,  $2 \text{ H}$ ),  $2.70$  (t,  $2 \text{ H}$ )。

【0517】

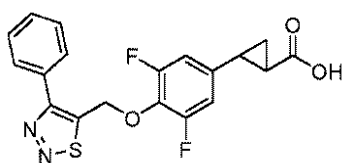
(実施例63)

2-(3,5-ジフルオロ-4-((4-フェニル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(124)

50

【0518】

【化118】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76 (d, 2H), 7.52–7.48 (m, 3H), 6.69 (d, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.56–2.48 (m, 1H), 1.89–1.82 (m, 1H), 1.71–1.64 (m, 1H), 1.38–1.30 (m, 1H)。

10

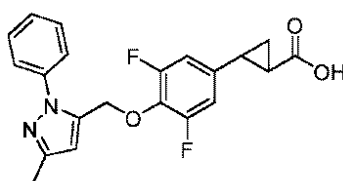
【0519】

(実施例64)

2-(3,5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(125)

【0520】

【化119】



20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.64 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.54–2.46 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.88–1.82 (m, 1H), 1.69–1.62 (m, 1H), 1.35–1.32 (m, 1H)。

【0521】

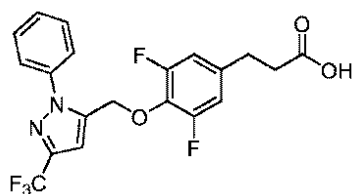
(実施例65)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(126)

30

【0522】

【化120】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.67 (d, 2H), 7.52–7.42 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.79–6.76 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.66 (t, 2H)。

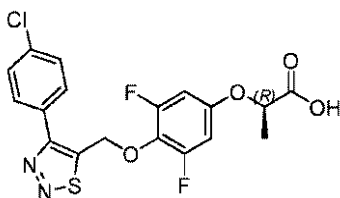
【0523】

(実施例66)

(R)-2-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェノキシ)プロパン酸(127)

【0524】

## 【化 1 2 1】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.87 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.70 (q,  $J=6.6$  Hz, 1H), 1.44 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ES I  $m/z$ ; 実測値 389.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

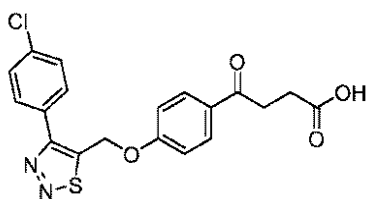
## 【0 5 2 5】

(実施例 6 7)

4-(4-(4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-4-オキソブタン酸 (128)

## 【0 5 2 6】

## 【化 1 2 2】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.97 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 3.18 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 2.54 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H). LC-MS: 401.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

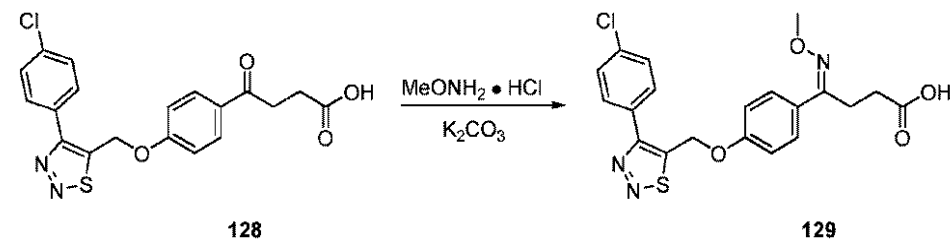
## 【0 5 2 7】

(実施例 6 8)

(Z)-4-(4-(4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-4-(メトキシイミノ)ブタン酸 (129)

## 【0 5 2 8】

## 【化 1 2 3】



128

129

無水エタノール (2.5 mL) 中の化合物 (128) (30 mg、0.074 mmol)、メトキシルアミン塩酸塩 (12.4 mg、0.148 mmol) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.2 g、1.44 mmol) の混合物を 75 °C で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物を逆相 HPLC で精製して所望生成物 (129) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.89 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.83 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 2.18 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H)。

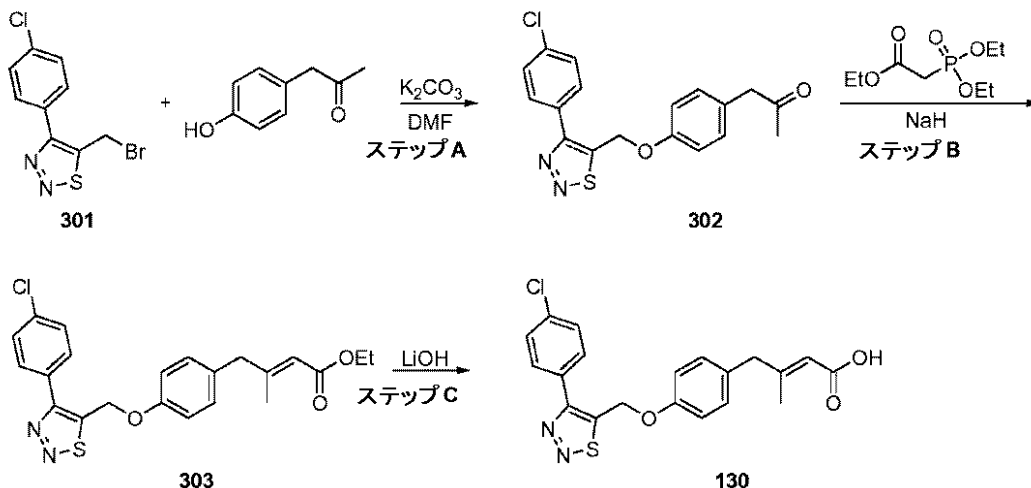
【0529】

(実施例69)

(E)-4-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルブタ-2-エン酸(130)

【0530】

【化124】



ステップA：化合物(302)を、56の合成で記載したのと同様の方法で調製した。

【0531】

ステップB：無水THF(4mL)中の化合物(302)(0.1g、0.279mmol)とNaH(鉱油中の60%分散液、18mg)の0℃での混合物に、トリエチル2-ホスホノアセテート(0.089mL、0.446mmol)を滴下した。反応混合物を0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。反応物を氷水(30mL)でクエンチし、混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出した。溶媒を真空下で除去し、生成物(303)を次の工程でさらに精製することなく使用した。

ステップC：化合物(130)を、57の合成で記載したのと同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.91-7.88(m, 2H), 7.65(d, J=8.4Hz, 2H), 7.23-7.13(m, 2H), 7.07-7.01(d, J=8.4Hz, 2H), 5.69-5.66(m, 2H), 3.37(s, 1H), 3.07(s, 2H), 1.88(s, 3H)。

30

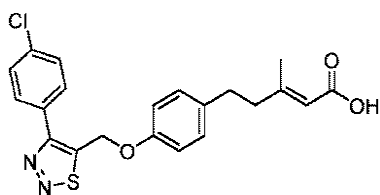
【0532】

(実施例70)

(E)-5-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルペンタ-2-エン酸(131)

【0533】

【化125】



<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.89(d, J=8.4Hz, 2H), 7.65(d, J=8.4Hz, 2H), 7.18-7.12(m, 2H), 6.99-6.97(m, 2H), 5.66(s, 2H), 3.16(s, 1H), 2.07-2.66(m, 2H), 2.38-2.34(m, 2H), 2.09(m, 3H)。

【0534】

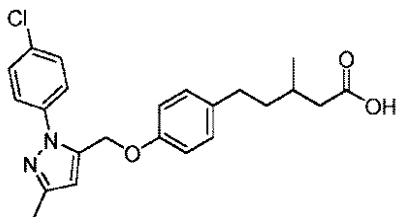
50

## (実施例 7 1)

5-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルペンタン酸(132)

【0535】

【化126】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.99 (s, 1H), 7.58 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.28–2.23 (m, 4H), 2.05–2.00 (m, 1H), 1.83–1.78 (m, 1H), 1.55–1.51 (m, 1H), 1.41–1.38 (m, 1H), 0.91 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H)。

【0536】

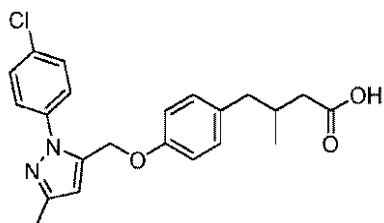
20

## (実施例 7 2)

4-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルブタン酸(133)

【0537】

【化127】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.03 (s, 1H), 7.58 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.53–2.51 (m, 1H), 2.39–2.34 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20–2.15 (m, 1H), 2.06–1.96 (m, 2H), 0.83 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H)。

【0538】

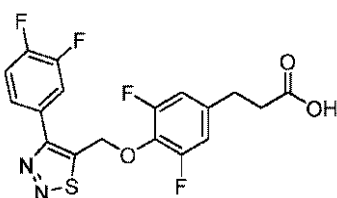
## (実施例 7 3)

40

3-(4-((4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(134)

【0539】

【化128】



50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.73–7.68 (m, 1H), 7.59–7.53 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.67 (t, 2H)。

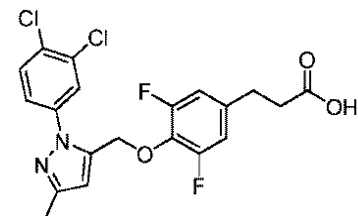
【0540】

(実施例74)

3-(4-((1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(135)

【0541】

【化129】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.84 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.79–6.74 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.91–2.84 (m, 2H), 2.68–2.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

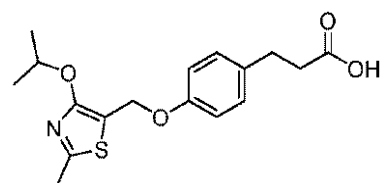
【0542】

(実施例75)

3-(4-((4-イソプロポキシ-2-メチルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(136)

【0543】

【化130】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.11 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.02–4.95 (m, 1H), 2.89 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.31 (d, 6H)。

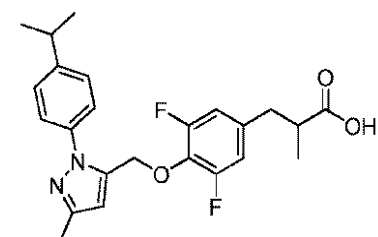
【0544】

(実施例76)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-(4-イソプロピルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(137)

【0545】

【化131】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.52 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)

10

20

30

40

50

), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.96–2.90 (m, 2H), 2.66–2.63 (m, 1H), 2.58–2.53 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 6H), 1.12 (d,  $J = 9.0$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 429.5  $[M+H]^+$ .

## 【0546】

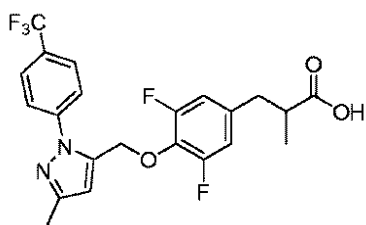
(実施例77)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (138)

10

## 【0547】

## 【化132】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.97–2.92 (m, 1H), 2.71–2.68 (m, 1H), 2.63–2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.18 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 455.5  $[M+H]^+$ .

20

## 【0548】

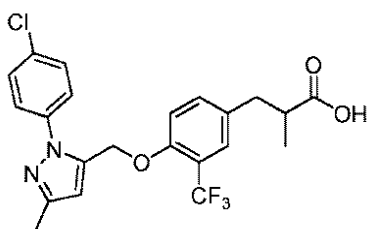
(実施例78)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (139)

30

## 【0549】

## 【化133】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42–7.39 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.04–3.00 (m, 1H), 2.76–2.69 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 454.15  $[M+H]^+$ .

40

## 【0550】

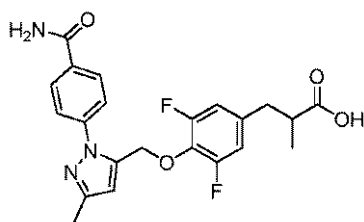
(実施例79)

3-(4-((1-(4-カルバモイルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (140)

50

【0551】

【化134】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.87 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.73 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.10–5.01 (m, 2H), 2.92–2.86 (m, 1H), 2.76–2.66 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.25 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 430.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

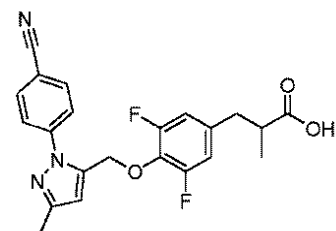
【0552】

(実施例80)

3-(4-((1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (141)

【0553】

【化135】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.93 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.00–2.95 (m, 1H), 2.76–2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 411.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

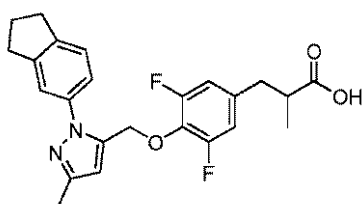
【0554】

(実施例81)

3-(4-((1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (142)

【0555】

【化136】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.45 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.71 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.97–2.92 (m, 5H), 2.71–2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15–2.10 (m, 2H), 1.16 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測

値 426.8 [M+H]<sup>+</sup>。

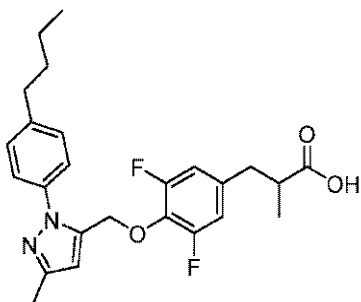
【0556】

(実施例 82)

3-(4-((1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(143)

【0557】

【化137】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.52 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z; 実測値 442.9 [M+H]<sup>+</sup>。

20

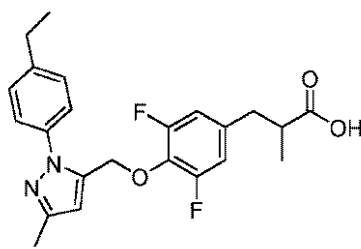
【0558】

(実施例 83)

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(144)

【0559】

【化138】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.53 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (t, J=8.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z; 実測値 414.6 [M+H]<sup>+</sup>。

40

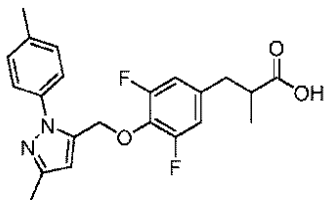
【0560】

(実施例 84)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(145)

【0561】

## 【化 1 3 9】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.52 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.73–2.70 (m, 1H), 2.64–2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.19 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 400.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【0 5 6 2】

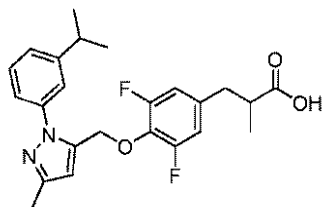
(実施例 8 5)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-(3-イソプロピルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (146)

## 【0 5 6 3】

## 【化 1 4 0】

20



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.72 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.98–2.93 (m, 2H), 2.74–2.72 (m, 1H), 2.64–2.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.26 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H), 1.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 428.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

## 【0 5 6 4】

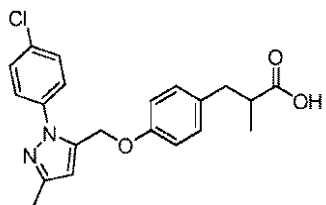
(実施例 8 6)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (147)

## 【0 5 6 5】

## 【化 1 4 1】

40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.51 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.04–2.99 (m, 1H), 2.75–2.62 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.18 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測

50

値 384.7 [M+H]<sup>+</sup>。

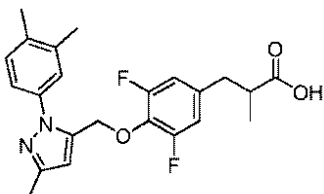
【0566】

(実施例 87)

3-(4-((1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(148)

【0567】

【化142】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z; 実測値 413.2 [M-H]<sup>-</sup>。

20

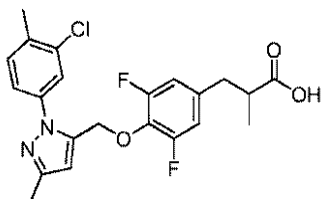
【0568】

(実施例 88)

3-(4-((1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(149)

【0569】

【化143】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z; 実測値 433.1 [M-H]<sup>-</sup>。

40

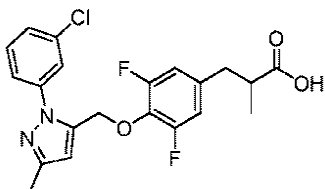
【0570】

(実施例 89)

3-(4-((1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(150)

【0571】

## 【化 1 4 4】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.71 (s, 1H), 7.61 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.42–7.34 (m, 2H), 6.73 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.00–2.95 (m, 1H), 2.74–2.70 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 419.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

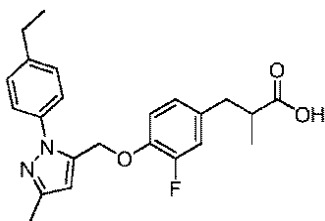
## 【0 5 7 2】

(実施例 90)

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (151)

## 【0 5 7 3】

## 【化 1 4 5】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.45 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.04–2.95 (m, 1H), 2.75–2.59 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 396.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

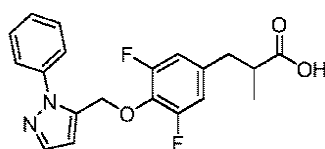
## 【0 5 7 4】

(実施例 91)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (152)

## 【0 5 7 5】

## 【化 1 4 6】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.71–7.69 (m, 2H), 7.61 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 2H), 7.44–7.40 (m, 1H), 6.72 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.42 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.76–2.70 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 1.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 372.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0 5 7 6】

10

20

30

40

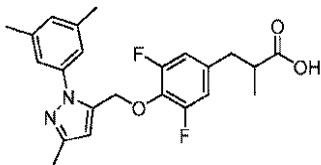
50

(実施例 9 2)

3-(4-((1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(153)

【0577】

【化147】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.24 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.72 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.97–2.92 (m, 1H), 2.70–2.65 (m, 1H), 2.61–2.55 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.15 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 414.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0578】

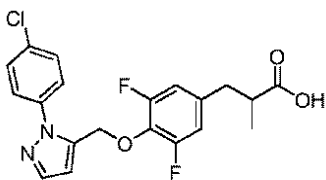
(実施例 9 3)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(154)

20

【0579】

【化148】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.68 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.42 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.75–2.70 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 1.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 406.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【0580】

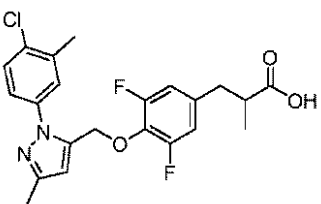
(実施例 9 4)

3-(4-((1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(155)

40

【0581】

【化149】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.56 (bs, 1H), 7.48–7.41 (m, 2H), 6.75 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.26 (s, 1H)

50

, 5.00 (s, 2H), 3.00–2.95 (m, 1H), 2.75–2.70 (m, 1H), 2.66–2.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 435.9  $[M+H]^+$ .

## 【0582】

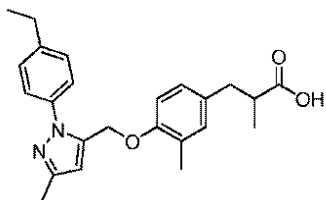
(実施例 95)

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸(156)

## 【0583】

【化150】

10



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.42 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.00–2.95 (m, 1H), 2.75–2.56 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.24 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 1.17 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 392.6  $[M+H]^+$ .

20

## 【0584】

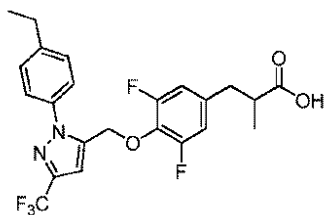
(実施例 96)

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(157)

## 【0585】

【化151】

30



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.99–2.95 (m, 1H), 2.76–2.62 (m, 4H), 1.28 (t,  $J=8.0$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 469.1  $[M+H]^+$ .

40

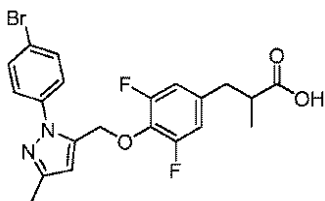
## 【0586】

(実施例 97)

3-(4-((1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(158)

## 【0587】

## 【化 1 5 2】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.60 (s, 4H), 6.74 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.75–2.71 (m, 1H), 2.66–2.61 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 465.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

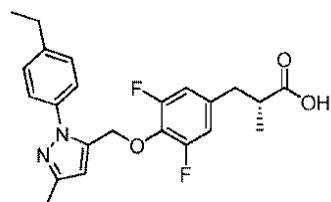
## 【0 5 8 8】

(実施例 9 8)

(R)-3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル-2-メチルプロパン酸 (1 5 9)

## 【0 5 8 9】

## 【化 1 5 3】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.54 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.99–2.93 (m, 1H), 2.74–2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (t,  $J=8.0$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 414.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

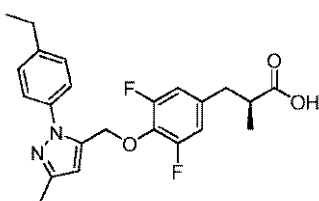
## 【0 5 9 0】

(実施例 9 9)

(S)-3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル-2-メチルプロパン酸 (1 6 0)

## 【0 5 9 1】

## 【化 1 5 4】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.54 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.99–2.93 (m, 1H), 2.74–2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (t,  $J=8.0$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 414.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

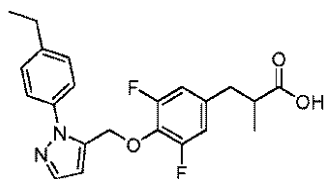
【0592】

(実施例100)

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(161)

【0593】

【化155】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.69 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.44 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.96 (dd,  $J=13.5, 7.3$  Hz, 1H), 2.75–2.69 (m, 3H), 2.62 (dd,  $J=13.5, 7.2$  Hz, 1H), 1.28 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 400.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

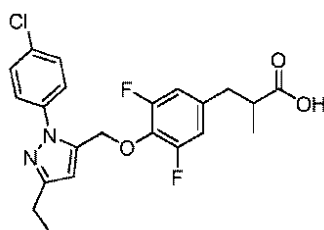
【0594】

(実施例101)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(162)

【0595】

【化156】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.65 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.80–6.65 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.04–2.83 (m, 1H), 2.83–2.55 (m, 4H), 1.31–1.10 (m, 6H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 435.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0596】

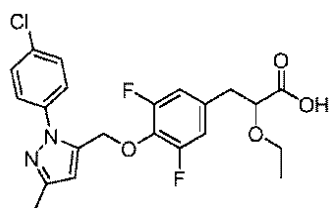
(実施例102)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-エトキシプロパン酸(163)

40

【0597】

【化157】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.65 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 6

50

. 23 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.65–3.62 (m, 1H), 3.51–3.49 (m, 1H), 3.12–2.87 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z; 実測値 450.8 [M+H]<sup>+</sup>.

【0598】

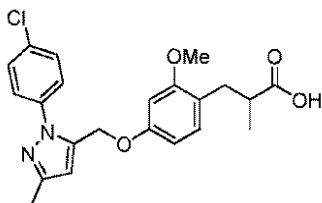
(実施例103)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸(164)

【0599】

【化158】

10



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.51 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.84–2.79 (m, 1H), 2.67–2.62 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.15 (d, J=7.2 Hz, 3H).

20

【0600】

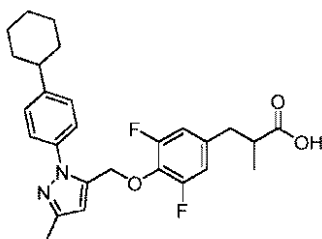
(実施例104)

3-(4-((1-(4-シクロヘキシルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(165)

【0601】

【化159】

30



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.74–2.71 (m, 1H), 2.61–2.54 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.90–1.74 (m, 5H), 1.45–1.27 (m, 5H), 1.20 (d, J=6.9 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z; 実測値 469.1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

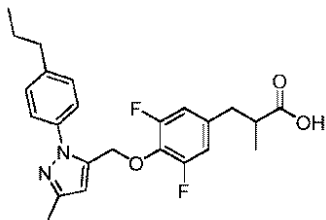
【0602】

(実施例105)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-(4-プロピルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(166)

【0603】

## 【化 1 6 0】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.53 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.75–2.70 (m, 1H), 2.66–2.59 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.70–1.64 (m, 2H), 1.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

10

## 【0 6 0 4】

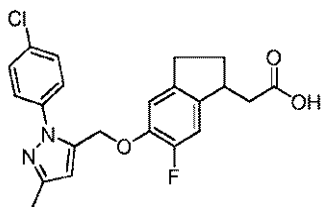
(実施例 1 0 6)

2-(5-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸 (1 6 7)

## 【0 6 0 5】

20

## 【化 1 6 1】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.56 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.57–3.53 (m, 1H), 2.87–2.80 (m, 1H), 2.79–2.72 (m, 2H), 2.53–2.42 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.82–1.77 (m, 1H)。

30

## 【0 6 0 6】

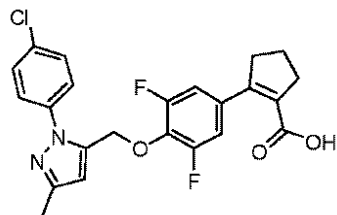
(実施例 1 0 7)

2-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)シクロペンタ-1-エンカルボン酸 (1 6 8)

## 【0 6 0 7】

## 【化 1 6 2】

40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.63 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.05–3.03 (m, 1H), 2.67–2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H)

50

, 1.88–1.83 (m, 1H), LC-MS ESI m/z; 実測値 445.1 [M+H]<sup>+</sup>。

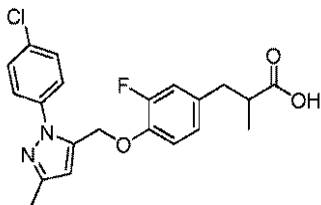
【0608】

(実施例108)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(169)

【0609】

【化163】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.32 (br, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.00–2.95 (m, 1H), 2.73–2.59 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.17 (d, 3H), LC-MS ESI m/z; 実測値 403 [M+H]<sup>+</sup>。

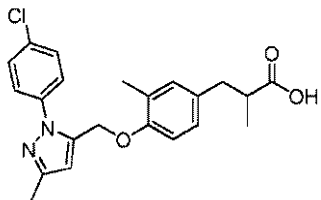
【0610】

(実施例109)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸(170)

【0611】

【化164】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.42 (br, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.00–2.95 (m, 1H), 2.73–2.67 (m, 1H), 2.60–2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (d, 3H), LC-MS ESI m/z; 実測値 399 [M+H]<sup>+</sup>。

【0612】

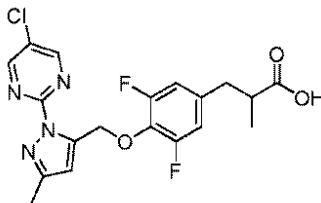
(実施例110)

3-(4-((1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(171)

40

【0613】

【化165】



50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.70 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.97–2.92 (m, 1H), 2.74–2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63–2.58 (m, 1H), 1.19 (d, 3H), LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 423.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0614】

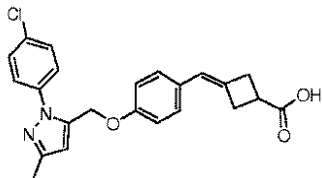
(実施例 111)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)ベンジリデン)シクロブタンカルボン酸(172)

【0615】

10

【化166】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.51 (d, 2H), 7.40–7.36 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.34–3.15 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

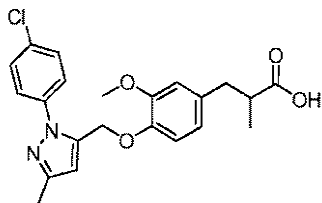
【0616】

(実施例 112)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸(173)

【0617】

【化167】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.58 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.03–2.98 (m, 1H), 2.76–2.71 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (d, 3H), LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0618】

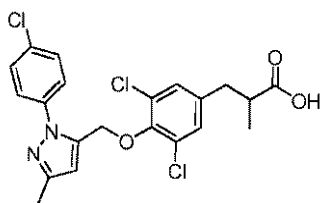
40

(実施例 113)

3-(3,5-ジクロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(174)

【0619】

## 【化 1 6 8】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.70 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.00–2.95 (m, 1H), 2.76–2.71 (m, 1H), 2.64–2.59 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (d, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 453.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

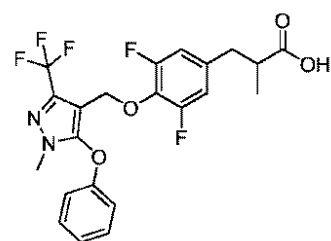
## 【0 6 2 0】

(実施例 1 1 4)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-メチル-5-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (175)

## 【0 6 2 1】

## 【化 1 6 9】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.34–7.30 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.96–2.90 (m, 1H), 2.71–2.66 (m, 1H), 2.58–2.54 (m, 1H), 1.16 (d, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 469.3  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

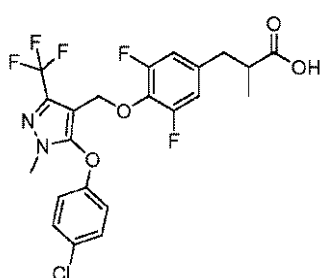
## 【0 6 2 2】

(実施例 1 1 5)

3-(4-((5-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (176)

## 【0 6 2 3】

## 【化 1 7 0】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.27 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.96–2.91 (m, 1H), 2.71–2.66 (m, 1H), 2.59–2.54 (m, 1H), 1.16 (d, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 503.0

[M-H]<sup>-</sup>。

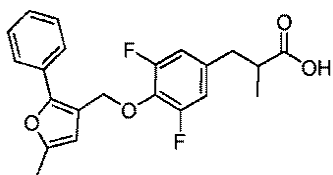
【0624】

(実施例116)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((5-メチル-2-フェニルフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(177)

【0625】

【化171】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.68 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.19 (d, 3H).

LC-MS ESI m/z; 実測値 385.0 [M-H]<sup>-</sup>。

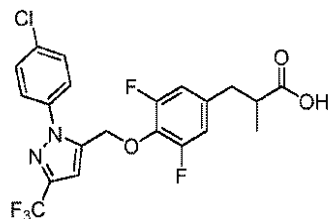
【0626】

(実施例117)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(178)

【0627】

【化172】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72-7.64 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 2H), 6.82-6.68 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 2.98 (dd, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 2.79-2.59 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

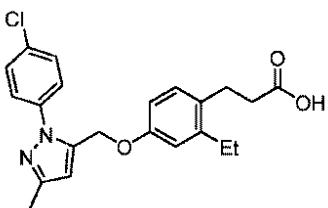
【0628】

(実施例118)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2-エチルフェニル)プロパン酸(179)

【0629】

【化173】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (

50

m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (t, 3H)。

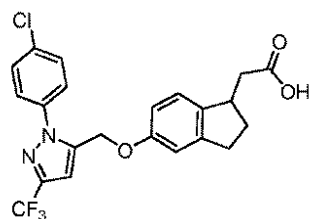
## 【0630】

(実施例119)

2-(5-((1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(180)

## 【0631】

## 【化174】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (dd,  $J=8.4$  Hz, 2.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.02-2.74 (m, 3H), 2.58-2.36 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 451.1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

20

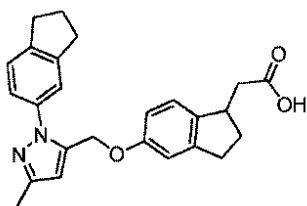
## 【0632】

(実施例120)

2-(5-((1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(181)

## 【0633】

## 【化175】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.10 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.61-3.44 (m, 1H), 2.99-2.72 (m, 7H), 2.55-2.37 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 402.7  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

40

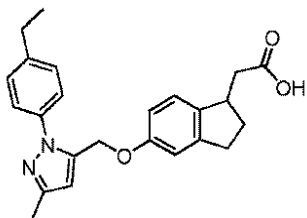
## 【0634】

(実施例121)

2-(5-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(182)

## 【0635】

## 【化 1 7 6】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.60–3.49 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.73–2.62 (m, 2H), 2.53–2.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.24 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 390.7 [M+H] $^+$ .

10

## 【0 6 3 6】

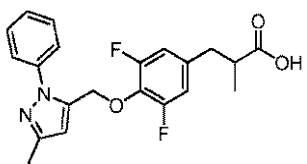
(実施例 1 2 2)

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (183)

## 【0 6 3 7】

20

## 【化 1 7 7】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.78–6.67 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.96 (dd,  $J=13.6$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J=14.1$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J=13.6$  Hz, 7.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 386.5 [M+H] $^+$ .

30

## 【0 6 3 8】

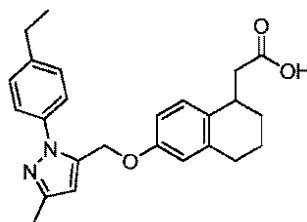
(実施例 1 2 3)

2-(6-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸 (184)

## 【0 6 3 9】

## 【化 1 7 8】

40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.40–3.23 (m, 1H), 2.79–2.49 (m,

50

6 H), 2.35 (s, 3 H), 1.99–1.87 (m, 1 H), 1.88–1.66 (m, 4 H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)。

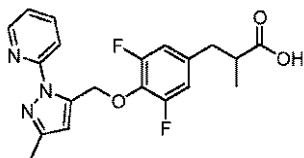
【0640】

(実施例124)

3-(3,5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(185)

【0641】

【化179】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 15.2 Hz, 7.5 Hz, 2 H), 7.25–7.19 (m, 1 H), 6.76–6.65 (m, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 2.96–2.85 (m, 1 H), 2.78–2.61 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3 H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 387.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

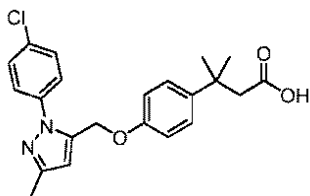
【0642】

(実施例125)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルブタン酸(186)

【0643】

【化180】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 2.62 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.45 (s, 6 H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 398.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

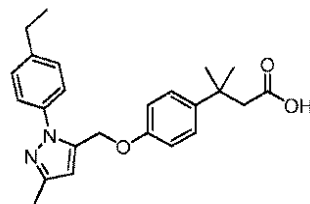
【0644】

(実施例126)

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルブタン酸(187)

【0645】

【化181】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.33–7.17 (m, 4 H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.33

50

(s, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.71–2.59 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z; 実測値 392.6 [M+H]<sup>+</sup>。

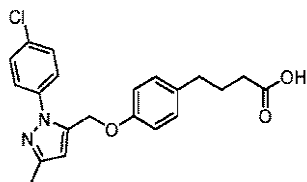
【0646】

(実施例 127)

4-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)ブタン酸(188)

【0647】

【化182】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.62 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.42–2.31 (m, 5H), 2.01–1.86 (m, 2H). LC-MS ESI m/z; 実測値 382.8 [M-H]<sup>-</sup>。

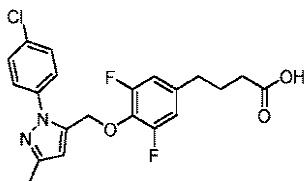
【0648】

(実施例 128)

4-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸(189)

【0649】

【化183】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.60 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00–1.86 (m, 2H). LC-MS ESI m/z; 実測値 419.0 [M-H]<sup>-</sup>。

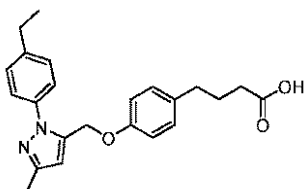
【0650】

(実施例 129)

4-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)ブタン酸(190)

【0651】

【化184】



10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 2H), 7.23 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 2H), 7.09 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 2H), 6.84 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 2H), 6.33 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.75–2.52 (m, 4H), 2.43–2.26 (m, 5H), 2.00–1.83 (m, 2H), 1.34–1.12 (m, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 377.3  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

【0652】

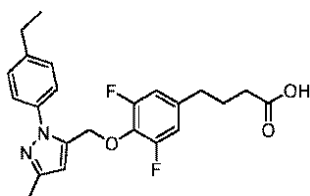
(実施例 130)

4-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸 (191)

10

【0653】

【化185】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H), 6.71 (d,  $J=8.7\text{ Hz}$ , 2H), 6.24 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.69 (q,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.36 (t,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 2H), 2.31 (s, 3H), 1.8–1.84 (m, 2H), 1.26 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 413.3  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

20

【0654】

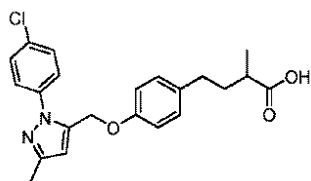
(実施例 131)

4-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルブタン酸 (192)

【0655】

【化186】

30



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.38 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.11 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 2H), 6.84 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 2H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.61 (t,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 2H), 2.55–2.42 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09–1.93 (m, 1H), 1.78–1.60 (m, 1H), 1.22 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 397.4  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

40

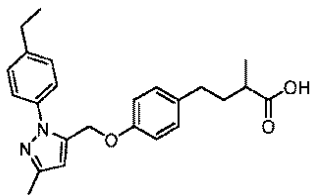
【0656】

(実施例 132)

4-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルブタン酸 (193)

【0657】

## 【化 1 8 7】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.74–2.55 (m, 4H), 2.55–2.41 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07–1.91 (m, 1H), 1.77–1.62 (m, 1H), 1.32–1.16 (m, 6H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 391.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

10

## 【0 6 5 8】

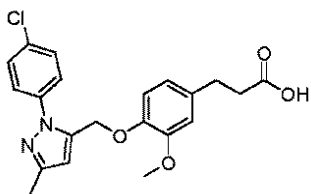
(実施例 1 3 3)

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)プロパン酸 (1 9 4)

## 【0 6 5 9】

## 【化 1 8 8】

20



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.83–6.64 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.91 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.67 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 399.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

30

## 【0 6 6 0】

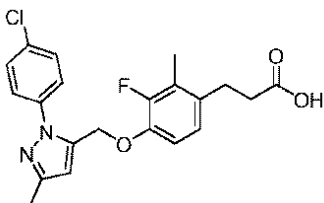
(実施例 1 3 4)

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸 (1 9 5)

## 【0 6 6 1】

## 【化 1 8 9】

40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.73 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.90 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 402.7  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

## 【0 6 6 2】

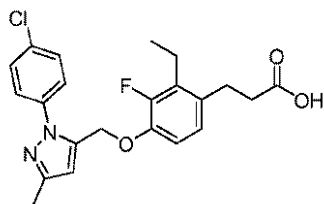
50

(実施例 135)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2-エチル-3-フルオロフェニル)プロパン酸(196)

【0663】

【化190】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.74 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.93 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H), 2.73–2.54 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.18 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 416.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0664】

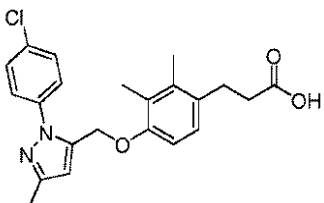
(実施例 136)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジメチルフェニル)プロパン酸(197)

20

【0665】

【化191】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.904 (s, 2H), 2.94 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

30

【0666】

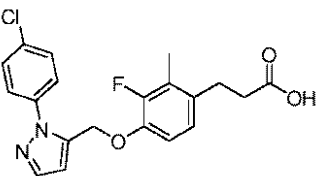
(実施例 137)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸(198)

【0667】

【化192】

40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.59 (d,  $J=8.3$ , 2H), 7.43 (d,  $J=8.5$ , 2H), 6.84 (d,  $J=8.3$ , 1H), 6.73 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.90 (t,  $J=7.5$ , 2H), 2.62 (t,  $J=8.3$ , 2H), 2

50

. 2 3 (s, 3 H)。

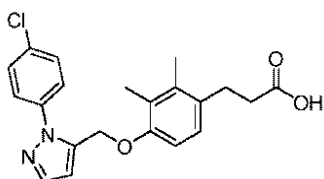
【0668】

(実施例138)

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジメチルフェニル)プロパン酸(199)

【0669】

【化193】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=8.7$ , 2H), 7.41 (d,  $J=8.7$ , 2H), 6.96 (d,  $J=8.3$ , 1H), 6.66 (d,  $J=8.3$ , 1H), 6.54 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.94 (t,  $J=7.8$ , 2H), 2.60 (t,  $J=7.8$ , 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

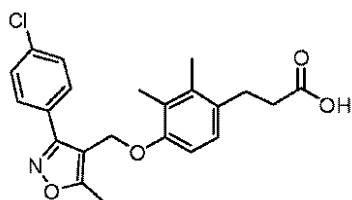
【0670】

(実施例139)

3-(4-((3-(4-クロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-2,3-ジメチルフェニル)プロパン酸(200)

【0671】

【化194】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.69 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 398.3.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

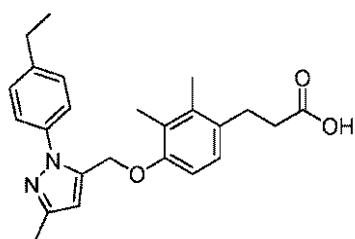
【0672】

(実施例140)

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジメチルフェニル)プロパン酸(201)

【0673】

【化195】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6

50

. 64 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.31 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.93 (t,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 2H), 2.67 (q,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 392.7  $[M+H]^+$ .

【0674】

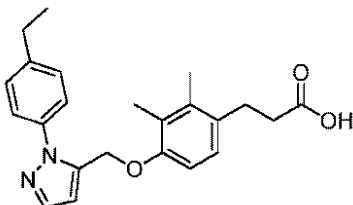
(実施例 141)

3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジメチルフェニルプロパン酸(202)

【0675】

10

【化196】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.26 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H), 6.95 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.52 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.93 (t,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 2H), 2.69 (q,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 379.2  $[M+H]^+$ .

20

【0676】

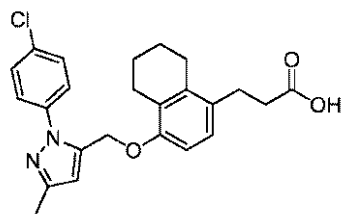
(実施例 142)

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルプロパン酸(203)

30

【0677】

【化197】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.33 (m, 4H), 6.94 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.60 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.73-2.51 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.75 (m, 4H). LC-MS ESI  $m/z$ ; 実測値 423.5  $[M-H]^-$ .

40

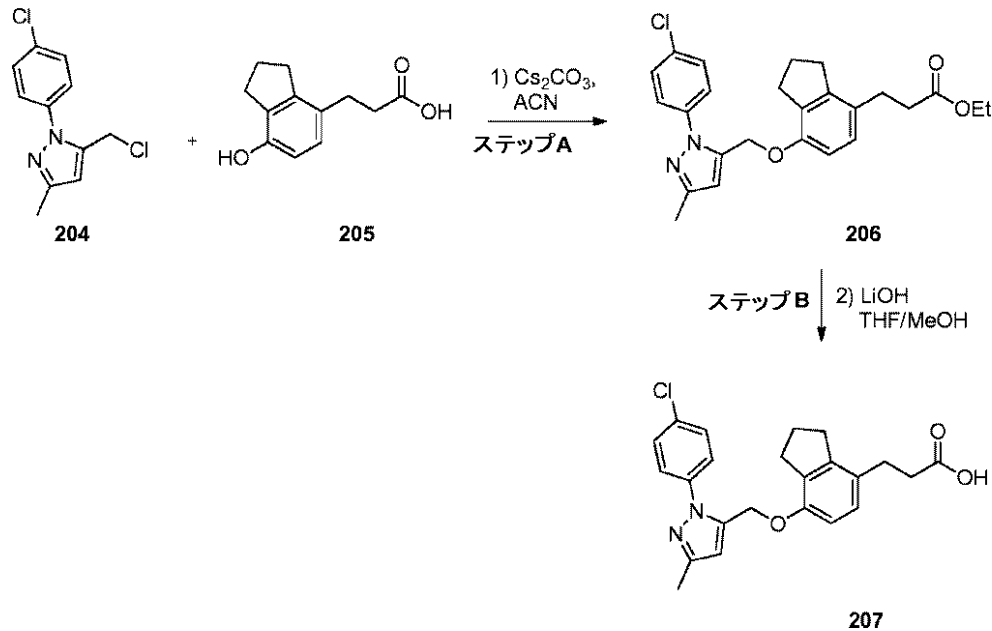
【0678】

(実施例 143)

3-(7-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルプロパン酸(207)

【0679】

## 【化 198】



10

ステップ A：アセトニトリル（4 mL）中の中間体（204）（0.100 g、0.415 mmol）の溶液に、中間体（205）（0.085 g、0.415 mmol）および炭酸セシウム（0.162 g、0.498）を加えた。得られた懸濁液を 50℃で 4 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライト充填物でろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中に 0～20 % EtOAc）で精製して中間体（206）を得た。

20

## 【0680】

ステップ B：THF（1 mL）およびメタノール（1 mL）の中の間体（206）（0.182 g、0.415 mmol）の溶液に、水酸化リチウム溶液（1.0 M、1.0 mL）を加えた。反応物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を 1 M HCl で酸性化し、白色固体をろ取して所望の酸（207）を得た。

30

（生物学的実施例）

（生物学的実施例 1）

GPR120 安定細胞系

ヒト GPR120 安定細胞系を Multispan Inc（26219 Eden Landing Road, Hayward, CA 94545）から購入した。この GPR120 細胞系を、Gq i5 を共発現する HEK293 細胞中で生成させた。この細胞系では、Flag エピトープ標識（DYKDDDDK）をヒト GPR120 タンパク質のアミノ末端に融合させた。

アッセイ

細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の濃度を以下のようにして測定した。ヒト GPR120 細胞を、ウェル当たり 70,000 の細胞で 96 ウェルプレート（ポリ-D-リシンコーティングした黒色／透明プレート、Greiner Bio-One）に播種し、37℃および 5%  $\text{CO}_2$  の条件下で終夜培養した。10 mL のアッセイ緩衝液（HBSS / 20 mM HEPES, pH 7.4）を FLIPR Calcium4 アッセイバルクキット（Molecular Devices）に加えて  $\text{Ca}^{2+}$  アッセイ用染料ストック溶液を調製した。0.5 mL の  $\text{Ca}^{2+}$  アッセイ染料ストック溶液を 10 mL のアッセイ緩衝液でさらに希釈して 10 mL の  $\text{Ca}^{2+}$  アッセイ用染料溶液を調製した。細胞の培地を取り出し、直ちに 100  $\mu\text{l}$  の  $\text{Ca}^{2+}$  アッセイ染料溶液を各ウェルに分注し、続いて 37℃、5%  $\text{CO}_2$  で 50 分間インキュベーションして  $\text{Ca}^{2+}$  染料を細胞中に取り込んだ。次いで、細胞プレートを Flexstation（Molecular Devices）中に 37℃で

40

50

20分間置いた。化合物を100%DMSOに溶解させ、アッセイ緩衝液で所望の濃度に希釈し、読み取る前に、Flexstation中に置き、同時に細胞プレートで、37℃で20分間インキュベートした。化合物の添加(25μl/ウェル)に続いて、Flexstationを用いて、485nmの励起波長および525の発光波長(515nmの自動カットオフ)で蛍光強度を直ちに測定した。得られる蛍光強度の増大は、細胞内Ca<sup>2+</sup>レベルの増大と対応する。

#### 化合物の活性の判定

化合物を20mMの濃度になるように100%DMSO中に溶解してストック溶液を得た。ヒトGPR120に対する活性を判定するために、96ウェルプレート中で、ヒトGPR120を安定に発現する細胞(上記)に0.00001~20μMの範囲の8つの所望濃度で化合物を添加し、蛍光強度を2秒間隔で90秒間測定した。EC<sub>50</sub>値(アゴニストの最大活性の50%が観察されるGPR120アゴニストの濃度)を、蛍光強度の変化(Max-Min)を利用して計算した。

#### 【0681】

試験化合物についての活性率%を測定するために、特定の濃度で得られた蛍光強度値を、GPR120受容体の完全アゴニストとして作用する基準化合物GW9508(4-[[(3-フェノキシフェニル)メチル]アミノ]ベンゼンプロパン酸; British Journal of Pharmacology 2006年148巻、619~628頁)について得られた最大蛍光強度値と比較した。GW9508の最大活性%を活性率100%とした。典型的には、GW9508活性は約6.7μMの濃度で最大に達した。この方法で試験した化合物の活性を以下の表1に示し、6.7μMでのGW9508最大活性率と比較した5μM化合物での活性率%として表す。

#### 【0682】

いくつかの実施形態では、式(A)~(D)および(I)~(XIV)の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩は、ヒトGPR120に対して10μM未満のEC<sub>50</sub>を有する。他の態様では、これらの化合物は1μM未満のEC<sub>50</sub>を有する。

#### 【0683】

#### 【表1-1】

表1

| 実施例番号 | 5μMでの<br>活性率% | EC <sub>50</sub> ≤<br>1μM | 1μM < EC <sub>50</sub><br>≤ 10μM | EC <sub>50</sub> ><br>10μM |
|-------|---------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| 1     | 79            | +                         |                                  |                            |
| 2     | 77            | +                         |                                  |                            |
| 3     | 70            |                           | +                                |                            |

#### 【0684】

【表 1 - 2】

|    |     |   |   |  |
|----|-----|---|---|--|
| 5  | 64  |   | + |  |
| 10 | 60  | + |   |  |
| 11 | 75  |   | + |  |
| 12 | 70  |   | + |  |
| 13 | 73  |   | + |  |
| 14 | 66  | + |   |  |
| 15 | 72  | + |   |  |
| 16 | 60  | + |   |  |
| 17 | 78  |   | + |  |
| 18 | 77  | + |   |  |
| 19 | 69  | + |   |  |
| 20 | 88  | + |   |  |
| 21 | 97  | + |   |  |
| 22 | 75  |   | + |  |
| 23 | 63  |   | + |  |
| 24 | 92  | + |   |  |
| 25 | 92  |   | + |  |
| 26 | 100 | + |   |  |
| 28 | 87  | + |   |  |
| 29 | 85  |   | + |  |
| 30 | 80  |   | + |  |
| 31 | 85  | + |   |  |
| 32 | 85  | + |   |  |
| 33 | 80  | + |   |  |
| 34 | 74  |   | + |  |
| 35 | 86  | + |   |  |
| 36 | 96  | + |   |  |
| 37 | 94  | + |   |  |
| 38 | 100 |   | + |  |
| 39 | 100 | + |   |  |
| 40 | 100 | + |   |  |
| 41 | 50  | + |   |  |
| 45 | 61  | + |   |  |
| 46 | 62  | + |   |  |
| 47 | 71  | + |   |  |
| 48 | 73  | + |   |  |
| 49 | 71  | + |   |  |
| 50 | 85  | + |   |  |
| 51 | 81  | + |   |  |

10

20

30

40

【 0 6 8 5 】

【表 1 - 3】

|    |     |   |   |   |
|----|-----|---|---|---|
| 52 | 96  | + |   |   |
| 53 | 84  | + |   |   |
| 54 | 48  | + |   |   |
| 55 | 66  | + |   |   |
| 56 | 71  | + |   |   |
| 57 | 85  | + |   |   |
| 58 | 66  | + |   |   |
| 59 | 100 | + |   |   |
| 62 | 88  | + |   |   |
| 63 | 76  | + |   |   |
| 64 | 71  | + |   |   |
| 65 | 86  | + |   |   |
| 66 | 15  |   |   | + |
| 67 | 59  |   | + |   |
| 68 | 54  |   | + |   |
| 69 | 87  |   | + |   |
| 70 | 62  |   | + |   |
| 71 | 100 | + |   |   |
| 72 | 100 | + |   |   |
| 73 | 72  | + |   |   |
| 76 | 85  | + |   |   |
| 77 | 95  | + |   |   |
| 78 | 92  | + |   |   |
| 79 | 9   |   |   | + |
| 80 | 92  | + |   |   |
| 81 | 106 | + |   |   |
| 82 | 68  | + |   |   |
| 83 | 88  | + |   |   |
| 84 | 106 | + |   |   |
| 85 | 95  | + |   |   |
| 86 | 98  | + |   |   |
| 87 | 106 | + |   |   |
| 88 | 107 | + |   |   |
| 89 | 107 | + |   |   |
| 90 | 99  | + |   |   |
| 91 | 64  | + |   |   |
| 92 | 58  | + |   |   |
| 93 | 108 | + |   |   |
| 94 | 108 | + |   |   |

10

20

30

40

【 0 6 8 6 】

【表 1 - 4】

|     |     |   |   |   |
|-----|-----|---|---|---|
| 95  | 100 | + |   |   |
| 96  | 97  | + |   |   |
| 97  | 109 | + |   |   |
| 98  | 104 | + |   |   |
| 99  | 73  | + |   |   |
| 100 | 109 | + |   |   |
| 101 | 113 | + |   |   |
| 102 | 61  |   | + |   |
| 103 | 78  |   | + |   |
| 104 | 27  |   |   | + |
| 105 | 99  | + |   |   |
| 106 | 88  | + |   |   |
| 107 | 32  |   | + |   |
| 108 | 106 | + |   |   |
| 109 | 114 | + |   |   |
| 110 | 19  |   |   | + |
| 111 | 80  | + |   |   |
| 112 | 83  |   | + |   |
| 113 | 92  | + |   |   |
| 114 | 111 | + |   |   |
| 115 | 118 | + |   |   |
| 116 | 115 | + |   |   |
| 117 | 105 | + |   |   |
| 118 | 103 | + |   |   |
| 119 | 92  |   |   |   |
| 120 | 94  | + |   |   |
| 121 | 94  | + |   |   |
| 122 | 91  | + |   |   |
| 123 | 67  |   |   | + |
| 124 | 33  |   |   | + |
| 125 | 47  |   | + |   |
| 126 | 48  |   | + |   |
| 127 | 112 | + |   |   |
| 128 | 112 | + |   |   |
| 129 | 99  | + |   |   |
| 130 | 103 | + |   |   |
| 131 | 68  |   | + |   |
| 132 | 85  |   | + |   |
| 133 | 107 |   | + |   |

10

20

30

40

(生物学的実施例 2)

3 T 3 - L 1 脂肪細胞におけるグルコース取り込み

3 T 3 - L 1 線維芽細胞を成長培地 (10 % FBS、1 % ペニシリン・ストレプトマイシンを補充された DMEM) 中に播種し、2 ~ 3 日ごとに培地を変更しながら 7 日間、コ

50

ンフルエンス (confluence) に達するまで成長させる。10% FBS、1% ペニシリン・ストレプトマイシン、698 nM ウシインスリン、518  $\mu$ M IBMX および 248 nM デキサメタゾンを補充された DMEM 中で細胞をインキュベートすることによって、脂肪細胞中への分化を誘発させる。グルコース取り込み活性を、2-デオキシ-D-[<sup>3</sup>H] グルコースの取り込みを測定して判定する。つまり、3T3-L1 脂肪細胞を、PBS で 2 回、脂肪細胞緩衝液 (FCB: 125 mM NaCl、5 mM KCl、1.8 mM CaCl<sub>2</sub>、2.6 mM MgSO<sub>4</sub>、25 mM ヘプス、2 mM ビルビン酸塩および 2% BSA、0.2  $\mu$ m を滅菌ろ過したもの) で 1 回洗浄し、FCB 中、GPR120 アゴニストで、37℃ で 30 分間インキュベートする。インスリンを FCB 中で指定濃度で調製し、細胞に加え、37℃ で 20 分間インキュベートする。2-デオキシ-D-[<sup>3</sup>H] グルコース (FCB 中に 0.083  $\mu$ Ci/mL および 1.1 mM 2-デオキシ-D-グルコース) を加えてグルコース取り込みを開始させ、37℃ で 10 分間インキュベートする。ウェルの内容物を取り出してグルコース取り込みを終了させ、細胞を冷 PBS で 3 回洗浄する。細胞をシンチレーション溶液で溶解させ、細胞に保持された 2-デオキシ-D-[<sup>3</sup>H] グルコースを数える (MicroBeta TriLux 1450 - Perkin Elmer)。細胞の生存率を、Cell Titre-Glo ルミネッセンス細胞生存率アッセイキット (Promega) を用いてメーカーの取扱説明書に従って別途評価する。グルコース取り込みを、各化合物処理についてのグルコース取り込み測定値を対応する細胞生存率の値に対して正規化して定量化する。グルコース取り込みの誘導倍数を、基礎値の平均値 (1 倍とする) に対してすべての値を正規化して算出する。

### (生物学的実施例 3)

#### インスリン分泌 (島のかん流)

島からのインスリン分泌に対する GPR120 アゴニストの効果を判定するために、SD (Sprague Dawley) ラットから島を単離し、インビトロで低いグルコースと高いグルコースの存在下、GPR120 アゴニストでインキュベートする。Charles River laboratories から 200~250 g の SD ラットを入手し、通常の食餌で保持する (Purina 5001)。処置する前に、ラットにペントバルビタールを 200 mg/kg 腹腔内注射して麻酔をかける。十二指腸の入口で胆管をクランプで止め、次いでカテーテルを肝臓と膵臓の間の胆管に挿入する。0.1% グルコースおよび 0.02% BSA を補充された HBSS 緩衝液 (BioWhittaker) 中の 0.75 mg/mL コラゲナーゼ P (Roche) の溶液をカテーテルで膵臓に注入する。次いでラットから膵臓を切除し、37℃ 水浴中で 5 mL のコラゲナーゼ P 溶液中に 8 分間置く。8 分後、消化した膵臓を手で 30 秒間激しく振とうする。得られた消化物を HBSS 緩衝液中で 4 回洗浄し、不連続のフィコールグラジエントにかける。グラジエントを作り出すために、消化物を、15 mL 試験管中で、7.5 mL のフィコール DL400 溶液 (Sigma) (密度 1.108) に再懸濁させる。次いでその試験管に、順に密度が低下する (1.096、1.069、1.037) フィコール溶液の 3 つの 2 mL 層を加えて密度グラジエントを作り出す。このグラジエントを 1500 rpm で 15 分間遠心分離にかけ、次いで、上部 2 つの層から島を摘みあげる。島を HBSS 緩衝液中で 4 回洗浄し、次いで 1% ウシ胎仔血清を補充された RPMI 1640 培地 (Gibco) 中で培養する。翌日、サイズが整合した 25 個の島をかん流チャンバーに入れ、Celllex Acu-Sys S かん流培養システムを用いて、1 mL/分の速度でクレブスリンゲル液 (KRB; 119 mM NaCl、4.7 mM KCl、25 mM NaHCO<sub>3</sub>、2.5 mM CaCl<sub>2</sub>、1.2 mM MgSO<sub>4</sub>、1.2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) に曝露する。その島を、2 mM でグルコースを含む KRB に 30 分間、続いて 16 mM のグルコースを含む緩衝液に 30 分間に曝露し、次いで 0.1~100  $\mu$ M の GPR120 アゴニストまたは媒体 (DMSO) の存在下、2 mM のグルコースに戻してさらに 30 分間曝露する。フラクションコレクターを用いてかん流液を 1 分間隔で集め、ELISA キット (Merckodia 超高感度ラットインスリン ELISA キット、ALPCO) でインスリン

をアッセイする。30分間のかん流の間に16mMのグルコースに応答したインスリン分泌を定量化するために、グルコースに応答したインスリン分泌速度を時間に対してプロットし曲線のAUCを測定する。処理した島と未処理の島の間のAUCの差の統計的有意性を、対応スチューデントt検定によって判定する。

(生物学の実施例4)

経口および腹腔内でのグルコース耐性

8～10週齢のオスC57BL/6Jマウス(Harlan)をHarlan(2018 Teklad Global)からの通常の食餌で維持した。経口グルコース耐性試験(OGTT)のため、実験当日、マウスを6時間絶食させ、次いで複数の群(n=10～15)に無作為抽出して30mg/kg～100mg/kgの範囲の用量の試験用GPR120アゴニスト、または媒体(1%CMC、2%Tween80)を施した。腹腔内グルコース耐性試験(IPGTT)のため、マウスを終夜絶食させ、次いで複数の群(n=10～15)に無作為抽出して30mg/kg～100mg/kgの範囲の用量の試験用GPR120アゴニスト、または媒体(1%CMC、2%Tween80)を施した。化合物を、強制飼養により10mL/kgで経口送達した。血中グルコースレベルを、グルコメーター(Ascensia Elite XL、Bayer)で化合物投与前の-30分時に測定した。血中グルコースを30分後(時間0)に再度測定し、次いでマウスに3g/kgグルコースを10mL/kgで経口投与し、2g/kgグルコースを10mL/kgで腹腔内(int r p e r i t o n e a l l y)投与した。グルコース投与後20、40、60、90および120分間で、グルコメーター(Ascensia Elite XL、Bayer)で血中グルコース測定を行った。

【0687】

グルコースレベルを時間に対してプロットし、Graphpad Prism 5.01を用いて、グルコースの変化(excursion)の増分曲線下面積(AUC)を時間0から測定した。チューキー(Tukey)のボックスプロットの外れ値試験を用いて外れ値を排除し、媒体と比較した化合物治療のAUCの差の統計的有意性を、Dunnの事後試験を用いたノンパラメトリックKruskal-Wallis試験で判定した。

【0688】

以下の表2は、各群において試験した15匹の動物についてのグルコースの変化の平均阻害率%を示す。化合物を100mg/kgで試験し、血中グルコースレベルを試験化合物の存在下および非存在下で測定した。グルコースまたは腹腔内減少の割合を、AUC(曲線下面積)の減少率%として報告する。試験化合物は例示した化合物から例として選択した。これらの結果は、GPR120アゴニストが、経口グルコースチャレンジに応答して血中グルコースを低下させることができることを実証している。

【0689】

【表2】

表2

| 化合物   | 用量<br>(mg/kg) | IPGTT AUC<br>の減少率% | OGTT AUC<br>の減少率% |
|-------|---------------|--------------------|-------------------|
| 実施例36 | 100           | 24                 |                   |
| 実施例36 | 100           |                    | 45.2              |
| 実施例36 | 30            |                    | 15                |
| 実施例43 | 30            |                    | 20                |
| 実施例43 | 100           |                    | 40                |
| 実施例44 | 30            |                    | 33                |
| 実施例44 | 100           |                    | 39                |

(生物学の実施例5)

インクレチンおよび腸内分泌ホルモンの測定

C57BL/6Jマウスにおける、インスリン、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルコース依存性インスリン分泌性ペプチド(GIP)、コレシストキニン(CC

K) およびペプチドYY (PYY) の分泌に対するGPR120アゴニストの効果を以下のようにして測定する。

#### 【0690】

8～10週齢のオスC57BL/6Jマウス(Harlan)をHarlan(2018 Teklad Global)からの通常の食餌で維持する。実験当日、マウスを6時間絶食させ、次いで複数の処理群(n=15)に無作為抽出する。活性GLP-1の分解を防止するために、すべての群を1mg/kgのDPP-IV阻害剤シタグリプチンで処理する。GPR120アゴニスト化合物を、-30分時に、1%CMC、2%TWEEN 80中に3～100mg/kgの範囲の濃度で経口強制飼養かまたは腹腔注射(i.p.)で投与する。シタグリプチンを同じ投与溶液で投与する。0分時に、経口グルコース3g/kgを投与する。グルコース投与後3分で、動物をペントバルビタール(10%エタノール中に40mg/mL)で麻酔にかけ、4分時に、血液を、心臓穿刺によりカリウムEDTAを含む微量試験管(microtainer tube (BD))に採取する。グルコース非依存性インクレチン試験のため、同じ手順を、経口グルコース投与なしで用いる。GPR120アゴニスト化合物の投与および血液採取は上記と同様である。GLP-1アッセイのために、採取試験管は、GLP-1アッセイキットに備えられたDPP-IV阻害剤も含む。

#### 【0691】

インスリンを、MercodiaマウスインスリンELISAキット(ALPCO)を用いてメーカーの取扱説明書に従って測定する。生物活性GLP-1を、グルカゴン様ペプチド-1(活性)ELISAアッセイキット(Linco)を用いてメーカーの取扱説明書に従って測定する。全GIP(生物活性+不活性)を、ラット/マウスの全GIP ELISAアッセイキット(Linco)を用いてメーカーの取扱説明書に従って測定する。CCK(非硫酸化型コレシストキニンオクタペプチド、26-33)を、ヒト、ラット、マウスCCK ELISAアッセイキット(Phoenix Pharmaceuticals)を用いてメーカーの取扱説明書に従って測定する。PYYを、イヌ、マウス、ブタ、ラットPYY ELISAアッセイキット(Peninsula Laboratories)を用いてメーカーの取扱説明書に従って測定する。

(生物学的実施例6)

#### 胃内容排出

胃内容排出に対するGPR120アゴニストの効果を評価するために、8～10週齢のオスC57BL/6Jマウス(Harlan)を16～18時間絶食させ、次いで、胃内容排出試験を開始する30分前に、経口または腹腔内注射により、GPR120アゴニスト(1～100mg/kg)かまたは媒体(1%CMC、2%TWEEN 80)で30分間処置する。フェノールレッド(脱イオン水中に0.05%PR)を、水溶液またはグルコース溶液(20%グルコース中に0.05%)で投与する。PR投与後直ちに(0分)、対照群の動物を頸椎脱臼により屠殺し、フェノールレッドの平均回収量をフェノールレッド保持100%として測定する。各群からの動物の残りを、フェノールレッド投与後に様々な時点で屠殺する。幽門と心臓の両方の端部で挟んで胃を分離する。挟んだ胃を5mL脱イオン水を入れた50mL円錐管に移す。クランプを取り外し、それぞれの胃をはさみで細かく切り、胃内容物を遠心分離により3000rpmで10分間抽出し、上澄みを通り過して微粒子を除去する。呈色させるために1mLの1N NaOHを各2mLのろ過後上澄みに加える。558nmの波長での抽出物の吸光度を測定してフェノールレッド(phenol read)の濃度を測り、次いで、水溶液中におけるフェノールレッドの吸光係数を用いて濃度に変換する。

#### 【0692】

胃内容排出は以下の式によって算出する。

胃内容排出% =  $\left( \frac{A - B}{A} \right) \times 100$  (式中、Aは摂取直後に回収されたフェノールレッドの平均量(吸光度)(100%保持群)であり、Bは摂取後所定の時間で胃の中に保持されているフェノールレッドの量(吸光度)である)

(生物学的実施例 7)

糖尿病の動物モデルにおける糖尿病パラメーターの改善

6週齢のメスのZDFラット(Charles River laboratories)を入手し、1週間順応させ、次いで高脂肪食(RD13004、Research Diets)を与える。GPR120化合物を、1%CMC、2%Tween 80中に0.3~300mg/kgの濃度範囲で、ラットに毎日強制飼養により投与する。体重と食糧摂取量を毎日モニターする。投与して14日後、血液試料を夜間絶食した動物から採取してグルコースおよびインスリンを測定する。グルコースはグルコメーター(Ascensia Elite XL、Bayer)で測り、インスリンはラットインスリンELISAキット(ALPCO)で測る。インスリンおよびグルコースのレベルを媒体で処置した動物の値と比較して効力を判定する。

10

【0693】

4週齢で高脂肪食D12492(Research diets、60kcal%の脂肪)下に置いたオスの高脂肪食給餌マウス(Jackson)を10週齢で入手し、1週間順応させる。GPR120化合物を、1%CMC、2%Tween 80中に0.3~300mg/kgの濃度範囲で、毎日強制飼養により投与する。体重と食糧摂取量を毎日モニターする。投与して14日後、血液試料を夜間絶食した動物から採取してグルコースおよびインスリンを測定する。グルコースはグルコメーター(Ascensia Elite XL、Bayer)で測り、インスリンはマウスインスリンELISAキット(ALPCO)で測る。インスリンおよびグルコースのレベルを媒体で処置した動物の値と比較して効力を判定する。

20

【0694】

ob/obマウス(Jackson)を6週齢で入手し、1~2週間順応させる。GPR120化合物を、1%CMC、2%Tween 80中に0.3~300mg/kgの濃度範囲で、毎日強制飼養により投与する。体重と食糧摂取量を毎日モニターする。投与して14日後、血液試料を夜間絶食した動物から採取してグルコースおよびインスリンを測定する。グルコースはグルコメーター(Ascensia Elite XL、Bayer)で測り、インスリンはマウスインスリンELISAキット(ALPCO)で測る。インスリンおよびグルコースのレベルを媒体で処置した動物の値と比較して効力を判定する。

30

【0695】

本明細書で参照したすべての特許、特許出願、刊行物および発表論文を全体として参照により本明細書に組み込む。本明細書で引用したいずれかの文献と本明細書の教示との間の何らかの対立は、後者を支持して解決されるものとする。同様に、単語または語句の当該分野で認められている定義と本明細書で提示される単語または語句の定義との間の何らかの対立は、後者を支持して解決されるものとする。

【手続補正書】

【提出日】平成23年6月16日(2011.6.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

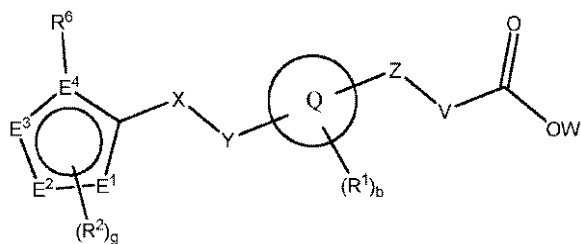
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(A)の化合物

## 【化 1 9 9】



(A)

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

## 【化 2 0 0】



は、5～10員の単環もしくは二環式アリール基、5～10員の単環もしくは二環式ヘテロアリール基、5～10員の単環もしくは二環式シクロアルキル基、5～10員の単環もしくは二環式ヘテロシクロアルキル基、またはアリールもしくは5～6員のヘテロアリール環が5～6員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合している8～10員の二環式基を表し；

$E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  は、C、N および S からなる群から独立に選択され；

$E^4$  は、C および N からなる群から選択され；

X は、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$  および  $-C(O)CH_2-$  からなる群から選択され；

Y は、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$  および  $-O-$  からなる群から選択され；

Z は、 $-(CR^4R^5)_n-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$  および  $-CR^4=CR^5-$  からなる群から選択され；

V は、結合、 $-(CR^4R^5)_n-$ 、 $-CR^4=CR^5-$  および  $-O-CR^4R^5-$  からなる群から選択され；

W は、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル および 置換  $C_1 \sim 6$  アルキル からなる群から選択され；

$R^1$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^2$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^a$  および  $R^b$  のそれぞれは、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル および  $C_2 \sim 6$  アルキニル からなる群から独立に選択され；

$R^4$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ および 置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ からなる群から独立に選択され；

$R^5$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル および  $C_1 \sim 6$  アルコキシ からなる群から独立に選択され；

$R^6$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール および 置換ヘテロアリール からなる群から選択され；

任意選択で  $R^4$  と  $R^5$  は、環化して  $C_3 \sim 7$  飽和環またはスピロ  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル

基を形成しており；

下付き文字 b は 0、1、2、3 または 4 であり；

下付き文字 g は 0、1 または 2 であり；

下付き文字 n は独立に 1、2 または 3 である、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

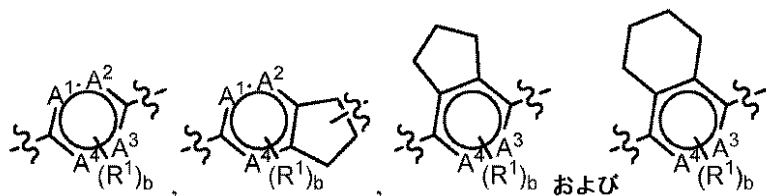
【請求項 2】

X が  $-\text{CH}_2-$  であり；Y が  $-\text{O}-$  であり；Z が  $-(\text{C R}^4 \text{ R}^5)_n$  であり；V が結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Q が、

【化 201】



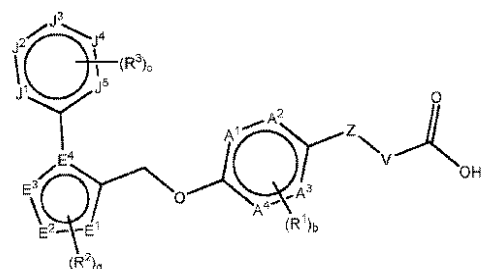
からなる群から選択され、

式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり、 $R^1$  および下付き文字 b は上記定義通りである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (B) の請求項 1 に記載の化合物

【化 202】



(B)

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

$J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

各  $R^3$  は、ハロ、 $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキル、置換  $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキル、 $\text{C}_{3\sim 7}$  シクロアルキル、置換  $\text{C}_{3\sim 7}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$  アルケニル、置換  $\text{C}_{2\sim 6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$  アルキニル、置換  $\text{C}_{2\sim 6}$  アルキニル、シアノ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a \text{ R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{ R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{ OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{ NR}^a \text{ R}^b$ 、 $-\text{NR}^a \text{ C}(\text{O}) \text{ R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O}) \text{ R}^a$  および  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{ R}^a$  からなる群から独立に選択され；

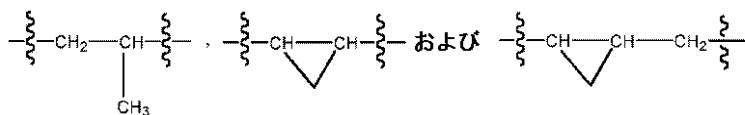
下付き文字 c は 0、1、2 または 3 であり；

$E^1$ 、 $E^2$ 、 $E^3$ 、 $E^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Z、V、 $R^a$ 、 $R^b$ 、下付き文字 b および下付き文字 g は上記定義通りである、化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

Z と V が一緒になって、

## 【化 2 0 3】



からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

$E^1$  と  $E^2$  がどちらも C であり； $E^3$  と  $E^4$  がどちらも N である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  がすべて C であり、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  がすべて C である、請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

下付き文字 g が 0 または 1 であり；下付き文字 c が 0 または 1 であり；下付き文字 b が 0、1 または 2 である、請求項 7 に記載の化合物。

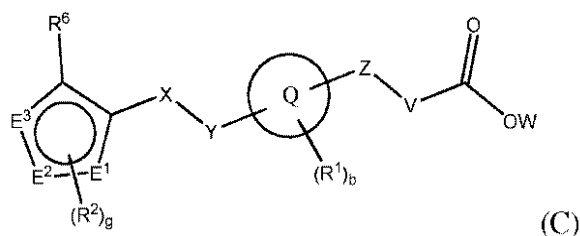
## 【請求項 9】

$R^1$  がハロ、 $C_1 \sim 3$  アルキルまたは  $CF_3$  であり；g が 0 であるかまたは g が 1 であり、 $R^2$  が  $CH_3$  であり； $R^3$  が  $C_1 \sim 4$  アルキルまたはハロである、請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

式 (C) の化合物

## 【化 2 0 4】



(C)

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

## 【化 2 0 5】



は、5～10 員の単環もしくは二環式アリール基、5～10 員の単環もしくは二環式ヘテロアリール基、5～10 員の単環もしくは二環式シクロアルキル基、5～10 員の単環もしくは二環式ヘテロシクロアルキル基、またはアリールもしくは 5～6 員のヘテロアリール環が 5～6 員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合している 8～10 員の二環式基を表し；

$E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  は、C、N および O からなる群から独立に選択され；

X は、 $-CH_2-$  および  $-C(O)CH_2-$  からなる群から選択され；

Y は、 $-CH_2-$  および  $-O-$  からなる群から選択され；

Z は、 $-(CR^4R^5)_n-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$  および  $-CR^4=CR^5-$  からなる群から選択され；

V は、結合、 $-(CR^4R^5)_n-$ 、 $-CR^4=CR^5-$  および  $-O-CR^4R^5-$  からなる群から選択され；

W は、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル および 置換  $C_1 \sim 6$  アルキル からなる群から選択され；

$R^1$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、CN、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$  および  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$  からなる群から独立に選択され；

$\text{R}^2$  は、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル、置換  $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル、 $\text{C}_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $\text{C}_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $\text{C}_2 \sim 6$  アルキニル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$  および  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$  からなる群から独立に選択され；

$\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  のそれぞれは、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル、置換  $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル、 $\text{C}_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニルおよび  $\text{C}_2 \sim 6$  アルキニルからなる群から独立に選択され；

$\text{R}^4$  は、 $\text{H}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル、置換  $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$  アルコキシおよび置換  $\text{C}_1 \sim 6$  アルコキシからなる群から独立に選択され；

$\text{R}^5$  は、 $\text{H}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル、置換  $\text{C}_1 \sim 6$  アルキルおよび  $\text{C}_1 \sim 6$  アルコキシからなる群から独立に選択され；

任意選択で  $\text{R}^4$  と  $\text{R}^5$  は、環化して  $\text{C}_3 \sim 7$  飽和環またはスピロ  $\text{C}_3 \sim 7$  シクロアルキル基を形成しており；

$\text{R}^6$  は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

下付き文字  $b$  は 0、1、2、3 または 4 であり；

下付き文字  $g$  は 0、1、2 または 3 であり；

下付き文字  $n$  は独立に 0、1 または 2 であり；

ただし、前記化合物は、メチル 3-((4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパノエート、3-((4-((3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸、3-((4-((3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸、エチル 3-((4-((4-(3-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)フラン-3-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)プロパノエートおよび 3-((3-フルオロ-5-メチル-4-((3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸ではない、化合物または薬学的に許容されるその塩。

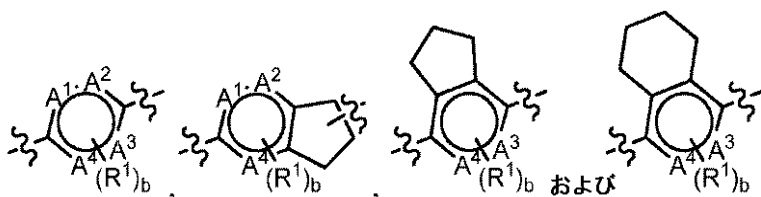
#### 【請求項 11】

$\text{X}$  が  $-\text{CH}_2-$  であり； $\text{Y}$  が  $-\text{O}-$  であり； $\text{Z}$  が  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n$  であり； $\text{V}$  が結合である、請求項 10 に記載の化合物。

#### 【請求項 12】

$\text{Q}$  が、

#### 【化 206】



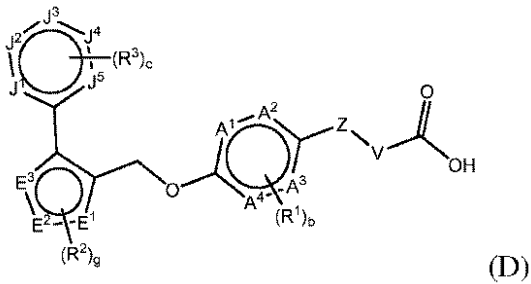
からなる群から選択され、

式中、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$ 、 $\text{A}^3$  および  $\text{A}^4$  は  $\text{C}$  および  $\text{N}$  からなる群から独立に選択され、ただし、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$ 、 $\text{A}^3$  および  $\text{A}^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは  $\text{N}$  であり、 $\text{R}^1$  および下付き文字  $b$  は上記定義通りである、請求項 11 に記載の化合物。

#### 【請求項 13】

請求項 10 に記載の式 (D) の化合物

## 【化 2 0 7】



または薬学的に許容されるその塩であって、式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

$J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

各  $R^3$  は、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、置換  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルキニル、シアノ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

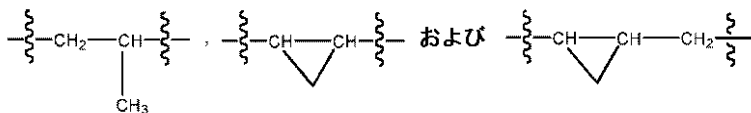
下付き文字 c は 0、1、2 または 3 であり；

$E^1$ 、 $E^2$ 、 $E^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Z、V、 $R^a$ 、 $R^b$ 、下付き文字 b および下付き文字 g は上記定義通りである、化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 1 4】

Z と V が一緒になって、

## 【化 2 0 8】



からなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

$E^1$  が C であり、 $E^2$  および  $E^3$  の一方が N であり、 $E^2$  および  $E^3$  の他方が O または N である、請求項 1 4 に記載の化合物。

## 【請求項 1 6】

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  がすべて C であり、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  がすべて C である、請求項 1 5 に記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

下付き文字 g が 0 または 1 であり；下付き文字 c が 0 または 1 であり、下付き文字 b が 0、1 または 2 である、請求項 1 6 に記載の化合物。

## 【請求項 1 8】

$R^1$  がハロ、 $C_1 \sim 3$  アルキルまたは  $CF_3$  であり；g が 0 であるかまたは g が 1 であり、 $R^2$  が  $CH_3$  であり； $R^3$  が  $C_1 \sim 4$  アルキルまたはハロである、請求項 1 7 に記載の化合物。

## 【請求項 1 9】

3- (3, 5-ジフルオロ-4- ( (3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (55)；

エチル 3- (3, 5-ジフルオロ-4- ( (4-フェニル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) プロパノエート (57)；

3- (3, 5-ジフルオロ-4- ( (1-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)

メトキシ) フェニル) プロパン酸 (59) ;

2-(2-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)酢酸(62) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(65) ;

2-(2-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)酢酸(67) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(68) ;

2-(2-(3,5-ジフルオロ-4-(1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-シクロプロピル)酢酸(69) ;

2-(3,5-ジフルオロ-4-(1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-シクロプロパンカルボン酸(70) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(5-フェニルオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(71) ;

3-(4-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(72) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-2-フェニルフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(73) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(74) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(75) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(76) ;

2-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(77) ;

2-(3,5-ジフルオロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(78) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(79) ;

3-(4-(3',5'-ジメチル-3,5'-ビイソオキサゾール-4'-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(80) ;

3-(4-(3-(1H-ピロール-1-イル)チオフェン-2-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(81) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(3-(4-メトキシフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(82) ;

3-(4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(83) ;

3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(84) ;

3-(4-(3-(4-クロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(85) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(86) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(2-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソエトキシ)フェニル)プロパン酸(87) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸(88) ;

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((5-フェニルチアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(89);

2-(4-((4-フェニル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニルチオ)酢酸(90);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(91);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(92);

3-(4-((4-(3-クロロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(93);

2-(3, 5-ジフルオロ-4-((2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(94);

2-(3, 5-ジフルオロ-4-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)ベンジルオキシ)酢酸(95);

2-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロベンジルオキシ)酢酸(96);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(97);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(98);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸(99);

2-(6-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(100);

2-(6-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(101);

3-(4-((1-tert-ブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(102);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(103);

(R)-3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(104);

(S)-3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(105);

4-(4-((3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)ブタン酸(106);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(107);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(108);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(109);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(110);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(111);

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(112);

3-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロプロパン酸(113);

3-(4-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(114);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロプロパン酸(115);

2-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロベンジル)シクロプロパンカルボン酸(116);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(117);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロプロパン酸(118);

2-(5-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(119);

2-(5-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(120);

2-(5-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパン酸(121);

2-(5-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパン酸(122);

3-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(123);

2-(3,5-ジフルオロ-4-((4-フェニル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(124);

2-(3,5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(125);

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(126);

4-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-4-オキソブタン酸(128);

(E)-4-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルブタ-2-エン酸(130);

(E)-5-(4-((4-(4-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルペンタ-2-エン酸(131);

5-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルペンタン酸(132);

4-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルブタン酸(133);

3-(4-((4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(134);

3-(4-((1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(135);

3-(4-((4-イソプロポキシ-2-メチルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(136);

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-(4-イソプロピルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(137) ;

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(138) ;

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチルプロパン酸(139) ;

3-(4-((1-(4-カルバモイルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(140) ;

3-(4-((1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(141) ;

3-(4-((1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(142) ;

3-(4-((1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(143) ;

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(144) ;

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(145) ;

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-(3-イソプロピルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(146) ;

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(147) ;

3-(4-((1-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(148) ;

3-(4-((1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(149) ;

3-(4-((1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(150) ;

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(151) ;

3-(3, 5-ジフルオロ-4-((1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(152) ;

3-(4-((1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(153) ;

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(154) ;

3-(4-((1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(155) ;

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸(156) ;

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(157);

3-(4-((1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(158);

(R)-3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(159);

(S)-3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(160);

3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(161);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(162);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-エトキシプロパン酸(163);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸(164);

3-(4-((1-(4-シクロヘキシルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(165);

3-(3,5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-(4-プロピルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(166);

2-(5-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(167);

2-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)シクロペンタ-1-エンカルボン酸(168);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(169);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸(170);

3-(4-((1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(171);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)ベンジリデン)シクロブタンカルボン酸(172);

3-(4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸(173);

3-(3,5-ジクロロ-4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(174);

3-(3,5-ジフルオロ-4-((1-メチル-5-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(175);

3-(4-((5-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(176);

3-(3,5-ジフルオロ-4-((5-メチル-2-フェニルフラン-3-イル)メ

トキシ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸 (177) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (178) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2-エチルフェニル)プロパン酸 (179) ;

2-(5-(1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸 (180) ;

2-(5-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸 (181) ;

2-(5-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸 (182) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (183) ;

2-(6-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸 (184) ;

3-(3,5-ジフルオロ-4-(3-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (185) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルブタン酸 (186) ;

3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-3-メチルブタン酸 (187) ;

4-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)ブタン酸 (188) ;

4-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸 (189) ;

4-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)ブタン酸 (190) ;

4-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸 (191) ;

4-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルブタン酸 (192) ;

4-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルブタン酸 (193) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)プロパン酸 (194) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸 (195) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2-エチル-3-フルオロフェニル)プロパン酸 (196) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジメチルフェニル)プロパン酸 (197) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸 (198) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2,3-ジメチルフェニル)プロパン酸 (199) ;

3-(4-(3-(4-クロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル

メトキシ) - 2, 3-ジメチルフェニル) プロパン酸 (200) ;

3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2, 3-ジメチルフェニル) プロパン酸 (201) ;

3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2, 3-ジメチルフェニル) プロパノイック酸 (202) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) プロパン酸 (203) ; および

3-(7-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) プロパン酸 (207) から選択される、請求項1または10に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項20】

請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項21】

哺乳動物において、1型糖尿病、2型糖尿病およびメタボリック症候群からなる群から選択される疾患または状態を治療するための医薬品の調製における、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項22】

前記疾患が2型糖尿病である、請求項21に記載の使用。

【請求項23】

哺乳動物においてインスリン産生を刺激するための医薬品の調製における、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項24】

前記哺乳動物がヒトである、請求項23に記載の使用。

【請求項25】

哺乳動物において血中グルコースを低下させるための医薬品の調製における、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項26】

前記哺乳動物がヒトである、請求項25に記載の使用。

【請求項27】

細胞中のGPR120活性を調節するための医薬品の調製における、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項28】

1型糖尿病の治療、2型糖尿病の治療、メタボリック症候群の治療、インスリン産生の刺激、または血中グルコースの低減の1つまたは複数に使用するための、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項29】

2型糖尿病を治療するための、請求項28に記載の組成物。

【請求項30】

ヒトにおいてインスリン産生を刺激するための、請求項28に記載の組成物。

【請求項31】

ヒトにおいて血中グルコースを低下させるための、請求項28に記載の組成物。

【請求項32】

細胞中のGPR120活性を調節するための組成物であって、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

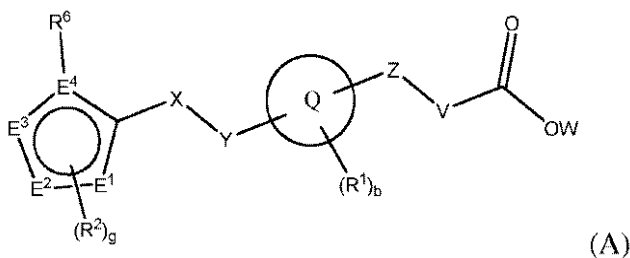
## 【0015】

以下にさらに詳細に説明するこれらの化合物または組成物の1つもしくは複数を用いて、2型糖尿病ならびに他の疾患および状態などの疾患を治療するための方法をさらに提供する。本発明は、本明細書で説明する化合物の1つまたは複数を用いることによって、 $\text{Ca}^{2+}$ の細胞内レベルを上昇させる方法も提供する。さらに、これらの化合物は、哺乳動物、特にヒトにおいて、インスリンの産生を刺激し、インスリン、グルカゴン様ペプチド1 (GLP1) およびグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP) の分泌を刺激するのに用いることができる。さらに、本明細書で説明する化合物は、血中グルコースを低下させるために治療を必要とする哺乳動物に投与して血中グルコースを低下させるのに有用である。

## (項目1)

## 式(A)の化合物

## 【化199】



または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

## 【化200】



は、5～10員の単環もしくは二環式アリール基、5～10員の単環もしくは二環式ヘテロアリール基、5～10員の単環もしくは二環式シクロアルキル基、5～10員の単環もしくは二環式ヘテロシクロアルキル基、またはアリールもしくは5～6員のヘテロアリール環が5～6員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合している8～10員の二環式基を表し；

$\text{E}^1$ 、 $\text{E}^2$  および  $\text{E}^3$  は、C、N および S からなる群から独立に選択され；

$\text{E}^4$  は、C および N からなる群から選択され；

X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$  および  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$  からなる群から選択され；

Y は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$  および  $-\text{O}-$  からなる群から選択され；

Z は、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$  および  $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$  からなる群から選択され；

V は、結合、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-$ 、 $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$  および  $-\text{O}-\text{CR}^4\text{R}^5-$  からなる群から選択され；

W は、H、 $\text{C}_1\sim 6$  アルキル および 置換  $\text{C}_1\sim 6$  アルキル からなる群から選択され；

$\text{R}^1$  は、ハロ、 $\text{C}_1\sim 6$  アルキル、置換  $\text{C}_1\sim 6$  アルキル、 $\text{C}_3\sim 7$  シクロアルキル、置換  $\text{C}_3\sim 7$  シクロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$  アルケニル、置換  $\text{C}_2\sim 6$  アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$  アルキニル、置換  $\text{C}_2\sim 6$  アルキニル、CN、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$  および  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$  からなる群から独立に選択され；

$\text{R}^2$  は、ハロ、 $\text{C}_1\sim 6$  アルキル、置換  $\text{C}_1\sim 6$  アルキル、 $\text{C}_3\sim 7$  シクロアルキル、置換  $\text{C}_3\sim 7$  シクロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$  アルケニル、置換  $\text{C}_2\sim 6$  アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$  アルキニル、置換  $\text{C}_2\sim 6$  アルキニル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、CN、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}$

$R^a C(O) R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2 R^a$  からなる群から独立に選択され；

$R^a$  および  $R^b$  のそれぞれは、H、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{3\sim7}$  シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$  アルケニルおよび  $C_{2\sim6}$  アルキニルからなる群から独立に選択され；

$R^4$  は、H、ハロ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{1\sim6}$  アルコキシおよび置換  $C_{1\sim6}$  アルコキシからなる群から独立に選択され；

$R^5$  は、H、ハロ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキルおよび  $C_{1\sim6}$  アルコキシからなる群から独立に選択され；

$R^6$  は、ハロ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{1\sim6}$  アルコキシ、置換  $C_{1\sim6}$  アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

任意選択で  $R^4$  と  $R^5$  は、環化して  $C_{3\sim7}$  飽和環またはスピロ  $C_{3\sim7}$  シクロアルキル基を形成しており；

下付き文字 b は 0、1、2、3 または 4 であり；

下付き文字 g は 0、1 または 2 であり；

下付き文字 n は独立に 1、2 または 3 である、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

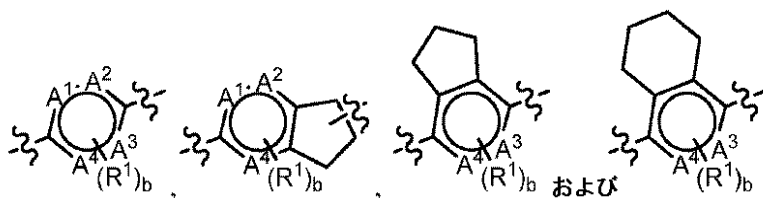
(項目 2)

X が  $-CH_2-$  であり；Y が  $-O-$  であり；Z が  $-(CR^4 R^5)_n$  であり；V が結合である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

Q が、

【化 201】



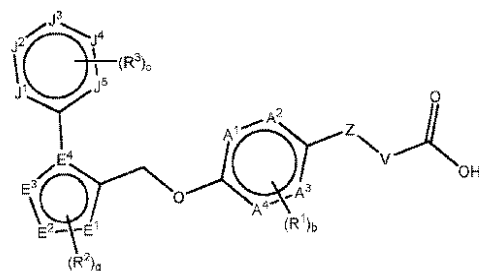
からなる群から選択され、

式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり、 $R^1$  および下付き文字 b は上記定義通りである、項目 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (B) の項目 1 に記載の化合物

【化 202】



(B)

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  は C および N からなる群から独立に選択され、ただし、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

$J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  は N および C からなる群から独立に選択され、ただし、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  のうちの 0、1 または 2 個だけは N であり；

各  $R^3$  は、ハロ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{3\sim7}$  シクロアルキル、置換  $C_{3\sim7}$  シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$  アルケニル、置換  $C_{2\sim6}$  アルケニル、 $C_{2\sim6}$  アルキニル、置換  $C_{2\sim6}$  アルキニル、シアノ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$  および  $-S(O)_2R^a$  からなる群から独立に選択され；

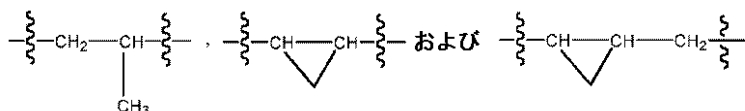
下付き文字 c は 0、1、2 または 3 であり；

$E^1$ 、 $E^2$ 、 $E^3$ 、 $E^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Z、V、 $R^a$ 、 $R^b$ 、下付き文字 b および下付き文字 g は上記定義通りである、化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 5)

Z と V が一緒になって、

【化 203】



からなる群から選択される、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

$E^1$  と  $E^2$  がどちらも C であり； $E^3$  と  $E^4$  がどちらも N である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  および  $A^4$  がすべて C であり、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ 、 $J^4$  および  $J^5$  がすべて C である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

下付き文字 g が 0 または 1 であり；下付き文字 c が 0 または 1 であり；下付き文字 b が 0、1 または 2 である、項目 7 に記載の化合物。

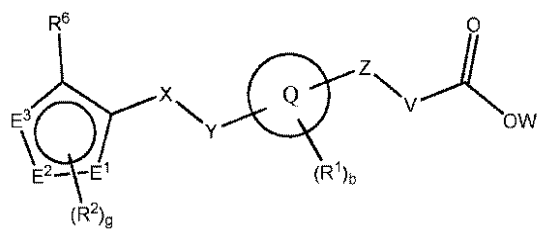
(項目 9)

$R^1$  がハロ、 $C_{1\sim3}$  アルキルまたは  $CF_3$  であり；g が 0 であるかまたは g が 1 であり、 $R^2$  が  $CH_3$  であり； $R^3$  が  $C_{1\sim4}$  アルキルまたはハロである、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

式 (C) の化合物

【化 204】



(C)

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

【化 205】



は、5～10 員の単環もしくは二環式アリール基、5～10 員の単環もしくは二環式ヘテロアリール基、5～10 員の単環もしくは二環式シクロアルキル基、5～10 員の単環もしくは二環式ヘテロシクロアルキル基、またはアリールもしくは 5～6 員のヘテロアリール環が 5～6 員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合している 8～10 員の二環式基を表し；

$E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  は、C、N および O からなる群から独立に選択され；

Xは、 $-\text{CH}_2-$ および $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ からなる群から選択され；

Yは、 $-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-$ からなる群から選択され；

Zは、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ および $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$ からなる群から選択され；

Vは、結合、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-$ 、 $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$ および $-\text{O}-\text{CR}^4\text{R}^5-$ からなる群から選択され；

Wは、H、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルおよび置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルからなる群から選択され；

$\text{R}^1$ は、ハロ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 7}$ シクロアルキル、置換 $\text{C}_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、置換 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、置換 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ からなる群から独立に選択され；

$\text{R}^2$ は、ハロ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 7}$ シクロアルキル、置換 $\text{C}_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、置換 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、置換 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ からなる群から独立に選択され；

$\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ のそれぞれは、H、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニルおよび $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニルからなる群から独立に選択され；

$\text{R}^4$ は、H、ハロ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシおよび置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群から独立に選択され；

$\text{R}^5$ は、H、ハロ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルおよび $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群から独立に選択され；

任意選択で $\text{R}^4$ と $\text{R}^5$ は、環化して $\text{C}_{3\sim 7}$ 飽和環またはスピロ $\text{C}_{3\sim 7}$ シクロアルキル基を形成しており；

$\text{R}^6$ は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

下付き文字bは0、1、2、3または4であり；

下付き文字gは0、1、2または3であり；

下付き文字nは独立に0、1または2であり；

ただし、前記化合物は、メチル3-(4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパノエート、3-(4-(3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸、3-(4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸、エチル3-(4-(4-(3-クロロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)フラン-3-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)プロパノエートおよび3-(3-フルオロ-5-メチル-4-(3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸ではない、化合物または薬学的に許容されるその塩。

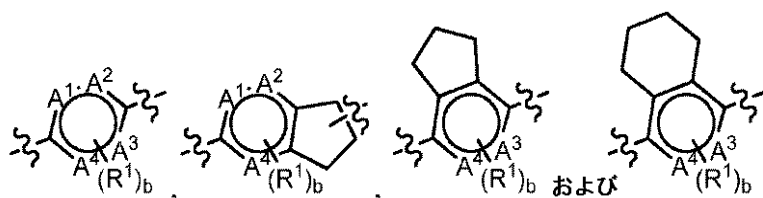
(項目11)

Xが $-\text{CH}_2-$ であり；Yが $-\text{O}-$ であり；Zが $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n$ であり；Vが結合である、項目10に記載の化合物。

(項目12)

Qが、

【化206】



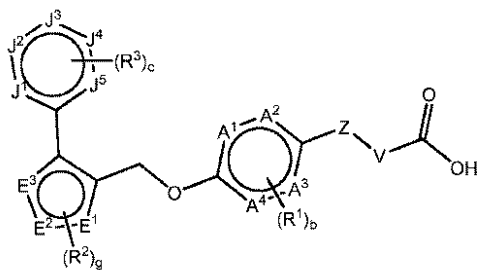
からなる群から選択され、

式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>およびA<sup>4</sup>はCおよびNからなる群から独立に選択され、ただし、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>およびA<sup>4</sup>のうちの0、1または2個だけはNであり、R<sup>1</sup>および下付き文字bは上記定義通りである、項目11に記載の化合物。

(項目13)

項目10に記載の式(D)の化合物

【化207】



(D)

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>およびA<sup>4</sup>はCおよびNからなる群から独立に選択され、ただし、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>およびA<sup>4</sup>のうちの0、1または2個だけはNであり；

J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>、J<sup>4</sup>およびJ<sup>5</sup>はNおよびCからなる群から独立に選択され、ただし、J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>、J<sup>4</sup>およびJ<sup>5</sup>のうちの0、1または2個だけはNであり；

各R<sup>3</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、置換C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>3</sub>~7シクロアルキル、置換C<sub>3</sub>~7シクロアルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、置換C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、置換C<sub>2</sub>~6アルキニル、シアノ、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立に選択され；

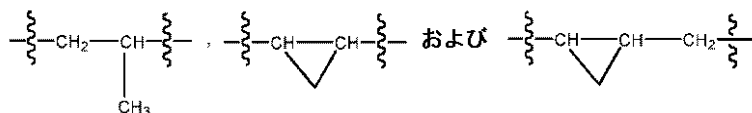
下付き文字cは0、1、2または3であり；

E<sup>1</sup>、E<sup>2</sup>、E<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Z、V、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、下付き文字bおよび下付き文字gは上記定義通りである、化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目14)

ZとVが一緒になって、

【化208】



からなる群から選択される、項目13に記載の化合物。

(項目15)

E<sup>1</sup>がCであり、E<sup>2</sup>およびE<sup>3</sup>の一方がNであり、E<sup>2</sup>およびE<sup>3</sup>の他方がOまたはNである、項目14に記載の化合物。

(項目16)

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>およびA<sup>4</sup>がすべてCであり、J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>、J<sup>4</sup>およびJ<sup>5</sup>がすべてCである、項目15に記載の化合物。

(項目17)

下付き文字 g が 0 または 1 であり；下付き文字 c が 0 または 1 であり、下付き文字 b が 0、1 または 2 である、項目 16 に記載の化合物。

(項目 18)

$R^1$  がハロ、 $C_{1 \sim 3}$  アルキルまたは  $CF_3$  であり；g が 0 であるかまたは g が 1 であり、 $R^2$  が  $CH_3$  であり； $R^3$  が  $C_{1 \sim 4}$  アルキルまたはハロである、項目 17 に記載の化合物。

(項目 19)

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (55) ；

エチル 3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (4-フェニル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) プロパノエート (57) ；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (1-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (59) ；

2 - (2 - (4 - ( (1 - (4-クロロフェニル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) - 3, 5-ジフルオロ-フェニル) シクロプロピル) 酢酸 (62) ；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (1-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (65) ；

2 - (2 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル) メトキシ) フェニル) シクロプロピル) - 酢酸 (67) ；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (68) ；

2 - (2 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) - シクロプロピル) 酢酸 (69) ；

2 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) - シクロプロパンカルボン酸 (70) ；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (5-フェニルオキサゾール-4-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (71) ；

3 - (4 - ( (1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル) メトキシ) - 3, 5-ジフルオロフェニル) プロパン酸 (72) ；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (5-メチル-2-フェニルフラン-3-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (73) ；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (74) ；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (75) ；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (76) ；

2 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル) メトキシ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸 (77) ；

2 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (3 - (4-フルオロフェニル) - 5-メチルイソオキサゾール-4-イル) メトキシ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸 (78) ；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (3 - (4-フルオロフェニル) - 5-メチルイソオキサゾール-4-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (79) ；

3 - (4 - ( (3', 5-ジメチル-3, 5'-ビイソオキサゾール-4'-イル) メトキシ) - 3, 5-ジフルオロフェニル) プロパン酸 (80) ；

3 - (4 - ( (3 - (1H-ピロール-1-イル) チオフェン-2-イル) メトキシ) - 3, 5-ジフルオロフェニル) プロパン酸 (81) ；

3 - (3, 5-ジフルオロ-4 - ( (3 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチルイソオキサゾール-4-イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (82) ；

3-(4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(83);

3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(84);

3-(4-(3-(4-クロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(85);

3-(3,5-ジフルオロ-4-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(86);

3-(3,5-ジフルオロ-4-(2-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソエトキシ)フェニル)プロパン酸(87);

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸(88);

3-(3,5-ジフルオロ-4-(5-フェニルチアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(89);

2-(4-(4-フェニル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニルチオ)酢酸(90);

3-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(91);

3-(3,5-ジフルオロ-4-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)プロパン酸(92);

3-(4-(4-(3-クロロフェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(93);

2-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(94);

2-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)ベンジルオキシ)酢酸(95);

2-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロベンジルオキシ)酢酸(96);

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(97);

3-(3,5-ジフルオロ-4-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(98);

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(99);

;

2-(6-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(100);

;

2-(6-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(101);

3-(4-(1-tert-ブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(102);

3-(3,5-ジフルオロ-4-(2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(103);

(R)-3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(104);

;

(S)-3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(105);

;

4 - (4 - ( (3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) ブタン酸 (106) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ( (3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (107) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ( (1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (108) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ( (1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (109) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ( (1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (110) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (111) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ( (1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (112) ;

3 - (4 - ( (4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロプロパン酸 (113) ;

3 - (4 - ( (1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (114) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロプロパン酸 (115) ;

2 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロベンジル) シクロプロパンカルボン酸 (116) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (117) ;

3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロプロパン酸 (118) ;

2 - (5 - ( (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (119) ;

2 - (5 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 酢酸 (120) ;

2 - (5 - ( (5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) プロパン酸 (121) ;

2 - (5 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) プロパン酸 (122) ;

3 - (4 - ( (4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (123) ;

2 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ( (4 - フェニル - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸 (124) ;

2 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ( (3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸 (125) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ( (1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (126) ;

4 - (4 - ( (4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 4 - オキシブタン酸 (128) ;

(E) - 4 - (4 - ( (4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 3 - メチルブタ - 2 - エン酸 (130) ;

(E) - 5 - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 3 - メチルペンタ - 2 - エン酸 (131) ;

5 - (4 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 3 - メチルペンタン酸 (132) ;

4 - (4 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 3 - メチルブタン酸 (133) ;

3 - (4 - (4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (134) ;

3 - (4 - (1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (135) ;

3 - (4 - (4 - イソプロポキシ - 2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン酸 (136) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (137) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (3 - メチル - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (138) ;

3 - (4 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (139) ;

3 - (4 - (1 - (4 - カルバモイルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (140) ;

3 - (4 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (141) ;

3 - (4 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (142) ;

3 - (4 - (1 - (4 - ブチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (143) ;

3 - (4 - (1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (144) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (3 - メチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (145) ;

3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (1 - (3 - イソプロピルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (146) ;

3 - (4 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (147) ;

3 - (4 - (1 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (148) ;

3 - (4 - (1 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (149) ;

3 - (4 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (150) ;

3 - (4 - (1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (151) ;

3 - (3, 5-ジフルオロ-4-((1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(152);

3 - (4-((1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(153);

3 - (4-((1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(154);

3 - (4-((1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(155);

3 - (4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸(156);

3 - (4-((1-(4-エチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(157);

3 - (4-((1-(4-プロモフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(158);

(R)-3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(159);

(S)-3-(4-((1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(160);

3 - (4-((1-(4-エチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(161);

3 - (4-((1-(4-クロロフェニル)-3-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(162);

3 - (4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-エトキシプロパン酸(163);

3 - (4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸(164);

3 - (4-((1-(4-シクロヘキシルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(165);

3 - (3, 5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1-(4-プロピルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(166);

2 - (5-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)酢酸(167);

2 - (4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)シクロペンタ-1-エンカルボン酸(168);

3 - (4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(169);

3 - (4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸(170);

3 - (4-((1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(171);

3 - (4-((1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イ

ル) メトキシ) ベンジリデン) シクロブタンカルボン酸 (172) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸 (173) ;

3-(3, 5-ジクロロ-4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸 (174) ;

3-(3, 5-ジフルオロ-4-(1-メチル-5-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) メトキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸 (175) ;

3-(4-(5-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (176) ;

3-(3, 5-ジフルオロ-4-(5-メチル-2-フェニルフラン-3-イル) メトキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸 (177) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (178) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ)-2-エチルフェニル) プロパン酸 (179) ;

2-(5-(1-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸 (180) ;

2-(5-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸 (181) ;

2-(5-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 酢酸 (182) ;

3-(3, 5-ジフルオロ-4-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸 (183) ;

2-(6-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) 酢酸 (184) ;

3-(3, 5-ジフルオロ-4-(3-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸 (185) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル)-3-メチルブタン酸 (186) ;

3-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル)-3-メチルブタン酸 (187) ;

4-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) ブタン酸 (188) ;

4-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル) ブタン酸 (189) ;

4-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) ブタン酸 (190) ;

4-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル) ブタン酸 (191) ;

4-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル)-2-メチルブタン酸 (192) ;

4-(4-(1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) フェニル)-2-メチルブタン酸 (193) ;

3-(4-(1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル

ル) メトキシ) - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸 (194) ;  
3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イ  
ル) メトキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) プロパン酸 (195) ;  
3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イ  
ル) メトキシ) - 2 - エチル - 3 - フルオロフェニル) プロパン酸 (196) ;  
3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イ  
ル) メトキシ) - 2, 3 - ジメチルフェニル) プロパン酸 (197) ;  
3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ  
) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) プロパン酸 (198) ;  
3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ  
) - 2, 3 - ジメチルフェニル) プロパン酸 (199) ;  
3 - (4 - ( (3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル  
) メトキシ) - 2, 3 - ジメチルフェニル) プロパン酸 (200) ;  
3 - (4 - ( (1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イ  
ル) メトキシ) - 2, 3 - ジメチルフェニル) プロパン酸 (201) ;  
3 - (4 - ( (1 - (4 - エチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メトキシ  
) - 2, 3 - ジメチルフェニル) プロパノイク酸 (202) ;  
3 - (4 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イ  
ル) メトキシ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) プロパン酸 (2  
03) ; および  
3 - (7 - ( (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イ  
ル) メトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) プロパン酸 (207)  
から選択される、項目1または10に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目20)

項目1から19のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む組  
成物。

(項目21)

哺乳動物において、1型糖尿病、2型糖尿病およびメタボリック症候群からなる群から  
選択される疾患または状態を治療するための医薬品の調製における、項目1から19のい  
ずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目22)

前記疾患が2型糖尿病である、項目21に記載の使用。

(項目23)

哺乳動物においてインスリン産生を刺激するための医薬品の調製における、項目1から  
19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目24)

前記哺乳動物がヒトである、項目23に記載の使用。

(項目25)

哺乳動物において血中グルコースを低下させるための医薬品の調製における、項目1か  
ら19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目26)

前記哺乳動物がヒトである、項目25に記載の使用。

(項目27)

細胞中のGPR120活性を調節するための医薬品の調製における、項目1から19の  
いずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目28)

1型糖尿病の治療、2型糖尿病の治療、メタボリック症候群の治療、インスリン産生の  
刺激、または血中グルコースの低減の1つまたは複数に使用される、項目1から19のい  
ずれか一項に記載の化合物。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                |                                                                  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--|--|
| International application No<br>PCT/US2009/061356                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                |                                                                  |  |  |
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. C07D231/12 C07D233/64 C07D249/06 C07D261/08 C07D263/32<br>C07D277/24 C07D285/06 C07D307/42 C07D333/16 C07D409/04<br>A61K31/41 A61P3/10<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                |                                                                  |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D A61K A61P<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                |                                                                  |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                |                                                                  |  |  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                             | Relevant to claim No.                                            |  |  |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | EP 1 829 863 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 5 September 2007 (2007-09-05) examples 5,7-9                                      | 1-3, 20-28                                                       |  |  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2008/103501 A1 (IRM LLC; EPPLE ROBERT [US]; AZIMIOARA MIHAI [US]; COW CHRISTOPHER [US]) 28 August 2008 (2008-08-28) claim 1 | 1-3, 20-28                                                       |  |  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | EP 1 067 109 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 10 January 2001 (2001-01-10) page 156; example 2(100)                             | 1-3, 20-28                                                       |  |  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2004/031162 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 15 April 2004 (2004-04-15) claim 1                                                  | 1-3, 20-28                                                       |  |  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                |                                                                  |  |  |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br>"Z" document member of the same patent family |                                                                                                                                |                                                                  |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>18 January 2010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                | Date of mailing of the international search report<br>29/04/2010 |  |  |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                | Authorized officer<br>De Jong, Bart                              |  |  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2009/061356

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

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

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

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-3, 20-28(partially)

**Remark on Protest**

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

International Application No. PCT/US2009 /061356

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 20-28(partially)

Compounds of formula (A) in which R6 is halo  
---

2. claims: 1-3, 19-28(partially)

Compounds of formula (A) in which R6 is alkyl or substituted alkyl  
---

3. claims: 1-3, 20-28(partially)

Compounds of formula (A) in which R6 is alkoxy or substituted alkoxy  
---

4. claims: 4-18(completely); 1-3, 19-28(partially)

Compounds of formulas (A) and (C) in which R6 is aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl  
---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/061356

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EP 1829863                                | A1 | 05-09-2007          | WO 2006057448 A1<br>US 2008051418 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 01-06-2006<br>28-02-2008                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| WO 2008103501                             | A1 | 28-08-2008          | AU 2008218951 A1<br>CA 2677706 A1<br>CN 101646660 A<br>EP 2125758 A1<br>US 2010035944 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 28-08-2008<br>28-08-2008<br>10-02-2010<br>02-12-2009<br>11-02-2010                                                                                                                                                                                                                                               |
| EP 1067109                                | A1 | 10-01-2001          | AT 451346 T<br>AU 3275999 A<br>WO 9946232 A1<br>JP 4345230 B2<br>US 6506757 B1                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 15-12-2009<br>27-09-1999<br>16-09-1999<br>14-10-2009<br>14-01-2003                                                                                                                                                                                                                                               |
| WO 2004031162                             | A1 | 15-04-2004          | AT 402153 T<br>AU 2003273949 A1<br>BR 0315114 A<br>CA 2499721 A1<br>CN 1703406 A<br>DK 1551814 T3<br>EP 1551814 A1<br>ES 2311110 T3<br>HK 1083339 A1<br>HR 20050308 A2<br>JP 4414886 B2<br>JP 2006504709 T<br>KR 20050055750 A<br>MX PA05003392 A<br>NZ 538465 A<br>PA 8584501 A1<br>RU 2303593 C2<br>SI 1551814 T1<br>US 2005267180 A1<br>US 2004116487 A1<br>UY 28006 A1<br>ZA 200502664 A | 15-08-2008<br>23-04-2004<br>16-08-2005<br>15-04-2004<br>30-11-2005<br>27-10-2008<br>13-07-2005<br>01-02-2009<br>14-11-2008<br>31-07-2006<br>10-02-2010<br>09-02-2006<br>13-06-2005<br>22-06-2005<br>31-08-2007<br>21-05-2004<br>27-07-2007<br>31-10-2008<br>01-12-2005<br>17-06-2004<br>30-04-2004<br>22-02-2006 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. |         |           | F I             | テーマコード (参考) |           |
|-------------|---------|-----------|-----------------|-------------|-----------|
| C 0 7 D     | 249/06  | (2006.01) | C 0 7 D 249/06  | 5 0 2       | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K     | 31/4164 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4164 |             |           |
| A 6 1 K     | 31/42   | (2006.01) | A 6 1 K 31/42   |             |           |
| A 6 1 K     | 31/4192 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4192 |             |           |
| C 0 7 D     | 261/08  | (2006.01) | C 0 7 D 261/08  |             |           |
| C 0 7 D     | 263/32  | (2006.01) | C 0 7 D 263/32  |             |           |
| A 6 1 K     | 31/421  | (2006.01) | A 6 1 K 31/421  |             |           |
| A 6 1 K     | 31/341  | (2006.01) | A 6 1 K 31/341  |             |           |
| C 0 7 D     | 307/42  | (2006.01) | C 0 7 D 307/42  |             |           |
| A 6 1 K     | 31/422  | (2006.01) | A 6 1 K 31/422  |             |           |
| A 6 1 K     | 31/4025 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4025 |             |           |
| C 0 7 D     | 409/04  | (2006.01) | C 0 7 D 409/04  |             |           |
| A 6 1 K     | 31/426  | (2006.01) | A 6 1 K 31/426  |             |           |
| C 0 7 D     | 277/24  | (2006.01) | C 0 7 D 277/24  |             |           |
| C 0 7 D     | 403/04  | (2006.01) | C 0 7 D 403/04  |             |           |
| A 6 1 K     | 31/506  | (2006.01) | A 6 1 K 31/506  |             |           |
| C 0 7 D     | 231/20  | (2006.01) | C 0 7 D 231/20  | Z           |           |
| C 0 7 D     | 401/04  | (2006.01) | C 0 7 D 401/04  |             |           |
| A 6 1 K     | 31/4439 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 |             |           |
| A 6 1 P     | 3/10    | (2006.01) | A 6 1 P 3/10    |             |           |
| A 6 1 P     | 5/50    | (2006.01) | A 6 1 P 5/50    |             |           |
| A 6 1 P     | 3/00    | (2006.01) | A 6 1 P 3/00    |             |           |
| A 6 1 P     | 3/06    | (2006.01) | A 6 1 P 3/06    |             |           |

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

- (72)発明者 マ, ジンユアン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ベイ センター プレイス 3  
8 7 6, メタボレックス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ノーバック, アーロン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ベイ センター プレイス 3  
8 7 6, メタボレックス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ナシャシビー, アイマッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ベイ センター プレイス 3  
8 7 6, メタボレックス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ファム, フォングリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ベイ センター プレイス 3  
8 7 6, メタボレックス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ラバット, クリストファー ジェイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ベイ センター プレイス 3  
8 7 6, メタボレックス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ソン, チャンガオ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94545, ハイワード, ベイ センター プレイス 3  
876, メタボレックス, インコーポレイテッド 気付  
(72)発明者 シー, ドン ファン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94545, ハイワード, ベイ センター プレイス 3  
876, メタボレックス, インコーポレイテッド 気付  
(72)発明者 チャオ, ツーチュン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94545, ハイワード, ベイ センター プレイス 3  
876, メタボレックス, インコーポレイテッド 気付  
(72)発明者 チョイ, ユン-ジュン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94545, ハイワード, ベイ センター プレイス 3  
876, メタボレックス, インコーポレイテッド 気付  
(72)発明者 チェン, シン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94545, ハイワード, ベイ センター プレイス 3  
876, メタボレックス, インコーポレイテッド 気付  
F ターム(参考) 4C033 AD03 AD09 AD16 AD17 AD20  
4C036 AD04 AD16 AD17 AD27 AD30  
4C037 HA08  
4C056 AA01 AB01 AC01 AC02 AD01 AE03 BA08 BA11 BB01 BC01  
FA08 FB01 FC01  
4C063 AA01 BB02 CC12 CC29 CC92 DD04 DD22 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BC36 BC38 BC42 BC60 BC67 BC69  
BC82 BC85 GA04 GA07 GA09 MA01 MA04 NA14 ZC03 ZC21  
ZC35