

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 2 月 10 日 (10.02.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/012269 A1(51) 国際特許分類: C07D 261/14, 271/14, 271/08, 275/02,
285/06, 285/10, A61K 31/42, 31/422, 31/4245, 31/425,
31/433, A61P 1/00, 1/16, 1/18, 5/48, 11/00, 13/02, 13/08,
13/12, 25/00, 25/02, 29/00, 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/011565

(22) 国際出願日: 2004 年 8 月 5 日 (05.08.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

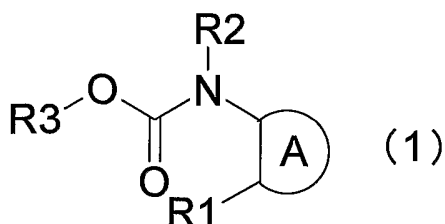
(30) 優先権データ:
特願2003-287234 2003 年 8 月 5 日 (05.08.2003) JP
特願2004-034300 2004 年 2 月 10 日 (10.02.2004) JP
特願2004-197389 2004 年 7 月 2 日 (02.07.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素
株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315
東京都中央区京橋一丁目 1 5 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山元 崇 (YA-
MAMOTO, Takashi) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎
市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa
(JP). 千葉 明 (CHIBA, Akira) [JP/JP]; 〒2108681 神奈
川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内
Kanagawa (JP). 藤田 康一 (FUJITA, Kouichi) [JP/JP];
〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の
素株式会社内 Kanagawa (JP). 片場 由香 (KATABA,
Yuka) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木
町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 大角 幸
治 (OHSUMI, Kouji) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川
崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kana-
gawa (JP). 朝里 さやか (ASAZATO, Sayaka) [JP/JP]; 〒
2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の
素株式会社内 Kanagawa (JP). 福地 直之 (FUKUCHI,
Naoyuki) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴
木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 野口 美
里 (NOGUCHI, Misato) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川
崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa(JP). 田名部 逸也 (TANABE, Itsuya) [JP/JP]; 〒2108681
神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会
社内 Kanagawa (JP). 伊地知 千織 (IJICHI, Chiori) [JP/JP];
〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の
素株式会社内 Kanagawa (JP). 大牟田 直子 (OHMUTA,
Naoko) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴
木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 飯田 優
子 (HIDA, Yuko) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川
崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).
岩山 聡 (IWAYAMA, Satoshi) [JP/JP]; 〒2108681 神奈
川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内
Kanagawa (JP).(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村
大和生命ビル Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL AZOLE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規アゾール化合物

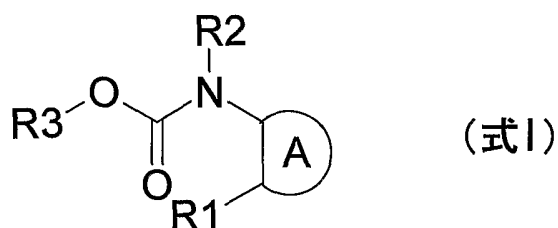
(57) Abstract: A compound capable of inhibiting the physiological activity
of lysophosphatidic acid (LPA) and being useful as a preventive or thera-
peutic agent for diseases whose prevention and treatment can be effectively
promoted by inhibition of the physiological activity of LPA, for example,
diseases in which LPA receptor is instrumental. In particular, there is pro-
vided an azole compound of the formula: (1) (wherein the ring A is isox-
azole, etc.; R1 is a substituted or unsubstituted aryl, etc.; R2 is a hydrogen
atom, etc.; and R3 is a substituted or unsubstituted alkyl, etc.), or a pharma-
ceutically acceptable salt.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、リゾフォスファチジン酸（LPA : lysophosphatidic acid）の生理活性を阻害する作用を有し、LPA の生理活性の阻害がその予防や治療に有用な疾患、例えば LPA 受容体の関与する疾患の予防・治療剤として有用な化合物、より詳細には、式 I :



〔式中、環 A はイソオキサゾール等を示し、R1 は置換または無置換のアリール基等を示し、R2 は水素原子等を示し、R3 は置換または無置換のアルキル基等を示す。〕で表されるアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩を提供する。

明細書

新規アゾール化合物

技術分野

本発明は、新規アゾール化合物またはその塩、および、医薬品としてのアゾール化合物の使用に関する。本発明の化合物は、リゾフォスファチジン酸 (LPA: lysophosphatidic acid) の生理活性を阻害する作用を有するため、LPA の生理活性の阻害がその予防や治療に有用な疾患、例えば、LPA 受容体の関与する疾患の予防・治療剤として有用である。より具体的には臓器（肝臓、腎臓、肺など）の線維症、肝疾患（急性および慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、門脈圧亢進症、再生不全、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝機能低下、肝血流障害など）、細胞増殖性疾患（癌（固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病など）および癌細胞の浸潤転移など）、炎症性疾患（乾癬、腎症、肺炎症など）、消化管疾患（過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (IBD)、膵液分泌異常など）、腎疾患、泌尿器関連疾患（前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患に伴う症状、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に起因する症状、下部尿路症（下部尿路の閉塞疾患など）、下部尿路の炎症性疾患、排尿困難、頻尿など）、膵臓疾患、異常な血管新生を伴う疾患（動脈閉塞症など）、脳関連疾患（脳梗塞、脳溢血など）もしくは末梢神経障害等の治療剤または予防剤として有用である。特に、臓器（肝臓、腎臓、肺など）の線維症や肝疾患の治療剤または予防剤として有用である。

背景技術

生体内においてリゾフォスファチジン酸 (LPA) は微量に存在し、多彩な生理活性を示すリゾリン脂質である。LPA は様々な細胞が生理活性物質により刺激されたときに産生遊離されるが（ザ ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry), (米国), 1995年, 第270号, p. 12949-12952およびザ ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry), (米国), 1992年, 第267号, p. 10988-10993)、生体内においては血

Biophysical Research Communications), (米国), 1997年, 第231号, p. 619-622)、EDG4 (別名: lpA2 (Lysophosphatidic acid receptor 2))、EDG7 (別名: lpA3 (Lysophosphatidic acid receptor 3)) 遺伝子が現在までにクローニングされ (モレキュラー ファーマコロジー (Molecular Pharmacology), (米国), 2000年, 第58号, p. 1188-1196)、これらが LPA 特異的受容体であることが報告されている (フェブス レターズ (FEBS Letters), (オランダ国), 2000年, 第478号, p. 159-165 およびプロスタグランジンズ アンド アザー リピッド メディエーターズ (Prostaglandins & other Lipid Mediators), (米国), 2001年, 第64号, p. 21-32)。

LPA の生理活性としては、例えば、細胞増殖促進作用、遊走浸潤能亢進作用、血小板凝集作用、細胞収縮作用などが知られ、下記に示すような臓器に対して、特に下記に示すような疾患/症状に対して有用である。

肝臓において、LPA は星細胞の増殖を亢進することが報告されている (バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications), (米国), 2000年, 第248号, p. 436-440)。LPA はまた、培養した活性化星細胞の収縮を引き起こすことが報告されている (バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications), (米国), 2000年, 第277号, p. 72-78)。肝障害により星細胞の収縮機能が亢進すると、肝類洞微小循環が障害され、肝臓への血流が妨げられるだけでなく、門脈圧亢進さらには食道静脈瘤の原因となると考えられている (セミナーズ イン リバー ディズィーズ (Seminars in Liver Disease), (米国), 2001年, 第21号, p. 337-349 およびガット (Gut), (英国), 2002年, 第50号, p. 571-581)。また LPA は星細胞の遊走を惹起することも報告されている (ジャーナル オブ バイオメディカル サイエンス (Journal of Biomedical Science), (スイス国), 2003年, 第10号, p. 352-358)。一方、

漿中に少なく血清中に豊富に存在していることからその主要な産生の場所（細胞）は血小板であろうと考えられている（ザ バイオケミカル ジャーナル（The Biochemical Journal），（英国），1993年，第291号，p. 677-680）。従って、炎症や出血局所では LPA の濃度が高まっていると考えられている。実際、ヒトの動脈硬化巣病変部位や脳内出血モデルでは脳脊髄液中の LPA 濃度が上昇することも報告されている（プロシーディングス オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシズ ユーエスエー（Proceedings of the National Academy of Sciences USA），（米国），1999年，第96号，p. 6931-6936 およびジャーナル オブ ニューロケミストリー（Journal of Neurochemistry），（英国），1996年，第67号，p. 2300-2305）。更に急性、慢性肝炎患者では血小板が活性化しているという報告があり（ザ トーカイ ジャーナル オブ エクスペリメンタル アンド クリニカル メディシン（The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine），（日本），2002年，第27号，p. 101-106、ヘパトガストロエンテロロジー（Hepato-Gastroenterology），（ギリシア国），2001年，第48号，p. 818-822 およびジャーナル オブ インベスティグエーティブ メディシン（Journal of Investigative Medicine），（米国），2001年，第49号，p. 407-412）、急性、慢性肝炎患者では血中もしくは肝臓局所での LPA 濃度の上昇が示唆される。また、腹腔内播種性卵巢癌患者の腹水中および多発性骨髄腫患者の血中で LPA 濃度が上昇しているという報告もある（ジネコロジック オンコロジー（Gynecologic Oncology），（米国），1998年，第71号，p. 364-368 およびリピッズ（Lipids），（米国），1999年，第34号，p. 17-21）。

LPA は細胞外より細胞表面の受容体を介して作用する、いわゆる細胞間メッセンジャーとしての機能を持つことが解明されつつある。その受容体としては G 蛋白質共役型受容体である EDG2（Endothelial differentiation gene 2）（別名：lpA1（Lysophosphatidic acid receptor 1）または VZG-1）（バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ（Biochemical and

実質細胞に対して LPA は HGF (hepatic growth factor) 刺激による細胞増殖を阻害する活性が報告されている (バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications), (米国), 2000年, 第248号, p. 436-440)。

- 5 LPA が惹起する薬理作用の一つとしてラット結腸およびモルモット回腸の収縮現象が報告されている (ジャーナル オブ ファーマシー アンド ファーマコロジー (Journal of Pharmacy and Pharmacology), (英国), 1982年, 第34号, p. 514-516 およびジャーナル オブ ファーマシー アンド ファーマコロジー (Journal of Pharmacy and Pharmacology), (英国), 1991年, 第43号, p. 774-778)。近年、LPA がアセチルコリンおよび high K⁺と同様に回腸の収縮を亢進することが示された (カナディアン ジャーナル オブ フィジオロジー アンド ファーマコロジー (Canadian journal of physiology and pharmacology), (カナダ国), 2000年, 第78号, p. 729-736)。
- 10

- 15 膵臓においては、LPA 受容体拮抗剤が膵液分泌抑制作用を有することが記載されている (国際公開第03/007991号パンフレット)。

- LPA は血管平滑筋細胞の増殖を促進することが報告されている。また国際公開第01/060819号パンフレットにおいて EDG2 拮抗作用が強いことが示されている実施例115の化合物 (メチル 3- ([4-[4- ([1-(2-クロロフェニル) エトキシ]カルボニル]アミノ) -3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル]スルファニル) プロパノエート) が末梢動脈閉塞症の動物モデルである乳酸誘発末梢循環障害モデルに対して改善作用を示したと記載されている。
- 20

- LPA が膀胱より単離した膀胱平滑筋細胞への収縮作用を有すること (ザ ジャーナル オブ ウロロジー (The Journal of urology), (米国), 1999年, 第162号, p. 1779-1784)、前立腺由来上皮細胞の増殖を亢進させること (ザ ジャーナル オブ ウロロジー (The Journal of urology), (米国), 2000年, 第163号, p. 1027-1032) が報告されている。加えて、国際公開第02/062389号パンフレットには LPA がインビトロに
- 25

において尿道および前立腺を収縮させること、インビボにおいては尿道内圧を上昇させることを示している。

また LPA 受容体を発現する前立腺間質細胞に LPA を作用させることにより該間質細胞が増殖すること、該間質細胞の増殖は結果として前立腺肥大の進行につながるという知見が報告されている（国際公開第 03/013605 号パンフレット）。

LPA は種々の臓器において線維芽細胞に代表されるような臓器の線維化を担う細胞の増殖に関与している多くの報告がある。例えば、平滑筋細胞（ザ アメリカン ジャーナル オブ フィジオロジ（The American journal of physiology）,（米国）, 1994 年, 第 267 号, p. C204-C210 およびアテロスクレローシス（Atherosclerosis）,（アイルランド国）, 1997 年, 第 130 号, p. 121-131）、腎臓メサンギウム細胞（クリニカルサイエンス（Clinical science）,（英国）, 1999 年, 第 96 号, p. 431-436）、肝臓星細胞（バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ（Biochemical and Biophysical Research Communications）,（米国）, 2000 年, 第 248 号, p. 436-440）、肺線維芽細胞（ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル セラピューティックス（The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics）,（米国）, 2000 年, 第 294 号, p. 1076-1082）、線維芽細胞（ナウニン-シュミーデベルクス アーカイブス オブ ファーマコロジー（Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology）,（ドイツ国）, 1997 年, 第 355 号, p. 1-7）などである。一般的に、線維芽細胞が増殖すればコラーゲンの産生が亢進され、臓器の線維化が促進すると考えられる。よって LPA 受容体拮抗剤は種々の臓器における線維化の治療および予防に有用である。

LPA は各種癌細胞の増殖促進作用を持ち、疾患との関連が示唆されているだけでなく、癌細胞の浸潤促進作用（バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ（Biochemical and Biophysical Research

Communications), (米国), 1993年, 第193号, p. 497-503) などが観察されていることから、癌の浸潤転移との関連性も示唆されている。

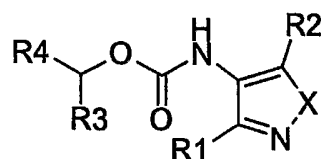
LPA はヒト単球系細胞の遊走能を亢進すること (ザ ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry), (米国), 1995年, 第270号, p. 25549-25556)、また T 細胞の増殖や浸潤に関与すること (バイオキミカ エト バイオフィジカ アクタ (Biochimica et Biophysica Acta), (オランダ国), 2002年, 第1582号, p. 168-174) が報告されている。

LPA は神経細胞において神経突起の退縮や細胞死を引き起こすことも報告されており、特に出血時における神経細胞の障害に関与する可能性も示唆されている (ジャーナル オブ ニューロケミストリー (Journal of Neurochemistry), (英国), 1993年, 第61号, p. 340-343 およびジャーナル オブ ニューロケミストリー (Journal of Neurochemistry), (英国), 1998年, 第70号, p. 66-76)。

上記のような LPA の生理活性を阻害する薬剤は、臓器 (肝臓、腎臓、肺など) の線維症、肝疾患 (急性および慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、門脈圧亢進症、再生不全、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝機能低下、肝血流障害など)、細胞増殖性疾患 (癌 (固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病など) および癌細胞の浸潤転移など)、炎症性疾患 (乾癬、腎症、肺炎症など)、消化管疾患 (過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (IBD)、膵液分泌異常など)、腎疾患、泌尿器関連疾患 (前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患に伴う症状、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に起因する症状、下部尿路症 (下部尿路の閉塞疾患など)、下部尿路の炎症性疾患、排尿困難、頻尿など)、膵臓疾患、異常な血管新生を伴う疾患 (動脈閉塞症など)、脳関連疾患 (脳梗塞、脳溢血など) もしくは末梢神経障害等の予防や治療につながるものと考えられる。

ところで、本願発明のごときアゾール骨格を有する化合物としては、例えば、国際公開第01/060819号パンフレットには、下式で表される LPA 受容体

拮抗作用を持つイソキサゾール化合物およびイソチアゾール化合物が開示されているが、その R1 ないし R2 が水素原子であるとの記載は一切ない。



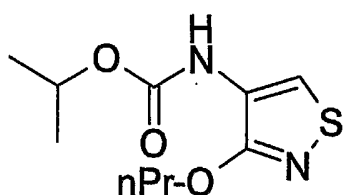
WO01/60819

X = O, S

R1 = 置換基を有していても良い、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、あるいはハロゲン原子

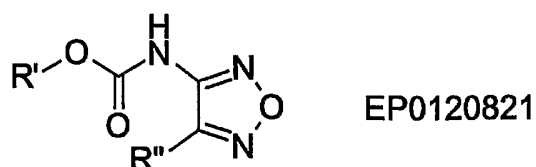
R2 = 置換基を有していても良い、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、あるいはハロゲン原子

また、下式のイソチアゾール化合物の製造法が報告されている（ジャーナル
5 オブ ヘテロサイクリック ケミストリー（Journal of Heterocyclic
Chemistry），（米国），1977年，第14号，p. 725）が、その生物活性
については一切記載されていない。



また、本願発明のごときジアゾール骨格を有する化合物に関しては、これまで
10 にいくつか製造法が報告されている。

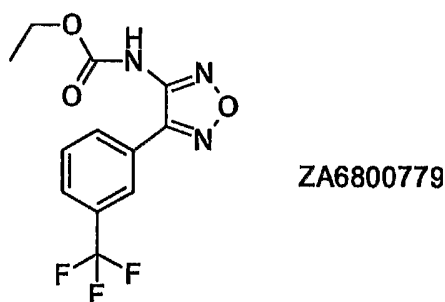
例えば、欧州特許出願公開第0120821号明細書には、下式に表されるオキサジアゾール化合物が除草剤として報告されているが、本願明細書で記載するような医薬用途は一切記載されていない。



(R', R'') = (cyclohexyl, Me), (Et, Me), (Me, Me), (iPr, Me),
 (Ph, Me), (iBu, Me), (nBu, Me), (2-Et-hexyl, Me),
 (Et, Ph), (sec-Bu, Me), (allyl, Me)

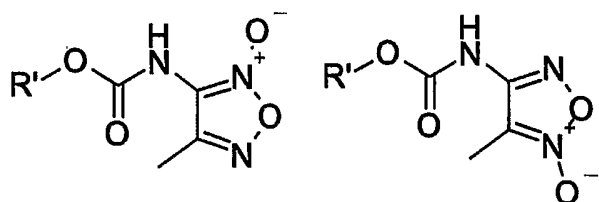
このようなオキサジアゾール化合物は他の文献（ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ, パーキン トランスアクションズ 2 (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2), (英国), 1992年, p. 1643およびファルマコ エディツィオーネ シエンティフィカ (Farmaco, Edizione scientifica), (イタリア国), 1971年, 第26号, p. 241等)でも、その製造法等が報告されているが、それらの生物活性は一切記載されていない。

また、南アフリカ共和国特許第6800779号明細書には、下式に表されるオキサジアゾール化合物が、中枢抑制作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用を有する化合物の一つとして記載されているが、本願明細書で記載するようなLPAの生理活性の阻害に基づく疾患は記載されていない。



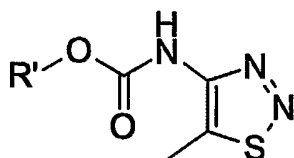
また、下式の N-オキシ-オキサジアゾール化合物の製造法が報告されているが（ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry), (米国), 1972年, 第9号, p. 837およびジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ, パーキン トランスアクションズ 2 (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2), (英国),

1973年, p. 1613)、それらの生物活性は一切記載されていない。



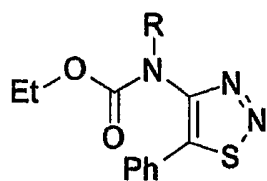
$R' = \text{Et, nPr, iPr, nBu, iBu, Bn}$

また、下式のチアジアゾール化合物については、その製造法が報告されている
 が (ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ (Journal of the
 5 Chemical Society), (英国), 1965年, p. 5166)、それらの生物活性
 については一切記載されていない。



$R' = \text{Et, Bn}$

また、下式のチアジアゾール化合物も、その製造法が記載されているが (ケミ
 カル アンド ファーマシューティカル ブリテン (Chemical and
 10 Pharmaceutical Bulliten), (英国), 1981年, 第29号, p. 1743)、
 それらの生物活性については一切記載されていない。



$R = \text{H, Me}$

発明の開示

本発明は、LPA の生理活性を阻害する作用 (以下単に LPA 阻害作用ともいう)
 15 を有する新規化合物、または、その医薬への使用を提供することを目的とする。

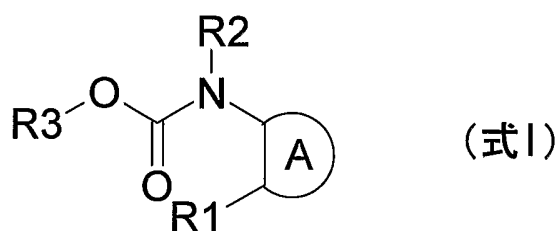
本発明は、また、上記化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、また、上記化合物を含有する、臓器（肝臓、腎臓、肺など）の線維症、肝疾患（急性および慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、門脈圧亢進症、再生不全、
 5 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝機能低下、肝血流障害など）、細胞増殖性疾患（癌（固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病など）および癌細胞の浸潤転移など）、炎症性疾患（乾癬、腎症、肺炎症など）、消化管疾患（過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)、膵液分泌異常など）、腎疾患、泌尿器関連疾患（前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患
 10 に伴う症状、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に起因する症状、下部尿路症（下部尿路の閉塞疾患など）、下部尿路の炎症性疾患、排尿困難、頻尿など）、膵臓疾患、異常な血管新生を伴う疾患（動脈閉塞症など）、脳関連疾患（脳梗塞、脳溢血など）もしくは末梢神経障害等の予防や治療を提供することを目的とする。

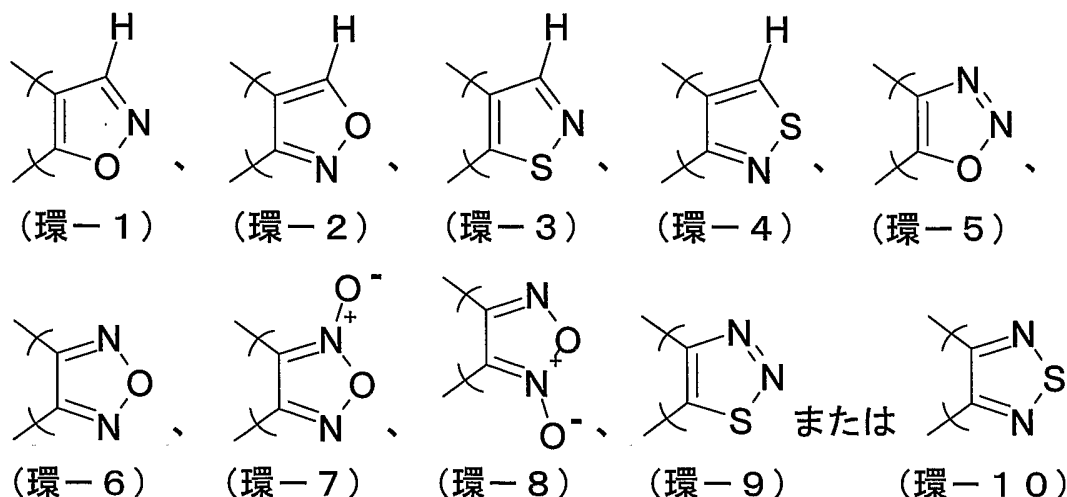
15 本発明者らは、上記課題を解決するために、種々のアゾール化合物を合成し、本明細書に記載された評価系（LPA による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇作用の評価系）においてその阻害活性を調べた結果、思いがけず、強い阻害活性を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下のとおりである。

20 [1] 下記式 I で示されるアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。



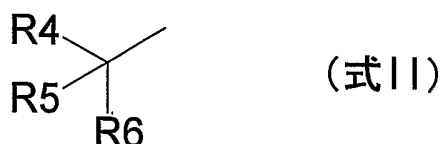
〔式中、環 A は



を示し、

- R1 は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかを示し、
- R2 は水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ基のいずれかを示し、

- R3 は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、下記式 II で示される基のいずれかを示す。



(式中、R4 は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかを示し、

R5 および R6 は同一でも異なってもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかを示す。このうち、R5 と R6 はそれらが結合している炭素原子と一緒に、3～8員環を形成してもよい。)]

但し、以下(i)～(viii)の場合を除く。

- (i) 環 A が (環－4) であり、R1 がノルマルプロポキシ基であり、R2 が水素原子であり、R3 がイソプロピル基である場合、
- (ii) 環 A が (環－6) であり、R1 がメチル基である場合、
- (iii) 環 A が (環－6) であり、R1 がフェニル基であり、R2 が水素原子であり、R3 がエチル基である場合、
- (iv) 環 A が (環－6) であり、R1 が m-トリフルオロメチルフェニル基であり、R2 が水素原子であり、R3 がエチル基である場合、

- (v) 環 A が (環-7) であり、R1 がメチル基である場合、
- (vi) 環 A が (環-8) であり、R1 がメチル基である場合、
- (vii) 環 A が (環-9) であり、R1 がメチル基であり、R2 が水素原子であり、R3 がエチル基またはベンジル基のいずれかである場合、
- 5 (viii) 環 A が (環-9) であり、R1 がフェニル基であり、R2 が水素原子またはメチル基のいずれかであり、R3 がエチル基である場合。

[2] 式 I において、

- R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかであり、
- 10
- 15
- 20

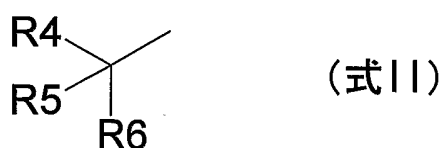
- R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換ま
- 25

たは無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかである上記〔1〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

5 〔3〕 式 I において、

R2 が水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基、ヒドロキシル基のいずれかであり、

R3 が下記式 II で示される基、



10 (式中、R4 は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換
15 または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、アミノ保護基で置換されていても
20 よいアミノ基のいずれかを示し、

R5 および R6 は同一でも異なってもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかを示す。このうち、R5 と R6 はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～8員環を形成してもよい。)

である上記〔1〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

25 〔4〕 式 I において、

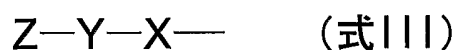
R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、

置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかであり、

R₄ が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかである上記〔3〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔5〕 式 I において、

R₁ の基の置換基が、シアノ基、または、下記式 III で示される基のいずれかであり、



(式中、X および Y は同一でも異なってもよく、各々置換または無置換の低

級アルキレン基、置換または無置換の低級アルケニレン基、置換または無置換の低級アルキニレン基、置換または無置換のシクロアルキル環、置換または無置換のアリール環、置換または無置換のヘテロアリール環、置換または無置換の複素環、カルボニル基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、置換または無置換のアミノ基、結合手のいずれかであり、

Z は置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級アルケニル基、置換または無置換の低級アルキニル基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のカルバモイル基のいずれかであり、

該 Z の基の置換基が、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシ基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、

この場合、これらは同一または異なってもよい。）

R₂ が水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかであり、

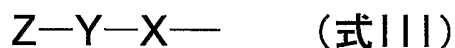
R₄ が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、

置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子のいずれかであり、

- 5 R5 および R6 が同一でも異なってもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかである上記〔3〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔6〕 式 I において、

- 10 R1 の基の置換基が、ヒドロキシル基、または、下記式 III で示される基のいずれかであり、



- (式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基、硫黄原子、結合手のいずれかであり、Y はカルボニル基、スルホニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基のいずれかであり、
- 15
- 20

- 該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のアルカノイルオキシ基、置換または無置換のカルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシル基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換
- 25

または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なっているいてもよい。)

R2 が水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかであり、

R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子のいずれかであり、

R5 および R6 が同一でも異なっているいてもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかである上記〔3〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔7〕 式 I において、

R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換され

ていてもよいアミノ基のいずれかであり、

R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子のいずれかである上記〔5〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

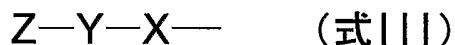
〔8〕 式 I において、

R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかである上記〔5〕または〔7〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔9〕 式 I において、

R1 が置換フェニル基であり、

R1 の基の置換基が、シアノ基、または、下記式 III で示される基のいずれかであり、



(式中、X はメチレン基、エチレン基のいずれかであり、

Y は硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、酸素原子、置換または無置換のアミノ基、メチレン基のいずれかであり、

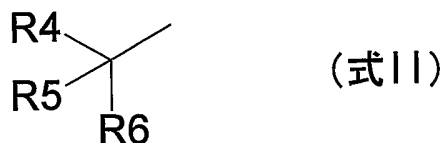
Z は置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級アルケニル基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のトリアゾール基、置換または無置換のテトラゾール基のいずれかであり、

該 Z の基の置換基が、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、フリル基、フェニル基、ヒドロキシ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、カルボキシ低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、フリル基で置換された低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、スルホン酸基、ピロリルカルボニル基、ピリジル基、ハロゲン原子のいずれかであり、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよ

く、この場合、これらは同一または異なっているもよい。)

R2 が水素原子であり、

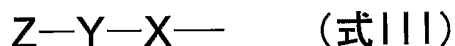
R3 が下記式 II で示される基



- 5 (式中、R4 が置換または無置換のフェニル基であり、該 R4 の基の置換基がハロゲン原子であり、R5 が水素原子、低級アルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換された低級アルキル基のいずれかであり、R6 が水素原子である。)

である上記〔2〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

- 〔10〕 式 I において、R1 が置換または無置換のフェニル基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基のいずれかであり、R1 の基の置換基が、ヒドロキシル基、または、下記式 III で示される基のいずれかであり、



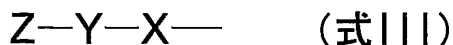
- 15 (式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基、硫黄原子、結合手のいずれかであり、Y はカルボニル基、スルホニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基であり、該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のアルカノイルオキシ基、置換または無置換のカルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシル基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なっているもよい。)
- 20
- 25

である上記〔6〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔11〕 式Iにおいて、

R1 が置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、
置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換ま
5 たは無置換のシクロアルケニル基のいずれかであり、

R1 の基の置換基が下記式 III で示される基であり、



(式中、各記号は上記〔5〕記載の各記号と同義である)

R2 が水素原子であり、

10 R4 が置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、
置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換ま
たは無置換のシクロアルケニル基のいずれかであり、

R5 が置換または無置換の低級アルキル基であり、

R6 が水素原子である上記〔5〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容
15 し得る塩。

〔12〕 式Iにおいて、R4 が置換または無置換のシクロアルケニル基である
上記〔11〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔13〕 式Iにおいて、環Aが(環-1)である上記〔1〕～〔12〕のい
れかに記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

20 〔14〕 式Iにおいて、環Aが(環-2)である上記〔1〕～〔12〕のい
れかに記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔15〕 式Iにおいて、環Aが(環-3)である上記〔1〕～〔12〕のい
れかに記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔16〕 式Iにおいて、環Aが(環-4)である上記〔1〕～〔12〕のい
25 れかに記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔17〕 式Iにおいて、環Aが(環-5)である上記〔1〕～〔12〕のい
れかに記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔18〕 式Iにおいて、環Aが(環-6)である上記〔1〕～〔12〕のい

れかに記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

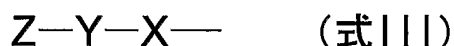
〔19〕 式 I において、環 A が（環－7）である上記〔1〕～〔12〕のいずれかに記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔20〕 式 I において、環 A が（環－8）である上記〔1〕～〔12〕のいずれかに記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔21〕 式 I において、環 A が（環－9）である上記〔1〕～〔12〕のいずれかに記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔22〕 式 I において、環 A が（環－10）である上記〔1〕～〔12〕のいずれかに記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

10 〔23〕 式 I において、環 A が環－1、環－2 のいずれかであり、R1 が置換フェニル基であり、
R1 の基の置換基が、ヒドロキシル基、または、下記式 III で示される基のいずれか、



15 （式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基のいずれかであり、Y はカルボニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基であり、

該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のアルカノイルオキシ基、置換または無置換のカルバモイル基、

20 シアノ基、ヒドロキシル基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は
25 該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なってもよい。）

である上記〔10〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔24〕 式 I において、

環 A が (環-1), (環-2) のいずれかであり、

R1 が置換フェニル基であり、

X が置換または無置換のメチレン基、置換または無置換のエチレン基、置換または無置換のビニレン基のいずれかであり、

Y が硫黄原子、スルホニル基、置換または無置換のメチレン基、酸素原子のいずれかであり、

Z が置換メチル基、置換エチル基、置換プロピル基、置換カルバモイル基のいずれかであり、

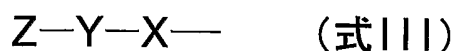
10 該 Z の基の置換基が、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、アセチルアミノ基、スルホン酸基、ヒドロキシ基のいずれかであり、ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、

R4 が置換フェニル基、置換シクロペンテニル基、置換シクロヘキセニル基、置換チエニル基のいずれかであり、該 R4 の基の置換基が塩素原子、臭素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかであり、

15 R5 がメチル基である上記〔11〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔25〕 式 I において、

20 R1 の基の置換基が、ヒドロキシ基、または、下記式 III で示される基のいずれか、



(式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基のいずれかであり、Y はカルボニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基であり、

25 該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ基、スルホン酸基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、

この場合、これらは同一または異なっているいてもよい。)

である上記〔23〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

〔26〕 式Iにおいて、

Xがメチレン基、エチレン基、ビニレン基のいずれかであり、

5 Yが硫黄原子、スルホニル基、メチレン基、酸素原子のいずれかであり、

Zが置換メチル基、置換エチル基、置換プロピル基、置換カルバモイル基のいずれかであり、

該Zの基の置換基が、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、アセチルアミノ基、スルホン酸基のいずれかであり、ここで、該置換基は該Zの基に複数個置換

10 していてもよく、

R4が置換フェニル基、置換シクロペンテニル基、置換シクロヘキセニル基のいずれかであり、

該R4の基の置換基が塩素原子、臭素原子のいずれか

である上記〔24〕記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

15 〔27〕 上記〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

〔28〕 LPAの生理活性阻害剤である上記〔27〕記載の医薬。

〔29〕 肝疾患の治療剤または予防剤である上記〔27〕記載の医薬。

〔30〕 臓器の線維症の治療剤または予防剤である上記〔27〕記載の医薬。

20 〔31〕 肝機能の改善剤である上記〔27〕記載の医薬。

〔32〕 有効成分としての上記〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の化合物と、医薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

〔33〕 有効量の上記〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の化合物を哺乳動物に投与することを含む、LPAの生理活性の阻害方法。

25 〔34〕 有効量の上記〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の化合物を哺乳動物に投与することを含む、肝疾患の治療または予防方法。

〔35〕 有効量の上記〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の化合物を哺乳動物に投与することを含む、臓器の線維症の治療または予防方法。

〔36〕 有効量の上記〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の化合物を哺乳動物に投与することを含む、肝機能の改善方法。

〔37〕 LPAの生理活性阻害剤を製造するための上記〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の化合物の使用。

5 〔38〕 肝疾患の治療剤または予防剤を製造するための上記〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の化合物の使用。

〔39〕 臓器の線維症の治療剤または予防剤を製造するための上記〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の化合物の使用。

10 〔40〕 肝機能の改善剤を製造するための上記〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の化合物の使用。

〔41〕 上記〔32〕記載の医薬組成物、および当該医薬組成物をLPAの生理活性の阻害用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

15 〔42〕 上記〔32〕記載の医薬組成物、および当該医薬組成物を肝疾患の治療または予防用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

〔43〕 上記〔32〕記載の医薬組成物、および当該医薬組成物を臓器の線維症の治療または予防用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

20 〔44〕 上記〔32〕記載の医薬組成物、および当該医薬組成物を肝機能の改善用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

発明の効果

25 本発明はLPAの生理活性を阻害する作用を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩を提供する。当該化合物は臓器（肝臓、腎臓、肺など）の線維症、肝疾患（急性および慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、門脈圧亢進症、再生不全、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝機能低下、肝血流障害など）、細胞増殖性疾患（癌（固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ

肉腫、白血病など) および癌細胞の浸潤転移など)、炎症性疾患(乾癬、腎症、肺炎症など)、消化管疾患(過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)、膵液分泌異常など)、腎疾患、泌尿器関連疾患(前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患に伴う症状、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に起因する症状、下部尿路症(下部尿路の閉塞疾患など)、下部尿路の炎症性疾患、排尿困難、頻尿など)、膵臓疾患、異常な血管新生を伴う疾患(動脈閉塞症など)、脳関連疾患(脳梗塞、脳溢血など)もしくは末梢神経障害等の治療または予防に有用である。特に、臓器(肝臓、腎臓、肺など)の線維症や肝疾患の治療または予防に有用である。

10 発明を実施するための最良の形態

本発明における「LPAの生理活性阻害」作用としては、LPAの生理活性が最終的に阻害された状態をもたらす作用であればいかなる作用でもよいが(LPA阻害作用)、例えばLPAの産生そのものを抑制する作用であり、またLPA受容体に拮抗する作用であり得る。好ましくは、本発明化合物はLPA受容体拮抗作用により
15 LPAの生理活性を阻害する。

本発明における「肝機能の改善」とは、肝疾患時に悪化する検査値の改善を意味する。例えば、 γ -GTP上昇の改善、総蛋白・アルブミン値低下の改善、プロトロンビン時間延長の改善、総コレステロール値低下の改善、胆汁酸値上昇の改善、ヒアルロン酸値上昇の改善、血小板数低下の改善などが挙げられる。

20 本発明における「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、*n*-ヘプチル、1-メチルヘプチル、
25 1-エチルヘキシル、*n*-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等の直鎖状または分岐鎖状の C_{1-10} アルキル基等が挙げられる。

また、本発明における「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等の直鎖状の C_{1-6} ア

ルキル基、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等の分岐鎖状のC₁₋₆アルキル基等が挙げられる。

本発明における「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、
5 シクロノニル等のC₃₋₉シクロアルキル基等が挙げられる。

本発明における「シクロアルキル環」のシクロアルキル部分は、上記シクロアルキル基と同義である。

本発明における「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル等のC₃₋₉シクロアルケニル基等が挙げられる。
10

本発明における「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル等の直鎖状または分岐鎖状のC₂₋₈アルケニル基等が挙げられる。
15

また、本発明における「低級アルケニル基」としては、直鎖状または分岐鎖状のC₂₋₆アルケニル基等が挙げられる。
20

本発明における「アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、
25 1-オクチニル等の直鎖状または分岐鎖状のC₂₋₈アルキニル基が挙げられる。

また、本発明における「低級アルキニル基」としては、直鎖状または分岐鎖状のC₂₋₆アルキニル基等が挙げられる。

本発明における「アルコキシ基」のアルキル部分は、上記アルキル基と同義で

あり、同様に、「低級アルコキシ基」のアルキル部分は上記低級アルキル基と同義である。

本発明における「アリール基」は、好ましくは炭素数 6 ～ 14 の単環～3 環式芳香族炭化水素基である。更に好ましくはフェニル、ナフチル、インデニル等が挙げられる。

また、フェニル基に 5 ～ 8 員のシクロアルキル環が縮環し、インダニル又はテトラヒドロナフチル基を形成してもよい。

本発明における「アリール環」のアリール部分は、上記アリール基と同義である。

10 本発明における「アリールオキシ基」のアリール部分は、上記アリール基と同義である。

本発明における「アリールカルボニル基」のアリール部分は、上記アリール基と同義である。

15 本発明における「アラルキル基」としては、アリールアルキル基を意味し、このうち、アリール部分およびアルキル部分は、上記アリール基および上記アルキル基と同義である。例えばベンジル、フェネチル等の C₇₋₁₀ アラルキル基等が挙げられる。

本発明における「ヘテロアリール基」としては、環原子として、炭素原子の他に、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含有する 5 ～ 8 員の単環～3 環式の芳香族ヘテロ環基を示す。このうち、硫黄原子又は窒素原子が酸化されオキシドを形成してもよい。好ましくは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾイル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアジアゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、

キノキサリニル、プテリジニル、イミダゾオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾイミダゾリル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、カルバゾリル、アクリジニル等が挙げられる。

5 本発明における「ヘテロアリール環」のヘテロアリール部分は、上記ヘテロアリール基と同義である。

本発明における「ヘテロアリールオキシ基」のヘテロアリール部分は、上記ヘテロアリール基と同義である。

本発明における「ヘテロアリールカルボニル基」のヘテロアリール部分は、上記ヘテロアリール基と同義である。

10 本発明における「複素環式基」としては、環原子として、炭素原子の他に、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～8員の単環～3環式ヘテロ環基を示す。このうち、環原子である任意の炭素原子がオキシ基で置換されていてもよく、硫黄原子又は窒素原子が酸化されオキシドを形成してもよい。また、該ヘテロ環基はベンゼン環と縮環していてもよく、
15 架橋されていてもよく、また、スピロ環を形成してもよい。好ましくは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾイル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンズイソキサザゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアジアゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プテリジニル、イミダゾオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾイミダゾリル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、カルバゾリル、アクリジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、キヌクリジニル、
25 テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ジオキサラニル、ホモピペリジニル、ホ

モピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル、9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-イル、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ペプタン-2-イル、2-アザトリシクロ[3. 3. 1. 1]デカン-4-イル、1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-2-イル、1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-イル、1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-4-イル、3-アザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-イル、2-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル、2-アザスピロ[4. 4]ノナン-7-イル、8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル等が挙げられる。

10 本発明における「複素環」の複素環部分は、上記複素環式基と同義である。

本発明における「アルキルチオ基」のアルキル部分は、上記アルキル基と同義である。

本発明における「アリールチオ基」のアリール部分は、上記アリール基と同義である。

15 本発明における「ヘテロアリールチオ基」のヘテロアリール部分は、上記ヘテロアリール基と同義である。

本発明における「アルカノイル基」としては、脂肪族のアシル基をいい、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等のC₁₋₆アルカノイル基等が挙げら

20 れる。

本発明における「アルカノイルオキシ基」のアルカノイル部分は、上記アルカノイル基と同義である。

本発明における「アルキルアミノ基」としては、アミノ基の1個の水素原子が上記アルキル基で置換されたものが挙げられる。また、本発明における「ジアル
25 キルアミノ基」としては、アミノ基の2個の水素原子が上記アルキル基で置換されたものが挙げられる。

本発明における「シクロアルキルアミノ基」としては、アミノ基の1個の水素原子が上記シクロアルキル基で置換されたものが挙げられる。また、本発明にお

ける「ジシクロアルキルアミノ基」としては、アミノ基の2個の水素原子が上記シクロアルキル基で置換されたものが挙げられる。

本発明における「アリールアミノ基」としては、アミノ基の1個の水素原子が上記アリール基で置換されたものが挙げられる。

- 5 本発明における「ヘテロアリールアミノ基」としては、アミノ基の1個の水素原子が上記ヘテロアリール基で置換されたものが挙げられる。

本発明における「カルボン酸エステル基」としては、例えばアルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等を挙げることができる。これらのアルコキシ部分、アリール部分およびアラルキル部分
10 としては、それぞれ上記「アルコキシ基」、「アリール基」および「アラルキル基」と同義である。例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。

本発明における「リン酸ジエステル基」としては、例えばジアルコキシホスホノ基、ジアリールオキシホスホノ基、ジアラルキルオキシホスホノ基等を挙げ
15 ることができる。

本発明における「リン酸モノエステル基」としては、例えばアルコキシ-ヒドロキシ-ホスホノ基、アリールオキシ-ヒドロキシ-ホスホノ基、アラルキルオキシ-ヒドロキシ-ホスホノ基等が挙げられる。

これらアルコキシ部分、アリール部分およびアラルキル部分としては、それぞれ上記「アルコキシ基」、「アリール基」および「アラルキル基」と同義である。
20

本発明における「ハロゲン原子」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を表す。

本発明における「低級アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等の直鎖状または分岐
25 鎖状のC₁₋₆アルキレン基等が挙げられる。

本発明における「低級アルケニレン基」としては、例えばビニレン、プロピレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、1-ヘキセニレン等の直鎖状または分岐鎖状のC₂₋₆アルケ

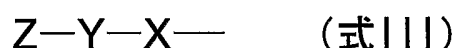
ニレン基等が挙げられる。

本発明における「低級アルキニレン基」としては、例えばエチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、1-ペンチニレン、2-ペンチニレン、3-ペンチニレン、1-ヘキシニレン等の直鎖状または分岐鎖状のC₂₋₆アルキニレン基等が挙げられる。

本発明における「R5 と R6 が結合している炭素原子と一緒に形成する3～8員環」としては、例えばシクロアルカン（例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等）、シクロアルケン（例えばシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン等）等の飽和または不飽和の炭化水素環、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の炭素原子の他にさらに窒素原子、酸素原子、イオウ原子を含む飽和または不飽和の複素環が挙げられる。

本発明における「アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ保護基」とは、通常アミノ基を諸反応から保護する際に用いられる保護基である。例えば、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基などのアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、(フルオレン-9-イル)メトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基などが挙げられる。

本発明における置換アルキル基（低級アルキル基を含む）、置換アルコキシ基および置換アルカノイル基の置換基としては、例えば、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、チオ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミド基、アリール基、置換アリール基、複素環式基、置換複素環式基、下記式 III で示される基



(式中、X および Y は同一でも異なってもよく、各々置換または無置換の低級アルキレン基、置換または無置換の低級アルケニレン基、置換または無置換の

低級アルキニレン基、置換または無置換のシクロアルキル環、置換または無置換のアリール環、置換または無置換のヘテロアリール環、置換または無置換の複素環、カルボニル基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、置換または無置換のアミノ基、結合手のいずれかであり、

- 5 Z は、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のア
10 ルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のカルバモイル基の
15 いずれかであり、

- 該 Z の基の置換基は、低級アルキル基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のアルカノイルオキシ基、置換または無置換のカルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシル基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよ
20 いアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なっ
25 てもよい。) 等が挙げられる。

ここでいう低級アルキル、低級アルコキシ、アリールおよび複素環式基は、上記と同義である。また、式 III 中の各記号における各基も上記と同義である。

該置換アルキル基、置換アルコキシ基および置換アルカノイル基の置換数は 1

～3個が好ましく、複数の置換基で置換される場合、それらの置換基は同一または異なっているいてもよい。

本発明における置換アルケニル基および置換アルキニル基の置換基としては、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、アミド基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、下記式 III で示される基

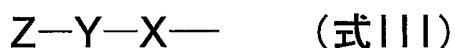


(式中、各記号は上記と同義である) 等が挙げられる。

ここでいう低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、カルボン酸エステル基およびハロゲン原子は、上記と同義である。

該置換アルケニル基および置換アルキニル基の置換数は1～3個が好ましく、複数の置換基で置換される場合、それらの置換基は同一または異なっているいてもよい。

本発明における置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロアリール基および置換複素環式基の置換基としては、例えば置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級アルケニル基、置換または無置換の低級アルキニル基、置換または無置換の低級アルコキシ基、置換または無置換の低級アルキルチオ基、置換または無置換の低級アルキルスルフィニル基、置換または無置換の低級アルキルスルホニル基、置換または無置換の低級アルキルアミノ基、置換または無置換の低級アルカノイル基、ハロゲン原子、カルボキシ基、置換または無置換の低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、置換または無置換アミノ基、シアノ基、置換または無置換アミド基、下記式 III で示される基



(式中、各記号は上記と同義である) 等が挙げられる。

該置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロアリール基および置換複素環式基の置換数は1～6個が好ましく、複数の置

換基で置換される場合、それらの置換基は同一または異なっているもよい。

本発明における置換低級アルキレン基、置換低級アルケニレン基および置換低級アルキニレン基の置換基としては、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、カルボキシ
5 ル基、カルボン酸エステル基、アミド基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基等が挙げられる。ここでいう低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、カルボン酸エステル基およびハロゲン原子は、上記と同義である。

該置換低級アルキレン基、置換低級アルケニレン基および置換低級アルキニレン基の置換数は1～3個が好ましく、複数の置換基で置換される場合、それらの
10 置換基は同一または異なっているもよい。

本発明における置換アルキルチオ基（低級アルキルチオ基を含む）、置換アルキルアミノ基、置換ジアルキルアミノ基および置換アラルキル基の置換アルキル部分（低級アルキル部分を含む）の置換基およびその数は、上記置換アルキル基と同様である。また、置換シクロアルキルアミノ基、置換ジシクロアルキルアミ
15 ノ基、置換アラルキル基、置換アリールアミノ基、置換アリールオキシ基、置換アリールチオ基、置換ヘテロアリールオキシ基、置換ヘテロアリールチオ基および置換ヘテロアリールアミノ基の置換シクロアルキル部分、置換アリール部分および置換ヘテロアリール部分の置換基およびその数は、上記置換シクロアルキル基と同様である。

20 本発明における置換カルボン酸エステル基としては、置換アルコキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、置換アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。置換アルコキシカルボニル基の置換アルコキシ部分の置換基およびその数は、上記置換アルコキシ基と同様である。置換アリールオキシカルボニル基および置換アラルキルオキシカルボニル基の置換アリール部分の置換基およびその数は、上記置換アリール基と同様である。また、置換アラルキルオキシカル
25 ボニル基の置換アルキル部分の置換基およびその数は、上記置換アルキル基と同様である。

本発明における置換メチレン基の置換基は、上記置換アルキレン基と同様であ

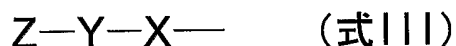
る。また、これらの基の置換基の数は、1または2個である。

本発明における置換カルバモイル基の置換基は、例えば、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のヘテロアリール基
5 で置換されたアルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、およびそれらの置換基は、上記と同義である。

式 I 中の環 A としては、(環-1)、(環-2) および (環-6) が好ましい。
なかでも (環-1)、(環-2) が特に好ましい。

式 I 中の R1 としては、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換の
10 シクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基が好ましく、なかでも置換または無置換のアリール基 (特に置換または無置換のフェニル基)、置換または無置換のヘテロアリール基が特に好ましい。

15 式 I 中の R1 の置換基としては、シアノ基、ヒドロキシ基、または下記式 III で示される基



(式中、各記号は上記と同義である) が好ましい。

式 III 中の X としては、置換または無置換の低級アルキレン基、置換または無
20 置換の低級アルケニレン基、酸素原子、置換または無置換のアミノ基、硫黄原子、結合手が好ましい。なかでも置換または無置換のメチレン基、置換または無置換のエチレン基、置換または無置換のビニレン基、酸素原子、置換または無置換のアミノ基が好ましく、無置換のメチレン基、無置換のエチレン基、無置換のビニレン基、酸素原子、無置換のアミノ基が特に好ましい。

25 式 III 中の Y としては、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、酸素原子、置換または無置換のアミノ基、置換または無置換の低級アルキレン基、カルボニル基、結合手が好ましい。なかでも硫黄原子、スルホニル基、酸素原子、置換または無置換のメチレン基、カルボニル基、結合手が好ましく、硫黄原子、スルホ

ニル基、無置換のメチレン基、カルボニル基、結合手が特に好ましい。

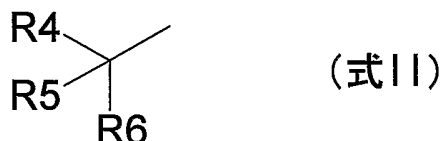
当業者は、式 III においてどのような X と Y の組み合わせが可能であるかを理解し、適宜選択することができる。

式 III 中の Z としては、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換の
5 アルカノイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環基が好ましい。なかでも置換メチル基、置換エチル基、置換プロピル基が好ましい。

該 Z の基の置換基としては、低級アルキル基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、アルカノイルオキシ基、アミノ保護基で保護されていてもよいアミノ
10 基（アセチルアミノ基を含む）、スルホン酸基、ヒドロキシ基が好ましく、その置換基数は 1 又は 2 が好ましい。

式 I 中の R₂ としては、水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基が好ましく、なかでも水素原子が特に好ましい。

式 I 中の R₃ としては、下記式 II で示される基



15

(式中、R₄ は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または
20 無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、
25 置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかを示し、

R5 および R6 は同一でも異なってもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかを示す。このうち、R5 と R6 はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～8員環を形成してもよい。) が好ましい。

式 II 中の R4 としては、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子が好ましく、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基が特に好ましい。なかでも置換フェニル基、置換シクロペンテニル基、置換シクロヘキセニル基、置換チエニル基が好ましく、置換フェニル基、置換シクロペンテニル基、置換シクロヘキセニル基が特に好ましい。

該 R4 の基の置換基としては、ハロゲン原子 (特に塩素原子、臭素原子)、置換または無置換の低級アルキル基が好ましく、塩素原子、臭素原子が特に好ましい。

式 II 中の R5 としては、水素原子、置換または無置換の低級アルキル基が好ましく、なかでも置換または無置換の低級アルキル基 (特にメチル基) が特に好ましい。

式 II 中の R6 としては、水素原子、置換または無置換の低級アルキル基が好ましく、なかでも水素原子が特に好ましい。

本発明の式 I で表される化合物 (以下、単に本発明の化合物と称する。) として好ましくは、以下の化合物が挙げられる。

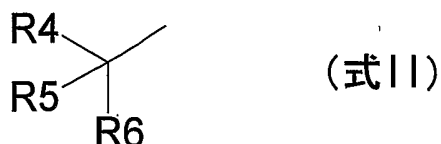
(化合物 A-1)

式 I において、

R1 が前記と同義であり、

R2 が水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基、ヒドロキシル基のいずれかであり、

R3 が下記式 II で示される基、

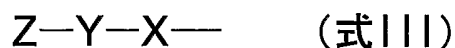


- (式中、R4 は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかを示し、
- R5 および R6 は同一でも異なってもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかを示す。このうち、R5 と R6 はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～8員環を形成してもよい。) である化合物。

化合物 A-1 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 A-2 が挙げられる。

(化合物 A-2)

- R1 の基の置換基が、シアノ基、または、下記式 III で示される基のいずれかで



(式中、各記号は上記と同義である)

- R2 が水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかであり、
- R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換

または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子のいずれかであり、

5 R5 および R6 が同一でも異なってもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかである化合物。

化合物 A-2 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 A-3 が挙げられる。

(化合物 A-3)

10 R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかである化合物。

また、化合物 A-2 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 A-4 も挙げられる。

15 (化合物 A-4)

R1 が置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基のいずれかであり、

R1 の基の置換基が下記式 III で示される基であり、

20 $Z-Y-X-$ (式 III)

(式中、各記号は上記と同義である)

R2 が水素原子であり、

R4 が置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基のいずれかであり、

25 R5 が置換または無置換の低級アルキル基であり、

R6 が水素原子である化合物。

化合物 A-4 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 A-5 が挙げられ

る。

(化合物 A-5)

R4 が置換または無置換のシクロアルケニル基である化合物。

また、化合物 A-4 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 A-6 も挙げられる。

(化合物 A-6)

環 A が (環-1), (環-2) のいずれかであり、

R1 が置換フェニル基であり、

X が置換または無置換のメチレン基、置換または無置換のエチレン基、置換または無置換のビニレン基のいずれかであり、

Y が硫黄原子、スルホニル基、置換または無置換のメチレン基、酸素原子のいずれかであり、

Z が置換メチル基、置換エチル基、置換プロピル基、置換カルバモイル基のいずれかであり、

該 Z の基の置換基が、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、アセチルアミノ基、スルホン酸基、ヒドロキシル基のいずれかであり、ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、

R4 が置換フェニル基、置換シクロペンテニル基、置換シクロヘキセニル基、置換チエニル基のいずれかであり、該 R4 の基の置換基が塩素原子、臭素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかであり、

R5 がメチル基である化合物。

化合物 A-6 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 A-7 が挙げられる。

(化合物 A-7)

X がメチレン基、エチレン基、ビニレン基のいずれかであり、

Y が硫黄原子、スルホニル基、メチレン基、酸素原子のいずれかであり、

Z が置換メチル基、置換エチル基、置換プロピル基、置換カルバモイル基のいずれかであり、

該 Z の基の置換基が、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、アセチルアミノ基、スルホン酸基のいずれかであり、ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、

5 R4 が置換フェニル基、置換シクロペンテニル基、置換シクロヘキセニル基のいずれかであり、

該 R4 の基の置換基が塩素原子、臭素原子のいずれかである化合物。

また、本発明の化合物として好ましくは、以下の化合物 B-1 も挙げられる。

(化合物 B-1)

式 I において、

10 R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかであり、

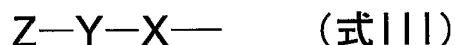
R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または

無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかである化合物。

化合物 B-1 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 B-2 が挙げられる。

(化合物 B-2)

- 10 R1 が置換フェニル基であり、
R1 の基の置換基が、シアノ基、または、下記式 III で示される基のいずれかであり、

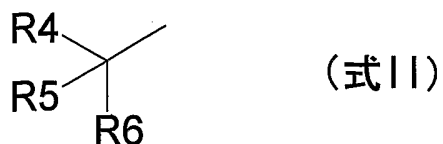


(式中、X はメチレン基、エチレン基のいずれかであり、

- 15 Y は硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、酸素原子、置換または無置換のアミノ基、メチレン基のいずれかであり、
Z は置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級アルケニル基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のトリアゾール基、置換または無置換のテトラゾール基のいずれかであり、
20 該 Z の基の置換基が、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、フリル基、フェニル基、ヒドロキシ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、カルボキシ低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、フリル基で置換された低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、スルホン酸基、ピロリルカルボニル基、ピリジル基、
25 ハロゲン原子のいずれかであり、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なってもよい。)

R2 が水素原子であり、

R3 が下記式 II で示される基



(式中、R4 が置換または無置換のフェニル基であり、該 R4 の基の置換基がハロゲン原子であり、R5 が水素原子、低級アルキル基、1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換された低級アルキル基のいずれかであり、R6 が水素原子である。)

5 である化合物。

また、化合物 A-1 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 B-3 も挙げられる。

(化合物 B-3)

R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、
 10 置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかであり、

R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかであり、

- 換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、
- 5 アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかである化合物。

また、化合物A-2のなかで好ましい化合物として、以下の化合物B-4も挙げられる。

(化合物B-4)

式Iにおいて、

- 10 R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかであり、
- 15 R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子のいずれかである化合物。
- 20
- 25

また、化合物B-4のなかで好ましい化合物として、以下の化合物B-5が挙

げられる。

(化合物 B-5)

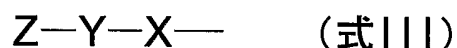
R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかである化合物。

また、化合物 A-1 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 C-1 が挙げられる。

(化合物 C-1)

10 式 I において、

R1 の基の置換基が、ヒドロキシル基、または、下記式 III で示される基のいずれかであり、



(式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基、硫黄原子、結合手のいずれかであり、Y はカルボニル基、スルホニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基のいずれかであり、

該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のアルカノイルオキシ基、置換または無置換のカルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシル基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リ

ン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なっている。）

R2 が水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかであり、

10 R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子のいずれかであり、

15 R5 および R6 が同一でも異なっているとしてもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかである化合物。

また、化合物 C-1 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 C-2 が挙げられる。

(化合物 C-2)

20 式 I において、R1 が置換または無置換のフェニル基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基のいずれかであり、

R1 の基の置換基が、ヒドロキシル基、または、下記式 III で示される基のいずれか、

25 $Z-Y-X-$ (式 III)

(式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基、硫黄原子、結合手のいずれかであり、Y はカルボニル基、スルホニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基であり、該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、

カルボキシル基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のアルカノイルオキシ基、置換または無置換のカルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシル基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン

5 原子、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なっている。）

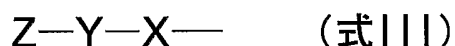
10 である化合物。

また、化合物 C-2 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 C-3 が挙げられる。

(化合物 C-3)

式 I において、環 A が環-1、環-2 のいずれかであり、R1 が置換フェニル

15 基であり、R1 の基の置換基が、ヒドロキシル基、または、下記式 III で示される基のいずれか、



(式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基のいずれかであり、Y はカルボニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基であ

20 り、

該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のアルカノイルオキシ基、置換または無置換のカルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシル基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は

25

該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なっているいてもよい。)

である化合物。

また、化合物 C-3 のなかで好ましい化合物として、以下の化合物 C-4 が挙げられる。

(化合物 C-4)

式 I において、

R1 の基の置換基が、ヒドロキシル基、または、下記式 III で示される基のいずれか、

10 $Z-Y-X-$ (式 III)

(式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基のいずれかであり、Y はカルボニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基であり、

15 該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、アルカノイルオキシ基、ヒドロキシル基、スルホン酸基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、

この場合、これらは同一または異なっているいてもよい。)

である化合物。

20 また、特に好ましい本発明の化合物として具体的には、

3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (化合物 1)、

3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 (化合物 2)、

25 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 (化合物 3)、

N-アセチル-S-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジル)-L-システイン (化合物 4)、

- 2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-エタンスルホン酸 (化合物 5)、
- 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 (化合物 6)、
- 5 N-アセチル-S-(4-{4-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジル)-L-システイン (化合物 7)、
- 3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 (化合物 8)、
- 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 (化合物 9)、
- 10 3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 (化合物 10)、
- 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルホニル)-プロピオン酸 (化合物 11)、
- 15 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルホニル)-プロピオン酸 (化合物 12)、
- 3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルホニル)-プロピオン酸 (化合物 13)、
- {[2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)エチル]チオ}酢酸 (化合物 14)、
- 20 {3-[2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)エチル]チオ}プロピオン酸 (化合物 15)、
- {[2-(4-{4-[1-(2-クロロシクロペンテニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)エチル]チオ}酢酸 (化合物 16)、
- 25 {[2-(4-{4-[1-(2-クロロシクロヘキセニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)エチル]チオ}酢酸 (化合物 17)、
- 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-5-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 (化合物 18)、

- 5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)-4-ペンタン酸 (化合物 19)、
- 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸 (化合物 20)、
- 5 4-[(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)-アミノ]-(2R)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸 (化合物 21)、
- 4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-イソキサゾリル]フェニル アセテート (化合物 22)、
- 1-(2-クロロフェニル)エチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-イソキサゾリルカル
- 10 バメート (化合物 23)、
- 5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェノキシ) ペンタン酸 (化合物 24)、
- 4-[(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)アミノ]-4-オキソブタン酸 (化合物 25)、
- 15 (2R)-2-アセトキシ-4-[(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)アミノ]-4-オキソブタン酸 (化合物 26)、
- {[2-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸 (化合物 27)、
- 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾ
- 20 リル}ベンジルスルホニル)プロピオン酸 (化合物 28)、
- {3-[2-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}プロピオン酸 (化合物 29)、
- 5-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)-4-ペンテン酸 (化合物 30)、
- 25 5-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)-4-ペンタン酸 (化合物 31)、
- 6-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)-ヘキサン酸 (化合物 32)、

5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)-3,3-ジメチルペンタン酸 (化合物 33)、

5-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)-2-メチルペンタン酸 (化合物 34)

5 が挙げられる。

本発明の化合物が塩の形態を成し得る場合、医薬的に許容し得る塩が好ましい。このような医薬的に許容し得る塩としては、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、
10 亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。

式 I 中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸などの無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、
15 フマル酸、酒石酸、コハク酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩を挙げることができる。塩を形成する方法としては、本発明の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、
20 分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによって得られる。

また、本発明の化合物には、その溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。

本発明の化合物には、存在する場合には、その光学異性体、立体異性体、位置異性体、互変異性体、回転異性体、あるいは、それらの任意比率による混合物も
25 包含される。これらは自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。

例えば、光学異性体は、光学活性な合成中間体を用いる、または、合成中間体

もしくは最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより得ることができる。

本発明の化合物は、プロドラッグ化することもできる。本発明におけるプロドラッグとは、体内で変換されて本発明の化合物を生成する化合物を表す。例えば、
5 活性本体がカルボキシル基やリン酸基を含む場合はそれらのエステル、アミド等が挙げられ、活性本体がカルボキシル基を含む場合は、酸化代謝によりカルボキシル基に変換されるような基、例えばヒドロキシメチル基等が挙げられる。また、活性本体がアミノ基を含む場合にはそのアミド、カーバメート等が挙げられる。
10 活性本体が水酸基を含む場合にはそのエステル、カーボネート、カーバメート等が挙げられる。本発明の化合物をプロドラッグ化する際にはアミノ酸、糖類と結合していてもよい。

本発明における代謝物とは、本発明の化合物が生体内の代謝酵素などで変換された化合物を表す。例えば、本発明の化合物のベンゼン環上に代謝によって水酸基が導入された物、本発明の化合物のアルコキシ基が代謝によって水酸基に変換
15 された化合物、本発明の化合物のイソキサゾール環の N-O 結合が代謝によって開裂した化合物等が挙げられる。本発明の化合物のカルボン酸部分、あるいは代謝によって付加された水酸基にグルクロン酸、グルコース、アミノ酸が結合した化合物等が挙げられる。

本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩（以下、単に本発明の化合物
20 と称する）は、毒性が低く、LPA の生理活性を阻害する作用を有するため、医薬として使用することができ、例えば、LPA の生理活性の阻害がその予防や治療に有用な疾患（LPA 受容体の関与する疾患など）の予防・治療剤として使用することができる。より具体的には臓器（肝臓、腎臓、肺など）の線維症、肝疾患（急性および慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、門脈圧亢進症、再生不全、非アルコール
25 性脂肪性肝炎（NASH）、肝機能低下、肝血流障害など）、細胞増殖性疾患（癌（固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病など）および癌細胞の浸潤転移など）、炎症性疾患（乾癬、腎症、肺炎症など）、消化管疾患（過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、膵液分泌異常など）、

腎疾患、泌尿器関連疾患（前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患に伴う症状、
脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に起因する症状、下部尿路症
（下部尿路の閉塞疾患など）、下部尿路の炎症性疾患、排尿困難、頻尿など）、膀
臓疾患、異常な血管新生を伴う疾患（動脈閉塞症など）、脳関連疾患（脳梗塞、
5 脳溢血など）もしくは末梢神経障害等の治療剤または予防剤として使用すること
ができる。特に、臓器（肝臓、腎臓、肺など）の線維症や肝疾患の治療剤または
予防剤として使用することができる。

本発明化合物またはその塩は、そのまま、若しくは自体公知の方法に従って各
種の医薬的に許容しうる担体ともに混合した医薬組成物として、経口もしくは非
10 経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、坐薬、注腸、軟膏、貼布、舌下、点眼、
吸入等のルート）により哺乳動物（ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、
ウシ、ブタ、サル等）に投与することができる。上記目的のために用いる投与量
は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定され
るが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として
15 経口投与の場合で $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01 \mu\text{g} \sim 1 \text{g}$ を用
いる。また、上記医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、組成物全体の約 0.
01 重量%～100 重量%である。

本発明の医薬組成物における医薬的に許容し得る担体としては、製剤素材とし
て慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における
20 賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩；液状製剤にお
ける溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等があげられる。
また、必要に応じて、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡
剤、香料等の添加物を用いることもできる。

このような医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、
25 カプセル剤、坐剤、液剤、糖衣剤、デボー剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、トロ
ーチ剤、舌下剤、貼付剤、口腔内崩壊剤（錠）、吸入剤、注腸剤、軟膏剤、貼布
剤、テープ剤、点眼剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造す
ることができる。

本発明の医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

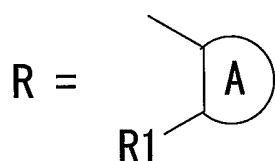
- 例えば、本発明の化合物を経口用製剤として調製する場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デボー剤、またはシロップ剤などとする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロースなどが、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤または顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差しつかえない。
- 20 注射剤を調製する場合には必要により pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

- 本発明の化合物は、所望する目的に応じて適宜他の医薬と併せて用いることができる。例えば、肝臓の線維症に対して本発明の化合物を用いる場合には、市販の肝臓病薬、例えばインターフェロン、グリチルリチン、ウルソと併せて治療に用いることができる。併用する場合にもその投与量は、併用する医薬の種類や薬効、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより適宜決定される。
- 25

次に、本発明の化合物の製造法を説明するが、本発明の化合物の製造法はこれに限定されるものではない。また、後述の反応を行う際に、当該部位以外の官能

基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。更に、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、または組み合わせて行えばよい。

製造法の説明において使用する記号を以下に示す。また、各記号は、特に言及されている場合を除き、上記と同義である。

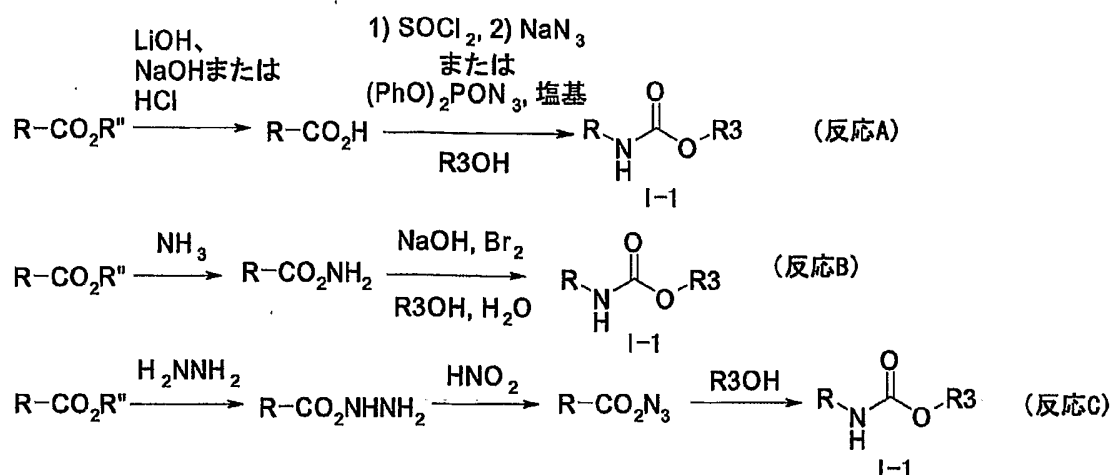


R' = カーバメート基、カルボン酸エステル基等

10 R'', R''' = カルボン酸エステルを形成する基（メチル基、エチル基等の低級アルキル基等）

X = ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）

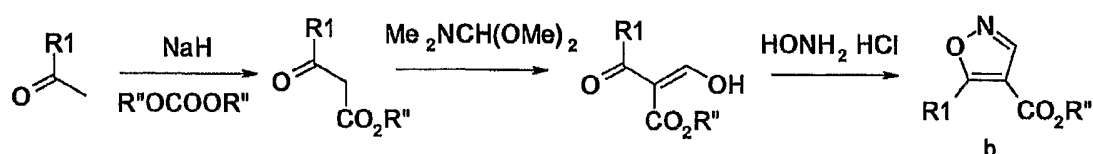
下式に示すように、本発明の化合物に包含される化合物（I-1）は、カルボン酸からの Curtius 反応（反応 A）や、文献（J. Org. Chem., 1993, 58, 2478 およびこの文献中の引用文献）に従った Hofmann 反応（反応 B）、また文献（J. Heterocyclic. Chem., 1972, 837 および J. Heterocyclic. Chem., 1972, 577）に従った転位反応（反応 C）などを用いることで製造できる。また、これら反応で使用するアルコール(R3OH)として、光学活性体を使用することにより、光学活性な最終化合物を製造することができる。



原料となるアゾールカルボン酸およびジアゾールカルボン酸、あるいはそれらのエステルは、以下に示す既知の方法を用いることで製造できる。

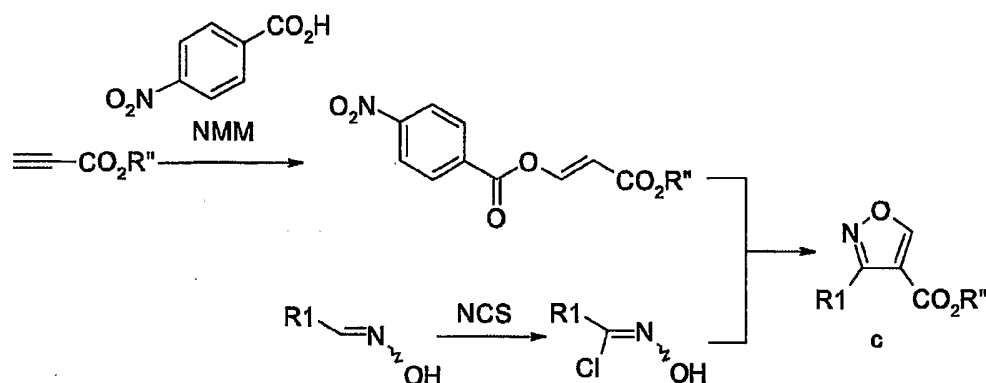
1. イソキサゾールカルボン酸エステルおよびカルボン酸の一般的製造法

- 5 一般式 (b) で表されるイソキサゾールカルボン酸エステルは、下式に示したように文献 (W00240458) と同様の方法で製造することができる。すなわちケトンとジアルキルカーボネートとの反応で得られる 1,3-ジカルボニル化合物について、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることでヒドロキシアクリル酸エステルを製造することができる。これをさらに塩酸ヒドロキシルアミンで処理することにより、一般式 (b) で表されるイソキサゾールカルボン酸エステルを製造することができる。
- 10

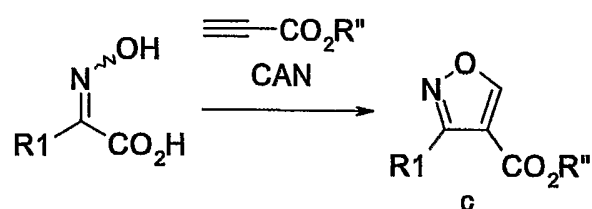


- また、一般式 (c) で表されるイソキサゾールカルボン酸エステルは、下式に示したように文献 (J. Heterocyclic. Chem., 2000, 37, 75) の方法に従って、製造することができる。すなわちプロパルギル酸エステルと p-ニトロ安息香酸とを適当な塩基(例えば、N-メチルモルホリンなど)存在下で反応させることにより得られるビニルエステルに対して、オキシムを適当なクロロ化試薬(例えば、
- 15

N-クロロコハク酸イミドなどで処理して得られるクロロオキシム体を反応させることにより、一般式(c)で表されるイソキサゾールカルボン酸エステルを製造することができる。



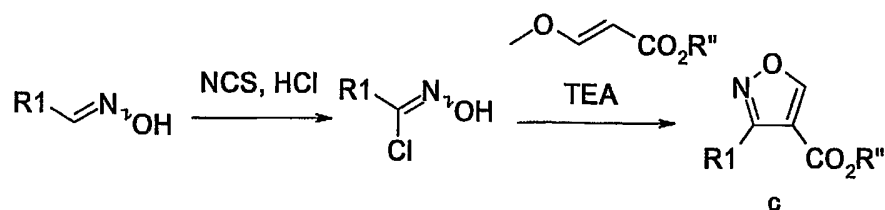
- 5 同イソキサゾールカルボン酸エステル（一般式(c)）は、文献（Bull. Chem. Soc. Jpn., 1999, 72(10), 2277）と同様の方法によっても製造することができる。すなわち、オキシムカルボン酸とプロパルギル酸エステルを硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)存在下で反応させることにより、製造することができる。



10

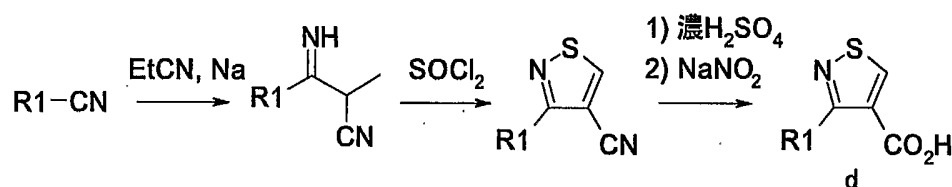
さらに同イソキサゾールカルボン酸エステル（一般式(c)）は、文献（W09828282）と同様な方法でも製造することができる。すなわちオキシムを N-クロロコハク酸イミドでクロロオキシムとした後に、ビニルエーテルカルボン酸エステルを作用させることにより、一般式(c)で表されるイソキサゾールカルボン酸エステルを製造することができる。

15

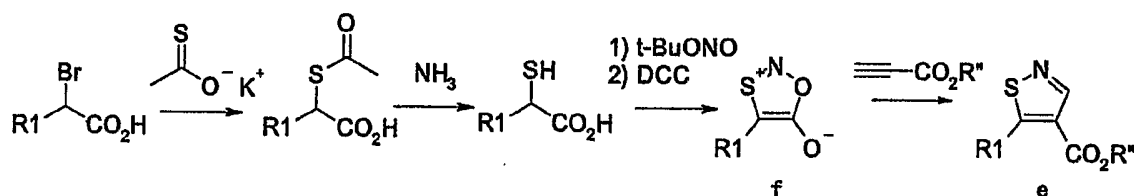


2. イソチアゾールカルボン酸エステルおよびカルボン酸の一般的製造法

一般式 (d) で表されるイソチアゾールカルボン酸は、下式に示したように文献 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1968, 41, 965) と同様な方法で製造することができる。すなわち、適当なニトリルと *n*-プロピオニトリルをナトリウム存在下で反応させて、得られるイミンをさらに塩化チオニルと反応させることにより、イソチアゾールニトリルを製造することができる。これを濃硫酸、亜硫酸ナトリウムで処理することにより一般式 (d) で表されるイソチアゾールカルボン酸を製造することができる。

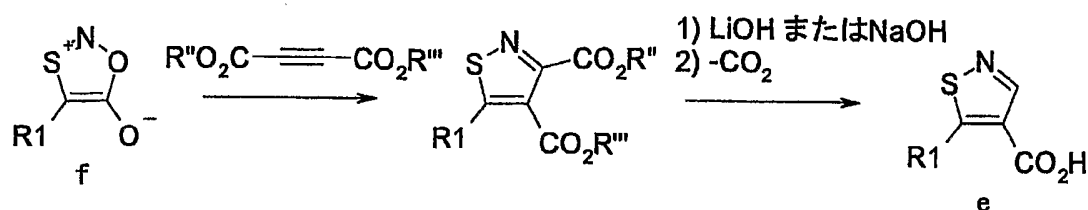


- 一般式 (e) で表されるイソチアゾールカルボン酸エステルは、下式に示したように既知の方法で製造することができる。すなわち文献 (US5087631) 記載の方法に従って、 α -ブロモカルボン酸をチオ酢酸カリウムと反応させて、得られる α -チオアセチルカルボン酸をアンモニアで処理することで、 α -メルカプトカルボン酸を製造することができる。さらに、これを亜硝酸 *t*-ブチル、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) で処理して 5 員環化合物 (f) とした後に、文献 (Tetrahedron Lett., 1971, 12(17), 1281) と同様の方法で、プロパルギル酸エステルと反応させることで、一般式 (e) で表されるイソチアゾールカルボン酸エステルを製造することができる。

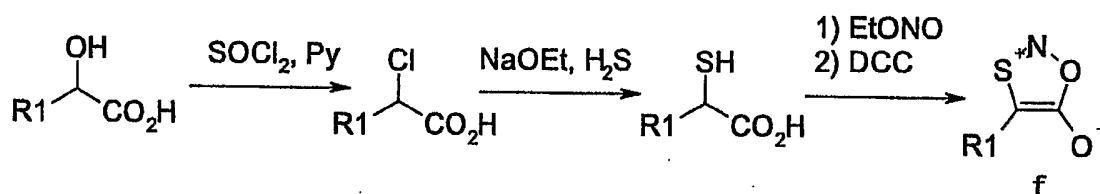


- 一般式 (e) で表されるイソチアゾールカルボン酸エステルは、下式に示したように、文献 (Tetrahedron Lett., 1971, 12(17), 1281) と同様の方法によっても製造することができる。上記の方法で得られる 5 員環化合物 (f) に対し、ア

セチレンジカルボン酸ジエステルを反応させてイソチアゾールジカルボン酸ジエステルとした後に、加水分解、さらに脱炭酸反応を行うことで、一般式 (e) で表されるイソチアゾールカルボン酸を製造することができる。

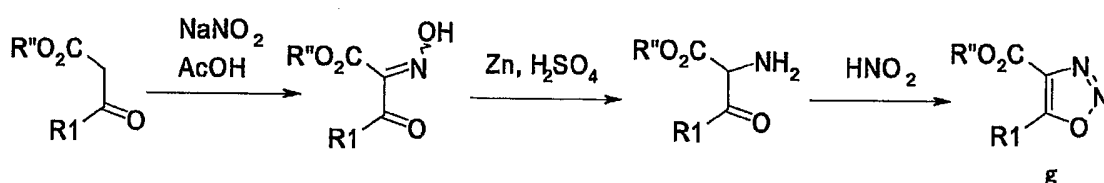


- 5 ここで用いている 5 員環化合物 (f) は、下式に示したような文献 (Chem. Ber., 1972, 105, 188) 記載の方法に従っても製造することができる。すなわち、 α -ヒドロキシカルボン酸を塩化チオニルと作用させて α -クロロカルボン酸とした後に、塩基存在下で硫化水素を作用させることで、 α -メルカプトカルボン酸を製造することができる。これに亜硝酸エチル、ジシクロヘキシルカルボジイミド
- 10 (DCC) を反応させることにより、一般式 (f) で表される 5 員環化合物を製造することができる。

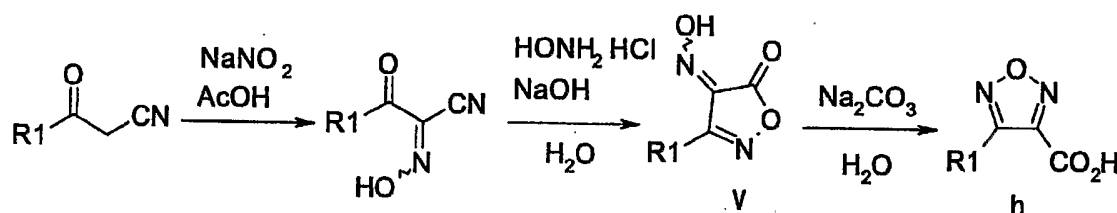


3. オキサジアゾールカルボン酸エステルおよびカルボン酸の一般的製造法

- 一般式 (g) で表される 1,2,3-オキサジアゾールカルボン酸エステルは、下式
- 15 に示したような既知の方法で製造することができる。すなわち、文献 (J. Am. Chem. Soc. 1938, 60, 1328) と同様の方法に従って、 β -ケトカルボン酸エステルを酢酸存在下、亜硝酸ナトリウムで処理することで得られるオキシム体について、文献 (Chem. Ber. 1903, 36, 3612) と同様の方法で還元することにより、アミン体を製造することができる。これを文献 (Chem. Ber. 1903, 36, 3612)
- 20 と同様の方法で、亜硝酸処理することで、一般式 (g) で表される 1,2,3-オキサジアゾールカルボン酸エステルを製造することができる。



一般式 (h) で表される 1,2,5-オキサジアゾールカルボン酸は、下式に示した
 ように既知の方法で製造することができる。すなわち、文献 (EP0389189) と同
 様の方法で、シアノメチルケトン体を酢酸中、亜硝酸ナトリウムと処理すること
 5 で、オキシム体を製造することができる。さらにこれを文献 (Gazz. Chim.
 Ital., 1931, 61, 943) と同様の方法で、水酸化ナトリウム水溶液中で塩酸ヒド
 ロキシルアミンと反応させることにより、一般式 (V) で表されるイソキサゾ
 ロンを製造することができる。これを文献 (Chem. Ber., 1892, 25, 2142) と同様
 の方法で、炭酸ナトリウムで処理することにより、一般式 (h) で表される
 10 1,2,5-オキサジアゾールカルボン酸を製造することができる。

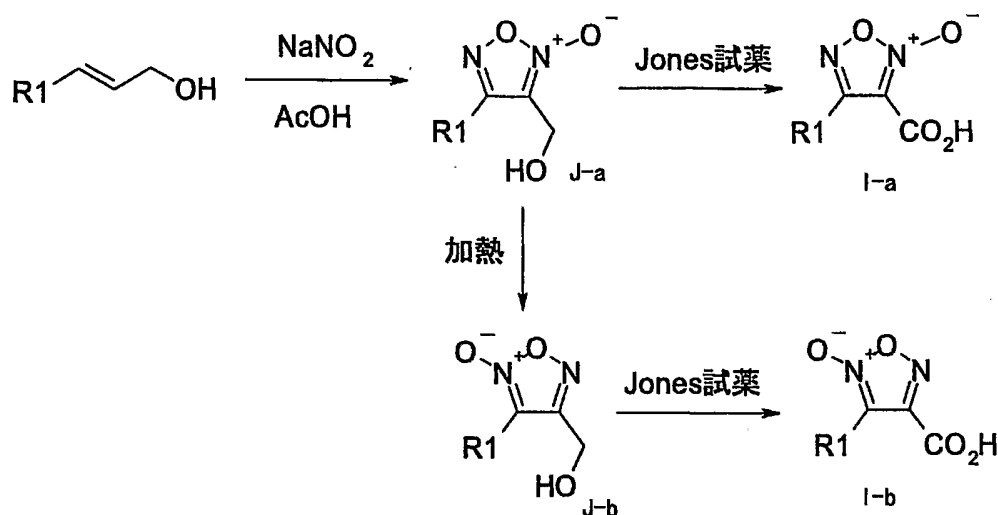


4. N-オキシ-オキサジアゾールカルボン酸エステルおよびカルボン酸の一般的 製造法

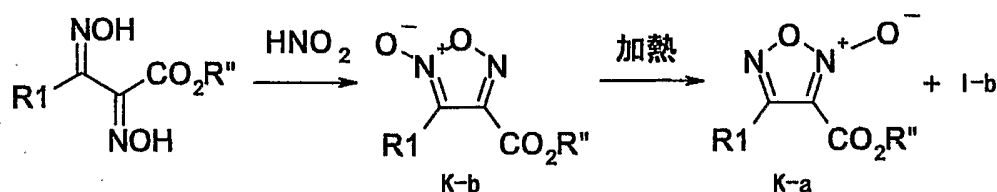
一般式 (I-a, b) で表される N-オキシ-1,2,5-オキサジアゾールカルボン酸は、
 15 下式に示したように文献 (Liebigs Ann. Chem., 1991, 1211) と同様の方法で製
 造することができる。すなわち、置換アリアルアルコールを酢酸中で、亜硝酸ナト
 リウムと反応させることで、N-オキシ-1,2,5-オキサジアゾリルメタノール (J-
 a) を製造することができる。

これを Jones 酸化することにより、一般式 (I-a) で表される N-オキシ-
 20 1,2,5-オキサジアゾールカルボン酸を製造することができる。また、一般式 (J-
 a) で表される N-オキシ-1,2,5-オキサジアゾリルメタノールを溶媒中加熱する
 ことにより、一般式 (J-b) で表される N-オキシ-1,2,5-オキサジアゾリルメタ

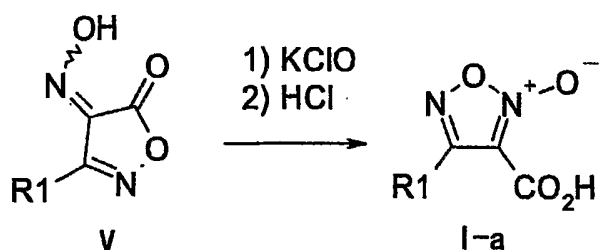
ノールを製造することができる。これを Jones 酸化することにより、一般式 (I-b) で表される N-オキシ-1,2,5-オキサジアゾールカルボン酸を製造することができる。



- 5 一般式 (K-a, b) で表される N-オキシ-1,2,5-オキサジアゾールカルボン酸エステルは、下式に示したような文献 (Chem. Ber., 1895, 28, 2675 または J. Heterocyclic. Chem., 1972, 577) と同様の方法によっても製造できる。ジオキシム体を亜硝酸処理することにより、一般式 (K-b) で表される N-オキシ-1,2,5-オキサジアゾールカルボン酸エステルを製造することができる。これを溶
- 10 媒中加熱することで、一般式 (K-a) で表される N-オキシ-1,2,5-オキサジアゾールカルボン酸エステルに変換することができる。

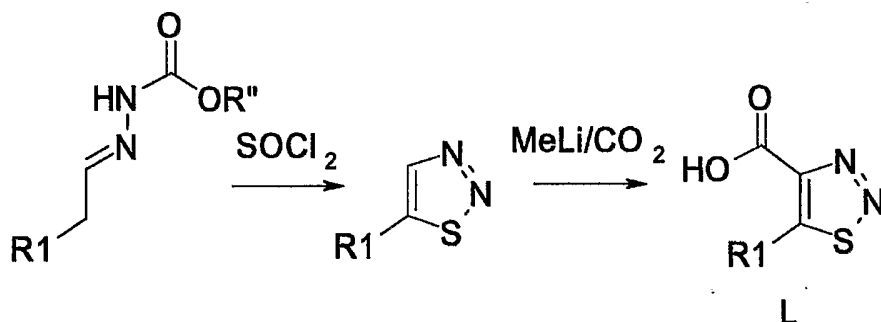


- 一般式 (I-a) で表される N-オキシ-1,2,5-オキサジアゾールカルボン酸は、下式に示したように文献 (Liebig's. Ann. Chem., 1990, 335) と同様の方法でも
- 15 製造することができる。すなわち、一般式 (V) で表されるイソオキサゾロンを次亜塩素酸カリウム、塩酸で処理することにより一般式 (I-a) で表される N-オキシ-1,2,5-オキサジアゾールカルボン酸を製造することができる。

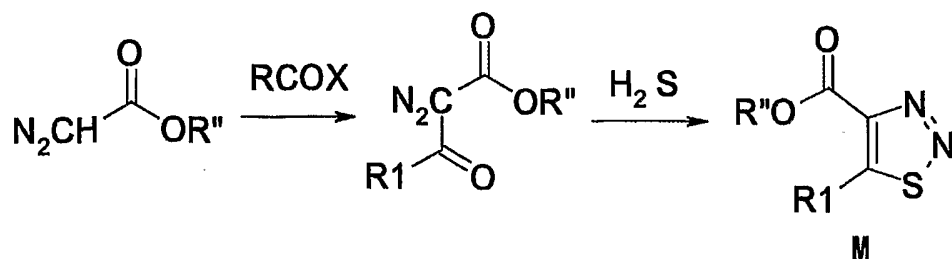


5. チアジアゾールカルボン酸エステルおよびカルボン酸の一般的製造法

一般式 (L) で表される 1,2,3-チアジアゾールカルボン酸は、下式に示したように既知の方法で製造することができる。すなわち、アシルヒドラゾンを文献 (Can. J. Chem., 1968, 46, 1057) と同様な方法で、塩化チオニルで処理することにより、1,2,3-チアジアゾールを製造することができる。これをさらに文献 (Synthesis, 1985, 945) と同様な方法で、メチルリチウム存在下二酸化炭素で処理することにより、一般式 (L) で表される 1,2,3-チアジアゾールカルボン酸を製造することができる。

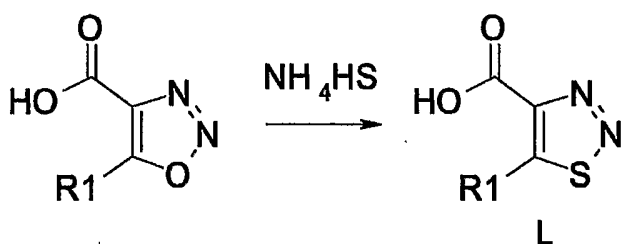


一般式 (M) で表される 1,2,3-チアジアゾールカルボン酸エステルは、下式に示したように文献 (Chem. Ber., 1916, 49, 1978) と同様な方法で製造することができる。すなわち、ジアゾ酢酸エステルをカルボン酸ハライドで処理することで得られるジアゾケトンを経、さらに硫化水素で処理することにより、一般式 (M) で表される 1,2,3-チアジアゾールカルボン酸エステルを製造することができる。



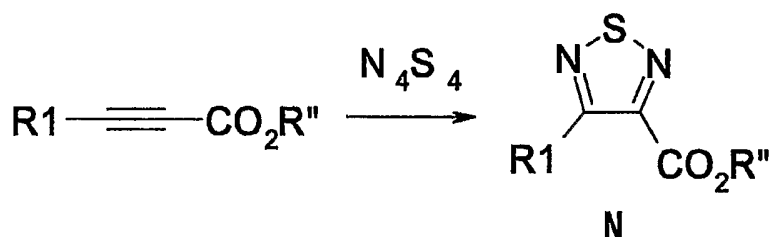
また一般式 (L) で表される 1,2,3-チアジアゾールカルボン酸は、下式に示したように文献 (Annalen, 1904, 333, 4) と同様な方法によっても製造することができる。すなわち、前述の方法によって製造した 1,2,3-オキサジアゾールカルボン酸に対して、硫化アンモニウムを反応させることによって、一般式 (L)

5 で表される 1,2,3-チアジアゾールカルボン酸を製造することができる。



一般式 (N) で表される 1,2,5-チアジアゾールカルボン酸エステルは、下式に示したように文献 (J. Heterocyclic. Chem., 1979, 1009) と同様な方法で製造

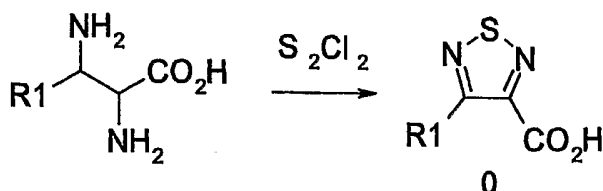
10 することができる。すなわち、置換アセチレンカルボン酸エステルをテトラサルファーテトラナイトライドで処理することにより一般式 (N) で表される 1,2,5-チアジアゾールカルボン酸エステルを製造することができる。



一般式 (O) で表される 1,2,5-チアジアゾールカルボン酸は、下式に示したよ

15 うに既知の方法により製造することができる。すなわち、文献 (Liebig's Ann.

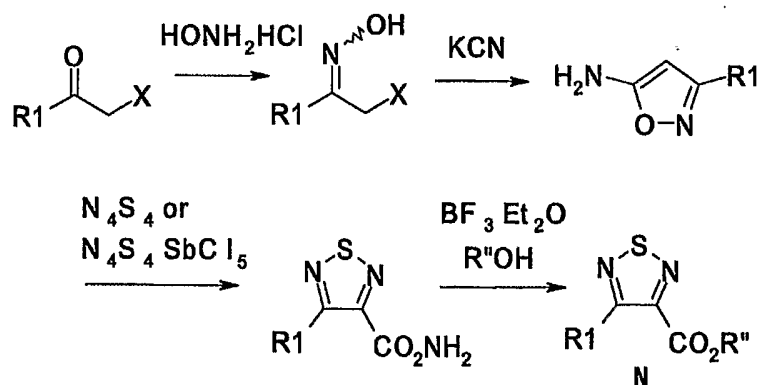
Chem., 1977, 1183) と同様の方法で製造することができるジアミノカルボン酸を、文献 (J. Org. Chem., 1967, 32(9), 2823) と同様の方法で塩化硫黄で処理することによって一般式 (0) で表される 1,2,5-チアジアゾールカルボン酸を製造することができる。



5

一般式 (N) で表される 1,2,5-チアジアゾールカルボン酸エステルは、下式に示したように文献 (Heterocycles, 2001, 55(1), 75) と同様な方法で製造することができる。すなわち、 α -ハロケトンに塩酸ヒドロキシルアミンと処理することによって得られる α -ハロオキシム体に対して、シアン化カリウムで処理することにより、イソキサゾールを製造することができる。これをテトラサルファーテトラナイトライドまたはテトラサルファーテトラナイトライド 5 塩化アンチモンで処理することによって得られるチオジアゾールカルボン酸アミドに対して、トリフルオロボランで処理することにより、一般式 (N) で表される 1,2,5-チオジアゾールカルボン酸エステルを製造することができる。

10

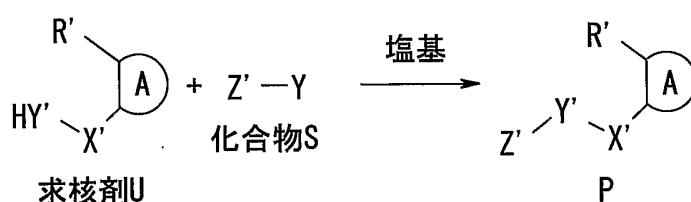
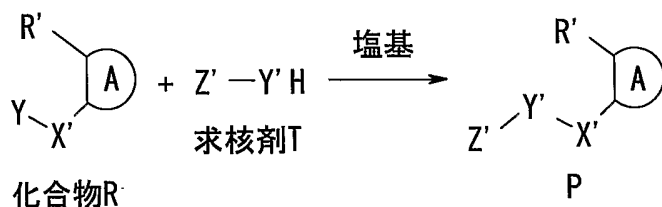


15

6. その他

下式において一般式 (P) で表される化合物は、Y がクロロ基、臭素基、ヨウ素基、トシル基、メシル基などの適当な脱離基である化合物 (R) または (S) を、Y' が酸素原子、窒素原子、硫黄原子、電子吸引性置換基で活性化された炭素原子

である適当な求核剤 (T) または (U) と共に、塩基条件下で縮合させることで製造することができる。また、化合物 (P) において、Y' が窒素原子である化合物は還元的アミノ化反応等を利用して製造することもでき、Y' が酸素原子である化合物は光延反応等を利用して製造することができる。

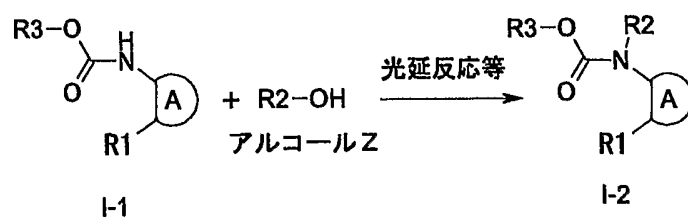
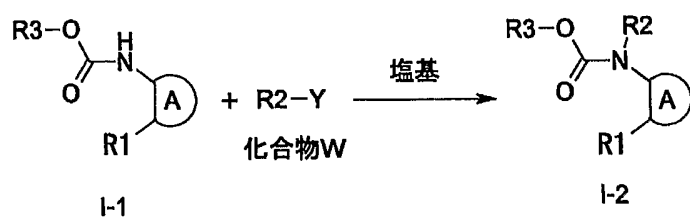


5

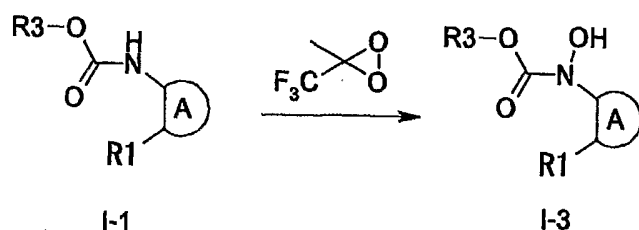
また、本発明の化合物に包含される、下式において一般式 (I-2) で表される化合物 (式中、R₂ は置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基などを示す) は、例えば文献 (Chem. Pharm. Bull., 1981, 29(6), 1743) の方法に従って、一般式 (I-1) で表される化合物と、Y がクロロ基、臭素基、ヨウ素基、トシル基、メシル基などの適当な脱離基である化合物 (W) とを、塩基条件下で縮合させることで製造することができる。

10

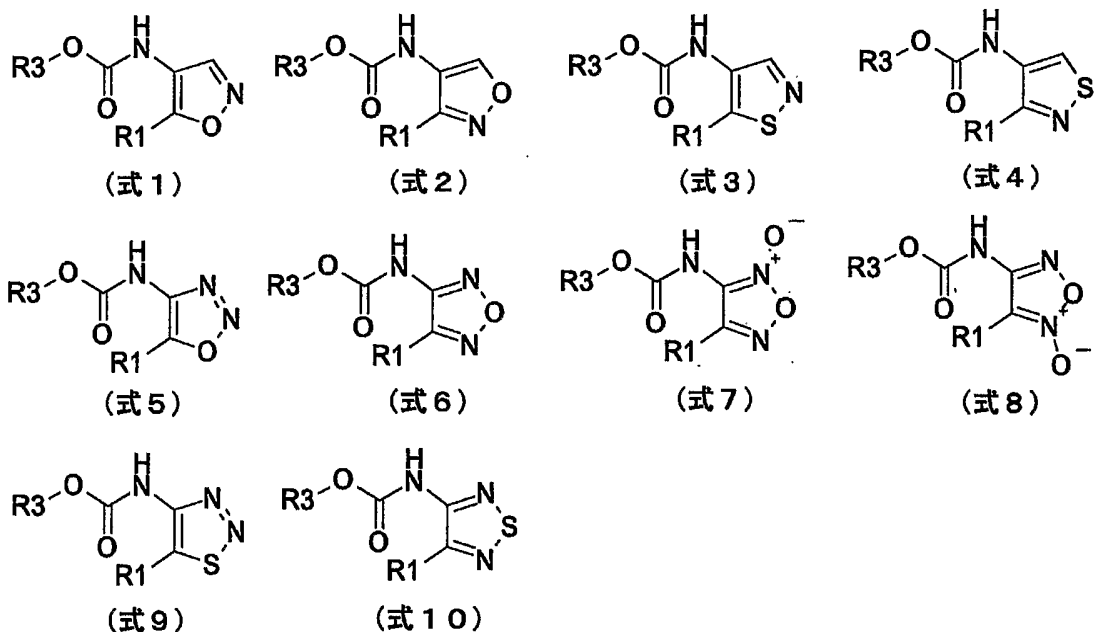
また、一般式 (I-2) で表される化合物は、一般式 (I-1) で表される化合物と適当なアルコール (Z) との光延反応等を利用して製造することができる。



また、本発明の化合物に包含される、下式において一般式 (I-3) で表される化合物は、文献 (Tetrahedron Lett. 2001, 42, 755) 記載の方法によって製造することができる。



- 5 上記記載の方法とほぼ同様にして、または同業者にとって自明な方法を加えることにより、以下の本発明の代表例を合成できる。各構造式中の R1 は表 1 および表 2 の置換基のいずれか、R3 は表 3 のいずれかを示す。なお、R1、R3 の置換基において、それらの光学活性体も含まれる。



10

実施例

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

実施例 1 :

3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリ

ル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステルの合成 (化合物 1)

標題化合物を以下に示す 2 つの方法 (合成方法 A および B) で合成した。

<合成方法 A>

(工程 A-1) 4-ニトロ安息香酸 2-メトキシカルボニルビニルエステルの合成

5 4-ニトロ安息香酸 (10 g, 59.8 mmol) およびプロパルギル酸 メチルエステル (5.5 g, 65.8 mmol) をアセトニトリル (100 ml) に溶解し、N-メチルモルホリン (3 g, 30 mmol) を加えて 40°C にて一晩撹拌した。減圧下にて反応液を濃縮し、残渣をエーテルで洗浄することにより、標題化合物 (12.6 g, 50.2 mmol, 83.9%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 3.80 (3H, s), 5.98 (1H, d, J = 12.6 Hz), 8.25-8.38 (4H, m), 8.52 (1H, d, J = 12.6 Hz).

(工程 A-2) 4-メチルベンズアルデヒドオキシムの合成

4-メチルベンズアルデヒド (20 g, 166 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (12.7 g, 183 mmol)、酢酸ナトリウム (23.1 g, 282 mmol) をエタノール (400
15 ml) および水 (150 ml) の混合溶媒に溶解し、80°C で 2 時間撹拌した。減圧下にて反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和塩化ナトリウム水溶液で有機層を洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮することにより標題化合物 (20.6 g, 152 mmol, 91.8%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 2.39 (3H, s), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H bs), 8.15 (1H, s).

(工程 A-3) 3-p-トリル-イソキサゾール-4-カルボン酸 メチルエステルの合成

N-クロロコハク酸イミド (9.87 g, 73.4 mmol) およびピリジン (175 mg, 2.2 mmol) をクロロホルム (100 ml) に溶解し、4-メチルベンズアルデヒドオキシム
25 (10 g, 73.4 mmol) を加え、溶液が透明になるまで撹拌した。4-ニトロ安息香酸 2-メトキシカルボニルビニルエステル (9.22 g, 36.7 mmol) およびトリethylアミン (12.9 g, 128 mmol) のクロロホルム (180 ml) 溶液を 0°C で 2 時間かけてゆっくりと滴下した後に、室温で一晩撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：95）で精製して標題化合物（1.56 g, 7.19 mmol, 19.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 2.41 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.27 (2H, d, J =9.0Hz), 7.67 (2H, d, J =8.4Hz), 8.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z 218 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

（工程A-4）3-p-トリル-イソキサゾール-4-カルボン酸の合成

3-p-トリル-イソキサゾール-4-カルボン酸 メチルエステル（3.1 g, 14.3 mmol）を THF（50 ml）に溶解し、2N 水酸化リチウム水溶液（50 ml）を加えて 4 時間撹拌した。その後、0℃にて 1N 塩酸（150 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して標題化合物（2.89 g, 14.3 mmol, 100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 2.42 (3H, s), 7.28 (2H, d, J =7.5Hz), 7.66 (2H, d, J =8.1Hz), 9.09 (1H, s).

MS (ESI) m/z 204 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

（工程A-5）(3-p-トリル-4-イソキサゾリル)-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチルエステルの合成

3-p-トリル-イソキサゾール-4-カルボン酸（2 g, 9.90 mmol）、1-(2-クロロフェニル)-エタノール（4.65 g, 29.7 mmol）、ジフェニルリン酸アジド（3.06 g, 11.9 mmol）およびトリエチルアミン（1.10 g, 10.9 mmol）をトルエン（60 ml）に溶解し、90℃で 1 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20～10：90）で精製して標題化合物（2.07 g, 5.80 mmol, 58.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.58 (3H, d, J =6.6Hz), 2.45 (3H, s), 6.25 (1H, q, J =6.6Hz), 6.41 (1H, s), 7.10-7.60 (8H, m), 8.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z 357 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

（工程A-6）[3-(4-ブロモメチルフェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸

1-(2-クロロフェニル)-エチルエステルの合成

(3-p-トリル-4-イソキサゾリル)-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチル
エステル (2.07 g, 5.80 mmol)、N-ブromoコハク酸イミド (1.55 g, 8.70
mmol) および無水過安息香酸 (187 mg, 0.58 mmol) をベンゼン (50 ml) に溶解
し、一晩加熱還流した。その反応液に 20%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、
酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン：酢酸エチル=95：5～85：15) で精製して標題化合物 (1.62
g, 3.73 mmol, 64.4%) を得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=1.51(3H, s), 4.77(2H, s), 6.08(1H, m), 7.15-
7.80(8H, m), 9.12(1H, s), 9.44(1H, m).

(工程A-7) 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-
イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステルの合成

[3-(4-ブromoメチルフェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフ
ェニル)-エチルエステル (615 mg, 1.41 mmol) のジクロロメタン (18 ml) 溶液
に、トリエチルアミン (855 mg, 8.47 mmol) および 3-メルカプトプロピオン酸
メチルエステル (445 mg, 4.23 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。水を加
え酢酸エチルで抽出し、その有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫
酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下溶媒を濃縮した。シリカゲルクロマトグラ
フィーにて精製 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) を行って、標題化合物 (58.5
mg, 0.123 mmol, 8.7%) を得た。

<合成方法B>

(工程B-1) 4-クロロメチルベンズアルデヒドの合成

4-クロロメチル安息香酸 (15.08 g, 88.40 mmol) をアルゴン雰囲気下、THF
(150 ml) に溶解し、氷冷下 1M ボラン・THF complex (135 ml, 135.00 mmol)
をゆっくり滴下した。室温で2時間攪拌した後に、1N 硫酸 (160 ml) を加えて
1時間攪拌し、酢酸エチル抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫
酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をジク

クロロメタン (300 ml) に溶解し、二酸化マンガン (76.94 g, 885.0 mmol) を加えて、室温で終夜撹拌した。セライトろ過後、ろ液を減圧下留去して、標題化合物 (11.93 g, 87%) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 4.64 (2H, s), 7.57 (2H, d, J=6.9Hz), 7.89 (2H, d, J=6.9Hz), 10.03 (1H, s).

(工程 B-2) 4-クロロメチルベンズアルデヒドオキシムの合成

4-クロロメチルベンズアルデヒド (11.93 g, 77.17 mmol) をエタノール (200 ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (10.73 g, 154.41 mmol) を加えて、50℃で3時間撹拌した。エタノールを減圧留去した後に、水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標題化合物 (12.69 g, 97%) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 4.59 (2H, s), 7.40 (2H, d, J=7.2Hz), 7.57 (2H, d, J=7.2Hz), 7.85-8.10 (1H, m), 8.14 (H, s).

(工程 B-3) N-ヒドロキシ-4-クロロメチルベンゼンカルボキシイミドイクロライドの合成

4-クロロメチルベンズアルデヒドオキシム (12.69 g, 74.82 mmol) を DMF (250 ml) に溶解し、N-クロロコハク酸イミド (12.00 g, 89.87 mmol)、次いで 4N 塩酸-1,4-ジオキサン (120 ml) を加えて、室温で 30 分間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下溶媒を留去して、標題化合物 (15.27 g, 100%) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 4.60 (2H, s), 7.43 (2H, d, J=7.5Hz), 7.84 (2H, d, J=7.5Hz), 8.12-8.19 (1H, m).

(工程 B-4) 3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

N-ヒドロキシ-4-クロロメチルベンゼンカルボキシイミドイクロライド (15.27 g, 74.82 mmol) をジクロロメタン (300 ml) に溶解し、3-メトキシアクリル酸メチル (10.43 g, 89.82 mmol) を加えた後に、トリエチルアミン (21 ml, 151 mmol) をゆっくり滴下し、室温で終夜撹拌した。水を加えて、ジクロロ

メタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製して、標題化合物（9.67 g, 51%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 3.84 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.49 (2H, d, J =6.9Hz), 7.70 (2H, d, J =6.9Hz), 9.01 (1H, s).

（工程B－5）3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸の合成

3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 メチルエステル (7.59 g, 30.16 mmol) を THF-水 (2:1, 225 ml) に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (5.06 g, 120.6 mmol) を加えて室温で6時間攪拌した。THFを減圧下留去し、2N 塩酸を加えて、反応液を弱酸性にしてから酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、標題化合物 (7.14 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 4.70 (2H, s), 7.52 (2H, d, J =8.4Hz), 7.77 (2H, d, J =8.4Hz), 9.31 (1H, s).

（工程B－6）[3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチルエステルの合成

3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 (5.78 g, 24.32 mmol)、1-(2-クロロフェニル)-エタノール (7.66 g, 48.91 mmol)、ジフェニルリン酸アジド (8.11 g, 29.47 mmol) およびトリエチルアミン (3.71 g, 36.66 mmol) をトルエン (70 ml) に溶解し、90℃で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去してから水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して、標題化合物 (6.78 g, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.57 (3H, d, J =6.6Hz), 4.62 (2H, s), 6.23 (1H, q, J =6.6Hz), 6.36 (1H, brs), 7.20-7.62 (8H, m), 8.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z 391 ($M+H$) $^+$.

(工程 B-7) 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステルの合成

[3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-メチルエステル (3.51 g, 8.97 mmol) をジクロロメタン (70 ml) に溶解し、3-メルカプトプロピオン酸 メチルエステル (4.46 g, 37.11 mmol) およびトリエチルアミン (5.45 g, 53.86 mmol) を加えて、室温で終夜撹拌した。減圧下溶媒を留去した後に、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、標題化合物 (2.80 g, 66%) を得た。なお、ここで得た化合物の ¹H-NMR および MS スペクトルは、実施例 1 工程 A-7 で得た化合物の

10 スペクトルと一致した。

実施例 2 :

3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成 (化合物 2)

実施例 1 に従って得た 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (37 mg, 0.078 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、1 N 水酸化リチウム溶液 (1 ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。1 N 塩酸 (1.5 ml) を加えた後に、酢酸エチル (3 ml) を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を濃縮することにより、標題化合物 (35.0 mg, 0.076 mmol, 97%) を得た。

15 20

実施例 3 :

3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成 (化合物 3)

標題化合物を光学活性カラムを用いたクロマトグラフィーによるラセミ体の光学分割を利用した方法 (合成方法 A) および (1R)-1-(2-クロロフェニル)エタノールを用いた Curtius 反応による方法 (合成方法 B) により合成した。

25

<合成方法 A>

(工程 A-1) 光学分割法による 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキ

シカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸
メチルエステルの合成

3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリ
ル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (110 mg, 0.232
5 mmol) を CHIRALCEL OD カラム (2 cm I.D. x 25 cm L; DAICEL CHEMICAL IND.,
LTD) を用いて高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (ヘキサン : エタノール =
8 : 2) で光学分割し、標題化合物 (R 体, 54 mg, 49%) をその S 体 (55 mg,
50%) と共に得た。光学純度は光学活性カラムを用いた HPLC 分析にて決定した。

< R 体 >

10 MS (ESI) m/z 475 (M+H)⁺.

光学純度 = 98% ee (HPLC 分析 : CHIRALCEL OD (0.46 cm I.D. x 25 cm L)、ヘキサ
ン : エタノール = 85 : 15、flow rate = 1.0 ml/min、保持時間 9.54 min)

< S 体 >

光学純度 = 90% ee (HPLC 分析 : CHIRALCEL OD (0.46 cm I.D. x 25 cm L)、ヘキサ
ン : エタノール = 85 : 15、flow rate = 1.0 ml/min、保持時間 10.91 min)

(工程 A - 2) 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミ
ノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成

3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキ
サゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (42 mg,
20 0.0885 mmol) から、実施例 2 の方法に従って、標題化合物 (58 mg, 0.126 mmol,
100%) を得た。

< 合成方法 B >

(工程 B - 1) (R)-1-(2-クロロフェニル)エタノールの合成

2'-クロロアセトフェノン (11.90 g, 76.77 mmol) と (+)-B-クロロジイソピ
25 ノカンフェニルボラン ((+)-DIP-C1) (25.00 g, 77.88 mmol) を用いて、文献
(J. Org. Chem., 1985, 50, 5446; 1988, 53, 2916) に従って反応を行い、標
題化合物を得た (8.81 g, 72%)。光学純度はアセテート (無水酢酸、トリエチル
アミン、ジクロロメタンにて) に誘導後、光学活性カラムを用いた HPLC 分析に

て決定した。

$[\alpha]_D = 57.8^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c=1.83$)

光学純度=92%ee (HPLC 分析: CHIRALCEL OD (0.46 cm I.D. x 25 cm L)、ヘキサン: エタノール=99:1、flow rate=1.0 ml/min、保持時間 R 体 4.85 min (ピーク面積 96.1%)、S 体 5.84 min (ピーク面積 3.9%))

(工程 B-2) 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成

実施例 1 工程 B-5 で合成した 3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸と (R)-1-(2-クロロフェニル)エタノールを用いて、実施例 1 工程 B-6 および 7 と同様に反応を行い、更に実施例 2 と同様に加水分解して、標題化合物を得た。なお、ここで得た化合物の $^1\text{H-NMR}$ および MS スペクトルは、実施例 3 工程 A-2 で得た化合物のスペクトルと一致した。

実施例 4 :

N-アセチル-S-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジル)-L-システインの合成 (化合物 4)

化合物 1 と N-アセチル-L-システインを用いて、実施例 1 工程 B-7 と同様の反応を行い、標題化合物を得た。

実施例 5 :

2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-エタンスルホン酸の合成 (化合物 5)

化合物 1 (100 mg, 0.256 mmol) と 2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム塩 (127 mg, 0.774 mmol) を用いて、実施例 1 工程 B-7 と同様の反応を行い、標題化合物を得た (50 mg, 39%)。

実施例 6 :

3-(4-{4-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成 (化合物 6)

(工程 1) [3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 (1R)-1-(2-ブロモフェニル)-エチルエステルの合成

3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 (実施例 1 工程 B-5 化合物) (748 mg, 3.17 mmol) と (R)-1-(2-ブロモフェニル)-エタノール (744 mg, 3.70 mmol) を用いて、実施例 1 工程 B-6 の方法に従って反応を行い、標題化合物 (649 mg, 47%) を得た。

- 5 (工程 2) 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステルの合成

10 [3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 (1R)-1-(2-ブロモフェニル)-エチルエステル (287 mg, 8.97 mmol) と 3-メルカプトプロピオン酸 メチルエステル (240 mg, 2.00 mmol) を用いて、実施例 1 工程 B-7 の方法に従って反応を行い、標題化合物 (284 mg, 83%) を得た。

MS (ESI) m/z 519 (M+H)⁺, 521 (M+2+H)⁺.

(工程 3) 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成

- 15 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (138 mg, 0.266 mmol) を用いて、実施例 2 と同様に反応を行って、標題化合物 (70 mg, 52%) を得た。

実施例 7 :

- 20 N-アセチル-S-(4-{4-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}ベンジル)-L-システインの合成 (化合物 7)

25 [3-(4-クロロメチルフェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 (1R)-1-(2-ブロモフェニル)-エチルエステル (実施例 6 工程 1 化合物) (102 mg, 0.234 mmol) と N-アセチル-L-システインを用いて、実施例 1 工程 B-7 と同様に反応を行って、標題化合物 (88 mg, 67%) を得た。

実施例 8 :

3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)プロピオン酸の合成 (化合物 8)

(工程 1) 2-クロロ-1-シクロペンテン-カルボアルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、シクロペンタノン (500 mg, 5.94 mmol) を無水トルエン (10 ml) に溶解し、無水ジメチルホルムアミド (687 μ l, 8.91 mmol) とオキシ塩化リン (830 μ l, 8.91 mmol) を滴下して、室温で 2 時間撹拌した。水 (15 ml) を加えて 30 分撹拌した後、4N 水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物 (636 mg, 4.87 mmol, 82.0%) を得た。

(工程 2) 1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エタノールの合成

アルゴン雰囲気下、2-クロロ-1-シクロペンテン-カルボアルデヒド (630 mg, 4.82 mmol) を無水テトラヒドロフラン (19 ml) に溶解し、0°C にてメチルマグネシウムブロマイド (1.4M トルエン溶液、4.1 ml) を滴下し、室温にて 30 分撹拌した。0°C でイソプロパノール (2 ml) を加え、減圧下溶媒を留去した後、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにて精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 6 : 1) することにより、標題化合物 (294 mg, 2.01 mmol, 41.6%) を得た。

(工程 3) [3-(4-クロロメチル-フェニル)-4-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)エチルエステルの合成

3-(4-クロロメチル-フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 (500 mg, 2.10 mmol) と 1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エタノール (243 mg, 1.68 mmol) より、実施例 1 工程 B-6 の方法に従って、標題化合物 (435 mg, 1.14 mmol, 67.9%) を得た。

MS (ESI) m/z 381 (M+H)⁺.

(工程 4) 3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル-プロピオン酸 メチルエステルの合成

[3-(4-クロロメチル-フェニル)-4-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロ

ロ-1-シクロペンテニル)エチルエステル (375 mg, 0.989 mmol) と 3-メルカプトプロピオン酸 メチルエステル (329 μ l, 2.97 mmol) より、実施例 1 工程 B-7 の方法に従って、標題化合物 (324 mg, 0.697 mmol, 70.4%) を得た。

MS (ESI) m/z 465 (M+H)⁺.

- 5 (工程 5) 3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成

3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (100 mg, 0.215 mmol) より、実施例 2 の方法に従って、標題化合物 (56.3 mg, 0.125 mmol, 58.1%) を得た。

実施例 9 :

3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)プロピオン酸の合成 (化合物 9)

- 15 (工程 1) 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステルの合成

3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (156 mg, 0.336 mmol) を CHIRALCEL OD カラム (2 cm I.D. x 25 cm L; DAICEL CHEMICAL IND., LTD) を用いて高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (ヘキサン : イソプロパノール = 9 : 1) で光学分割し、標題化合物 (R 体、30 mg, 19%) をその S 体 (38 mg, 25%) と共に得た。光学純度は光学活性カラムを用いた HPLC 分析にて決定した。

< R 体 >

- 25 MS (ESI) m/z 465 (M+H)⁺.

$[\alpha]_D = -27.6^\circ$ (MeOH, $c=0.590$)

光学純度 = 95% ee (HPLC : CHIRALCEL OD (0.46 cm I.D. x 25 cm L)、ヘキサン : イソプロパノール = 9 : 1、flow rate = 1.0 ml/min、保持時間 16.34 min)

< S 体 >

$[\alpha]_D = 25.5^\circ$ (MeOH, $c=0.675$)

光学純度 = 93%ee (HPLC : CHIRALCEL OD (0.46 cm I.D. x 25 cm L)、ヘキサン : イソプロパノール = 9 : 1、flow rate = 1.0 ml/min、保持時間 18.54 min)

5 (工程 2) 3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成

3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (21.9 mg, 0.0471 mmol) より、実施例 2 の方法に従って、標題化合物 (20.5

10 mg, 0.0455 mmol, 96.7%) を得た。

実施例 10 :

3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成 (化合物 10)

(工程 1) 2-クロロ-1-シクロヘキセン-カルボアルデヒドの合成

15 シクロヘキサノン (1.0 g, 10.2 mmol) より、実施例 8 工程 1 と同様の方法に従って、標題化合物 (1.32 g, 9.13 mmol, 92.3%) を得た。

(工程 2) 1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)-エタノールの合成

2-クロロ-1-シクロヘキセン-カルボアルデヒド (650 mg, 4.50 mmol) より、実施例 8 工程 2 と同様の方法に従って、標題化合物 (335 mg, 2.09 mmol, 20 46.3%) を得た。

(工程 3) [3-(4-クロロメチル-フェニル)-4-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)エチルエステルの合成

3-(4-クロロメチル-フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 (500 mg, 2.10 mmol) と 1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)-エタノール (270 mg, 1.68 mmol) 25 より、実施例 1 工程 B-6 の方法に従って、標題化合物 (521 mg, 1.32 mmol, 78.4%) を得た。

MS(ESI) m/z 396 (M+H)⁺.

(工程 4) 3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)-エトキシカルボニルア

ミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステルの合成

[3-(4-クロロメチル-フェニル)-4-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)エチルエステル (435 mg, 1.15 mmol) と 3-メルカプト
5 プロピオン酸 メチルエステル (380 μ l, 3.44 mmol) より、実施例 1 工程 B-7 の方法に従って、標題化合物 (437 mg, 0.913 mmol, 79.6%) を得た。

MS (ESI) m/z 479 (M+H)⁺.

(工程 5) 3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル) プロピオン酸の合成

10 3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (103 mg, 0.215 mmol) より、実施例 2 の方法に従って、標題化合物 (94.7 mg, 0.204 mmol, 94.9%) を得た。

実施例 11 :

15 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルホニル)プロピオン酸の合成 (化合物 11)

(工程 1) 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルホニル)プロピオン酸 メチルエステルの合成

3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (化合物 1) (82 mg, 0.173 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) に、*m*-クロロ過安息香酸 (92 mg, 0.533 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1N 炭酸ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、得られた粗生成物をシリカゲル
25 クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、標題化合物 (83 mg, 95%) を得た。

MS (ESI) m/z 507 (M+H)⁺.

(工程 2) 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソ

キサゾリル}ベンジルスルホニル)プロピオン酸の合成

3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}ベンジルスルホニル)プロピオン酸 メチルエステルを用いて、実施例 2 と同様に反応を行って、標題化合物 (24 mg, 30%) を得た。

5 実施例 1 2 :

3-(4-{4-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}ベンジルスルホニル)プロピオン酸の合成 (化合物 1 2)

3-(4-{4-[(1R)-1-(2-ブロモフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)プロピオン酸 メチルエステル (実施例 6 工程 10 2 化合物) を用いて、実施例 1 1 と同様に反応を行って、標題化合物を得た (55 mg, 76%)。

実施例 1 3 :

3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}ベンジルスルホニル)プロピオン酸の合成 (化合物 1 3)

3-(4-{4-[1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)プロピオン酸 メチルエステル (実施例 1 0 工程 4 化合物) を用いて、実施例 1 1 と同様に反応を行って、標題化合物を得た (6.2 mg, 11%)。

実施例 1 4 :

20 {[2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸の合成 (化合物 1 4)

(工程 1) 4-(2-クロロエチル)ベンズアルデヒドの合成

4-(2-クロロエチル)-安息香酸 (2.00 g, 10.83 mmol) をアルゴン雰囲気下、THF (40 ml) に溶解し、氷冷下 1M ボラン・THF complex (16 ml, 16.00 mmol) をゆっくり滴下した。室温で 2 時間攪拌した後に、1N 硫酸 (36 ml) を加えて 1 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、二酸化マンガン (10.00 g) を加えて、室温で終

夜撹拌した。セライトろ過し、ろ液を減圧下留去して、標題化合物 (1.71 g, 91%) を得た。

(工程 2) 4-(2-クロロエチル)ベンズアルデヒドオキシムの合成

4-(2-クロロエチル)ベンズアルデヒド (1.70 g, 10.08 mmol) をエタノール (35 ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.05 g, 15.11 mmol) を加えて、50°C で 2 時間撹拌した。エタノールを減圧留去した後に、水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標題化合物 (1.75 g, 95%) を得た。

(工程 3) N-ヒドロキシ-4-(2-クロロエチル)ベンゼンカルボキシイミドイルクロライドの合成

4-(2-クロロエチル)ベンズアルデヒドオキシム (1.74 g, 9.48 mmol) を DMF (40 ml) に溶解し、N-クロロコハク酸イミド (1.52 g, 11.38 mmol)、次いで 4N 塩酸-1,4-ジオキサン (20 ml) を加えて、室温で 1 時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下溶媒を留去して、標題化合物 (2.07 g, 100%) を得た。

(工程 4) 3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 メチルエステルの合成

N-ヒドロキシ-4-(2-クロロエチル)ベンゼンカルボキシイミドイルクロライド (2.07 g, 9.48 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、3-メトキシアクリル酸 メチルエステル (1.32 g, 11.37 mmol) を加えた後に、トリエチルアミン (1.92 g, 18.97 mmol) をゆっくり滴下し、室温で終夜撹拌した。水を加えて、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、標題化合物 (1.46 g, 58%) を得た。

MS(ESI) m/z 266 ($M+H$)⁺.

(工程 5) 3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸の合成

3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 メチルエス

テル (1.46 g, 5.49 mmol) を THF-水 (2:1, 30 ml) に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (922 mg, 21.97 mmol) を加えて室温で 6 時間撹拌した。THF を減圧下留去し、2N 塩酸を加えて、反応液を弱酸性にしてから酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、標題化合物 (1.38 g, 100%) を得た。

MS (ESI) m/z 252 (M+H)⁺.

(工程 6) [3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチルエステルの合成

3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 (710 mg, 2.82 mmol)、1-(2-クロロフェニル)-エタノール (530 mg, 3.38 mmol)、ジフェニルリン酸アジド (930 mg, 3.38 mmol)、トリエチルアミン (1.43 g, 14.13 mmol) をトルエン (15 ml) に溶解し、90℃で 1 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去してから水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 5 : 1) で精製して、標題化合物 (963 mg, 84%) を得た。

MS (ESI) m/z 405 (M+H)⁺.

(工程 7) {[2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸 メチルエステルの合成

[3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル (481 mg, 1.19 mmol) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、メチルチオグリコレート (379 mg, 3.57 mmol)、トリエチルアミン (600 mg, 5.93 mmol) を加えて、50℃で終夜撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 4 : 1) で精製して、標題化合物 (190 mg, 34%) を得た。

MS (ESI) m/z 475 (M+H)⁺.

(工程 8) {[2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸の合成

{[2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸メチルエステル (183 mg, 0.385 mmol) を用いて、実施例 2 と同様に反応を行って、標題化合物を得た (123 mg, 69%)。

実施例 15 :

- 5 {3-[2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}プロピオン酸の合成 (化合物 15)

(工程 1) {3-[2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}プロピオン酸 メチルエステルの合成

- 10 実施例 14 工程 6 で得られた [3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル (481 mg, 1.19 mmol) と 3-メルカプトプロピオン酸 メチルエステル (430 mg, 3.58 mmol) を用いて、実施例 14 工程 7 と同様に反応を行って、標題化合物 (44 mg, 8%) を得た。

MS (ESI) m/z 489 (M+H)⁺.

- 15 (工程 2) {3-[2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}プロピオン酸の合成

{3-[2-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}プロピオン酸 メチルエステル (44 mg, 0.090 mmol) を用いて、実施例 2 と同様に反応を行い、標題化合物を得た (29 mg, 68%)。

20

実施例 16 :

{[2-(4-{4-[1-(2-クロロシクロペンテニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸の合成 (化合物 16)

- 25 (工程 1) {3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-イソキサゾリル}-カルバミン酸 1-(2-クロロシクロペンテニル)-エチルエステルの合成

3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 (308 mg, 1.22 mmol) と 1-(2-クロロシクロペンテニル)-エタノール (270 mg, 1.84 mmol) を用いて、実施例 1 工程 B-6 と同様に反応を行って、標題化合物 (482

mg, 100%) を得た。

MS (ESI) m/z 395 (M+H)⁺

(工程 2) {[2-(4-{4-[1-(2-クロロシクロペンテニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸 メチルエステルの合成

- 5 {3-[4-(2-クロロエチル)フェニル]-イソキサゾリル}カルバミン酸 1-(2-クロロシクロペンテニル)-エチルエステル (482 mg, 1.22 mmol) を用いて、実施例 1 4 工程 7 と同様に反応を行って、標題化合物 (69 mg, 12%) を得た。

MS (ESI) m/z 465 (M+H)⁺.

- 10 (工程 3) {[2-(4-{4-[1-(2-クロロシクロペンテニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸の合成

{[2-(4-{4-[1-(2-クロロシクロペンテニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸 メチルエステル (69 mg, 0.148 mmol) を用いて、実施例 2 と同様に反応を行って、標題化合物を得た (36 mg, 54%)。

- 15 実施例 1 7 :

{[2-(4-{4-[1-(2-クロロシクロヘキセニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸の合成 (化合物 1 7)

(工程 1) [3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロシクロヘキセニル)-エチルエステルの合成

- 20 3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 (262 mg, 1.04 mmol) と 1-(2-クロロシクロヘキセニル)-エタノール (256 mg, 1.59 mmol) を用いて、実施例 1 工程 B-6 と同様に反応を行って、標題化合物 (396 mg, 93%) を得た。

MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺.

- 25 (工程 2) {[2-(4-{4-[1-(2-クロロシクロヘキセニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸 メチルエステルの合成

[3-(4-(2-クロロエチル)フェニル)-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロシクロヘキセニル)-エチルエステル (396 mg, 0.97 mmol) を用いて、実施例

1 4 工程 7 と同様に反応を行って、標題化合物 (108 mg, 23%) を得た。

MS (ESI) m/z 479 (M+H)⁺.

(工程 3) {[2-(4-{4-[1-(2-クロロシクロヘキセニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸の合成

- 5 {[2-(4-{4-[1-(2-クロロシクロヘキセニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸 メチルエステル (100 mg, 0.209 mmol) を用いて、実施例 2 と同様に反応を行って、標題化合物を得た (79 mg, 81%)。

実施例 18 :

- 10 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-5-イソキサゾリル}-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成 (化合物 18)

(工程 1) 3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3-(4-クロロメチルフェニル)プロピオン酸 tert-ブチルエステルの合成

- 15 アルゴン雰囲気下 -78°C で、Bu₂Sn(OTf)₂ (690 mg, 1.30 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (50 ml) に 4-クロロメチルベンズアルデヒド (2.00 g, 12.94 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) を滴下し、次いで 1-tert-ブトキシ-1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エテン (6.10 g, 26.47 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) を滴下して、そのまま 2 時間攪拌した。水を加えて、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) で精製して、標題化合物 (4.96 g, 100%) を得た。

(工程 2) 3-ヒドロキシ-3-(4-{[(3-メトキシ-3-オキソプロピル)チオ]メチル}フェニル)プロピオン酸 tert-ブチルエステルの合成

- 25 3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3-(4-クロロメチルフェニル)プロピオン酸 tert-ブチルエステル (3.25 g, 8.44 mmol) のクロロホルム溶液 (40 ml) に、3-メルカプトプロピオン酸メチル (1.12 g, 9.32 mmol)、トリエチルアミン (2.4 ml, 17.29 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨード (156 mg, 0.42 mmol) を加えて、50°C で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加えて酢酸エ

チルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を再び留去した。得られた粗生成物を THF (35 ml) に溶解し、1M テトラブチルアンモニウムフルオリド-THF 溶液 (8.5 ml, 8.50 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、標題化合物 (711 mg, 24%) を得た。

(工程 3) 3-(4-[(3-メトキシ-3-オキシプロピル)チオ]メチル)フェニル)-3-オキシプロピオン酸 tert-ブチルエステルの合成

10 3-ヒドロキシ-3-(4-[(3-メトキシ-3-オキシプロピル)チオ]メチル)フェニル)プロピオン酸 tert-ブチルエステル (695 mg, 1.96 mmol) のジクロロメタン溶液 (15 ml) に、酢酸ナトリウム (810 mg, 9.87 mmol)、ピリジニウム ジクロメート (885 mg, 2.35 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液にエチルエーテルを加えてろ過し、ろ液を減圧下濃縮して、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、標題化合物 (494 mg, 71%) を得た。

(工程 4) 5-(4-[(3-メトキシ-3-オキシプロピル)チオ]メチル)フェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルの合成

20 3-(4-[(3-メトキシ-3-オキシプロピル)チオ]メチル)フェニル)-3-オキシプロピオン酸 tert-ブチルエステル (472 mg, 1.34 mmol) に N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (5 ml) を加えて、100°C で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (280 mg, 4.03 mmol) を加えて 70°C で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、標題化合物 (330 mg, 65%) を得た。

(工程 5) 5-(4-[(3-メトキシ-3-オキシプロピル)チオ]メチル)フェニル)イソ

キサゾール-4-カルボン酸の合成

5- (4- {[(3-メトキシ-3-オキソプロピル)チオ]メチル}フェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (300 mg, 0.80 mmol) に 4N 塩酸-1,4-ジオキサン (10 ml) を加えて、100°C で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去して、標題化合物 (250 mg, 98%) を得た。

(工程 6) 3-(4-[4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-5-イソキサゾリル]-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸メチルエステルの合成

5- (4- {[(3-メトキシ-3-オキソプロピル)チオ]メチル}フェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸 (81 mg, 0.25 mmol) と 1-(2-クロロフェニル)-エタノール (57 mg, 0.36 mmol) を用いて、実施例 1 工程 B-6 と同様に反応を行い、標題化合物 (24 mg, 20%) を得た。

MS (ESI) m/z 475 (M+H)⁺.

(工程 7) 3-(4-[4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-5-イソキサゾリル]-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸の合成

3-(4-[4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-5-イソキサゾリル]-ベンジルスルファニル)-プロピオン酸 メチルエステル (22 mg, 0.046 mmol) のエタノール溶液 (1 ml) に、2N 塩酸 (2 ml) を加えて、50°C で 4 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=9:1) で精製して、標題化合物 (10 mg, 47%) を得た。

実施例 19:

5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)-4-ペンタン酸の合成 (化合物 19)

(工程 1) 4-ヨード-ベンズアルデヒド-オキシムの合成

4-ヨード-ベンズアルデヒド (1.54g, 6.63 mmol) より、実施例 1 工程 B-2 と同様の方法に従って、標題化合物 (1.58g, 6.40 mmol, 96.3%) を得た。

MS (ESI) m/z 248 (M+H)⁺.

(工程 2) N-ヒドロキシ-4-ヨードベンゼン-カルボキシイミドイルクロライドの合成

4-ヨード-ベンズアルデヒド-オキシム (1.57g, 6.36 mmol) より、実施例 1 工程 B-3 と同様の方法に従って、標題化合物 (1.79g, 6.36 mmol, 100%) を得た。

5 MS (ESI) m/z 282 (M+H)⁺.

(工程 3) 3-(4-ヨード-フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 メチルエステルの合成

N-ヒドロキシ-4-ヨードベンゼン-カルボキシイミドイルクロライド (1.79 g, 6.36 mmol) より、実施例 1 工程 B-4 と同様の方法に従って、標題化合物
10 (1.14g, 3.47 mmol, 54.7%) を得た。

MS (ESI) m/z 330 (M+H)⁺.

(工程 4) 3-(4-ヨード-フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸の合成

3-(4-ヨード-フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 メチルエステル (1.14 g, 3.47 mmol) より、実施例 1 工程 B-5 と同様の方法に従って、標題化合物
15 (1.22 g, 3.87 mmol, 100%) を得た。

MS (ESI) m/z 316 (M+H)⁺.

(工程 5) [3-(4-ヨード-フェニル)-4-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチルエステルの合成

3-(4-ヨード-フェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 (430 mg, 1.37 mmol)
20 と 2-クロロ- α -メチル-ベンジルアルコール (127 μ l, 0.956 mmol) より、実施例 1 工程 B-6 の方法に従って、標題化合物 (394 mg, 0.841 mmol, 87.9%) を得た。

MS (ESI) m/z 469 (M+H)⁺.

(工程 6) 5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}-フェニル)-4-ペンテン酸 メチルエステルの合成
25

[3-(4-ヨード-フェニル)-4-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル (250 mg, 0.534 mmol) をジエチルイソプロピルアミン (2.5 ml)、1,4-ジオキサン (12.5 ml) に溶解し、4-ペンテン酸エチルエステル

(96 mg, 0.748 mmol)、トリ-*o*-トリル-ホスフィン (65 mg, 0.214 mmol)、酢酸
パラジウム (12 mg, 0.0534 mmol) を加え、100°Cにて 4 時間撹拌した。1*N* 塩酸
を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した
後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合
5 物 (159 mg, 0.340 mmol, 63.6%) を得た。

MS (ESI) m/z 469 ($M+H$)⁺.

(工程 7) 5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソ
キサゾリル}-フェニル)-4-ペンタン酸 メチルエステルの合成

5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリ
10 ル}-フェニル)-4-ペンテン酸 メチルエステル (160 mg, 0.299 mmol) を酢酸エ
チル (10 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (dry, 25 mg) を加え、室温にて 1 時
間水素添加反応を行った。セライト濾過し、減圧下にて溶媒を留去することによ
り、標題化合物 (148 mg, 0.315 mmol, 92.2%) を得た。

MS (ESI) m/z 471 ($M+H$)⁺.

15 (工程 8) 5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソ
キサゾリル}-フェニル)-4-ペンタン酸の合成

5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリ
ル}-フェニル)-4-ペンタン酸 メチルエステル (92 mg, 0.195 mmol) より、実施
例 2 の方法に従って、標題化合物 (63.3 mg, 0.143 mmol, 73.3%) を得た。

20 実施例 20 :

3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリ
ル}-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸の合成 (化合物 20)

(工程 1) 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソ
キサゾリル}-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸 メチルエステル
25 の合成

実施例 1 工程 B-6 で得られた [3-(4-クロロメチルフェニル)-4-イソキサゾリ
ル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチルエステル (1.0 g, 2.56 mmol)
を *N,N*-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、3-アミノプロピオン酸 メチ

ルエステル塩酸塩 (1.07 g, 7.67 mmol) と炭酸カリウム (2.12 g, 15.3 mmol) を加えて 50°C にて一晩攪拌した。0°C で 1N 塩酸を加えて反応系を弱酸性とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去
5 後、カラムクロマトグラフィー(メタノール：ジクロロメタン=1：20)にて精製を行って、標題化合物 (138 mg, 11%) を得た。

MS (ESI) m/z 502 (M+H)⁺.

(工程 2) 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸の合成

- 10 3-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸 メチルエステル (97.5 mg, 0.194 mmol) より、実施例 2 と同様の方法に従って、標題化合物 (94.6 mg, quant.) を得た。

実施例 2 1 :

- 15 4-[(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-フェニル)-アミノ]-(2R)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸 の合成 (化合物 2 1)

- (2R)-2-アセトキシ-4-[(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-フェニル)-アミノ]-4-オキソブタン酸 (132 mg, 20 0.256 mmol) をメタノール (2.5 ml) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。0°C にて 1N 塩酸 (2.6 ml) を加えて反応系を弱酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を濃縮することにより、標題化合物 (111 mg, 92%) を得た。

- 25 実施例 2 2 :

4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-イソキサゾリル]フェニル アセテートの合成 (化合物 2 2)

(工程 1) 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-ベンズアルデヒドオキシムの

合成

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-ベンズアルデヒドを用いて、実施例 1 工程 B-2 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

(工程 2) 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-N-ヒドロキシベンゼンカルボ

5 キシイミドイルクロライドの合成

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-ベンズアルデヒドオキシムを用いて、実施例 1 工程 B-3 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

(工程 3) 3-(4-[tert-ブチルジメチルシリルオキシ]フェニル)イソキサゾール-

4-カルボン酸メチルエステルの合成

10 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロライドを用いて、実施例 1 工程 B-4 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

(工程 4) 3-(4-ヒドロキシフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸の合成

15 3-(4-[tert-ブチルジメチルシリルオキシ]フェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸メチルエステルを用いて、実施例 1 工程 B-5 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

(工程 5) 3-(4-アセトキシフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸の合成

20 3-(4-ヒドロキシフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 (1.39 g, 6.77 mmol) のジクロロメタン溶液 (120 ml) に、無水酢酸 (2.07 g, 20.28 mmol)、トリエチルアミン (3.43 g, 33.90 mmol)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン (84 mg, 0.676 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、水を加えて、酢酸エチルで抽出を行い、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、標題化合物を得た (1.50 g, 78%)。

25 (工程 6) 4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-イソキサゾリル]フェニル アセテートの合成

3-(4-アセトキシフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 工程 B-6 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

実施例 23 :

1-(2-クロロフェニル)エチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-イソキサゾリルカルバメートの合成 (化合物 23)

4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-イソキサゾリル]フェニル アセテート (2.11 g, 5.26 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (7.0 ml) を加えて、室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下留去し、水を加え、1M 塩酸で中和した後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、標題化合物を得た (1.82 g, 96%)。

10 実施例 24 :

5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェノキシ)ペンタン酸の合成 (化合物 24)

(工程 1) 5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェノキシ)ペンタン酸 エチルエステルの合成

15 1-(2-クロロフェニル)エチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-イソキサゾリルカルバメート (80 mg, 0.223 mmol) の N,N-ジメチルホルミアミド溶液 (2 ml) に、炭酸カリウム (60 mg, 0.435 mmol) と 5-ブロモバレリン酸エチルエステル (60 mg, 0.287 mmol) を加えて、100°Cで 1 時間撹拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して、標題化合物を得た (59 mg, 55%)。

(工程 2) 5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェノキシ)ペンタン酸の合成

25 5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェノキシ)ペンタン酸 エチルエステル (58 mg, 0.12 mmol) より、実施例 2 と同様の方法に従って、標題化合物 (31 mg, 57%) を得た。

実施例 25 :

4-[4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}

ル}フェニル)アミノ]-4-オキソブタン酸の合成 (化合物 25)

(工程 1) 4-ニトロベンズアルデヒドオキシムの合成

4-ニトロベンズアルデヒドを用いて、実施例 1 工程 B-2 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

5 (工程 2) N-ヒドロキシ-4-ニトロベンゼンカルボキシイミドイルクロライドの合成

4-ニトロベンズアルデヒドオキシムを用いて、実施例 1 工程 B-3 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

10 (工程 3) 3-(4-ニトロフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 メチルエステルの合成

N-ヒドロキシ-4-ニトロベンゼンカルボキシイミドイルクロライドを用いて、実施例 1 工程 B-4 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

(工程 4) 3-(4-ニトロフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸の合成

15 3-(4-ニトロフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 メチルエステルを用いて、実施例 1 工程 B-5 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

(工程 5) [3-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)エチルエステルの合成

3-(4-ニトロフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 工程 B-6 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

20 (工程 6) [3-(4-アミノフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)エチルエステルの合成

[3-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)エチルエステルのエタノール溶液に 5%Pd-C を加えて、室温で 1 時間水素添加反応を行った。反応液をろ過、減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製を行って、標題化合物を得た。

(工程 7) 4-[(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}フェニル)アミノ]-4-オキソブタン酸の合成

[3-(4-アミノフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバミン酸 1-(2-クロロフェニ

ル)エチルエステルおよび無水コハク酸をアセトンに溶かし、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下留去し、逆相 HPLC にて精製をおこなって、標題化合物を得た。

実施例 26 :

- 5 (2R)-2-アセトキシ-4-[(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)アミノ]-4-オキソブタン酸の合成 (化合物 26)

実施例 25 工程 6 で得られた[3-(4-アミノフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)エチルエステル (150 mg, 0.42 mmol) と (S)-(-)-O-2-アセトキシコハク酸無水物 (133 mg, 0.84 mmol) より、実施例 25 工程 10 7 と同様の方法に従って、標題化合物 (188 mg, 87%) を得た。

実施例 27 :

{[2-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}酢酸の合成 (化合物 27)

- 15 (1R)-1-(2-クロロフェニル)エタノールを用いて、実施例 14 と同様に反応を行い、標題化合物を得た。

実施例 28 :

3-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}ベンジルスルホニル)プロピオン酸の合成 (化合物 28)

- 20 (1R)-1-(2-クロロフェニル)エタノールを用いて、実施例 11 と同様に反応を行い、標題化合物を得た。

実施例 29 :

{3-[2-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサゾリル}フェニル)エチル]チオ}プロピオン酸の合成 (化合物 29)

- 25 (1R)-1-(2-クロロフェニル)エタノールを用いて、実施例 15 と同様に反応を行い、標題化合物を得た。

実施例 30 :

5-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-イソキサ

ゾリル}-フェニル)-4-ペンテン酸の合成 (化合物 30)

3-(4-ヨードフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸と (R)-2-クロロ- α -メチルベンジルアルコールを用いて、実施例 19 工程 5 および 6 と同様の方法に従って、5-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-フェニル)-4-ペンテン酸 メチルエステルを合成し、実施例 2 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

実施例 31 :

5-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-フェニル)-4-ペンタン酸の合成 (化合物 31)

10 実施例 30 で得た 5-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-フェニル)-4-ペンテン酸 メチルエステルを用いて、実施例 19 工程 7 および 8 と同様にして反応を行って、標題化合物を得た。

実施例 32 :

15 6-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-フェニル)-ヘキサン酸の合成 (化合物 32)

(工程 1) 3-[4-(5-メトキシカルボニル-1-ペンテニル)-フェニル]-イソキサゾール-4-カルボン酸の合成

3-(4-ヨードフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸 (315 mg, 1.0 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 ml)、ジエチルイソプロピルアミン (2.5 ml) に溶解し、
20 5-ヘキセン酸 メチルエステル (179 mg, 1.4 mmol)、トリ-(*o*-トリル)-ホスフィン (122 mg, 0.4 mmol)、酢酸パラジウム (22.4 mg, 0.1 mmol) を加え、100°C にて一晚攪拌した。1N 塩酸を加え、酢酸エチルで 1 回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 ~ 6 : 4) することにより、標題化合物 (250 mg, 79%) を得た。
25

MS (ESI) m/z 316 (M+H)⁺.

(工程 2) 6-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-

3-イソキサゾリル}-フェニル)-5-ヘキセン酸 メチルエステルの合成

3-[4-(5-メトキシカルボニル-1-ペンテニル)-フェニル]-イソキサゾール-4-カルボン酸 (250 mg, 0.79 mmol) と (1R)-1-(2-クロロフェニル)エタノール (149 mg, 0.95 mmol) より、実施例 19 工程 5 および 6 と同様の方法に従って、標題化合物 (99 mg, 27%) を得た。

MS (ESI) m/z 469 (M+H)⁺.

(工程 3) 6-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-フェニル)ヘキサン酸の合成

6-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-フェニル)-5-ヘキセン酸 メチルエステルを用いて、実施例 19 工程 7 および 8 と同様に反応を行って、標題化合物を得た。

実施例 33 :

5-(4-{4-[1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-フェニル)-3,3-ジメチルペンタン酸の合成 (化合物 33)

[3-(4-ヨード-フェニル)-4-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチルエステルおよび 3,3-ジメチル 4-ペンテン酸 メチルエステルを用いて、実施例 19 工程 6-8 と同様の方法に従って反応を行い、標題化合物を得た。

実施例 34 :

5-(4-{4-[(1R)-1-(2-クロロフェニル)-エトキシカルボニルアミノ]}-3-イソキサゾリル}-フェニル)-2-メチル-ペンタン酸の合成 (化合物 34)

[3-(4-ヨード-フェニル)-4-イソキサゾリル]-カルバミン酸 1-(2-クロロフェニル)-エチルエステルおよび 2-メチル-4-ペンテン酸エチルエステルより、実施例 19 工程 6-8 と同様の方法に従って反応を行い、標題化合物を得た。

以下、実施例 1~34 の化合物の構造式および物理化学的データを表 4~10 に示す。なお、表中、次に示す略号を用いる。Ex : 実施例番号、Dat : 物理化学的データ。

実験例 1

(1) ラット肝臓星細胞画分由来 Myofibroblast 様細胞株の樹立

雄性 Wistar ラット肝臓より定法 (European J. Biochem., 1993, 213, p. 815) に従って星細胞画分を得た。数代継代培養した後、限界希釈法により単細胞化した。コロニーを形成した増殖の良い 24 クローンを得た。これらのクローンを α SMA 抗体で染色したところ、すべて陽性であり Myofibroblast 様の性質を持つことを確認した。これらの細胞に対する LPA による Ca^{2+} 上昇作用、細胞増殖作用などを調べ、LPA に対する反応性の良いクローンを 1 種選択し、下記の実施例における活性測定のために使用した。

(2) 細胞活性化作用 (細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇作用) 阻害活性の測定

上記細胞を 24,000 cells/well で 384 穴プレートにて一晚培養後、培地を除去し、 $4\mu\text{M}$ の Fluo-3, AM (Biotium) を含む Assay buffer (0.1% BSA、20 mM HEPES、 $1\times\text{HBSS}$ 、2.5 mM Probenecid) を添加し、 37°C で 1 時間染色した。染色試薬入りの buffer を除去した後、Assay buffer を添加し、細胞内 Ca^{2+} 濃度の測定を FLIPR (Molecular Devices) で行った。Assay buffer に被験物質を添加し、次いで LPA を終濃度 $5\mu\text{M}$ で添加して被験物質の LPA による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇阻害作用を検討した。被験物質無添加の場合の LPA 添加による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を 100%、LPA 無添加時を 0% とし、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を 50% 阻害する濃度 (IC_{50}) を求めた。

結果を表 11 にまとめる。

〔表 1〕

No.	R1	No.	R1	No.	R1
1		12		23	
2		13		24	
3		14		25	
4		15		26	
5		16		27	
6		17		28	
7		18		29	
8		19		30	
9		20		31	
10		21		32	
11		22		33	

〔表 2〕

No.	R1	No.	R1	No.	R1
34		41		48	
35		42		49	
36		43		50	
37		44		51	
38		45		52	
39		46			
40		47			

〔表 3〕

No.	R3
1	1-(2-フルオロフェニル)エチル
2	1-(2-ブロモフェニル)エチル
3	1-(2-クロロフェニル)エチル
4	2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル
5	1-(2-クロロ-1-シクロペンテニル)エチル
6	1-(2-クロロ-1-シクロヘキセニル)エチル
7	1-(4-クロロ-3-チエニル)エチル

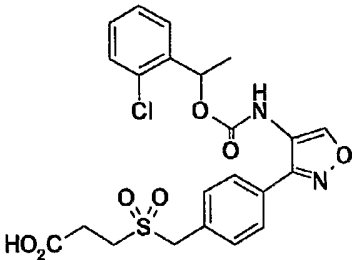
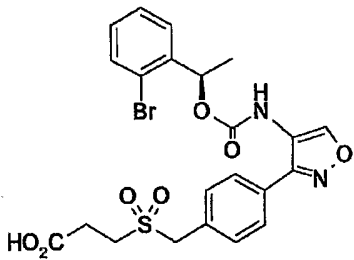
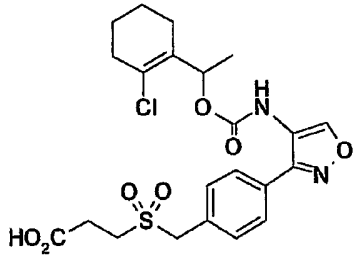
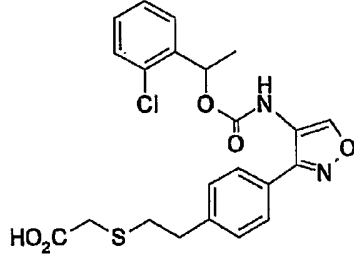
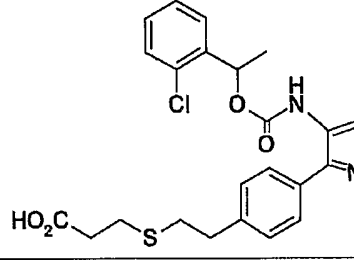
[表 4]

Ex	Structure	Dat
1		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =1.58 (3H, d, J =6.3Hz), 2.59 (2H, t, J =6.9Hz), 2.74 (2H, t, J =6.9Hz), 3.69 (3H, s), 3.80 (2H, s), 6.25 (1H, q, J =6.6Hz), 6.35–6.45 (1H, m), 7.15–7.60 (8H, m), 8.85–8.95 (1H, m). MS (ESI) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
2		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =1.58 (3H, d, J =6.6Hz), 2.55–2.78 (6H, m), 3.81 (2H, s), 6.24 (1H, q, J =6.6Hz), 6.37–6.45 (1H, m), 7.20–7.60 (8H, m), 8.85–8.95 (1H, m). MS (ESI) m/z 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
3		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =1.58 (3H, d, J =6.6Hz), 2.55–2.78 (4H, m), 3.80 (2H, s), 6.24 (1H, q, J =6.6Hz), 6.37–6.45 (1H, m), 7.20–7.60 (8H, m), 8.85–8.95 (1H, m). MS (ESI) m/z 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. [α] $_D$ =−39.5° (MeOH, c =0.585)
4		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ =1.53 (3H, d, J =5.4Hz), 2.00 (3H, s), 2.81 (1H, dd, J =13.8, 7.2Hz), 3.00 (1H, dd, J =13.8, 4.5Hz), 3.83 (2H, s), 4.43–4.50 (1H, m), 6.12–6.20 (1H, m), 7.22–7.65 (8H, m), 8.84 (1H, s). MS (ESI) m/z 518 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
5		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ =1.53 (3H, d, J =6.3Hz), 2.76–2.86 (2H, m), 2.98–3.06 (2H, m), 3.82 (2H, s), 6.15 (1H, q, J =6.3Hz), 7.22–7.70 (8H, m), 8.84 (1H, s). MS (ESI) m/z 497 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

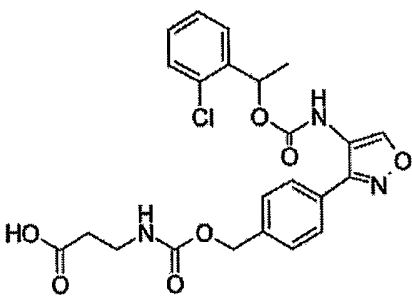
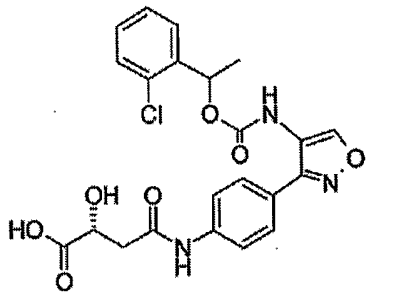
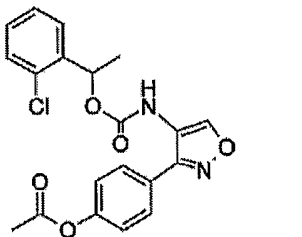
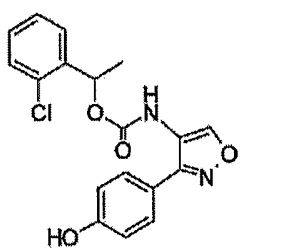
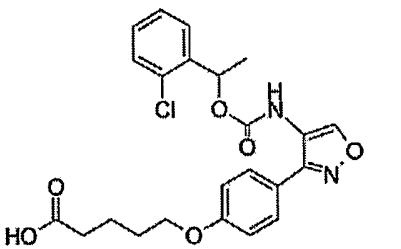
〔表 5〕

Ex	Structure	Dat
6		¹ H-NMR(300MHz, CDCl ₃) δ=1.57(3H, d, J=6.6Hz), 2.59-2.66(2H, m), 2.70-2.77(2H, m), 3.80(2H, s), 6.19(1H, q, J=6.6Hz), 6.45(1H, brs), 7.14-7.59(8H, m), 8.91(1H, s). MS(ESI) m/z 505(M+H) ⁺ , 507(M+2+H) ⁺ .
7		¹ H-NMR(300MHz, CDCl ₃) δ=1.56(3H, d, J=6.6Hz), 2.05(3H, s), 2.82-3.08(2H, m), 3.80(2H, s), 4.42-4.52(1H, m), 6.17(1H, q, J=6.6Hz), 6.57(1H, brs), 7.12-7.60(8H, m), 8.91(1H, s). MS(ESI) m/z 562(M+H) ⁺ , 564(M+2+H) ⁺ .
8		¹ H-NMR(300MHz, CDCl ₃) δ=1.37(3H, d, J=6.6Hz), 1.94(2H, qui, J=7.5Hz), 2.30-2.78(8H, m), 3.80(2H, s), 5.77(1H, q, J=6.6Hz), 6.25-6.37(1H, m), 7.45-7.60(4H, m), 8.90-8.98(1H, m). MS(ESI) m/z 451(M+H) ⁺ .
9		¹ H-NMR(300MHz, CDCl ₃) δ=1.37(3H, d, J=6.6Hz), 1.94(2H, qui, J=7.5Hz), 2.30-2.78(8H, m), 3.80(2H, s), 5.77(1H, q, J=6.6Hz), 6.25-6.37(1H, m), 7.45-7.60(4H, m), 8.90-8.98(1H, m). MS(ESI) m/z 451(M+H) ⁺ . [α] _D ²⁰ = -33.4° (MeOH, c=0.815)
10		¹ H-NMR(300MHz, CDCl ₃) δ=1.35(3H, d, J=6.6Hz), 1.50-2.76(12H, m), 3.80(2H, s), 5.97(1H, q, J=6.3Hz), 6.22-6.35(1H, m), 7.45-7.60(4H, m), 8.90-8.98(1H, m). MS(ESI) m/z 465(M+H) ⁺ .

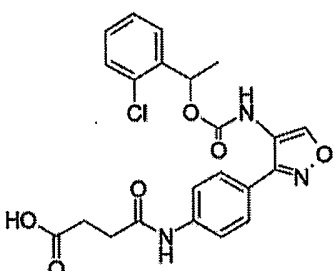
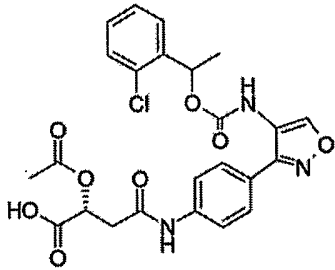
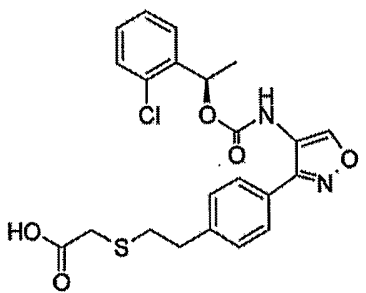
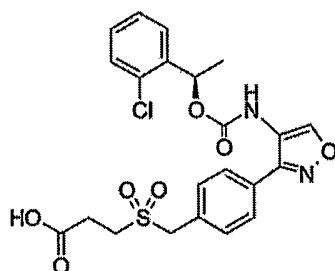
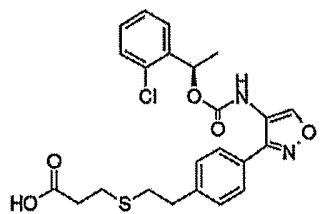
〔表 6〕

Ex	Structure	Dat
11		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ=1.58 (3H, d, J=6.6Hz), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 3.38 (2H, t, J=7.5Hz), 4.52 (2H, s), 6.16 (1H, q, J=6.6Hz), 7.22-7.75 (8H, m), 8.87 (1H, s). MS (ESI) m/z 493 (M+H) ⁺ .
12		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ=1.52 (3H, m), 2.81 (2H, t, J=4.8Hz), 3.36 (2H, t, J=4.8Hz), 4.53 (2H, s), 6.08 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.35-7.78 (8H, m), 8.87 (1H, s). MS (ESI) m/z 537 (M+H) ⁺ , 539 (M+2+H) ⁺ .
13		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ=1.32 (3H, d, J=6.3Hz), 1.50-1.68 (4H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.28-2.39 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 3.37 (2H, t, J=7.5Hz), 4.53 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 7.43-7.78 (4H, m), 8.87 (1H, s). MS (ESI) m/z 497 (M+H) ⁺ .
14		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ=1.55 (3H, d, J=6.0Hz), 2.95 (4H, s), 3.25 (2H, s), 6.21 (1H, q, J=6.0Hz), 6.67 (1H, brs), 7.15-7.56 (8H, m), 8.44 (1H, brs), 8.86 (1H, s). MS (ESI) m/z 461 (M+H) ⁺ .
15		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ=1.59 (3H, d, J=6.6Hz), 2.66-3.01 (8H, m), 6.24 (1H, q, J=6.6Hz), 6.53 (1H, brs), 7.20-7.59 (8H, m), 8.89 (1H, s). MS (ESI) m/z 475 (M+H) ⁺ .

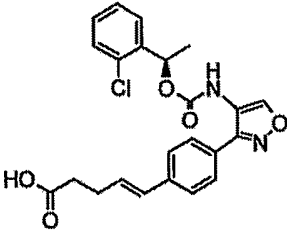
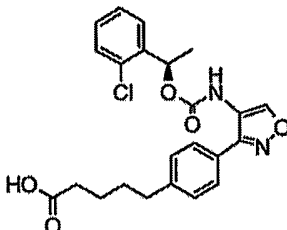
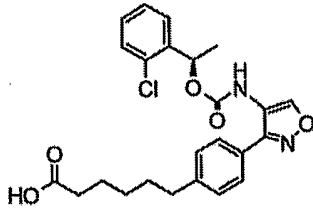
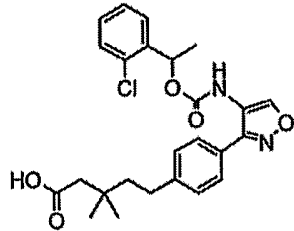
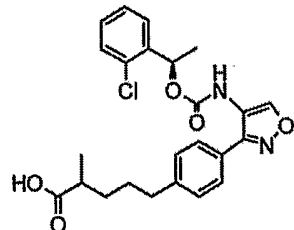
〔表 8〕

Ex	Structure	Dat
20		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.57 (3H, d, J =6.6Hz), 2.53-2.67 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 5.17 (2H, s), 5.25-5.38 (1H, m), 6.24 (1H, q, J =6.6Hz), 6.38-6.48 (1H, m), 7.18-7.65 (8H, m), 8.85-8.95 (1H, m). MS (ESI) m/z 488 (M+H) $^+$.
21		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.54 (3H, d, J =6.3Hz), 2.67-3.07 (2H, m), 4.43-4.60 (1H, m), 6.12-6.25 (1H, m), 6.78-6.88 (1H, m), 7.15-7.67 (8H, m), 8.78-8.88 (1H, m), 8.94 (1H, s). MS (ESI) m/z 474 (M+H) $^+$.
22		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.58 (3H, d, J =6.3Hz), 2.35 (3H, s), 6.24 (1H, q, J =6.3Hz), 6.43 (1H, brs), 7.20-7.68 (8H, m), 8.90 (1H, s). MS (ESI) m/z 401 (M+H) $^+$.
23		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.54 (3H, d, J =6.3Hz), 2.67-3.07 (2H, m), 4.43-4.60 (1H, m), 6.12-6.25 (1H, m), 6.78-6.88 (1H, m), 7.15-7.67 (8H, m), 8.78-8.88 (1H, m), 8.94 (1H, s). MS (ESI) m/z 359 (M+H) $^+$.
24		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.58 (3H, d, J =6.3Hz), 1.77-1.95 (4H, m), 2.43-2.52 (2H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 6.24 (1H, q, J =6.3Hz), 6.32-6.42 (1H, m), 6.95-7.56 (8H, m), 8.83-8.92 (1H, m). MS (ESI) m/z 459 (M+H) $^+$.

〔表 9〕

Ex	Structure	Dat
25		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ = 1.40–1.48 (3H, m), 2.47–2.60 (4H, m), 5.88–5.97 (1H, m), 7.20–7.80 (8H, m), 9.00 (1H, s), 9.24 (1H, brs), 10.12 (1H, s). MS (ESI) m/z 458 (M+H) $^+$.
26		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ = 1.42–1.55 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.64–2.94 (2H, m), 5.25–5.38 (1H, m), 5.90–6.05 (1H, m), 7.07–7.75 (8H, m), 9.06 (1H, s), 9.25–9.38 (1H, m), 10.32 (1H, s). MS (ESI) m/z 516 (M+H) $^+$.
27		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.55 (3H, d, J =6.0Hz), 2.95 (4H, s), 3.25 (2H, s), 6.21 (1H, q, J =6.0Hz), 6.67 (1H, brs), 7.15–7.56 (8H, m), 8.44 (1H, brs), 8.86 (1H, s). MS (ESI) m/z 461 (M+H) $^+$. $[\alpha]_D^{25}$ = -37.1° (c =2.15, MeOH)
28		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ = 1.58 (3H, d, J =6.6Hz), 2.80 (2H, t, J =7.5Hz), 3.38 (2H, t, J =7.5Hz), 4.52 (2H, s), 6.16 (1H, q, J =6.6Hz), 7.22–7.75 (8H, m), 8.87 (1H, s). MS (ESI) m/z 493 (M+H) $^+$.
29		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.59 (3H, d, J =6.6Hz), 2.66–3.01 (8H, m), 6.24 (1H, q, J =6.6Hz), 6.53 (1H, brs), 7.20–7.59 (8H, m), 8.89 (1H, s). MS (ESI) m/z 475 (M+H) $^+$. $[\alpha]_D^{25}$ = -42.7° (c =1.02, MeOH)

〔表 10〕

Ex	Structure	Dat
30		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.58 (3H, d, J =6.3Hz), 2.58 (4H, s), 6.18–6.58 (4H, m), 7.18–7.70 (8H, m), 8.89 (1H, s). MS (ESI) m/z 441 (M+H) $^+$.
31		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.58 (3H, d, J =6.9Hz), 1.73 (4H, m), 2.41 (2H, m), 2.73 (2H, m), 6.24 (1H, q, J =6.6Hz), 6.41 (1H, bs), 7.15–7.60 (8H, m), 8.89 (1H, s). MS (ESI) m/z 443 (M+H) $^+$.
32		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.00–1.78 (9H, m), 2.34 (2H, m), 2.69 (2H, t, J =7.5Hz), 6.24 (1H, t, J =6.3Hz), 7.20–7.56 (8H, m), 8.89 (1H, s). MS (ESI) m/z 457 (M+H) $^+$.
33		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ = 1.03 (6H, s), 1.40–1.62 (5H, m), 2.18 (2H, s), 2.59 (2H, m), 5.95 (1H, m), 7.22–7.62 (8H, m), 9.05 (1H, s), 9.30 (1H, bs). MS (ESI) m/z 471 (M+H) $^+$.
34		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.853 (2H, m), 1.19 (3H, d, J =6.9Hz), 1.57 (3H, d, J =6.3Hz), 1.72 (2H, m), 2.50 (1H, q, J =6.9Hz), 2.69 (2H, t, J =6.9Hz), 6.23 (1H, q, J =6.3Hz), 6.46 (1H, s), 6.89–7.56 (8H, m), 8.88 (1H, s). MS (ESI) m/z 457 (M+H) $^+$.

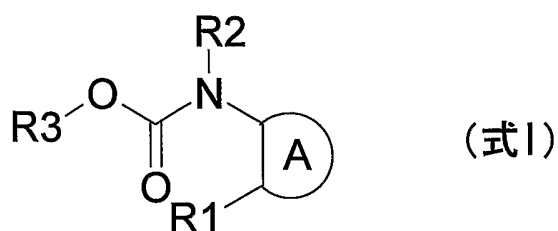
〔表 1 1〕

化合物 No.		IC ₅₀ 値 (nM)
WO 01/60819記載化合物 本発明化合物	実施例 115	836
	実施例 126	161
	化合物 2	51
	化合物 3	22
	化合物 4	65
	化合物 5	74
	化合物 6	22
	化合物 7	59
	化合物 8	29
	化合物 9	26
	化合物 10	56
	化合物 11	115
	化合物 12	68
	化合物 13	104
	化合物 14	146
	化合物 15	44
	化合物 16	32
	化合物 17	62
	化合物 18	81
	化合物 19	47
	化合物 20	83
	化合物 21	84
	化合物 22	140
	化合物 23	116
	化合物 24	131
	化合物 25	73
	化合物 26	141
	化合物 27	19
	化合物 28	36
	化合物 29	29
	化合物 30	107
	化合物 31	76
	化合物 32	114
	化合物 33	119
	化合物 34	102

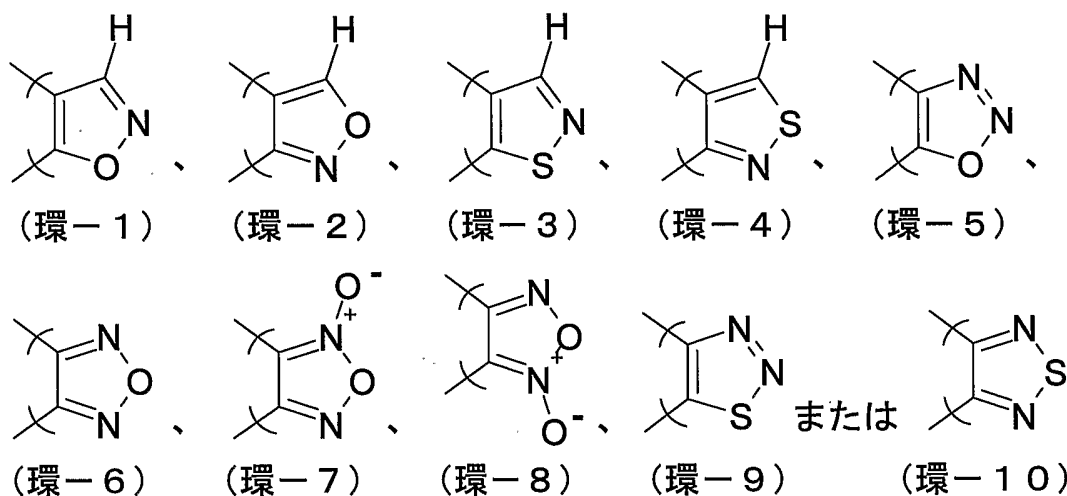
本出願は、日本で出願された特願 2003-287234 号、特願 2004-034300 号および特願 2004-197389 号を基礎としており、その内容
5 容は本明細書中に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 下記式 I で示されるアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。



〔式中、環 A は

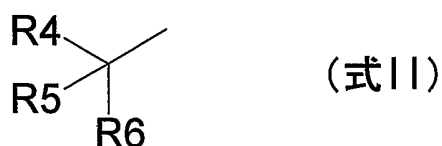


を示し、

R1 は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカ

ルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかを示し、
R2 は水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラ
ルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール
基、ヒドロキシル基のいずれかを示し、

- 5 R3 は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、
置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換ま
たは無置換の複素環式基、下記式 II で示される基のいずれかを示す。



- (式中、R4 は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアル
キル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール
10 基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置
換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または
無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換
または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、
15 置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換
または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、
置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルア
ミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のア
リールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、アミノ保護基で
20 置換されていてもよいアミノ基のいずれかを示し、

- R5 および R6 は同一でも異なってもよく、各々水素原子、置換または無置換
の低級アルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロ
アリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基
のいずれかを示す。このうち、R5 と R6 はそれらが結合している炭素原子と一緒
25 になって、3～8員環を形成してもよい。)]

但し、以下(i)～(viii)の場合を除く。

- (i) 環 A が (環-4) であり、R1 がノルマルプロポキシ基であり、R2 が水素原子であり、R3 がイソプロピル基である場合、
- (ii) 環 A が (環-6) であり、R1 がメチル基である場合、
- (iii) 環 A が (環-6) であり、R1 がフェニル基であり、R2 が水素原子であり、
- 5 R3 がエチル基である場合、
- (iv) 環 A が (環-6) であり、R1 が m-トリフルオロメチルフェニル基であり、R2 が水素原子であり、R3 がエチル基である場合、
- (v) 環 A が (環-7) であり、R1 がメチル基である場合、
- (vi) 環 A が (環-8) であり、R1 がメチル基である場合、
- 10 (vii) 環 A が (環-9) であり、R1 がメチル基であり、R2 が水素原子であり、R3 がエチル基またはベンジル基のいずれかである場合、
- (viii) 環 A が (環-9) であり、R1 がフェニル基であり、R2 が水素原子またはメチル基のいずれかであり、R3 がエチル基である場合。

2. 式 I において、

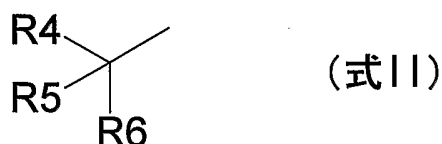
- 15 R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかであり、
- 25 R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、

置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかである請求項 1 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

3. 式 I において、

R2 が水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基、ヒドロキシル基のいずれかであり、

15 R3 が下記式 II で示される基



(式中、R4 は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、アミノ保護基で置換されていても

よいアミノ基のいずれかを示し、

R5 および R6 は同一でも異なってもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかを示す。このうち、R5 と R6 はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～8員環を形成してもよい。）

5 である請求項 1 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

4. 式 I において、

R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換
10 のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換ま
15 たは無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかであり、

20 R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換
25 換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、

アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかである請求項3記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

5. 式Iにおいて、

R1の基の置換基が、シアノ基、または、下記式IIIで示される基のいずれかで



(式中、XおよびYは同一でも異なってもよく、各々置換または無置換の低級アルキレン基、置換または無置換の低級アルケニレン基、置換または無置換の低級アルキニレン基、置換または無置換のシクロアルキル環、置換または無置換の

10 のアリール環、置換または無置換のヘテロアリール環、置換または無置換の複素環、カルボニル基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、置換または無置換のアミノ基、結合手のいずれかであり、

Zは置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級アルケニル基、置換または無置換の低級アルキニル基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のカルバモイル基のいずれかであり、

該Zの基の置換基が、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシル基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複

素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、

この場合、これらは同一または異なっているいてもよい。)

- 5 R2 が水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかであり、

- R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子のいずれかであり、

R5 および R6 が同一でも異なっているいてもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかである請求項 3 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

- 15 6. 式 I において、

R1 の基の置換基が、ヒドロキシ基、または、下記式 III で示される基のいずれかであり、



- (式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基、硫黄原子、結合手のいずれかであり、Y はカルボニル基、スルホニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換の

ジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基のいずれかであり、

該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のアルカノイルオキシ基、置換または無置換のカルバモイル基、

- 5 シアノ基、ヒドロキシ基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なっているもよい。)

R2 が水素原子、置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかであり、

- 15 R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子のいずれかであり、

- 20 R5 および R6 が同一でも異なっているもよく、各々水素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかである請求項 3 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

7. 式 I において、

R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、

- 25 置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換の

換のヘテロアリールオキシ基、置換または無置換のアルキルチオ基、置換または無置換のアリールチオ基、置換または無置換のヘテロアリールチオ基、置換または無置換のアルキルアミノ基、置換または無置換のジアルキルアミノ基、置換または無置換のシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のジシクロアルキルアミノ基、置換または無置換のアリールアミノ基、置換または無置換のヘテロアリールアミノ基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のカルボン酸エステル基、置換または無置換のカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかであり、

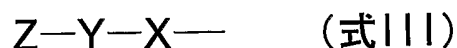
- 5 R4 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のアルキニル基、ハロゲン原子のいずれかである請求項 5 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

8. 式 I において、

- 15 R1 が置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアラルキル基のいずれかである請求項 5 または 7 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

9. 式 I において、

- 20 R1 が置換フェニル基であり、
R1 の基の置換基が、シアノ基、または、下記式 III で示される基のいずれかであり、



(式中、X はメチレン基、エチレン基のいずれかであり、

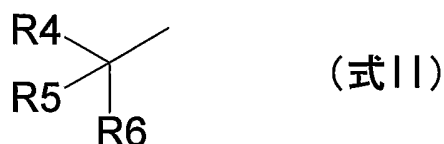
- 25 Y は硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、酸素原子、置換または無置換のアミノ基、メチレン基のいずれかであり、
Z は置換または無置換の低級アルキル基、置換または無置換の低級アルケニル基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のトリアゾール基、置換

または無置換のテトラゾール基のいずれかであり、

該 Z の基の置換基が、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、フリル基、フェニル基、ヒドロキシル基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、カルボキシ低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、フリル基
 5 で置換された低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、スルホン酸基、ピロリルカルボニル基、ピリジル基、ハロゲン原子のいずれかであり、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なってもよい。）

R2 が水素原子であり、

10 R3 が下記式 II で示される基

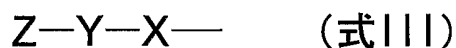


(式中、R4 が置換または無置換のフェニル基であり、該 R4 の基の置換基がハロゲン原子であり、R5 が水素原子、低級アルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換された低級アルキル基のいずれかであり、R6 が水素原子である。)

15 である請求項 2 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

10. 式 I において、R1 が置換または無置換のフェニル基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基のいずれかであり、

R1 の基の置換基が、ヒドロキシル基、または、下記式 III で示される基のいずれか、
 20



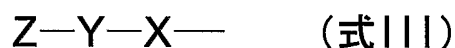
(式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基、硫黄原子、結合手のいずれかであり、Y はカルボニル基、スルホニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基であり、該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、
 25 カルボキシル基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のアルカノイルオキシ基、置換または無置換のカルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシル基、スルホ

- ン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なってもよい。）

である請求項 6 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

1 1. 式 I において、

- 10 R1 が置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基のいずれかであり、
R1 の基の置換基が下記式 III で示される基であり、



- 15 (式中、各記号は請求項 5 記載の各記号と同義である)

R2 が水素原子であり、

R4 が置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のシクロアルケニル基のいずれかであり、

- 20 R5 が置換または無置換の低級アルキル基であり、

R6 が水素原子である請求項 5 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

1 2. 式 I において、R4 が置換または無置換のシクロアルケニル基である請求項 1 1 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

- 25 1 3. 式 I において、環 A が (環-1) である請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

1 4. 式 I において、環 A が (環-2) である請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

15. 式 I において、環 A が（環－3）である請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

16. 式 I において、環 A が（環－4）である請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

5 17. 式 I において、環 A が（環－5）である請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

18. 式 I において、環 A が（環－6）である請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

10 19. 式 I において、環 A が（環－7）である請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

20. 式 I において、環 A が（環－8）である請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

21. 式 I において、環 A が（環－9）である請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

15 22. 式 I において、環 A が（環－10）である請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

23. 式 I において、環 A が環－1、環－2 のいずれかであり、R1 が置換フェニル基であり、R1 の基の置換基が、ヒドロキシル基、または、下記式 III で示される基のいずれか、

20 $Z-Y-X-$ (式 III)

（式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基のいずれかであり、Y はカルボニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基であり、

25 該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、置換または無置換のアルカノイルオキシ基、置換または無置換のカルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシル基、スルホン酸基、スルホン酸アミド基、リン酸基、リン酸モノエステル基、リン酸ジエステル基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、チオール基、ハロゲン原子、置換または無置換のアリール基、置換

または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換の複素環式基、置換または無置換のアルカノイル基、置換または無置換のアリールカルボニル基、置換または無置換のヘテロアリールカルボニル基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、この場合、これらは同一または異なっている（いてもよい。）

である請求項 10 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

24. 式 I において、

環 A が（環-1）、（環-2）のいずれかであり、

R1 が置換フェニル基であり、

10 X が置換または無置換のメチレン基、置換または無置換のエチレン基、置換または無置換のビニレン基のいずれかであり、

Y が硫黄原子、スルホニル基、置換または無置換のメチレン基、酸素原子のいずれかであり、

15 Z が置換メチル基、置換エチル基、置換プロピル基、置換カルバモイル基のいずれかであり、

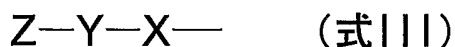
該 Z の基の置換基が、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、アセチルアミノ基、スルホン酸基、ヒドロキシ基のいずれかであり、ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、

20 R4 が置換フェニル基、置換シクロペンテニル基、置換シクロヘキセニル基、置換チエニル基のいずれかであり、該 R4 の基の置換基が塩素原子、臭素原子、置換または無置換の低級アルキル基のいずれかであり、

R5 がメチル基である請求項 11 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

25 25. 式 I において、

R1 の基の置換基が、ヒドロキシ基、または、下記式 III で示される基のいずれか、



（式中、X は酸素原子、置換または無置換のアミノ基のいずれかであり、Y はカ

ルボニル基、結合手のいずれかであり、Z は置換または無置換のアルキル基であり、

該 Z の基の置換基が、低級アルキル基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ基、スルホン酸基、アミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基のいずれかである。ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、

この場合、これらは同一または異なってもよい。）

である請求項 23 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

26. 式 I において、

10 X がメチレン基、エチレン基、ビニレン基のいずれかであり、

Y が硫黄原子、スルホニル基、メチレン基、酸素原子のいずれかであり、

Z が置換メチル基、置換エチル基、置換プロピル基、置換カルバモイル基のいずれかであり、

該 Z の基の置換基が、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、アセチルアミノ基、スルホン酸基のいずれかであり、ここで、該置換基は該 Z の基に複数個置換していてもよく、

15 R4 が置換フェニル基、置換シクロペンテニル基、置換シクロヘキセニル基のいずれかであり、

該 R4 の基の置換基が塩素原子、臭素原子のいずれかである請求項 24 記載のアゾール化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

20 27. 請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

28. LPA の生理活性阻害剤である請求項 27 記載の医薬。

29. 肝疾患の治療剤または予防剤である請求項 27 記載の医薬。

25 30. 臓器の線維症の治療剤または予防剤である請求項 27 記載の医薬。

31. 肝機能の改善剤である請求項 27 記載の医薬。

32. 有効成分としての請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物と、医薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

33. 有効量の請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物を哺乳動物に投与することを含む、LPAの生理活性の阻害方法。
34. 有効量の請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物を哺乳動物に投与することを含む、肝疾患の治療または予防方法。
- 5 35. 有効量の請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物を哺乳動物に投与することを含む、臓器の線維症の治療または予防方法。
36. 有効量の請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物を哺乳動物に投与することを含む、肝機能の改善方法。
37. LPAの生理活性阻害剤を製造するための請求項1～26のいずれか1項
10 に記載の化合物の使用。
38. 肝疾患の治療剤または予防剤を製造するための請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物の使用。
39. 臓器の線維症の治療剤または予防剤を製造するための請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物の使用。
- 15 40. 肝機能の改善剤を製造するための請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物の使用。
41. 請求項32記載の医薬組成物、および当該医薬組成物をLPAの生理活性の阻害用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。
- 20 42. 請求項32記載の医薬組成物、および当該医薬組成物を肝疾患の治療または予防用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。
43. 請求項32記載の医薬組成物、および当該医薬組成物を臓器の線維症の治療または予防用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。
25
44. 請求項32記載の医薬組成物、および当該医薬組成物を肝機能の改善用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D261/14, 271/14, 271/08, 275/02, 285/06, 285/10, A61K31/42,
31/422, 31/4245, 31/425, 31/433, A61P1/00, 1/16, 1/18, 5/48,
11/00, 13/02, 13/08, 13/12, 25/00, 25/02, 29/00, 35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D261/14, 271/14, 271/08, 275/02, 285/06, 285/10, A61K31/42,
31/422, 31/4245, 31/425, 31/433

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY/CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUMANOV, L.L. et al., Thermal decomposition of benzotrifuroxan, Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, 1991, No.8, pages 1914-15	1-11, 19, 20
X	OVCHINNIKOV, Igor V. et al., The Curtius rearrangement of azidocarbonylfuroxans: some peculiarities and the synthesis of aminofuroxans, Mendeleev Communications, 1995, No.2, pages 58 to 60	1-11, 19, 20
X	JP 7-149748 A (Rational Drug Design Laboratories), 13 June, 1995 (13.06.95), Table 1; Claims (Family: none)	1-11, 22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 September, 2004 (09.09.04)

Date of mailing of the international search report
28 September, 2004 (28.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011565

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KONG, Yung Cheol et al., Exploratory chemistry of 3-arylformamido-4-aryl-1,2,5-thiadiazoles, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1999, Vol.36, No.2, pages 515 to 523	1-11, 22
P, X	WO 03/80610 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 02 October, 2003 (02.10.03), Examples (Family: none)	1-32, 37-44
A	WO 01/60819 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 23 August, 2001 (23.08.01), Full text & EP 1258484 A1	1-32, 37-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011565

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.: 33-36

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 33 to 36 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet.)

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:

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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011565

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D261/14, 271/14, 271/08, 275/02, 285/06, 285/10, A61K31/42, 31/422, 31/4245, 31/425, 31/433, A61P1/00, 1/16, 1/18, 5/48, 11/00, 13/02, 13/08, 13/12, 25/00, 25/02, 29/00, 35/00, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D261/14, 271/14, 271/08, 275/02, 285/06, 285/10, A61K31/42, 31/422, 31/4245, 31/425, 31/433		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY/CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus (JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	GUMANOV, L. L. et al., Thermal decomposition of benzotrifuroxan, Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, 1991, No. 8, pp. 1914-15	1-11, 19, 20
X	OVCHINNIKOV, Igor V. et al., The Curtius rearrangement of azidocarbonylfuroxans: some peculiarities and the synthesis of aminofuroxans, Mendeleev Communications, 1995, No. 2, pp. 58-60	1-11, 19, 20
X	J P 7-149748 A (株式会社創薬技術研究所) 1995. 06. 13, 【表1】, 【特許請求の範囲】 (ファミリーなし)	1-11, 22
☒ C欄の続きにも文献が列举されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09. 09. 2004	国際調査報告の発送日 28. 9. 2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 川口 裕美子	4 C 3 1 2 7
電話番号 03-3581-1101 内線 3451		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	KONG, Yung Cheol et al.; Exploratory chemistry of 3-arylformamido-4-aryl-1,2,5-thiadiazoles, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1999, Vol.36, No.2, pp.515-523	1-11, 22
P X	WO 03/80610 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2003. 10. 02, Examples (ファミリーなし)	1-32, 37-44
A	WO 01/60819 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2001. 08. 23, 全文& EP 1258484 A1	1-32, 37-44

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 33-36 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲33-36は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。