

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-536961

(P2009-536961A)

(43) 公表日 平成21年10月22日 (2009. 10. 22)

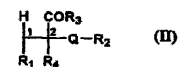
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12	4 C O 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 4
A 6 1 P 27/02 (2006. 01)	A 6 1 P 27/02	4 C O 8 5
A 6 1 P 17/00 (2006. 01)	A 6 1 P 17/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 17/06 (2006. 01)	A 6 1 P 17/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 169 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-510340 (P2009-510340)	(71) 出願人	505100942
(86) (22) 出願日	平成19年5月14日 (2007. 5. 14)		イエリニ・アクチェンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月24日 (2008. 12. 24)		J E R I N I A G
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/004283		ドイツ国、1 0 1 1 5 ベルリン、インフ
(87) 国際公開番号	W02007/131764		アリデンシュトラッセ 1 3 0
(87) 国際公開日	平成19年11月22日 (2007. 11. 22)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	06009872.0		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成18年5月12日 (2006. 5. 12)	(74) 代理人	100113653
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 東田 幸四郎
		(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸
		(72) 発明者	ツィシンスキー, グンター
			ドイツ国、1 0 7 8 3 ベルリン、クアー
			メルキシエ・シュトラッセ 1 4
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 インテグリンを阻害する新規複素環化合物及びその使用

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) 〔式中、Aは、芳香族複素環式5員環系を含む群から選択されるラジカルであり；A rは、場合により置換されている5員及び6員芳香族環系を含む群から選択されるラジカルであり、ここで環系は、N、O及びSを含む群から選択される0、1、2又は3個のヘテロ原子を含有し；Zはリンカーであり、そしてΨは、式 (I I) のラジカルである〕の化合物、並びにインテグリンの阻害におけるこれらの使用に関する。

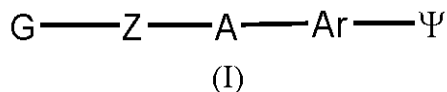


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



〔式中、

A は、芳香族複素環式 5 員環系を含む群から選択されるラジカルであり；

10

Ar は、場合により置換されている 5 員及び 6 員芳香族環系を含む群から選択されるラジカルであり

ここで環系は、N、O 及び S を含む群から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有し；

Z は、 $(\text{CH}_2)_n - \text{E} - (\text{CH}_2)_m - \text{L} - (\text{CH}_2)_k$ 及び $(\text{CH}_2)_m - \text{L} - (\text{CH}_2)_k$ を含む群から個別に及び独立して選択されるラジカルであり、

ここで、

E は、不在であるか又は存在しているラジカルであり、E が存在する場合、E は、O、S、NH、NR^a、CO、SO、SO₂、アセチレン及び置換エチレンを含む群から選択され；

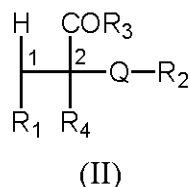
20

L は、不在であるか又は存在しているラジカルであり、L が存在する場合、L は、O、S、NH、NR^b、CO、SO、SO₂、置換エチレン及びアセチレンを含む群から個別に及び独立して選択され；

k、m 及び n は、個別に及び独立して、0、1、2 又は 3 であり；

Ψ は、式 (II) :

【化 2】



30

で示されるラジカルであり、

ここで

Q は、直接結合、C¹ ~ C⁴ アルキル、C=O、C=S、O、S、CR^aR^b、NR^a-NR^b、N=N、CR^a=N、N=CR^a、(C=O)-O、O-(C=O)、SO₂、NR^a、(C=O)-NR^a、NR^a-(C=O)-NR^b、NR^c-(C=O)、O-(C=O)-NR^c、NR^c-(C=O)-O、NR^c-(C=S)、(C=S)-NR^c、NR^c-(C=S)-NR^d、NR^c-SO₂ 及び SO₂-NR^c を含む群から選択されるラジカルであり；

40

R₁、R^a、R^b、R^c 及び R^d は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロイル、置換ヘテロシクロイル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、置換アルキルオキシアルキル、アルキルオキシシクロアルキル、置換アルキルオキシシクロアルキル、アルキルオキシヘテロシクリル、置換アルキルオキシヘテロシクリル、アルキルオキシアリール、置換アルキルオキシアリール、アルキルオキシヘテロアリール、置換アルキルオキシヘテロアリール、アルキルチ

50

オアルキル、置換アルキルチオアルキル、アルキルチオシクロアルキル及び置換アルキルチオシクロアルキル、ヒドロキシ、置換ヒドロキシ、オキソ、チオ、置換チオ、アミノカルボニル、置換アミノカルボニル、ホルミル、置換ホルミル、チオホルミル、置換チオホルミル、アミノ、置換アミノ、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、メルカプト、置換メルカプト、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ジアゼン、置換ジアゼン、イミン、置換イミン、アミジノ、置換アミジノ、イミノメチルアミノ、置換イミノメチルアミノ、ウレイド、置換ウレイド、ホルミルアミノ、置換ホルミルアミノ、アミノカルボニルオキシ、置換アミノカルボニルオキシ、ヒドロキシカルボニルアミノ、置換ヒドロキシカルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル、置換ヒドロキシカルボニル、ホルミルオキシ、置換ホルミルオキシ、チオホルミルアミノ、置換チオホルミルアミノ、アミノチオカルボニル、置換アミノチオカルボニル、チオウレイド、置換チオウレイド、スルホニル、置換スルホニル、スルホンアミノ、置換スルホンアミノ、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、シアノ、及びハロゲンを含む群から個別に及び独立して選択されるラジカルであり；

10

R_2 は、疎水性部分であり；

R_3 は、OH、 $C_1 \sim C_8$ アルキルオキシ及びアリール $C_0 \sim C_6$ アルキルオキシを含む群から選択されるラジカルであり；

R_4 は、水素、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ アルキルを含む群から選択されるラジカルであり；そして

G は、塩基部分を含有するラジカルである]

で示される化合物。

20

【請求項 2】

R_1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちのいずれかが、水素、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキルオキシ、置換アルキルオキシ、オキソ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アミノ、置換アミノを含む群から個別に及び独立して選択されるラジカルである
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちのいずれかが、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシル、メトキシ、オキソ、アミノ、メチルアミノ、アセチルアミノ、シアノを含む群から個別に及び独立して選択されるラジカルである
請求項 1 又は 2 記載の化合物。

30

【請求項 4】

A r の環原子のうちの 1 個又は数個が、置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、ここで置換基が R_5 であり、

R_5 が、H、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、アルキルオキシアルキル、置換アルキルオキシアルキル、アルキルオキシシクロアルキル、置換アルキルオキシシクロアルキル、アルキルオキシヘテロシクリル、置換アルキルオキシヘテロシクリル、アルキルオキシアリール、置換アルキルオキシアリール、アルキルオキシヘテロアリール、置換アルキルオキシヘテロアリール、アルキルチオアルキル、置換アルキルチオアルキル、アルキルチオシクロアルキル及び置換アルキルチオシクロアルキル、 $(C=O)-NHR^a$ 、 $(C=O)R^a$ 、 $(C=S)R^a$ 、 NHR^a 、 OR^a 、 SR^a 、 CH_2R^a 、 $CR^aR^bR^c$ 、 $NH-NHR^a$ 、 $N=NR^a$ 、 $CH=NR^a$ 、 $N=CHR^a$ 、 $NH-(C=O)-NHR^a$ 、 $NH-(C=O)R^a$ 、 $O-(C=O)-NHR^a$ 、 $NH-(C=O)-OR^a$ 、 $(C=O)-OR^a$ 、 $O-(C=O)R^a$ 、 $NH-(C=S)R^a$ 、 $(C=S)-NHR^a$ 、 $NH-(C=S)-NHR^a$ 、S

40

50

O_2R^a 、 $NH-SO_2R^a$ 、 SO_2-NHR^a 、 NR^cR^a 、 $(C=O)-NR^cR^a$ 、 NR^cR^a 、 $NR^c-(C=O)-NHR^a$ 、 $NH-(C=O)-NR^cR^a$ 、 $NR^c-(C=O)-NR^dR^a$ 、 $NR^c-(C=O)R^a$ 、 $O-(C=O)-NR^cR^a$ 、 $NR^c-(C=O)-OR^a$ 、 $NR^c-(C=S)R^a$ 、 $(C=S)-NR^cR^a$ 、 $NR^c-(C=S)-NHR^a$ 、 $NH-(C=S)-NR^cR^a$ 、 $NR^c-(C=S)-NR^dR^a$ 、 $NR^c-SO_2R^a$ 、 $SO_2-NR^cR^a$ 、 $SCHF_2$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、ハロゲン、 CF_3 、 CCl_3 、及び OCF_3 を含む群から個別に及び独立して選択され、

ここで R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちのいずれかが、請求項1～3のいずれか1項で定義されているとおりである

請求項1～3のいずれか1項記載の、好ましくは請求項2又は3記載の化合物。

10

【請求項5】

R_5 が、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、シクロアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、シアノ及びアルキルチオを含む群から選択される

請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R_5 が、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アセチルアミノ、フェニル、ベンジル、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、アセチル及びメチルチオを含む群から選択される

請求項5記載の化合物。

20

【請求項7】

R_5 が、水素、フルオロ、クロロ、シアノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノカルボニル、アセチルアミノ、フェニル、ベンジル、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチルである

請求項6記載の化合物。

30

【請求項8】

Ar が、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、インダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで環原子のうちの1個又は数個が、置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、置換されている場合、置換基が R_5 である

請求項1～7のいずれか1項記載の、好ましくは請求項7記載の化合物。

【請求項9】

Ar が、フェニル、ピリジル及びチエニルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで、環原子のうちの1個又は数個が、 R_5 で場合により個別に及び独立して置換されており、

R_5 が、請求項5～7、好ましくは請求項6、より好ましくは請求項7で定義されたとおりである

請求項9記載の化合物。

40

【請求項10】

Ar が、フェニルであり、

ここで、A及び が、互いにパラの位置で Ar に結合しており；

Ar の環原子のうちの1個又は2個が、メチル、エチル、クロロ、フルオロ又はメトキシで場合により個別に及び独立して置換されている

請求項9記載の化合物。

50

【請求項 1 1】

A が、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで、A の環原子のうち 1 個又は数個が、0、1 又は 2 つの R_5 で個別に及び独立して置換されており、

R_5 が、請求項 5～7、好ましくは請求項 6、より好ましくは請求項 7 で定義されたとおりである

請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の、好ましくは 9 又は 10 記載の、より好ましくは請求項 10 記載の化合物。

10

【請求項 1 2】

R_5 が、請求項 6～7、好ましくは請求項 7 で定義されたとおりであり、

Z 及び A が、互いにメタの位置で A に結合している

請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

A_r が、好ましくは請求項 8～10 のいずれか 1 項、より好ましくは請求項 10 で定義されたとおりであり、そして A が、好ましくは請求項 1 1～1 2、より好ましくは請求項 1 2 で定義されたとおりであり、

G が、 R_9-NH であり、

ここで、

20

R_9 が、下記：

(a) 環原子を含む、5 員又は 6 員の芳香族環及び 5 員又は 7 員の非芳香族環

(いずれかの環が 0、1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、

ここでヘテロ原子が、N、O 及び S を含む群から個別に及び独立して選択されており；

環原子のうちのいずれか又は数個が、1 つ又は幾つかの置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、

ここで置換基が R^a であり；

R_9 が、2-ピリジルである場合、 R_9 が、水素ではない少なくとも 1 つの R^a で置換されている）、

30

(b) 環原子を含む、5、5-、5、6-又は 6、6 員の芳香族、非芳香族又は芳香族／非芳香族組み合わせ二環式環系

(いずれかの環が 0、1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、

ここでヘテロ原子が、N、O 及び S を含む群から個別に及び独立して選択されており；

環原子のうちのいずれか又は数個が、1 つ又は幾つかの置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、

ここで置換基が R^a である)

を含む群から選択されるラジカルであり、

R_5 が、請求項 5～7、好ましくは請求項 6、より好ましくは請求項 7 で定義されたとおりであり、

40

R^a 、 R^b 及び R^c のいずれかが、それぞれ独立して、請求項 1～3 のいずれか 1 項、好ましくは請求項 2、より好ましくは請求項 3 で定義されたラジカルである

請求項 1～1 2 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 4】

R_9 が、1、2 又は 3 個の N 原子を含有する 5 員芳香族又は非芳香族複素環であり、

ここで、

前記環が、それぞれ 1 つ以上の置換基 R^a で置換されているか又は非置換であり、独立して、請求項 1～3 のいずれか 1 項、好ましくは請求項 2、より好ましくは請求項 3 で定義されたとおりであり、

50

R₉が、R₉の前記環N原子の1つに対してオルトでGのNH基に結合している請求項13記載の化合物。

【請求項15】

R₉が、1、2又は3個のN原子を含有する6員芳香族又は非芳香族複素環であり、ここで、

前記環が、それぞれ1つ以上の置換基R^aで置換されているか又は非置換であり、独立して、請求項1～3、好ましくは請求項2、より好ましくは請求項3で定義されたとおりであり；

R₉が2-ピリジルである場合、R₉が、R₉-NHのアミノ基に加えて、水素ではない少なくとも1つのR^aで置換されており；

R₉が、R₉の前記環N原子の1つに対してオルトでGのNH基に結合している請求項13記載の化合物。

【請求項16】

Gが、チアゾール-2-イルアミノ、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、3H-インドール-2-イルアミノ、3, 4-ジヒドロキノリン-2-イルアミノ、3H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-イルアミノ、3, 4-ジヒドロ〔1, 8〕ナフチリジン-2-イルアミノ、3H-イミダゾール-4-イルアミノ、ピリジン-2-イルアミノ、ピリミジン-2-イルアミノ、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-〔1, 3〕ジアゼピン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イルアミノ、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-アゼピン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、1H-インドール-2-イルアミノ、ピラジン-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、オキサゾール-2-イルアミノ、1H-〔1, 8〕ナフチリジン-4-オン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロチアゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イルアミノ及びピリミジン-4-イルアミノを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで、

Zが、アミノ基でこれらのラジカルに結合しており、

Gにより表されるそれぞれのラジカルが、非置換であるか、又はそれぞれ1つ以上のR^aで置換されており、独立して、請求項1～3、好ましくは請求項2、より好ましくは請求項3で定義されたとおりであり；

Gがピリジン-2-イルアミノである場合、ピリジン環が、アミノ基に加えて、水素ではない少なくとも1つのR^aで置換されている

請求項13～15のいずれか1項記載の、好ましくは請求項14又は15記載の化合物。

【請求項17】

Arが、好ましくは請求項8～10のいずれか1項、より好ましくは請求項10で定義されたとおりであり、そしてAが、好ましくは請求項11～12、より好ましくは請求項12で定義されたとおりであり、

Gが、下記：

(a) 環原子を含む、5員又は6員の芳香族環及び5員又は7員の非芳香族環

ここで、

(いずれかの環が1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、

ここでヘテロ原子が、N、O及びSを含む群から個別に及び独立して選択されており

；

環原子のうちのいずれか又は数個が、1つ又は幾つかの置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、

10

20

30

40

50

ここで置換基が R^a であり；

G が、ピリジルである場合、ピリジル環が、水素ではない少なくとも 1 つの R^a で置換されている）、

(b) 環原子を含む、5, 5-、5, 6-又は6, 6員の芳香族、非芳香族又は芳香族／非芳香族組み合わせ二環式環系

ここで、

(いずれかの環系が 1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、

ここでヘテロ原子が、N、O及びSを含む群から個別に及び独立して選択されており；

環原子のうちの1個又は数個が、1つ又は幾つかの置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、

ここで置換基が R^a である）、及び

(c) $(C = NR^c) - NR^b - R^a$ 、 $NR^d - (C = NR^c) NR^b - R^a$ 、 $NR^c (C = NR^a) R^b$ 及び $NR^a R^b$

ここで、

(R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のいずれかが、それぞれ独立して、請求項 1～3、好ましくは請求項 2、より好ましくは請求項 3 で定義されたラジカルである)

を含む群から選択されるラジカルである

請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

G が、芳香族及び非芳香族 5 員又は 6 員環、及び二環式芳香族及び非芳香族、並びに芳香族／非芳香族組み合わせ 5, 5-、5, 6-又は、6, 6 員環系を含む群から選択される環又は環系を含有する、1、2、3又は4個の N 原子を持つ複素環であり；

ここで、

前記環が、非置換であるか又はそれぞれ 1 つ以上の R^a で置換されており、独立して、請求項 1～3、好ましくは請求項 2、より好ましくは請求項 3 で定義されたとおりであり；

G が、ピリジルである場合、ピリジル環が、水素ではない少なくとも 1 つの R^a で置換されており；

Z が、G の前記環 N 原子のうちの 1 つに隣接している G の環原子と結合している請求項 17 記載の化合物。

【請求項 19】

G が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-7-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-2-イル、2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル、3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、2-メチルアミノピリジン-6-イル、4-メチルアミノチアゾール-2-イル、2-メチルアミノ-1H-ピロール-5-イル、2-メチルアミノ-1H-イミダゾール-5-イル及び4-メチルアミノ-1H-イミダゾール-2-イルを含む群から選択されるラジカルであり；

ここで

それぞれのラジカルが、非置換であるか又はそれぞれ 1 つ以上の置換基 R^a で置換されており、個別に、請求項 1～3、好ましくは請求項 2、より好ましくは請求項 3 で定義

10

20

30

40

50

されたとおりである

請求項 18 記載の化合物。

【請求項 20】

G が、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-7-イル、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、2-メチルアミノピリジン-6-イル、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、4-フルオロピリジン-2-イルアミノ及び2-メチルアミノ-1H-イミダゾール-5-イルを含む群から選択されるラジカルである

10

請求項 19 又は 16 記載の化合物。

【請求項 21】

G が、アミノ、アミジノ、アミノメチレンアミノ、グアニジノ、アミノベンジリデンアミノ、アミノエチリデンアミノを含む群から選択されるラジカルである

請求項 17 記載の化合物。

【請求項 22】

20

A_r が、好ましくは請求項 8～10 のいずれか 1 項、より好ましくは請求項 10 で定義されたとおりであり、A が、好ましくは請求項 11～12、より好ましくは請求項 12 で定義されたとおりであり、G が、好ましくは 13～21 のいずれか 1 項、より好ましくは請求項 16, 19, 20 又は 21、さらにより好ましくは請求項 20 で定義されたとおりであり、

Z が、直接結合、CH₂ 又は CO である

請求項 1～21 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 23】

A_r が、好ましくは請求項 8～10 のいずれか 1 項、より好ましくは請求項 10 で定義されたとおりであり、A が、好ましくは請求項 11～12、より好ましくは請求項 12 で定義されたとおりであり、G が、好ましくは 13～21 のいずれか 1 項、より好ましくは請求項 16, 19, 20 又は 21、さらにより好ましくは請求項 20 で定義されたとおりであり、

30

R₂ が、フェニル、置換フェニル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル及び置換シクロアルキルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで Q が、R₂ の還元原子のうちの 1 個で R₂ に結合している

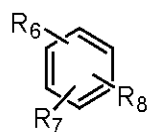
請求項 1～22 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 24】

R₂ が、式 (III) :

40

【化 3】



(III)

で示されるラジカルであり、

50

ここで、

式 (I I I) の 0 又は 1 個の環炭素原子が、窒素原子で置換されており；

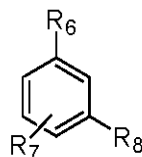
R₆、R₇ 及び R₈ が、それぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、置換アミノカルボニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールから個別に及び独立して選択されるラジカルであり、

R₂ が、式 (I I I) のラジカル of 環原子を介して Q に結合している
請求項 2 3 記載の化合物。

【請求項 2 5】

R₂ が、式 (I V) ：
【化 4】

10



(IV)

で示されるラジカルであり、

20

ここで、

式 (I V) の 0 又は 1 個の環炭素原子が、窒素原子で置換されており；

R₆、R₇ 及び R₈ が、それぞれ、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシル、メトキシ、アミノ、アセチルアミノ、シアノ、ニトロ、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、1-オキシエチル、ジメチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、アミノカルボニル、トリフルオロメトキシ、トリクロロメチル、メトキシカルボニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、メチルチオ、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、2-オキサゾリル、2-イミダゾリル、1-イミダゾリル及び 4, 5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イルから個別に及び独立して選択されるラジカルであり、

30

Q が、R₆ 及び R₈ に対してオルトの位置で式 (I V) の環に結合している
請求項 2 4 記載の化合物。

【請求項 2 6】

R₂ が、フェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、4-シアノフェニル、2, 4, 6-トリプロモフェニル、2-プロモ-6-メチルフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、2-メチルフェニル、2-エチル-6-メチルフェニル、2-メチル-6-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロ-2-エチル-6-メチルフェニル、4-クロロ-2-エチル-6-メチルフェニル、4-シアノ-2-エチル-6-メチルフェニル、4-トリフルオロメチル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-(1-オキシエチル)-2-エチル-6-メチルフェニル、4-ジメチルカルバモイル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-メチルカルバモイル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-カルバモイル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-トリフルオロメトキシ-2-エチル-6-メチルフェニル、4-(1H-イミダゾ-1-イル)-2-エチル-6-メチルフェニル、4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル、4-クロロ-2, 6-ジメチルフェニル、4-シアノ-2, 6-ジメチルフェニル、4-トリフルオロメチル-2, 6-ジメチルフェニル、4-(1-オキシエチル)-2, 6-ジメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシ-2, 6-ジメチルフェニル、4-(1H-イミダゾ-1-イル)-2, 6-ジメチルフェニル、ピリジン-3-イル、2-メチル-ピリジン-3-イル、2-メチル-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、2, 4-ジ

40

50

メチル-ピリジン-3-イル、4-クロロ-2-メチル-6-メチルチオ-フェニル、4-フルオロ-2-メチル-6-メチルチオ-フェニル、2-メチル-6-メチルチオ-フェニル、4-フルオロ-2-(2-プロピル)-6-メチルフェニル、4-シアノ-2-メチル-6-メチルチオ-フェニル、4-トリフルオロメチル-2-メチル-6-メチルチオ-フェニル、2-イソプロピル-6-メチルフェニル、4-フルオロ-2-(2-プロピル)-6-メチルフェニル、2-エチル-4-メチル-ピリジン-3-イル、4-トリクロロメチル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-ニトロ-2-エチル-6-メチルフェニル、4-メチルオキシカルボニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-メチルスルホニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルスルホニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-アミノスルホニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-メチルアミノスルホニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-ジメチルアミノスルホニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-メチルアミノカルボニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-ジメチルアミノカルボニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-アミノカルボニル-2-エチル-6-メチルフェニル、2-エチル-6-メチル-4-(2-オキサゾリル)フェニル、2-エチル-6-メチル-4-(2-イミダゾリル)フェニル、4-トリフルオロメチルカルボニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-トリクロロメチル-2, 6-ジメチルフェニル、4-ニトロ-2, 6-ジメチルフェニル、4-メチルオキシカルボニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-メチルスルホニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-トリフルオロメチルスルホニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-アミノスルホニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-メチルアミノスルホニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-ジメチルアミノスルホニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-メチルアミノカルボニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-ジメチルアミノカルボニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-アミノカルボニル-2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチル-4-(2-オキサゾリル)フェニル、2, 6-ジメチル-4-(2-イミダゾリル)フェニル及び4-トリフルオロメチルカルボニル-2, 6-ジメチルフェニルを含む群から選択されるラジカルである、請求項25記載の化合物。

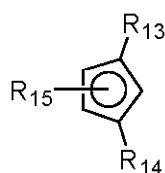
10

20

【請求項27】

R₂が、式(V)：

【化5】



(V)

30

で示されるラジカルであり、

ここで、

式(V)の1、2又は3個の環原子が、N、O及びSを含む群から選択されるヘテロ原子であり；

40

R₁₃、R₁₄及びR₁₅が、それぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールから個別に及び独立して選択されるラジカルであり；

Qが、R₁₃及びR₁₄の両方に対してオルトの位置で式(V)の環に結合している請求項23記載の化合物。

【請求項28】

R₂が、3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、5-メチル-3-トリフルオロメチルイソオキサゾール-4-イル、3-イソプロピル-5-メチルイソオキサゾール-4-イル、5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル、3, 5-ジエチル

50

イソオキサゾール-4-イル、2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-3-イル、2, 4-ジメチルフラン-3-イル、1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-tert-ブチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-ベンジル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、2, 4-ジメチルチオフェン-3-イル及び3-エチル-5-メチルイソオキサゾール-4-イルを含む群から選択されるラジカルである

請求項27記載の化合物。

【請求項29】

R₂が、シクロヘキシル、シクロペンチル、1-フェニルシクロペンチル、1-メチルシクロヘキシル、1-フェニルシクロヘキシル、ビスクロ[3. 2. 1]オクタン-6-イル、アダマンタン-1-イル、2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキシル、2, 4, 6-トリメチルシクロヘキシル及び2-メチルシクロヘキシルを含む群から選択されるシクロアルキルラジカルである、

請求項23記載の化合物。

【請求項30】

A_rが、好ましくは請求項8～10のいずれか1項、より好ましくは請求項10で定義されたとおりであり、Aが、好ましくは請求項11～12、より好ましくは請求項12で定義されたとおりであり、Gが、好ましくは13～21のいずれか1項、より好ましくは請求項16, 19, 20又は21、さらにより好ましくは請求項20で定義されたとおりであり、

R₂が、H、アルキル、分岐鎖アルキル、置換分岐鎖アルキル、置換アルキル、ベンジル、置換ベンジル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル及び置換ヘテロシクロアルキルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで、

R₂が、好ましくは、アリールアルキル、置換アリールアルキル、分岐鎖アルキル、置換分岐鎖アルキルを含む群から選択され、

R₂が、そのアルキル部分を介してQに結合している
請求項1～22のいずれか1項記載の化合物。

【請求項31】

R₂が、1, 1-ジメチルエチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-メチル-1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-メチル-1-フェニルプロピル、1-メチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチルプロピル及び1-イソプロピル-2-メチルプロピルを含む群から選択される置換アルキルラジカルである

請求項30記載の化合物。

【請求項32】

A_rが、好ましくは請求項8～10のいずれか1項、より好ましくは請求項10で定義されたとおりであり、Aが、好ましくは請求項11～12、より好ましくは請求項12で定義されたとおりであり、Gが、好ましくは13～21のいずれか1項、より好ましくは請求項16, 19, 20又は21、さらにより好ましくは請求項20で定義されたとおりであり、R₂が、好ましくは請求項23～31のいずれか1項、より好ましくは26, 27, 29又は31で定義されたとおりであり、

ここで、

Qが、C₀-C₃アルキル、NHCO、CONH及びNH₂SO₂を含む群から選択される

請求項1～31のいずれか1項記載の化合物。

【請求項33】

A_rが、好ましくは請求項8～10のいずれか1項、より好ましくは請求項10で定義されたとおりであり、Aが、好ましくは請求項11～12、より好ましくは請求項12で

定義されたとおりであり、Gが、好ましくは請求項13～21のいずれか1項、より好ましくは請求項16, 19、20又は21、さらにより好ましくは請求項20で定義されたとおりであり、

ここで、

Qが、直接結合であり；

R₂が、アゼチジン-2-オン、ピロジリン-2-オン及びピペリジン-2-オンを含む群から選択されるラクタムラジカルであり、

ここで、いずれかのラジカルが、

R^a及びR^bでジェミナル置換されているか

(ここでR^a及びR^bは、個別に及び独立して選択される)；又は

芳香族若しくは非芳香族の5員若しくは6員環とオルト縮合しているか；又は

非芳香族の5員若しくは6員環とスピロ縮合しているか

のいずれかであり、

ここで、

前記ラクタム環にオルト-又はスピロ縮合している環の環原子が、0、1、2、3又は4つのR^cで個別に及び独立して置換されており；

R^a、R^b及びR^cが、請求項1～3、好ましくは請求項2、より好ましくは請求項3で定義されたとおりであり、

前記ラクタムが、環N原子で式(I I)のC原子2番に直接結合している請求項1～22のいずれか1項記載の化合物。

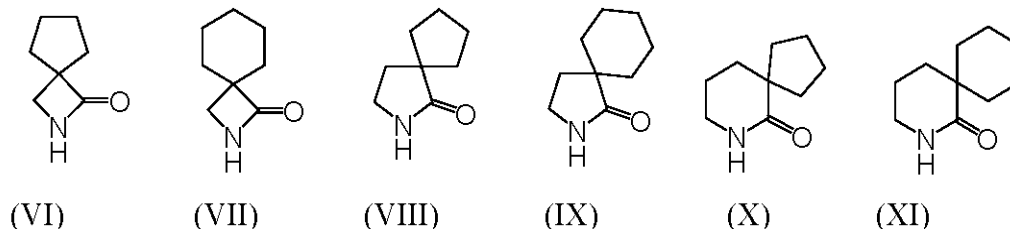
10

20

【請求項34】

R₂が、式(V I)～(X I)：

【化6】



30

を含む群から選択されるラジカルであり、

ここで、

式(V I)～(X I)のいずれかが、式(V I)～(X I)の対応する環N原子で式(I I)のC原子2番に直接結合しており；

式(V I)～(X I)のいずれかにおける複素環にスピロ縮合しているシクロアルキル環が、芳香族5員又は6員環と場合によりオルト縮合しており；

式(V I)～(X I)のいずれかが、0、1又は2つのR^aで個別に及び独立して置換されており、

ここでR^aが、請求項1、好ましくは請求項2、さらにより好ましくは請求項3で定義されたとおりである

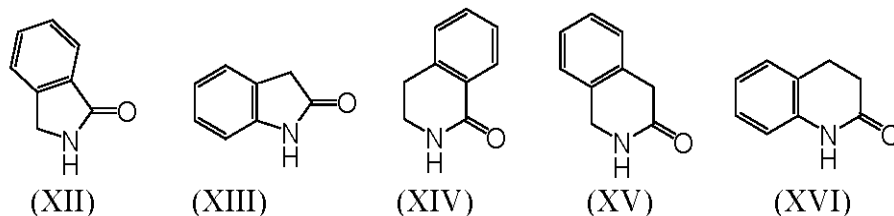
請求項33記載の化合物。

40

【請求項35】

R₂が、式(X I I)～(X V I)：

【化 7】



を含む群から選択されるラジカルであり、
ここで、

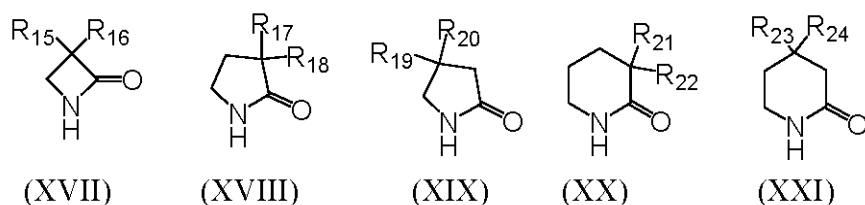
式 (X I I) ~ (X V I) のいずれかが、式 (X I I) ~ (X V I) の対応する環 N 原子で式 (I I) の C 原子 2 番に直接結合しており；

式 (X I I) ~ (X V I) のいずれかが、0、1 又は 2 つの、請求項 1 ~ 3 で定義されたとおりである、好ましくは請求項 2 で定義されたとおりである、より好ましくは請求項 3 で定義されたとおりである、 R^a で個別に及び独立して置換されている請求項 3 3 記載記載の化合物。

【請求項 3 6】

R_2 が、式 (X V I I) ~ (X X I)：

【化 8】



を含む群から選択されるラジカルであり、
ここで、

式 (X V I I) ~ (X X I) のいずれかが、環 N 原子で式 (I I) の C 原子 2 番に直接結合しており；

R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} が、それぞれ、水素、ハロゲン、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、置換 C 3 ~ C 6 シクロアルキル、フェニル、置換フェニル、ベンジル及び置換ベンジルを含む群から個別に及び独立して選択されるラジカルであり；

式 (X V I I) ~ (X X I) のいずれかが、0、1 又は 2 つの、請求項 1 ~ 3 で定義されたとおりである、好ましくは請求項 2 で定義されたとおりである、より好ましくは請求項 3 で定義されたとおりである、 R^a で独立して及び個別に置換されている請求項 3 3 記載の化合物。

【請求項 3 7】

式 (X X I I)：

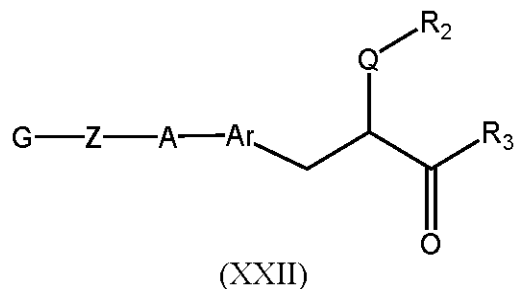
10

20

30

40

【化 9】



10

〔式中、

A r は、フェニル、ピリジル及びチエニルを含む群から選択されるラジカルであり；

A は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで、

環原子は、0、1又は2つの、それぞれ独立して、請求項1～3で定義されたとおりである、好ましくは請求項2で定義されたとおりである、より好ましくは請求項3で定義されたとおりである、R^aで個別に及び独立して置換されており；

構造 (X X I I) の Z 及び A r 環は、互いにメタ位置で A に結合しており；

20

Q は、直接結合、C 1～C 4 アルキル、C O—N H、N H—C O、C O—N H、N H—S O₂ 及び S O₂—N H を含む群から選択され；

R₂ は、請求項 2 3～3 6 のいずれか 1 項で定義されたラジカルであり；R₃ は、O H、O M e 及び O E t を含む群から選択されるラジカルであり；Z は、直接結合、C H₂、C H₂—C H₂ 及び C O を含む群から選択され；そして

G は、請求項 1 3～2 1 のいずれか 1 項で定義されたラジカルである〕

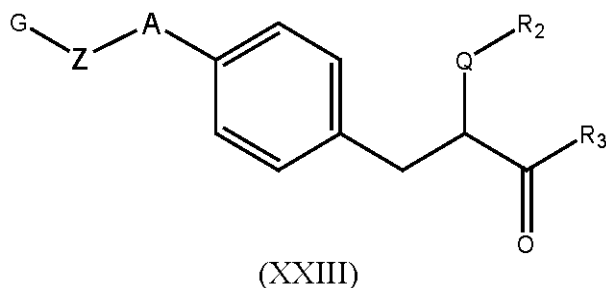
を有する化合物、好ましくは請求項 1～3 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 3 8】

式 (X X I I I)：

【化 1 0】

30



を有する、請求項 3 7 記載の化合物。

40

【請求項 3 9】

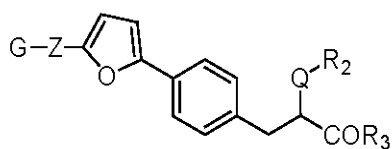
Q が、直接結合、N H—C O 及び N H S O₂ を含む群から選択され；Z が、直接結合、C H₂ 及び C O を含む群から選択される

請求項 3 8 記載の化合物。

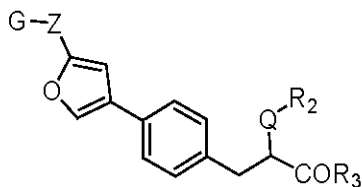
【請求項 4 0】

A がフリルであり、化合物が、式 (X X I V)～(X X V I)：

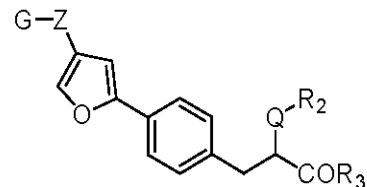
【化 1 1】



(XXIV)



(XXV)



(XXVI)

10

により表され、

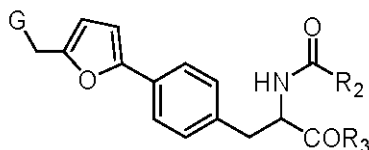
式 (XXIV) ~ (XXVI) のフリル及びフェニル環原子が、0、1又は2つの R_5 でそれぞれ独立して置換されており、

ここで R_5 が、請求項7で定義されたとおりである
請求項39記載の化合物。

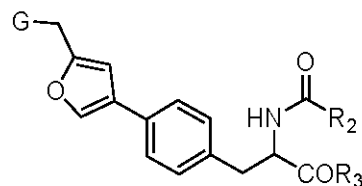
【請求項 4 1】

式 (XXVII) ~ (XXIX) :

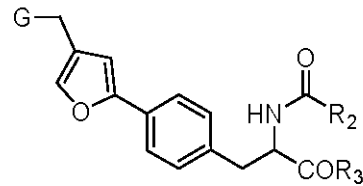
【化 1 2】



(XXVII)



(XXVIII)



(XXIX)

20

〔式中、

R_2 は、請求項26、28、29及び31のいずれか1項、好ましくは請求項26で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

30

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

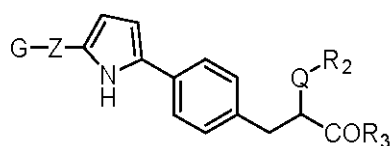
のうちの1つを有する、請求項40記載の化合物。

【請求項 4 2】

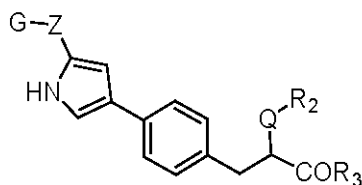
Aがピロリルであり、化合物が、式 (XXX) ~ (XXXIII) :

40

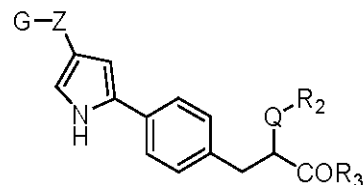
【化 1 3】



(XXX)

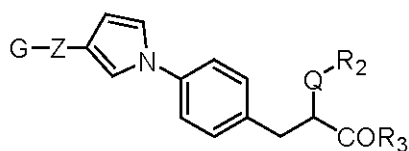


(XXXI)



(XXXII)

10



(XXXIII)

20

により表され、

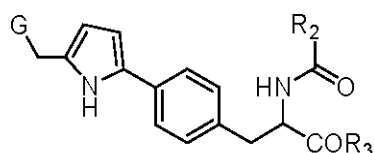
式 (XXX) ~ (XXXIII) のピロリル及びフェニル環原子が、0、1又は2つの R_5 でそれぞれ独立して置換されており、

ここで R_5 が、請求項7で定義されたとおりである
請求項39記載の化合物。

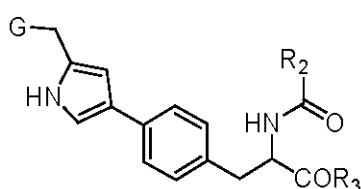
【請求項43】

式 (XXXIV) ~ (XXXVII) :

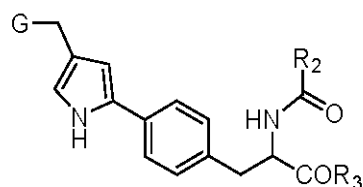
【化 1 4】



(XXXIV)

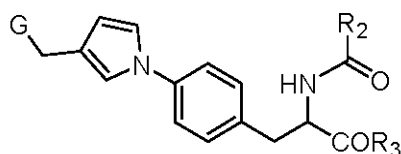


(XXXV)



(XXXVI)

30



(XXXVII)

40

〔式中、

式 (XXXIV) 、 (XXXV) 及び (XXXVI) のピロリル環のいずれかの NH 部分は、メチルで場合により置換されており；

R_2 は、請求項26、28、29又は31のいずれか1項、好ましくは請求項26で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-

50

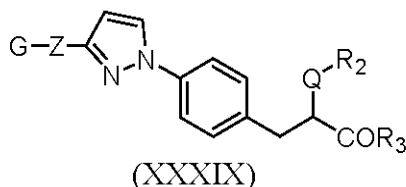
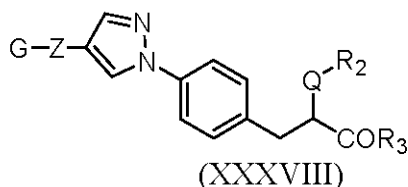
オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである]

のうちの1つを有する、請求項42記載の化合物。

【請求項44】

Aがピラゾリルであり、化合物が、式(XXXVII)~(XXXIX)：

【化15】



10

により表され、

式(XXXVII)~(XXXIX)のピラゾリル及びフェニル環原子が、0、1又は2つのR₅でそれぞれ独立して置換されており、

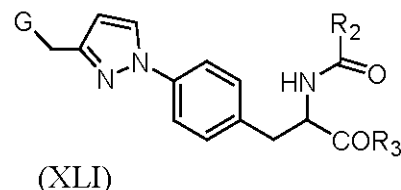
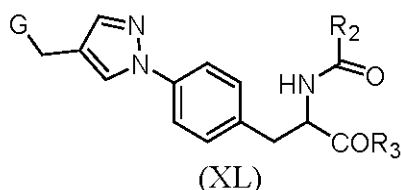
ここでR₅が、請求項7で定義されたとおりである

請求項39記載の化合物。

【請求項45】

式(XL)~(XLI)：

【化16】



20

[式中、

30

R₂は、請求項26、28、29又は31のいずれか1項、好ましくは請求項26で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである]

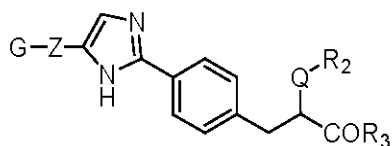
40

のうちの1つを有する、請求項44記載の化合物。

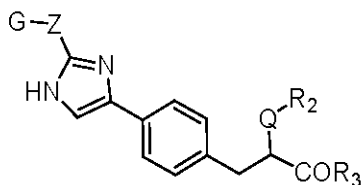
【請求項46】

Aがイミダゾリルであり、化合物が、式(XLII)~(XLV)：

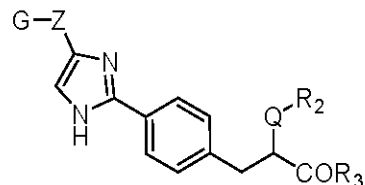
【化 1 7】



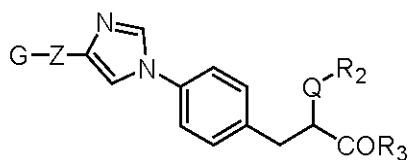
(XLII)



(XLIII)



(XLIV)



(XLV)

10

により表され、

式 (X L I I) ~ (X L V) のイミダゾリル及びフェニル環原子が、0、1又は2つの R_5 でそれぞれ独立して置換されており、

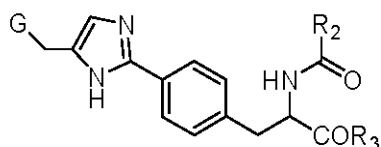
20

ここで R_5 が、請求項7で定義されたとおりである
請求項39記載の化合物。

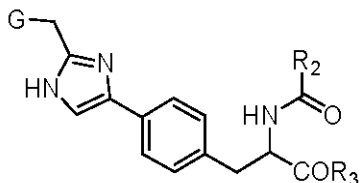
【請求項47】

式 (X L V I) ~ (X L I X) :

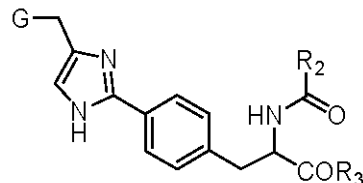
【化 1 8】



(XLVI)

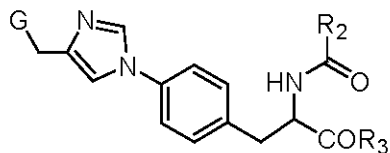


(XLVII)



(XLVIII)

30



(XLIX)

40

〔式中、

式 (X L V I) ~ (X L V I I I) のイミダゾリル環のいずれかの NH 部分は、メチルで場合により置換されており；

R_2 は、請求項26、28、29又は31のいずれか1項、好ましくは請求項26で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ

50

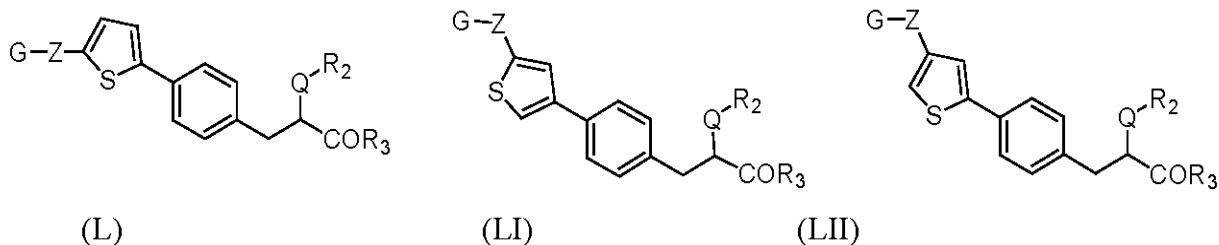
ー 3 H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである]

のうちの1つを有する、請求項46記載の化合物。

【請求項48】

Aがチエニルであり、化合物が、式(L)～(LII)：

【化19】



10

により表され、

式(L)～(LII)チエニル及びフェニル環原子が、0、1又は2つのR₅でそれぞれ独立して置換されており、

20

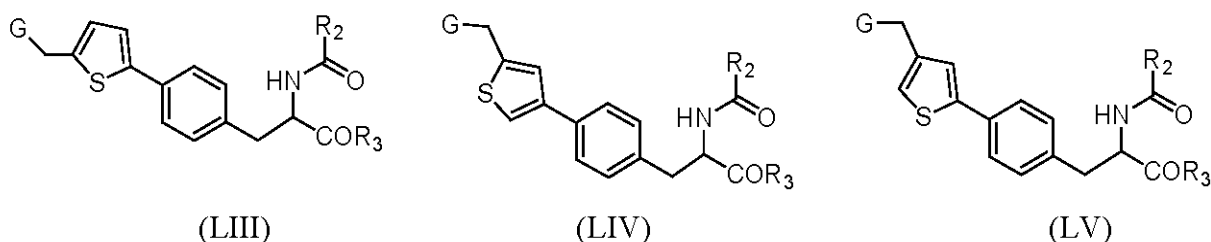
ここでR₅が、請求項7で定義されたとおりである

請求項39記載の化合物。

【請求項49】

式(LIII)～(LV)：

【化20】



30

〔式中、

R₂は、請求項26、28、29又は31のいずれか1項、好ましくは請求項26で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである]

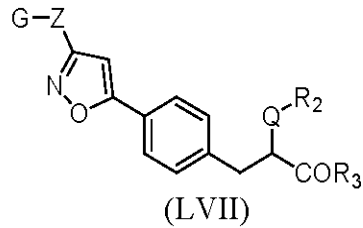
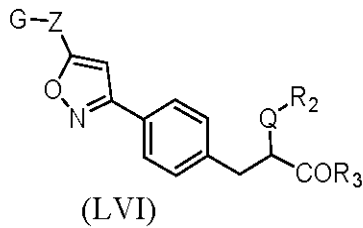
40

のうちの1つを有する、請求項48記載の化合物。

【請求項50】

Aがイソオキサゾリルであり、化合物が、式(LVI)～(LVII)：

【化 2 1】



により表され、

10

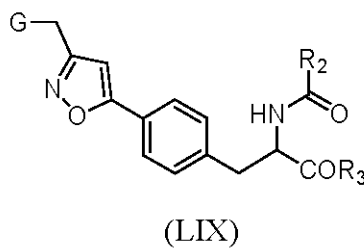
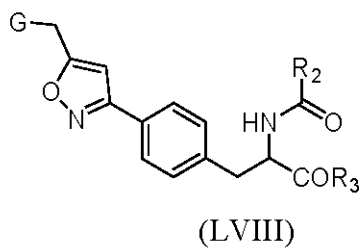
式 (LVI) ~ (LVII) のイソオキサゾリル及びフェニル環が、0、1又は2つの R_5 でそれぞれ独立して置換されており、

ここで R_5 が、請求項7で定義されたとおりである
請求項39記載の化合物。

【請求項51】

式 (LVIII) ~ (LIX) :

【化 2 2】



20

〔式中、

R_2 は、請求項26、28、29又は31のいずれか1項、好ましくは請求項26で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

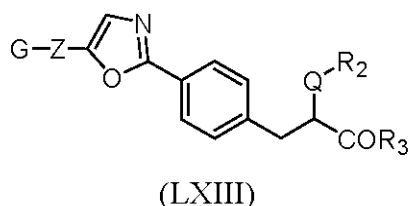
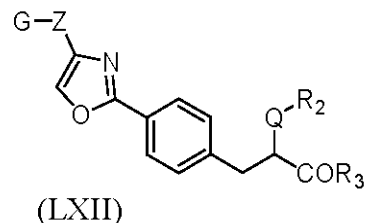
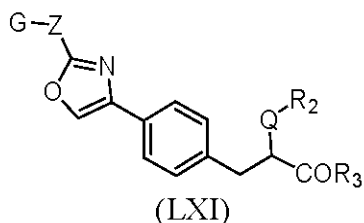
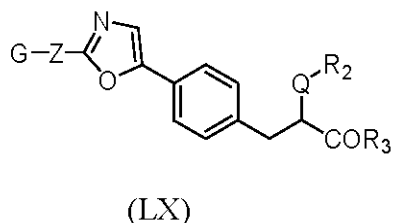
30

のうちの1つを有する、請求項50記載の化合物。

【請求項52】

Aがオキサゾリルであり、化合物が、式 (LX) ~ (LXIII) :

【化 2 3】



10

により表され、

式 (LX) ~ (LXIII) のオキサゾリル及びフェニル環原子が、0、1 又は 2 つの R_5 でそれぞれ独立して置換されており、

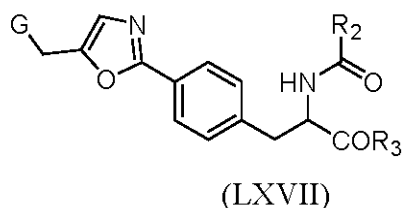
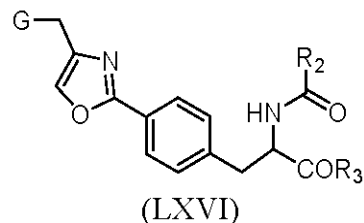
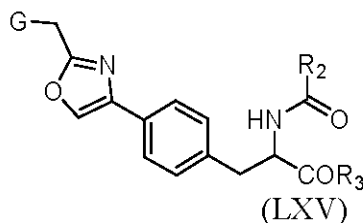
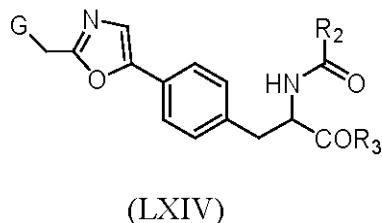
ここで R_5 が、請求項 7 で定義されたとおりである
請求項 39 記載の化合物。

20

【請求項 5 3】

式 (LXIV) ~ (LXVII) :

【化 2 4】



30

〔式中、

R_2 は、請求項 26、28、29 又は 31 のいずれか 1 項、好ましくは請求項 26 で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

G は、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、及び 4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

40

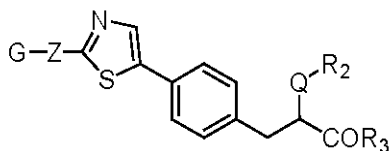
のうちの 1 つを有する、請求項 52 記載の化合物。

【請求項 5 4】

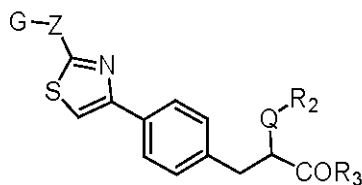
A がチアゾリルであり、化合物が、式 (LXVIII) ~ (LXXI) :

50

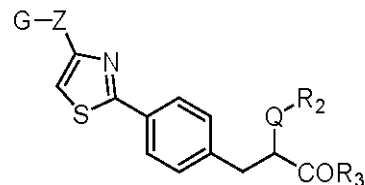
【化 2 5】



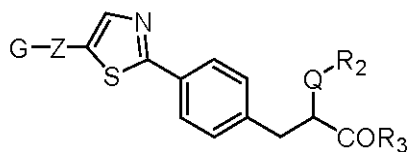
(LXVIII)



(LXIX)



(LXX)



(LXXI)

10

により表され、

式 (L X V I I I) ~ (L X X I) のチアゾリル及びフェニル環原子が、0、1又は2つのR₅でそれぞれ独立して置換されており、

ここでR₅が、請求項7で定義されたとおりであり；

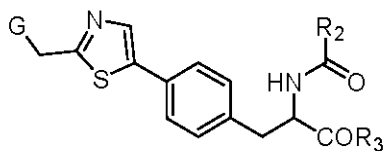
Gが、請求項13~16のいずれか1項で定義されたラジカルである
請求項39記載の化合物。

20

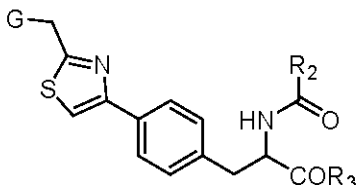
【請求項55】

式 (L X X I I) ~ (L X X V) :

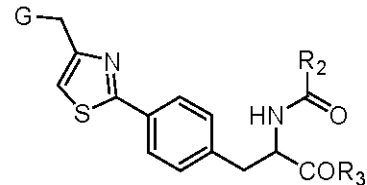
【化 2 6】



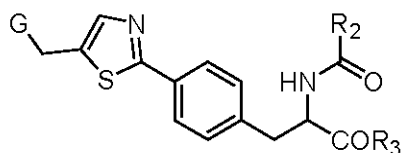
(LXXII)



(LXXIII)



(LXXIV)



(LXXV)

30

〔式中、

R₂は、請求項26、28、29又は31のいずれか1項、好ましくは請求項26で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

40

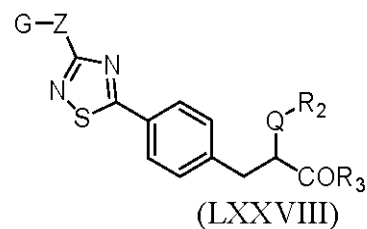
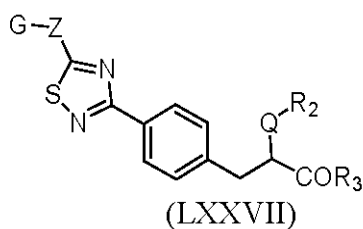
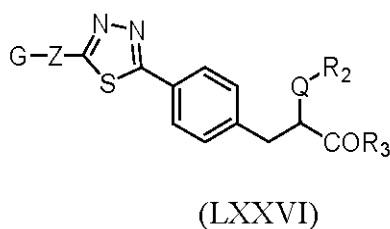
Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

のうちの1つを有する、請求項54記載の化合物。

【請求項56】

50

A がチアジアゾリルであり、化合物が、式 (LXXVI) ~ (LXXVIII) :
【化 27】



10

により表され、

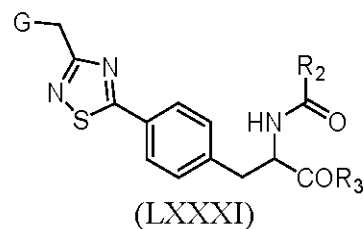
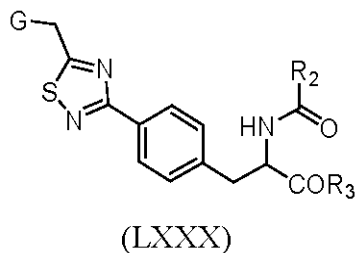
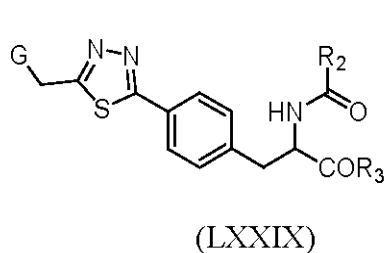
式 (LXXVI) ~ (LXXVIII) のチアジアゾリル及びフェニル環原子が、0、1 又は 2 つの R₅ でそれぞれ独立して置換されており、

ここで R₅ が、請求項 7 で定義されたとおりである
請求項 39 記載の化合物。

【請求項 57】

式 (LXXIX) ~ (LXXXI) :

【化 28】



20

〔式中、

R₂ は、請求項 26、28、29 又は 31 のいずれか 1 項、好ましくは請求項 26 で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

30

G は、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、及び 4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

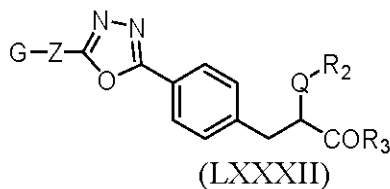
のうちの 1 つを有する、請求項 56 記載の化合物。

【請求項 58】

40

A がオキサジアゾリルであり、化合物が、式 (LXXXII) :

【化 29】



により表され、

50

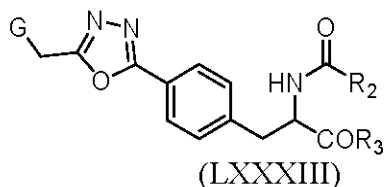
式 (LXXXI I) のオキサジアゾリル及びフェニル環原子が、0、1又は2つの R_5 でそれぞれ独立して置換されており、

ここで R_5 が、請求項7で定義されたとおりである
請求項39記載の化合物。

【請求項59】

式 (LXXXI I I) :

【化30】



10

〔式中、

R_2 は、請求項26、28、29又は31のいずれか1項、好ましくは請求項26で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

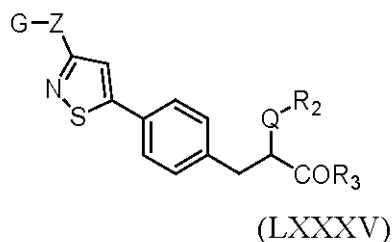
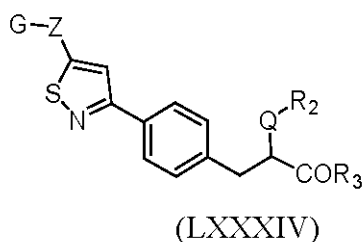
20

を有する、請求項58記載の化合物。

【請求項60】

Aがイソチアゾリルであり、化合物が、式 (LXXXI V) ~ (LXXXV) :

【化31】



30

により表され、

式 (LXXXI V) ~ (LXXXV) のイソチアゾリル及びフェニル環原子が、0、1又は2つの R_5 でそれぞれ独立して置換されており、

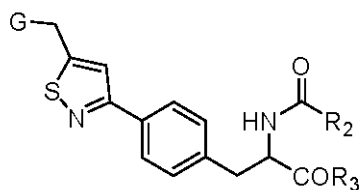
40

ここで R_5 が、請求項7で定義されたとおりである
請求項39記載の化合物。

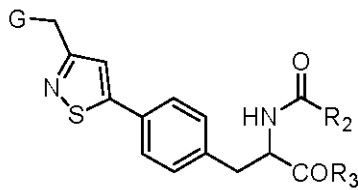
【請求項61】

式 (LXXXV I) ~ (LXXXV I I) :

【化 3 2】



(LXXXVI)



(LXXXVII)

〔式中、

10

R_2 は、請求項 26、28、29 又は 31 のいずれか 1 項、好ましくは請求項 26 で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

G は、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、及び 4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

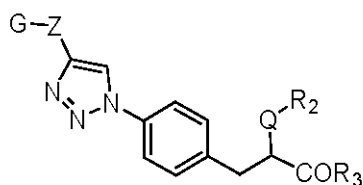
20

のうちの 1 つを有する、請求項 60 記載の化合物。

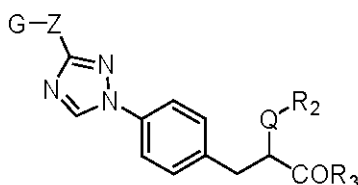
【請求項 6 2】

A がトリアゾリルであり、化合物が、式 (LXXXVIII) ~ (XC) :

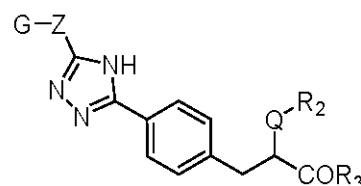
【化 3 3】



(LXXXVIII)



(LXXXIX)



(XC)

30

により表され、

式 (LXXXVIII) ~ (XC) のトリアゾリル及びフェニル環原子が、0、1 又は 2 つの R_5 でそれぞれ独立して置換されており、

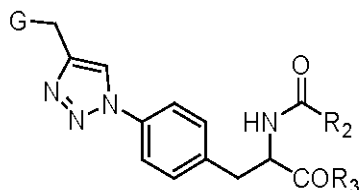
ここで R_5 が、請求項 7 で定義されたとおりである
請求項 39 記載の化合物。

【請求項 6 3】

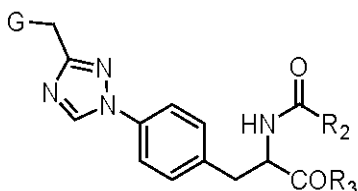
式 (XCI) ~ (XCIII) :

40

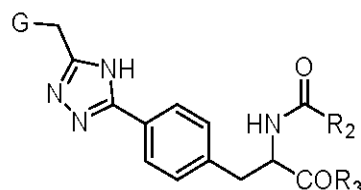
【化 3 4】



(XCI)



(XCII)



(XCIII)

50

〔式中、

R_2 は、請求項 26、28、29 又は 31 のいずれか 1 項、好ましくは請求項 26 で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

G は、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、及び 4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

のうちの 1 つを有する、請求項 62 記載の化合物。

【請求項 64】

R_2 が、請求項 33～36 のいずれか 1 項、好ましくは請求項 34 又は 36 で定義された群から選択されるラジカルであり；

Q が、直接結合であり；

G が、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、4-フルオロピリジン-2-イルアミノ、グアニジノ、アミジノ、アミノベンジリデンアミノ、アミノエチリデンアミノを含む群から選択されるラジカルであり；

R_5 が、H であり；そして

Z が、 CH_2 及び CO を含む群から選択されるラジカルである

請求項 40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60 又は 62 記載の化合物。

【請求項 65】

下記：

化合物 (6) 3- (4- {3- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -イソオキサゾール-5-イル} -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸

化合物 (9) 3- (4- {5- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -チアゾール-2-イル} -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸

化合物 (12) 3- (4- {4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル} -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸

化合物 (15) 3- (4- {4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] - [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル} -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸

化合物 (19) 3- (4- {4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -チオフエン-2-イル} -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸

化合物 (22) 2- [(1-メチル-シクロヘキサンカルボニル) -アミノ] -3- (4- {3- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -ピロール-1-イル} -フェニル) -プロピオン酸

化合物 (23) 2- [(1-メチル-シクロヘキサンカルボニル) -アミノ] -3- (

4- {5- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸

化合物(24) 3-(4-{4-[(4-メトキシ-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(25) 3-{4-[4-(チアゾール-2-イルアミノメチル)-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル]-フェニル}-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(26) 3-{4-[4-(イソオキサゾール-3-イルアミノメチル)-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル]-フェニル}-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(27) 3-(4-{4-[(5-メチル-チアゾール-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(28) 3-{4-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノメチル)-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル]-フェニル}-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(29) 3-(4-{4-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(30) 2-(2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-プロピオン酸

化合物(31) 2-(2-エチル-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-プロピオン酸

化合物(32) 2-(4-フルオロ-2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-プロピオン酸

化合物(33) 3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-チオフェン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(34) 3-(4-{4-[(4-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(35) 2-(2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸

化合物(36) 2-(2-エチル-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸

化合物(37) 2-(4-フルオロ-2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸

化合物(38) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸

化合物(39) 3-(4-{4-[(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

10

20

30

40

50

- 化合物 (40) 3-(4-{4-[(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物 (41) 3-(4-{4-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物 (42) 3-(4-{4-[(3-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物 (43) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{5-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸 10
- 化合物 (44) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{5-[(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸
- 化合物 (45) 3-(4-{5-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物 (46) [2-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-ベンジル)-4-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-酪酸 20
- 化合物 (47) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (48) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (49) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 30
- 化合物 (50) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (51) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (52) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (53) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)プロパン酸 40
- 化合物 (54) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (55) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (56) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 50

酸

化合物(57) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(58) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(59) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(60) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(61) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(62) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(63) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(64) 3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(65) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(66) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(67) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(68) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(69) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(70) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(71) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(72) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(73) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(

10

20

30

40

50

4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(74) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(75) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(76) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

10

化合物(77) 3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(78) 3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(79) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

20

化合物(80) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(81) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(82) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(83) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

30

化合物(84) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(85) 3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(86) 3-(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

40

化合物(87) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(88) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(89) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)プロパン酸

50

- 化合物(90) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(91) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(92) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(93) 3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 10
- 化合物(94) 3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(95) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(96) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸 20
- 化合物(97) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(98) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(99) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 30
- 化合物(100) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(101) 3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(102) 3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(103) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸 40
- 化合物(104) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(105) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(106) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール 50

ー 1 - イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (107) 3 - (4 - (3 - ((1H-イミダゾール-2-イルアミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (108) 3 - (4 - (3 - ((1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イルアミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (109) 3 - (4 - (3 - ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (110) 3 - (4 - (3 - ((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (111) 3 - (4 - (3 - ((1H-イミダゾール-2-イルアミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) - 2 - (2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (112) 3 - (4 - (3 - ((1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イルアミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) - 2 - (2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (113) 2 - (2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (3 - ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (114) 2 - (2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (3 - ((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (115) 3 - (4 - (5 - ((1H-イミダゾール-2-イルアミノ) メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (116) 3 - (4 - (5 - ((1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イルアミノ) メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (117) 3 - (4 - (5 - ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (118) 3 - (4 - (5 - ((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ) メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (119) 3 - (4 - (5 - ((1H-イミダゾール-2-イルアミノ) メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) - 2 - (2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (120) 3 - (4 - (5 - ((1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イルアミノ) メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) - 2 - (2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (121) 2 - (2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (122) 2 - (2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - ((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ) メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (123) 3 - (4 - (2 - ((1H-イミダゾール-2-イルアミノ) メチル

10

20

30

40

50

)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズ
アミド)プロパン酸

化合物(124) 3-(4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルア
ミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリ
メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(125) 3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)
)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズ
アミド)プロパン酸

化合物(126) 3-(4-(2-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチ
ル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベン
ズアミド)プロパン酸

10

化合物(127) 3-(4-(2-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)
)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6
-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(128) 3-(4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルア
ミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-
フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(129) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-
(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール
-4-イル)フェニル)プロパン酸

20

化合物(130) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-
(4-(2-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール
-4-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(131) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)
)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズ
アミド)プロパン酸

化合物(132) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルア
ミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリ
メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(133) 3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)
)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズ
アミド)プロパン酸

30

化合物(134) 3-(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチ
ル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベン
ズアミド)プロパン酸

化合物(135) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)
)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6
-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(136) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルア
ミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-
フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

40

化合物(137) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-
(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール
-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(138) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-
(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール
-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(139) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)
)-チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プ
ロパン酸

50

- 化合物(140) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(141) 3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(142) 3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(143) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸 10
- 化合物(144) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(145) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(146) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)プロパン酸 20
- 化合物(147) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(148) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(149) 3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 30
- 化合物(150) 3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(151) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(152) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(153) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)プロパン酸 40
- 化合物(154) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(155) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(156) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベン 50

ズアミド) プロパン酸

化合物(157) 3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(158) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(159) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(160) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(161) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(162) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(163) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(164) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(165) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(166) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(167) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(168) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(169) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(170) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(171) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(172) 3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(173) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル

10

20

30

40

50

）イソオキサゾール-5-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（174） 3-（4-（3-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）イソオキサゾール-5-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（175） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（3-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）イソオキサゾール-5-イル）フェニル）プロパン酸

化合物（176） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（3-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）イソオキサゾール-5-イル）フェニル）プロパン酸

10

化合物（177） 3-（4-（2-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-5-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（178） 3-（4-（2-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-5-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（179） 3-（4-（2-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-5-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

20

化合物（180） 3-（4-（2-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-5-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（181） 3-（4-（2-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-5-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（182） 3-（4-（2-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-5-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（183） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（2-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-5-イル）フェニル）プロパン酸

30

化合物（184） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（2-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-5-イル）フェニル）プロパン酸

化合物（185） 3-（4-（2-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-4-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（186） 3-（4-（2-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-4-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

40

化合物（187） 3-（4-（2-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-4-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（188） 3-（4-（2-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-4-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（189） 3-（4-（2-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）オキサゾール-4-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

50

- 化合物(190) 3-(4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(191) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(192) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(193) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 10
- 化合物(194) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(195) 3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(196) 3-(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 20
- 化合物(197) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(198) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(199) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸 30
- 化合物(200) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(201) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(202) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(203) 3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 40
- 化合物(204) 3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(205) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(206) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ 50

ー 6 - メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (207) 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) オキサゾール - 2 - イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (208) 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) オキサゾール - 2 - イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (209) 3 - (4 - (2 - ((1H - イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 5 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

10

化合物 (210) 3 - (4 - (2 - ((1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 5 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (211) 3 - (4 - (2 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 5 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (212) 3 - (4 - (2 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 5 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (213) 3 - (4 - (2 - ((1H - イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 5 - イル) フェニル) - 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチルベンズアミド) プロパン酸

20

化合物 (214) 3 - (4 - (2 - ((1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 5 - イル) フェニル) - 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (215) 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (2 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 5 - イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (216) 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (2 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 5 - イル) フェニル) プロパン酸

30

化合物 (217) 3 - (4 - (2 - ((1H - イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (218) 2 - (4 - クロロ - 2 - エチル - 6 - メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (219) 2 - (4 - クロロ - 2 - エチル - 6 - メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 3 - イル) フェニル) プロパン酸

40

化合物 (220) 3 - (4 - (2 - ((1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (221) 3 - (4 - (2 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (222) 3 - (4 - (2 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (223) 3 - (4 - (2 - ((1H - イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル

50

）チアゾール-4-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（224） 3-（4-（2-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-4-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（225） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（2-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-4-イル）フェニル）プロパン酸

化合物（226） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（2-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-4-イル）フェニル）プロパン酸

10

化合物（227） 3-（4-（4-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（228） 3-（4-（4-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（229） 3-（4-（4-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

20

化合物（230） 3-（4-（4-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（231） 3-（4-（4-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（232） 3-（4-（4-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（233） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（4-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）プロパン酸

30

化合物（234） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（4-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）プロパン酸

化合物（235） 3-（4-（5-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（236） 3-（4-（5-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

40

化合物（237） 3-（4-（5-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（238） 3-（4-（5-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（239） 3-（4-（5-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

50

- 化合物 (240) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (241) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (242) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (243) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 10
- 化合物 (244) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (245) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (246) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸 20
- 化合物 (247) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (248) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (249) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸 30
- 化合物 (250) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (251) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (252) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (253) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 40
- 化合物 (254) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (255) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (256) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジ 50

アゾール-3-イル) フェニル) プロパン酸

化合物(257) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(258) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(259) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(260) 3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(261) 3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(262) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(263) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(264) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(265) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(266) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(267) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(268) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(269) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(270) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(271) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(272) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(273) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-

10

20

30

40

50

(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(274) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(275) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(276) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(277) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(278) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(279) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(280) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(281) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(282) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(283) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(284) 3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(285) 3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(286) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(287) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(288) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(289) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

10

20

30

40

50

化合物(290) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(291) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(292) 3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(293) 3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(294) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(295) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(296) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(297) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(298) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(299) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(300) 3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(301) 3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(302) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(303) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(304) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(305) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(306) 3-(4-(3-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)

10

20

30

40

50

化合物 (307) 3- (4- (3- ((1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イルアミノ) メチル) イソチアゾール-5-イル) フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物（３０８） ３－（４－（３－（（４－メチルピリジン－２－イルアミノ）メチル）イソチアゾール－５－イル）フェニル）－２－（２，４，６－トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（３０９） ３－（４－（３－（（４－メトキシピリジン－２－イルアミノ）メチル）イソチアゾール－５－イル）フェニル）－２－（２，４，６－トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物 (310) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物 (311) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物 (312) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (3 1 3) 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチルベンズアミド) - 3 -
(4 - (3 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) イソチアゾール - 5
- イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (314) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物 (315) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物 (316) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物 (317) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (318) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (319) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物 (320) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物 (321) 3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物 (322) 3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物 (323) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル

)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(324) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(325) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(326) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

10

化合物(327) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(328) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(329) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

20

化合物(330) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(331) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(332) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(333) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

30

化合物(334) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(335) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(336) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)プロパン酸

40

化合物(337) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(338) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(339) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン酸

50

- 化合物 (340) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (341) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (342) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (343) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸 10
- 化合物 (344) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (345) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (346) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-3-イル)フェニル)プロパン酸 20
- 化合物 (347) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (348) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (349) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸 30
- 化合物 (350) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (351) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (352) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (353) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸 40
- 化合物 (354) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (355) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (356) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル) 50

フェニル) プロパン酸

化合物 (357) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (358) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (359) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (360) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (361) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (362) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (363) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (364) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (365) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (366) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (367) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (368) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-3-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (369) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (370) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (371) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (372) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (373) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(

10

20

30

40

50

4-(3-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(374) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(375) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(376) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(377) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(378) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(379) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(380) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(381) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(382) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(383) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(384) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(385) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(386) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(387) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(388) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(389) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸

10

20

30

40

50

化合物 (390) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (391) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (392) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (393) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (394) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (395) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (396) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (397) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (398) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (399) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物 (400) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

からなる群より選択される、請求項 1～64 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 66】

化合物が、更なる部分、好ましくは標的部分、送達部分及び検知部分を含む群から選択される部分を含む、請求項 1～65 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 67】

更なる部分が、請求項 1～65 のいずれか 1 項記載の化合物に結合している、又は組み込まれている、好ましくはそれと共役している、請求項 66 記載の化合物。

【請求項 68】

検知部分が標識であり、好ましくは標識が、放射性核種標識、常磁性体、X線減退物質、免疫標識、着色標識、赤外線標識、化学発光標識、発光標識、蛍光標識、酵素基質、酵素、及び検出可能なイオンと錯化した標識を含む群から選択される、請求項 66 又は 67 記載の化合物。

【請求項 69】

部分が標的部分であり、標的部分が好ましくは薬学的に活性な部分であり、薬学的に活性な部分が、細胞毒素、化学療法剤、抗体、放射性核種及び細胞毒性タンパク質を含む群から選択される、請求項 66～68 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 70】

10

20

30

40

50

標的部分が、抗体、リンカー分子及びリボソームを含む群から選択される、請求項 6 6～6 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7 1】

インヒビターとしての、請求項 1～7 0 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 7 2】

化合物が、インテグリンに対するインヒビターである、請求項 7 1 記載の使用。

【請求項 7 3】

インテグリンが $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンである、請求項 7 2 記載の使用。

【請求項 7 4】

薬剤、好ましくは疾患の治療及び／又は予防のための薬剤の製造における、請求項 1～7 0 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。 10

【請求項 7 5】

薬剤が、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンにより仲介されるか、又はそれが関与する疾患のためである、請求項 7 4 記載の化合物の使用。

【請求項 7 6】

疾患が、病理学的な血管形成に基づく疾患及び／又はインテグリンとリガンドとの相互作用に基づく疾患を含む群から選択され、ここで、好ましくはリガンドが、細胞外マトリックス及び／又は体液及び／又はあらゆる細胞表面に存在している、請求項 7 4 又は 7 5 記載の使用。

【請求項 7 7】

疾患が、眼球組織、皮膚、関節、滑膜組織、肝臓、腎臓、肺、心臓、膀胱、新生物、腸管組織、血液、結合組織及び／又は骨組織に関する、請求項 7 4～7 6 のいずれか 1 項記載の使用。 20

【請求項 7 8】

疾患が、眼球組織の疾患、好ましくは糖尿病性網膜症、未熟児網膜症又は黄斑変性、より好ましくは加齢性黄斑変性である、請求項 7 4～7 7 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 7 9】

疾患が、皮膚の疾患、より好ましくは血管腫及び乾癬である、請求項 7 4～7 7 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 8 0】

疾患が、関節の疾患又は関節が罹患している疾患、より好ましくはリウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、骨関節症を含む一次関節炎及び二次関節炎である、請求項 7 4～7 7 のいずれか 1 項記載の使用。 30

【請求項 8 1】

疾患が新生物であり、より好ましくは悪性新生物である、請求項 7 4～7 7 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 8 2】

悪性新生物が、乳癌、婦人科の癌、膀胱癌、中皮腫、奇形癌腫、星状細胞腫、黒色腫、血管腫及びグリア芽細胞腫、腎癌、前立腺癌、脳癌、肺癌、頭頸部癌、耳下腺癌、甲状腺癌、線維肉腫、胃腸癌、内分泌腺癌、エイズ関連癌、副腎癌、眼癌、肝細胞癌、皮膚癌、胸腺癌及び精巣癌を含むが、これらに限定されない、肉腫、癌腫、骨肉腫、腺癌、芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫を含む群から選択される、請求項 8 1 記載の使用。 40

【請求項 8 3】

疾患が、細胞外マトリックス又は細胞表面におけるインテグリンとリガンドとの相互作用に基づき、好ましくは疾患が炎症性疾患である、請求項 7 4～7 6 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 8 4】

疾患が、細胞外マトリックス又は細胞表面におけるインテグリンとリガンドとの相互作用に基づき、好ましくは疾患が感染症である、請求項 7 4～7 6 のいずれか 1 項記載の使用。 50

【請求項 85】

炎症性疾患が、リウマチ様関節炎、若年性関節炎、乾癬性関節炎、骨関節症、糸球体腎炎、歯肉炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス関連糸球体腎炎、過敏性腸管症候群、気管支喘息、多発性硬化症、天疱瘡、類天疱瘡、強皮症、重症筋無力症、ヴェゲナー肉芽腫症、チャグ・ストラウスアレルギー性肉芽腫症、シェーグレン症候群、乾燥症候群、グーパスチャー病、自己免疫性溶血性及び血小板減少性状態、肺出血、血管炎、クローン病、及び皮膚筋炎、強直性脊椎炎、火傷、肺損傷、心筋梗塞、冠状動脈血栓症、血管閉塞、手術後血管閉塞、I g A 腎症、サルコイドーシス、好酸球性肉芽腫、正中肉芽腫、側頭動脈炎、高安動脈炎、翼状片、川崎病、アテローム性動脈硬化症、外傷性中枢神経系損傷、虚血性心疾患及び虚血再灌流傷害、急性呼吸促迫症候群、全身性炎症反応症候群、多臓器機能不全症候群、移植臓器の組織移植片拒絶及び超急性拒絶反応、ブドウ膜炎、乾癬、酒さ、移植及び喘息を含む群から選択される疾患である、請求項 74～77 又は 83 のいずれか 1 項記載の使用。

10

【請求項 86】

疾患が感染症であり、より好ましくは疾患が、真菌類、細菌及び／又はウイルスにより引き起こされるか、又はそれらが関与する感染である、請求項 74～77 及び 83～84 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 87】

疾患が、非新生物細胞増殖及び／又は組織再構築と関連がある、請求項 74～77 及び 83～84 のいずれか 1 項記載の使用。

20

【請求項 88】

疾患が、非新生物細胞増殖性及び／又は組織再構築性障害であり、好ましくは、この障害が線維性障害を含む群から選択され、より好ましくは、線維性障害が線維症である、請求項 74～77、83、84 又は 87 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 89】

疾患が肝性障害であり、好ましくは、肝線維症、肝硬変、肝移植後の再灌流傷害又は壊死性肝炎である、請求項 74～77、83、84、87 又は 88 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 90】

疾患が腎性障害であり、好ましくは、腎線維症、糸球体腎炎、I g A 腎症、腎移植後の再灌流傷害、慢性同種移植腎不全、アミロイドーシス、糖尿病性腎障害、メサングウム増殖性糸球体腎炎、腎硬化症である、請求項 74～77、83、84、87 又は 88 のいずれか 1 項記載の使用。

30

【請求項 91】

疾患が線維性障害、好ましくは、間質性肺線維症、突発性線維症、薬剤誘発性線維症、サルコイドーシス、びまん性肺胞障害疾患、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、呼吸窮迫症候群を含む肺線維症；強皮症、ケロイド、肥厚性瘢痕、皮膚線維腫、慢性創傷、乾癬、デュピュイトラン拘縮、類天疱瘡、火傷のような皮膚線維症；異常腸運動、肥厚性幽門狭窄、ヒルシュスプルング病、限局性白皮症の巨大結腸、突発性閉鎖症、膠原性大腸炎、絨毛萎縮及び陰窩過形成、ポリープ形成、クローン病の線維症、胃潰瘍を含む胃及び腸の線維症；急性及び線維性交感性眼炎、グレーブス病、緑内障手術後の線維症、白内障手術後の線維症、前囊白内障、角膜瘢痕、類天疱瘡、糖尿病性毛細血管瘤、囊不透明化を含む眼の線維症；又は全身性硬化症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、慢性骨髄増殖性疾患、進行性骨化性線維異形成症、脊髄形成異常症、骨粗鬆症、骨髄線維症、骨硬化症、リウマチ様関節炎におけるリウマチ様パヌス形成、腹膜線維、心筋線維症、脾線維症、慢性脾炎、H I V 関連運動疾患及び海綿脳疾患におけるグリア性瘢痕組織形成、薬剤に続発性の歯肉肥大及び線維嚢胞性疾患を含む他の任意の線維症である、請求項 74～77、83、84、87 又は 88 のいずれか 1 項記載の使用。

40

【請求項 92】

疾患が、好ましくは R P E 細胞の病理的増殖及び／又は分化転換に関連する眼の疾患、

50

より好ましくは増殖性糖尿病網膜症、網膜剥離、加齢性黄斑変性又は増殖性硝子体網膜症である、請求項 74～77、83、84、87又は88のいずれか1項記載の使用。

【請求項 93】

好ましくはそのような診断用ツールがインビボ及び／又はエキソビボ用途において有用である、診断用ツールとしての又は診断用ツールの製造のための請求項 1～70のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 94】

化合物が検知部分を含み、検知部分が標識であり、好ましくは標識が、放射性核種標識、常磁性体、X線減退物質、免疫標識、着色標識、化学発光標識、発光標識、蛍光標識、赤外線標識、酵素基質、酵素、及び検出可能なイオンと錯化した標識を含む群から選択される、請求項 93 記載の使用。

10

【請求項 95】

診断用ツールが、インビボ画像法及び／又はエキソビボ画像法、とりわけ放射性核種画像法、陽電子放射断層撮影法、コンピューター体軸断層撮影法、磁気共鳴画像法、X線、赤外分光法、ルミネセンス、蛍光及び化学発光に使用される、請求項 93 又は 94 記載の使用。

【請求項 96】

請求項 1～70のいずれか1項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤及び／又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 97】

20

追加の薬学的に活性な化合物を含む、請求項 96 記載の医薬組成物。

【請求項 98】

化合物が、薬学的に許容される塩又は薬学的に活性な溶媒和物として存在する、請求項 96 又は 97 記載の医薬組成物。

【請求項 99】

化合物が、単独であるか、又は多数の個別化された用量及び／若しくは投与形態で存在する組成物の成分のいずれかとの組み合わせである、請求項 96～98のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 100】

疾患が、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンにより仲介されるか、又はそれが関与する疾患から選択される、疾患の治療のための請求項 96～99のいずれか1項記載の医薬組成物。

30

【請求項 101】

疾患が請求項 75～92のいずれか1項で定義されているいずれかの疾患である、疾患の治療のための請求項 96～100のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 102】

疾患、好ましくは請求項 76～92のいずれか1項で定義されている疾患の治療方法と一緒に使用される、請求項 96～101のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 103】

治療方法が、化学療法、抗増殖性、抗ホルモン療法、放射線療法、光力学療法、手術、抗線維性療法、抗炎症性療法、免疫抑制療法及び抗血管形成性療法を含む群から選択される治療と連続するか又はそれらとの併用療法である、請求項 102 記載の医薬組成物。

40

【請求項 104】

被験者のインテグリン関連状態を治療する方法であって、前記インテグリン関連状態が治療されるように、前記被験者に請求項 1～70のいずれか1項記載の化合物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 105】

インテグリンが $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンである、請求項 104 記載の方法。

【請求項 106】

被験者の疾患を治療する方法であって、疾患が治療されるように、前記被験者に請求項 1～70のいずれか1項記載の化合物の有効量を投与することを含む方法。

50

【請求項 107】

疾患が、請求項 76～92 のいずれか 1 項で定義されているいずれかの疾患である、請求項 106 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、並びに薬剤の製造のため及び診断のための前記化合物の使用に関する。

【0002】

血管形成は血管新生とも呼ばれ、新たな血管が形成される基本的なプロセスである。正常な生理学的条件下では、血管形成は高度に調節され、再生、胚発育及び創傷治癒にとって必須である (Folkman and Shing, 1992, J. Biol. Chem., 267, 10931)。しかし血管形成は、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性及び他の多様な眼の疾患のような眼球血管新生、リウマチ様関節炎のような炎症性障害、腫瘍成長及び転移を含む、多様な病理状態下でも起こる (Folkman and Shing, 1992, J. Biol. Chem., 267, 10931)。

【0003】

血管形成は、成長因子、サイトカイン及び他の生理学的分子のような種々の血管形成促進刺激、並びに低酸素及び低 pH のような他の因子に反応して起こる、高度に調節されたプロセスである (Folkman and Shing, 1992, J. Biol. Chem., 267, 10931)。新たな血管の発生のための血管形成カスケードは、細胞外マトリックス (ECM) 再構築、侵入、移動、増殖、分化及び管形成のような必要な細胞プロセスを調節する、種々の分子との共同作用を必要とする (Brooks, 1996, Eur. J. Cancer, 32A, 2423)。開始段階の後、VEGF、bFGF、PDGF 及び他のような血管形成促進分子は、例えば VEGFR2-Flk1/KDR のようなその細胞表面のレセプターの刺激を介して、内皮細胞を活性化する。これらの活性化された細胞は、細胞増殖、細胞接着分子の発現の増大、タンパク質分解酵素の分泌の増加、並びに細胞移動及び侵入の増加のプロセスを受ける。接着ではインテグリン、セレクトイン及び免疫グロブリン遺伝子スーパーファミリーのメンバー、並びに ECM の分解ではマトリックスメタロプロテアーゼ及びセリンプロティナーゼのようなタンパク質分解酵素を含む、多数の個別の分子が増殖及び侵入を促進することに関わる (Brooks, 1996, Eur. J. Cancer, 32A, 2423)。最後に、ECM 成分及び可溶性因子と相互作用する細胞表面のレセプターから誘導される生化学的シグナルの複合カスケードが誘発され、管腔形成及び成長した血管への分化をもたらす。

【0004】

血管形成カスケードに係わる異なる分子の阻害は、血管形成を阻害し、癌及び加齢性黄斑変性 (AMD) の動物モデル及び臨床試験 (Madhusudan, 2002, Curr. Op. Pharm., 2, 403; Folkman, 2001, Thromb Haemost, 86, 23; Eyetech Study Group, 2003, Ophthalmology, 110, 979; Ferrara, 2002, Semin Oncol. 6 Suppl 16, 10) おいて、血管新生疾患の効果的な治療をもたらしている。これらの血管形成インヒビターの大多数は、VEGF 又は PDGF により誘発される初期成長因子仲介活性化工程を阻止することに向けられている。これらの手法は、多数のセットの血管形成促進刺激のうちの 1 個の分子又は少数のセットしか標的にしていない。しかし、血管形成は、VEGF、bFGF、PDGF 及び他のような種々の成長因子に反応して起こる (Folkman and Shing, 1992, J. Biol. Chem., 267, 10931)。したがって、この多種多様な刺激の干渉に基づいて血管形成を阻害するより一般的な手法がより有益となる。

【0005】

ECM への細胞接着の阻害は、活性化、活性化された内皮細胞 (EC) の生存、標的指向化及び移動のための基本的な工程であり、抗血管形成の有望な標的機構である。これらの相互作用の大多数は、多機能細胞接着レセプターのファミリーである、インテグリンにより仲介される。

【0006】

10

20

30

40

50

インテグリンファミリーのメンバーは、細胞－細胞、細胞－細胞外マトリックス及び細胞－病原体相互作用を仲介する、非共役的に結合した α/β ヘテロ二量体である。これらのI型膜貫通タンパク質は、種々の細胞で発現し、それらの生理学的機能のために二価カチオンを必要とする。現在まで、19個の異なるインテグリン α サブユニット及び8個の異なる β サブユニットが組み合わされて、異なるリガンド特異性を有する、少なくとも25個の異なる α/β ヘテロ二量体を形成することが知られている。多くのインテグリンの細胞外ドメインのためのリガンドは、細胞外マトリックスのタンパク質であり、ほとんどに、アミノ酸配列RGD（アルギニン－グリシン－アスパラギン酸）のコンセンサスモチーフが認められる。インテグリンの細胞内ドメインは、キナーゼ及び細胞骨格のような細胞内成分に直接的又は間接的のいずれかで結合している。インテグリンは、二方向シグナル伝達レセプターとして機能し、ここで、タンパク質活性及び遺伝子発現は、アウトサイド・イン（outside-in）シグナル伝達とも呼ばれる、細胞外インテグリンドメインとのリガンドの結合に反応して、変えられる。他方では、インテグリンの親和性は、インサイド・アウト（inside-out）シグナル伝達と呼ばれる、インテグリンの細胞内ドメインとのタンパク質の結合のような細胞内変化に反応して調節される（Humphries, 2000, Biochem. Soc. Trans., 28, 311; Hynes, 2002, Cell 110, 673）。

10

【0007】

活性化された内皮細胞、マウス遺伝子ノックアウトに対するインテグリンパターンについての多数の研究、並びに抗体、ペプチド及び小型分子による血管形成動物モデルにおける阻害研究は、血管形成の重要な工程に關与するインテグリン及びECMTanパク質についての情報を提供した（Brooks, 1994, Science, 264, 569; Brooks, 1996, Eur. J. Cancer, 32A, 2423; Mousa, 2002, Curr. Opin. Chem Biol, 6, 534; Hynes, 2002, Cell, 110, 673; Hynes, 2002, Nature Medicine, 8, 918; Kim, 2000, Am. J. Path., 156, 1345）。これらによって、とりわけビトロネクチンレセプター $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 及びフィブロネクチンレセプター $\alpha 5 \beta 1$ が、血管形成に重要な役割を果たすことが明らかとなる。インテグリンの遺伝子欠失研究では、必須の役割が、ほぼ全てのインテグリンのおかげであった。欠失誘発の欠損は、種々のインテグリンが組織一体性の維持と細胞移動の促進の両方に広範囲に寄与することを示唆している。しかし、 $\alpha 5$ 及び $\beta 1$ 、並びにそのリガンドフィブロネクチンの欠失のみが、重大な血管欠損を伴う胚形成致死をもたらすが、 αv 、 $\beta 3$ 及び $\beta 5$ 遺伝子の切除は、血管形成の阻止に失敗し、幾つかの場合では、血管形成を増強さえする（Hynes, 2002, Nature Medicine, 8, 918）。また、 $\alpha 5 \beta 1$ は、静止内皮では発現が乏しいが、増殖している内皮では強く発現している。その発現は、ヒト腫瘍の血管において、そして成長因子による刺激の後で著しく上方制御される（Kim, 2000, Am. J. Path, 156, 1345; Collo, 1999, J. Cell Sc., 112, 569）。 $\alpha 5 \beta 1$ フィブロネクチン相互作用、はインビトロ及びインビボで内皮細胞の生存を促進する（Kim, 2002, J. Clin. Invest., 110, 933; Kim, 2000, J. Biol. Chem., 275, 33920）。加えて、実験的研究は、 $\alpha v \beta 3$ 仲介血管形成の調節における $\alpha 5 \beta 1$ の基本的な役割を確立した（Kim, 2000, J. Biol. Chem., 275, 33920）。

20

30

【0008】

$\alpha 5 \beta 1$ の遺伝子データ及び薬理データのみが一貫しており、血管形成における $\alpha 5 \beta 1$ の基本的な役割を確認する。したがって、 $\alpha 5 \beta 1$ は、抗血管形成薬の開発のための好ましい標的である。その結果として、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ のアンタゴニストは、腫瘍、眼及び炎症プロセスにおける血管新生の治療のための重大な治療可能性を有する。幾つかのモデルにおいて多数の成長因子で誘発される血管形成は、 $\alpha 5 \beta 1$ アンタゴニストにより阻止された（Varner, 1998, 98 (suppl), I-795, 4166; Kim, 2000, Am. J. Path, 156, 1345）。加えて、これらのアンタゴニストは、腫瘍血管形成も阻害し、それによって動物モデルにおけるヒト腫瘍の退行を引き起こす（Kim, 2000, Am. J. Path, 156, 1345）。

40

【0009】

血管形成におけるインテグリンの重要性に関するこれらの科学的な所見を踏まえて、そ

50

れぞれのインヒビターを開発する真剣な努力が行われてきた。

【0010】

インテグリンとして、特に $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンアンタゴニストとして開発された、少なくとも3種類の主要な試薬がある。これらには、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体及び抗体フラグメントのような抗体 (Kim, 2000, Am. J. Path., 156, 1345, WO2005/092073, WO2004/056308)、毒液由来「ディスインテグリン」ペプチドのような天然ペプチド (Marcinkiewicz, 1999, Biochemistry, 38, 13302)、合成ペプチド (Koivunen, 1994, J. Biol. Chem., 124, 373)、並びにスピロ化合物のような非ペプチド小型分子 (WO 97/33887) が含まれる。

【0011】

これらの化合物は、原則的に $\alpha 5 \beta 1$ アンタゴニストとして適切であるが、これらは幾つかの欠点を有する。例えば、抗体は、通常、高い活性及び標的分子に対する特異性をもつ複雑な生物学的分子である。しかし非ヒト供給源からの抗体は、ヒトの後治療の際に免疫反応を引き起こすことがあるか、又は分子は、特別の追加手順によりヒト化されなければならない。加えて、ヒト免疫系は、治療用抗体の抗原結合領域に対して抗体を発生する可能性がある (抗イディオタイプ抗体)。治療用抗体に対する免疫反応の発生は、ヒトにおいて免疫上の問題を引き起こし、抗体の効力を低減又は阻害する可能性がある。更に、抗体の産生には、患者に適用すると有害な影響を及ぼすかもしれないプリオン又は他のタンパク様物質のようなあらゆる汚染物を避けるために、特別な処置を必要とする。加えて、これらの分子の高分子量は、患者の治療の際に、薬剤の可能な投与経路を通常は静脈内経路に狭める。高分子量のために組織浸透性が制限され、このことは不十分な薬剤送達を引き起こす可能性がある。このことは、増加した間質液圧のために固形腫瘍のような又は罹患組織内の高密度細胞外マトリックスのために線維性障害のような特定の疾患の治療における欠点となる可能性がある。

【0012】

天然リガンド由来RGD配列に基づく幾つかの既知のペプチド $\alpha 5 \beta 1$ インヒビターがある。しかしこれらのインヒビターは、他のインテグリンに対してほとんど、又は限られた特異性しか示さない。更にペプチド分子は、一般に、薬剤としての適用に関して不利である。その一つの態様は、天然に存在するプロテアーゼに対して限られた安定性しかないところにある。別のものは、その親水性の性質のために可能な投与経路が限られていることである。

【0013】

$\alpha 5 \beta 1$ を介して作用すると提案されている一つのフィブロネクチン由来ペプチド (US 6,001,965) は、マウス腫瘍モデルにおいて抗転移活性 (Stoeltzing, 2003, Int. J. Cancer 104, 496) 及び細胞侵入の阻害 (Livant, 2000, Cancer Res., 60, 309) を示したが、 $\alpha 5 \beta 1$ -フィブロネクチン相互作用の直接的な阻害は示すことができなかった。ペプチドは、フィブロネクチン結合に作用することなく $\alpha 5 \beta 1$ に、及び $\alpha v \beta 3$ インテグリンに結合しただけである (Cianfrocca, conference talk at 6th international symposium on anti-angiogenic agents, San Diego, 30th Jan-1st Feb 2004)。したがって、分子機構の作用及び特異性は不明のままであり、この仮定の第二の、いわゆる相乗的な、フィブロネクチンにおけるインテグリン結合部位由来のペプチドの $\alpha 5 \beta 1$ インヒビターとしての使用に対して幾つかの更なる疑問を投げかける。

【0014】

当該技術で合成される小型分子は、例えば、国際特許出願WO 97/33887で記載されており、これは、インテグリン結合に明らかに必要な3つの部分を提示するコア要素として、スピロ部分を含む化合物を開示する。しかし、これらの化合物に含有されているスピロ部分のために、合成するのが困難であり、コアに結合している3つの部分のおかげで、相対的に高分子量をもたらす。

【0015】

国際特許出願WO 2005/090329開示されている小型分子は、インテグリンと

の徹底的な相互作用に必要な 3 つの部分も有する環状コアを含む。

【0016】

国際特許出願 WO 95 / 32710 は、コア要素としてベンジル残基の使用を開示している。しかしこれらの化合物は、上記の疾患の病理構造に特に関連するインテグリンに対する必要な特異性を欠いていると思われる。

【0017】

したがって、本発明の目的は、インテグリンと相互作用する、とりわけインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ のような特定のインテグリン種と相互作用するのに適切である化学化合物を提供することである。本発明の更なる目的は、好ましくは向上された活性、安定性、選択性及び合成容易性を示す、 $\alpha 5 \beta 1$ のアンタゴニストを提供することである。本発明の更なる目的は、疾患、好ましくはインテグリン仲介作用及びプロセスが関与する疾患のための新たな治療様式を提供することである。

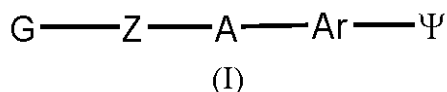
10

【0018】

第 1 態様において、本発明の基礎をなす問題は、式 (I) :

【0019】

【化 35】



【0020】

20

[式中、

A は、芳香族複素環式 5 員環系を含む群から選択されるラジカルであり；

Ar は、場合により置換されている 5 員及び 6 員芳香族環系を含む群から選択されるラジカルであり

ここで環系は、N、O 及び S を含む群から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有し；

Z は、 $(\text{CH}_2)_n \text{---} \text{E} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{L} \text{---} (\text{CH}_2)_k$ 及び $(\text{CH}_2)_m \text{---} \text{L} \text{---} (\text{CH}_2)_k$ を含む群から個別に及び独立して選択されるラジカルであり、

ここで

E は、不在であるか又は存在しているラジカルであり、E が存在する場合、E は、O、S、NH、NR^a、CO、SO、SO₂、アセチレン及び置換エチレンを含む群から選択され；

30

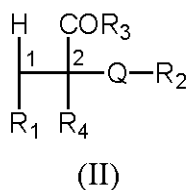
L は、不在であるか又は存在しているラジカルであり、L が存在する場合、L は、O、S、NH、NR^b、CO、SO、SO₂、置換エチレン及びアセチレンを含む群から個別に及び独立して選択され；

k、m 及び n は、個別に及び独立して、0、1、2 又は 3 であり；

Ψ は、式 (II) :

【0021】

【化 36】



40

【0022】

で示されるラジカルであり、

ここで、

Q は、直接結合、C1 ~ C4 アルキル、C=O、C=S、O、S、CR^aR^b、NR^a - NR^b、N=N、CR^a=N、N=CR^a、(C=O)-O、O-(C=O)、SO

50

$_2$ 、 NR^a 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^b$ 、 $\text{NR}^c-(\text{C}=\text{O})$ 、 $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^c$ 、 $\text{NR}^c-(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ 、 $\text{NR}^c-(\text{C}=\text{S})$ 、 $(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^c$ 、 $\text{NR}^c-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^d$ 、 NR^c-SO_2 及び SO_2-NR^c を含む群から選択されるラジカルであり；

R_1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロイル、置換ヘテロシクロイル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、置換アルキルオキシアルキル、アルキルオキシシクロアルキル、置換アルキルオキシシクロアルキル、アルキルオキシヘテロシクリル、置換アルキルオキシヘテロシクリル、アルキルオキシアリール、置換アルキルオキシアリール、アルキルオキシヘテロアリール、置換アルキルオキシヘテロアリール、アルキルチオアルキル、置換アルキルチオアルキル、アルキルチオシクロアルキル及び置換アルキルチオシクロアルキル、ヒドロキシ、置換ヒドロキシ、オキソ、チオ、置換チオ、アミノカルボニル、置換アミノカルボニル、ホルミル、置換ホルミル、チオホルミル、置換チオホルミル、アミノ、置換アミノ、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、メルカプト、置換メルカプト、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ジアゼン、置換ジアゼン、イミン、置換イミン、アミジノ、置換アミジノ、イミノメチルアミノ、置換イミノメチルアミノ、ウレイド、置換ウレイド、ホルミルアミノ、置換ホルミルアミノ、アミノカルボニルオキシ、置換アミノカルボニルオキシ、ヒドロキシカルボニルアミノ、置換ヒドロキシカルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル、置換ヒドロキシカルボニル、ホルミルオキシ、置換ホルミルオキシ、チオホルミルアミノ、置換チオホルミルアミノ、アミノチオカルボニル、置換アミノチオカルボニル、チオウレイド、置換チオウレイド、スルホニル、置換スルホニル、スルホンアミノ、置換スルホンアミノ、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、シアノ、及びハロゲンを含む群から個別に及び独立して選択されるラジカルであり；

R_2 は、疎水性部分であり；

R_3 は、OH、 $\text{C}1\sim\text{C}8$ アルキルオキシ及びアリール $\text{C}0\sim\text{C}6$ アルキルオキシを含む群から選択されるラジカルであり；

R_4 は、水素、ハロゲン及び $\text{C}1\sim\text{C}4$ アルキルを含む群から選択されるラジカルであり；そして

G は、塩基部分を含有するラジカルである]

で示される化合物により解決される。

【0023】

第1態様の第1実施態様において、 R_1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちのいずれかは、水素、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキルオキシ、置換アルキルオキシ、オキソ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アミノ、置換アミノを含む群から個別に及び独立して選択されるラジカルである。

【0024】

第1実施態様の実施態様でもある、第1態様の第2実施態様において、 R_1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちのいずれかは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシル、メトキシ、オキソ、アミノ、メチルアミノ、アセチルアミノ、シアノを含む群から個別に及び独立して選択されるラジカルである。

【0025】

好ましくは第1及び第2実施態様の実施態様でもある、第1態様の第3実施態様において、Arの環原子のうちの1個又は数個は、置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、ここで置換基は R_5 であり、

R_5 は、H、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、アルキル、置換ア

ルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、アルキルオキシアルキル、置換アルキルオキシアルキル、アルキルオキシシクロアルキル、置換アルキルオキシシクロアルキル、アルキルオキシヘテロシクリル、置換アルキルオキシヘテロシクリル、アルキルオキシアリール、置換アルキルオキシアリール、アルキルオキシヘテロアリール、置換アルキルオキシヘテロアリール、アルキルチオアルキル、置換アルキルチオアルキル、アルキルチオシクロアルキル及び置換アルキルチオシクロアルキル、 $(C=O)-NHR^a$ 、 $(C=O)R^a$ 、 $(C=S)R^a$ 、 NHR^a 、 OR^a 、 SR^a 、 CH_2R^a 、 $CR^aR^bR^c$ 、 $NH-NHR^a$ 、 $N=NR^a$ 、 $CH=NR^a$ 、 $N=CHR^a$ 、 $NH-(C=O)-NHR^a$ 、 $NH-(C=O)R^a$ 、 $O-(C=O)-NHR^a$ 、 $NH-(C=O)-OR^a$ 、 $(C=O)-OR^a$ 、 $O-(C=O)R^a$ 、 $NH-(C=S)R^a$ 、 $(C=S)-NHR^a$ 、 $NH-(C=S)-NHR^a$ 、 SO_2R^a 、 $NH-SO_2R^a$ 、 SO_2-NHR^a 、 NR^cR^a 、 $(C=O)-NR^cR^a$ 、 NR^cR^a 、 $NR^c-(C=O)-NHR^a$ 、 $NH-(C=O)-NR^cR^a$ 、 $NR^c-(C=O)-NR^dR^a$ 、 $NR^c-(C=O)R^a$ 、 $O-(C=O)-NR^cR^a$ 、 $NR^c-(C=O)-OR^a$ 、 $NR^c-(C=S)R^a$ 、 $(C=S)-NR^cR^a$ 、 $NR^c-(C=S)-NHR^a$ 、 $NH-(C=S)-NR^cR^a$ 、 $NR^c-(C=S)-NR^dR^a$ 、 $NR^c-SO_2R^a$ 、 $SO_2-NR^cR^a$ 、 $SCHF_2$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、ハロゲン、 CF_3 、 CCl_3 、及び OCF_3 を含む群から個別に及び独立して選択され、

ここで R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちのいずれかは、第1態様の前記実施態様のいずれかで定義されているとおりである。

【0026】

第3実施態様の実施態様でもある、第1態様の第4実施態様において、

R_5 は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、シクロアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、シアノ及びアルキルチオを含む群から選択される。

【0027】

第4実施態様の実施態様でもある、第1態様の第5実施態様において、

R_5 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アセチルアミノ、フェニル、ベンジル、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、アセチル及びメチルチオを含む群から選択される。

【0028】

第5実施態様の実施態様でもある、第1態様の第6実施態様において、

R_5 は、水素、フルオロ、クロロ、シアノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノカルボニル、アセチルアミノ、フェニル、ベンジル、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチルである。

【0029】

第1～第5実施態様、好ましくは第6実施態様の実施態様でもある、第1態様の第7実施態様において、

Ar は、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、インダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで環原子のうちの1個又は数個は、置換基で場合により個別に及び独立して置換

10

20

30

40

50

されており、置換されている場合、置換基は R_5 である。

【0030】

第7実施態様の実施態様でもある、第1態様の第8実施態様において、

A_r は、フェニル、ピリジル及びチエニルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで、環原子のうちの1個又は数個は、 R_5 で場合により個別に及び独立して置換されており、

R_5 は、請求項5～7、好ましくは請求項6、より好ましくは請求項7で定義されたとおりである。

【0031】

第8実施態様の実施態様でもある、第1態様の第9実施態様において、

A_r は、フェニルであり、

ここで、

A 及び Ψ は、互いにパラの位置で A_r に結合しており；

A_r の環原子のうちの1個又は2個は、メチル、エチル、クロロ、フルオロ又はメトキシで場合により個別に及び独立して置換されている。

【0032】

第1～第9実施態様、好ましくは第8又は第9実施態様、より好ましくは第9実施態様の実施態様でもある、第1態様の第10実施態様において、

A は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びチア

ジアゾリルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで、 A の環原子のうちの1個又は数個は、0、1又は2つの R_5 で個別に及び独立して置換されており、

【0033】

第10実施態様の実施態様でもある、第1態様の第11実施態様において、

R_5 は、第5～第7実施態様、好ましくは第6実施態様で定義されたとおりであり、

Z 及び A は、互いにメタの位置で A に結合している。

【0034】

第1～第11実施態様の実施態様でもある、第1態様の第12実施態様において、 A_r は、好ましくは第7～第9実施態様、より好ましくは第9実施態様で定義されたとおりであり、 A は、好ましくは第10及び11実施態様、より好ましくは第11実施態様で定義されたとおりであり、

G は、 R_9-NH であり、

ここで、

R_9 は、下記：

(a) 環原子を含む、5員又は6員の芳香族環及び5員又は7員の非芳香族環

(いずれかの環は0、1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、

ここでヘテロ原子は、N、O及びSを含む群から個別に及び独立して選択されており；

環原子のうちのいずれか又は数個は、1つ又は幾つかの置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、

ここで置換基は R^a であり、

R_9 が、2-ピリジルである場合、 R_9 は、水素ではない少なくとも1つの R^a で置換されている）、

(b) 環原子を含む、5、5-、5、6-又は6、6員の芳香族、非芳香族又は芳香族／非芳香族組み合わせ二環式環系

(いずれかの環は0、1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、

ここでヘテロ原子は、N、O及びSを含む群から個別に及び独立して選択されてお

10

20

30

40

50

り；

環原子のうちのいずれか又は数個は、1つ又は幾つかの置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、

ここで置換基は R^a である)

を含む群から選択されるラジカルであり、

R_5 は、第4～第6実施態様、好ましくは第5実施態様、より好ましくは第6実施態様で定義されたとおりであり；

R^a 、 R^b 及び R^c のいずれかは、それぞれ独立して、第1及び第2実施態様、好ましくは第1実施態様、より好ましくは第2実施態様で定義されたラジカルである。

【0035】

10

第12実施態様の実施態様でもある、第1態様の第13実施態様において、

R_9 は、1、2又は3個のN原子を含有する5員芳香族又は非芳香族複素環であり、ここで、

前記環は、それぞれ1つ以上の置換基 R^a で置換されているか又は非置換であり、独立して、第1及び第2実施態様、好ましくは第1実施態様、より好ましくは第2実施態様で定義されたとおりであり、

R_9 は、 R_9 の前記環N原子の1つに対してオルトでGのNH基に結合している。

【0036】

第12実施態様の実施態様でもある、第1態様の第14実施態様において、

R_9 は、1、2又は3個のN原子を含有する6員芳香族又は非芳香族複素環であり、ここで、

20

前記環は、それぞれ1つ以上の置換基 R^a で置換されているか又は非置換であり、独立して、第1及び第2実施態様、好ましくは第1実施態様、より好ましくは第2実施態様で定義されたとおりであり；

R_9 が2-ピリジルである場合、 R_9 は、 R_9-NH のアミノ基に加えて、水素ではない少なくとも1つの R^a で置換されており；

R_9 は、 R_9 の前記環N原子の1つに対してオルトでGのNH基に結合している。

【0037】

第12～第14実施態様、好ましくは第13及び第14実施態様の実施態様でもある、第1態様の第15実施態様において、

30

Gは、チアゾール-2-イルアミノ、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、3H-インドール-2-イルアミノ、3, 4-ジヒドロキノリン-2-イルアミノ、3H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-イルアミノ、3, 4-ジヒドロ〔1, 8〕ナフチリジン-2-イルアミノ、3H-イミダゾール-4-イルアミノ、ピリジン-2-イルアミノ、ピリミジン-2-イルアミノ、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-〔1, 3〕ジアゼピン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イルアミノ、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-アゼピン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、1H-インドール-2-イルアミノ、ピラジン-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、オキサゾール-2-イルアミノ、1H-〔1, 8〕ナフチリジン-4-オン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロチアゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イルアミノ及びピリミジン-4-イルアミノを含む群から選択されるラジカルであり、

40

ここで

Zは、アミノ基でこれらのラジカルに結合しており、

Gにより表されるそれぞれのラジカルは、非置換であるか又はそれぞれ1つ以上の置

50

換基 R^a で置換されており、独立して、第 1 及び第 2 実施態様、好ましくは第 1 実施態様、より好ましくは第 2 実施態様で定義されたとおりであり、

G がピリジン-2-イルアミノである場合、ピリジン環は、アミノ基に加えて、水素ではない少なくとも 1 つの R^a で置換されている。

【0038】

第 1 ～第 11 実施態様の実施態様でもある、第 1 態様の第 16 実施態様において、 A_r は、好ましくは第 7 ～第 9 実施態様、より好ましくは第 9 実施態様で定義されたとおりであり、A は、好ましくは第 10 及び 11 実施態様、より好ましくは第 11 実施態様で定義されたとおりであり、

G は、下記：

(a) 環原子を含む、5 員又は 6 員の芳香族環及び 5 員又は 7 員の非芳香族環

(いずれかの環は 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、

ここでヘテロ原子は、N、O 及び S を含む群から個別に及び独立して選択されており

；

環原子のうちのいずれか又は数個は、1 つ又は幾つかの置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、

ここで置換基は R^a であり、

G が、ピリジルである場合、ピリジル環は、水素ではない少なくとも 1 つの R^a で置換されている)、

(b) 環原子を含む、5、5-、5、6-又は 6、6 員の芳香族、非芳香族又は芳香族／非芳香族組み合わせ二環式環系

(いずれかの環系が 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、

ここでヘテロ原子は、N、O 及び S を含む群から個別に及び独立して選択されており

；

環原子のうちの 1 個又は数個は、1 つ又は幾つかの置換基で場合により個別に及び独立して置換されており、

ここで置換基は R^a である)、及び

(c) $(C=NR^c) - NR^b - R^a$ 、 $NR^d - (C=NR^c) NR^b - R^a$ 、 NR^c
 $(C=NR^a) R^b$ 及び $NR^a R^b$

ここで、

(R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のいずれかは、それぞれ独立して、第 1 及び第 2 実施態様、好ましくは第 1 実施態様、より好ましくは第 2 実施態様で定義されたラジカルである) を含む群から選択されるラジカルである。

【0039】

第 16 実施態様の実施態様でもある、第 1 態様の第 17 実施態様において、

G は、芳香族及び非芳香族 5 員又は 6 員環、及び二環式芳香族及び非芳香族、並びに芳香族／非芳香族組み合わせ 5、5-、5、6-又は、6、6 員環系を含む群から選択される環又は環系を含有する、1、2、3 又は 4 個の N 原子を持つ複素環であり；

ここで、

前記環又は環系は、非置換であるか又はそれぞれ 1 つ以上の置換基 R^a で置換されており、独立して、第 1 及び第 2 実施態様、好ましくは第 1 実施態様、さらにより好ましくは第 2 実施態様で定義されたとおりであり；

G が、ピリジルである場合、ピリジル環は、水素ではない少なくとも 1 つの R^a で置換されており；

Z は、G の前記環 N 原子のうちの 1 つに隣接している G の環原子と結合している。

【0040】

第 17 実施態様の実施態様でもある、第 1 態様の第 18 実施態様において、

G は、1、2、3、4-テトラヒドロ〔1, 8〕ナフチリジン-2-イル、1、2、3、4-テトラヒドロ〔1, 8〕ナフチリジン-7-イル、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-イル、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-6-イル、1、3、4、

10

20

30

40

50

6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド〔1, 2-a〕ピリミジン-2-イル、2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-7-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-2-イル、3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ〔1, 2-a〕イミダゾール-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-6-イル、2-メチルアミノピリジン-6-イル、4-メチルアミノチアゾール-2-イル、2-メチルアミノ-1H-ピロール-5-イル、2-メチルアミノ-1H-イミダゾール-5-イル及び4-メチルアミノ-1H-イミダゾール-2-イルを含む群から選択されるラジカルであり；

10

ここで、

それぞれのラジカルは、非置換であるか又はそれぞれ1つ以上の置換基 R^a で置換されており、個別に、第1及び第2実施態様、好ましくは第1実施態様、より好ましくは第2実施態様で定義されたとおりである。

【0041】

第18又は第15実施態様の実施態様でもある、第1態様の第19実施態様において、Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-〔1, 8〕ナフチリジン-7-イル、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-6-イル、2-メチルアミノピリジン-6-イル、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、4-フルオロピリジン-2-イルアミノ及び2-メチルアミノ-1H-イミダゾール-5-イルを含む群から選択されるラジカルである。

20

【0042】

30

第16実施態様の実施態様でもある、第1態様の第20実施態様において、

Gは、アミノ、アミジノ、アミノメチレンアミノ、グアニジノ、アミノベンジリデンアミノ、アミノエチリデンアミノを含む群から選択されるラジカルである。

【0043】

第1～第20実施態様の実施態様でもある、第1態様の第21実施態様において、Arは、好ましくは第7～第9実施態様、より好ましくは第9実施態様で定義されたとおりであり、Aは、好ましくは第10～第11実施態様、より好ましくは第11実施態様で定義されたとおりであり、Gは、好ましくは第12～第20実施態様、より好ましくは、請求項のように、第15、第18及び第20実施態様、さらにより好ましくは第19及び第20実施態様で定義されたとおりであり、

40

Zは、直接結合、 CH_2 又はCOである。

【0044】

第1～第21実施態様の実施態様でもある、第1態様の第22実施態様において、Arは、好ましくは第7～第9実施態様、より好ましくは第9実施態様で定義されたとおりであり、Aは、好ましくは第10～第11実施態様、より好ましくは第11実施態様で定義されたとおりであり、Gは、好ましくは第12～第20実施態様、より好ましくは第15、第18、第19又は第20実施態様、さらにより好ましくは第19実施態様で定義されたとおりであり、

R_2 は、フェニル、置換フェニル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル及び置換シクロア

50

ルキルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここでQは、 R_2 の還元原子のうちの1個で R_2 に結合している。

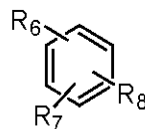
【0045】

第22実施態様の実施態様でもある、第1態様の第23実施態様において、

R_2 は、式(III)：

【0046】

【化37】



10

(III)

【0047】

で示されるラジカルであり、

ここで、

式(III)の0又は1個の環炭素原子は、窒素原子で置換されており；

R_6 、 R_7 及び R_8 は、それぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、置換アミノカルボニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールから個別に及び独立して選択されるラジカルであり、

20

R_2 は、式(III)のラジカルの環原子を介してQに結合している。

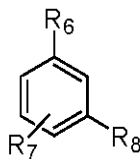
【0048】

第23実施態様の実施態様でもある、第1態様の第24実施態様において、

R_2 は、式(IV)：

【0049】

【化38】



30

(IV)

【0050】

で示されるラジカルであり、

ここで、

式(IV)の0又は1個の環炭素原子は、窒素原子で置換されており；

R_6 、 R_7 及び R_8 は、それぞれ、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシル、メトキシ、アミノ、アセチルアミノ、シアノ、ニトロ、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、1-オキシエチル、ジメチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、アミノカルボニル、トリフルオロメトキシ、トリクロロメチル、メトキシカルボニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、メチルチオ、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、2-オキサゾリル、2-イミダゾリル、1-イミダゾリル及び4, 5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イルから個別に及び独立して選択されるラジカルであり、

40

Qは、 R_6 及び R_8 に対してオルトの位置で式(IV)の環に結合している。

【0051】

50

第24実施態様の実施態様でもある、第1態様の第25実施態様において、

R₂は、フェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、4-シアノフェニル、2, 4, 6-トリブロモフェニル、2-ブロモ-6-メチルフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、2-メチルフェニル、2-エチル-6-メチルフェニル、2-メチル-6-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロ-2-エチル-6-メチルフェニル、4-クロロ-2-エチル-6-メチルフェニル、4-シアノ-2-エチル-6-メチルフェニル、4-トリフルオロメチル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-(1-オキソエチル)-2-エチル-6-メチルフェニル、4-ジメチルカルバモイル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-メチルカルバモイル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-カルバモイル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-トリフルオロメトキシ-2-エチル-6-メチルフェニル、4-1H-イミダゾ-1-イル)-2-エチル-6-メチルフェニル、4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル、4-クロロ-2, 6-ジメチルフェニル、4-シアノ-2, 6-ジメチルフェニル、4-トリフルオロメチル-2, 6-ジメチルフェニル、4-(1-オキソエチル)-2, 6-ジメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシ-2, 6-ジメチルフェニル、4-(1H-イミダゾ-1-イル)-2, 6-ジメチルフェニル、ピリジン-3-イル、2-メチル-ピリジン-3-イル、2-メチル-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、2, 4-ジメチル-ピリジン-3-イル、4-クロロ-2-メチル-6-メチルチオフェニル、4-フルオロ-2-メチル-6-メチルチオフェニル、2-メチル-6-メチルチオフェニル、4-フルオロ-2-(2-プロピル)-6-メチルフェニル、4-シアノ-2-メチル-6-メチルチオフェニル、4-トリフルオロメチル-2-メチル-6-メチルチオフェニル、2-イソプロピル-6-メチルフェニル、4-フルオロ-2-(2-プロピル)-6-メチルフェニル、2-エチル-4-メチル-ピリジン-3-イル、4-トリクロロメチル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-ニトロ-2-エチル-6-メチルフェニル、4-メチルオキシカルボニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-メチルスルホニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルスルホニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-アミノスルホニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-メチルアミノスルホニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-ジメチルアミノスルホニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-メチルアミノカルボニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-ジメチルアミノカルボニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-アミノカルボニル-2-エチル-6-メチルフェニル、2-エチル-6-メチル-4-(2-オキサゾリル)フェニル、2-エチル-6-メチル-4-(2-イミダゾリル)フェニル、4-トリフルオロメチルカルボニル-2-エチル-6-メチルフェニル、4-トリクロロメチル-2, 6-ジメチルフェニル、4-ニトロ-2, 6-ジメチルフェニル、4-メチルオキシカルボニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-メチルスルホニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-トリフルオロメチルスルホニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-アミノスルホニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-メチルアミノスルホニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-ジメチルアミノスルホニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-メチルアミノカルボニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-ジメチルアミノカルボニル-2, 6-ジメチルフェニル、4-アミノカルボニル-2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチル-4-(2-オキサゾリル)フェニル、2, 6-ジメチル-4-(2-イミダゾリル)フェニル及び4-トリフルオロメチルカルボニル-2, 6-ジメチルフェニルを含む群から選択されるラジカルである。

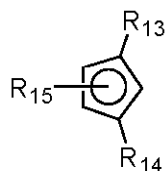
【0052】

第22実施態様の実施態様でもある、第1態様の第26実施態様において、

R₂は、式(V)：

【0053】

【化 3 9】



(V)

【0054】

で示されるラジカルであり、

10

ここで、

式 (V) の 1、2 又は 3 個の環原子は、N、O 及び S を含む群から選択されるヘテロ原子であり；

R₁₃、R₁₄ 及び R₁₅ は、それぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールから個別に及び独立して選択されるラジカルであり；

Q は、R₁₃ 及び R₁₄ の両方に対してオルトの位置で式 (V) の環に結合している。

【0055】

第 26 実施態様の実施態様でもある、第 1 態様の第 27 実施態様において、

20

R₂ は、3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、5-メチル-3-トリフルオロメチルイソオキサゾール-4-イル、3-イソプロピル-5-メチルイソオキサゾール-4-イル、5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル、3, 5-ジエチルイソオキサゾール-4-イル、2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-3-イル、2, 4-ジメチルフラン-3-イル、1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-tert-ブチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-ベンジル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、2, 4-ジメチルチオフェン-3-イル及び 3-エチル-5-メチルイソオキサゾール-4-イルを含む群から選択されるラジカルである。

【0056】

30

第 22 実施態様の実施態様でもある、第 1 態様の第 28 実施態様において、

R₂ は、シクロヘキシル、シクロペンチル、1-フェニルシクロペンチル、1-メチルシクロヘキシル、1-フェニルシクロヘキシル、ビスシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、アダマンタン-1-イル、2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキシル、2, 4, 6-トリメチルシクロヘキシル及び 2-メチルシクロヘキシルを含む群から選択されるシクロアルキルラジカルである。

【0057】

第 1～第 21 実施態様の実施態様でもある、第 1 態様の第 29 実施態様において、Ar は、好ましくは第 7～第 9 実施態様、より好ましくは第 9 実施態様で定義されたとおりであり、A は、好ましくは第 10～第 11 の実施態様、より好ましくは第 11 実施態様で定義されたとおりであり、G は、好ましくは第 12～第 20 実施態様、より好ましくは第 15、第 18、第 19 又は第 20 実施態様、さらにより好ましくは第 19 実施態様で定義されたとおりであり、

40

R₂ は、H、アルキル、分岐鎖アルキル、置換分岐鎖アルキル、置換アルキル、ベンジル、置換ベンジル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル及び置換ヘテロシクリルアルキルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで、

R₂ は、好ましくは、アリールアルキル、置換アリールアルキル、分岐鎖アルキル、

50

置換分岐鎖アルキルを含む群から選択され、

R_2 は、そのアルキル部分を介してQに結合している。

【0058】

第29実施態様の実施態様でもある、第1態様の第30実施態様において、

R_2 は、1, 1-ジメチルエチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-メチル-1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-メチル-1-フェニルプロピル、1-メチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチルプロピル及び1-イソプロピル-2-メチルプロピルを含む群から選択される置換アルキルラジカルである。

【0059】

第1～第30実施態様の実施態様でもある、第1態様の第31実施態様において、Arは、好ましくは第7～第9実施態様、より好ましくは第9実施態様で定義されたとおりであり、Aは、好ましくは第10～第11の実施態様、より好ましくは第11実施態様で定義されたとおりであり、Gは、好ましくは第12～第20実施態様、より好ましくは第15、第18、第19又は第20の実施態様、さらにより好ましくは第19実施態様で定義されたとおりであり、 R_2 は、好ましくは第22～第30実施態様、より好ましくは第25、第26、第28又は第30実施態様で定義されたとおりであり、

Qは、C0-C3アルキル、NHCO、CONH及びNH₂SO₂を含む群から選択される。

【0060】

第1～第21実施態様の実施態様でもある、第1態様の第32実施態様において、Arは、好ましくは第7～第9実施態様、より好ましくは第9実施態様で定義されたとおりであり、Aは、好ましくは第10～第11実施態様、より好ましくは第11実施態様で定義されたとおりであり、Gは、好ましくは第12～第20の実施態様、より好ましくは第15、第18又は第20実施態様、さらにより好ましくは第19又は第20実施態様で定義されたとおりであり、

Qは、直接結合であり；

R_2 は、アゼチジン-2-オン、ピロジリン-2-オン及びピペリジン-2-オンを含む群から選択されるラクタムラジカルであり、

ここで、いずれかのラジカルは、

R^a 及び R^b でジェミナル (geminal) 置換されているか

(ここで R^a 及び R^b は、個別に及び独立して選択される)；又は

芳香族若しくは非芳香族の5員若しくは6員環とオルト縮合しているか；又は

非芳香族の5員若しくは6員環とスピロ縮合しているか

のいずれかであり、

ここで、

前記ラクタム環にオルト-又はスピロ縮合している環の環原子は、0、1、2、3又は4つの R^c で個別に及び独立して置換されており；

R^a 、 R^b 及び R^c は、第1及び第2実施態様、好ましくは第1実施態様、より好ましくは第2実施態様で定義されたとおりであり；

前記ラクタムは、環N原子で式 (I I) のC原子2番に直接結合している。

【0061】

第32実施態様の実施態様でもある、第1態様の第33実施態様において、

R_2 は、式 (VI) ～ (XI)：

【0062】

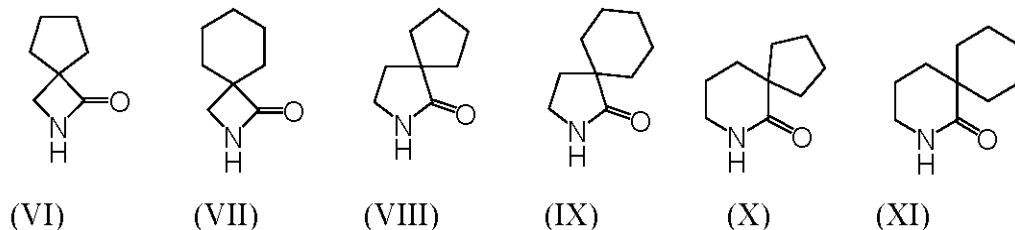
10

20

30

40

【化 4 0】



【0063】

を含む群から選択されるラジカルであり、
ここで、

10

式 (V I) ~ (X I) のいずれかは、式 (V I) ~ (X I) の対応する環 N 原子で式 (I I) の C 原子 2 番に直接結合しており；

式 (V I) ~ (X I) のいずれかにおける複素環にスピロ縮合しているシクロアルキル環は、芳香族 5 員又は 6 員環と場合によりオルト縮合しており；

式 (V I) ~ (X I) のいずれかは、0、1 又は 2 つの R^a で個別に及び独立して置換されており、

ここで、

R^a は、第 1 態様、好ましくはその第 1 実施態様、さらにより好ましくはその第 2 実施態様で定義されたとおりである。

20

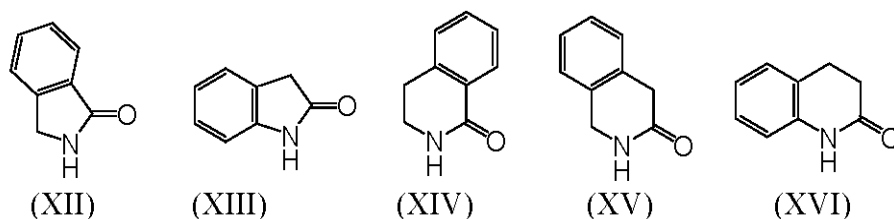
【0064】

第 3 3 実施態様の実施態様でもある、第 1 態様の第 3 4 実施態様において、

R_2 は、式 (X I I) ~ (X V I)：

【0065】

【化 4 1】



30

【0066】

を含む群から選択されるラジカルであり、
ここで、

式 (X I I) ~ (X V I) のいずれかは、式 (X I I) ~ (X V I) の対応する環 N 原子で式 (I I) の C 原子 2 番に直接結合しており；

式 (X I I) ~ (X V I) のいずれかは、0、1 又は 2 つの、第 1 及び第 2 実施態様で定義されたとおりである、好ましくは第 1 実施態様で定義されたとおりである、より好ましくは第 2 実施態様で定義されたとおりである、 R^a で個別に及び独立して置換されている。

40

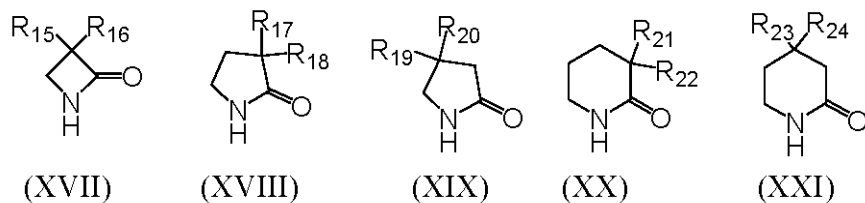
【0067】

第 3 2 実施態様の実施態様でもある、第 1 態様の第 3 5 実施態様において、

R_2 は、式 (X V I I) ~ (X X I)：

【0068】

【化 4 2】



【0069】

を含む群から選択されるラジカルであり、
ここで、

式 (XVII) ~ (XXI) のいずれかは、環 N 原子で式 (I) の C 原子 2 番に直接結合しており；

R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は、それぞれ、水素、ハロゲン、C1~C6アルキル、C3~C6シクロアルキル、置換C3~C6シクロアルキル、フェニル、置換フェニル、ベンジル及び置換ベンジルを含む群から個別に及び独立して選択されるラジカルであり；

式 (XVII) ~ (XXI) のいずれかは、0、1又は2つの、第1及び第2実施態様で定義されたとおりである、好ましくは第1実施態様で定義されたとおりである、より好ましくは第2実施態様で定義されたとおりである、 R^a で独立して及び個別に置換されている。

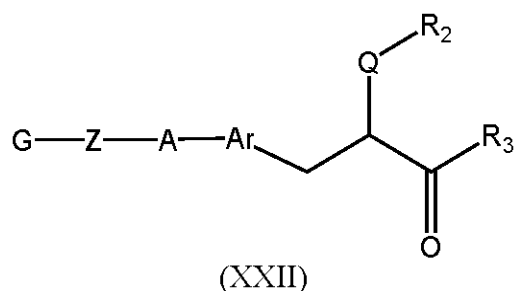
【0070】

第2態様において、本発明の基礎をなす問題は、

式 (XXI)：

【0071】

【化 4 3】



【0072】

〔式中、

Ar は、フェニル、ピリジル及びチエニルを含む群から選択されるラジカルであり；

A は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリルを含む群から選択されるラジカルであり、

ここで、

環原子は、0、1又は2つの、それぞれ独立して、第1態様、好ましくは第1態様の第1実施態様、より好ましくは第1態様の第2実施態様で定義されたとおりである、 R^a で個別に及び独立して置換されており；

構造 (XXI) の Z 及び Ar 環は、互いにメタ位置で A に結合しており；

Q は、直接結合、C1~C4アルキル、CO-NH、NH-CO、CO-NH、NH-SO₂ 及び SO₂-NHを含む群から選択され；

R_2 は、第1態様の第22~第35実施態様のいずれかで定義されたラジカルであり；

R_3 は、OH、OMe 及び OEt を含む群から選択されるラジカルであり；

Z は、直接結合、CH₂、CH₂-CH₂ 及び CO を含む群から選択され；そして

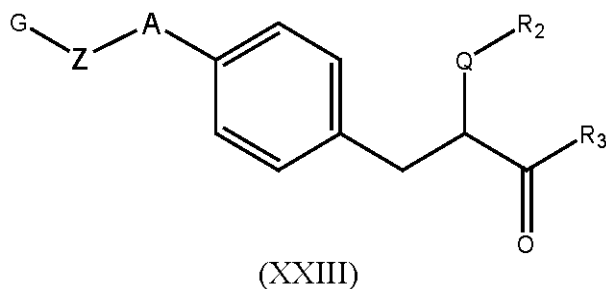
Gは、第1態様の第12～第20実施態様のいずれかで定義されたラジカルである〕
を有する化合物、好ましくは第1態様の実施態様の化合物により解決される。

【0073】

第2態様の第1実施態様において、化合物は、
式 (XXIII) :

【0074】

【化44】



10

【0075】

を有するものである。

【0076】

第2態様の第1実施態様の実施態様でもある、第2態様の第2実施態様において、
Qは、直接結合、NH-CO及びNH-SO₂を含む群から選択され；
Zは、直接結合、CH₂及びCOを含む群から選択される。

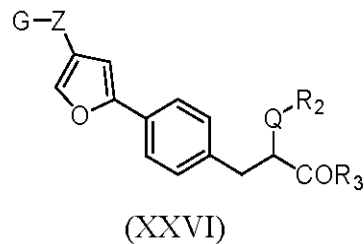
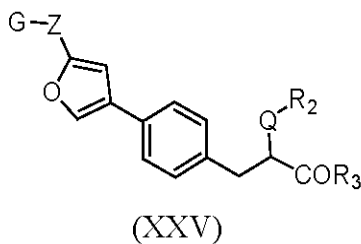
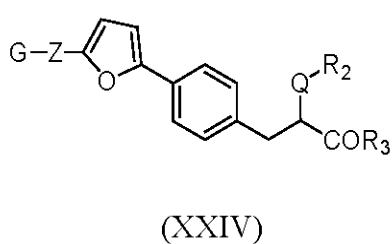
20

【0077】

第2態様の第2実施態様の実施態様でもある、第2態様の第3実施態様において、
Aはフリルであり、化合物は、式 (XXIV) ~ (XXVI) :

【0078】

【化45】



30

【0079】

により表され、

式 (XXIV) ~ (XXVI) のフリル及びフェニル環原子は、0、1又は2つのR₅
でそれぞれ独立して置換されており、

ここでR₅は、第1態様の第6の実施態様で定義されたとおりである。

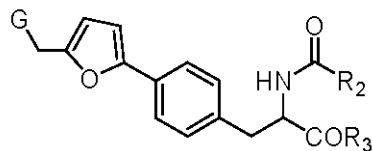
【0080】

第2態様の第3実施態様の実施態様でもある、第2態様の第4実施態様において、
化合物は、式 (XXVII) ~ (XXIX) :

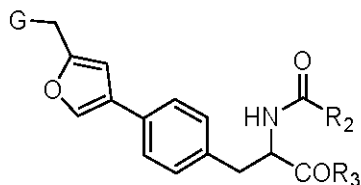
【0081】

40

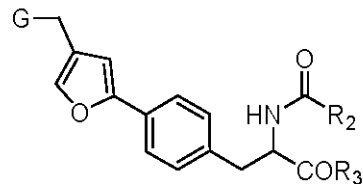
【化 4 6】



(XXVII)



(XXVIII)



(XXIX)

【0082】

10

〔式中、

R₂ は、第1態様の第25、第27、第28及び第30実施態様のいずれか、好ましくは第1態様の第25実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

20

のうちの1つを有する。

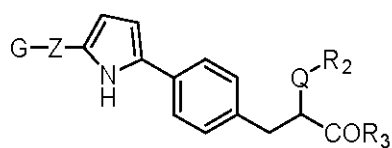
【0083】

第2態様の第2実施態様の実施態様でもある、第2態様の第5実施態様において、

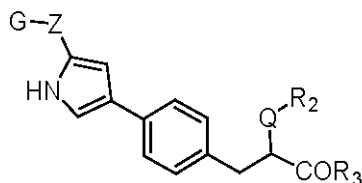
Aはピロリルであり、化合物は、式(XXX)～(XXXIII)：

【0084】

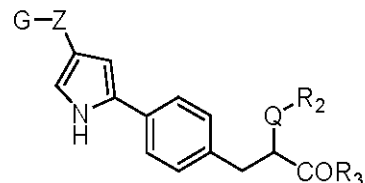
【化 4 7】



(XXX)

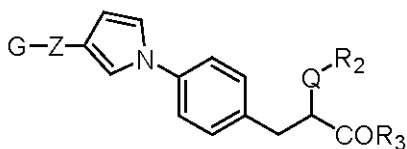


(XXXI)



(XXXII)

30



(XXXIII)

40

【0085】

により表され、

式(XXX)～(XXXIII)のピロリル及びフェニル環原子は、0、1又は2つのR₅でそれぞれ独立して置換されており、

ここでR₅は、第1態様の第6実施態様で定義されたとおりである。

【0086】

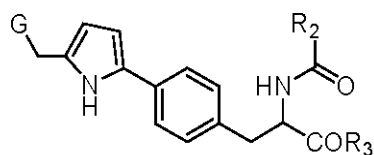
第2態様の第5実施態様の実施態様でもある、第2態様の第6実施態様において、化合物は、

式(XXXIV)～(XXXVI)：

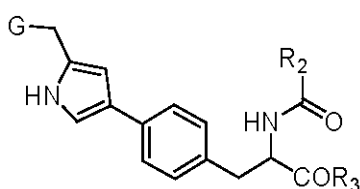
50

【0087】

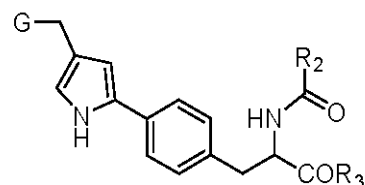
【化48】



(XXXIV)

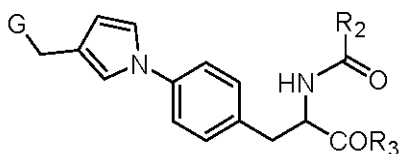


(XXXV)



(XXXVI)

10



(XXXVII)

【0088】

〔式中、

式 (XXXIV)、(XXXV) 及び (XXXVI) のピロリル環のいずれかの NH 部

20

分は、メチルで場合により置換されており；

R₂ は、第 1 態様の第 25、第 27、第 28 又は第 30 実施態様、好ましくは第 1 態様の第 25 実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

G は、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5,6-ジヒドロ-3H-ピリジン-4-オン-2-イルアミノ、3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び 4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

30

のうちの 1 つを有するものである。

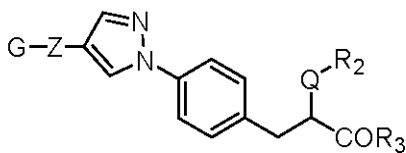
【0089】

第 2 態様の第 2 実施態様の実施態様でもある、第 2 態様の第 7 実施態様において、

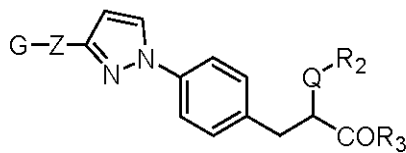
A はピラゾリルであり、化合物は、式 (XXXVII) ~ (XXXIX)：

【0090】

【化49】



(XXXVIII)



(XXXIX)

40

【0091】

により表され、

式 (XXXVII) ~ (XXXIX) のピラゾリル及びフェニル環原子は、0、1 又は 2 つの R₅ でそれぞれ独立して置換されており、

ここで R₅ は、第 1 態様の第 6 実施態様で定義されたとおりである。

【0092】

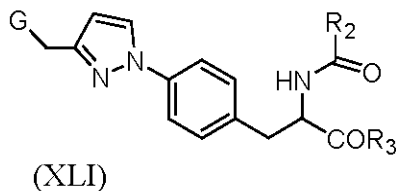
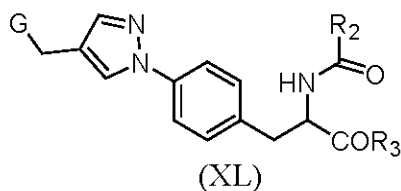
第 2 態様の第 7 実施態様の実施態様でもある、第 2 態様の第 8 実施態様において、

50

式 (X L) ~ (X L I) :

【 0 0 9 3 】

【 化 5 0 】



【 0 0 9 4 】

〔 式 中、

R₂ は、第 1 態様の第 2 5、第 2 7、第 2 8 又は第 3 0 実施態様、好ましくは第 1 態様の第 2 5 実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

G は、1 H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1 H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3 H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1 H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3 H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び 4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

のうちの 1 つを有する。

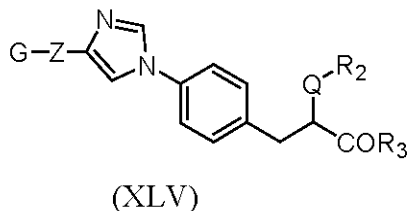
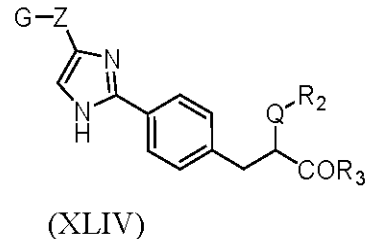
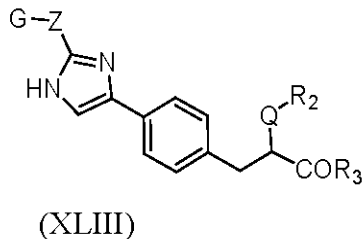
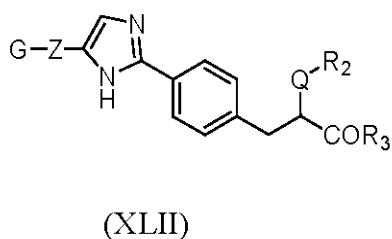
【 0 0 9 5 】

第 2 態様の第 2 実施態様の実施態様でもある、第 2 態様の第 9 実施態様において、

A はイミダゾリルであり、化合物は、式 (X L I I) ~ (X L V) :

【 0 0 9 6 】

【 化 5 1 】



【 0 0 9 7 】

により表され、

式 (X L I I) ~ (X L V) のイミダゾリル及びフェニル環原子は、0、1 又は 2 つの R₅ でそれぞれ独立して置換されており、

ここで R₅ は、好ましくは、第 1 態様の第 6 実施態様で定義されたとおりである。

【 0 0 9 8 】

第 2 態様の第 9 実施態様の実施態様でもある、第 2 態様の第 1 0 実施態様において、化合物は、

10

20

30

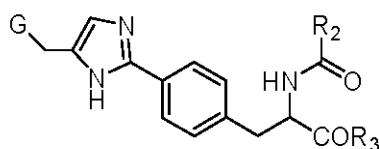
40

50

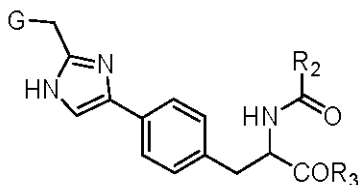
式 (XLVI) ~ (XLIX) :

【0099】

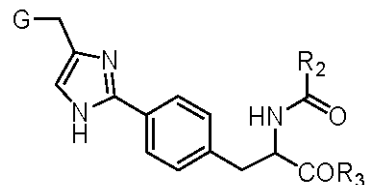
【化52】



(XLVI)

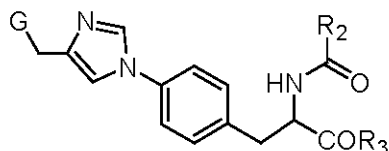


(XLVII)



(XLVIII)

10



(XLIX)

【0100】

〔式中、

20

式 (XLI) ~ (XLVII) のイミダゾリル環のいずれかの NH 部分は、メチルで場合により置換されており；

R₂ は、第 1 態様の第 25、第 27、第 28 又は第 30 実施態様、好ましくは第 1 態様の第 25 実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

G は、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び 4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

30

のうちの 1 つを有するものである。

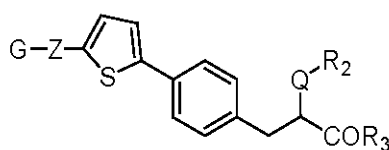
【0101】

第 2 態様の第 2 実施態様の実施態様でもある、第 2 態様の第 11 実施態様において、化合物は、

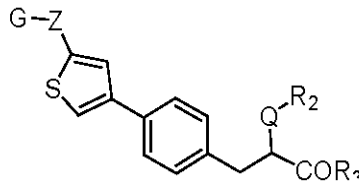
A はチエニルであり、化合物は、式 (L) ~ (LII) :

【0102】

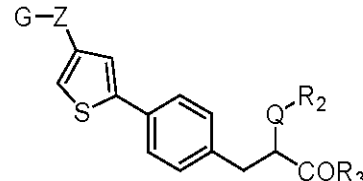
【化53】



(L)



(LI)



(LII)

40

【0103】

により表され、

式 (L) ~ (LII) チエニル及びフェニル環原子は、0、1 又は 2 つの R₅ でそれぞ

50

れ独立して置換されており、

ここで R_5 は、第1態様の第6実施態様で定義されたとおりである。

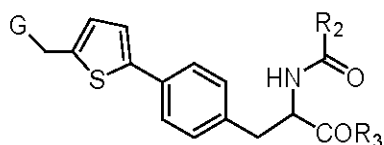
【0104】

第2態様の第11実施態様の実施態様でもある、第2態様の第12実施態様において、化合物は、

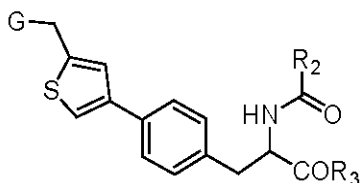
式(LIII)～(LV)：

【0105】

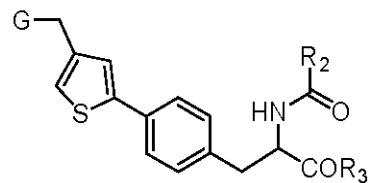
【化54】



(LIII)



(LIV)



(LV)

10

【0106】

〔式中、

R_2 は、第1態様の第25、第27、第28又は第30実施態様、好ましくは第1態様の第25実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

20

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

のうちの1つを有するものである。

【0107】

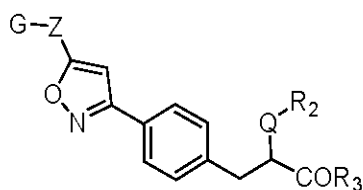
30

第2態様の第2実施態様の実施態様でもある、第2態様の第13実施態様において、

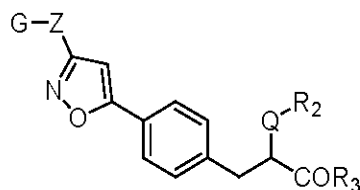
Aはイソオキサゾリルであり、化合物は、式(LVI)～(LVII)：

【0108】

【化55】



(LVI)



(LVII)

40

【0109】

により表され、

式(LVI)～(LVII)のイソオキサゾリル及びフェニル環は、0、1又は2つの R_5 でそれぞれ独立して置換されており、

ここで R_5 は、第1態様の第6実施態様で定義されたとおりである。

【0110】

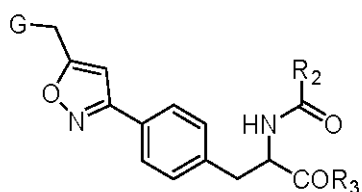
第2態様の第13実施態様の実施態様でもある、第2態様の第14実施態様において、化合物は、

式(LVIII)～(LIX)：

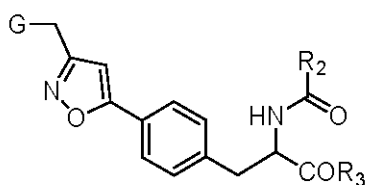
50

【0111】

【化56】



(LVIII)



(LIX)

【0112】

〔式中、

10

R₂は、第1態様の第25、第27、第28又は第30実施態様、好ましくは第1態様の第25実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

20

のうちの1つを有するものである。

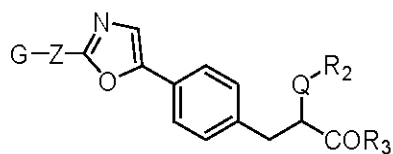
【0113】

第2態様の第2実施態様の実施態様でもある、第2態様の第15実施態様において、

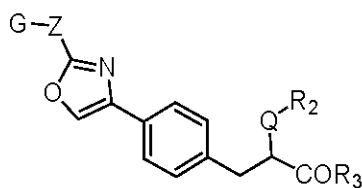
Aはオキサゾリルであり、化合物は、式(LX)～(LXIII)：

【0114】

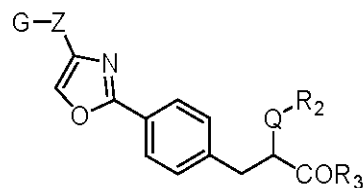
【化57】



(LX)

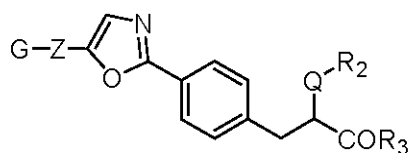


(LXI)



(LXII)

30



(LXIII)

40

【0115】

により表され、

式(LX)～(LXIII)のオキサゾリル及びフェニル環原子は、0、1又は2つのR₅でそれぞれ独立して置換されており、

ここでR₅は、第1態様の第6実施態様で定義されたとおりである。

【0116】

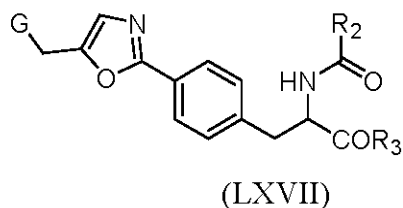
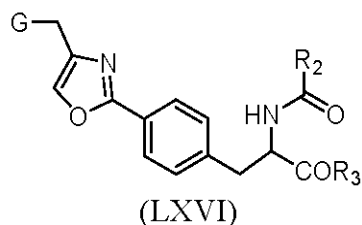
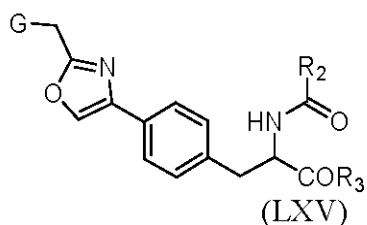
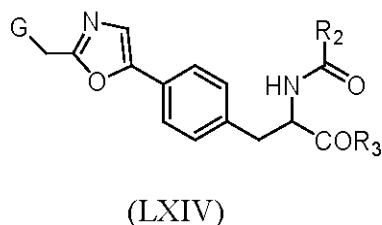
第2態様の第15実施態様の実施態様でもある、第2態様の第16実施態様において、化合物は、

式(LXIV)～(LXVI)：

【0117】

50

【化 5 8】



10

【0118】

〔式中、

R₂ は、第1態様の第25、第27、第28又は第30実施態様、好ましくは第1態様の第25実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

20

のうちの1つを有するものである。

【0119】

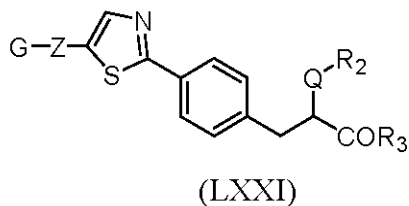
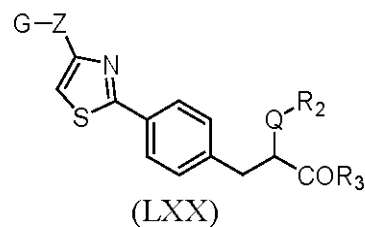
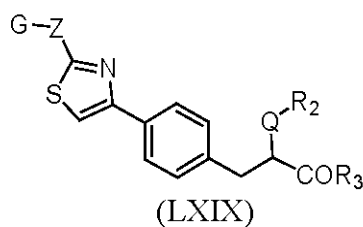
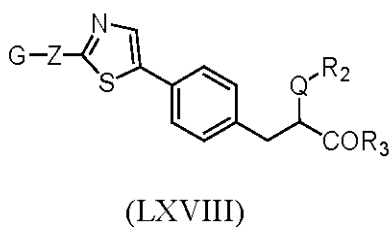
第2態様の第2実施態様の実施態様でもある、第2態様の第17実施態様において、

Aはチアゾリルであり、化合物は、式(LXVII I I)～(LXX I)：

【0120】

30

【化 5 9】



40

【0121】

により表され、

式(LXVII I I)～(LXX I)のチアゾリル及びフェニル環原子は、0、1又は2つのR₅でそれぞれ独立して置換されており、

ここでR₅は、第1態様の第6実施態様で定義されたとおりであり；

Gは、第1態様の第12～第15実施態様で定義されたラジカルである。

【0122】

50

$$\text{式 } (LXXII) \sim (LXXV) :$$

【化 6 0】



10



〔式中、

20

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである]

30

のうちの1つを有する。

第2態様の第2実施態様の実施態様でもある、第2態様の第19実施態様において、

Aはチアジアゾリルであり、化合物は、式(LXXXVI)～(LXXXVIII)：

【化 6 1】



40

により表され、

ここで R_{E} は、第 1 態様の第 6 実施態様で定義されたとおりである。

第2態様の第19実施態様の実施態様でもある、第2態様の第20実施態様において、

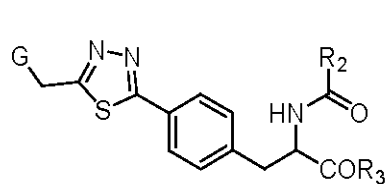
50

化合物は、

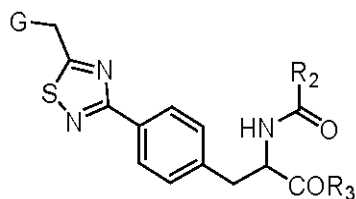
式 (LXXIX) ~ (LXXXI) :

【0129】

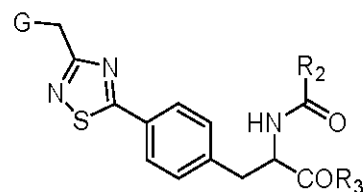
【化62】



(LXXIX)



(LXXX)



(LXXXI)

10

【0130】

〔式中、

R₂ は、第1態様の第25、第27、第28又は第30実施態様、好ましくは第1態様の第25実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

20

のうちの1つを有する。

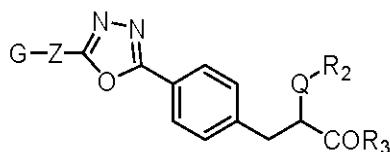
【0131】

第2態様の第2実施態様の実施態様でもある、第2態様の第21実施態様において、

Aはオキサジアゾリルであり、化合物は、式 (LXXXII) :

【0132】

【化63】



(LXXXII)

30

【0133】

により表され、

式 (LXXXIII) のオキサジアゾリル及びフェニル環原子は、0、1又は2つのR₅でそれぞれ独立して置換されており、

40

ここでR₅は、第1態様の第6実施態様で定義されたとおりである。

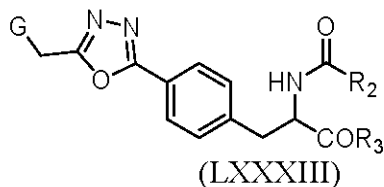
【0134】

第2態様の第21実施態様の実施態様でもある、第2態様の第22実施態様において、化合物は、

式 (LXXXIII) :

【0135】

【化 6 4】



【 0 1 3 6】

〔式中、

R_2 は、第 1 態様の第 2 5、第 2 7、第 2 8 又は第 3 0 実施態様、好ましくは第 1 態様の第 2 5 実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

G は、1 H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1 H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3 H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1 H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3 H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び 4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

を有する。

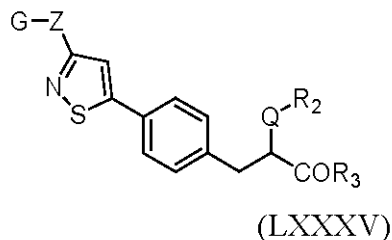
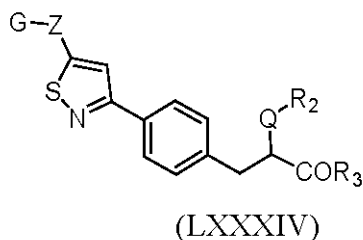
【 0 1 3 7】

第 2 態様の第 2 実施態様の実施態様でもある、第 2 態様の第 2 3 実施態様において、

A はイソチアゾリルであり、化合物は、式 (LXXXIV) ~ (LXXXV)：

【 0 1 3 8】

【化 6 5】



【 0 1 3 9】

により表され、

式 (LXXXIV) ~ (LXXXV) のイソチアゾリル及びフェニル環原子は、0、1 又は 2 つの R_5 でそれぞれ独立して置換されており、

ここで R_5 は、第 1 態様の第 6 実施態様で定義されたとおりである。

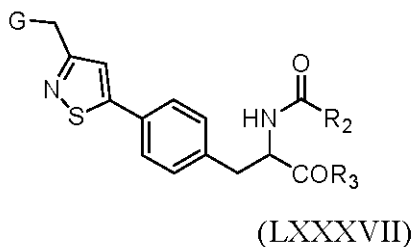
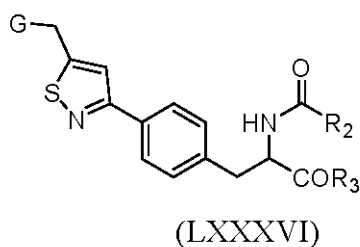
【 0 1 4 0】

第 2 態様の第 2 3 実施態様の実施態様でもある、第 2 態様の第 2 4 実施態様において、化合物は、

式 (LXXXVI) ~ (LXXXVII)：

【 0 1 4 1】

【化 6 6】



【0142】

〔式中、

R₂は、第1態様の第25、第27、第28又は第30実施態様、好ましくは第1態様の第25実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5,6-ジヒドロ-3H-ピリジン-4-オン-2-イルアミノ、3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである〕

のうちの1つを有する。

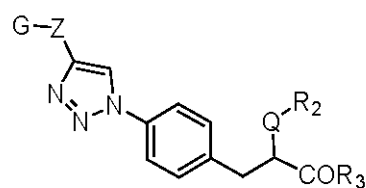
【0143】

第2態様の第2実施態様の実施態様でもある、第2態様の第25実施態様において、

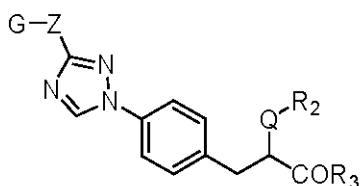
Aはトリアゾリルであり、化合物は、式(LXXXVII)～(XC)：

【0144】

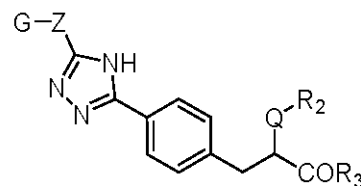
【化67】



(LXXXVIII)



(LXXXIX)



(XC)

【0145】

により表され、

式(LXXXVII)～(XC)のトリアゾリル及びフェニル環原子は、0、1又は2つのR₅でそれぞれ独立して置換されており、

ここでR₅は、第1態様の第6実施態様で定義されたとおりである。

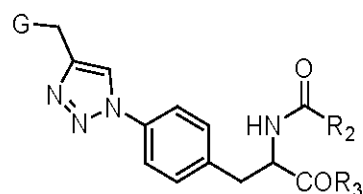
【0146】

第2態様の第25実施態様の実施態様でもある、第2態様の第26実施態様において、化合物は、

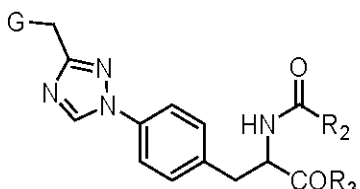
式(XCI)～(XCIII)：

【0147】

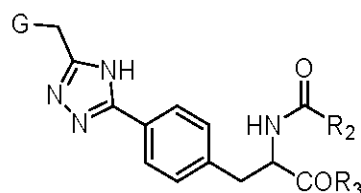
【化68】



(XCI)



(XCII)



(XCIII)

【0148】

〔式中、

R₂は、第1態様の第25、第27、第28又は第30実施態様、好ましくは第1態様の第25実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；そして

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

ー2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ及び4-フルオロピリジン-2-イルアミノを含む群から選択されるラジカルである]

のうちの1つを有する。

【0149】

第2態様の第3、第5、第7、第9、第11、第13、第15、第17、第19、第21、第23又は第25実施態様の実施態様でもある、第2態様の第27実施態様において、

R₂は、第1態様の第32～第35実施態様、好ましくは第1態様の第33又は第35実施態様で定義された群から選択されるラジカルであり；

Qは、直接結合であり；

Gは、1H-イミダゾール-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミノ、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イルアミノ、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ、5, 6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン-2-イルアミノ、3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン-2-イルアミノ、4-メチルピリジン-2-イルアミノ、5-メチルピリジン-2-イルアミノ、4-メトキシピリジン-2-イルアミノ、4-フルオロピリジン-2-イルアミノ、グアニジノ、アミジノ、アミノベンジリデンアミノ、アミノエチリデンアミノを含む群から選択されるラジカルであり；

R₅は、Hであり；そして

Zは、CH₂及びCOを含む群から選択されるラジカルである。

【0150】

第1及び第2態様の全ての先行実施態様の実施態様でもある、第2態様の第28実施態様において、

化合物(6) 3-(4-{3-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-イソオキサゾール-5-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(9) 3-(4-{5-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(12) 3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(15) 3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(19) 3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-チオフエン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸

化合物(22) 2-[(1-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-3-(4-{3-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-ピロール-1-イル}-フェニル)-プロピオン酸

化合物(23) 2-[(1-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-3-(4-{5-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸

- 化合物(24) 3-(4-{4-[(4-メトキシ-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物(25) 3-{4-[4-(チアゾール-2-イルアミノメチル)-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル]-フェニル}-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物(26) 3-{4-[4-(イソオキサゾール-3-イルアミノメチル)-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル]-フェニル}-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物(27) 3-(4-{4-[(5-メチル-チアゾール-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸 10
- 化合物(28) 3-{4-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノメチル)-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル]-フェニル}-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物(29) 3-(4-{4-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物(30) 2-(2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-プロピオン酸 20
- 化合物(31) 2-(2-エチル-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-プロピオン酸
- 化合物(32) 2-(4-フルオロ-2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-プロピオン酸
- 化合物(33) 3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-チオフエン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸 30
- 化合物(34) 3-(4-{4-[(4-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物(35) 2-(2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸
- 化合物(36) 2-(2-エチル-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸
- 化合物(37) 2-(4-フルオロ-2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸 40
- 化合物(38) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸
- 化合物(39) 3-(4-{4-[(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸
- 化合物(40) 3-(4-{4-[(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル- 50

ベンゾイルアミノ) - プロピオン酸

化合物 (41) 3 - (4 - {4 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - メチル] - フラン - 2 - イル} - フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチル - ベンゾイルアミノ) - プロピオン酸

化合物 (42) 3 - (4 - {4 - [(3 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - メチル] - フラン - 2 - イル} - フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチル - ベンゾイルアミノ) - プロピオン酸

化合物 (43) 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチル - ベンゾイルアミノ) - 3 - (4 - {5 - [(4 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - メチル] - フラン - 2 - イル} - フェニル) - プロピオン酸

10

化合物 (44) 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチル - ベンゾイルアミノ) - 3 - (4 - {5 - [(5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - メチル] - フラン - 2 - イル} - フェニル) - プロピオン酸

化合物 (45) 3 - (4 - {5 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルアミノ) - メチル] - フラン - 2 - イル} - フェニル) - 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチル - ベンゾイルアミノ) - プロピオン酸

化合物 (46) [2 - (4 - {4 - [(4 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - メチル] - フラン - 2 - イル} - ベンジル) - 4 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - 酪酸

化合物 (47) 3 - (4 - (5 - ((1H - イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

20

化合物 (48) 3 - (4 - (5 - ((1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (49) 3 - (4 - (5 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (50) 3 - (4 - (5 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

30

化合物 (51) 3 - (4 - (5 - ((1H - イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (52) 3 - (4 - (5 - ((1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (53) 2 - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 6 - メチルベンズアミド) - 3 - (4 - (5 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸

40

化合物 (54) 3 - (4 - (5 - ((1H - イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (55) 3 - (4 - (5 - ((1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (56) 3 - (4 - (5 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) メチル) フラン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (57) 3 - (4 - (5 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ) メチル

50

）フラン-3-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（58） 3-（4-（5-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）フラン-3-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（59） 3-（4-（5-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）フラン-3-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（60） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（5-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）フラン-3-イル）フェニル）プロパン酸

10

化合物（61） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（5-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）フラン-3-イル）フェニル）プロパン酸

化合物（62） 3-（4-（4-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）フラン-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（63） 3-（4-（4-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）フラン-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

20

化合物（64） 3-（4-（4-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）フラン-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（65） 3-（4-（4-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）フラン-2-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（66） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（4-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）フラン-2-イル）フェニル）プロパン酸

化合物（67） 3-（4-（5-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1H-ピロール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

30

化合物（68） 3-（4-（5-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1H-ピロール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（69） 3-（4-（5-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）-1H-ピロール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（70） 3-（4-（5-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）-1H-ピロール-2-イル）フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

40

化合物（71） 3-（4-（5-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1H-ピロール-2-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（72） 3-（4-（5-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1H-ピロール-2-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（73） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（5-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）-1H-ピロール-2-イル）フェニル）プロパン酸

50

- 化合物(74) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(75) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(76) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(77) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 10
- 化合物(78) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(79) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(80) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸 20
- 化合物(81) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(82) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(83) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 30
- 化合物(84) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(85) 3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(86) 3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(87) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸 40
- 化合物(88) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(89) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(90) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2 50

ーイル) フェニル) プロパン酸

化合物(91) 3-(4-(3-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(92) 3-(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(93) 3-(4-(3-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(94) 3-(4-(3-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(95) 3-(4-(3-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(96) 3-(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(97) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(98) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(99) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(100) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(101) 3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(102) 3-(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(103) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(104) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(105) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(106) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(107) 3-(4-(3-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル

10

20

30

40

50

)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(108) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(109) 3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(110) 3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(111) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(112) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(113) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(114) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(115) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(116) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(117) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(118) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(119) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(120) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(121) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(122) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(123) 3-(4-(2-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

10

20

30

40

50

- 化合物(124) 3-(4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(125) 3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(126) 3-(4-(2-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(127) 3-(4-(2-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸 10
- 化合物(128) 3-(4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(129) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(130) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸 20
- 化合物(131) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(132) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(133) 3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 30
- 化合物(134) 3-(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(135) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(136) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(137) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸 40
- 化合物(138) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物(139) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物(140) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベン 50

ズアミド) プロパン酸

化合物(141) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(142) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(143) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(144) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(145) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(146) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(147) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(148) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(149) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(150) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(151) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(152) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(153) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(154) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(155) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(156) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(157) 3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

10

20

30

40

50

ル) チオフェン-2-イル) フェニル) -2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(158) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(159) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(160) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロパン酸

10

化合物(161) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(162) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(163) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

20

化合物(164) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(165) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(166) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(167) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

30

化合物(168) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(169) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(170) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

40

化合物(171) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(172) 3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(173) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

50

- 化合物 (174) 3-(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (175) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (176) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (177) 3-(4-(2-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 10
- 化合物 (178) 3-(4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (179) 3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (180) 3-(4-(2-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 20
- 化合物 (181) 3-(4-(2-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (182) 3-(4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (183) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸 30
- 化合物 (184) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (185) 3-(4-(2-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (186) 3-(4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (187) 3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 40
- 化合物 (188) 3-(4-(2-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (189) 3-(4-(2-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (190) 3-(4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ 50

ー 6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (191) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (192) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (193) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (194) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (195) 3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (196) 3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (197) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (198) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (199) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (200) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物 (201) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (202) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (203) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (204) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (205) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (206) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物 (207) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-

10

20

30

40

50

(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(208) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(209) 3-(4-(2-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(210) 3-(4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(211) 3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(212) 3-(4-(2-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(213) 3-(4-(2-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(214) 3-(4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(215) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(216) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(217) 3-(4-(2-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(218) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(219) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(220) 3-(4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(221) 3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(222) 3-(4-(2-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(223) 3-(4-(2-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

10

20

30

40

50

- 化合物 (224) 3-(4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (225) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (226) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (227) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 10
- 化合物 (228) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (229) 3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (230) 3-(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 20
- 化合物 (231) 3-(4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (232) 3-(4-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (233) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸 30
- 化合物 (234) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (235) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (236) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (237) 3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 40
- 化合物 (238) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (239) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (240) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル) 50

）フェニル）プロパン酸

化合物（241） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（5-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）チアゾール-2-イル）フェニル）プロパン酸

化合物（242） 3-（4-（5-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2,4,6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（243） 3-（4-（5-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2,4,6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

10

化合物（244） 3-（4-（5-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2,4,6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（245） 3-（4-（5-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2,4,6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（246） 3-（4-（5-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（247） 3-（4-（5-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

20

化合物（248） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（5-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）プロパン酸

化合物（249） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（5-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）プロパン酸

化合物（250） 3-（4-（5-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1,2,4-チアジアゾール-3-イル）フェニル）-2-（2,4,6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

30

化合物（251） 3-（4-（5-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1,2,4-チアジアゾール-3-イル）フェニル）-2-（2,4,6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（252） 3-（4-（5-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）-1,2,4-チアジアゾール-3-イル）フェニル）-2-（2,4,6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（253） 3-（4-（5-（（4-メトキシピリジン-2-イルアミノ）メチル）-1,2,4-チアジアゾール-3-イル）フェニル）-2-（2,4,6-トリメチルベンズアミド）プロパン酸

40

化合物（254） 3-（4-（5-（（1H-イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1,2,4-チアジアゾール-3-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（255） 3-（4-（5-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ）メチル）-1,2,4-チアジアゾール-3-イル）フェニル）-2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）プロパン酸

化合物（256） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-（4-（5-（（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）メチル）-1,2,4-チアジアゾール-3-イル）フェニル）プロパン酸

化合物（257） 2-（2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド）-3-

50

(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(258) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(259) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(260) 3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(261) 3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(262) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(263) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(264) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(265) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(266) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(267) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(268) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(269) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(270) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(271) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(272) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(273) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸

10

20

30

40

50

化合物(274) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(275) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(276) 3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(277) 3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(278) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(279) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(280) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(281) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(282) 3-(4-(3-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(283) 3-(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(284) 3-(4-(3-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(285) 3-(4-(3-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(286) 3-(4-(3-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(287) 3-(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(288) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(289) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(290) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメ

10

20

30

40

50

チルベンズアミド) プロパン酸

化合物(291) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(292) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(293) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(294) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(295) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(296) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(297) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(298) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(299) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(300) 3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(301) 3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(302) 3-(4-(5-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(303) 3-(4-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(304) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(305) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(306) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド) プロパン酸

化合物(307) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルア

10

20

30

40

50

ミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(308) 3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(309) 3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(310) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(311) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(312) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(313) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(314) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(315) 3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(316) 3-(4-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(317) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(318) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸

化合物(319) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(320) 3-(4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(321) 3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(322) 3-(4-(3-(4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸

化合物(323) 3-(4-(3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸

10

20

30

40

50

- 化合物 (324) 3-(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (325) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (326) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (327) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 10
- 化合物 (328) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (329) 3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (330) 3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンズアミド)プロパン酸 20
- 化合物 (331) 3-(4-(5-((1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (332) 3-(4-(5-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)プロパン酸
- 化合物 (333) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸 30
- 化合物 (334) 2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メトキシピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (335) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)フラン-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (336) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (337) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)プロパン酸 40
- 化合物 (338) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (339) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (340) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-((4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1 50

ーイル) フェニル) プロパン酸

化合物 (341) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (342) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (343) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル) フェニル) プロパン酸

10

化合物 (344) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (345) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (346) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-3-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (347) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル) フェニル) プロパン酸

20

化合物 (348) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (349) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (350) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル) フェニル) プロパン酸

30

化合物 (351) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (352) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (353) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル) フェニル) プロパン酸

40

化合物 (354) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (355) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (356) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (357) 2-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(

50

4- (5- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) チアゾール-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (358) 2- (4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (5- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (359) 2- (4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (5- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (360) 2- (4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (3- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (361) 2- (4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (5- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (362) 2- (4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (5- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) イソチアゾール-3-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (363) 2- (4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (3- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) イソチアゾール-5-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (364) 2- (4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (4- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (365) 2- (4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (3- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (366) 2- (4-クロロ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (5- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (367) 2- (4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (5- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) フラン-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (368) 2- (4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (5- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) フラン-3-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (369) 2- (4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (4- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) フラン-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (370) 2- (4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (5- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -1 H-ピロール-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (371) 2- (4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (5- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -1 H-ピロール-3-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (372) 2- (4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (4- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -1 H-ピロール-2-イル) フェニル) プロパン酸

化合物 (373) 2- (4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド) -3- (4- (3- ((4-メチルピリジン-2-イルアミノ) メチル) -1 H-ピロール-1-イル) フェニル) プロパン酸

10

20

30

40

50

- 化合物 (374) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (375) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (376) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (377) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸 10
- 化合物 (378) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (379) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (380) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-3-イル)フェニル)プロパン酸 20
- 化合物 (381) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (382) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (383) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸 30
- 化合物 (384) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (385) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (386) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (387) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)オキサゾール-2-イル)フェニル)プロパン酸 40
- 化合物 (388) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (389) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-4-イル)フェニル)プロパン酸
- 化合物 (390) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル) 50

フェニル) プロパン酸

化合物(391) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(392) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(393) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(394) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(395) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(396) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-3-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(397) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)イソチアゾール-5-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(398) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(4-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(399) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル) プロパン酸

化合物(400) 2-(4-シアノ-2-エチル-6-メチルベンズアミド)-3-(4-(5-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル) プロパン酸

からなる群より選択されるものである。

【0151】

第1及び第2態様の全ての先行実施態様の実施態様でもある、第2態様の第29実施態様において、化合物は、更なる部分、好ましくは標的部分、送達部分及び検知部分を含む群から選択される部分を含む。

【0152】

第2態様の第29実施態様の実施態様でもある、第2態様の第30実施態様において、更なる部分は、第1及び第2態様の先行実施態様のいずれかの化合物に結合している又は組み込まれている、好ましくはそれと共役している。

【0153】

第2態様の第29及び第30実施態様の実施態様でもある、第2態様の第31実施態様において、検知部分は標識であり、好ましくは、標識は、放射性核種標識、常磁性体、X線減退物質、免疫標識、着色標識、赤外線標識、化学発光標識、発光標識、蛍光標識、酵素基質、酵素、及び検出可能なイオンと錯化した標識を含む群から選択される。

【0154】

第2態様の第29～第31実施態様の実施態様でもある、第2態様の第32実施態様において、部分は、部分は標的部分であり、標的部分は好ましくは薬学的に活性な部分であり、薬学的に活性な部分は、細胞毒素、化学療法剤、抗体、放射性核種及び細胞毒性タンパク質を含む群から選択される。

10

20

30

40

50

【0155】

第2態様の第29～第32実施態様の実施態様でもある、第2態様の第33実施態様において、標的部分は、抗体、リンカー分子及びリボソームを含む群から選択される。

【0156】

第3態様において、本発明の基礎をなす問題は、インヒビターとしての、第1及び第2態様の先行実施態様のいずれかの化合物の使用により解決される。

【0157】

第3態様の第1実施態様において、化合物は、インテグリンに対するインヒビターである。

【0158】

第3態様の第1実施態様の実施態様でもある、第3態様の第2実施態様において、インテグリンは $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンである。

【0159】

第4態様において、本発明の基礎をなす問題は、薬剤、好ましくは疾患の治療及び／又は予防のための薬剤の製造における、第1及び第2態様の先行実施態様のいずれかの化合物の使用により解決される。

【0160】

第4態様の第1実施態様において、薬剤は、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンにより仲介されるか、又はそれが関与する疾患のためである。

【0161】

第4態様の第1実施態様の実施態様でもある、第4態様の第2実施態様において、疾患は、病理学的な血管形成に基づく疾患及び／又はインテグリンとリガンドとの相互作用に基づく疾患を含む群から選択され、ここで、好ましくは、リガンドは、細胞外マトリックス及び／又は体液及び／又はあらゆる細胞表面に存在している。

【0162】

第4態様の第1及び第2実施態様の実施態様でもある、第4態様の第3実施態様において、疾患は、眼球組織、皮膚、関節、滑膜組織、肝臓、腎臓、肺、心臓、膀胱、新生物、腸管組織、血液、結合組織及び／又は骨組織に関する。

【0163】

第4態様の第1～第3実施態様の実施態様でもある、第4態様の第4実施態様において、疾患は、眼球組織の疾患、好ましくは糖尿病性網膜症、未熟児網膜症又は黄斑変性、より好ましくは加齢性黄斑変性である。

【0164】

第4態様の第1～第3実施態様の実施態様でもある、第4態様の第5実施態様において、疾患は、皮膚の疾患、より好ましくは血管腫及び乾癬である。

【0165】

第4態様の第1～第3実施態様の実施態様でもある、第4態様の第6実施態様において、疾患は、関節の疾患又は関節が罹患している疾患、より好ましくはリウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、骨関節症を含む一次関節炎及び二次関節炎である。

【0166】

第4態様の第1～第3実施態様の実施態様でもある、第4態様の第7実施態様において、疾患は新生物であり、より好ましくは悪性新生物である。

【0167】

第4態様の第7実施態様の実施態様でもある、第4態様の第8実施態様において、悪性新生物は、乳癌、婦人科の癌、膵癌、膀胱癌、中皮腫、奇形癌腫、星状細胞腫、黒色腫、血管腫及びグリア芽細胞腫、腎癌、前立腺癌、脳癌、肺癌、頭頸部癌、耳下腺癌、甲状腺癌、線維肉腫、胃腸癌、内分泌腺癌、エイズ関連癌、副腎癌、眼癌、肝細胞癌、皮膚癌、胸腺癌及び精巣癌を含むがこれらに限定されない、肉腫、癌腫、骨肉腫、腺癌、芽細胞腫、骨髓腫、白血病、リンパ腫を含む群から選択される。

【0168】

第4態様の第1及び第2実施態様の実施態様でもある、第4態様の第9実施態様において、疾患は、細胞外マトリックス又は細胞表面におけるインテグリンとリガンドとの相互作用に基づいており、好ましくは、疾患は炎症性疾患である。

【0169】

第4態様の第1及び第2実施態様の実施態様でもある、第4態様の第10実施態様において、疾患は、細胞外マトリックス又は細胞表面におけるインテグリンとリガンドとの相互作用に基づいており、好ましくは、疾患は感染症である。

【0170】

第4態様の第1～第3実施態様又は第4態様の第9実施態様の実施態様でもある、第4態様の第11実施態様において、炎症性疾患は、リウマチ様関節炎、若年性関節炎、乾癬性関節炎、骨関節症、糸球体腎炎、歯肉炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマドレーテス関連糸球体腎炎、過敏性腸管症候群、気管支喘息、多発性硬化症、天疱瘡、類天疱瘡、強皮症、重症筋無力症、ヴェゲナー肉芽腫症、チャージ・ストラウスアレルギー性肉芽腫症、シェーグレン症候群、乾燥症候群、グーバスター病 (Goopasture's disease)、自己免疫性溶血性及び血小板減少性状態、肺出血、血管炎、クローン病、及び皮膚筋炎、強直性脊椎炎、火傷、肺損傷、心筋梗塞、冠状動脈血栓症、血管閉塞、手術後血管閉塞、IgA腎症、サルコイドーシス、好酸球性肉芽腫、正中肉芽腫、側頭動脈炎、高安動脈炎、翼状片、川崎病、アテローム性動脈硬化症、外傷性中枢神経系損傷、虚血性心疾患及び虚血再灌流傷害、急性呼吸促進症候群、全身性炎症反応症候群、多臓器機能不全症候群、移植臓器の組織移植片拒絶及び超急性拒絶反応、ブドウ膜炎、乾癬、酒さ、移植及び喘息を含む群から選択される疾患である。

【0171】

第4態様の第1～第3実施態様及び第4態様の第9～第10実施態様の実施態様でもある、第4態様の第12実施態様において、疾患は感染症であり、より好ましくは、疾患は、真菌類、細菌及び／又はウイルスにより引き起こされるか、又はそれが関与する感染である。

【0172】

第4態様の第1～第3実施態様及び第4態様の第9～第10実施態様の実施態様でもある、第4態様の第13実施態様において、疾患は、非新生物細胞増殖及び／又は組織再構築と関連がある。

【0173】

第4態様の第1～第3実施態様、第4態様の第9、第10又は第13実施態様の実施態様でもある、第4態様の第14実施態様において、疾患は、非新生物細胞増殖性及び／又は組織再構築性障害であり、好ましくは、この障害は線維性障害を含む群から選択され、より好ましくは、線維性障害は線維症である。

【0174】

第4態様の第1～第3実施態様、第4態様の第9、第10、第13又は第14実施態様の実施態様でもある、第4態様の第15実施態様において、疾患は肝性障害であり、好ましくは、肝線維症、肝硬変、肝移植後の再灌流傷害又は壊死性肝炎である。

【0175】

第4態様の第1～第3実施態様、第4態様の第9、第10、第13又は第14実施態様の実施態様でもある、第4態様の第16実施態様において、疾患は腎性障害であり、好ましくは、腎線維症、糸球体腎炎、IgA腎症、腎移植後の再灌流傷害、慢性同種移植腎不全、アミロイドーシス、糖尿病性腎障害、メサングウム増殖性糸球体腎炎、腎硬化症である。

【0176】

第4態様の第1～第3実施態様、第4態様の第9、第10、第13又は第14実施態様の実施態様でもある、第4態様の第17実施態様において、疾患は、線維性障害、好ましくは、間質性肺線維症、突発性線維症、薬剤誘発性線維症、サルコイドーシス、びまん性肺胞障害疾患、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、呼吸窮迫症候群を含む肺線維症；強皮症

、ケロイド、肥厚性瘢痕、皮膚線維腫、慢性創傷、乾癬、デュピュイトラン拘縮、類天疱瘡、火傷のような皮膚線維症；異常腸運動、肥厚性幽門狭窄、ヒルシュスブルング病、限局性白皮症の巨大結腸、突発性閉鎖症、膠原性大腸炎、絨毛萎縮及び陰窩過形成、ポリープ形成、クローン病の線維症、胃潰瘍を含む胃及び腸の線維症；急性及び線維性交感性眼炎、グレーブス病、緑内障手術後の線維症、白内障手術後の線維症、前囊白内障、角膜瘢痕、類天疱瘡、糖尿病性毛細血管瘤、囊不透明化を含む眼の線維症；又は全身性硬化症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、慢性骨髄増殖性疾患、進行性骨化性線維異形成症、脊髄形成異常症、骨粗鬆症、骨髄線維症、骨硬化症、リウマチ様関節炎におけるリウマチ様パンスス形成、腹膜線維、心筋線維症、脾線維症、慢性脾炎、H I V 関連運動疾患及び海綿脳疾患におけるグリア性瘢痕組織形成、薬剤に続発性の歯肉肥大及び線維嚢胞性疾患を含む他の任意の線維症である。

10

【0177】

第4態様の第1～第3実施態様、第4態様の第9、第10、第13又は第14実施態様の実施態様でもある、第4態様の第18実施態様において、疾患は、好ましくはR P E細胞の病理的増殖及び／又は分化転換に関連する眼の疾患、より好ましくは増殖性糖尿病網膜症、網膜剥離、加齢性黄斑変性又は増殖性硝子体網膜症である。

【0178】

第5の態様において、本発明の基礎をなす問題は、診断用ツールとしての又は診断用ツールの製造のための第1及び第2態様の先行実施態様のいずれか化合物の使用により解決され、好ましくはそのような診断用ツールは、インビボ及び／又はエキソビボ用途で有用である。

20

【0179】

第5態様の第1実施態様において、化合物は検知部分を含み、検知部分は標識であり、好ましくは、標識は、放射性核種標識、常磁性体、X線減退物質、免疫標識、着色標識、化学発光標識、発光標識、蛍光標識、赤外線標識、酵素基質、酵素、及び検出可能なイオンと錯化した標識を含む群から選択される。

【0180】

第5態様の第1実施態様の実施態様でもある、第5態様の第2実施態様において、診断用ツールは、インビボ画像法及び／又はエキソビボ画像法、とりわけ放射性核種画像法、陽電子放射断層撮影法、コンピューター体軸断層撮影法、磁気共鳴画像法、X線、赤外分光法、ルミネセンス、蛍光、及び化学発光に使用される。

30

【0181】

第6態様において、本発明の基礎をなす問題は、第1及び第2態様の先行実施態様のいずれかの化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含む医薬組成物により解決される。

【0182】

第6態様の第1実施態様において、医薬組成物は、追加の薬学的に活性な化合物を含む。

【0183】

第6態様の第1実施態様の実施態様でもある、第6態様の第2実施態様において、化合物は、薬学的に許容される塩又は薬学的に活性な溶媒和物として存在する。

40

【0184】

第6態様の第1及び第2実施態様の実施態様でもある、第6態様の第3実施態様において、化合物は、単独であるか、又は多数の個別化された用量及び／若しくは投与形態で存在する組成物の成分のいずれかとの組み合わせである。

【0185】

第6態様の第4実施態様において、医薬組成物は疾患の治療のためであり、疾患は、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンにより仲介されるか、又はそれが関与する疾患から選択される。

【0186】

第6態様の第5実施態様において、疾患は、第4態様の第1実施態様から第18実施態

50

様で定義されたいずれかの疾患である。

【0187】

第6態様の第6実施態様において、医薬組成物は、疾患、好ましくは第4態様、より好ましくは第4態様の第2実施態様から第18実施態様で定義されている疾患の治療方法と一緒に使用される。

【0188】

第6態様の第7実施態様において、治療方法は、化学療法、抗増殖性、抗ホルモン療法、放射線療法、光力学療法、手術、抗線維性療法、抗炎症性療法、免疫抑制療法及び抗血管形成性療法を含む群から選択される治療と連続するか又はそれらとの併用療法である。

【0189】

第7態様において、本発明の基礎をなす問題は、被験者のインテグリン関連状態を治療する方法であって、前記インテグリン関連状態が治療されるように、前記被験者に第1及び第2態様の実施態様のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む方法により解決される。

【0190】

第7態様の第1実施態様において、インテグリンは、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンである。

【0191】

第8態様において、本発明の基礎をなす問題は、被験者の疾患を治療する方法であって、疾患が治療されるように、前記被験者に第1及び第2態様の実施態様のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む方法により解決される。

【0192】

第8態様の第1実施態様において、疾患は、第4態様の第1実施態様から第18実施態様で定義されたいずれかの疾患である。

【0193】

本明細書において、本発明の任意の態様が参照されるとき、そのような参照された態様は、事実上、実施態様も構成することが認識されるべきである。そのような実施態様は、常に、本明細書において最初の実施態様に対してなされた任意の参照に含まれる。

【0194】

本発明者たちは、驚くべきことに、本発明の化合物がインテグリンとの相互作用、とりわけ、本明細書でも $\alpha 5 \beta 1$ と呼ばれるインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ との相互作用に、特に適していることを見出した。

【0195】

いかなる理論にも束縛されるものではないが、本発明者たちは、本発明の化合物の基礎をなす構造、とりわけ、式(I) $A-A_r$ で表わされる中央コア構造及びそれから発生する合計2個の半径、すなわち半径Z-G及び半径 Ψ を含むことがこの効果をもたらすと想定する。

【0196】

この設計は、本発明の化合物にインテグリンと特異的に相互作用する能力を付与すると考えられ、それは典型的には低IC₅₀値に反映されている。加えて、この簡単なコア構造は、好ましい物理化学的特性、向上された安定性、選択性及び合成容易性をもたらす。

【0197】

本発明の化合物は、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ に、特に結合し、それぞれ特異的であると考えられる。しかし、本発明の化合物が他の化合物と、好ましくは他のインテグリンと交差反応を示すことも、本発明の範囲内である。

【0198】

本発明の現時点での理解によって、かつ、いかなる理論にも束縛されるものでもないが、インテグリンへの、好ましくはインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ への本発明の化合物の結合に相乗的方法で寄与している種々の半径に、下記の機能を割り当てることができる。

【0199】

本発明によると、本明細書に記載された分子のいずれかとインテグリンとの相互作用は

10

20

30

40

50

、前記分子に存在する1つの塩基性及び1つの酸性部分を必要とする。これらの部分は、それぞれ半径Z-G及び半径Ψより本発明の化合物において表わされている。いままでのところ、本発明者たちは、インテグリンと相互作用し、かつ、WO 97/33887及びWO 2005/090329に開示されているような三放射形コアを含む従来技術の小型分子の設計から明らかに逸脱している。

【0200】

塩基性半径G-Z、より詳細には半径Gは、インテグリンタンパク質のカルボン酸基と相互作用することができる。グアニジン、アミジン又は芳香族窒素含有複素環のような塩基性官能基は、相互作用パートナーとして広く使用されている。用語「塩基性」は、生理学的条件下で正電荷を帯びている官能基までを意味する。しかしアミド又は尿素のような非電荷官能基もこの要件の役に立つ。この半径の更なる設計を、本願のより詳細な開示からそれぞれ取ることができる。

【0201】

酸性半径Ψは、通常、カルボン酸を有し、タンパク質構造に組み込まれている金属イオンと相互作用する。また、そのような相互作用は、本明細書において酸性相互作用と呼ばれる。このカルボン酸基の誘導体である、アルキル又はアリアルエステルのようなエステル、並びにモノー及びジアルキル又はアリアルアミドのようなアミドを、対応する活性化合物のプロドラッグとして有利に使用することができる。そのようなプロドラッグは、それらの薬理学的効果を示す前に生体内変化を受ける化合物であり、本発明は、特に酸のプロドラッグに及び、プロドラッグの特性は、分子及びその誘導体化されたものの酸性部分により付与されるか又はそれらの中に存在する。そのようなプロドラッグは、当該技術において周知であり、例えば、国際特許出願WO 00/26419、Bodor, N. (Alfred Benzon Symposium, 1982, 17, 156)、Singh, G. et al. (J. Sci. Ind. Res., 1996, 55, 497) 及び Bundgaard, H., (Design of Prodrugs, 1985, Elsevier, Amsterdam) に記載されている。したがって、本発明の化合物が、本明細書に開示された化合物のプロドラッグ形態を含むことも、本発明の範囲内である。

【0202】

本発明の化合物により達成されるこの酸性相互作用では、好ましくはカルボン酸基が、インテグリンの相互作用基のための相互作用パートナーとして使用される。好ましくは、インテグリンの相互作用基は、インテグリンにおける対イオン、より好ましくは金属イオンである。しかし、相互作用は、本発明の化合物により提供されるカルボン酸官能基を必ずしも必要としない。テトラゾール、リン酸塩及びアシルスルホンアミドのような他の官能基も、本発明の前記化合物と相互作用するインテグリンの相互作用基のための結合パートナーとして役立つことができる。インテグリンの相互作用基と相互作用することができる他の基は、カルボン酸基の生物学的同配体 (bioisosteres) である。テトラゾール、リン酸塩及びアシルスルホンアミドに加えて、カルボン酸基のための代表的な生物学的同配体は、当業者に知られている。したがって、本発明の化合物は、カルボン酸基をそのようなカルボン酸基の生物学的同配体に代えた化合物も含む。

【0203】

中央コアの部分Aが非芳香族複素環又は同素環のいずれかであるという、ヨーロッパ特許出願EP 06002005.4において最初に記載されたそのような足場から出発して、本発明者たちは、驚くべきことに、芳香族複素環5員環系も実際に部分Aとして使用することができることを更に見出した。

【0204】

後者の所見は、いままでのところ、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ との特異的な相互作用を提供するために、部分Aはむしろ柔軟でなければならないと推定されていたので、驚くべきことである。そのような柔軟性は、前記の先願によると、前記非芳香族複素環又は同素環により付与された。しかし、本発明者たちの現在の理解によると、そのような柔軟性は、実際は、インテグリン、より詳細にはインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ 特異性相互作用パートナーに、この及び他の性質を付与するのに必要ではないと思われる。むしろ、本発明において部分

Aとして使用される芳香族複素環5員環系は、いままでのところ、有効な相互作用パートナーを提供する。

【0205】

いかなる理論にも束縛されるものではないが、この驚くべき所見は、前記インテグリン及び本発明の化合物、より詳細には部分Aの特異的な分子適合にあると思われる。本発明における、芳香族特性によりもたらされる剛性と、部分Aの複素環系によりもたらされる追加の原子価との組み合わせは、驚くべきことに、前記インテグリンとの相互作用をもたらすのに必要であると予測される柔軟性に対する適切な代替案である。

【0206】

下記の用語はそれぞれ単独で又は他の用語と一緒に使用され、好ましくは下記の意味で使用される（特に示されている場合を除く）。いままでのところ、本明細書に提示されている定義は、それぞれの及び任意の場合においてのみ、好ましい実施態様である。

10

【0207】

有機命名法において、ラジカルは、正式には、親化合物の1つ以上の原子から1つ以上の水素原子を除去することによって親化合物から誘導されるものとして考慮される。本出願において、用語「ラジカル」には、ジ-又はトリラジカルが含まれることが理解されるべきである。得られたラジカルは、1つ以上の不対電子を特徴とする。不対電子が主に局在しているラジカルの原子は、ラジカルセンターと呼ばれる。ラジカルセンターは、ラジカル部分が、本出願で開示されている化合物及び本発明の化合物の他の分子部分に結合している位置を表す。ラジカルの名称は、通常、接尾辞「-イル」を含む。本出願内における簡素さのために、親化合物の構造／式の名称も、ラジカルと同義的に使用される。例えば、「ピペリジン」がラジカルの群において提示される場合、それは、任意の妥当な環位置にラジカルセンターを有するモノ-、ジ-又はトリラジカルでありうることが理解されるべきである。

20

【0208】

本出願において示されている図解構造にも同じことが当てはまり、ラジカルと呼ばれる。例えば、用語「構造を含む群から選択されるラジカル」が使用され、関連する構造又は式がラジカルセンターなしに図解される場合、この構造は、親化合物と、ラジカルセンターの位置が付随文書で示されない限り任意の位置で1、2又は3個の水素原子の除去により生じる関連ラジカルとを表すことを理解するべきである。

30

【0209】

部分が本出願においてラジカルとして明確に参照されない場合であっても、それにもかかわらず、この部分が好ましくはラジカルである、本出願において開示されている化合物の分子の一部若しくは部分であることも明白であるべきである。本出願内において構造特性を記載するのに使用される親化合物の構造／式の名称についても同じことが当てはまる。

【0210】

用語「塩基性部分」は、好ましくは、プロトンと共有結合を形成することができる利用可能な電子対を有する官能基、化学種、部分又は分子実体を意味する。得られたプロトン化部分は、正電荷されている。「塩基性部分」は「塩基」と呼ぶこともできる。本出願において、生理学的条件下でプロトン化されるこれらの塩基性部分は、特に興味深いものである。

40

【0211】

用語「酸性部分」又は「酸」は、好ましくは、プロトン供与体、すなわち、共有結合を破壊してプロトンにし、それによってプロトンを遊離するか又はそれを塩基に供与するように作用する傾向を有する官能基、化学種、部分又は分子実体を意味する。本出願において、生理学的条件下で水に完全に又はある程度脱プロトン化されるこれらの酸性部分は、特に興味深いものである。

【0212】

ラジカルが用語「直接結合」により定義されるか、又は「直接結合」であると言われる

50

場合、これは、ラジカルが単結合により代えられているか又は表されていることを意味する。例えば、仮定の式「A-B-C」を有する化合物において、Bが「直接結合」と定義される場合、Aは、単結合によりCに直接的又は共有的に結合しており、得られる化合物は「A-C」である。

【0213】

用語「アルキル」は、本発明の好ましい実施態様において、1～10個の炭素原子を含む飽和脂肪族ラジカルを意味するか、又は2～12個の炭素原子を含み、少なくとも1つの二重結合及び三重結合をそれぞれ含む、単若しくは多不飽和脂肪族炭化水素ラジカルを意味する。したがって、好ましい実施態様において、アルキルという用語はアルケニル及びアルキニルも含む。「アルキル」は、分岐鎖と非分岐鎖の両方を意味し、すなわち非線状アルキル基を意味する。好ましいアルキル基は、1～8個の炭素原子を含む直鎖アルキル基である。より好ましいアルキル基は、1～6個の炭素原子を含む直鎖アルキル基、及び3～6個の炭素原子を含む分岐鎖アルキル基を意味する。接頭辞「アルク（alk）」又は「アルキル」を使用するあらゆる組み合わせ用語は、上記定義の「アルキル」の類似体を意味することを理解するべきである。例えば、「アルコキシ」、「アルキルチオ」のような用語は、酸素又は硫黄原子を介して第2の基に結合しているアルキル基を意味する。「アルカノイル」は、カルボニル基（C=O）に結合しているアルキル基を意味する。

「置換アルキル」は、1つ以上の置換基を更に有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味する。1つの置換基は、また、一置換を意味し、より多くの置換基は、多置換を意味する。接頭辞「置換アルキル」を使用するあらゆる組み合わせ用語は、上記定義の「置換アルキル」の類似体を意味することを理解するべきである。例えば、「置換アルキルアリアル」のような用語は、アリアル基に結合している置換アルキル基を意味する。加えて、アルキルという用語が、特に分岐鎖の実施態様において、分岐鎖アルキル残基又は部分の分岐がそれ自体線状又は分岐鎖状のいずれかである実施態様を含むことも、本発明の範囲内である。

【0214】

用語C_v～C_ξアルキルは、上記の「アルキル」の定義に従って、v～ξ個の数の炭素原子からなるアルキルラジカルを意味する。例えば、C₀～C₂アルキルは、存在しないか又はメチル、メチレン、メチリジン、エチル、エチレン、エチリデン、エチリジン若しくは関連する高級ラジカルであるアルキルラジカルを意味する。

【0215】

用語「シクロアルキル」は、本発明の好ましい実施態様において、場合により不飽和及び／又は置換されている、上記で定義されたアルキル基の環状の類似体を意味する。好ましいシクロアルキル基は、飽和シクロアルキル基であり、とりわけ3～8個の炭素原子、さらにより好ましくは3～6個の炭素原子を含むものである。「置換シクロアルキル」は、1つ以上の置換基を更に有するシクロアルキル基を意味する。「単不飽和シクロアルキル」は、1つ二重結合又は1つの三重結合を含むシクロアルキルを意味する。「多不飽和シクロアルキル」は、少なくとも2つの二重結合若しくは2つの三重結合、又は少なくとも1つの二重結合と1つの三重結合の組み合わせを含むシクロアルキルを意味する。

【0216】

用語「アルケニル」は、本発明の好ましい実施態様において、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む不飽和炭化水素基を意味し、直鎖、分岐鎖及び環状の基が含まれる。好ましいアルケニル基は、2～12個の炭素を有する。より好ましいアルケニル基は、2～6個の炭素を有する。「置換アルケニル」は、1つ以上の置換基を更に有するアルケニル基を意味する。

【0217】

用語「シクロアルケニル」は、本発明の好ましい実施態様において、場合により置換されている、上記で定義されたアルケニル基の環状の類似体を意味する。好ましいシクロアルケニル基は、4～8個の炭素原子を含む。「置換シクロアルケニル」は、1つ以上の置換基を更に有するシクロアルケニル基を意味する。「単不飽和シクロアルケニル」は、1

つの二重結合を含むシクロアルケニルを意味する。「多不飽和シクロアルケニル」は、少なくとも2つの二重結合を含むシクロアルケニルを意味する。より好ましい実施態様において、用語「シクロアルケニル」は「アリール」も含む。より好ましい実施態様の代替案において、用語「シクロアルケニル」は「アリール」を含まない。

【0218】

用語「アルキニル」は、本発明の好ましい実施態様において、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む不飽和炭化水素基を意味し、直鎖、分岐鎖及び環状の基が含まれる。好ましいアルキニル基は、2～12個の炭素を有する。より好ましいアルキニル基は、2～6個の炭素を有する。「置換アルキニル」は、1つ以上の置換基を更に有するアルキニル基を意味する。

10

【0219】

用語「アリール」は、本発明の好ましい実施態様において、6～14個の範囲の炭素原子を有する芳香族基を意味し、「置換アリール」は、1つ以上の置換基を更に有するアリール基を意味する。接頭辞「アリ(ar)」又は「アリール」を使用するあらゆる組み合わせ用語は、上記定義の「アリール」の類似体を意味することを理解するべきである。例えば、「アリールオキシ」のような用語は、酸素原子を介して第2の基に結合しているアリール基を意味する。

【0220】

上記で定義された「アルキル」、「シクロアルキル」及び「アリール」は、それぞれハロゲン化類似体を含むことが理解され、ここでハロゲン化類似体は、1個又は数個のハロゲン原子を含むことができる。したがって、ハロゲン化類似体は、下記に定義されているようなあらゆるハロゲンラジカルを含む。

20

【0221】

用語「ハロ」は、本発明の好ましい実施態様において、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードから選択されるハロゲンラジカルを意味する。好ましいハロ基は、フルオロ、クロロ及びブロモである。

【0222】

用語「ヘテロアリール」は、本発明の好ましい実施態様において、安定した5員～8員、好ましくは5員若しくは6員単環式、又は8員～11員二環式の芳香族複素環ラジカルを意味する。複素環は、それぞれ炭素原子と、窒素、酸素、硫黄からなる群より選択される1～4個のヘテロ原子とから構成される。複素環は、環の任意の原子により結合することができ、その結果、好ましくは安定した構造を作り出す。本明細書で使用されるとき、好ましいヘテロアリールラジカルには、例えば、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、プリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、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、ナフトリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル及びフェノキサジニルが含まれる。「置換ヘテロアリール」は、1つ以上の置換基を更に有するヘテロアリール基を意味する。

30

40

【0223】

用語「ヘテロシクリル」は、安定した5員～8員、好ましくは5員若しくは6員単環式、又は8員～11員二環式の複素環ラジカルを意味し、これは、飽和又は不飽和のいずれかであることができ、非芳香族である。複素環は、それぞれ炭素原子と、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1～4個のヘテロ原子とから構成される。複素環は、環の任意の原子により結合することができ、その結果、好ましくは安定した構造を作り出す。本明細書で使用されるとき好ましい複素環ラジカルには、例えば、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル

50

、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、インドリニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミン、ジヒドロ-オキサゾリル、1, 2-チアジナニル-1, 1-ジオキシド、1, 2, 6-チアジアジナニル-1, 1-ジオキシド、イソチアゾリジニル-1, 1-ジオキシド及びイミダゾリジニル-2, 4-ジオンが含まれる。「単不飽和ヘテロシクリル」は、1つの二重結合又は1つの三重結合を含むヘテロシクリルを意味する。「多不飽和ヘテロシクリル」は、少なくとも2つの二重結合若しくは2つの三重結合、又は少なくとも1つの二重結合と1つの三重結合の組み合わせを含むヘテロシクリルを意味する。

【0224】

10

用語「置換ヘテロシクリル」は、本発明の好ましい実施態様において、1つ以上の置換基を更に有するヘテロシクリル基を意味する。

【0225】

用語「ヘテロシクリル」、「ヘテロアリール」及び「アリール」は、別の部分と関連する場合、特に指定のない限り、上記と同じ意味を有する。例えば、「アロイル」は、カルボニル基 ($C=O$) に結合しているフェニル又はナフチルを意味する。

【0226】

アリール又はヘテロアリールには、それぞれ、特に指定のない限り部分的又は完全に水素化された誘導体が含まれる。例えば、キノリニルには、デカヒドロキノリニル及びテトラヒドロキノリニルが含まれてもよく、ナフチルには、テトラヒドロナフチルのような水素化された誘導体が含まれてもよい。

20

【0227】

本出願の上記及び全体を通して本明細書において使用されるとき、用語「窒素」又は「N」及び「硫黄」、「チオ」又は「S」には、窒素及び硫黄のあらゆる酸化形態、例えばスルホキシド、スルホン、ニトロ、ニトロ又はN-オキシドが含まれる。用語「窒素」又は「N」には、あらゆる塩基性窒素の第四級化形態も含まれる。

【0228】

本明細書で使用されるとき、用語「芳香族複素環5員環系」は、好ましくは、1~4個のヘテロ原子を含む5員芳香族環を意味し、そのようなヘテロ原子は、N、O及びSを含む群から選択される。本明細書で使用されるとき、好ましい芳香族複素環5員環系には、次のラジカル：フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリルが含まれる。

30

【0229】

本明細書で使用されるとき、化合物の群の列举に含まれる語法「及びこれらそれぞれのいずれかの誘導体」は、いずれの化合物も誘導体として存在できることを意味する。そのような誘導体は、本明細書に開示されている任意の誘導体であることができ、より好ましくは、それぞれ前記化合物及び化合物の群に関連して特定されている任意の誘導体である。あらゆる化合物のあらゆる置換が前記化合物の任意の位置に、好ましくは化学的に安定な化合物の形成を可能にする任意の位置に結合することができることも、本発明の範囲内である。

40

【0230】

本明細書で使用されるとき、長さの範囲の限定を定義する語法、例えば、「1~5」は、1~5の任意の整数、すなわち1、2、3、4及び5を意味する。言い換えれば、明示されている2つの整数で定義された任意の範囲は、前記限定を定義する任意の整数及び前記範囲に含まれる任意の整数を含むことを意味する。

【0231】

本明細書で使用されるとき、置換されているという用語は、異なる原子、原子の基、分子又は分子の部分により置換されているか、代えられている、基又は化合物の1個以上のH原子を意味する。そのような原子、原子の基、分子又は分子の部分も、本明細書におい

50

て置換基と呼ばれる。

【0232】

あらゆる置換基は、次に置換基により置換されうることも本発明の範囲内である。置換されている基、構造、部分などは、異なっているか又は同一であるかのいずれかでありうる幾つかの置換を含むことができる。

【0233】

置換基は、本明細書に開示されているあらゆる基、部分及び置換基から選択することができる。しかし、置換基は、好ましくは以下を含む群から選択されるがこれらに限定されない：

H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシ、置換ヒドロキシ、チオール、置換チオール、ホルミル、置換ホルミル、アミノカルボニル、置換アミノカルボニル、ホルミルアミノ、置換ホルミルアミノ、アミノカルボニルアミノ、置換アミノカルボニルアミノ、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、置換スルホニルアミノ、アミノスルホニルアミノ、置換アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、置換アミノカルボニルオキシ、アミノ、置換アミノ、置換チオカルボニルアミノ、アミノチオカルボニル、置換アミノチオカルボニル、アミノチオカルボニルアミノ、置換アミノチオカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルオキシ、置換アミノチオカルボニルオキシ、置換オキシチオカルボニルアミノ、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、置換カルボニルオキシ、置換オキシカルボニル、アルキルオキシヘテロシクリル、置換アルキルオキシヘテロシクリル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、シアノ、ニトロ、Ox、アシル、オキシアシル、カルボキシル、カルバマート、スルホンアミド、スルフリル、ニトロ、及び

10

20

置換又は非置換

シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、カルボニルアミノアルキル、アミノカルボニルアミノアルキル、スルホニルアミノアルキル、アミノスルホニルアルキル、アミノスルホニルアミノアルキル、アミノカルボニルオキシアルキル、オキシカルボニルアミノアルキル、チオールアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、カルボニルオキシアルキル、オキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、チオカルボニルアミノアルキル、アミノチオカルボニルアルキル、アミノチオカルボニルオキシアルキル、アミノチオカルボニルアミノアルキル、オキシチオカルボニルアミノアルキル、

30

アルキルシクロアルキル、アルキルヘテロシクリル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノスルホニル、アルキルアミノスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオカルボニルアミノ、アルキルアミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニルオキシ、アルキルアミノチオカルボニルアミノ、アルキルオキシチオカルボニルアミノ、

40

アリールアルキルシクロアルキル、アリールアルキルヘテロシクリル、アリールアルキルアリール、アリールアルキルヘテロアリール、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アリールアルキルカルボニルアミノ、アリールアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアルキルスルホニルアミノ、アリールアルキルアミノスルホニル、アリールアルキルアミノスルホニルアミノ、アリールア

50

アルキルシクロアルキルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキルアルキル、アルキル
アリールアルキルアルキル、アルキルヘテロアリールアルキルアルキル、アルキルオキシ
アルキルアルキル、アルキルカルボニルアルキルアルキル、アルキルアミノカルボニルア
ルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキルアルキル、アルキルアミノカルボニ
ルアミノアルキルアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキルアルキル、アルキルアミ
ノスルホニルアルキルアルキル、アルキルアミノスルホニルアミノアルキルアルキル、ア
ルキルアミノカルボニルオキシアルキルアルキル、アルキルオキシカルボニルアミノアル
キルアルキル、アルキルチオアルキルアルキル、アルキルスルフィニルアルキルアルキル
、アルキルスルホニルアルキルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキルアルキル、
アルキルオキシカルボニルアルキルアルキル、アルキルアミノアルキルアルキル、アルキ

50

10

20

30

40

50

ルアルキル、ヘテロアリールカルボニルオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニルアルキル、ヘテロアリールアミノアルキル、ヘテロアリールチオカルボニルアミノアルキル、ヘテロアリールアミノチオカルボニルアルキル、ヘテロアリールアミノチオカルボニルオキシアルキル、ヘテロアリールアミノチオカルボニルアミノアルキル、ヘテロアリールオキシチオカルボニルアミノアルキル、

ヘテロアリールアルキルシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキルアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキルスルホニルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノスルホニルアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニルオキシアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールアルキルスルフィニルアルキル、ヘテロアリールアルキルスルホニルアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニルオキシアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキルチオカルボニルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノチオカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノチオカルボニルオキシアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノチオカルボニルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシチオカルボニルアミノアルキル、

アルキルオキシアリール、置換アルキルオキシアリール、
アルキルオキシヘテロアリール、置換アルキルオキシヘテロアリール、
アルキルチオシクロアルキル及び置換アルキルチオシクロアルキル。

【0234】

いずれの置換基も上記の置換基のいずれかでそれ自体置換されうる。これは、好ましくはシクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール及びアリールオキシに当てはまる。また、アルコキシ及びメルカプトが低級アルキル基のものであることも好ましい。本明細書で提供されるどの定義も、あらゆる置換基に当てはまることを認識するべきである。

【0235】

本発明の種々の態様の実施態様に関連して本明細書で使用されるとき、用語「群からそれぞれ独立して選択される」又は「群から互いに個別に及び独立して選択される」は、2個以上の原子、基、置換基、部分又はその他を意味し、記述された単独の原子、基、置換基又は部分がその群から選択できることを記載している。使用される語法は、不要な繰り返しを避ける省略であり、そうでなければそれぞれの原子、基などで同じ定義群を繰り返さなければならない。

【0236】

本発明の種々の実施態様に関連して本明細書で使用されるとき、用語「それぞれ個別に不在」は、2個以上の原子、基、置換基、部分又はその他を意味し、記述された単独の原子、基、置換基又は部分が、記述された他のあらゆる原子、基などが不在であるかどうかに関わりなく、不在でありうることを記載している。使用される語法は、不要な繰り返しを避ける省略であり、そうでなければそれぞれの原子、基などで、本発明の実施態様において不在であるという事実を繰り返さなければならない。

【0237】

少なくとも幾つかの置換基はその設計において非対称であり、したがって、置換基を化合物の別の部分に結合するのに使用できる、異なる配向及び場合により反応部位又は位置を提供することは、本発明の範囲内である。これに基づいて、置換基と化合物のそれぞれの部分との結合は、本明細書に開示されている化合物の種々の実施態様におけるそのような結合に使用される置換基の特定の配向に応じて、したがってその部位に応じて変わる。

置換基のそのような任意の配向、したがって結合が、本発明の開示及び表示により取り扱われることは、本発明の範囲内である。同じことが他の基又は部分に対しても当てはまる。したがって、仮定の分子 $A-X-Y$ における X が $NHCO$ である場合、 X の両方の配向が含まれ、得られる分子は、 $A-NHCO-Y$ 及び $A-CONH-Y$ であることが理解されるべきである。

【0238】

本発明の種々の実施態様の特徴が、単独又は本発明の他のいずれかの実施態様の特徴との組み合わせのいずれかによって達成できることは、本発明の範囲内である。したがって、本発明の実施態様の個別の特徴又は特徴の組み合わせと、他のいずれかの実施態様の個別の特徴又は特徴の組み合わせとの任意の組み合わせは、単独又は他の実施態様との組み合わせのいずれかで、本明細書により開示される。これは、特に本明細書に開示される化合物の種々の実施態様及び特徴のそれぞれに当てはまる。

10

【0239】

更なる態様において、本発明は、本発明のいずれかの態様の化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0240】

本発明に開示されている化合物において、ステレオジェン炭素 (stereogenic carbons) は、 R 又は S 配向であることができ、したがって、1 個以上のステレオジェン炭素有する化合物は、あらゆる可能な立体異性体又はその組み合わせとして生じることができる。その結果、1 個以上の不斉炭素原子を含む本発明の任意の化合物は、ラセミ化合物、ラセミ混合物又は 2 つの単独の鏡像異性体のうちの一方として生じることができる。同様に、2 個以上の不斉炭素原子を含む本発明の任意の化合物は、ラセミ化合物、ラセミ混合物、任意の鏡像異性体、ジアステレオマーの混合物又は可能な個別のジアステレオマーのうちの 1 つとして生じることができる。これらの化合物のそのような異性体形態は全て明確に本発明に含まれる。

20

【0241】

本発明の全ての化合物は好ましくは化学的に安定なものであることが、当業者によって理解される。これは、本明細書に開示されている本発明の化合物の種々の使用のいずれにも当てはまる。

【0242】

更なる態様において、本発明の化合物は更なる部分を含む。そのような更なる部分は、好ましくは官能性の特徴を化合物に付与する。そのような更なる部分は、好ましくは本発明の化合物の任意の他の部分に結合する又は組み込まれることが認識されるが、本発明の化合物に存在する、1 つの部分及び複数の部分、より好ましくは個別の化学若しくは官能基、又はそのような基の配置が官能性の特徴をもたらすことも、本発明の範囲内である。より好ましくは、そのような更なる部分は追加の部分であり、最も好ましくは、本発明のいずれかの化合物に結合している、好ましくはそれと共役している化合物それ自体である。そのような更なる部分は、好ましくは検知部分、標的部分及び送達部分を含む群から選択される。同じ部分が幾つかの機能を持つことができることを理解するべきである。したがって、今までのところどの明細書も、そのような更なる部分が本発明のいずれかの化合物に組み込まれているというこの目的を制限していない。

30

40

【0243】

検知部分は、好ましくはインビトロ (in vitro)、エキソビボ (ex vivo)、インビボ (in vivo) 及び／又はインサイチュー (in situ) で化合物の検出を可能にする部分である。好ましい検知部分は標識である。

【0244】

好ましい実施態様において、本発明の化合物は標識を含み、本明細書において、本発明の標識化合物とも呼ばれる。本明細書における「本発明の標識化合物」とは、化合物の検出又はインテグリンのような標的に結合している化合物の検出を可能にするために結合しているか又は組み込まれている、少なくとも 1 つの要素、同位体又は化学化合物を有する

50

本発明の化合物が意図される。標識が、好ましくは本発明の化合物の部分であるか又は化合物に官能性の特徴を付与する本明細書に記載されている更なる部分のいずれかの部分であり、より好ましい実施態様において、そのような官能性の特徴が、化合物に対する標識、特に放射性標識の提供であることは、本発明の範囲内である。一般に、本明細書で使用される標識は、次の種類：a) 好ましくは常磁性体を含む放射性又は重同位体である同位体標識；b) X線減退物質；c) 抗体、抗原、又はビオチン若しくは抗体エピトープのような抗体若しくは他のタンパク質で認識される標識を含むがこれらに限定されない免疫標識；d) 着色、化学発光、発光又は蛍光標識；e) 酵素基質又は酵素；及びf) ヘキサヒスチジン配列のような検出可能なイオンと錯化した他の標識のいずれかからとることができる。部分的には、化合物及び標識の化学的特性に基づいて選択される周知の方法を使用して、標識を化合物の任意の位置に組み込むことができる。より好ましい標識には、 ^{14}C 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^3H 、 ^{99}Tc 、ビオチン及び蛍光標識が含まれ、これらは当該技術においてよく知られている。

10

【0245】

特異的に結合している標識化合物は、放射性ヌクレオチド画像法、陽電子放射断層撮影法、コンピューター体軸断層撮影法、X線、赤外線画像法又は磁気共鳴画像法のようなインビボ画像法を使用して検出することができる。特異的に結合している標識化合物は、また、エキソビボ画像法を使用して検出ことができ、ここでは、そのような化合物投与の後、単離された細胞又は組織プローブを個人から得て、インテグリン結合化合物をこれらのプローブで検出する。あるいは、個人からプローブを得た後、標識化合物を単離された細胞又は組織プローブに適用することができる。インテグリンに対する標識化合物の特異的結合は、直接的に又は放射能、蛍光、ルミネセンス、赤外線画像法、X線及び免疫若しくは酵素反応により標識部分を介して検出することができる。例えば、化合物を酵素基質に直接結合し、すなわち酵素基質で標識し、これを、酵素とインキュベーションの後、色素産生、蛍光若しくは発光反応によって検出するか、又は標識を、当該技術において周知である、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、 β ガラクトシダーゼ及び他のような酵素と共役している抗体のような他の分子により認識することができる。

20

【0246】

更なる実施態様において、更なる部分は標的部分である。好ましくは、標的部分は薬学的に活性な化合物であり、これは、本発明の化合物とインテグリン、より好ましくは $\alpha 5 \beta 1$ との特異的な相互作用を介して、本発明の化合物により作用部位を標的にすることができる。

30

【0247】

上記に記述されたように、標的部分は、検知部分としても活性であることができる。標的部分は、好ましくは細胞毒素、放射性核種、化学療法剤、抗体若しくは細胞毒性タンパク質のような薬学的に活性なタンパク質、遺伝子治療用ベクターを送達するリンカー分子、又はリボソームを含む群から選択される。

【0248】

より好ましく、かつ本明細書に記載されている任意の更なる部分に一般的に適用できるには、更なる部分への本発明の化学化合物の結合は、共有結合、非共有結合を含む群から選択される結合機構を通して達成される。例えば、ここで薬学的活性剤は、本発明の化合物に結合している細胞毒素である。この錯体は、静止血管系では発現が乏しいが腫瘍の内皮細胞において及び成長因子による刺激の後で有意に上方制御されるインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ に、特異的に結合するべきである。したがってこの錯体は、血管形成に関連する疾患の症候である活性化された内皮細胞のみに結合し、これらの細胞のみを殺し、その結果として病理学的血管形成を止めるべきである。

40

【0249】

好ましい実施態様において、更なる部分は送達部分である。そのような部分は、投与後の生物学的利用能を最適化するために化合物の安定性、溶解性及び薬物動態特性を改善す

50

るのに適しているあらゆる作用物質である。したがって化合物は、その部分自体を通して、又は特定の配合との組み合わせを通して改善された特性を示す。例えば、フッ素基の分子への付加は、ポリフッ素化ビヒクルにおいて溶解性を増加し、この特別のビヒクルとの組み合わせにおける化合物の生物学的利用能を改善する。

【0250】

一つの実施態様において、組成物は更なる薬学的に活性な化合物を含み、好ましくはそのような更なる薬学的に活性な化合物は、化学療法剤、抗ホルモン剤、血管透過性に影響を与える作用物質、光力学療法用の作用物質、抗炎症性、抗線維性及び抗血管形成性の薬剤を含む群から選択される。異なる作用構造を有するインテグリン阻害薬との組み合わせは、追加的な又は相乗的な治療効果をもたらすことができる。

10

【0251】

これらの作用物質のいずれも当業者に知られている。好ましい化学療法剤は、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、カルボプラチン、パクリタセキル、タキソール、オキサリプラチン、イリノテカン及びシスプラチンである。抗ホルモン剤として使用される好ましい作用物質は、シプロプロテロンアセテート及びタモキシフェンである。血管透過性及び／又は血管形成に影響を与える好ましい作用物質は、COX-2インヒビター、NOシンターゼインヒビター、イカチバント及び他のようなブラジキニンレセプターアンタゴニストである。また好ましい抗血管形成薬は、VEGF又はVEGFレセプター抗体若しくはフラグメントのようなVEGF活性に影響を与える化合物であり、例えば、アバスタチン、ルセンティス、可溶性VEGFレセプターフラグメント、VEGF結合アプタマー (Macugen, Eye001)、VEGFレセプターキナーゼインヒビター、例えばSU5461、Bay 43-9006若しくはPTK787/ZK222584、VEGF若しくはVEGFレセプターmRNA干渉薬、例えば、Cand5若しくはSirna 027、又はPDGF及び他のような他の血管形成成長因子の作用に影響を与える作用物質である。他の好ましい抗血管形成薬は、マトリックスメタロプロテアーゼのインヒビター、エンドスタチン及びアンジオスタチンのような内在性インヒビター、他のインテグリンインヒビター、サリドマイド及び誘導体などである。光力学療法に使用される好ましい作用物質はビスダインである。抗炎症薬としての使用に好ましい作用物質は、ステロイド、アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬、葉酸アンタゴニスト (例えば、メトトレキセート)、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、ピリミジン合成インヒビター (レフルノミド)、COX-2インヒビター、並びに、サイトカイン対して向けられている化合物 (例えば、エンブレル、インフリキシマブ、アダリムマブのようなTNFアンタゴニスト)、T細胞、抗原提示細胞に対して向けられている化合物 (例えば、アレファセプト、エファリズマブ) 及び抗炎症性サイトカインのような生物製剤である。抗線維薬としての使用に好ましい作用物質は、インターフェロン、TGFβインヒビター (例えば、TGFβ抗体又は可溶性TGFβデコイレセプター)、他のインテグリン (例えば、αvβ3又はαvβ6) のインヒビター、エンドセリンAレセプターアンタゴニスト (例えば、LU135252)、酸化防止剤 (例えば、シリマリリン)、ホスホジエステラーゼインヒビター (例えば、ペントキシフィリン)、チアゾリジンジオン、免疫抑制作用物質 (例えば、ラパマイシン及びミコフェノール酸モフェチル)、ハロフジノン、並びにレニン-アンジオテンシン系のインヒビターである。

20

30

40

【0252】

組成物の一つの実施態様において、化合物は、薬学的に許容される塩又は薬学的に活性な溶媒和物として存在する。

【0253】

さらにより好ましい実施態様において、薬学的に活性な化合物は、単独であるか、又は多数の個別化された用量及び／若しくは投与形態で存在する組成物の成分のいずれかとの組み合わせである。

【0254】

本発明の化合物を使用して製造される医薬組成物、並びに薬剤が、本明細書で開示されるあらゆる疾患の予防及び／又は治療に、好ましくは、本発明の化合物を使用して製造さ

50

れる医薬組成物及び／又は薬剤が使用されるあらゆる疾患の予防及び／又は治療に使用される他の療法と共に使用されることも、本発明の範囲内である。そのような他の療法は、化学療法、抗ホルモン療法、放射線療法、光力学療法、抗血管形成療法及び外科手術を含む群から選択される。これらの他の療法は当業者に知られている。基本的には、化学療法は、通常癌患者に適用される標準的な化学療法、並びにメトロノーム療法を意味し、低用量の化学療法剤が頻繁に適用される（Hahnfeldt, 2003, J Theor Biol., 220, 545）。抗ホルモン療法は、好ましくは、乳癌又は前立腺癌のようなホルモン依存性の癌の癌患者に通常適用される標準的なホルモン療法を意味する。光力学療法は、光活性化合物の特性及び眼の罹患部分の標的レーザー治療の特性による、AMD患者の血管新生膜における血管の光化学的損傷に基づいた加齢性黄斑変性の確定段階のための、現行の標準的治療である（Verteporfin in Visudyne, Novartis）。

10

【0255】

更なる態様において、本発明は、薬剤としての及び薬剤の製造のための本発明の化合物のそれぞれの使用に関する。本発明の化合物のいずれも、本明細書で特定されうる作用様式又は関与する原因作用物質にかかわらず、本明細書で開示される疾患のいずれかの治療又は治療用薬剤の製造に使用できることを理解するべきである。当然のことながら、特に、特定の原因作用物質が関与するそのような疾患のあらゆる形態に対して使用することができる。本明細書で使用されるとき、原因作用物質は、記載される特定の疾患と関連して観察されるあらゆる作用物質も意味し、そのような作用物質は、観察される疾患又は疾患状態を引き起こすという意味において必ずしも原因である必要はない。薬剤が好ましくは本明細書に記載される医薬組成物であることは、本発明の範囲内である。薬剤及びその製造に関連して開示されている特徴も、医薬組成物に当てはまり、医薬組成物に関連して開示されている特徴も、薬剤に当てはまる。より好ましくは本発明の医薬組成物は、本明細書で開示されているあらゆる疾患の治療及び／又は予防のために使用することができる。

20

【0256】

同じことは、本発明の化合物のそれぞれの及び他のあらゆる使用、とりわけ、インビボ及びエキソビボ診断を含む診断ツールとしての本発明の化合物の使用、本明細書で開示されているあらゆる疾患の治療方法における前記化合物の使用、及びインヒビターとしての、好ましくはインテグリン、より好ましくは $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンに対するインヒビターとしての前記化合物の使用にも当てはまる。

30

【0257】

本明細書で使用されるとき、用語「疾患」は、損傷、能力障害、症候群、症状、逸脱行動、及び構造と機能の非定型形異形、並びに病因が不明の状態を含む、任意の疾患、疾患状態又は病理学的状態を記載する。本発明と関連して、疾患及び障害という用語は、明確に示されていない限り、交換可能な方法で使用され、理解される。そのような疾患は、好ましくは病理学的血管形成、又は細胞の病理学的増殖、移動及び分化に関連する異常な状態としても定義することができる。また、病原体の場合、疾患は、病原体又は好ましくない微生物が存在するか、又は望ましくない濃度で若しくは区画に存在し、したがって、本発明の化合物を使用した数の低減、除去、排除、侵入の防止及び／又は破壊を受ける状態を意味する。

40

【0258】

本明細書で使用されるとき、用語「治療」は、疾患の治療と予防の両方を含む。また、疾患の追跡治療及び併用治療も含む。追跡治療は、例えば、化学療法、抗ホルモン療法、放射線療法、光力学療法、他の抗血管形成療法、抗炎症性療法、抗線維性療法又は外科治療のような標的疾患の前治療が失敗した又は不十分であった後、好ましくは本発明と異なる化合物を使用する疾患の治療により達成される。追跡治療は、好ましくは低投与量での同じ治療の継続も意味する。併用治療は、本発明の化合物と、別の治療上活性な化合物又は方法との組み合わせによる疾患の治療を意味する。そのような化合物は、例えば、VEGF活性に影響を与える化合物又はPDGFのような他の血管形成成長因子の作用に影響を与える作用物質のような、化学療法剤、抗ホルモン剤、光力学療法用作用物質、血管透

50

過性に影響を与える作用物質、抗炎症剤、抗線維剤又は抗血管形成化合物であることができる。そのような方法は、放射線治療又は光力学療法であることができる。

【0259】

用語「血管形成」には、現存する血管の新芽からの新たな血管の形成プロセスである血液血管形成、リンパ管の形成プロセスであるリンパ管形成、及び内皮細胞前駆体から生じる管を意味する脈管形成が含まれる (Gasparini et al., 2005, J Clin Oncol, 23, 1295; Alitalo et al., 2005, Nature 438, 946)。

【0260】

用語「血管形成の阻害」は、好ましくは、本発明の化合物を投与することによる個人の組織中の血管形成の阻害を意味し、それにより化合物がインテグリンと、好ましくは $\alpha 5 \beta 1$ と相互作用し、それにより個人の組織中の血管形成を低減又は阻害する。そのような阻害は、血管形成に関連する病理学的状態の重篤度の低減をもたらす。血管形成の阻害は、また、本発明の化合物の存在下の組織において、この化合物の不在下での組織と比較して新たに形成される血管の量を低減することを意味する。組織中の血管形成の量の決定方法は、実施例に記載されており、当該技術でよく知られている。

10

【0261】

用語「炎症の阻害」は、好ましくは、血漿タンパク質又は細胞から誘導され、炎症性刺激に反応して生じるか又はそれにより活性化される化学因子によって仲介される血管及び細胞反応のような、慢性又は急性の病理学的免疫反応と関連するプロセスを、本発明の化合物を投与することによって阻害することを意味し、ここで化合物は、インテグリン、好ましくは $\alpha 5 \beta 1$ と相互作用し、それにより個人の組織の炎症を低減又は阻害する。そのような阻害は、炎症に関連する病理学的状態の重篤度の低減をもたらす。追加的又は代替的には、炎症の阻害は、本発明の化合物の存在による、この化合物の不在下での組織と比較した移動及び活性化した免疫細胞の量の低減又は組織における炎症のメディエーターのレベルの低減を意味する。組織の炎症の重篤度の決定方法は、当該技術においてよく知られている。

20

【0262】

用語「線維症の阻害」は、好ましくは、本発明の化合物の投与による、持続的な外因性又は内因性刺激の後の非生理学的創傷治癒又は同様の刺激と関連するプロセスの阻害を意味し、ここで化合物は、インテグリン、好ましくは $\alpha 5 \beta 1$ と相互作用し、それによって個人の組織における線維症を低減又は阻害する。そのような阻害は、組織再構築及び肥厚性瘢痕に関連する病理学的状態の重篤度の低減をもたらす。追加的又は代替的には、線維症の阻害は、本発明の化合物の存在による、この化合物の不在下での組織と比較した、組織における細胞外マトリックスタンパク質蓄積、線維性促進メディエーター及び筋線維芽細胞の量の低減を意味する。組織の線維症の重篤度の決定方法は、当該技術においてよく知られている。

30

【0263】

本発明の化合物は、 IC_{50} 値により特徴付けることができ、これは本明細書においても IC_{50} と呼ばれる。用語「 IC_{50} 」は、阻害定数を意味し、インテグリンとこのインテグリンの最も好ましいリガンドとの相互作用の阻害を記載する。インテグリンは、好ましくは $\alpha 5 \beta 1$ であるが、化合物の選択性を決定するために、別のインテグリンを使用することもできる。用語「選択性」は、好ましくは、他のインテグリンと比較して、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ の IC_{50} 値が10倍を超えて、より好ましくは100倍を超えて低いことを意味する。

40

【0264】

本発明の化合物は、インテグリンと結合し、したがってインテグリンとリガンドとの結合を干渉することが理解される。好ましくはそのようなリガンドは、組織の細胞外マトリックス、体液又は細胞表面において発現する。本発明の化合物とインテグリンとの、より好ましくは $\alpha 5 \beta 1$ との相互作用の特異性は、本発明の化合物がインテグリン阻害の観点から活性であり、疾患の治療のための化合物として活性である分子環境を定義する。イン

50

テグリンは、多数の生物学的プロセスの調節において重要であり、特定のインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ は、血管形成に強く関連するインテグリンであり、さらにより好ましくは病理学的血管形成に強く関連するインテグリンである。本明細書で使用されるとき、病理学的血管形成は、あらゆる望ましくない血管形成である。望ましくない血管形成は、少なくとも医療の観点から望ましい状態と異なる疾患又は状態をもたらすあらゆる血管形成である。追加的には、 $\alpha 5 \beta 1$ は、細胞の病理学的移動、増殖及び分化に基づいた他のプロセスとも強く関連する。本発明の化合物の使用により対処することができる更なる疾患は、次のプロセスのうちの1つが関連するか又は関与するものである： $\alpha 5 \beta 1$ 発現細胞の増殖、移動及び分化。

【0265】

しかし本発明の化合物の作用様式は、インテグリンとそのリガンドとの結合の競合的阻害に限定されず、本発明の化合物は、好ましくは、インテグリン又はリガンドのいずれかが、インテグリンとリガンドとの相互作用を調節するように変えられる、不競合的及び非競合的阻害を含む、アロステリック機構のような異なる機構を通して、インテグリンとリガンドとの、また場合によりその逆の結合特性を変えることもできる。最後に、原則として、本発明の化合物は、インテグリンに部分的拮抗及び／若しくは作動効果を誘発すること (Humphries, 2000, Trends Pharmacol Science, 21, 29)、又はインテグリンの非可逆的阻害を介して作用することもできる。本明細書で使用されるとき、これらのいずれかの状況、すなわち特定の基本作用様式にかかわらずインテグリンとリガンドとの結合に関する阻害状態、並びに刺激状態は、本発明の化合物により影響されうる、したがって血管形成の低減若しくは阻害、又はインテグリンに対する作動効果の誘発でありうる、インテグリン関連状態を表わす。インテグリン関連状態という用語は、好ましくは本明細書で開示された疾患のいずれかである。また、いままでのところ、本発明の意味における疾患は、血管形成、血管新生、炎症及び線維症である。

【0266】

本発明の化合物を使用して治療することができる医学的状态又は疾患に関する潜在的な用途の豊富さは、 $\alpha 5 \beta 1$ 発現細胞の増殖及び移動に対する前記化合物の影響によっても説明することができる。活性化された内皮細胞における $\alpha 5 \beta 1$ の発現の他に、このインテグリンは、腫瘍細胞、網膜色素上皮細胞、線維芽細胞、炎症性細胞及び他のような他の種類の増殖性細胞においても上方制御される (W02005/092073; Thannickal 2003, J. Biol. Chem. 278, 12384; Proulx, 2003, Molecular Vision, 9, 473; Kloss 1999, J Comp Neurol 411, 162; Shang 1998, J Imm 160, 467; Issekutz Inflamm Res. 1998 47, S123; Burns 2001 J Imm 166, 4644; Dastych, 2001, Allergy and Immunology 125, 152; Furgeson 1991 PNAS 88, 8072)。更に、 $\alpha 5 \beta 1$ は、幾つかの病原的プロセスの際に特定の細胞型の分化に影響を与え、例えば、線維症の際の筋線維芽細胞の発達 (Thannickal 2003, J. Biol. Chem. 278, 12384)、AMDの際のRPE細胞の分化転換 (US2005/0002930) 及び癌の際の腫瘍細胞の不死化に影響を与える。幾つかの他の疾患において、 $\alpha 5 \beta 1$ リガンドフィブロネクチンは、罹患組織において上方制御され、したがって、 $\alpha 5 \beta 1$ -フィブロネクチン相互作用の阻害は、疾患の進行を干渉することができる。

【0267】

したがって、組織、器官及び細胞それぞれにおけるインテグリンの、特に $\alpha 5 \beta 1$ の体内分布、及び病理学的血管形成、炎症及び線維症の出現を考えると、本発明の化合物は、種々の組織及び器官それぞれの疾患又はそれらが関わる疾患の治療に使用することができる。そのような組織は、角膜、網膜及び黄斑のような眼球組織、皮膚、関節、肝臓、腎臓、肺、心臓、膀胱、甲状腺、脳、血液及び新生物のような他の組織及び器官を含むが、これらに限定されない。更なる組織は、滑膜組織、腸管組織、結合組織、生殖組織及び骨組織である。

【0268】

これに基づいて、本発明の化合物は、好ましくは、糖尿病性網膜症及び加齢性黄斑変性の治療のために、例としては、眼球組織、好ましくは血管新生による加齢性黄斑変性に関

10

20

30

40

50

する疾患のために、血管腫のような皮膚疾患、並びに乾癬、酒さ、歯肉炎、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、若年性関節炎及び骨関節症のような関節炎状態、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病及び他を含む群からの炎症性疾患の治療のために使用される。疾患のうちの幾つかは、異なる部類に分類できることが、当業者に認識される。これまで表わされた分類は、本発明の化合物の実際の使用を限定しない。むしろ、本発明の化合物は、本明細書で開示されている疾患のいずれの治療にも使用することができる。

【0269】

本発明の化合物を使用して治療されるべきと考慮される他の眼球疾患は、脈絡膜血管新生に関連する疾患、例えば、眼ヒストプラズマ症候群、強度近視、網膜色素線条症、脈絡膜破裂、視神経円板結晶腔、視窩、急性後部多発性小板状色素上皮、蛇行性脈絡膜炎、原田病、スタルガルド病、トキソプラズマ症、サルコイドーシス、中心性漿液性網膜症、先天性風疹、欠損症、朝顔症候群、脈絡膜血管腫、脈絡膜黒色腫、脈絡膜母斑、脈絡膜骨腫、トキソカラ症、網膜静脈分枝閉塞症、網膜静脈中心閉塞症、傍中心窩毛細血管拡張症、網膜色素変性症、ベスト病、成人中心窩黄斑ジストロフィー、光凝固術後の問題、又は網膜血管の疾患、例えば、高血圧性網膜症、糖尿病性網膜症、鎌状赤血球網膜症、未熟児網膜症、背景網膜症、或いは血管新生及び／又はインテグリン仲介相互作用に関連する他の眼の疾患、例えば、増殖性硝子体網膜症、増殖性糖尿病網膜症、ベーチェット病、網膜の海綿状血管腫、脈絡膜破裂、網膜末梢血管拡張、囊腫様黄斑症、イールス病、特発性中心性漿液性脈絡膜症、虹彩血管新生、悪性脈絡膜黒色腫、網膜前黄斑線維症、眼ヒストプラズマ症、網膜毛細管性血管腫、虹彩及び毛様体の腫瘍、病理学的角膜血管新生の疾患、翼状片である。

【0270】

これらの眼球疾患に関連して、新たな血管の病理学的成長は、視力の喪失を引き起こす。65歳を超える個人における失明の主な原因は、加齢性黄斑変性（AMD）であり、これは、網膜色素上皮（RPE）の下にとどまるか、又はRPEを破って網膜下腔に入り、出血、RPEの剥離及び網膜瘢痕の形成、続いて失明を引き起こす、脈絡膜からの新たな血管の成長により特徴付けられる（Ambati, 2003, Survey of Ophthalmology, 48, 257）。55歳未満の個人における失明の主な原因は、虚血性の刺激のために網膜血管が網膜の表面に沿って後部硝子体の中へ増殖する、増殖糖尿病網膜症（PDR）である（Klein, 1994, Arch Ophthalmol. 112, Friedlander, 1996, PNAS, 93, 9764）。

【0271】

特に、AMDとの関連性において、多様な異なる因子が病因に影響を与えている。病理学的血管新生の他に、血管漏出、炎症及び線維症がAMDの進行に関連している。マクロファージ及び分化転換RPE細胞が、VEGFのような成長因子の産生によって、炎症、続く線維症、並びに血管漏出及び血管形成を誘発するのに重要な役割を果たす（Tezel, 2004, Trends Mol Med 10, 417; Lopez, 1996, IOVS 37, 855; Grossniklaus 2002, Mol Vis 8, 119）。線維組織における線維芽細胞及びRPE細胞の増殖、マクロファージと筋線維芽細胞の活性化は、 $\alpha 5 \beta 1$ 発現を上方制御した（Thannickal 2003, J. Biol. Chem. 278, 12384; Proulx, 2003, Molecular Vision, 9, 473; Shang 1998, J Imm 160, 467）。更に、インビトロでのRPE細胞の増殖におけるインテグリンシグナル伝達の障害は、VEGF分泌の低減を引き起こした（Jabali 2005 ARVO #462/B436）。したがって、 $\alpha 5 \beta 1$ は、RPE細胞の病理学的表現型への分化転換、病理学的RPE細胞からの成長因子の分泌、マクロファージのAMD病巣への浸潤、並びに炎症及び血管形成後の線維症の進行において、正常なRPE細胞層の外側でのRPE細胞の増殖に重要な役割を果たすと思われる。したがって、これらのインビトロ及びインビボデータは、 $\alpha 5 \beta 1$ インヒビターが、血管形成、炎症、線維症及び血管漏出のようなAMDの病因に重要なプロセスの全てに干渉しうることを示す。いままでのところ、AMDは、本明細書において、ここでも別個に対処される炎症及び線維症の態様も含む。それにもかかわらず、以下で詳細に考察される増殖性硝子体網膜症のような、線維症及びRPE細胞の増殖と分化転換に関連するか又はこれらが関与する、他の眼疾患が存在する。

【0272】

正常な状態では、RPE細胞は、ブルック膜に強力に付着しているが、網膜剥離のような特定の病理学的状態では、RPE細胞層は膜から解離し始める。このRPEブルック膜分離は、幾つかの刺激により仲介されうるか又はRPE自体により部分的に誘導されうる (Hiscott 1999, Prog Retin Eye Res 18, 167)。RPE解離と同時に、細胞は、三次分化特性を失い、マクロファージ様特徴を得始める。これらの「遊離」RPE細胞は、増殖し、移動して、PVR膜の形成を誘発する一過性のマトリックスを作り始める。幾つかの細胞は、皮膚創傷修復の際の皮膚線維芽細胞と類似している、線維芽細胞様表現型を取る。これらの線維芽細胞RPE細胞は、皮膚創傷の治癒においても見出される成分である、フィブロネクチンのようなECMタンパク質を合成する。次にECM分子は、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ のような細胞表面レセプターの幾つかのファミリーを介して、細胞の活性を更に調節する。得られる組織 (PVR膜) は、収縮創傷の特徴の多くを示し、PVRの顕著な特徴である。したがって、PVRの発生及び結果的な神経網膜の牽引力の歪みは、 $\alpha 5 \beta 1$ -フィブロネクチンのようなRPE-マトリックス相互作用によって決まる可能性がある。

10

【0273】

幾つかの実験データは、この $\alpha 5 \beta 1$ の基本的な役割を証明している。したがって、 $\alpha 5 \beta 1$ は、インビトロでのRPE細胞の増殖、移動及び線維性変異と関連性があるが、静止RPEは、 $\alpha 5 \beta 1$ 発現を有さない (Proulx, 2003, Molecular Vision, 9, 473; Jin 2000, IOVS 41, 4324)。RPE細胞における $\alpha 5 \beta 1$ 発現の増加は、移動性の増加と関連している (Meitinger 2001 Exp Eye Res, 73, 681)。網膜剥離の動物モデルにおいて、インテグリンは、RPE細胞誘発牽引性網膜剥離を減少した (Yang 1996, IOVS, 37, 843)。

20

【0274】

マクロファージ及び線維芽細胞のような他の細胞も、PVRの病因と関連性がある。マクロファージは、分化転換RPE細胞から誘導することができるか又は体循環から生じることができる (Pastor 2002 Prog Ret Eye Res 21, 127)。病理学的膜の主要な成分である線維芽細胞及び／又は筋線維芽細胞は、おそらく形質転換RPE細胞由来でもある (Pastor 2002 Prog Ret Eye Res 21, 127)。 $\alpha 5 \beta 1$ 相互作用の阻害は、RPE細胞の増殖、移動、また分化転換、並びにマクロファージの浸潤と筋線維芽細胞の発達を干渉することができる。同様のプロセスが、増殖性糖尿病網膜症の病因について得られる (PDR, Marano 1995, Exp Eye res 60, 5)。

30

【0275】

本発明の化合物は、阻害に有用であり、したがって増殖性硝子体網膜症のような眼球の組織における増殖性障害を含むがこれには限定されない、望ましくない細胞増殖に関わるか、又はそれを含む疾患の治療に有用である。

【0276】

本発明の化合物は、また、新生物の治療に有用であり、ここで新生物は腫瘍の形成であり、これは部分的に血管形成により特徴付けられる。新生物は、血管腫、グリオーマ、奇形腫のような良性、又は肉腫、癌腫、骨肉腫、腺癌、芽細胞腫、骨髓腫、白血病及びリンパ腫のような悪性であることができ、ここで悪性新生物は、転移性であっても又はなくともよい。悪性新生物は、固形腫瘍、並びにリンパ腫及び白血病のような造血性の癌であることができる。より好ましくは、固形腫瘍は、癌腫、肉腫、骨腫、線維肉腫、軟骨肉腫、グリア芽細胞腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫及び他から選択される。

40

【0277】

より好ましくは、悪性障害又は悪性新生物は、乳癌、婦人科の癌、膀胱癌、脳癌、中皮腫、奇形癌腫、星状細胞腫、黒色腫、血管腫及びグリア芽細胞腫、腎癌、前立腺癌、肺癌、頭頸部癌、耳下腺癌、甲状腺癌、線維肉腫、胃腸癌、内分泌腺癌、エイズ関連癌、副腎癌、眼癌、肝細胞癌、皮膚癌、胸腺癌及び精巣癌、並びに骨肉腫及びカポジ肉腫のような肉腫を含む群から選択される。好ましくは、肺癌は非小型細胞肺癌である。

50

【0278】

いかなる理論にも束縛されるものではないが、この特定の分野における本発明の化合物の適用性の理由は、以下の所見による。多くの種類の腫瘍において、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンは、（腫瘍血管の内皮細胞に加えて）腫瘍上皮細胞の表面において、並びの腫瘍細胞において上方制御される（WO2005/092073）。 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンは、少なくとも次の癌由来の腫瘍細胞株で過剰発現する：膀胱癌、乳癌、結腸癌、線維肉腫、肺癌、転移性黒色腫、膵癌、前立腺癌、卵巣癌及び腎細胞腫。加えて、他由来及び他の腫瘍適応症を表す癌細胞及び癌細胞株も $\alpha 5 \beta 1$ を過剰発現する。 $\alpha 5 \beta 1$ 過剰発現腫瘍細胞は、抗 $\alpha 5 \beta 1$ 抗体を使用する直接的な腫瘍細胞死滅に感受性があることが示されている。腫瘍細胞増殖に対する抗 $\alpha 5 \beta 1$ 抗体による直接的な抗増殖性効果が存在する（WO2005/092073）。更に、 $\alpha 5$ とフィブロネクチンとの間の相互作用の喪失は、細胞生存を減少させ、腫瘍細胞にアポトーシスを誘発した。インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ は、フィブロネクチンへの結合において、腫瘍細胞の最も関連性のあるレセプターであることが示された（Nista et al 1997, Int. J. Cancer 72, 133）。機能性阻止 $\alpha 5$ 抗体は、腫瘍細胞移動を減衰させる（Maschler 2005 Oncogene 24, 2032）。 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンは、腫瘍細胞侵入及び転移を促進することが報告されている（Qian et al. 2005, Biochem Biophys Res Commun. 333, 1269; Han et al. 2003 Lung Cancer 41, 65）。 $\alpha 5$ インテグリンサブユニットの高い発現は、最も侵入的な癌表現型と関連していると思われる。抗 $\alpha 5 \beta 1$ 抗体は、腫瘍成長をインビボで、例えば、NW 231 及び LOX マウス腫瘍異種移植モデルにおいて、並びにウサギ VX2 腫瘍モデルにおいて阻害する。

10

20

【0279】

加えて、 $\alpha 5 \beta 1$ は、リンパ内皮細胞の生存、増殖及び移動にとって重要である（Zhang 2005, J Cell Physiol 202, 205）。したがって、リンパ内皮細胞において $\alpha 5 \beta 1$ を阻害することは、多くの治療領域においてリンパ管形成の阻害のための有望な手法である。リンパ管形成は腫瘍進行において非常に重要なプロセスである。リンパ管を介する腫瘍細胞の溢出は、腫瘍播種、したがって転移において必須の役割を果たす。

【0280】

生理学的な観点からすれば、この種類の血管新生障害で新たに形成された血管は、腫瘍細胞に酸素及び栄養素を提供する。これらは、 $1 \sim 2 \text{ mm}^3$ を超える更なる腫瘍成長のために必要であり、腫瘍細胞が循環に入り込み、体の遠い部位まで転移するために腫瘍細胞のための入口を形成する（Folkman and Shing, 1992, J. Biol. Chem., 267, 10931）。

30

【0281】

したがって、上記に記載された複数の機序を介して作用することによって、 $\alpha 5 \beta 1$ アンタゴニストは、腫瘍成長、侵入及び転移を防止する。

【0282】

アテローム性動脈硬化の進行及び再狭窄のような他の幾つかの疾患にも、インテグリン仲介効果及びプロセスが関与する。特に血管形成及び移動は、アテローム性動脈硬化の際のプラーク発生の重要な工程であり（Hoshiga, 1995, Circ. Res. 77, 1129）、アテローム性動脈硬化症の患者の血管における望ましくない血管修復プロセスは、冠状動脈再狭窄を引き起こす（Panda, 1997, PNAS, 94, 9308）。

40

【0283】

上記の疾患は、特に病理学的血管形成に基づく疾患であることを理解するべきである。しかし、本発明の化合物は、この種の疾患に関連する使用に限定されず、代替的实施態様において、一般に、細胞外マトリックス又は細胞表面におけるインテグリンとフィブロネクチンのようなリガンドとの相互作用に基づいた疾患の治療のためにも使用することができる。それによって、化合物は細胞接着及び移動の阻害に有用である。以下の疾患は、現在、この種の相互作用に基づく理解されている。したがって、本発明の化合物は、免疫に基づく疾患及び／又は炎症性疾患、より好ましくはリウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、骨関節症、潰瘍性大腸炎、並びに真菌感染、細菌感染及びウイルス感染を含む微生物感染により引き起こされる感染症の治療に使用することもできる。ここで

50

も、本明細書で特に開示されているいずれの疾患も、特定の作用様式に限定されることがなく本発明の化合物により治療できることが、留意される。

【0284】

なお更なる実施態様において、免疫に基づく疾患及び／又は炎症性疾患は、自己免疫性疾患又は自己免疫性障害である。更なる実施態様において、免疫に基づく疾患及び／又は炎症性疾患は、リウマチ様関節炎、若年性関節症、骨関節症、乾癬性関節炎、糸球体腎炎、歯肉炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマドレーテス関連糸球体腎炎、過敏性腸管症候群、気管支喘息、多発性硬化症、天疱瘡、類天疱瘡、強皮症、重症筋無力症、ヴェゲナー肉芽腫症、チャグ・ストラウスアレルギー性肉芽腫症、シェーグレン症候群、乾燥症候群、グーパスチャー病 (Goopasture's disease)、自己免疫性溶血性及び血小板減少性状態、肺出血、血管炎、クローン病、乾癬、喘息、強直性脊椎炎及び皮膚筋炎を含む群から選択される。

10

【0285】

なお更なる実施態様において、免疫に基づく疾患及び／又は炎症性疾患は、強直性脊椎炎、火傷、肺損傷、心筋梗塞、冠状動脈血栓症、血管閉塞、手術後血管閉塞、IgA腎症、サルコイドーシス、好酸球性肉芽腫、正中肉芽腫、側頭動脈炎、高安動脈炎、翼状片、川崎病、アテローム性動脈硬化症、外傷性中枢神経損傷、虚血性心疾患及び虚血再灌流障害に関連する炎症、呼吸促進症候群、全身性炎症反応症候群、多臓器機能不全症候群、組織移植片拒絶、火傷、肺損傷、ブドウ膜炎、喘息、酒さ及び移植臓器の超急性拒絶反応を含む群から選択される。

20

【0286】

以下の観察は、炎症性疾患に関連した本発明の化合物の使用を支持する。基本的に、炎症性細胞の炎症領域への流入は血管形成を刺激し、これに続いて、増大した血管系はより多くの白血球の流入を可能にし、これは、関節炎の際に関節の軟骨及び骨の破壊のような炎症プロセスを促進する。更に、リンパ系は、白血球及び抗原を組織からリンパ節へと向かわせることによって、免疫反応を開始するのにも重要な役割を果たし (Pepper 2003, J. Biol. Chem. 163, 209)、移植後の拒絶反応のような多くの炎症性プロセスの際に重要である (Cursiefen 2004, J Clin Invest 113, 1040)。活性化マクロファージ、好中球、マスト細胞又はT-リンパ球のような免疫細胞における $\alpha 5 \beta 1$ の発現は、免疫細胞の炎症組織への移動における重要な役割を示している (Kloss 1999, J Comp Neurol 411, 162; Shang 1998, J Imm 160, 467; Issekutz Inflamm Res. 1998 47, S 123; Burns 2001 J Imm 166, 4644; Dastyh, 2001, Allergy and Immunology 125, 152; Furgeson 1991 PNAS 88, 8072)。

30

【0287】

炎症性細胞の経内皮性移動は主にインテグリン $\alpha 4 \beta 1$ に依存しているので、炎症組織内の移動は、 $\alpha 5 \beta 1$ 及びそのリガンドのフィブロネクチンにより調節される。(Loike 1999 J Cell Biol 144, 1047; Shang 1998 J Immunol 160, 467)。 $\alpha 5 \beta 1$ インヒビターによる動物研究は、移植臓器へのマクロファージ侵入の阻害による腎移植後の重篤な虚血／再灌流傷害に対する保護が示されている (Fondevila 2005 Transpl Proc 37, 1679)。したがって、浸潤マクロファージ及び好中球により調節された炎症性疾患は、 $\alpha 5 \beta 1$ 阻害により治療することができる。

40

【0288】

肉芽腫形成後の多くの炎症性疾患は、線維症に進展する。免疫細胞の侵入、並びに線維芽細胞の発生に対処することは、慢性の炎症性疾患を治療する強力な手法を提供する。サルコイドーシス、乾癬又は他の炎症性疾患のようなこれらの多くは、 $\alpha 5 \beta 1$ 上方制御に関連している (Shigehara 1998 Virchows Arch 433, 55; Bata-Csorgo 1998 J Clin Invest 101, 1509)。

【0289】

本発明の化合物は、追加的に、病原性生物を阻害するのに有用であり、したがって、感染症を治療するのに有用である。多くの病原体は、直接又は細胞外マトリックスタンパク

50

質により仲介されて、宿主細胞と相互作用し、これらの病原体の細胞接着又は侵入を引き起こす。この相互作用は、 $\alpha 5 \beta 1$ のような宿主細胞インテグリンにより仲介される (Cue, 2000, PNAS, 97, 2858; Frankel, 1996, J. Biol. Chem., 271, 20359; van Putten, 1998, Mol. Microbiology, 29, 369; Finlay, 1997, Microbiol. Mol. Biol. Rev., 61, 136)。加えて、病原体は、それ自体インテグリンを発現して宿主細胞に入ることもできる。

【0290】

好ましい実施態様において、感染症は、真菌、ウイルス、細菌及び寄生虫感染を含む群から選択される。

【0291】

本発明の化合物及び方法を使用する治療が考慮される真菌感染には、全身性真菌感染、皮膚糸状菌症及び尿生殖路の真菌感染が含まれる。真菌感染、好ましくは全身性真菌感染には、Histoplasma、Coccidioides、Cryptococcus、Blastomyces、Paracoccidioides、Aspergillus、Nocardia、Sporothrix、Rhizopus、Absidia、Mucor、Hormodendrum、Phialophora、Rhinosporidiumなどにより引き起こされるものが含まれる。皮膚糸状菌感染には、Microsporum、Trichophyton、Epidermophyton、Candida、Pityrosporumなどにより引き起こされるものが含まれる。尿生殖路の真菌感染には、Candida、Cryptococcus、Aspergillus、Zygomycetozoidesなどにより引き起こされる感染が含まれる。そのような微生物による感染は、白癬、鰐口又はカンジダ症、サン・ワーケン熱又は溪谷熱又はコクシジオイデス症、ギルクリスト病又はブラストミセス症、アスペルギルス症、クリプトコッカス症、ヒストプラズマ症、パラコクシジオイデス症、接合菌症、真菌性角膜炎、爪、毛髪及び皮膚病、ロボ病、ロボ真菌症、黒色分芽菌症、菌腫などのような多種多様の障害を引き起こす。これらの感染は、臓器移植の被移植者及び後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者のような抑制された免疫系をもつ患者において特に重篤であり、さらには致命的でありうる。ここまで、本発明のインヒビターを使用して治療できる患者群は、AIDS患者であり、特に本明細書に記載されている感染症のいずれかに罹患している患者である。

【0292】

更なる実施態様において、細菌感染は、Staphylococcus、Clostridium、Streptococcus、Enterococcus、Diplococcus、Hemophilus、Neisseria、Erysipelothricosis、Listeria、Bacillus、Salmonella、Shigella、Escherichia、Klebsiella、Enterobacter、Serratia、Proteus、Morganella、Providencia、Yersinia、Campylobacter、Mycobacteria、Helicobacter、Legionella、Nocardiaなどにより引き起こされる感染を含む、グラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方により引き起こされる感染を含む群から選択される。

【0293】

好ましい実施態様において、細菌感染は多種多様な疾患を引き起こす。前記の障害は、とりわけ、肺炎、下痢、赤痢、炭疽、リウマチ熱、中毒性ショック症候群、乳突炎、髄膜炎、淋疾、チフス熱、ブルセラ症、ライム病、胃腸炎、結核、コレラ、破傷風及び腺ペストを含む群から選択される。

【0294】

別の実施態様において、疾患は、ウイルス感染であり、とりわけレトロウイルス、HIV、パピローマウイルス、エプスタイン・バーウイルス、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルス、パポバウイルス、インフルエンザウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、脳炎を起こすウイルス、エボラウイルス及びマールブルグウイルスのような出血熱を起こすウイルスを含む群から選択されるウイルスにより引き起こされるウイルス感染である。

【0295】

更なる実施態様において、寄生虫感染は、Trypanosoma、Leishmania、Trichinella、Echinococcus、Nematodes、Classes Cestoda、Trematoda、Monogenea、Toxoplasma、Giardia、Balantidium、Paramecium、Plasmodium又はEntamoebaにより引き起こされる感染を含む群から選択される。

【0296】

疾患が非新生細胞増殖性障害である場合、これは、好ましくは線維性障害を含む群から選択される。好ましくは、線維性障害は線維症である。

【0297】

非新生細胞増殖及び／又は組織再構築と関連性がある疾患とは、好ましくは、疾患が非新生細胞の増殖及び／又は分化と原因的又は非原因的に関連していることを意味する。

【0298】

疾患は、また、前立腺肥大症、好ましくは良性前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、瘢痕ケロイド形成、強皮症、乾癬、組織修復及び創傷治癒を含む群から選択される非新生細胞増殖性障害であることができる。

【0299】

本発明の化合物を使用して治療することができる線維性障害は、一般に、非癌性の大部分が線維芽細胞の不適切な過増殖又は分化転換により特徴付けられる。その例には、線維筋痛症、線維症、とりわけ嚢胞性、肝、腎、眼球、肺、胃、腸、皮膚、特発性肺及び心臓の線維症など、心臓性線維腫、線維筋性過形成、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、線維筋炎などが含まれる。

【0300】

好ましい実施態様において、線維性障害は、肝性障害、好ましくは、肝線維症、肝硬変、肝移植後の再灌流傷害、壊死性肝炎、又は腎性障害、好ましくは腎線維症、糸球体腎炎、IgA腎症、腎移植後の再灌流傷害、慢性同種移植腎不全、アミロイドーシス、糖尿病性腎障害、メサングウム増殖性糸球体腎炎、腎硬化症、又は他の線維性疾患、好ましくは間質性肺線維症、突発性線維症、薬剤誘発性線維症、サルコイドーシス、びまん性肺胞障害疾患、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、呼吸窮迫症候群を含む肺線維症；強皮症、ケロイド、肥厚性瘢痕、皮膚線維腫、慢性創傷、乾癬、デュピュイトラン拘縮、類天疱瘡、火傷のような皮膚線維症；異常腸運動、肥厚性幽門狭窄、ヒルシュスブルング病、限局性白皮症の巨大結腸、突発性閉鎖症、膠原性大腸炎、絨毛萎縮及び陰窩過形成、ポリープ形成、クローン病の線維症、胃潰瘍を含む胃及び腸の線維症；急性及び線維性交感性眼炎、グレーブス病、緑内障手術後の線維症、白内障手術後の線維症、前囊白内障、角膜瘢痕、類天疱瘡、糖尿病性毛細血管瘤、囊不透明化を含む眼の線維症；又は全身性硬化症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、慢性骨髄増殖性疾患、進行性骨化性線維異形成症、脊髄形成異常症、骨粗鬆症、骨髄線維症、骨硬化症、リウマチ様関節炎及び骨関節症におけるリウマチ様パンス形成、腹膜線維、心筋線維症、脾線維症、慢性脾炎、HIV関連運動疾患及び海綿脳疾患におけるグリア性瘢痕組織形成、薬剤に続発性の歯肉肥大及び線維嚢胞性疾患を含む他の任意の線維症である。

【0301】

線維症は、持続的な外因性又は内因性刺激の後の非生理学的創傷治癒を有する病理学的状態であり、大部分は、炎症性反応により仲介されるか又はそれと関連している。線維性反応の際に、細胞外マトリックスタンパク質の過剰蓄積及び特定の細胞型（組織依存性）の線維芽細胞への分化変換に関わる組織再構築及び肥厚性瘢痕が生じる。全ての線維性疾患の一般的な終点は、サイトカイン、炎症性メディエーター、成長因子、並びにECMタンパク質のような線維性促進因子の分泌により線維症を誘発する線維芽細胞の発生である（Powell 1999, Am J Physiol 277, C1-C19）。筋線維芽細胞は、正常な創傷修復における活性な参加者であるが、損傷組織におけるこれらの細胞の残存は、正常な治癒を妨げ、進行的な結合組織再構築及び線維症により特徴付けられる調節異常修復プロセスを促進する（Tomasek 2002, Nat Rev Mol Cell Biol 3, 349）。線維芽細胞又は他の細胞の筋線維芽細胞への形質転換は、主に形質転換成長因子（TGF β ）又はPDGFのような線維性促進サイトカインにより仲介される（Border 1994, New Engl J Med 331, 1286; Friedman, 2000, J. Biol. Chem. 275, 2247）。全ての組織に偏在するので、筋線維芽細胞は、肝臓、皮膚、肺、腎臓、眼及び他のような多様な器官において重要な役割を果たす。

【0302】

幾つかの組織における線維性障害の病因における $\alpha 5 \beta 1$ の関与について幾つかの手が

10

20

30

40

50

かりがある。インビトロデータは、線維性促進因子 TGF β 、PDGF 又は結合成長因子 (CTGF) による線維芽細胞又は他の筋線維芽前駆体細胞の刺激、及びフィブロネクチンによる線維性分化の促進の後、 $\alpha 5 \beta 1$ 発現の上方制御を示した (Thannickal 2003, J. Biol. Chem. 278, 12384; Nesbit 2001 Lab Invest 81, 1263; Roberts, 1988, J. Biol. Chem., 263, 4586; Weston 2003 J Am Soc Nephrol 14, 601)。

【0303】

他の多くのデータが、インビボにおける $\alpha 5 \beta 1$ の重要な役割についての証拠を提供する。したがって、 $\alpha 5 \beta 1$ は、腎線維症 (Norman 1999 Exp Nephrol 7, 167)、糸球体腎炎 (Roy-Chaudhury 1997 Kidney Int 52, 103)、並びに IgA 腎症 (Wagrowska-Danilewicz 2004, Int Urol Nephrol 36, 81)、肺線維症及びサルコイドーシス (Pilewski, 1997 Am J Physiol 273, L256; Shigehara 1998 Virchows Arch 433, 55) のような腎線維性障害において上方制御される。肝線維症の病因では、 $\alpha 5 \beta 1$ は、線維組織内において上方制御され (Zhou 2000 Chin Med J 113, 272)、線維性分化では、筋線維芽前駆体である活性肝星細胞において上方制御される (Iwamoto 1998 J Hepatol 29, 752; Milliano 2003 J Hepatol 39, 32)。 $\alpha 5 \beta 1$ は、乾癬患者からのような線維性皮膚において線維芽細胞、増殖及び移動しているケラチノサイトも上方制御するので、皮膚線維症の病因にも関連している (Frazier 1996 J Invest Dermatol 107, 404; Juhász 1993 Am J Pathol 143, 1458; Bata-Csorgo 1998 J Clin Invest 101, 1509)。骨膜線維芽細胞又は関節軟骨細胞における $\alpha 5 \beta 1$ 発現は、リウマチ様関節炎及び骨関節症における必須の役割を示している (Kitagawa 2005, Ann. Rheum Dis, Fukumoto Osteoarthritis and Cartilage 2002 10, 135)。

【0304】

$\alpha 5 \beta 1$ が関与する他の線維性障害は、慢性骨髄増殖性疾患 (Schmitz 1998 J Cell Physiol 176, 445) 又は進行性骨化性線維異形成症 (Tang 2003, J Bone Min Res 18, 502; Moursi 1997 J Cell Sci 110, 2187; Gannon 2001 Human Pathol 32, 842)、並びにアテローム性動脈硬化症 (Yee 1999 Thromb Haemost 82, 762) 又は急性及び線維性交感性眼炎 (Kuppner 1993 Curr Eye res 12, 923) である。

【0305】

更なる実施態様において、本発明の化合物は、インテグリンに対する作動効果剤として使用することができ、したがって血管新生を促進する。したがって、本発明の化合物は、好ましい実施態様において、血管新生又はその誘発を必要とするか、又はそれにより治療される疾患の治療のために使用される。この種の疾患は、創傷治癒、発作、不妊症、潰瘍、強皮症、移植、末梢動脈性疾患及び冠状動脈性心疾患を含む群から選択できる疾患である。

【0306】

本発明の化合物を上記で定義された疾患又は疾患状態に罹患している患者の治療のために使用することも、本発明の範囲内である。そのような治療は、1つ又は幾つかの本発明の化合物、又は本明細書に記載されている薬剤若しくは医薬組成物の投与を含む。

【0307】

化合物の毒性及び治療有効性は、生化学アッセイのようなインビトロにおける及び細胞培養又は実験動物での標準的な薬学的手順により決定することができる。生化学アッセイ、細胞培養アッセイ及び動物試験は、LD₅₀ (個体群の 50% の致死量) 及び ED₅₀ (個体群の 50% の治療有効量) を決定するのに使用できる。毒作用と治療作用の用量比は、治療指数であり、これは LD₅₀ / ED₅₀ 比として表わすことができる。大きい治療指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイ及び動物試験から得られたデータを使用して、ヒトにおける使用に適切な投与量範囲を処方することができる。投与量は、多様な要因、例えば用いられる投与形態、利用される投与経路、被験者の状態、及び治療されなければならない疾患に応じてこの範囲内で変わることができる。

【0308】

本発明の任意の化合物では、治療有効用量は、最初に、IC₅₀ (すなわち、インテグ

リン結合又は細胞接着の最大半量阻害を達成する試験物質の濃度)を決定することによって、タンパク質結合及び細胞培養アッセイから推定することができる。次に用量が動物モデルで処方されて、血漿、又は例えば硝子体液、滑液、若しくは他のような他の区画における循環濃度範囲を達成することができ、これには結合アッセイで決定される IC_{50} が含まれる。そのような情報は、ヒトに有用な用量をより正確に決定するために使用することができる。血漿又は他の区画のレベルは、例えば、HPLC、LC/MS、又はELISAにより測定することができる。

【0309】

担当医は、毒性のため、臓器機能障害のためなどで、投与をどのように、そしていつ終了、中断、又は調整するかを知っていることに留意すべきである。逆に言えば、担当医は、臨床反応が適切ではない場合（毒性の場合を除く）、より高いレベルに治療を調整することも知っている。目的の障害の管理において投与される用量の大きさは、治療される状態の重篤度、投与経路などによって変わる。状態の重篤度は、例えば、部分的には標準的な予後評価法により評価することができる。更に、用量及び恐らく投与頻度も、個別の患者の年齢、体重及び反応によって変わる。典型的には、用量は、約0.0001~100 mg/kg体重であるか、又は眼1つ当たり1 ng~1 mg、若しくは他の区画では匹敵する濃度である。約0.001 mg~約1000 mgが、好ましくは小児に投与され、0.01 mg~約7000 mg、より好ましくは100 mg~3000 mgが、好ましくは成人に投与される。

【0310】

上記で考察されたものに匹敵するプログラムを獣医学で 사용할 ことができる。正確な用量は、治療される障害によって決まり、当業者により既知の技術を使用して確かめることができる。

【0311】

治療される特定の状態に応じて、そのような化合物を処方し、全身的又は局所的に投与することができる。。処方及び投与技術は、"Remington's Pharmaceutical Sciences", 1990, 18th ed., Mack Publishing Co., Easton, PAで見出すことができる。本発明の化合物の投与は、幾つか挙げると、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、経皮、腹腔内、筋肉内、肺臓内、膈内、直腸内、又は眼球内、眼球周囲、眼窩内、嚢内、滑液内、大槽内、局所的が含まれるが、これらに限定されない多様な方法で行うことができる。幾つかの場合において、例えば、傷及び炎症の治療では、本発明の化合物を、軟膏剤、粉末剤、液剤又は噴霧剤として直接適用することができる。局所投与は、好ましくは皮膚を通した受動的又は促進的吸着も含み、皮膚パッチ及びイオン導入法が含まれる。

【0312】

投与経路に応じて、幾つかの製剤が特に有益である。化合物の眼への、並びに新生及び非新生組織、線維組織、炎症組織のような他の組織への投与には、以下の製剤が好ましい。局所投与の場合、眼球内又は眼球周囲注入、局所移植、滴剤、及び軟膏剤が好ましい。全身投与の場合、注射及び経口投与が好ましい。眼球内注入の場合、硝子体内、腔内又は網膜下注入が好ましい。眼球周囲注入は、結膜下、眼球傍/後部 (para/retro bulbar)、近位強膜 (juxtasclear)、薄膜下 (sub-tenual) などを含む群から選択される。局所移植の場合、化合物の眼への一定のゆっくりとした放出を可能にする特殊な持続放出性デバイスを眼球内及び眼球周囲に投与 (Robinson, 2002, Exp. Eye Res, 74, 309; Geroski, 2000, 41, 961) し、他の持続放出性システムは、微小球、リポソーム、ナノ粒子及び他のポリマーマトリックスである (Bourlais, 1998, Prog. Retin Eye Res. 17, 33)。眼球投与用の化合物の安定性及び薬理学的特性を改善するために、化合物を前記のように改変することができる、並びに/又は特別の製剤との組み合わせ、浸透性向上剤、生体付着剤及び/若しくは生分解性ポリマーの添加により投与することができる (Clark, 2003, Nature Rev. Drug Discovery, 2, 448; Sasaki, 1999, Crit Rev Ther Drug Carrier Syst., 16, 85; Kauer, 2002, Drug Dev Ind Pharm., 28, 473; Kimura, 2001, Ophthalmologica, 215, 143)。眼の中での化合物の持続性放出の例は、シリコーン層でコーティングされている乾燥化合物ペレットの調合剤である。眼の中への移植の後、薬学的に活性な

化合物が、長時間かけて絶え間なく放出される (Robinson, 2002, Exp. Eye Res, 74, 309)。幾つかの異なる機構によって腫瘍、抗線維性及び抗炎症性療法を改善する独自の機会を提供する粒状薬剤担体が好ましい。リポソームは、(1) 可溶性の乏しい治療剤の処方を助けること、(2) 治療指数を最大にする薬物動態プロファイルを達成する徐放ビヒクルを提供すること、又は(3) 例えば腫瘍血管の透過性亢進領域において溢出しうる長循環性ナノ微粒子として挙動することができる。新生物の治療のための持続性全身放出化合物の例は、腫瘍内に溢出し、薬剤蓄積を増強することができる長循環性製剤を表す、立体的に安定化されたリポソーム内に封じ込められているドキシソルビシン (SSL-DXR) である (Straubinger et al., 2004, Anticancer Res. 24, 397)。思春期早発症、前立腺及び乳癌、子宮内膜症、子宮平滑筋腫、多嚢胞性卵巣疾患、並びに多様な他の障害の治療のための持続性全身放出化合物の例は、GnRH類似体である (Filicori M, Flamigni C, 1988, Drugs 35, 63; Lahlou N., 2005, Ann Urol (Paris). 39 Suppl 3: S78)。

10

【0313】

更なる態様において、本発明は、少なくとも1つの活性化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤とを含む、薬剤又は医薬組成物に関する。本明細書で使用されるとき、活性化合物は、特に示されていない限り、本発明の化合物、その薬学的塩若しくは塩基、又はそのプロドラッグである。

【0314】

注射用には、本発明の化合物は、水溶液により、好ましくはハンクス液、リンゲル液又は生理食塩水緩衝液のような生理学的に適合される緩衝液により処方することができる。経粘膜投与には、透過される関門に適した浸透剤が製剤に使用される。そのような浸透剤は、一般に当該技術において既知である。

20

【0315】

本発明の化合物を全身投与に適切な投与量又は医薬組成物に処方するための薬学的に許容される担体の使用は、本発明の範囲内である。担体及び適切な製造操作の適正な選択によって、特に液剤として処方された本発明の組成物を、例えば静脈内注射により非経口的に投与することができる。化合物は、当該技術で周知の薬学的に許容される担体を使用して、経口投与に適切な投与量に容易に処方することができる。そのような担体により、本発明の化合物を錠剤、丸剤、カプセル剤、糖衣錠、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして、治療される患者の経口摂取用に処方することができる。

30

【0316】

細胞内に投与されることが意図される、本発明の化合物又はそれらを含む薬剤は、当業者に周知の技術を使用して投与することができる。例えば、そのような作用物質をリポソームに封入し、次に上記で記載されたように投与することができる。リポソームは、水性内部をもつ球状の脂質二重層である。リポソーム形成の際に水溶液中に存在する全ての分子が水性内部に組み込まれる。リポソームの含有物は、両方とも外部微環境から保護され、リポソームが細胞膜と融合するので、細胞質に効率的に送達される。リポソームに関わる送達系は、国際特許公開第WO 91/19501、並びに米国特許第4,880,635号 (Janoffら) において開示されている。公報及び特許は、リポソーム薬剤送達の技術の有用な記載を提供し、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

40

【0317】

本発明の化合物を含む非経口投与用の医薬組成物には、水溶性形態の活性化合物の水溶液が含まれる。加えて、活性化合物の懸濁剤は、適した油状注入懸濁剤として調製することができる。適切な親油性溶媒又はビヒクルには、ゴマ油若しくはヒマシ油のような脂肪油、又はオレイン酸エチル若しくはトリグリセリドのような合成脂肪酸エステル、又はリポソームが含まれる。水性注入懸濁剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、デキストランなどのような懸濁剤の粘度を増加する化合物を含有することができる。場合により、懸濁剤は、適切な安定剤を、又は高濃度溶液の調製を可能にするために、化合物の溶解性を増加する作用物質を含有することもできる。

【0318】

50

本発明の化合物を含む経口使用のための医薬組成物は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、場合により得られた混合物を粉碎し、顆粒の混合物を加工し、所望であれば適切な助剤を加えた後、錠剤又は糖衣剤コアを得ることによって、得ることができる。

【0319】

適切な賦形剤は、特に、乳糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトールなどを含む糖類のような充填剤；例えばトウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）などのようなセルロース調製物、並びにこれらの任意の2つ以上の混合物である。所望であれば、崩壊剤を加えることができ、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウムのようなその塩である。

10

【0320】

本発明の化合物を含む医薬組成物としての糖衣剤コアには、適切なコーティングが提供される。この目的のためには、濃縮糖溶液を使用することができ、これは場合によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、二酸化チタン、ラッカー溶液、適切な有機溶媒又は溶媒混合物などを含有することができる。染料又は顔料を確認のため又は活性化合物の用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤又は糖衣剤コーティングに加えることができる。

【0321】

経口で使用することができる、本発明の化合物を含む医薬調合剤には、ゼラチンから作製される押し込み式カプセル剤、並びにゼラチン及びグリセロール又はソルビトールのような可塑剤から作製される軟質密封カプセル剤が含まれる。押し込み式カプセル剤は、活性成分を、乳糖のような充填剤、デンプンのような結合剤及び／又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、及び場合により安定剤と組み合わせる含有することができる。軟質カプセル剤では、活性化合物を、脂肪油、流動パラフィン又は液体ポリエチレングリコールのような適切な液体に溶解又は懸濁することができる。加えて、安定剤を加えることができる。

20

【0322】

本発明の目的における「患者」、すなわち、本発明の化合物又は本発明の医薬組成物が投与される又は投与されるべき「患者」には、ヒトと他の動物及び生物の両方が含まれる。したがって、化合物、医薬組成物及び方法は、診断、診断手順及び診断法、並びに進展度診断手順及び進展度診断法を含むヒトの治療と獣医学的用途の両方に、又はそれらに関連して適用可能である。例えば、獣医学的適用には、イヌ、ウシ、ネコ、ブタ、ヤギ、ウマ及びヒツジの動物、並びにイグアナ、カメ及びヘビのような爬虫類、フィンチ及びオウム族のメンバーのような鳥類、ウサギのようなウサギ目、ラット、マウス、モルモット、モンキー、ハムスターのような齧歯類、両生類、魚類、及び節足動物を含む他の飼育慣らされた動物が含まれるが、これらに限定されない。動物園の動物のような貴重な非家畜動物も治療することができる。好ましい実施態様において、患者は哺乳動物であり、最も好ましい実施態様において、患者はヒトである。

30

【0323】

本発明の医薬組成物は、患者への投与に適切な形態で、少なくとも1つの本発明の化合物を含む。好ましくは、本出願の化合物は、薬学的に許容される塩として存在しているように、水溶性の形態であり、これは、酸と塩基の両方の付加塩を含むことが意図され、これらも本明細書において一般に薬学的に許容される塩と呼ばれる。「酸付加塩」、とりわけ「薬学的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性を保持する塩及び生物学的にも、それ以外でも望ましくないものではない塩を意味し、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などのような有機酸により形成される塩を意味する。「塩基付加塩」、

40

50

とりわけ「薬学的に許容される塩基付加塩」には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などのような無機塩基から誘導されるものが含まれる。特に好ましいものは、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩には、第一級、第二級及び第三級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、並びにイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン及びエタノールアミンのような塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれる。本発明の医薬組成物は、次のうちの1つ以上を含むこともできる：血清アルブミンのような担体タンパク質；緩衝剤；微晶質セルロース、乳糖、トウモロコシ及び他のデンプンのような充填剤；結合剤；甘味料及び他の風味剤；着色剤；並びにポリエチレングリコール。添加剤は、当該技術において周知であり、多様な製剤で使用される。

10

【0324】

本発明の化合物は、更なる実施態様において、単独又は化合物が適切な担体又は賦形剤と混合される医薬組成物のいずれかで被験者に投与される。被験者を治療する際に、化合物（すなわち活性成分）の治療有効用量が投与される。治療有効用量は、被験者の症状の改善又は生存の延長をもたらす活性成分の量を意味し、これは当業者が日常的な試験により決定することができる。

【0325】

本発明の多様な態様の実施態様において、本発明の化合物は、更なる薬学的に活性な化合物と一緒に投与される。より好ましくは、そのような更なる薬学的に活性な化合物は、例えば5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、カルボプチラン、パクリタキセル、シスプラチン、タキソール、オキサリプラチン、イリノテカン及び他のような化学療法剤、例えば酢酸塩、タモキシフェン及び他のような抗ホルモン治療用作用物質、光力学療法用作用物質、例えばCOX-2インヒビター、NO-シンターゼインヒビター、ブラジキニンレセプターアンタゴニスト若しくは他のような血管透過性及び／又は血管形成に影響を与える作用物質、又はVEGF活性に影響を与える化合物のような（VEGF若しくはVEGFレセプター抗体、可溶性VEGFレセプターフラグメント、VEGFレセプターキナーゼインヒビターのような）抗血管形成化合物、又は血管形成成長因子の作用に影響を与える他の作用物質を含む群から選択される。疾患を引き起こす、血管形成経路の異なる工程に影響を与える化合物又は異なる機構を標的にする化合物の組み合わせは、疾患の最適な治療のために有益でありうる。

20

30

【0326】

加えて、薬学的に活性な化合物は、好ましくは、例えばステロイド、アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬、葉酸アンタゴニスト（例えば、メトトレキサート）、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、ピリミジン合成インヒビター（レフルノミド）、COX-2インヒビター、並びに、サイトカイン対して向けられている化合物（例えば、エンブレル、インフリキシマブ、アダリムマブのようなTNFアンタゴニスト）、T細胞、抗原提示細胞に対して向けられている化合物（例えば、アレファセプト、エファリズマブ）及び抗炎症性サイトカインのような生物製剤のような抗炎症剤からなる群、又は、例えばインターフェロン、TGFβインヒビター（例えば、TGFβ抗体又は可溶性TGFβデコイレセプター）、他のインテグリン（例えば、αvβ3又はαvβ6）のインヒビター、エンドセリンAレセプターアンタゴニスト（例えば、LU135252）、酸化防止剤（例えば、シリマリン）、ホスホジエステラーゼインヒビター（例えば、ペントキシフィリン）、チアゾリジンジオン、免疫抑制作用物質（例えば、ラパマイシン及びミコフェノール酸モフェチル）、ハロフジノン、並びにレニン-アンジオテンシン系のインヒビターのような抗線維性剤からなる群より選択される。

40

【0327】

本発明によると、本発明の化合物とも呼ばれている本明細書で開示されている化合物は、薬剤として、又は薬剤の製造のため、又は治療に必要な患者の治療方法において、使用

50

することができる。いままでのところ、これらの化合物のいずれも薬学的化合物を構成する。この種の化合物の使用は、そのような化合物の薬学的に許容される誘導体の使用も含む。

【0328】

加えて、本明細書の化合物は、患者のような生物体に適用されると薬学的に活性な化合物に変換されうる。ここまでのところ、本明細書の化合物は、プロドラッグであることができるが、少なくとも生物体において望ましい効果を可能にする形態に変わるという事実を考慮すると、それでも本明細書で開示されている薬剤の製造に使用される。

【0329】

本明細書の任意の医薬組成物を、本明細書に記載されている任意の疾患に使用できることを理解すべきである。

10

【0330】

本明細書の医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠混合、湿式粉碎、乳化、カプセル化、封じ込め、凍結乾燥法などのような既知である方法により製造することができる。

【0331】

更なる態様において、本発明は、診断手段としての本発明の化合物の使用に関する。本明細書で使用されるとき、診断手段は、診断器具又は診断用ツールと同じことを意味する。より好ましくは、本発明の化合物はそのような診断器具の製造に使用することができる。

20

【0332】

本発明の化合物のこの使用は、特に、前記化合物がインテグリンと、とりわけ $\alpha 5 \beta 1$ と特異的に相互作用するという事実に基づいている。成長因子による刺激後の腫瘍中の活性化された内皮細胞における (Kim, 2000, Am. J. Path, 156, 1345; Collo, 1999, J. Cell Sc., 112, 569)、活性化された免疫細胞及び線維芽細胞における (Shang 1998, J. Imm 160, 467, Thannickal 2003, J. Biol. Chem. 27)、 $\alpha 5 \beta 1$ の極めて限定された発現のため、この分子は、病理学的状態の血管形成、炎症及び線維症のための適切なマーカーである。

【0333】

好ましい実施態様において、本発明の化合物は、本発明の標識化合物である。標識は、好ましくは検出可能な標識であり、特に、放射性核種画像法、陽電子放射断層撮影法、コンピューター体軸断層撮影法、赤外線画像法及び磁気共鳴画像法のようなインビボ画像法の実施において、それぞれの化合物の使用を可能にする。最も好ましくは、放射性核種又は常磁性体が上記の方法において標識として使用される。加えて、化合物とインテグリンとの特異的な相互作用は、エキソビボで、例えば単離された細胞及び生検により取り出された組織において検出することもできる。

30

【0334】

本発明の基礎をなす問題は、添付の独立クレームによる技術教示によっても解決される。これらの好ましい実施態様は、従属クレームからとることができる。

【0335】

ここで本発明は下記の図及び実施例を参照して更に説明され、これから更なる利点、特徴及び実施態様をとることができる。これらの実施例は、説明の目的のためだけに提示され、限定の目的ではないことが理解される。本明細書において引用される参考文献は、全て参考として組み込まれる。

40

【0336】

実施例1：材料及び方法

本発明の範囲内において、以下の略語が使用される：

A c	アセチル
A I D S	後天性免疫不全症候群
A M D	加齢黄斑変性症

50

b F G F	塩基性線維芽細胞成長因子	
B o c	tert-ブトキシカルボニル	
B S A	ウシ血清アルブミン	
C b z	ベンジルオキシホルミル	
C D 3 1	内皮細胞マーカー-血小板/内皮細胞接着分子	
C O X	シクロオキシゲナーゼ	
C p d .	化合物	
d	ダブレット	
d b a	ジベンジリデンアセトン	
D C E	ジクロロエタン	10
D C M	ジクロロメタン	
D I C	ジイソプロピルカルボジイミド	
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D M S Z	微生物及び細胞培養のドイツでの研究	
E C	内皮細胞	
E C M	細胞外マトリックス	
E D T A	エチレンジアミンテトラアセタート	
E L I S A	酵素免疫定量法	20
e q .	当量	
E t	エチル	
F c	ヒト免疫グロブリン G 1 の不変部領域のフラグメント	
F G	官能基	
F I T C	フルオレセインイソチオシアナート	
F m o c	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル	
G n R H	生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン	
h	時間	
H A T U	O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -1, 1, 3, 3- テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート	30
H B T U	O- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -1, 1, 3, 3-テトラメ チルウロニウム-ヘキサフルオロホスファート	
H e p e s	N-2-ヒドロキシエチルピペラジーン-N'-2-エタンスルホン酸	
H I V	ヒト免疫不全症ウイルス	
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー	
H R P	ホースラディッシュペルオキシダーゼ	
i P r	2-プロピル	
K H M D S	カリウム-ヘキサメチルジシラザン	
L C / M S	液体クロマトグラフィー-質量分析	
m	多重	40
M e	メチル	
M e	メチル	
M E S	2- (N-モルホリノ) -エタンスルホン酸	
m i n	分	
m l	ミリリットル	
M T B E	メチル-tert-ブチル-エーテル	
N M R	核磁気共鳴	
N O	一酸化窒素	
O D	吸光度	
O T f	トリフルオロメタンスルホナート	50

O T o s	トルエン-4-スルホナート	
P B S	リン酸緩衝食塩水	
P D G F	血小板由来増殖因子	
P D R	増殖糖尿病性網膜症	
P G	保護基	
P I D A	ビスアセトキシヨードベンゼン	
P M A	ホルボール12-ミリスタート13-アセタート	
P V P	ポリビニルピロリドン	
P V R	増殖性硝子網膜症	
R G D	アルギニニル-グリシル-アスパラギン酸	10
R N A	リボ核酸	
R P E	網膜色素上皮	
R P M I	Roswell Park Memorial Instituteで開発された培地	
R T	室温	
s	シングレット	
^t B u	tert-ブチル	
T B A F	テトラブチルアンモニウムフロリド	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T G F β	形質転換成長因子ベータ	
T H F	テトラヒドロフラン	20
T I B S	トリブチルシラン	
T M B	3, 3, 5, 5'-テトラメチルエチレンジアミン	
T M S C l	クロロトリメチルシラン	
T r i s	トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン	
T R I T C	テトラメチルローダミンイソチオシアナート	
V E G F	血管内皮細胞増殖因子	
X a n t p h o s	4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン 溶媒:	

溶媒は、更に精製することなく指定された品質で使用した。

アセトニトリル(勾配等級、J. T. Baker) ; ジクロロメタン(合成用、Merck Eurolab) ; ジエチルエーテル(合成用、Merck Eurolab) ; N, N-ジメチルホルムアミド(L A B、Merck Eurolab) ; ジオキサン(合成用、Aldrich) ; メタノール(合成用、Merck Eurolab)。

水:

Milli-Q Plus, Millipore、脱イオン水。

試薬:

試薬は、文献の手順に従って若しくは又はそれらと同様にして合成したか、又はAdvanced ChemTech (Bamberg, Deutschland)、Sigma-Aldrich-Fluka (Deisenhofen, Germany)、Bachem (Heidelberg, Germany)、J. T. Baker (Phillipsburg, USA)、Lancaster (Mühlheim/Main, Germany)、Merck Eurolab (Darmstadt, Germany)、Neosystem (Strassburg, France)、Novabiochem (Bad Soden, Germany, from 2003 Merck Biosciences, Darmstadt, Germany) 及び Acros (Geel, Belgium, Vertriebsgesellschaft Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Germany)、Peptech (Cambridge, MA, USA)、Synthetech (Albany, OR, USA)、Pharmacore (High Point, NC, USA)、Anaspec (San Jose, CA, USA) 若しくは他の会社から購入し、更に精製することなく指定品質で使用した。

生化学アッセイ用のプラスチック製品は、Greiner Bio-one (Germany)、Nunc (Nalge Europe Ltd) から購入した。

【0337】

本発明の化合物の合成における一般的所見

式(I)により本出願において開示されている化合物の合成経路は、主に、特定の化合

物において組み合わされた選択されたA-及びAr部分の構造に依存している。下記に提示した例は、本出願に記載されている広範囲の化合物の合成に使用することができる合成経路を表す。当然のことながら、以下の合成経路は非限定例であり、あらゆる当業者にとって、とりわけあらゆる有機化学者にとって、本出願に記載されている化合物の合成には多くの追加的な代替的経路が可能であり、実現することができる。

【0338】

本発明の化合物のZ-A-Ar-Ψ構成単位の合成

化合物(I)の化合物において、Aは、Arに結合している5員複素環である。好ましくは、Aは、Arに結合しているフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリルを含む群から選択されるが、これらに限定されない。そのような化合物は、原則的に、文献に記載されている方法に従って調製することができる。そのような引用、並びに実験例が下記に提示される。

10

【0339】

これらの化合物の合成は、図1aに概説された2つの戦略により達成できるが、これらに限定されることはなく、ここで、Gは、図1bに概説されているように、図1aの第1戦略よりも後で導入することもできる。

【0340】

第1戦略によると、式(I)のZ-A及びAr-Ψを表す2つの構成単位又は前駆体をカップリングする。この合成における主要工程は、反応性基FG₁によりAで官能化されたZ-A型構成単位と、基FG₂によりArで官能化されたAr-Ψ型構成単位の芳香族化合物Arとのカップリング反応である。この手法は、官能基FG₁が、4-ホルミルフラニ-2-ボロン酸のボロン酸及び5-プロモ-チオフエニ-3-カルボアルデヒドの臭素である、実施例4及び6において例示されている。FG₂は、これらの実施例において、それぞれ、L-Boc-Ph(4-I)-OHのヨウ素及び4-[2-メトキシカルボニル-2-(2,4,6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-エチル]-ボロン酸のボロン酸により表される。

20

【0341】

図1aの第2戦略によると、2つの官能化構成単位Z-FG₃及びFG₄-Ar-Ψをカップリングする。第1戦略と対照的に、5員複素環Aが、FG₃とFG₄の反応であるこの反応の際に形成される。この合成における主要工程は、反応性基FG₃によりZで官能化されたZ型構成単位と、基FG₄によりArで官能化されたAr-Ψ型構成単位の芳香族化合物Arとのカップリング反応である。この手法は、実施例2、3、5及び7において例示されている。例えば、実施例2の工程c)において、化合物(3)のアセチレン部分及びクロロオキシイミドアセテートは、それぞれFG₃及びFG₄を表す。

30

【0342】

両方の戦略において、最終G-Z-A-Ar-Ψモチーフを、Z-A-Ar-Ψ型構成単位と、官能化G型構成単位との反応によって得ることができる。

【0343】

構成単位G-Z-A-Ar-Ψの合成

40

G-Z-A型構成単位の基について一般的に言えば、Zはアルキル鎖であり、GはR₉-NH型であり、そしてAは芳香族5員複素環Aである。この種類の構成単位は、一般に、文献に記載されている方法により得ることができる。合成についての2つの例が図2a及び2bに概説されている。

【0344】

図2aは、還元的アルキル化手順による、部分Gのアミノ基と、A-Ar-Ψ又はZ-A-Ar-Ψ誘導体との反応を示す。この手順の例は、実施例2~7に提示されている化合物(6)、(9)、(11)、(15)、(19)及び(22)の合成である。

【0345】

図2aの還元的アミノ化反応の代替案として、脱プロトン化Boc-保護アミノ複素環

50

Gと、ハロゲン又はOトシル改質 $Z-A-Ar-\Psi$ とのアルキル化反応を使用することができる。これは、図2bに概説されている。

【0346】

図2a及び2bに概説されている手順のうちの1つを使用して、部分Gを表す多様なアミノ複素環ラジカル R_9-NH_2 を、式(I)の部分 $Z-A-Ar-\Psi$ について記載された系と結合することができる。

【0347】

これらの2つの手法を、同様に、多くのハロアルキル又はホルミルアルキル置換芳香族5員複素環Aに適用することができる。広範囲の利用可能な複素環アミン R_9-NH_2 と一緒に、多数の組み合わせを選択して、広範囲の $G-Z-A-Ar-\Psi$ 化合物を得ることができる。

10

【0348】

上記に提示された $G-Z-A-Ar-\Psi$ 及び $Z-A-Ar-\Psi$ 部分の合成についての手順によって、本出願に記載されている全ての関連する部分が合成できるわけではなく、幾つかには個別の合成戦略が必要となる。しかし、そのような戦略は当業者に知られている。

【0349】

構成単位 $Ar-\Psi$ の合成

$Ar-\Psi$ 型の構成単位の合成では、好ましくは、 $Z-A-Ar-\Psi$ カップリング反応に使用するのに適切な構成単位になるのに僅かな変換工程しか必要ではない、市販の前駆体を使用する。本出願に開示されている化合物の好ましい種類において、 $Ar-\Psi$ 型構造単位は、置換2-アミノ-3-アリールプロパン酸として記載することができる。アリールがフェニルである、そのような2-アミノ-3-アリールプロパン酸構造単位の例は、市販のフェニルアラニン誘導体から容易に調製することができる構成単位(2)、(7)、(13)、(17)及び(20)によって、実施例2~7において提示されている。

20

【0350】

置換2-アミノ-3-アリールプロパン酸誘導体の合成手順には、ヨウ化アリール若しくはヘテロアリールと保護ヨード(2-アミノ-2-カルボキシエチル)亜鉛誘導体とのパラジウム触媒カップリング(R.F.W. Jackson et al., Tetrahedron Letters 1989, 30(43), 5941-5944)、又はグリシンエノレートに基づいた手順、例えばビスラクチムエテルアルキル化(U.Schoellkopf, W.Hartwig, U.Groth, Angew.Chem. 1979, 91, 922-923)若しくはグリシンアルキルエステルから調製したベンゾフェノンのアルキル化(MJ.O'Donnell et al., Tetrahedron Let. 1978, 19(30), 2641-2644)のような、従来技術において記載されている手順が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0351】

従来技術において記載されているこれら及び他の手順は、当業者、とりわけ有機化学者が、 Ar が前記記載の芳香族化合物であり、特に Ar がフェニル、ピリジル又はチエニルである任意の $Ar-\Psi$ 型構造単位を合成することを可能にする。

【0352】

$Ar-\Psi$ 型構造単位を合成する可能性の他に、式(II)で定義されている Ψ 部分の構造を変えることも可能である。例えば、図3の構造単位(2)の場合では、これは、異なるカルボン酸塩化物により、図3に示されている反応において2, 4, 6-トリメチルベンゾイルクロリドを交換することによって達成することができる。このことは、式(II)により示されている Ψ の部分である $Q-R_2$ 部分の構造に変化を及ぼす。同様の方法で、これらの変化を、式(I)の化合物の合成の最終工程の近くで導入することが可能である。例えば、図5の2, 4, 6-トリメチル安息香酸を、異なるカルボン酸又はその活性酸誘導体により交換し、適した条件下で化合物(11)とカップリングすることが可能である。この手法を使用することによって、本出願の R_2 について開示されている構造を含む、 $Q-R_2$ の構造が異なる数百の(12)の誘導体を調製することができる。

40

【0353】

50

図5の化合物(11)のような第一級アミンの、上記に記載したアミドへの変換に加えて、第一級アミンを、適切な反応体により、Qが直接結合である本出願のR₂で開示されたラクタムへ、文献に記載されている方法に従って変換することも可能である。

【0354】

以下の実施例2～7において、Aがそれぞれイソオキサゾール、チアゾール、フラン、トリアゾール、チオフェン及びピロールである、式(I)の化合物の合成が記載される。

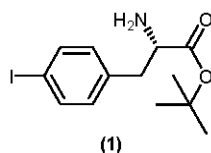
【0355】

実施例2：3-(4-{3-[(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-イソオキサゾール-5-イル}-フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンゾイルアミノ)-プロピオン酸(6)

a) 2-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)-プロピオン酸tert-ブチルエステル(1)の合成

【0356】

【化69】



【0357】

L-H-Phe(4-I)-OH 5gをジオキサン500mlに懸濁した。濃H₂SO₄ 7mlを加え、懸濁液をイソブテンで飽和した。反応混合物を、イソブテン雰囲気下(バルーン)で4日間攪拌した。溶液を飽和NaHCO₃に0℃で注ぎ、水層を酢酸エチル2.5lで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒をエバポレーターにより除去して、3.68gの(1)得た。

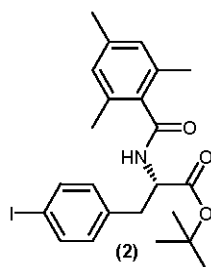
ESI m/z 観測値：347.7 [M+H] (理論値347.2)。

【0358】

b) 3-(4-ヨードフェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンゾイルアミノ)-プロピオン酸tert-ブチルエステル(2)の合成

【0359】

【化70】



【0360】

1. 5g(4.32mmol)の(1)及びDIPEA 2.9ml(17.3mmol)を、DCM 15mlに溶解し0℃に冷却した。2,4,6-トリメチルベンゾイルクロリド1.73g(9.51mmol)を加え、溶液を室温で3h攪拌した。溶液を飽和NaHCO₃に注ぎ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和NaHCO₃、ブラインで抽出し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を、酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.83gの(2)を得た。

ESI m/z 観測値：494.0 [M+H] (理論値494.12)。

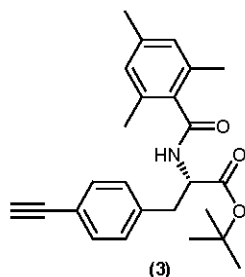
【0361】

c) 3-(4-エチニルフェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンゾイルアミ

ノ) -プロピオン酸tert-ブチルエステル (3) の合成

【0362】

【化71】



10

【0363】

500mg (1.01mmol) の (2)、CuI 38mg (0.203mmol) 及び PdCl₂(PPh)₃ 71mg (0.1eq.) を、Et₃N 10ml に溶解した。溶液をアルゴンでフラッシュし、エチニルトリメチルシラン 1.68ml (1.216mmol) を加え、室温で 2h 攪拌した。反応混合物を MTBE に注ぎ、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。粗生成物を THF 20ml に溶解し、-78℃ に冷却した。THF 中の 1M TBAF 溶液 2ml (2mmol) を加え、反応混合物を -78℃ で 45min 攪拌した。水 10ml を加え、生成物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を、飽和 NaHCO₃、ブラインで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を、酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、195mg の (3) を得た。

20

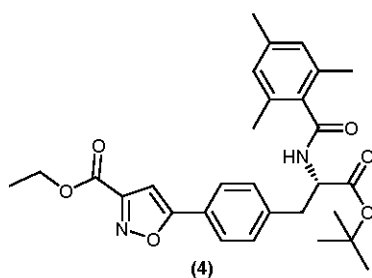
ESI m/z 観測値: 392.5 [M+H] (理論値 392.22)。

【0364】

d) 2, 5- {4- [2-tert-ブトキシカルボニル-2-(2, 4, 6-トリメチルベンゾイルアミノ)-エチル]-フェニル}-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル (4) の合成

【0365】

【化72】



30

【0366】

195mg (0.498mmol) の (3) 及びエチルクロロオキシミドアセテート 377mg (2.49mmol) を、DCM 4ml に溶解し 0℃ に冷却した。DCM 4ml に溶解した Et₃N 417μl (2.99mmol) を、ゆっくりと加えた (1滴/7秒)。3h 後、追加の 3eq. のエチルクロロオキシミドアセテート及び Et₃N を加えた。反応混合物を酢酸エチルに注ぎ、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を、酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、165mg の (4) を得た。

40

ESI m/z 観測値: 507.5 [M+H] (理論値 507.25)。

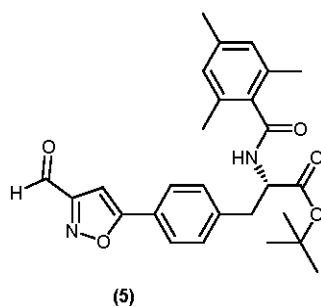
【0367】

e) 3- [4- (3-ホルミル-イソオキサゾール-5-イル)-フェニル]-2-(2, 4, 6-トリメチルベンゾイルアミノ)-プロピオン酸tert-ブチルエステル (5) の合成

50

【0368】

【化73】



10

【0369】

165 mg (0.326 mmol) の (4)、 NaBH_4 27 mg (0.65 mmol) 及び LiCl 30.1 mg (0.65 mmol) を無水 THF/EtOH (3:1) 5 ml に 0 °C で溶解し、16 h 撹拌した。反応混合物を酢酸エチルに注ぎ、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。

粗生成物 145 mg (0.312 mmol) を DMC 10 ml に溶解し、Dess Martin 過ヨウ素酸塩 225 mg (0.531 mmol) を加えた。溶液を 30 min 撹拌した。反応混合物を酢酸エチルに注ぎ、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。

20

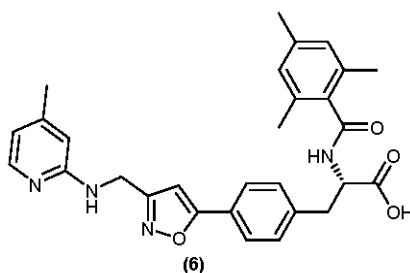
ESI m/z 観測値：463.1 [M+H] (理論値 463.23)。

【0370】

f) 3-(4-{3-[(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-イソオキサゾール-5-イル}-フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンゾイルアミノ)-プロピオン酸 (6) の合成

【0371】

【化74】



30

【0372】

粗生成物 (5) をジクロロエタン (DCE) 10 ml に溶解し、4-メチルピリジン-2-イルアミン 69 mg (0.63 mmol) 及び $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ 185 μl を加えた。溶液を 2 h 撹拌した。 NaHB(OAc)_3 350 mg を反応混合物に加えた。懸濁液を 12 h 撹拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層を飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。

40

粗生成物を DCM 1 ml に溶解した。トリエチルシラン 200 μl 及び TFA 5 ml を加えた。30 min 後、溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を HPLC により精製して、50 mg の (6) を TFA 塩として得た。

ESI m/z 観測値：499.6 [M+H] (理論値 499.24)。

【0373】

実施例 3：3-(4-{5-[(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イル}-フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンゾイルアミノ)-プロピオン酸 (9)

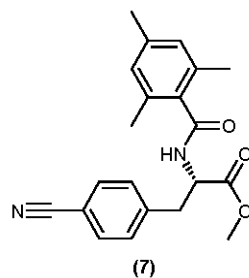
a) 3-(4-シアノフェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンゾイルアミノ)

50

）－プロピオン酸メチルエステル（７）の合成

【０３７４】

【化７５】



10

【０３７５】

L-H-Phe (4-CN)-OH 1 g (5.3 mmol) 及びトリメチルシリルクロリド 1.3 ml (10.5 mmol) を、無水メタノールに溶解し、12 h 撹拌した。溶媒をエバポレーターで除去した。粗生成物を DCM 30 ml に溶解し、DIPEA 5.4 ml (31.8 mmol) を加えた。溶液を 0℃ に冷却し、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルクロリド 1.9 ml (15.9 mmol) を加え、溶液を 4 h 撹拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を、酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.55 g の（７）を得た。

20

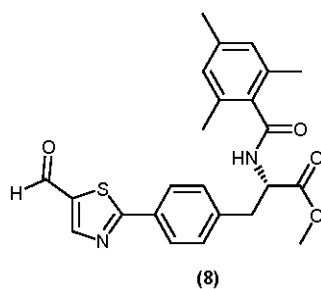
ESI m/z 観測値：350.9 [M+H]（理論値 351.17）。

【０３７６】

b) 3-〔4-（5-ホルミルチアゾール-2-イル）-フェニル〕-2-（2, 4, 6-トリメチルベンゾイルアミノ）-プロピオン酸メチルエステル（８）の合成

【０３７７】

【化７６】



30

【０３７８】

200 mg (0.6 mmol) の（７）及び DIPEA 306 μl (1.8 mmol) を DMF 10 ml に溶解した。H₂S を溶液の中で泡立たせ、反応混合物を H₂S 雰囲気下、50℃で一晩撹拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。チアアミドを、1, 4-ジオキサン 15 ml に再溶解し、2-ブロモマロンアルデヒド 213 mg (1.4 mmol) を加えた。溶液を 60℃で 1 h 撹拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層を飽和 NaHCO₃、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を、酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、180 g の（８）を得た。

40

ESI m/z 観測値：436.9 [M+H]（理論値 437.16）。

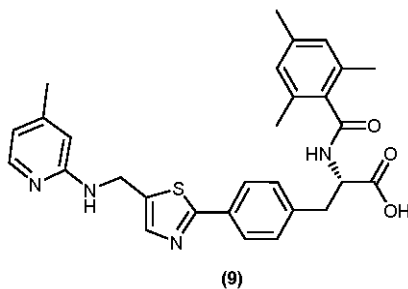
【０３７９】

c) 3-（4-〔5-〔（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）-メチル〕-チアゾール-2-イル〕-フェニル）-2-（2, 4, 6-トリメチルベンゾイルアミノ）-プロピオン酸（９）の合成

【０３８０】

50

【化 7 7】



【 0 3 8 1 】

10

50mgの(8)をジクロロエタン10mlに溶解し、4-メチルピリジン-2-イルアミン19mg(1.5eq.)及びTi(iPrO)₄ 51μl(1.5eq.)を加えた。溶液を3h攪拌した。NaHB(OAc)₃ 117mg(5eq.)を反応混合物に与えた。溶液を室温で48h攪拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。

粗生成物を 1, 4-ジオキサン 4 ml 及び水 2 ml に再溶解した。溶液を 0 °C に冷却し、LiOH・H₂O 10 mg (1 eq.) を加えた。溶液を、2 h 後、1 M HCl で中和し、真空下で濃縮した。生成物を HPLC により精製して、30.4 mg の (9) を TFA 塩として得た。

ESI m/z 観測値: 516.1 [M+H] (理論値 515.21)。

20

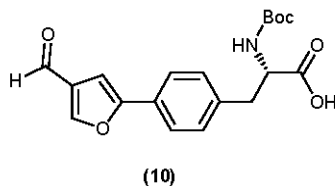
【 0 3 8 2 】

実施例 4：3-（4-〔4-〔（4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ）-メチル〕-フラン-2-イル〕-フェニル）-2-（2，4，6-トリメチル-ベンゾイルアミノ）-プロピオン酸（12）

a) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(4-ホルミル-フラン-2-イル)-フェニル]-プロピオン酸(10)の合成

【 0 3 8 3 】

【化 7 8】



30

【 0 3 8 4 】

L-Boc-Phe(4-I)-OH 2.65 g (6.77 mmol)、4-ホルミルフルラン-2-ボロン酸 789 mg (14.0 mmol)、NaHCO₃ 1.66 g (19.7 mmol)、PPh₃ 1.18 g (4.512 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ 584 mg (0.1 eq.) を、DME 75 ml 及び 水 75 ml に溶解した。反応混合物を 80 °C で 5 h 撹拌した。DME を除去し、水層を 1 M HCl で酸性化し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。生成物を、酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、817 mg の (10) を得た。

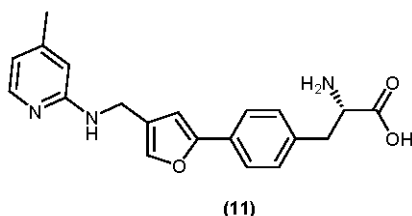
40

【 0 3 8 5 】

b) 2-アミノ-3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-プロピオン酸(11)の合成

【 0 3 8 6 】

【化 7 9】



【0387】

600 mg (1.67 mmol) の (10) をジクロロエタン (DCE) 30 ml に溶解し、4-メチルピリジン-2-イルアミン 271 mg (2.5 mmol) 及び $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ 746 μl (2.5 mmol) を加えた。溶液を室温で 3 h 撹拌した。 $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$

1.77 g (8.35 mmol) を反応混合物に与えた。懸濁液を 12 h 撹拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層をブラインで洗浄した。水層を DCM で再び抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥した。生成物を、酢酸エチル/ヘキサン及び MeOH を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗エステル 400 mg を得た。

生成物を DCM 2 ml に再溶解し、TFA 5 ml を加えた。溶液を 30 min 撹拌し、溶媒を除去して、691 mg の (11) を TFA 塩として得た。

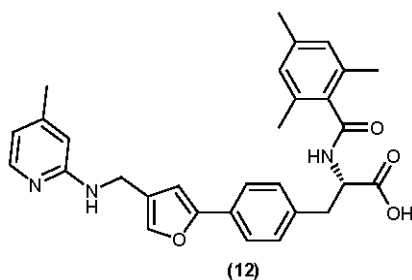
ESI m/z 観測値: 352.1 [M+H] (理論値 352.17)。

【0388】

c) 3-(4-{4-[(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンゾイルアミノ)-プロピオン酸 (12) の合成

【0389】

【化 8 0】



【0390】

2 HCl 塩としての 50 mg の (11) 及び DIPEA 120 μl を DMSO 1 ml に溶解した。2,4,6-トリメチル安息香酸の OAT エステル 29 mg を加えた。溶液を 12 h 撹拌し、生成物を HPLC で精製して、10.8 mg の (12) を TFA 塩として得た。

ESI m/z 観測値: 498.5 [M+H] (理論値 498.24)。

【0391】

実施例 5: 3-(4-{4-[(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-フェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンゾイルアミノ)-プロピオン酸 (15)

a) 3-(4-アジドフェニル)-2-(2,4,6-トリメチルベンゾイルアミノ)-プロピオン酸メチルエステル (13) の合成

【0392】

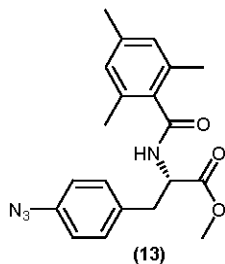
10

20

30

40

【化 8 1】



【0393】

10

L-H-Phe (4-N₃)-OH 300 mg (1.45 mmol) 及びトリメチルシリルクロリド 1.4 ml (10 eq.) を、無水メタノール 4 ml に溶解し、12 h 撹拌した。溶媒をエバポレーターで除去した。粗生成物を、ACN/ジイソプロピルエーテルから結晶化させて、メチルエステル 351 mg を得た。

【0394】

エステルを DCM 10 ml に溶解し、DIPEA 746 μl (4.3 mmol) を加えた。溶液を 0 °C に冷却し、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルクロリド 400 mg (2.18 mmol) を加え、溶液を 1 h 撹拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を、酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、565 mg の (13) を得た。

20

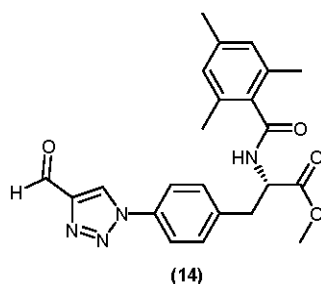
ESI m/z 観測値: 366.9 [M+H] (理論値 366.17)。

【0395】

b) 3-[4-(4-ホルミル-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-2-(2, 4, 6-トリメチルベンゾイルアミノ)-プロピオン酸メチルエステル (14) の合成

【0396】

【化 8 2】



30

【0397】

250 mg (0.68 mmol) の (13) 及び 3-ジエトキシープロピン 684 μl (4.77 mmol) をジオキサン 3 ml に溶解した。H₂O 中の飽和 Cu(AcO)₂ 溶液 500 μl を加え、溶液を 10 min 撹拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層を飽和 NaHCO₃、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。粗生成物を、10% HCl を有する THF 500 μl に溶解し、1 h 撹拌した。溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液 20 ml に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。

40

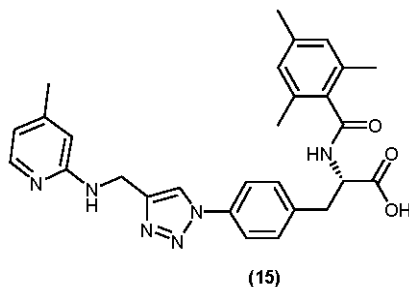
【0398】

c) 3-(4-{4-[(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチルベンゾイルアミノ)-プロピオン酸 (15) の合成

【0399】

50

【化 8 3】



【0400】

10

268mgの(14)をジクロロエタン20mlに溶解し、4-メチルピリジン-2-イルアミン103mg(1.5eq.)及びTi(iPrO)₄ 284μl(1.5eq.)を加えた。溶液を室温で1h攪拌した。NaHB(OAc)₃ 673mg(5eq.)を反応混合物に与えた。溶液を室温で2h攪拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、粗エステル471mgを得た。

【0401】

粗生成物70mgを1,4-ジオキサン4ml及び水2mlに再溶解した。溶液を0℃に冷却し、LiOH・H₂O 3eq.を加えた。溶液を、2h後、NH₄Cl溶液で中和し、真空下で濃縮した。生成物をHPLCにより精製して、53.9mgの(15)をTFA塩として得た。

20

ESI m/z 観測値：499.4. [M+H] (理論値：499.25)。

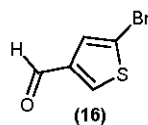
【0402】

実施例6：3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-チオフェン-2-イル}-フェニル)-2-(2,4,6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸(19)

a) 5-ブロモ-チオフェン-3-カルボアルデヒド(16)の合成

【0403】

【化 8 4】



30

【0404】

チオフェン-3-カルボアルデヒド1g(8.92mmol)及びAlCl₃ 2.97g(2.5eq.)を、DCM 20mlに懸濁した。DCM 1ml中の臭素426μl(0.93eq.)を加え、反応混合物を60℃(油浴)で3h加熱した。溶液を氷水100mlに与え、CHCl₃で抽出した。有機層を、飽和Na₂SO₄、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を、酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.04gの(16)を得た。

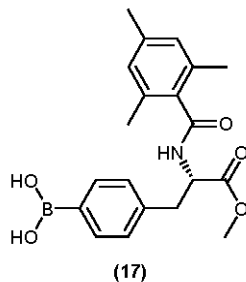
40

【0405】

b) 4-[2-メトキシカルボニル-2-(2,4,6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-エチル]-ボロン酸(17)の合成

【0406】

【化 8 5】



【0407】

10

L-H-Phe (4-B(OH)₂)-OMe 1.24 g (4.78 mmol) を、DCM 20 ml に溶解し、DIPEA 2.45 ml (14.3 mmol) を加えた。溶液を 0 °C に冷却し、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルクロリド 960 mg (5.26 mmol) を加え、反応混合物を 1 h 撹拌した。溶液を 1M HCl で酸性化し (pH = 4)、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を、酢酸エチル及びヘキサンから結晶化することにより精製して、683 mg の (17) を得た。

ESI m/z 観測値: 370.5 [M+H] (理論値 370.18)。

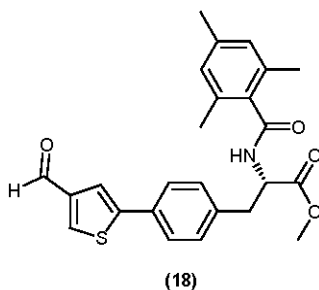
【0408】

20

c) 3-[4-(4-ホルミルーチオフェン-2-イル)-フェニル]-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸メチルエステル (18) の合成

【0409】

【化 8 6】



30

【0410】

413 mg (1.12 mmol) の (17)、270 mg (1.41 mmol) の (16)、NaHCO₃ 216 g (2.57 mmol)、PPh₃ 235 mg (0.894 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ 116 mg (0.1 eq.) を、DME 20 ml 及び水 20 ml に溶解した。反応混合物を 80 °C で 3 h 撹拌した。DME を除去し、水層を 1M HCl で酸性化した。水層を 1M HCl で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。生成物を HPLC により精製して、99 mg の (18) を TFA 塩として得た。

ESI m/z 観測値: 436.1 [M+H] (理論値 436.16)。

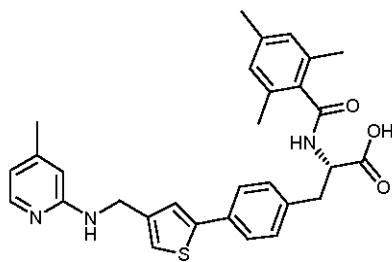
40

【0411】

d) 3-(4-{4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-チオフェン-2-イル}-フェニル)-2-(2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸 (19) の合成

【0412】

【化 8 7】



(19)

10

【 0 4 1 3 】

9.9 mgの(18)をジクロロエタン7 mlに溶解し、4-メチルピリジン-2-イルアミン3.7 mg (1.5 eq.) 及びNaHB(OAc)₃ 240 mg (5 eq.)を加えた。溶液を2.5 h攪拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。粗生成物を1,4-ジオキサン6 ml及び水1 mlに再溶解した。溶液を0℃に冷却し、3 eq.のLiOH・H₂Oを加えた。溶液を、6 h後、1M HClで中和し、真空下で濃縮した。生成物をHPLCにより精製して、39.1 mgの(19)をTFA塩として得た。

ESI m/z 観測値: 514.6 [M+H]⁺ (理論値 514.22)。

【 0 4 1 4 】

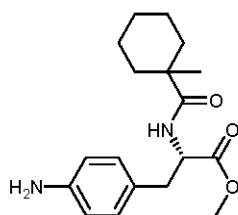
20

実施例 7: 2-〔(1-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ〕-3-(4-{3-〔(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル〕-ピロール-1-イル}-フェニル)-プロピオン酸 (22)

a) 3-(4-アミノフェニル)-2-[(1-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル(20)の合成

【 0 4 1 5 】

【化 8 8】



(20)

30

【 0 4 1 6 】

1-メチルシクロヘキサンカルボン酸 700mg (4.92mmol)、DIPEA 1.74ml (10.25mmol) 及び HBTU 1.71g (4.51mmol) を、DMF 30ml に溶解し、10min 攪拌した。DMF 5ml に溶解した L-H-Phc (4-NH₂)-OMe 790mg (4.1mmol) を溶液に加え、更に 12h 攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を酢酸エチルに溶解した。有機層を、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去した。生成物を、酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.3g の (20) を得た。

40

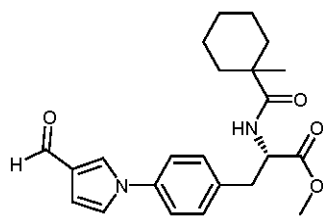
E S I m/z 観測値：319.1 [M+H]⁺（理論値319.20）。

【 0 4 1 7 】

a) - [4 - (3 - ホルミル - ピロール - 1 - イル) - フェニル] - 2 - [(1 - メチル - シクロヘキサノール) - アミノ] - プロピオン酸メチルエステル (21) の合成

【 0 4 1 8 】

【化 8 9】



(21)

【0419】

10

100 mg (0.314 mmol) の (20)、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルボアルデヒド 50 mg (0.314 mmol) を、HOAc 1 ml に溶解した。反応混合物を 110 °C (油浴) で 1 h 撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を酢酸エチルに溶解した。有機層を、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーターで除去し、生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。

ESI m/z 観測値: 397.0 [M+H] (理論値 397.21)。

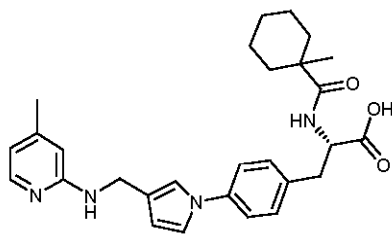
【0420】

c) 2-[(1-メチルシクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-3-(4-{3-[(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-ピロール-1-イル}-フェニル)-プロピオン酸 (22) の合成

20

【0421】

【化 9 0】



(22)

30

【0422】

62 mg (0.157 mmol) の (21) をジクロロエタン 1 ml に溶解し、4-メチルピリジン-2-イルアミン 39 mg (2 eq.) 及び Ti(iPrO)₄ 56 μl (1.2 eq.) を加えた。溶液を 12 h 撹拌した。NaHB(OAc)₃ 166 mg (5 eq.) を反応混合物に与えた。懸濁液を室温で 2 h 撹拌した。酢酸エチルに注いだ後、有機層を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、粗生成物 69 mg を得た。

粗生成物を 1, 4-ジオキサン 1 ml 及び水 0.5 ml に再溶解した。溶液を 0 °C に冷却し、4 eq. の LiOH·H₂O を加えた。2 h 後、溶液を真空下で濃縮した。生成物を HPLC により精製して、16.9 mg の (22) を TFA 塩として得た。

40

ESI m/z 観測値: 475.7 [M+H] (理論値 475.27)。

【0423】

本明細書に記載されているプロトコールに従って、表 1 において特定されている化合物のいずれも、また本出願に含まれている他の多くのものも、出発材料の誘導体を使用して合成できることが認識されるべきである。出発材料におけるこれらの細かな変更は、当業者、とりわけあらゆる有機化学者が行うことができる。本発明のより好ましい化合物のうちの幾つかが表 1 でまとめられており、その薬学的に許容される塩、溶媒和物又はプロドラッグが含まれる。

【0424】

【表 1】

番号	構造	名称	式	分子量	LCMS	実施例と同様に合成
6		3- (4- [3- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -イソキサゾール-5-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₄	498.57	499.6	2
9		3- (4- [5- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -チアゾール-2-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₃ S	514.64	516.1	3
12		3- (4- [4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₄	497.58	498.5	4
15		3- (4- [4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] - [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₃	498.58	499.4	5

表 1

10

20

30

40

50

19		3- (4- [4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -チオフェン-2-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C30H31N3O3S	513.65	514.6	6
22		2- [(1-メチル-シクロヘキサノール) -アミノ] -3- (4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -ピロール-1-イル] -フェニル] -プロピオン酸	C28H34N4O3	474.59	475.6	7
23		2- [(1-メチル-シクロヘキサノール) -アミノ] -3- (4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -チアゾール-2-イル] -フェニル] -プロピオン酸	C27H32N4O3S	492.63	493.2	3
24		3- (4- [4- [(4-メトキシ-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] - [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C28H30N6O4	514.58	515.6	5
25		3- [4- [4- (チアゾール-2-イルアミノ) -メチル] - [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル] -フェニル] -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C25H26N6O3S	490.58	491.3	5
26		3- [4- [4- (イソオキサゾール-3-イルアミノ) -メチル] - [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル] -フェニル] -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C25H26N6O4	474.51	475.3	5

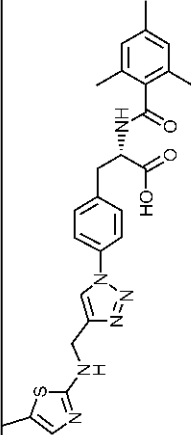
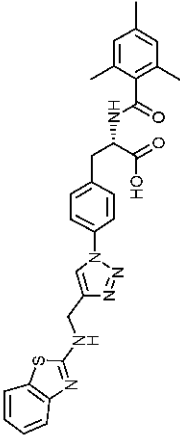
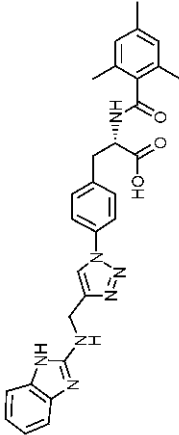
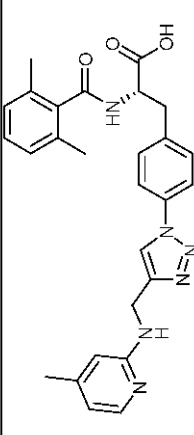
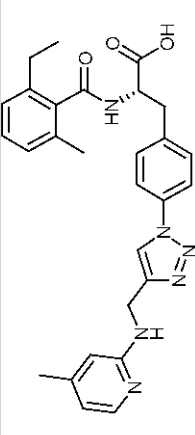
10

20

30

40

50

27		3- (4- [4- [(5-メチル- チアゾール-2-イルアミノ) - メチル] - [1, 2, 3] トリアゾール -1-イル] - フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイル アミノ) -プロピオン酸	C26H28N6O3S	504.61	505.7	5
28		3- [4- [4- (ベンゾチアゾール- 2-イルアミノメチル) - [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル] - フェニル] -2- (2, 4, 6- トリメチル-ベンゾイルアミノ) - プロピオン酸	C29H28N6O3S	540.64	541.3	5
29		3- (4- [4- [(1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルアミノ) - メチル] - [1, 2, 3] トリアゾール -1-イル] - フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイル アミノ) -プロピオン酸	C29H29N7O3	523.59	524.5	5
30		2- (2, 6-ジメチル-ベンゾイル アミノ) -3- (4- [4- [(4- メチル-ピリジン-2-イルアミノ) - メチル] - [1, 2, 3] トリアゾール -1-イル] - フェニル) - プロピオン酸	C27H28N6O3	484.55	485.2	5
31		2- (2-エチル-6-メチル- ベンゾイルアミノ) -3- (4- [4- [(4-メチル-ピリジン-2-イル アミノ) -メチル] - [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル] - フェニル) -プロピオン酸	C28H30N6O3	498.58	499.5	5

10

20

30

40

50

32		2- (4-フルオロ-2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ) -3- (4- [4- (4-メチル-ピリジン-2-イル) -アミノ] -メチル) - [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル] -プロピオン酸	C27H27N6O3F	502.54	503.2	5
33		3- (4- [4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -チオフェン-2-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C30H31N3O3S	513.65	514.1	6
34		3- (4- [4- [(4-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C29H28N3O4F	501.55	502.9	7
35		2- (2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ) -3- (4- [4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -プロピオン酸	C29H29N3O4	483.56	484.4	7
36		2- (2-エチル-6-メチル-ベンゾイルアミノ) -3- (4- [4- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -プロピオン酸	C30H31N3O4	497.58	498.6	7

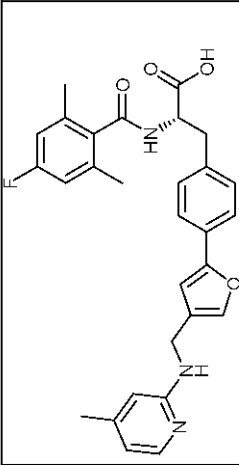
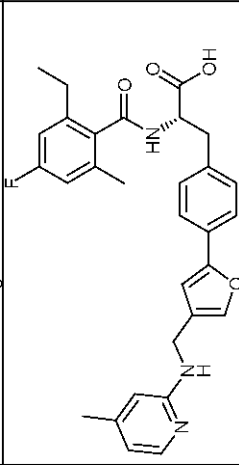
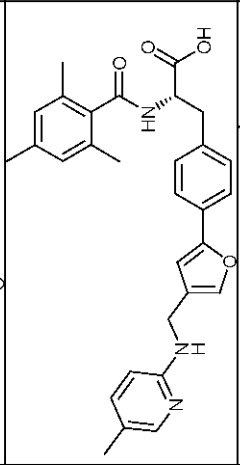
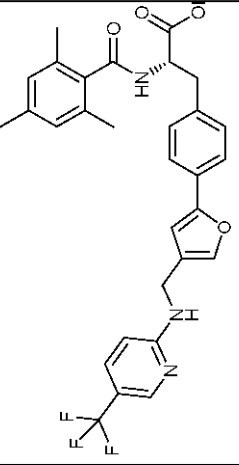
10

20

30

40

50

37		2- (4-フルオロ-2, 6-ジメチル-ベンゾイルアミノ) -3- (4- [4- (4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル) -フェニル) -プロピオン酸	C29H28N3O4F	501.55	502.6	7
38		2- (2-エチル-4-フルオロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ) -3- (4- [4- (4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル) -フェニル) -プロピオン酸	C30H30N3O4F	515.58	484.4	7
39		3- (4- [4- [(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C30H31N3O4	497.58	489.2	7
40		3- (4- [4- [(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C30H28N3O4F3	551.56	552.0	7

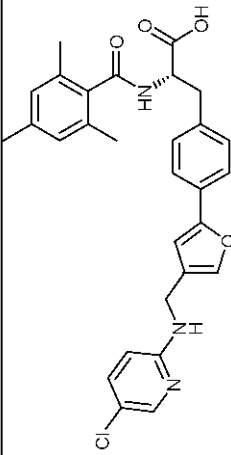
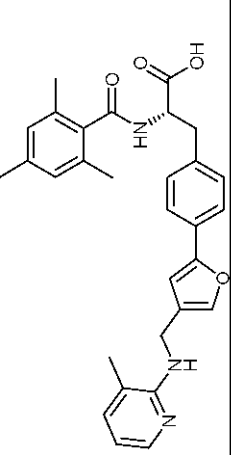
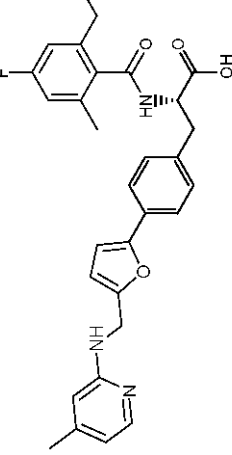
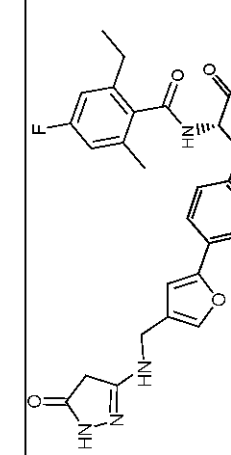
10

20

30

40

50

41		3- (4- [4- [(5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C ₂₉ H ₂₈ N ₃ O ₄ Cl	518.00	518.1	7
42		3- (4- [4- [(3-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -2- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₄	497.58	489.2	7
43		2- (2-エチル-4-フルオロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ) -3- (4- [5- [(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -プロピオン酸	C ₃₀ H ₃₀ N ₃ O ₄ F	515.58	516.0	7
44		2- (2-エチル-4-フルオロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ) -3- (4- [5- [(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -プロピオン酸	C ₂₇ H ₂₇ N ₄ O ₅ F	506.53	507.1	7

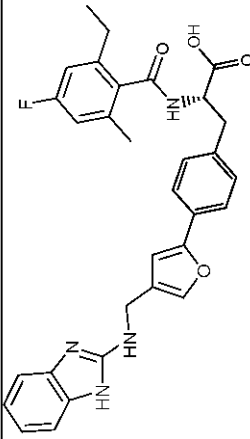
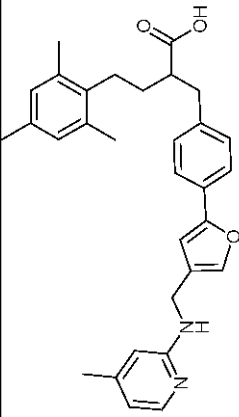
10

20

30

40

50

45		3-(4-[5-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -フェニル) -2-(2-エチル-4-フルオロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ) -プロピオン酸	C31H29N4O4F	540.58	541.1	7
46		[2-(4-[4-[(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -フラン-2-イル] -ベンジル) -4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) -酪酸	C31H34N2O3	482.61	483.2	7

10

20

30

40

実施例 9：本発明の生物学的特徴決定

1. インテグリンレセプター結合アッセイ

選択されたインヒビターの IC_{50} 値は、インテグリンとインテグリンの最も活性なリガンドとの結合を阻害する、競合 ELISA 試験を使用して決定した。インテグリンとリガンドの最適濃度を、更なる試験において最適な信号対雑音比を得るために、両方の多様な濃度を用いる ELISA 結合試験から選択した。 IC_{50} 試験は、固定濃度のリガンド及びインテグリン、並びに段階希釈のインヒビターで実施した。プレートを、SpectraMax Plus 読取機 (Molecular Devices) で測定した。得られた阻害曲線を、SoftMaxPro4.0 ソフトウェアを使用して分析し、回帰点が IC_{50} 値を表わした。

【0426】

10

フィブロネクチンは、Sigma から購入し、フィブリノゲンは、Calbiochem (EMD Biosciences, Darmstadt, Germany) から購入した。インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ 細胞外ドメイン Fc 融合を、記載されているように発現し、精製した (Coe, 2001, J. Biol. Chem., 276, 35854)。インテグリン $\alpha I I b \beta 3$ は、Kordia (Kordia Life Science, Leiden, Netherlands) から購入した。

【0427】

1. 1. $\alpha 5 \beta 1$ -フィブロネクチン結合アッセイ

フィブロネクチンを、コーティング緩衝剤 (15mM Na_2CO_3 、35mM $NaHCO_3$ 、pH 9.6) で希釈し、100 μ L/ウェルで、Nunc-Immuno maxisorp プレート (Nalge Nunc Europe Ltd) に 4°C で一晚コーティングした。コーティング溶液を廃棄した後、プレートを緩衝剤 1 (25mM トリス、pH 7.6、150mM $NaCl$ 、1mM $MnCl_2$ 、1mg/ml BSA) で 3 回洗浄し、ブロッキング緩衝剤 (PBS 中 3% BSA、0.1% Tween 20) 100 μ L により室温で 1 時間ブロッキングした。ブロッキングされたプレートを緩衝剤 1 で洗浄 (3 回) した後、インテグリン (50 μ L) と、インヒビター (緩衝剤 1 で段階希釈) 又は緩衝剤 1 (50 μ L) のいずれかをウェルに加え、RT で 1 時間インキュベートした。次にプレートを緩衝剤 1 で洗浄 (3 回) し、緩衝剤 1 中の抗ヒト Fc-HRP 抗体コンジュゲート (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Germany) 100 μ L と共に RT で 1 時間インキュベートした。緩衝剤 1 による更なる洗浄工程 (3 回) の後、HRP 基質溶液 TMB (Seramun, Germany) 50 μ L をウェルに加えた。色の発生を、1M H_2SO_4 50 μ L により 3~5 分後に止めた。発生した色を 450nm で測定し、上記で記載されたように分析した。

20

30

【0428】

1. 2. $\alpha I I b \beta 3$ -フィブリノゲン結合アッセイ

フィブリノゲンを、コーティング緩衝剤 (15mM Na_2CO_3 、35mM $NaHCO_3$ 、pH 9.6) で希釈し、100 μ L/ウェルで、Nunc-Immuno maxisorp プレートに 4°C で一晚コーティングした。コーティング溶液を廃棄した後、プレートを緩衝剤 1 (25mM トリス、pH 7.6、150mM $NaCl$ 、1mM $MnCl_2$ 、1mg/ml/mL BSA) で 3 回洗浄し、ブロッキング緩衝剤 (PBS 中 3% BSA、0.1% Tween 20) 100 μ L により室温で 1 時間ブロッキングした。ブロッキングされたプレートを緩衝剤 1 で洗浄した (3 回) 後、インテグリン $\alpha I I b \beta 3$ (50 μ L) と、インヒビター (緩衝剤 3: 25mM トリス、pH 7.6、150mM $NaCl$ 、1mM $MnCl_3$ 、1mg/ml BSA、1mM $MgCl_2$ 、1mM $CaCl_2$ により段階希釈) 又は緩衝剤 3 (50 μ L) のいずれかをウェルに加え、RT で 1 時間インキュベートした。次にプレートを緩衝剤 3 で洗浄 (3 回) し、緩衝剤 3 中の抗 $\alpha I I b \beta 3$ 抗体 (抗 CD41b, Pharmingen) 100 μ L と共に RT で 3 時間インキュベートした。プレートを緩衝剤 3 で洗浄 (3 回) し、緩衝剤 3 中の第 2 の抗体 (抗マウス HRP コンジュゲート、Sigma) 100 μ L と共に 1 時間インキュベートした。緩衝剤 3 による更なる洗浄工程 (3 回) の後、HRP 基質溶液 TMB (Seramun) 50 μ L をウェルに加えた。色の発生を、1M H_2SO_4 50 μ L により 3~5 分後に止めた。発生した色を 450nm で測定し、上記で記載されたように分析した。

40

50

【0429】

本発明の幾つかの化合物で実施した多様なアッセイの結果を、 IC_{50} 値として表 2 に示す。

【0430】

2. 細胞阻害アッセイ

H E K 2 9 3 による細胞接着アッセイ

凍結保存細胞を解凍し、使用前に、10% FCS、2 mM グルタミン、100 U/ml ペニシリン及び 100 μ g/ml ストレプトマイシンを有する DMEM 培地で 72 h 増殖させた。

【0431】

細胞を細胞解離溶液 (Sigma) で引き離し、増殖培地に懸濁し、遠心分離し、緩衝剤 A (150 mM NaCl、25 mM HEPES、2 mM EDTA、pH 7.4) に再懸濁した。細胞を 5% CO_2 下、37°C で 30 min インキュベートした。その後、細胞を予熱緩衝剤 B (150 mM NaCl、25 mM HEPES、pH 7.4) で洗浄し、緩衝剤 B に再懸濁した。96 ウェル Maxisorp プレートを、0.01% ポリ-L-リシン、炭酸塩緩衝剤中 10 μ g/ml のフィブロネクチン (Chemicon; #F1904) により、又は炭酸塩緩衝剤単独 (15 mM の Na_2CO_3 、35 mM の $NaHCO_3$ 、pH 9.6) により RT で 1 h コーティングした。プレートを、1% BSA により RT で 30 min 洗浄及びブロッキングした。細胞を、試験化合物と共に、DMSO 濃度を調節して、RT で 10 min プレインキュベートした。1 ウェルあたり 7×10^4 細胞を三重に平板培養し、2 mM $MgCl_2$ の存在下、37°C で 1 h 結合させた。細胞を PBS で洗浄し、接着細胞を 5% グルタルアルデヒドにより 30 min 固定した。

【0432】

続いて細胞を洗浄し、0.1% Crystal Violet により 37°C で 1 h 染色した。プレートを洗浄し、組み込まれた染料を 10% 酢酸で可溶化した。吸光度は、Spectramax Plus 384 マイクロタイタープレート読取機を使用して 570 nm で測定し、SoftMaxPro (Molecular Devices) で分析した。BSA への最小結合を差し引いた。 IC_{50} 値は、XL-FIT を使用して決定した。

【0433】

【表 2】

表 2: セクション 1. 1~2 に記載されている異なる機能性アッセイにおける選択された化合物のインビトロ活性

化合物番号	IC_{50} $\alpha 5 \beta 1$ [nM]	IC_{50} $\alpha bIIb \beta 3$ [μ M]	細胞接着アッセイ における $IC_{50} \alpha 5 \beta 1$ [μ M]
6	< 100	> 1	< 1
9	< 100	> 1	< 1
12	< 100	> 1	< 1
15	< 100	> 1	< 1
19	< 100	> 1	< 1
22	< 100	> 1	< 1
29	< 100	> 1	< 1
35	< 100	> 1	< 1
36	< 100	> 1	< 1
37	< 100	> 1	< 1
45	< 100	> 1	< 1

【0434】

明細書、配列リスト、請求項及び／又は図面によって開示されている本発明の特徴は、別個及びその任意の組み合わせの両方において、多様な形態で本発明を実現する材料とな

ることができる。

【図面の簡単な説明】

【0435】

【図1a】図1a及び1bは、一般的構造： $G-Z-A-Ar-\Psi$ を有する化合物の合成戦略を示す。

【図1b】図1a及び1bは、一般的構造： $G-Z-A-Ar-\Psi$ を有する化合物の合成戦略を示す。

【図2a】図2a及び2bは、一般的構造： $G-Z-A-Ar-\Psi$ を有する化合物の合成の際にGを導入する、2つの反応を示す。

【図2b】図2a及び2bは、一般的構造： $G-Z-A-Ar-\Psi$ を有する化合物の合成の際にGを導入する、2つの反応を示す。

【図3】図3は、 $3-(4-\{3-[(4\text{-メチル-ピリジン-2-イルアミノ})\text{-メチル}]\text{-イソオキサゾール-5-イル}\}\text{-フェニル})-2-(2, 4, 6\text{-トリメチル-ベンゾイルアミノ})\text{-プロピオン酸}$ (6) の合成を示す。

【図4】図4は、 $3-(4-\{5-[(4\text{-メチル-ピリジン-2-イルアミノ})\text{-メチル}]\text{-チアゾール-2-イル}\}\text{-フェニル})-2-(2, 4, 6\text{-トリメチル-ベンゾイルアミノ})\text{-プロピオン酸}$ (9) の合成を示す。

【図5】図5は、 $3-(4-\{4-[(4\text{-メチル-ピリジン-2-イルアミノ})\text{-メチル}]\text{-フラン-2-イル}\}\text{-フェニル})-2-(2, 4, 6\text{-トリメチル-ベンゾイルアミノ})\text{-プロピオン酸}$ (12) の合成を示す。

【図6】図6は、 $3-(4-\{4-[(4\text{-メチル-ピリジン-2-イルアミノ})\text{-メチル}]\text{-フラン-2-イル}\}\text{-フェニル})-2-(2, 4, 6\text{-トリメチル-ベンゾイルアミノ})\text{-プロピオン酸}$ (15) の合成を示す。

【図7】図7は、 $3-(4-\{4-[(4\text{-メチル-ピリジン-2-イルアミノ})\text{-メチル}]\text{-チオフエン-2-イル}\}\text{-フェニル})-2-(2, 4, 6\text{-トリメチル-ベンゾイルアミノ})\text{-プロピオン酸}$ (19) の合成を示す。

【図8】図8は、 $2-[(1\text{-メチル-シクロヘキサンカルボニル})\text{-アミノ}]-3-(4-\{3-[(4\text{-メチル-ピリジン-2-イルアミノ})\text{-メチル}]\text{-ピロール-1-イル}\}\text{-フェニル})\text{-プロピオン酸}$ (22) の合成を示す。

10

20

【図 1 a】

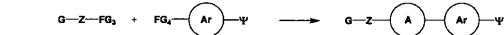
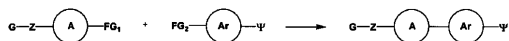


Fig. 1a

【図 1 b】

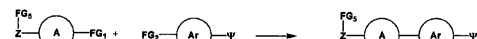


Fig. 1b

【図 2 a】

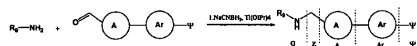


Fig. 2a

【図 2 b】

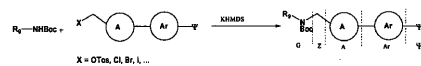
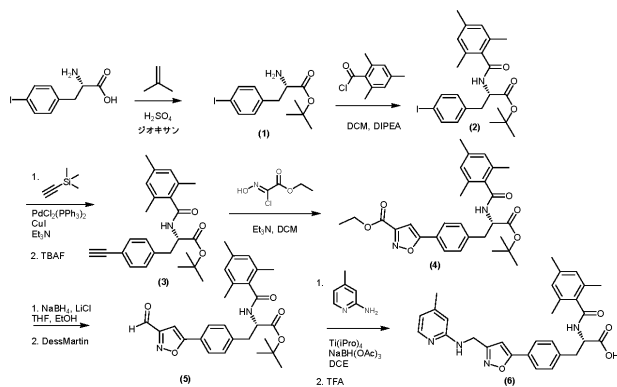


Fig. 2b

【図 3】



【図 4】

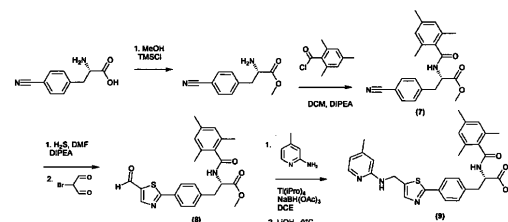


Fig. 4

【図 5】

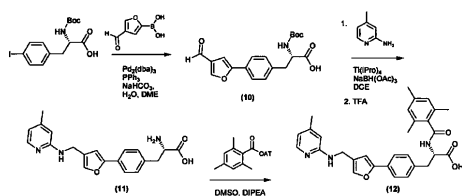


Fig. 5

【図 6】

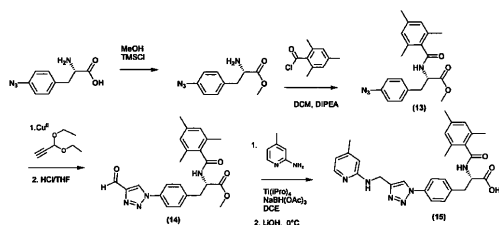


Fig. 6

【図 7】

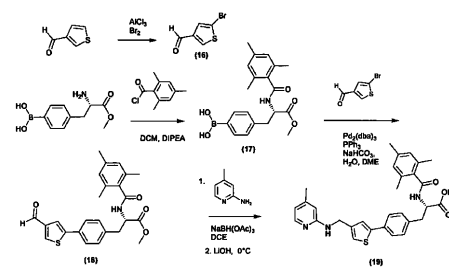


Fig. 7

【図 8】

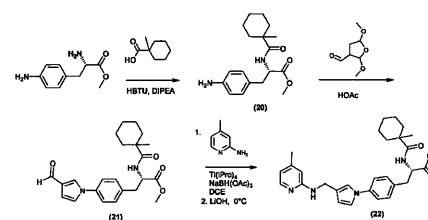


Fig. 8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/004283

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 C07D403/12 C07D407/12 C07D409/12 C07D413/12 C07D417/12 A61P29/00 A61K31/44		
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) C07D		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 521 666 B1 (SIRCAR ILA [US] ET AL) 18 February 2003 (2003-02-18) column 1, line 10 - line 22 column 59; examples 115, 116; table 5 column 61; example 128; table 7 column 63; example 136; table 9 claim 1	1-107
A	US 6 388 084 B1 (KAPLAN GERALD LEWIS [US] ET AL) 14 May 2002 (2002-05-14) the whole document	1-107
A	WO 2005/061440 A (TANABE SEIYAKU CO [JP]; WARD ROBERT WILLIAM [GB]; PRADET CHARLOTTE [GB] 7 July 2005 (2005-07-07) the whole document	1-107
-/-		
☒ 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 document 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 18 October 2007		Date of mailing of the international search report 30/10/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bissmire, Stewart

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/004283

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/192279 A1 (BARBAY KENT [US] ET AL) 1 September 2005 (2005-09-01) the whole document	1-107

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/004283

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 102-107 are directed to a method of treatment of the human/animal body and claims 93-95 are directed to a diagnostic method practised on the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/004283

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6521666	B1	18-02-2003	US 2003191118 A1	09-10-2003
US 6388084	B1	14-05-2002	US 2002133015 A1	19-09-2002
WO 2005061440	A	07-07-2005	AR 047409 A1	18-01-2006
			AU 2004303687 A1	07-07-2005
			BR PI0417878 A	27-04-2007
			CA 2546943 A1	07-07-2005
			CN 1898197 A	17-01-2007
			EP 1701933 A1	20-09-2006
			JP 2007513863 T	31-05-2007
			KR 20060101534 A	25-09-2006
			MX PA06007008 A	31-08-2006
			US 2007043113 A1	22-02-2007
US 2005192279	A1	01-09-2005	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	27/12	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	27/12	
A 6 1 K	49/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 K	51/00	(2006.01)	A 6 1 K	49/00	C
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	49/00	Z
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	A 6 1 K	49/02	Z
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	C S P
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/443	(2006.01)	C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/443	
A 6 1 K	31/422	(2006.01)	C 0 7 D	409/12	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192	
			A 6 1 K	31/4155	
			A 6 1 K	31/4184	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 シュトラギース, ロラント

- ドイツ国、1 0 4 3 9 ベルリン、ヴィヒャーシュトラッセ 9
 (72)発明者 オスターカンプ, フランク
 ドイツ国、1 2 4 8 9 ベルリン、ラディケシュトラッセ 3 6 デー
 (72)発明者 シャルン, ディルク
 ドイツ国、1 3 5 0 7 ベルリン、ベルリナー・シュトラッセ 9 5
 (72)発明者 フンメル, ゲルト
 ドイツ国、1 3 3 5 7 ベルリン、パンクシュトラッセ 1 2
 (72)発明者 カルクホフ, ホルガー
 ドイツ国、1 0 3 1 8 ベルリン、ヴィルデンシュタイナー・シュトラッセ 7
 (72)発明者 ツァーン, グリット
 ドイツ国、1 0 4 3 5 ベルリン、コリナーシュトラッセ 2 3
 (72)発明者 フォッスマイアー, デルテ
 ドイツ国、1 0 4 3 9 ベルリン、エーリヒ・ヴァイナーナート・シュトラッセ 3
 (72)発明者 クリストナー-アルブレヒト, クラウディア
 ドイツ国、1 0 1 1 5 ベルリン、アンクラマー・シュトラッセ 1
 (72)発明者 ライネケ, ウルリッヒ
 ドイツ国、1 4 0 5 9 ベルリン、ダンケルマンシュトラッセ 5 3
 F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC12 CC42 CC52 CC62 CC76 CC92 DD04 DD12
 DD22 DD26 DD42 EE01
 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA022 ZA332 ZA362 ZA452 ZA592 ZA662 ZA812
 ZA892 ZA942 ZA962 ZB082 ZB112 ZB152 ZB262 ZB272 ZB322 ZC422
 ZC552 ZC752
 4C085 HH03 HH05 HH11 KA27 KA29 LL01 LL05 LL07 LL09 LL11
 LL12 LL13 LL15 LL18
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC36 BC37 BC60 BC69 BC82 GA02
 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33
 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11
 ZB15 ZB26 ZB27 ZB32 ZC42 ZC55 ZC75