

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5243537号  
(P5243537)

(45) 発行日 平成25年7月24日(2013.7.24)

(24) 登録日 平成25年4月12日(2013.4.12)

(51) Int. Cl.

F 1

<b>C 0 7 D 231/18</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 231/18	C S P
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 3
<b>A 6 1 P 3/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	
<b>A 6 1 P 3/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 3/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	

請求項の数 17 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-510961 (P2010-510961)
(86) (22) 出願日	平成20年6月2日(2008.6.2)
(65) 公表番号	特表2010-529108 (P2010-529108A)
(43) 公表日	平成22年8月26日(2010.8.26)
(86) 国際出願番号	PCT/IN2008/000345
(87) 国際公開番号	W02008/149379
(87) 国際公開日	平成20年12月11日(2008.12.11)
審査請求日	平成22年2月2日(2010.2.2)
(31) 優先権主張番号	857/KOL/2007
(32) 優先日	平成19年6月6日(2007.6.6)
(33) 優先権主張国	インド (IN)

(73) 特許権者	510003117
	トレント ファーマシューティカルズ リ ミテッド
	インド国 グジャラット アーメダバード オフ アシャム ロード ニア ディネ シュ ホール トレント ハウス
(74) 代理人	100106002
	弁理士 正林 真之
(74) 代理人	100120891
	弁理士 林 一好

最終頁に続く

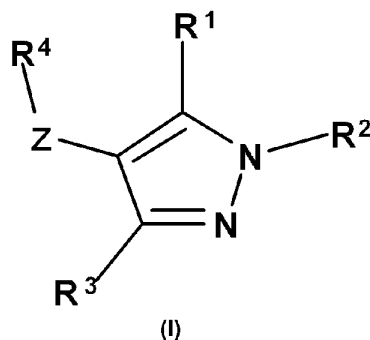
(54) 【発明の名称】 新規化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 ( I ) の化合物及びそれらの薬学的に許容可能な塩及びそれらの水和物、溶媒和物、アトロプ異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、及び多形体。

【化 1】



(式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>3</sup> は、同一であるか異なり、独立して、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル、八口、CN、CF<sub>3</sub>、-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、-CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、COOH、-CONH-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、-CONH-アリール、-NH<sub>2</sub>、-CONH-R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル-アリール、-(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル-R<sup>6</sup>、-NH-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル

、 - NHアリール、 - NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - CH<sub>2</sub> - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - CH<sub>2</sub> - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル - NR<sup>5</sup>、 R<sup>6</sup>、 R<sup>7</sup>から選択されるが、ここで、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキルは、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ、シアノ、 - OH、オキソ、 - COOH、 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - O - ベンジル、 - COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - CONH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - CONR<sup>5</sup>、 - CONH - アリール、 - CONH - ヘテロアリール、又は - CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

R<sup>2</sup>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニル、 - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - COOH、  
10  
、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - COOH、 - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - COO - アルキル、 - C(O) - C(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - C(O)NR<sup>5</sup>、 - C(O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルアリール、 - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - R<sup>6</sup>、 R<sup>6</sup>、 R<sup>7</sup>から選択されるが、ここで、前記(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニルは、ペルハロアルキル、オキソ、  
20  
- C(O)OH、 - C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、 - C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - アリール、 - C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - R<sup>6</sup>、 - CONH<sub>2</sub>、 - CONH(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、 - C(O)NH - アリール、 - C(O)NH - R<sup>6</sup>、 - CONR<sup>5</sup> - CONHNH<sub>2</sub>、 - C(=NH)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - C(=NH)NH<sub>2</sub>、 C(=NH)NHOH、 - C(O) - R<sup>8</sup>、 - C(O)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - C(O)NHSO<sub>2</sub> - アリール、 - C(O)NHOH、 - C(O)NHSO<sub>2</sub> - R<sup>6</sup>、 - C(O)NHNH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - C(O)NHNH - アリール、 - CONH - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルキル - アリール、 - C(O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルキル - R<sup>6</sup>、 - CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>、 - NH<sub>2</sub>、 - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - NH - C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、 - NH - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、 - NHC(O) - アリール、 - NHC(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルアリール、 - NHC(O) - R<sup>6</sup>、 - NH - C(O)NR<sup>5</sup>、 - NH - C(O)NH - アリール、 - NHC(O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、  
30  
- NH - SO<sub>2</sub> - アリール、 - NH - SO<sub>2</sub> - R<sup>6</sup>、ハロ、シアノ、 - OH、 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - O - アリール、 - O - ヘテロアリール、 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルキル - アリール、 - SO<sub>3</sub>H、 - SO<sub>2</sub>NH - アリール、 - SO<sub>2</sub>NH - R<sup>6</sup>、又は - SO<sub>2</sub>NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>6</sup>又はR<sup>7</sup>から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

R<sup>5</sup>は、これが結合された窒素原子と共に飽和又は不飽和の(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)員環を形成するが、この環は、O、N又はSから選択された1 - 2つのヘテロ原子をさらに含んでもよく、オキソ、 - COOH、ハロ、 - OH、 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルから選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、  
40

R<sup>6</sup>は、フェニル又はO、NもしくはSから選択されたヘテロ原子を1 - 4つ含む5 - 8員ヘテロアリールから選択されるが、前記ヘテロアリール又はフェニル環は、ハロゲン、 - OH、 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - ペルハロアルキル、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、 - SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、シアノ、 - COOH、 - C(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - C(O)O - CH<sub>2</sub> - アリール、 - C(O)O - アリール、 - CONH(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、ニトロ、 - NH<sub>2</sub>、 - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - NHC(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - NHC(O) - アリール、 - NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - CONH<sub>2</sub>、 - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、 - NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル又は - COR<sup>8</sup>から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、  
50

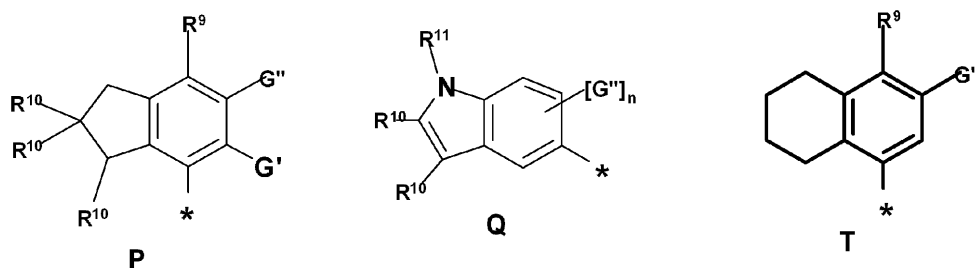
R<sup>7</sup> は、O、N又はSから選択されたヘテロ原子を1 - 4つ含む3 ~ 6員複素環であり、前記複素環はオキソ、ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-OH、-CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、シアノ、-COOH、-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)O-CH<sub>2</sub>-アリール、-C(O)O-アリール、-NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-アリール、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル又は-COR<sup>8</sup>から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

R<sup>8</sup> は、その窒素原子を介して結合されたアミノ酸であり、

Z = O、CH<sub>2</sub>又はNHであり、

R<sup>4</sup> は、P、Q又はTから選択され、

【化2】

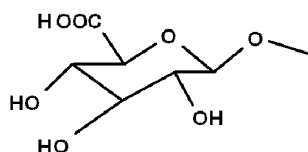


10

20

R<sup>9</sup> は、-OH、-O-アルキル、-OSO<sub>3</sub>H、ハロゲン、-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)NHR<sup>8</sup>、-OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-ペルハロアルキル、-OC(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONR<sup>5</sup>、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-O-アリール、-NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHSO<sub>2</sub>-アリール、-NHCONR<sup>5</sup>、又は、

【化3】



30

から選択され、

R<sup>10</sup> は、H、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、-NHCO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル又は-NH-SO<sub>2</sub>-アリールから選択され、

R<sup>11</sup> は、-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル又は-SO<sub>2</sub>-アリールであり、

G' は、H、ハロゲン又は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、

G'' は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、アリール、ハロゲン、ペルハロアルキル、CN、CHO、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアリール、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-CH<sub>2</sub>アリール、-CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>、-COOH、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>NH-アリールから選択され、nは、1又は2でもよいが、R<sup>4</sup>がQであると、R<sup>2</sup>はR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>ではない。

40

【請求項2】

R<sup>4</sup> は、P又はTから選択されることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

以下の群から選択される化合物：

50

- (1) 3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸
- (2) 3 - [ 4 - ( 1H - インドール - 5 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸
- (3) 7 - [ 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 1H - ピラゾール - 4 - イルオキシ ] - インダン - 4 - オール
- (4) : 7 - { 3 , 5 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イル ) - エチル ] - 1H - ピラゾール - 4 - イルオキシ } - インダン - 4 - オール
- (5) { 2 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - アセチルアミノ } - 酢酸 10
- (6) : 2 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - N - ( 1H - テトラゾール - 5 - イル ) - アセトアミド
- (7) 3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 - チオフェン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸及び 3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 5 - チオフェン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸
- (8) 7 - [ 1 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イルオキシ ] - インダン - 4 - オール及び 7 - [ 1 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 5 - チオフェン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イルオキシ ] - インダン - 4 - オール 20
- (9) 3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸
- (10) 5 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - 1H - ピラゾール - 3 - オール
- (11) 2 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸
- (12) 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 3 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イルメチル ] - 5 - メチル - インダン - 4 - オール
- (13) [ 4 - ( 1H - インドール - 5 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸 30
- (14) 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸
- (15) 7 - [ 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 1H - ピラゾール - 4 - イルメチル ] - 5 - メチル - インダン - 4 - オール
- (16) 7 - [ 3 , 5 - ジイソプロピル - 1 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 1H - ピラゾール - 4 - イルメチル ] - 5 - メチル - インダン - 4 - オール
- (17) 3 - [ 3 , 5 - ジシクロプロピル - 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸
- (18) 3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジイソプロピル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸 40
- (19) [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸
- (20) 3 - [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸
- (21) 7 - [ 3 , 5 - ジエチル - 1 - ( 1H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 1H - ピラゾール - 4 - イルメチル ] - 5 - メチル - インダン - 4 - オール
- (22) [ 3 , 5 - ジシクロプロピル - 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸
- (23) 3 - [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 1H - インドール - 5 - イルメチル ) - ピ 50

ラゾール - 1 - イル] - プロピオン酸

(24) 2 - [4 - (1H - インドール - 5 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - エタノール

(25) [4 - (7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - 酢酸

(26) 3 - [4 - (6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジエチル - ピラゾール - 1 - イル] - プロピオン酸

(27) [4 - (6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジエチル - ピラゾール - 1 - イル] - 酢酸

(28) 3 - {4 - [7 - ヒドロキシ - 6 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - インダン - 4 - イルメチル] - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル} - プロピオン酸

10

(29) 3 - [4 - (6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - プロピオン酸

(30) 1 - {2 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - アセチル} - ピロリジン - 2 - カルボン酸

(31) 7 - [3, 5 - ジメチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルオキシ] - 5 - メチル - インダン - 4 - オール

(32) [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジイソプロピル - ピラゾール - 1 - イル] - 酢酸

20

(33) 3 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - N - イソプロピル - プロピオンアミド

(34) [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - 酢酸

(35) 3 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - プロピオン酸

(36) 4 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - 酪酸

(37) 3 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - N - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - プロピオンアミド

30

(38) 5 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル] - 3H - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オン

(39) 7 - {3, 5 - ジメチル - 1 - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イルメチル} - 5 - メチル - インダン - 4 - オール

(40) {2 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - アセチルアミノ} - 酢酸

(41) 5 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル] - 1H - ピラゾール - 3 - オール

40

(42) 5 - [3, 5 - ジエチル - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - ピラゾール - 1 - イルメチル] - 3H - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オン

(43) 5 - {2 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - エチル} - 3H - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オン

(44) {2 - [3, 5 - ジエチル - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - ピラゾール - 1 - イル] - アセチルアミノ} - 酢酸

(45) 6 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル] - 2 - メチル - 3H - ピリミジン - 4

50

- オン

(46) 3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - オール

(47) 7 - ( 1 - ベンジル - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 5 - メチル - インダン - 4 - オール

(48) 3 - { 4 - [ 7 - ヒドロキシ - 6 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - インダン - 4 - イルメチル ] - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル } - プロピオン酸

(49) 2 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸

(50) 3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - イソプロピル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸

(51) { 4 - [ 7 - ヒドロキシ - 6 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - インダン - 4 - イルメチル ] - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル } - 酢酸

(52) 3 - { 4 - [ 6 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルメチル ] - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル } - プロピオン酸

(53) { 4 - [ 6 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルメチル ] - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル } - 酢酸

(54) 4 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - 酪酸のナトリウム塩

(55) 3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸のマグネシウム塩

(56) 3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸のナトリウム塩

(57) 3 - { 3 , 5 - ジエチル - 4 - [ 6 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルメチル ] - ピラゾール - 1 - イル } - プロピオン酸

(58) 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - オキソ - プロピオン酸エチルエステル

(59) [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸ヒドラジド

(60) N - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - アセトアミジン

(61) [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - オキソ - 酢酸エチルエステル

(62) [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - モルホリン - 4 - イル - メタノン

(63) 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール

(64) 2 - ( 4 - メタンシルホニル - フェニル ) - 1 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - エタノン

(65) 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - カルボン酸エチルエステル

(66) プロパン - 2 - スルホン酸 { 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオニル } - アミド

(67) 3 - [ 5 - エトキシ - 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸又は 3 - [ 3 - エトキシ - 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 5 - メチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸

10

20

30

40

50

- (68) [4-(7-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸
- (69) 2-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルメチル]-ペンタン二酸
- (70) [4-(7-メトキシ-2,2,6-トリメチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸
- (71) N-{2-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-エチル}-アセトアミド
- (72) N-{2-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-エチル}-メタンスルホンアミド 10
- (73) 4-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン
- (74) {3,5-ジエチル-4-[6-(4-フルオロ-ベンジル)-7-ヒドロキシ-インダン-4-イルメチル]-ピラゾール-1-イル}-酢酸
- (75) 3-{4-[7-メトキシ-6-(4-メトキシ-フェニル)-インダン-4-イルメチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル}-プロピオン酸
- (76) 2-[3,5-ジエチル-4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-N-イソプロピル-アセトアミド
- (77) 3-[4-(7-エトキシカルボニルオキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸メチルエステル 20
- (78) [3,5-ジエチル-4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸のナトリウム塩
- (79) 3-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3-メチル-5-リフルオロメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸及び3-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-5-メチル-3-リフルオロメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸
- (80) [4-(4-ヒドロキシ-3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸 30
- (81) [4-(7-クロロ-インダン-4-イルオキシ)-3-チオフェン-2-イル-ピラゾール-1-イル]-酢酸及び[4-(7-クロロ-インダン-4-イルオキシ)-5-チオフェン-2-イル-ピラゾール-1-イル]-酢酸
- (82) {4-[7-メトキシ-6-メチル-2-(4-ニトロ-フェノキシ)-インダン-4-イルメチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル}-酢酸
- (83) [5-アミノ-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3-(4-メトキシ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸及び[3-アミノ-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸
- (84) 2-[3,5-ジエチル-4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-アセトアミド 40
- (85) 1-カルボキシメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸及び2-カルボキシメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸。

## 【請求項4】

請求項1又は3に記載の少なくとも1つの化合物の治療的有効量と任意に薬学的に許容可能な塩、希釈剤又は担体を含有する薬学的組成物。

## 【請求項 5】

ヒトを含む生きている哺乳動物において、肥満治療用の薬剤の製造における請求項 1 又は 3 に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

## 【請求項 6】

ヒトを含む生きている哺乳動物において、インシュリン耐性の軽減及び/又はフランク糖尿病への進行を予防又は遅延させるための薬剤の製造における請求項 1 又は 3 に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

## 【請求項 7】

ヒトを含む生きている哺乳動物において、脂質異常症の予防及び治療のための薬剤の製造における請求項 1 又は 3 に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

10

## 【請求項 8】

ヒトを含む生きている哺乳動物において、代謝性症候群の予防及び治療のための薬剤の製造における請求項 1 又は 3 に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

## 【請求項 9】

ヒトを含む生きている哺乳動物において、1) 脂肪の蓄積過剰及びミトコンドリア機能変形に関連する疾病又は障害に関連した症状、2) 血液又は組織の脂質レベルの不均衡による脂質障害、3) 耐糖能異常、4) I I 型糖尿病、5) 心血管疾患から選択される不適切な甲状腺ホルモン活性に関連する疾病又は障害の予防及び治療のための薬剤の製造における請求項 1 又は 3 に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

## 【請求項 10】

ヒトを含む生きている哺乳動物における肥満を治療するための請求項 4 に記載の薬学的組成物。

20

## 【請求項 11】

ヒトを含む生きている哺乳動物において、インシュリン耐性の軽減及び/又はフランク糖尿病への進行を予防又は遅延させるための請求項 4 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 12】

ヒトを含む生きている哺乳動物における脂質異常症を予防及び治療するための請求項 4 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 13】

ヒトを含む生きている哺乳動物における代謝性症候群を予防及び治療するための請求項 4 に記載の薬学的組成物。

30

## 【請求項 14】

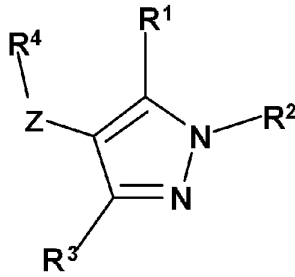
ヒトを含む生きている哺乳動物における1) 脂肪の蓄積過剰及びミトコンドリア機能変形に関連する疾病又は障害に関連した症状、2) 血液又は組織の脂質レベルの不均衡による脂質障害、3) 耐糖能異常、4) I I 型糖尿病、5) 心血管疾患から選択される不適切な甲状腺ホルモン活性に関連する疾病又は障害を予防及び治療するための請求項 4 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 15】

ヒトを含む生きている哺乳動物に治療的有効量の化合物を投与することにより、肥満、インシュリン耐性、脂質異常症、代謝症候群、I I 型糖尿病、及び心血管系疾患から選択される不適切な甲状腺ホルモン活性に関する疾病状態を治療するための、化学式 ( I A ) の化合物及びそれらの薬学的に許容可能な塩及びそれらの水和物、溶媒和物、アトロプ異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、及び多形体からなる医薬

40

## 【化4】



IA

10

(式中、 $R^1$  及び  $R^3$  は、同一であるか異なり、独立して、H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ハロ、CN、 $CF_3$ 、 $-O-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CO_2-(C_1 - C_6)$  アルキル、COOH、 $-CONH-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CONH-$ アリール、 $-NH_2$ 、 $-CONH-R^6$ 、 $-CONR^5$ 、 $-C_1 - C_3$  アルキル-アリール、 $-(C_1 - C_3)$  アルキル- $R^6$ 、 $-NH-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-NH$ アリール、 $-NH-SO_2-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CH_2-NH-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CH_2-O-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-C_1 - C_3$  アルキル- $NR^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  から選択されるが、ここで、 $C_1 - C_6$  アルキル及び  $C_3 - C_7$  シクロアルキルは、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-O-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-O-$ ベンジル、 $-COO-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CONH-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CONR^5$ 、 $-CONH-$ アリール、 $-CONH-$ ヘテロアリール、又は  $-CH_2NR^5$  から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

20

$R^2$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$  アルケニル、 $(C_3 - C_6)$  アルキニル、 $-C(O)-(C_1 - C_3)$  アルキル-COOH、 $-(C_1 - C_3)$  アルキル-COOH、 $-C(O)-(C_1 - C_3)$  アルキル-COO-アルキル、 $-C(O)-C(O)O-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1 - C_3)$  アルキル-NH- $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-C(O)-O-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-C(O)NR^5$ 、 $-C(O)NH-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1 - C_3)$  アルキルアリール、 $-C(O)-(C_1 - C_3)$  アルキル- $R^6$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  から選択されるが、ここで、前記  $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$  アルケニル、 $(C_3 - C_6)$  アルキニルは、ペルハロアルキル、オキソ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-O-(C_1 - C_3)$  アルキル、 $-C(O)-O-(C_1 - C_3)$  アルキル-アリール、 $-C(O)-O-(C_1 - C_3)$  アルキル- $R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - C_3)$  アルキル、 $-C(O)NH-$ アリール、 $-C(O)NH-R^6$ 、 $-CONR^5$ -CONH $NH_2$ 、 $-C(=NH)NH-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NHOH$ 、 $-C(O)-R^8$ 、 $-C(O)NHSO_2(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-C(O)NHSO_2-$ アリール、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NHSO_2-R^6$ 、 $-C(O)NHNH-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-C(O)NHNH-$ アリール、 $-CONH-(C_1 - C_2)$  アルキル-アリール、 $-C(O)NH-(C_1 - C_2)$  アルキル- $R^6$ 、 $-CH_2NR^5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-NH-C(O)-O-(C_1 - C_3)$  アルキル、 $-NH-C(O)-(C_1 - C_3)$  アルキル、 $-NHC(O)-$ アリール、 $-NHC(O)-(C_1 - C_3)$  アルキルアリール、 $-NHC(O)-R^6$ 、 $-NH-C(O)NR^5$ 、 $-NH-C(O)NH-$ アリール、 $-NHC(O)NH-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-NHSO_2(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-NH-SO_2-$ アリール、 $-NH-SO_2-R^6$ 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-O-(C_1 - C_2)$  アルキル-アリール、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH-$ アリール、 $-SO_2NH-R^6$ 、又は  $-SO_2NH-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $R^6$  又は  $R^7$  から選択された少

30

40

50

なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

R<sup>5</sup>は、これが結合された窒素原子と共に飽和又は不飽和の(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)員環を形成するが、この環は、O、N又はSから選択された1-2つのヘテロ原子をさらに含んでもよく、オキソ、-COOH、ハロゲン、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、又は-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルから選択された1つ以上の置換基により任意に置換されてもよく、

R<sup>6</sup>は、フェニル又はO、NもしくはSから選択されたヘテロ原子を1-4つ含む5-8員ヘテロアリアルから選択されるが、ここで、前記ヘテロアリアル又はフェニル環は、ハロゲン、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-ペルハロアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、シアノ、-COOH、-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)O-CH<sub>2</sub>-アリアル、-C(O)O-アリアル、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、ニトロ、-NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-アリアル、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル又は-COR<sup>8</sup>から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよい。

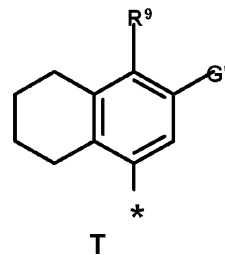
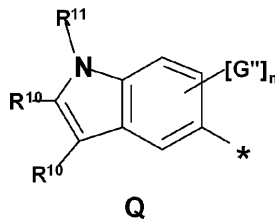
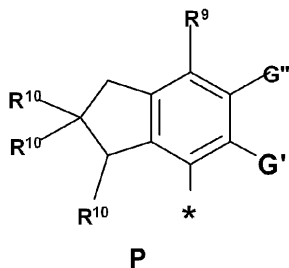
R<sup>7</sup>は、O、N又はSから選択されたヘテロ原子を1-4つ含む3-6員複素環であり、前記複素環は、オキソ、ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-OH、-CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、シアノ、-COOH、-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)O-CH<sub>2</sub>-アリアル、-C(O)O-アリアル、-NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-アリアル、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>アリアル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル又は-COR<sup>8</sup>から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

R<sup>8</sup>は、その窒素原子を介して結合されたアミノ酸であり、

Z = O、CH<sub>2</sub>又はNHであり、

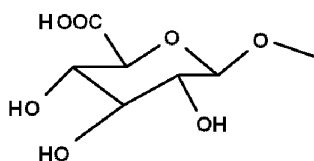
R<sup>4</sup>は、P、Q又はTから選択され、

【化5】



R<sup>9</sup>は、-OH、-O-アルキル、-OSO<sub>3</sub>H、ハロゲン、-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)NHR<sup>8</sup>、-OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-ペルハロアルキル、-OC(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONR<sup>5</sup>、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-O-アリアル、-NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHCONR<sup>5</sup>、又は

【化6】



から選択され、

R<sup>10</sup>は、H、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、-

NHCO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル又は - NH - SO<sub>2</sub> - アリールから選択され、

R<sup>1</sup> は、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、 - CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル又は - SO<sub>2</sub> - アリールから選択され、

G' は、H、ハロゲン又は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから選択され、

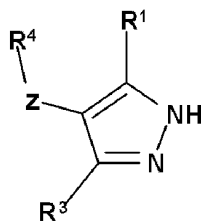
G'' は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、アリール、ハロゲン、ペルハロアルキル、CN、CHO、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルアリール、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、 - CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、 - CH<sub>2</sub>アリール、 - CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>、 - COOH、 - C(O)O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、 - CONH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、 - CONR<sup>5</sup>、 - SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>、 - SO<sub>2</sub>NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub>NH - アリールから選択され、nは、1又は2である)。

10

【請求項16】

適切な溶媒中、適切な塩基存在下に、以下の化学式(II)の化合物

【化7】



II

20

を化学式

R<sup>2</sup> - Y

(式中、Yはハロゲン離脱基である)の化合物と反応させる段階、

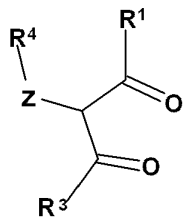
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びZは、請求項1における定義と同様である)、

を含む請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物の製造方法。

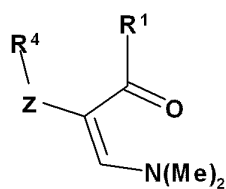
【請求項17】

以下の化学式(III)もしくは(IX)の化合物

【化8】



III



IX

40

をヒドラジン水和物もしくは以下の化学式を有する適切に置換されたヒドラジンと反応させる段階、

R<sup>2</sup> NH NH<sub>2</sub>

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びZは、請求項1における定義と同様である)、

を含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

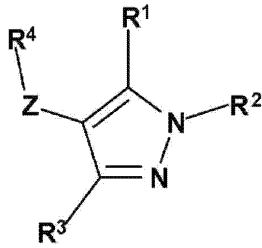
【0001】

本発明は、以下の化学式(I)を有する新規な甲状腺(thyroid)類似化合物(

50

下記式において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $Z$ は、以下に定義される通りである）、その製造方法、その化合物を含有する組成物、及びその化合物と組成物の治療用途に関する。さらに、化学式（I）の化合物は甲状腺受容体に対する結合親和性が非常に低いために甲状腺毒性効果を相当部分避けることができる。本発明はまた、肥満、脂質異常症、代謝症候群などの様々な疾患、及び代謝症候群に関する併存疾患を治療するための医薬の製造のための化学式（I）の化合物の用途に関するものでもある。

【化1】



I

【背景技術】

【0002】

肥満とは、体内にエネルギーが過度に蓄積された状態のことをいい、ヒトや他の哺乳動物の脂肪組織に保存された自然の予備エネルギーが特定の健康状態に関連する地点まで増加するか、又は、死亡率を高くする程度まで増加することをいう。肥満は、エネルギー消費とエネルギー摂取の不均衡によるものであり、肥満治療のための生理的アプローチは、エネルギー減少と脂肪の均衡を目標とする。実際に、ダイエットによる体重減量は、大多数の患者には効果的であるが、初期の減量状態を長期間維持する人は少数にすぎない。

【0003】

肥満は、全世界的に蔓延した状態であり、16億人以上の成人が過体重であり - このうち少なくとも4億人は慢性的肥満である - 全世界的に慢性疾患及び障害の要因となっている（非特許文献1）。WHOは、また、2015年ごろには、約23億人の成人が過体重となり、このうち7億人以上が肥満になると推算している。2005年には、全世界的に5才以下の子供の少なくとも2千万人が過体重であった。肥満及び過体重は、II型糖尿病、心血管疾患、高血圧、脂質異常症、代謝症候群、脳卒中、及び特定タイプの癌をはじめとする深刻な慢性疾患の主な危険要因をもたらす。これにより、早死にするリスクから、全般的な生活の質を低下させる慢性疾患まで、様々な健康問題が起こっている。

【0004】

昔から肥満が深刻な健康問題と関連していたにもかかわらず、医学的な治療を必要とする特定標的という観点から肥満自体が疾病として認識されはじめたのは極めて最近のことである。その結果、新規な経路を標的とする、開発中の肥満治療は、バイオ薬学産業と医療機器産業の2分野において多くの注目を集めている（非特許文献2）。

【0005】

しかしながら、肥満治療に利用できる療法は、不適切な効能又は高い副作用率によりその価値が限られたものであると立証されているため、副作用が低いながらも高い効能を有するより向上したアプローチを必要とする。

【0006】

NPY受容体拮抗薬、3作動薬などの様々な新規な治療的アプローチを用いた多くの化合物が開発初期段階にある。最近は、選択的な甲状腺受容体リガンドも肥満の治療用に調査されている。

【0007】

疫学的証拠によれば、変形した炭水化物及び脂質代謝、体脂肪とコレステロールの累積及びそれによるアテローム性動脈硬化症、高血圧などの心血管疾患の間に関係があるということが明らかである。動脈疾患の一種であるアテローム性動脈硬化症は、全世界的に死

10

20

30

40

50

亡要因であるとみなされている。高脂血症は、アテローム性動脈硬化症に起因する心血管疾患を誘発する第一危険因子であると疫学的に明かに立証されている。近年、医療団体は、血中コレステロールの濃度の低下を改めて強調しており、特に、心血管疾患の予防のための必須段階として、低密度リポタンパク質コレステロールの濃度低下の重要性を強調している。現在、「正常」範囲の上限は、過去に認識されていた値よりはるかに低いことが知られている。その結果、最近は大部分の人々が特に非常に危険であると認識されている。このような独立したリスクとしては、耐糖能異常、左心室肥大、高血圧、及び性別が男性であることなどがある。心血管疾患は、糖尿病患者に多く、これは少なくとも部分的にはこの集団に複数の独立リスクが存在するためである。従って、一般集団及び特に糖尿病患者での脂質異常症の治療の成功は、臨床的に最も重要である。

10

**【0008】**

高血圧は、ヒト集団で様々な他の疾患に対する2次症状として発病する。しかしながら、病因が不明な多くの患者にも高血圧は発生する。このような「本質的な」高血圧は、肥満、糖尿病、及び高トリグリセリド血症などの疾病と関係ある場合が多いが、これらの疾病間の相関関係は十分に確立されていない。多くの患者は、他の疾病や障害の症状が全くないにもかかわらず高血圧の症状が現れる。高血圧は、心不全、腎不全、及び脳卒中（脳出血）などの様々な合併症を直接的に起こすこともある。さらに、高血圧は、アテローム性動脈硬化症と冠疾患（coronary disease）の発病の原因となることもある。高血圧は、単独で発生することはほとんどなく、インシュリン耐性、内蔵肥満、及び脂質異常症などの他の心血管リスクとともに発病することが多い。このような症状は、患者を弱くし、死亡に至ることもある。一般に、高血圧の長期的合併症を低下させるためには効果的な血圧管理が最も重要な治療介入であるとみなされているが、高血圧の治療ガイドラインには患者の治療結果を向上させるために統括的な心血管リスク管理概念が導入され始めた。

20

**【0009】**

代謝異常の集合である代謝症候群は、インシュリン耐性、脂質異常症、肥満、及び高血圧の組み合わせであり、心血管疾患（CVD）の罹患率と死亡率の増加を誘発する。一般集団では、代謝症候群がCVDリスクを1.65倍増加させる。代謝性疾患に罹患した場合、総死亡率及び心血管死亡率のリスクの増加が予想される（非特許文献3）。ある研究結果によれば、米国成人集団の20%以上が代謝症候群に罹患していると推定されている。（非特許文献4）。

30

**【0010】**

II型糖尿病において、肥満及び脂質異常症が多く現れ、II型糖尿病に罹患した人の約70%は高血圧症状も持つため、心血管疾患による死亡率がさらに高くなる。

**【0011】**

高脂血症、肥満、糖尿病、インシュリン耐性、高血糖症、耐糖能異常、及び高血圧のように葡萄糖及び脂質代謝に影響を及ぼす代謝性疾患は、心血管疾患及び早期罹患を含む慢性症状を起こす長期間健康問題を引き起こす。このような代謝性疾患と心血管疾患は互に関連しあい、互いの症状を深刻化又は誘発することがあり、依然として不明瞭なフィードバックメカニズムを発生させる。

40

**【0012】**

従って、II型糖尿病の予防及び代謝性疾患に関連した全体的な心血管疾患のリスクを減少させるためには、多因子介入（multifactorial intervention）が必須である。（非特許文献5）さらに、総体的な心血管リスクの減少において、個別のリスクの減少より多因子介入がはるかに有利であることが立証された。現在、代謝症候群の様々な症状を同時に解決できる単一治療法は存在しない。

**【0013】**

甲状腺は、TSHによる刺激に反応してT4、T3、及びrT3を生成する。T4、T3、及びrT3は、甲状腺内で生成されるが、T4が定量的に主要な2次産物である。甲状腺内において、T3及びrT3の生成量は非常に少量であり、末梢生成量に比べて重要

50

でないといみなされる。T4は、T3又はrT3に変換されるか、又は、共役化、脱アミノ化、又は脱カルボキシル化により除去される。甲状腺において生成されたT4の70%以上が末梢組織で実際に脱ヨード化してT3又はrT3を形成すると推定される。T3の一部は甲状腺で生成されるが、その80-85%は甲状腺外で、主に肝と腎臓でT4から変換されて生成される。T3又はrT3のさらなる分解によって数種の異なるジヨードサイロニン、すなわち：3,5-T2、3,3'-T2、及び3,5'-T2が生成される（非特許文献6）。全ての甲状腺ホルモンは、構造的に2つのリング、すなわち、素環（prime ring）と非素環（non-prime ring）に分けられ、そのSARは、それぞれ素環と非素環上（3'-、5'-、3-及び5-）における置換基の予測不可能な効果作用を示唆する（非特許文献7）。T3は、代謝的に最も活発な甲状腺ホルモンであると考えられる。様々な実験的証拠は、甲状腺ホルモンの主な効果がT3によって媒介されることを示唆している。甲状腺ホルモンは、体内の実質的な全ての細胞の代謝に影響を及ぼす。正常レベルでは、このホルモンは、体重、代謝率、体温、及び気分を維持し、血清低密度リポタンパク質（LDL）レベルに影響を及ぼす。従って、甲状腺機能低下症の場合は、体重増加、高密度LDLコレステロール、及びうつ病が発生する。甲状腺機能亢進症の場合は、このホルモンが体重低下、過剰代謝、血清LDLレベルの低下、心不整脈、心不全、筋肉弱体化、閉経期女性の骨損失、及び不安症状をもたらす（特許文献1）。脳も甲状腺ホルモンの主な標的であり、主に成長期であるが、成獣にも主な標的となる。重症の新生児甲状腺機能低下症は、小脳、特に損傷した分化及び移動を示す顆粒細胞とプルキンエ細胞（Purkinje cells）における変形と関連がある。プルキンエ細胞は、形成不全（hypoplastic）であり、顆粒細胞は、外部の胚層から内部の顆粒層に適切に移動できない。

#### 【0014】

興味深いことに、サイロキシン（“T4”）として知られる甲状腺ホルモンは、脱ヨード化酵素I、セレンタンパク質によりヒトの皮膚でサイロニン（“T3”）に変換されることが知られている。

#### 【0015】

セレン欠乏症は、脱ヨード酵素I活性の低下によりT3レベルの減少をもたらし、このようなT3レベルの減少は、脱毛と強く関連している。T4を投与して発毛した報告があるが、これは、このような観察と一致する。さらに、T3及びT4は、例えば特許文献2及び特許文献3をはじめとする様々な特許公開文献で脱毛治療に関する主題として扱われてきた。

#### 【0016】

甲状腺ホルモンの用途は、これまで甲状腺機能低下症の患者への代替療法のみ限定されていた。しかし、特に、高齢者に対する代替療法は、甲状腺ホルモンの特定の副作用により制限されている。甲状腺ホルモンのある効果は、副作用が最小限になるか、又はなくなると、非甲状腺疾患の治療に有用となる可能性もある。潜在的に有用なこのような特性としては、肥満治療のための体重減量、高脂血症治療のためのコレステロール減少、うつ病の緩和、及び骨粗鬆症における骨形成促進などがある（非特許文献8）。甲状腺機能亢進症は、低い総血清コレステロールと関連があり、これは、肝臓のLDL受容体発現を増加させてコレステロールの胆汁酸への代謝を促進させる甲状腺ホルモンと関連があることが明らかになった（非特許文献9）。甲状腺機能低下症は、高コレステロール血症と関連があり、甲状腺ホルモン代替療法は、総コレステロールを低下させることが知られている（非特許文献10；非特許文献9）。甲状腺ホルモンは、動物モデルにおいて、HDLコレステロールを増加させるとともに、HDLの主要アポリタンパク質の1つであるapoA-Iの発現を増加させることにより、LDL対HDLの比率を向上させるという効果を有することが分かった（非特許文献11；非特許文献12；非特許文献13）。甲状腺ホルモンは、LDLとHDLコレステロールに及ぼすその効果により、アテローム性動脈硬化症及びその他の心血管系疾患のリスクを減少させることも可能である。さらに、甲状腺ホルモンは、アテローム性動脈硬化症に罹患した患者においてそのレベルが増加する

リポタンパク質 ( a ) を低下させることが立証された ( 非特許文献 1 4 ; 非特許文献 1 5 ) 。

【 0 0 1 7 】

このような疾病を治療するために、甲状腺ホルモンを薬理的に利用しようとした過去の試みは、甲状腺機能亢進及び特に心血管系毒性 ( 甲状腺中毒症 ) ( 非特許文献 8 ) により制限された。

【 0 0 1 8 】

甲状腺ホルモンは、甲状腺受容体を介して効果を発揮する。核内には 2 つの主な甲状腺受容体サブタイプである TR<sub>β</sub> 及び TR<sub>α</sub> がある ( ゲノム効果 ) 。 TR<sub>α</sub> 1、TR<sub>α</sub> 1、及び TR<sub>α</sub> 2 イソ型は、甲状腺ホルモンと結合してリガンド調節型転写因子として作用する。 TR<sub>α</sub> 2 イソ型は、脳下垂体と CNS の他の部分に多く分布し、甲状腺ホルモンと結合することなく、様々な状況で転写抑制体として作用する。さらに、TR<sub>α</sub> 1 は、広範囲に分布する。前記文献によれば、心臓、特に心拍数及びリズムに及ぼす甲状腺ホルモンの多くの又は大部分の効果は、TR<sub>α</sub> 1 イソ型を介して媒介されると示唆されている。これに対して、肝及びその他の組織に及ぼすこのホルモンの大部分の作用は、この受容体の型を介してより多く媒介されることが知られている ( 非特許文献 8 ) 。

【 0 0 1 9 】

甲状腺ホルモンは、潜在的に基礎代謝率と関連がある多くの代謝経路の向上を調節することが立証されている。一般に、主要候補メカニズムとしては、アデノシン三リン酸 ( ATP ) 合成から細胞代謝のアンカップリング、又はミトコンドリアから下流の代謝過程の効率の変化がある。従って、TR 受容体により媒介される、甲状腺毒性副作用がなく、代謝性疾患の治療に有用な甲状腺ホルモンベータ選択性及び / 又は組織選択性ホルモンを合成しようとする試みが行われてきた。

【 0 0 2 0 】

従って、特異的な TR 選択的甲状腺リガンドを製造するために多くの研究者が甲状腺模倣体を合成しようとする試みをし、特許文献 4、特許文献 5、特許文献 1、特許文献 6、特許文献 7、特許文献 8、特許文献 9、及び特許文献 1 0 には、様々な素環及び非素環の効果及びその置換基が研究及び開示されており、前記文献は、本発明にその内容全体が統合されている。

【 0 0 2 1 】

最近、T<sub>3</sub> は、T<sub>4</sub> より生物学的にさらに活性的であることが明らかになり、現在は、甲状腺ホルモン受容体のうち最も優勢な活性化因子であるとみなされている ( 非特許文献 7 ) 。この 1 0 数年間、T<sub>3</sub> を除いた自然発生的なヨードサイロニンが生物学的効果を発揮するという証拠が蓄積されてきた。このうち、3, 5 - ジヨードサイロニンは、ミトコンドリア結合部位との直接的な相互反応により細胞酸化能力及び呼吸率に及ぼす迅速かつ短期間の影響力の原因であると考えられる。これまで累積されたこのような証拠によれば、T<sub>2</sub> の作用は、T<sub>3</sub> の作用を単に模倣するのではなく、甲状腺ホルモン受容体を介して T<sub>3</sub> により作動するメカニズムとは異なる独立したメカニズムにより特異的に作用すると結論することができる ( 非特許文献 1 6 ; 特許文献 1 1 ) 。

【 0 0 2 2 】

増加しつつある証拠によれば、できる限り核受容体よりはミトコンドリア機構に関するメカニズムでエネルギー損失を促進することにより、3, 5 - ジヨードサイロニンが代謝非効率を誘発する可能性があること示唆されている。このような T<sub>2</sub> の作用は、ミトコンドリア内への脂肪酸流入の増加と脂肪酸酸化により、甲状腺中毒状態に関連した臨床的症候群を誘発することなく、潜在的に脂肪症を減少させ、体重増加を鈍化させることができる ( 非特許文献 1 6 ; 非特許文献 1 7 ) 。臨床的観点から見ると、熱量 / 脂肪摂取を減少しなくても、高い脂肪酸酸化レベル、脂肪貯蔵率の減少、血清中の中性脂肪とコレステロールレベルの低下、脂肪肝の減少、体重増加の鈍化などを含むシナリオは、治りにくい肥満を治療する非常に有望な方法である ( 非特許文献 1 6 ) 。

【 0 0 2 3 】

特許文献11には、肥満、脂肪肝、及び脂質異常症に主に使用するための治療的有効量の3, 5 T2組成物が開示されている。

【0024】

要約すると、甲状腺ホルモンとその他のヨードサイロニン、共に又は個別に体内のあらゆる細胞の代謝に実質的に影響を及ぼす。これらのホルモンは、体重、代謝率、体温、及び気分の維持のような重要な生理的な役割を果たし、血清の低密度リポタンパク質(LDL)レベルなどにも影響を及ぼす。従って、甲状腺ホルモン(T4、T3)は、LDL受容体の上方調節とコレステロール代謝増進の両方による代謝率増加及びLDLコレステロール減少により体重減少を起こすことがある。しかしながら、甲状腺ホルモンは、肥満及び脂肪疾患などの疾患の治療に有用な程度であり、特に心臓促進に関して十分に広い治療濃度域を有しない。つい最近になって、心臓に有害な効果を誘発しなくても体重と血中コレステロールを低下させることができる、治療的に効果的な手段として、TR選択的作動薬を利用できるという研究結果が発表された。しかしながら、最近、TR選択的作動薬は肝細胞増殖を起こす増殖性反応だけでなく、膵臓の腺房細胞増殖も誘発することが明らかになった(非特許文献18)。また、T3は、その核効果とは独立して、動物において、投与量が少なくても食物消費を増加させると報告されたことがあり(非特許文献19)、T2によるエネルギー吸収増加も現れ(非特許文献20)、これにより、肥満治療効果が相殺される。

10

【0025】

特許文献12は、糖尿病及び関連疾患を治療するために有用なアニリノピラゾール化合物に関する。特許文献13には、HIVの治療に有用なピラゾール誘導体の所定の逆転写酵素阻害薬が開示されており、特許文献14には、レチノイドと類似した活性を有するクロマニル化合物及びチオクロマニル化合物が開示されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0026】

【特許文献1】国際公開第2007003419号パンフレット

【特許文献2】国際公開第00/72810号パンフレット

【特許文献3】国際公開第00/72811号パンフレット

【特許文献4】米国特許出願公開第20050085541号明細書

30

【特許文献5】米国特許出願公開第20040039028号明細書

【特許文献6】国際公開第2006128056号パンフレット

【特許文献7】国際公開第200709913号パンフレット

【特許文献8】米国特許出願公開第20010051645号明細書

【特許文献9】米国特許出願公開第20020049226号明細書

【特許文献10】米国特許出願公開第20030040535号明細書

【特許文献11】国際公開第200509433号パンフレット

【特許文献12】国際公開第2007027842号パンフレット

【特許文献13】米国特許出願公開第2004110816号明細書

【特許文献14】国際公開第9716422号パンフレット

40

【非特許文献】

【0027】

【非特許文献1】WHO fact sheet、2006

【非特許文献2】Melnikova I. およびWages D Nature Reviews Drug Discovery、2006年、第5巻、369 - 370頁

【非特許文献3】Eberhard Ritz, Am. J. Cardiol、2007年、第100巻[補遺]、53 - 60頁

【非特許文献4】Young - Woo Parkら Arch intern Med、2003年、第163巻、427 - 436頁

【非特許文献5】Richard Ceska、Diabetes and Vascu

50

lar Disease Research、2007年、第4巻(補遺)、S2-S4  
頁

【非特許文献6】Kelly GS. Altern Med Rev、2000年、第  
5巻、第4号、306-333頁

【非特許文献7】Burgur' 第6版、第3巻、564-565頁

【非特許文献8】Liu Yeら、JMC、2003年、第46巻、1580-88頁

【非特許文献9】Abrams JJら J. Lipid Res.、1981年、第2  
2巻、323-38頁

【非特許文献10】Aviram M.ら CUn. Biochem.、1982年、第  
15巻、62-66頁

10

【非特許文献11】Ness GC.ら Biochemical Pharmacol  
ogy、1998年、第56巻、121-129頁

【非特許文献12】Grover GJ.ら Endocrinology、2004年  
、第145巻、1656-1661頁

【非特許文献13】Grover GJ.ら Proc. Natl. Acad. Sci.  
USA、2003年、第100巻、10067-10072頁

【非特許文献14】Paul Webb. Expert Opin. Investig  
. Drugs、2004年、第13巻、第5号、489-500頁

【非特許文献15】de Bruinら J. CUn. Endo. Metab.、199  
3年、第76巻、121-126頁

20

【非特許文献16】A. Lombardi. Immun Endoc and Me  
tab Agents in Med Chem、2006年、第6巻、255-65頁

【非特許文献17】Horst C.、Biochem J.、1989年、第261  
巻、945-950頁

【非特許文献18】Amedeo columbano. Endocrinology  
、2006年、第147巻、第7号、3211-8頁

【非特許文献19】Wing May Kongら Endocrinology、20  
04年、第145巻、5252-5258頁

【非特許文献20】Horstら、J Endocrinology、1995年、第  
145巻、291-297頁

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0028】

従って、甲状腺毒性及び食物摂取増加などの好ましくない効果を伴わずに、肥満、インシュリン耐性、糖尿病、脂質異常症、脂肪肝、代謝症候群、及び変形した甲状腺機能による疾患などの代謝性疾患を治療するために有用な新規な甲状腺類似化合物が要求されている。

【0029】

これにより、本発明者らは、食物摂取増加や甲状腺中毒症などの好ましくない効果を大いに回避することができ、例えば：1)脂肪の蓄積過剰、ミトコンドリア機能変形に関する疾病又は障害、2)肥満、3)脂質異常症、アテローム性動脈硬化症のような血液又は組織の脂質レベルの不均衡による脂質障害、4)耐糖能異常、5)II型糖尿病、6)代替療法、7)うつ病、8)心血管疾患、及び9)皮膚疾患のように不適切な甲状腺ホルモン活性に関する疾病又は障害の治療または予防における用途が立証されると予想される新規な甲状腺類似化合物を発見した。

40

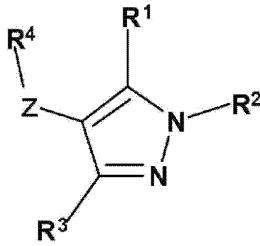
【課題を解決するための手段】

【0030】

本発明の一実施形態は、以下の化学式(I)の化合物及びそれらの薬学的に許容可能な塩及びそれらの水和物、溶媒和物、アトロプ異性体、位置異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形体、及びプロドラッグに関する。

50

## 【化2】



I

式中、 $R^1$  及び  $R^3$  は、同一であるか異なり、独立して、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、COOH、-CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONH-アリール、-NH<sub>2</sub>、-CONH-R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-アリール、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-R<sup>6</sup>、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHアリール、-NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CH<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CH<sub>2</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-NR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>から選択されるが、ここで、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルは、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ、シアノ、-OH、オキソ、-COOH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-ベンジル、-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONR<sup>5</sup>、-CONH-アリール、-CONH-ヘテロアリール、又は-CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

$R^2$  は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-COOH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-COOH、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-COO-アルキル、-C(O)-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)NR<sup>5</sup>、-C(O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアリール、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>から選択されるが、ここで、前記(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニルは、ペルハロアルキル、オキソ、-C(O)OH、-C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、-C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-アリール、-C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-R<sup>6</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、-C(O)NH-アリール、-C(O)NH-R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>-CONHNH<sub>2</sub>、-C(=NH)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、C(=NH)NHOH、-C(O)-R<sup>8</sup>、-C(O)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)NHSO<sub>2</sub>-アリール、-C(O)NHOH、-C(O)NHSO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、-C(O)NHNH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)NHNH-アリール、-CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-アリール、-C(O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-R<sup>6</sup>、-CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NH-C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、-NH-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-アリール、-NHC(O)-アリール、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアリール、-NHC(O)-R<sup>6</sup>、-NH-C(O)NR<sup>5</sup>、-NH-C(O)NH-アリール、-NHC(O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NH-SO<sub>2</sub>-アリール、-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、ハロ、シアノ、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-アリール、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH-アリール、-SO<sub>2</sub>NH-R<sup>6</sup>、又は-SO<sub>2</sub>NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>6</sup>又はR<sup>7</sup>から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

10

20

30

40

50

R<sup>5</sup> は、これが結合された窒素原子と共に飽和又は不飽和の(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)員環を形成するが、この環は、O、N又はSから選択された1 - 2つのヘテロ原子をさらに含んでもよく、オキシ、-COOH、ハロ、-OH、-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、又は-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルから選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

R<sup>6</sup> は、フェニル又はO、NもしくはSから選択されたヘテロ原子を1 - 4つ含む5 - 8員ヘテロアリアルから選択されるが、前記ヘテロアリアル又はフェニル環は、ハロゲン、-OH、-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-ペルハロアルキル、-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、シアノ、-COOH、-C(O)O-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)O-CH<sub>2</sub>-アリアル、  
-C(O)O-アリアル、-CONH(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、ニトロ、-NH<sub>2</sub>、-NH  
H-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)  
-アリアル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>  
- C<sub>6</sub>)アルキル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル又は-COR<sup>8</sup>から選択された  
少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

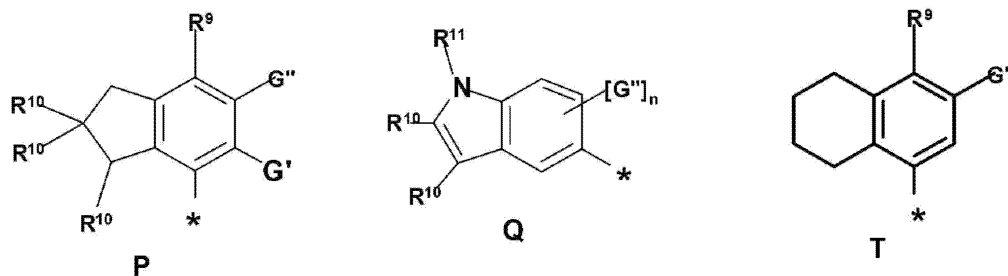
R<sup>7</sup> はO、N又はSから選択されたヘテロ原子を1 - 4つ含む3 - 6員複素環であり、前記複素環はオキシ、ハロゲン、-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-OH、-CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、シアノ、-COOH、-C(O)O-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)O-CH<sub>2</sub>-アリアル、-C(O)O-アリアル、-NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-アリアル、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>アリアル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル又は-COR<sup>8</sup>から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

R<sup>8</sup> は、その窒素原子を介して結合されたアミノ酸であり、

Z = O、CH<sub>2</sub>又はNHであり、

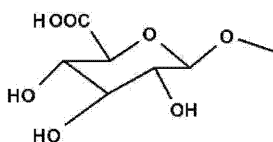
R<sup>4</sup> は、P、Q又はTから選択され、

【化3】



R<sup>9</sup> は、-OH、-O-アルキル、-OSO<sub>3</sub>H、ハロゲン、-C(O)O-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)NHR<sup>8</sup>、-OC(O)-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-O-ペルハロアルキル、-OC(O)O-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-CONR<sup>5</sup>、-NHC(O)-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-O-アリアル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-アリアル、-NHCONR<sup>5</sup>、又は、

【化4】



から選択され、

R<sup>10</sup> は、H、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、-NHCO-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル又は-NH

-  $\text{SO}_2$  - アリールから選択され、  
 $\text{R}^{11}$  は、-  $\text{CO}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{SO}_2$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル又は  
 -  $\text{SO}_2$  - アリールであり、  
 $\text{G}'$  は、 $\text{H}$ 、ハロゲン又は ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルから選択され、  
 $\text{G}''$  は、水素、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、( $\text{C}_3 - \text{C}_6$ ) シクロアルキル、アリール、  
 ハロゲン、ペルハロアルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{CHO}$ 、- ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキルアリール、-  
 ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル -  $\text{O}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{CH}_2\text{R}^9$ 、-  $\text{CH}_2$  アリール、  
 -  $\text{CH}_2\text{NR}^5$ 、-  $\text{COOH}$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、-  $\text{CONH}$  -  
 ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{CONR}^5$ 、-  $\text{SO}_2\text{NR}^5$ 、-  $\text{SO}_2\text{NH}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ )  
 ) アルキル、-  $\text{SO}_2\text{NH}$  - アリールから選択され、 $n$  は、1 又は 2 でもよいが、 $\text{R}^4$  が  
 $\text{Q}$  であると、 $\text{R}^2$  は  $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  ではない。

10

## 【0031】

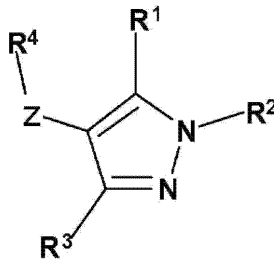
他の実施形態において、本発明は、前述した化合物とその薬学的に許容可能な塩に関する。

## 【0032】

さらに他の実施形態において、本発明は、以下の化学式 (IA) の化合物をヒトを含む  
 生きている哺乳動物に治療的有効量の化合物を投与することにより、肥満、インシュリン  
 耐性、脂質異常症、代謝症候群、II 型糖尿病、甲状腺機能低下症がある高齢の患者に対  
 する代替療法、うつ病、心血管系疾患及び皮膚疾患から選択される不適切な甲状腺ホルモ  
 ン活性に関する疾病状態を治療するための、化学式 (IA) の化合物及びそれらの薬学的  
 に許容可能な塩及びそれらの水和物、溶媒和物、アトロプ異性体、位置異性体、鏡像異性  
 体、ジアステレオマー、互変異性体、多形体、及びプロドラッグの用途に関する。

20

## 【化 5】



IA

30

式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^3$  は、同一であるか異なり、独立して、 $\text{H}$ 、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、  
 ( $\text{C}_3 - \text{C}_7$ ) シクロアルキル、ハロ、 $\text{CN}$ 、 $\text{CF}_3$ 、-  $\text{O}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、  
 -  $\text{CO}_2$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、 $\text{COOH}$ 、-  $\text{CONH}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、  
 -  $\text{CONH}$  - アリール、-  $\text{NH}_2$ 、-  $\text{CONH}$  -  $\text{R}^6$ 、-  $\text{CONR}^5$ 、-  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  アル  
 キル - アリール、- ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル -  $\text{R}^6$ 、-  $\text{NH}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、  
 -  $\text{NH}$  アリール、-  $\text{NH}$  -  $\text{SO}_2$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{CH}_2$  -  $\text{NH}$  - ( $\text{C}_1 -$   
 $\text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{CH}_2$  -  $\text{O}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  アルキル -  $\text{NR}$   
 $^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  から選択されるが、ここで、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル及び  $\text{C}_3 - \text{C}_7$  シクロア  
 ルキルは、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、ハロ、シアノ、-  $\text{OH}$ 、オキソ、-  $\text{COOH}$ 、-  $\text{O}$   
 - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{O}$  - ベンジル、-  $\text{COO}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{C}$   
 $\text{ONH}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{CONR}^5$ 、-  $\text{CONH}$  - アリール、-  $\text{CONH}$  -  
 ヘテロアリール、又は -  $\text{CH}_2\text{NR}^5$  から選択された少なくとも 1 つの置換基により任意  
 に置換されてもよく、

40

$\text{R}^2$  は、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、( $\text{C}_3 - \text{C}_6$ ) シクロアルキル、( $\text{C}_3 - \text{C}_6$ ) ア  
 ルケニル、( $\text{C}_3 - \text{C}_6$ ) アルキニル、-  $\text{C}(\text{O})$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル -  $\text{COOH}$   
 、- ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル -  $\text{COOH}$ 、-  $\text{C}(\text{O})$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル -  $\text{COO}$   
 - アルキル、-  $\text{C}(\text{O})$  -  $\text{C}(\text{O})\text{O}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{C}(\text{O})$  - ( $\text{C}_1 -$   
 $\text{C}_3$ ) アルキル -  $\text{NH}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、-  $\text{C}(\text{O})$  -  $\text{O}$  - ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アル

50

キル、 $-C(O)NR^5$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ アルキル- $R^6$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ から選択されるが、ここで、前記 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3-C_6)$ アルケニル、 $(C_3-C_6)$ アルキニルは、ペルハロアルキル、オキソ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_3)$ アルキル、 $-C(O)-O-(C_1-C_3)$ アルキル-アリール、 $-C(O)-O-(C_1-C_3)$ アルキル- $R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_3)$ アルキル、 $-C(O)NH$ -アリール、 $-C(O)NH-R^6$ 、 $-CONR^5-CONHNH_2$ 、 $-C(=NH)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NHOH$ 、 $-C(O)-R^8$ 、 $-C(O)NHSO_2(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)NHSO_2$ -アリール、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NHSO_2-R^6$ 、 $-C(O)NHNH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)NHNH$ -アリール、 $-CONH-(C_1-C_2)$ アルキル-アリール、 $-C(O)NH-(C_1-C_2)$ アルキル- $R^6$ 、 $-CH_2NR^5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH-C(O)-O-(C_1-C_3)$ アルキル、 $-NH-C(O)-(C_1-C_3)$ アルキル、 $-NHC(O)$ -アリール、 $-NHC(O)-(C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-NHC(O)-R^6$ 、 $-NH-C(O)NR^5$ 、 $-NH-C(O)NH$ -アリール、 $-NHC(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NHSO_2(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH-SO_2$ -アリール、 $-NH-SO_2-R^6$ 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-O-(C_1-C_2)$ アルキル-アリール、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH$ -アリール、 $-SO_2NH-R^6$ 、又は $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $R^6$ 又は $R^7$ から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

$R^5$ は、これが結合された窒素原子と共に飽和又は不飽和の $(C_3-C_6)$ 員環を形成するが、この環は、O、N又はSから選択された1-2つのヘテロ原子をさらに含んでもよく、オキソ、 $-COOH$ 、ハロ、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルから選択された1つ以上の置換基により任意に置換されてもよく、

$R^6$ は、フェニル又はO、NもしくはSから選択されたヘテロ原子を1-4つ含む5-8員ヘテロアリールから選択されるが、ここで、前記ヘテロアリール又はフェニル環は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-$ ペルハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-SO_2(C_1-C_6)$ アルキル、シアノ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)O-CH_2$ -アリール、 $-C(O)O$ -アリール、 $-CONH(C_1-C_3)$ アルキル、ニトロ、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NHC(O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NHC(O)$ -アリール、 $-NHSO_2(C_1-C_6)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NHSO_2(C_1-C_6)$ アルキル又は $-COR^8$ から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

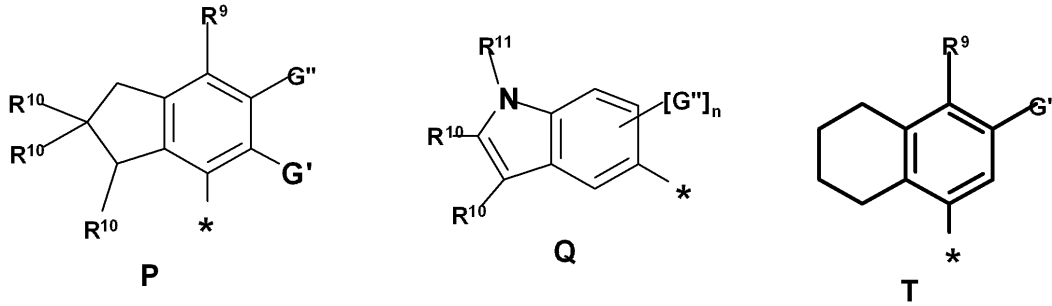
$R^7$ は、O、N又はSから選択されたヘテロ原子を1-4つ含む3-6員複素環であり、前記複素環は、オキソ、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル、シアノ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)O-CH_2$ -アリール、 $-C(O)O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NHC(O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NHC(O)$ -アリール、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2$ アリール $(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NHSO_2(C_1-C_6)$ アルキル又は $-COR^8$ から選択された少なくとも1つの置換基により任意に置換されてもよく、

$R^8$ は、その窒素原子を介して結合されたアミノ酸であり、

$Z = O$ 、 $CH_2$ 又は $NH$ であり、

$R^4$ は、P、Q又はTから選択され、

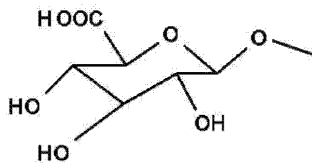
## 【化6】



10

R<sup>9</sup> は、-OH、-O-アルキル、-OSO<sub>3</sub>H、ハロゲン、-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)NHR<sup>8</sup>、-OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-ペルハロアルキル、-OC(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONR<sup>5</sup>、-NHCO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHC(O)-O-アリール、-NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHSO<sub>2</sub>-アリール、-NHCONR<sup>5</sup>、又は

## 【化7】



20

から選択され、

R<sup>10</sup> は、H、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、-NHCO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル又は-NH-SO<sub>2</sub>-アリールから選択され、

R<sup>11</sup> はH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル又は-SO<sub>2</sub>-アリールから選択され、

G' は、H、ハロゲン又は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、

30

G'' は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、アリール、ハロゲン、ペルハロアルキル、CN、CHO、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアリール、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-CH<sub>2</sub>アリール、-CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>、-COOH、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CONR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>NH-アリールから選択され、nは、1又は2である。

## 【0033】

他の実施形態において、本発明は、化学式(I)の化合物の製造に有用な合成中間体及びその中間体の製造方法を含む。

## 【0034】

40

本発明のさらに他の実施形態は、反応式1、2及び3に説明される化学式(I)の製造方法である。

## 【0035】

本発明のさらに他の実施形態は、化学式(I)の化合物を薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又は担体と任意に混合して含有する薬学的組成物である。

## 【0036】

本発明のさらに他の実施形態は、哺乳動物に化学式(I)の化合物を投与することにより、肥満を治療する方法である。

## 【0037】

本発明のさらに他の実施形態は、哺乳動物に化学式(I)の化合物を投与することによ

50

り、インシュリン耐性の軽減及び/又はフランク糖尿病への進行を予防又は遅延させる方法に関する。

【0038】

本発明のさらに他の実施形態は、哺乳動物に化学式(I)の化合物を投与することにより、脂質異常症を予防及び治療する方法である。

【0039】

本発明のさらに他の実施形態は、哺乳動物に化学式(I)の化合物を投与することにより、代謝症候群を予防及び治療する方法である。

【0040】

本発明のさらに他の実施形態は、肥満治療のための医薬の製造における化学式(I)の化合物の使用である。

10

【0041】

本発明のさらに他の実施形態は、インシュリン耐性の軽減及び/又はフランク糖尿病への進行を予防又は遅延させるための医薬の製造における化学式(I)の化合物の使用である。

【0042】

本発明のさらに他の実施形態は、脂質異常症を予防又は治療するための医薬の製造における化学式(I)の化合物の使用である。

【0043】

本発明のさらに他の実施形態は、代謝症候群を予防又は治療するための医薬の製造における化学式(I)の化合物の使用である。

20

【0044】

さらに他の実施形態において、本発明は、甲状腺類似化合物の治療的有効量を投与することにより、食欲に大きな影響を及ぼすことなく不適切な甲状腺ホルモン活性に関する疾病状態を治療する方法を提供する。

【0045】

さらに他の実施形態において、本発明は、化学式(IA)の化合物の治療的有効量を投与することにより、食欲に大きな影響を及ぼすことなく不適切な甲状腺ホルモン活性に関する疾病状態を治療する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

30

【0046】

【図1】OGTT(経口ブドウ糖負荷試験)において、テスト化合物Bの効果をグラフで示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0047】

(定義)

特定の例において異なる限定がない限り、本明細書の全般にわたって使用される用語の定義は次の通りである。

【0048】

本明細書において、「甲状腺類似化合物」という用語は、ジヨードサイロニンと構造的に類似した化合物であり、甲状腺ホルモンと類似した方式で作用するようであるが、甲状腺ホルモンの毒性効果は、有意に除去された化合物を示す。

40

【0049】

本明細書において、「甲状腺受容体リガンド」又は「甲状腺リガンド」という用語は、甲状腺受容体に結合できる化学物質を全て包括する。リガンドは、拮抗薬、作動薬、部分拮抗薬、又は部分作動薬として作用する。

【0050】

本明細書において「甲状腺受容体」という用語は、甲状腺ホルモンが投与されて細胞の核上にドッキング(dock)されてホルモンが活性化された転写因子として機能し、遺伝子発現調節により作用する分子を示す。THRsは、ホルモン欠乏時にDNAと結合し

50

、一般に遺伝子の転写を抑制する。ホルモンとの結合は、受容体における配列変化と関連し、これにより転写が活性化する。

【0051】

本発明を説明する文脈（特に、下記請求の範囲の文脈上）において、冠詞「a」、「an」及び「the」、並びに同様の指示詞は、本明細書において異なる意味で表示される場合、又は、文脈上明確に矛盾する場合を除いて、単数形と複数形を全て包括する。

【0052】

本明細書において「化合物」という用語は、本明細書に開示された一般式により包括される全ての化合物を示す。本明細書に説明された化合物は、1つ以上の二重結合を含有してもよいため、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）などの立体異性体として存在することができる。従って、本明細書に説明された化学構造式は、立体異性体的に純粋な形態（例えば、幾何学的に純粋な形態）と立体異性体の混合物をはじめとし、説明された化合物の可能な全ての立体異性体を包括する。化合物は、エノール形、ケト形、及びそれらの混合物を含む複数の互変異性形で存在することができる。従って、本明細書に開示された化学構造については、説明された化合物などの可能な全ての互変異性形を包括する。説明された化合物は、また、その1つ以上の原子が自然界で通常発見される原子量とは異なる原子量を有する、同位元素で表示された化合物も含む。本発明の化合物に混入できる同位元素の例としては、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ があるが、これらに限定されるものではない。化合物は、水和形態をはじめとして溶媒和形態だけでなく、非溶媒和形態でも存在する。一般に、化合物は、水和又は溶媒和することができる。特定の化合物は、多重結晶形又は非晶形で存在することができる。一般に、全ての物理的形態は、本発明において、想定された用途に対して同等で、本発明の範囲内に含まれる。

【0053】

「位置異性体（regioisomer）」という用語は、当業者にとって周知の用語であり、Organic Synthesis, Smith, M., (McGraw Hill)のような教材に定義された意味を有するが、この教材の定義によれば、位置異性体は、「実験式は同じであるが、原子の結合位置が異なる（連結性が異なる）2つ以上の分子」である。

【0054】

本明細書において「アトロプ異性体（atropisomer）」という用語は、キラリティーの要素が分子面又は分子軸上に位置する立体異性体を示す。

【0055】

また、化合物の部分的な構造を示す場合、ダッシュ（「-」）又は「\*」の表示は、その部分構造が分子の残りの部分に付けられる位置を示す。本発明の化合物の命名法は、MDL ISIS（登録商標）Draw Version 2.2に従う。

【0056】

「薬学的に許容可能な塩」としては、本発明に開示された親化合物を非毒性酸（non-toxic acid）又は塩基付加塩に変形させた誘導体が含まれ、さらにこのような化合物及びその塩の水和物をはじめとする薬学的に許容可能な溶媒和物が含まれる。薬学的に許容可能な塩の例としては、アミンのような塩基性残基の無機酸又は有機酸付加塩、カルボン酸のような酸性残基のアルカリ又は有機付加塩など、及び前述した塩を1種以上含む組み合わせがあるが、これらに限定されるものではない。薬学的に許容可能な塩は、無機酸又は有機酸から形成された親化合物の第4級アンモニウム塩及び非毒性塩を含む。例えば、非毒性酸塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸に由来する塩が含まれ、その他の許容可能な無機塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩と、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩と、前述した塩を1種以上含む組み合わせとがある。薬学的に許容可能な有機塩としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン

10

20

30

40

50

酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸、エシル酸、ベシル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  ( $n$ は0~4である)などの有機酸から製造された塩と、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 $\text{N}, \text{N}'$ -ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩と、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩と、前記塩の1種以上を含む組み合わせとがある。

【0057】

「アルキル」という用語は、単独で使用されても他の基と共に使用されても、表示された数の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素基を示すものであり、置換されなくてもよく、任意に置換されてもよい。アルキル又は他の基と関連して下付文字が使用される場合、その下付文字は、その基が含有できる炭素原子の数を示す。例えば、「 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル」は、その構造に1~6つの炭素を含有するアルキル基を示す。アルキルは直鎖又は分岐鎖である。

10

【0058】

「アルケニル」という用語は、単独で使用されても他の基と共に使用されても、表示された数の炭素原子を有する不飽和(=)脂肪族炭化水素基を示すものであり、置換されなくてもよく、任意に置換されてもよい。アルキル又はその他の基と関連して下付文字が使用される場合、その下付文字は、その基が含有できる炭素原子の数を示す。例えば、「 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルケニル」は、その構造に3~6つの炭素を含有するアルケニル基を示す。アルケニルは、直鎖又は分岐鎖である。

20

【0059】

「アルキニル」という用語は、単独で使用されても他の基と共に使用されても、表示された数の炭素原子を有する不飽和( )脂肪族炭化水素基を示すものであり、置換されるか、任意に置換されてもよい。アルキル又はその他の基と関連して下付文字が使用される場合、その下付文字は、その基が含有できる炭素原子の数を示す。例えば、「 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルキニル」は、その構造に3~6つの炭素を含有するアルキニル基を示す。アルキニルは、直鎖又は分岐鎖である。

【0060】

「シクロアルキル」は、表示された数の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素基を示すものであり、置換されなくてもよく、任意に置換されてもよい。アルキル又は他の基と関連して下付文字が使用される場合、その下付文字は、その基が含有できる炭素原子の数を示す。例えば、「 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル」は、その構造に3~6つの炭素を含有するシクロアルキル基を示す。

30

【0061】

「アリール」という用語は、例えば6~10員の単環式又は二環式の環系の芳香族基であり、置換されなくてもよく、置換されてもよい。代表的なアリール基としては、フェニル、ナフチルなどがある。前記環が置換される場合、その置換基は、ハロゲン(例えば、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ )、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、カルボン酸、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NHSO}_2$ アルキル、 $\text{NHCO}$ アルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及びアシルから選択される。

40

【0062】

本明細書において、「ヘテロアリール」という用語は、例えば5~10員の単環式又は二環式の環系の芳香族基であり、少なくとも1つのヘテロ原子と少なくとも1つの炭素原子を含有する環である。ヘテロアリール基は、環の利用可能な窒素又は炭素原子で結合される。単環式ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどがあるが、これらに限

50

定されるものではない。二環式のヘテロアリール基の例としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジリル、フロピリジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0063】

「アルコキシ」という用語は、酸素ブリッジを介して親分子部分に結合された前記定義されたアルキル基を示す。代表的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*tert*-ペンチルオキシなどを含む。

【0064】

本明細書において、「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨード基を示す。

【0065】

本明細書において、全ての置換基 ( $R^1$ 、 $R^2$  ...) 及びそれらの付加的な置換基は、結果として安定した化合物を形成させるヘテロ原子又は炭素原子を介してメイン構造に結合することができる。

【0066】

本明細書において、「哺乳動物」という用語は、ヒト又は猿、霊長類、犬、猫、馬、牛などの動物を示す。

【0067】

本明細書において、「多形体」という用語は、化学式、塩タイプ、及び水和物/溶媒和物の形態は同一であるが、結晶学的特性は異なる化合物を示す。

【0068】

本明細書において、「水和物」という用語は、その分子に複数の水分子が結合されている化合物を示す。

【0069】

本明細書において、「溶媒和物」という用語は、その分子に複数の溶媒分子が結合された化合物を示す。

【0070】

本発明は、また、本発明の化合物のプロドラッグ、すなわち、生体内で第1化合物に変換される第2化合物も含む。

【0071】

生体内で消去できるエステルは、親分子のプロドラッグの一種である。カルボキシ基を含有する、生体内で加水分解可能な(又は、消去可能な)本発明化合物のエステルは、例えば、ヒト又は動物の体内で加水分解して親酸を生成する、薬学的に許容可能なエステルである。カルボキシに対する薬学的に許容可能な適切なエステルとしては、 $C_1 - C_8$ アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチル、 $C_1 - C_8$ アルカノールオキシメチルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチルと、フタリジルエステルと、 $C_3 - C_8$ シクロアルコキシカルボニルオキシ- $C_1 - C_8$ アルキルエステル、例えば、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルと、1,3-ジオキサラン-2-オニルメチルエステル、例えば5-メチル-1,3-ジオキサラン-2-オニルメチルと、 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニルアルコキシエチルエステル、例えば1-メトキシカルボニルオキシメチルとがあり、本発明の化合物中のカルボキシ基で形成される。

【0072】

本明細書の文脈において、「治療する」又は「治療」という用語は、明らかに反対の意味を特定しない限り、「予防」の意味も含む。本発明の文脈において、「治療する」又は「治療」という表現は、また、従来疾患、急性疾患もしくは慢性疾患又は再発性疾患を和らげるために、本発明の化合物の治療的有効量を投与することも包括する。この定義はまた、再発性疾患の予防のための予防法及び慢性疾患の持続的治療法も包括する。

【0073】

10

20

30

40

50

「治療的有効量」という表現は、疾病治療のために患者に投与される化合物の量がその疾病を治療するのに十分に効果的な量であることを示す。「治療的有効量」は、化合物、投与方式、疾病の重症度、及び治療対象である患者の年齢、体重などによって変わる。

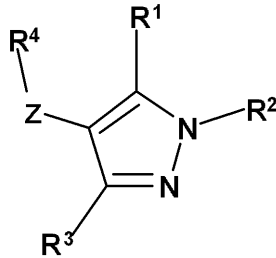
【0074】

「含有する」及び「含有している」という表現は「含む」及び「含んでいる」という意味であるが、これらに限定されるものではない。従って、他の成分、担体、及び添加剤も存在してよい。

【0075】

一実施形態において、本発明は、以下の化学式（I）の化合物を提供する。

【化8】



I

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Z、及び $R^4$ は、前述した定義の通りである。

【0076】

本発明は、また、薬学的に許容可能な塩及びそれらの水和物、溶媒和物、アトロプ異性体、位置異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形体、及びプロドラッグも含む。

【0077】

本発明の好ましい一実施形態は、前記化学式（I）の化合物であり、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及びZは、前記定義と通りであり、 $R^4$ は、P又はTから選択される。

【0078】

（薬学的組成物）

本発明のさらに他の実施形態において、1つ以上の化学式（I）の化合物の治療的有効量を含む薬学的組成物が提供される。まったく配合することなく直接に化学式（I）の化合物の治療的有効量を、個別に又は組み合わせて投与することができるが、実務上、本発明の化合物を薬学的に許容可能な賦形剤及び少なくとも1つの活性成分を含む薬学的剤形の形態として投与することが一般的である。これら剤形は、経口、局所、経皮、皮下、筋肉内、静脈内、鼻腔内、肺などをはじめとする多様な経路で投与することができる。

【0079】

経口用組成物は、固状又は液状剤形の形態でもよい。固状剤形としては丸薬、パウチ、小袋、又は、錠剤、多粒子ユニット、カプセル（軟質、及び硬質ゼラチン）などの不連続ユニットがある。液状剤形は、エリキシル、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップなどの形態でもよい。経口用の組成物は、組成物製造のための当該技術分野で公知の方法で製造することができ、このような薬学的組成物は、活性成分にさらに希釈剤、崩壊剤、結合剤、可溶化剤、潤滑剤、流動促進剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤、キレート剤、安定剤、香料、甘味料、色素などの賦形剤を含有してもよい。適切な賦形剤の複数の例としては、ラクトース、セルロース、及びそれらの誘導體、例えば微細結晶性セルロース、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、エチルセルロース、第二リン酸カルシウム、マンニトール、澱粉、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、多様なガム類、例えば、アカシア、トラガカント、キサンタン、アルギン酸塩及びそれらの誘導體、ソルビトール、ブドウ糖、キシリトール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイド状二酸化ケイ素、鉱物性オイル、モノステアリン酸グリセリン、グリセリンベヘネート、グリコー

10

20

30

40

50

ル酸澱粉ナトリウム、クロスボビドン、架橋カルボキシメチルセルロース、様々な乳化剤、例えば、ポリエチレングリコール、ソルビトール脂肪酸、エステル、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、糖エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピルブロックコポリマー、ポリエトキシレート脂肪酸モノエステル、ジエステル、及びそれらの混合物がある。

【0080】

注射用滅菌組成物は、注射用蒸留水、N-メチル-2-ピロリドン、プロピレングリコール、及びその他のグリコール、アルコール、天然植物性油、例えばごま油、ココナツオイル、ピーナツ油、綿実油、又は合成脂肪賦形剤、オレイン酸エチルなどの賦形剤において活性成分を溶解又は懸濁することにより通常の製薬によって調剤することができる。緩衝液、抗酸化剤、防腐剤、錯化剤、例えばセルロース誘導体、ペプチド、ポリペプチド、及びシクロデキストリンなども必要に応じて混入することができる。剤形は、活性成分の即効型投与剤形でもよく、活性成分の持続放出性、活性成分の遅延放出性、又は活性成分の制御放出性を有するように実現されてもよい。

10

【0081】

治療効果を得るために要求される活性成分の量は、もちろん、特定化合物、投与経路、治療対象者、及び治療される特定疾病又は疾患によって変わる。本発明の化合物は、1日0.001~1500mg/kg、好ましくは1日0.01~1500mg/kg、より好ましくは1日0.1~1500mg/kg、最も好ましくは1日0.1~500mg/kgの投与量であり、経口又は非経口で投与することができる。ヒト成人の場合、投与量の範囲は、一般に1日5mg~35gであり、好ましくは1日5mg~2gである。錠剤又は不連続ユニットとして提供されるその他の剤形は、その剤形又は同一剤形を何度も投与すると、有効な量を簡便に含有することができ、例えば前記ユニットは5mg~500mgを含有する。

20

【0082】

本発明の化合物は、薬剤中の唯一の活性成分として使用することもでき、1種以上の付加的な活性物質と併用することもできる。このような付加的な活性物質は、本発明によるさらなる化合物でもよく、又は、異なる治療剤、例えば抗肥満剤もしくは抗脂質異常症剤もしくはその他の薬学的活性物質でもよい。

【0083】

本発明の化合物は、脂質低下薬、抗アテローム性動脈硬化症剤、抗糖尿病剤、抗骨粗鬆症剤、抗肥満剤、抗不安剤、抗うつ剤、抗高血圧剤、強心配糖体、食欲抑制剤、成長促進剤、皮膚疾患治療剤、骨吸収抑制剤、及び甲状腺模倣剤から選択された1つ以上の適切な他の治療剤と併用することができる。

30

【0084】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能な適切な脂質低下薬の例としては、MTP阻害剤、HMG CoA還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、ACAT阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸のNa<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤、LDL受容体の上方調整剤、コレステリルエステル転送タンパク質(CEPT)阻害剤、胆汁酸抑制薬、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)-アルファ作動薬、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)-デルタ作動薬、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)-ガンマ/デルタ二重作動薬、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)-アルファ/デルタ二重作動薬及び/又はニコチン酸及びその誘導体、又はその薬学的に許容可能な塩があるが、これらに限定されるものではない。

40

【0085】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるのに適した抗糖尿病剤の例としては、メトホルミン及びフェンホルミンのようなビッグアニド、グリクラジド及びアルファグルコシダーゼ阻害剤のようなスルホニルウレア、チアゾリジンジオンのようなPPAR作動薬、フィブリン酸誘導体のようなPPAR作動薬、アルファ-アミラーゼ阻害剤、脂肪酸酸化

50

阻害剤、A2拮抗薬、PPAR 作動薬又は拮抗薬、PPAR / 二重作動薬、P2阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV(DP4)阻害剤、SGLT2阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)及びその類似体、グルコキナーゼ活性化剤、VPAC2受容体作動薬、PTP-1B(タンパク質チロシンフォスファターゼ-1B)阻害剤、11-HSD1(11-ヒドロキシ-ステロイドデヒドロゲナーゼ1)阻害剤、メグリチニド、グルココルチコイド(GR)拮抗薬、及びインシュリン、又はその薬学的に許容可能な塩があるが、これらに限定されるものではない。

## 【0086】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるのに適した抗骨粗鬆症剤の例としては、アレンドロネート、リセドロネート、PTH、PTH断片、ラロキシフェン、カルシトニン、RANKリガンド拮抗薬、カルシウム感知受容体拮抗薬、TRAP阻害剤、選択的エストロゲン受容体調整剤(SERM)及びAP-1阻害剤又はその薬学的に許容可能な塩があるが、これらに限定されるものではない。

10

## 【0087】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるのに適した抗肥満剤の例としては、5HT(セロトニン)輸送阻害剤、NE(ノルエピネフリン)輸送阻害剤、CB-1(カンナビノイド-1受容体)拮抗薬/逆作動薬、グレリン拮抗薬、H3(ヒスタミンH3)拮抗薬/逆作動薬、NPY1(神経ペプチドY<sub>1</sub>)拮抗薬、NPY2(神経ペプチドY<sub>2</sub>)作動薬、NPY5(神経ペプチドY<sub>5</sub>)拮抗薬、レプチン又はその誘導体、オピオイド拮抗薬、オレキシン拮抗薬、BRS3(ボンベシン受容体サブタイプ3)作動薬、CCK-A(コレシストキニン-A)作動薬、CNTF(毛様体神経栄養因子)、CNTF誘導体、GHS(成長ホルモン分泌促進因子受容体)作動薬、5HT<sub>2c</sub>(セロトニン受容体2c)作動薬、Mc3r(メラノコルチン3受容体)作動薬、Mc4r(メラノコルチン4受容体)作動薬、モノアミン再吸収阻害剤、 $\beta_3$ (ベータアドレナリン受容体3)作動薬、DGAT1(ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1)阻害剤、DGAT2(ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2)阻害剤、FAS(脂肪酸合成酵素)阻害剤、PDE(ホスホジエステラーゼ)阻害剤、甲状腺ホルモン作動薬、UCP-1(脱共役タンパク質1)、2、又は3活性化剤、グルココルチコイド拮抗薬、SCD-1(ステアシルCoAデサチュラーゼ-1)阻害剤、リパーゼ阻害剤、脂肪酸輸送阻害剤、ジカルボキシラト輸送阻害剤、食欲抑制剤、例えばデキストロアンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンもしくはマジンドール、又はその薬学的に許容可能な塩があるが、これらに限定されるものではない。

20

30

## 【0088】

本発明の化合物は、成長促進剤、例えばTRH、ジエチルスチルベストロール、テオフィリン、エンケファリン、Eシリーズのプロスタグランジン又はその薬学的に許容可能に塩と併用することができる。

## 【0089】

本発明の化合物は、また、成長ホルモン分泌促進剤、例えばGHRP-6、GHRP-1、GHRP-2、又は成長ホルモン放出因子及びその類似体、又は成長ホルモン及びその類似体、又はIGF-1及びIGF-2を含むソマトメジンと共に併用することができる、又はアルファ-アドレナリン作動薬、例えばクロニジン、又はセロトニン5-HT<sub>D</sub>作動薬、例えばスマトリプタン、又はソマトスタチン又はその放出を抑制する薬剤、例えばフィゾスチグミン及びピリドスチグミンと共に組み合わせて使用することができる。本発明に開示された化合物は、また、副甲状腺ホルモン、PTH(1-34)又はビスフォスフォネート、例えばMK-217(アレンドロネート)と併用される。

40

## 【0090】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるのに適した抗不安剤の例としては、ジアゼパム、ロラゼパム、ブスピロン、オキサゼパム及びパモ酸ヒドロキシジンなどがある。

## 【0091】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるのに適した抗うつ剤の例としては、シタロブ

50

ラム、フルオキセチン、ネファゾドン、セルトラリン、パロキセチンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0092】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるのに適した抗高血圧剤の例としては、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、レニン阻害剤、ベータアドレナリン受容体遮断薬、アルファアドレナリン受容体遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、カリウムチャンネル活性化剤、アルドステロンシンターゼ阻害剤、中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤、二重アンギオテンシン変換酵素/中性エンドペプチダーゼ（ACE/NEP）阻害剤、エンドセリン受容体拮抗薬、二重アンジオテンシン、及びエンドセリン受容体拮抗薬（DARA）、利尿薬又はその薬学的に許容可能な塩があるが、これらに限定されるものではない。

10

【0093】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるのに適した強心配糖体としては、ジギタリス及びウアバインがある。

【0094】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるのに適した甲状腺模倣剤の例としては、KB-2115、MB07811又はその薬学的に許容可能な塩があるが、これらに限定されるものではない。

【0095】

前述したような皮膚疾患又は疾病を治療するために、本発明の化合物を単独で使用するか又は任意にトレチノインのようなレチノイド、又はビタミンD類似体と共に組み合わせて使用することができる。

20

【0096】

前述したその他の治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて使用される場合、例えば、医師用卓上参考書（Physicians' Desk Reference: PDR）に示された量又は当業者により決定される異なる量で使用される。

【0097】

本発明の化合物が1つ以上の他の治療剤と組み合わせる形態で投与される場合、同時に、順に又は固定したユニット剤形として投与される。

【0098】

（略語）

TSH - 甲状腺刺激ホルモン、サイトロピンとしても知られている

T4 - サイロキシン

T3 - トリヨードサイロニン

T2 - ジヨードサイロニン

rT3 - 逆T3

SAR - 構造活性相関

NPY - 神経ペプチドY

【0099】

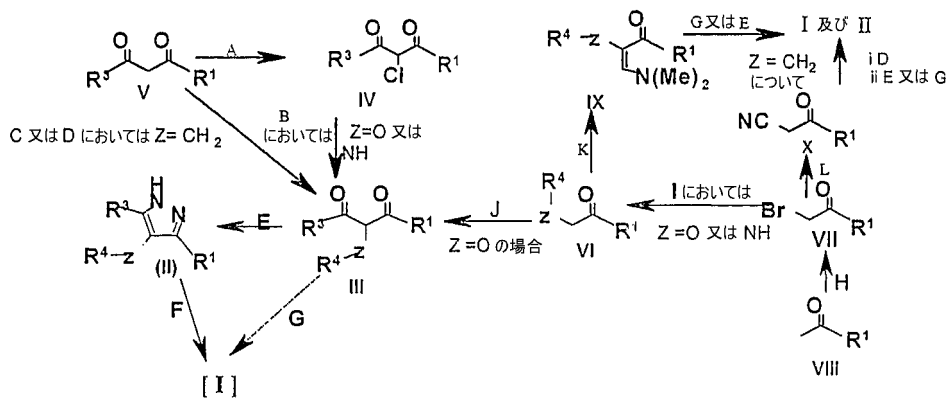
（本発明の化合物の合成のための反応式）

以下、本発明のさらに他の実施形態により、本発明の化合物の合成のための反応式について説明する。

40

## 【化9】

## 反応式 1



- A.  $(CH_3)_3SiCl$ , 臭化テトラブチルアンモニウム, DMSO, アセトニトリル  
 B.  $R^4OH$  (XII, XIV, XVI, XVII) 又は  $R^4NH_2$ ,  
 C.  $R^4CHO$  (XIII),  
 AcOH- ピペリジン, トルエン  
 2.  $Pd/BaSO_4, H_2, 50\text{ psi}$  (約345kPa)  
 D.  $R^4CH_2Y$  (XV), NaH, THF  
 E.  $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ , エタノール  
 F.  $R^4Y$ , 塩基, THF

- G.  $R^2NHNH_2$ , エタノール, AcOH  
 H. 臭素, HBr, メタノール 又は  $CCl_4$ ,  
 I.  $R^4OH$  (XII, XIV, XVI, XVII) 又は  $R^4NH_2$ ,  
 $K_2CO_3$ , アセトン 又は DMF  
 J.  $R^3COOEt$  又は  $R^3COCl$ ,  $KO^tBu$ , THF  
 K. DMF-DMA,  $80^\circ C$   
 L. NaCN, DMF

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び Z は、前述した定義の通りであり、Y は、ハロ又はその他の離脱基である。

## 【0100】

特定の実施形態において、本発明の化学式 (I) の化合物は、反応式 1 に示すように化学式 (II) のピラゾール誘導体又は化学式 (III) のジケト誘導体から得られる。

## 【0101】

テトラヒドロフランのような極性非プロトン性溶媒中において、金属水素化物又は金属炭酸塩から選択された塩基の存在下に、置換ハロゲン化アルキル又は適切な離脱基を含有する其他アルキル誘導体と化学式 (II) の誘導体を反応させることにより化学式 (I) の化合物を得る。

## 【0102】

同様に、化学式 (III) のジケト誘導体は、アルコール溶媒中において、置換ヒドラジン誘導体と反応して化学式 (I) の化合物を生成する。

## 【0103】

化学式 (II) の化合物は、反応式 1 に示されたように、化学式 (III) の化合物を文献上の公知の条件下でヒドラジン水和物で処理することにより得られる。化学式 (III) の化合物は、テトラヒドロフランのような極性非プロトン性溶媒中において、金属水素化物又は金属炭酸塩のような塩基の存在下に、化学式 (IV) の化合物を化学式 (XII)、(XIV)、(XVI)、又は (XVII) の置換ヒドロキシインダン又は置換ヒドロキシインドールと反応させることにより製造される。化学式 (IV) の化合物は、塩化トリメチルシリル及びジメチルスルホキシドなどの適切な試薬の存在下に、化学式 (V) のジケト誘導体をアセトニトリルの適切な溶媒中に溶解させることにより化学式 (V) のジケト誘導体から得ることができる。

## 【0104】

又は、化学式 (III) の化合物は、化学式 (V) の化合物をピペリジン - 酢酸の存在下に化学式 (XIII) のアルデヒド誘導体と反応させた後、水素雰囲気下で、Pd/B

10

20

30

40

50

a S O 4 のような触媒の存在下に水素添加させることにより直接得られるか、又は金属水素化物又は金属炭酸塩の存在下に、化学式 ( X V ) のクロロ誘導体と反応させることにより得られる。

【 0 1 0 5 】

別法において、化学式 ( I I I ) の化合物はまた、金属水素化物又は金属アルコキシドなどの塩基の存在下に化学式 ( V I ) の化合物を適切な酸クロライド又はエチルエステルと反応させることにより化学式 ( V I ) の化合物から製造することができる。化学式 ( V I ) の化合物は、好ましくは、金属水素化物又は金属炭酸塩から選択された塩基の存在下に、化学式 ( V I I ) の化合物を化学式 ( X I I )、( X I V )、( X V I )、又は ( X V I I ) の適切なヒドロキシ又はアミノインダン又はインドール誘導体と反応させることにより化学式 ( V I I ) の化合物から得られる。化学式 ( V I I ) の化合物は、反応式 1 に示すように、メタノールなどの適切な溶媒中において化学式 ( V I I I ) のメチルケトン

10

【 0 1 0 6 】

化学式 ( I I ) の化合物と化学式 ( I ) の化合物は、化学式 ( I X ) のケト誘導体から又は化学式 ( X ) のシアノ誘導体から製造することができる。化学式 ( I X ) の化合物をアルコール溶媒存在下に適切な置換又は非置換ヒドラジンと反応させることによりそれぞれ化学式 ( I ) 及び化学式 ( I I ) の化合物を得ることができる。化学式 ( I X ) の化合物は、化学式 ( V I ) の化合物をジメチルホルムアミドジエチルアセタールと反応させることにより得られる。別法において、化学式 ( X ) の化合物を金属水素化物のような塩基の存在下に化学式 ( X V ) の化合物と反応させた後、アルコール溶媒の存在下に、適切な置換又は非置換ヒドラジンで処理してそれぞれ化学式 ( I ) 及び化学式 ( I I ) の化合物を得ることができる。

20

【 0 1 0 7 】

反応式 1 に示すように、化学式 ( X ) のシアノ誘導体は、化学式 ( V I I ) の化合物をシアン化ナトリウムの存在下に、ジメチルホルムアミドのような有機溶媒に溶解させることにより化学式 ( V I I ) の化合物から得られる。反応式 1 に示すように得られた化学式 ( I ) の化合物は、最終化合物であるか、又は、適切な官能基変換もしくは当該技術分野で公知の方法で化学式 ( I ) に変換することができる。

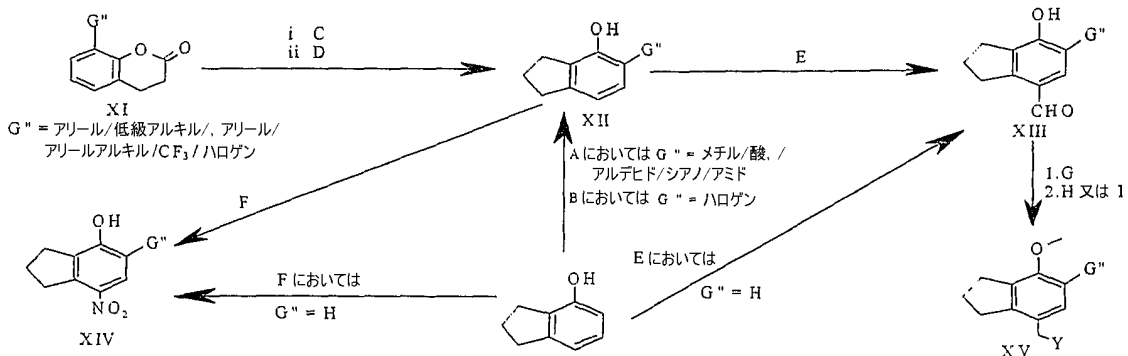
【 0 1 0 8 】

化学式 ( X I I )、( X I I I )、( X I V ) 及び ( X V ) の中間体は、以下の反応式 2 により得られる。

30

## 【化10】

## 反応式 2



式中  $G'' = \text{水素/低級アルキル/ハロゲン}/CF_3/\text{シアノ/アルデヒド/エステル/アリール/アリールアルキル}; Y = Br/Cl$

A. 1. パラホルムアルデヒド,  $MgCl_2$ , TEA, THF  
2. Pd-C,  $H_2$ , メタノール

B. N-ハロスクシンイミド, ジイソプロピルアミン, THF

C.  $AlCl_3$ , 170-180 °C

D. トリエチルシラン, TFA

E. ヘキサミン, TFA

F. 硝酸, AcOH-水

G. 1. MeI,  $K_2CO_3$ , DMF  
2.  $NaBH_4$ , メタノール

H.  $PPh_3$ ,  $CBR_4$ , THF

I. 塩化チオニル, THF

## 【0109】

反応式 2 に示すように、中間体 (XII) は、4 - ヒドロキシインダン又は置換ジヒドロクマリン XI から得られる。特定実施形態において、化学式 (XI) の置換ジヒドロクマリンをアルミニウムトリクロライドと共に加熱した後、インダノンのケト基をトリフルオロ酢酸中にトリエチルシランで還元させて化学式 (XII) の化合物を得る。インダノンの還元は、US 2005/0037925、WO 9943647、及び US 2002/0040016 に開示された方法で行うこともできる。別法において、4 - ヒドロキシインダンをパラホルムアルデヒドと反応させてアルデヒド置換化合物が得られ、これは、 $NH_2NH_2 \cdot KOH$  - エチレングリコールや水素雰囲気下での Pd/C などの適切な試薬の存在下にメチル基に還元されるか、又はスルファミン酸及び亜塩素酸ナトリウムのような弱い酸化剤を用いてアルデヒドを酸化して酸に還元される。このように得られた酸基は、無機酸存在下に適切なアルコールとさらに反応させてエステルを得るか、又はカルボジイミドから選択されたカップリング試薬及び適切なアミンを用いてアミドを得る。また、化学式 (XII) のアルデヒド基を用いて従来の方法でシアノ誘導体を得ることもある。他の別法においては、好ましくは、4 - ヒドロキシインダンをテトラヒドロフラン又はジハロアルカン ( $G'' = \text{ハロゲン}$ ) などの溶媒中で触媒量のジイソプロピルアミンの存在下に N - ハロスクシンイミドと反応させるか、又は、塩化スルフリル ( $G'' = \text{クロロ}$ ) で処理することにより、化学式 (XII) のハロゲン置換ヒドロキシインダン誘導体を製造することもできる。

## 【0110】

化学式 (XII) の化合物又は 4 - ヒドロキシインダン ( $G'' = H$ ) をトリフルオロ酢酸中においてヘキサミンで処理し、化学式 (XIII) の化合物を得る。

## 【0111】

他の特定実施形態において、化学式 (XIII) の化合物を塩基存在下にヨウ化メチルと反応させた後、水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤存在下に還元させた後、このようにして得た中間体を四臭化炭素及びトリフェニルホスフィン又は塩化チオニルとそれぞれ反応させて、化学式 (XV) の化合物を化学式 (XIII) の化合物から得ることができる。別法において、化学式 (XII) の化合物又は 4 - ヒドロキシインダンを酢酸存在下に硝酸で処理することにより、化学式 (XIV) の化合物又は 4 - ヒドロキシインダンを化学式 (XII) の化合物から得ることもできる。

10

20

30

40

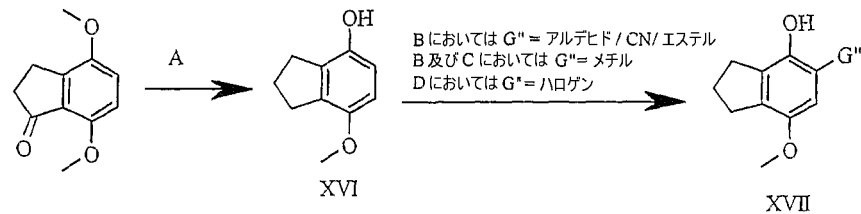
50

## 【 0 1 1 2 】

化学式 ( X V I ) 及び ( X V I I ) の中間体は、以下に示すように反応式 3 により得られる。

## 【 化 1 1 】

## 反応式 -3



10

式中、G'' = ハロゲン/シアノ/アルデヒド/エステル/アミド

A. 1. トリエチルシラン, TFA 又は Pd-C, H<sub>2</sub>  
 2. BBF<sub>3</sub>, MDC

B. パラホルムアルデヒド, MgCl<sub>2</sub>, TEA, THF

C. Pd-C, H<sub>2</sub>, メタノール

D. N-ハロスクシンイミド, ジイソプロピルアミン, THF

20

化学式 ( X V I ) の中間体は、トリエチルシラン又は Pd-C を用いて、ジメトキシインダノンのケト基を還元させた後、三臭化ホウ素と反応させることにより、ジメトキシインダノンから得る。

## 【 0 1 1 3 】

G'' = メチルである化学式 ( X V I I ) の化合物の場合、7-メトキシ-インダン-4-オール ( X V I ) をパラホルムアルデヒドで処理した後、水素雰囲気下で、メタノールから選択された適切なアルコール溶媒の存在下に、中間体を Pd/C のような触媒還元剤により還元させることにより得る。別法において、G'' = エステル又はアミドである化学式 ( X V I I ) の化合物の場合、化学式 ( X V I ) の化合物をパラホルムアルデヒドと反応させ、前述した穏和な条件下でさらに酸化させることにより G'' = 酸に変換することができる。また、酸基を無機酸の存在下に適切なアルコールと反応させることによりエステルを得るか、又は、カルボジイミドから選択されたカップリング試薬と適切なアミンを用いることによりアミドを得ることもできる。G'' = シアノである化学式 ( X V I I ) の化合物は、シアノ置換インダノンを適切に選択するか、又は従来の方法でアミド誘導体をシアノに変換させることにより得ることができる。

30

## 【 0 1 1 4 】

別法において、テトラヒドロフランから選択された溶媒内において触媒量のジイソプロピルアミンの存在下に、7-メトキシ-インダン-4-オール ( X V I ) を N-ハロスクシンイミドと反応させるか、又は、塩化スルフリル ( G'' = Cl ) で処理することにより、化学式 ( X V I I ) のハロ置換化合物を得る。

40

## 【 実施例 】

## 【 0 1 1 5 】

( 製造実施例 )

以下の非制限的な実施例を参照に本発明をより具体的に説明する。

## 【 0 1 1 6 】

下記実施例は、化学式 ( I ) の化合物の製造方法を説明するものであり、添付された請求の範囲に提示された本発明の範囲がこれらの実施例により限定されるものではない。

## 【 0 1 1 7 】

50

実施例 1 : (化合物番号 1)

3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸

ステップ - I : 4 , 7 - ジメトキシインダンの製造

トリエチルシラン ( 105 . 7 g m , 0 . 909 m o l e ) 中において、4 , 7 - ジメトキシインダン - 1 - オン ( 35 g m , 0 . 182 m o l e ) の冷却及び攪拌された懸濁液に、トリフルオロ酢酸 ( 350 m l ) を 10 ~ 15 で添加した。室温で 2 時間続けて攪拌した後、水でクエンチした。酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、蒸発させて粗マス ( c r u d e m a s s ) を得て、ヘキサン ( 22 . 5 g m ) 中の 5 % 酢酸エチルを用いて、これをカラムクロマトグラフィーで精製した。

10

収率 : 69 . 3 %

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 6 . 67 ( 2 H , s ) , 3 . 70 ( 6 H , s ) , 2 . 74 - 2 . 78 ( 4 H , m ) , 1 . 95 - 2 . 02 ( 2 H , m ) 。

【 0118 】

ステップ - II : 7 - メトキシインダン - 4 - オールの製造

塩化メチレン ( 400 m l ) 中において、4 , 7 - ジメトキシインダン ( 22 . 5 g m , 0 . 126 m o l e ) の透明な溶液に 0 で三臭化ホウ素 ( 12 . 27 m l , 0 . 13 m o l e ) を添加した。0 ~ 10 で 2 時間攪拌した後、水 ( 100 m l ) を添加した後、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、蒸留して粗マスを得て、これをヘキサン ( 9 . 0 g m ) 中の 7 % 酢酸エチルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。

20

収率 : 43 . 4 %

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz ,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 8 . 66 ( 1 H , s ) , 6 . 49 ( 1 H , d ) , 6 . 558 ( 2 H , m ) , 3 . 66 ( 3 H , s ) , 2 . 71 - 2 . 75 ( 4 H , m ) , 1 . 92 - 2 . 00 ( 2 H , m ) 。

【 0119 】

ステップ - III : 4 - ( 7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールの製造

テトラヒドロフラン 20 m l 中の 60 % 水素化ナトリウム ( 2 . 0 g m , 0 . 051 m o l e s ) の懸濁液にテトラヒドロフラン ( 30 m l ) 中の 7 - メトキシインダン - 4 - オール ( 7 . 0 g m , 0 . 042 m o l e ) の溶液を室温で添加した。1 時間後、テトラヒドロフラン ( 20 m l ) 中の 3 - クロロ 2 , 4 - ペンタンジオン ( 9 . 0 m l , 0 . 075 m o l e ) の溶液を添加した後、臭化カリウム ( 3 . 0 g m , 0 . 025 m o l e ) を添加した。反応混合物を 70 で 6 時間攪拌した。水を添加してジエチルエーテルで抽出した。エーテル層を分離及び蒸留してオイルマスを得て、これをヘキサン中の 2 % 酢酸エチルを用いてカラムにより部分精製して粗マス ( 2 . 7 g m ) を得た。得られた粗マスを 10 で 20 m l のエタノール中のヒドラジン水和物 ( 1 m l ) と共に攪拌した。エタノールを蒸発乾燥させた。得られた残渣を水と酢酸エチル間に分配 ( p a r t i t i o n ) した。分離された酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、蒸留して目的生成物 ( 2 . 0 g m ) を得た。

30

収率 : 18 . 1 % ( 2 ステップにおける収率 )

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz ,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 2 . 12 ( 1 H , s ) , 6 . 61 ( 1 H , d ) , 6 . 29 ( 1 H , d ) , 3 . 69 ( 3 H , s ) , 2 . 88 ( 2 H , t ) , 2 . 80 ( 2 H , t ) , 2 . 00 - 2 . 07 ( 5 H , m ) , 1 . 91 ( 3 H , s ) 。

【 0120 】

ステップ - IV : 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸エチルエステルの製造

10 m l のテトラヒドロフラン中の 60 % 水素化ナトリウム ( 0 . 372 g m , 0 . 0093 m o l e ) の懸濁液に、10 m l のテトラヒドロフラン中のステップ - III で得

50

たピラゾール誘導体 (2.0 gm、0.00775 mole) の溶液を室温で窒素雰囲気下で添加した。室温で1時間攪拌した後、10 ml のテトラヒドロフラン中の3-クロロエチルプロピオネート (1.15 gm、0.0084 mole) の溶液をこの反応混合物に添加した。これを室温で4時間攪拌した。反応混合物を水に注いで、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸留した。得られた粗マスをヘキサン中の20%酢酸エチルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して目的生成物 (0.850 gm) を得た。

収率：30.6%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 6.60 (1H, d), 6.26 (1H, d), 4.15 (2H, t), 4.05 (2H, q), 3.69 (3H, s), 2.88 (2H, t), 2.78 - 2.83 (4H, m), 1.99 - 2.08 (5H, m), 1.89 (3H, s), 1.16 (3H, t)。

10

【0121】

ステップ-V: 3-[4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸の製造

15 ml の塩化メチレン中のステップ-IVで得たエチルエステル誘導体 (0.85 gm、0.0023 mole) の透明な溶液に、15 ml の塩化メチレン中の三臭化ホウ素 (1.0 ml、0.0105 mole) の溶液を0 で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、10 ml 水を添加した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸留して固体生成物 (230 mg) を得た。

20

収率：30.6%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.27 (1H, bs), 8.77 (1H, bs), 6.42 (1H, d), 6.15 (1H, d), 4.10 (2H, t), 2.84 (2H, t), 2.71 - 2.78 (4H, m), 1.98 - 2.04 (5H, m), 1.88 (3H, s)

質量：315 ( $M^+ - 1$ )。

【0122】

実施例-2: (化合物番号7)

3-[4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-3-チオフェン-2-イル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸及び3-[4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-5-チオフェン-2-イル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸

30

ステップ-I: 2-(7-メトキシ-インダン-4-イルオキシ)-1-チオフェン-2-イル-エタノンの製造

アセトン (20 ml) 中の4-ヒドロキシ-7-メトキシインダン (2.0 gm、0.0121 mole) の透明な溶液に、炭酸カリウム (2.52 gm、0.0182 mole) を室温で添加し、1.5時間攪拌した。アセトン (10 ml) 中の2-プロモ-1-チオフェン-2-イル-エタノン (3.75 gm、0.0181 mole) の溶液を0 で添加して室温で8時間攪拌した。反応混合物を水 (50 ml) に注いで酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸発させて粗生成物を得て、移動相としてヘキサン中の2%酢酸エチルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。収集した溶離液を蒸発させて目的生成物 (2.1 gm) を粘性オイルとして得た。

40

収率：59.8%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.12 (1H, dd), 8.09 (1H, dd), 7.29 - 7.31 (1H, m), 6.63 (2H, s), 5.33 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.87 (2H, t), 2.78 (2H, t), 1.98 - 2.06 (2H, m)。

【0123】

ステップ-II: 3-ジメチルアミノ2-(7-メトキシ-インダン-4-イルオキシ

50

## ) - 1 - チオフェン - 2 - イル - プロペノンの製造

実施例 2 のステップ - I で得た化合物 ( 2 . 0 g m 、 0 . 0 0 6 9 m o l e ) を室温で 5 m l の N , N - ジメチルホルムアミドジエチルアセタールに添加して 9 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷水 ( 1 0 0 m l ) に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、蒸発させて油状生成物 ( 1 . 9 g m ) を得た。これを次のステップで使用した。

収率 : 7 9 . 5 %

## 【 0 1 2 4 】

ステップ - I I I : 4 - ( 7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール及び 4 - ( 7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 5 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピラゾールの製造

10

エタノール 3 0 m l 中の実施例 2 のステップ - I I で得られた化合物 ( 1 . 9 g m 、 0 . 0 0 5 5 m o l e ) の透明な溶液に、ヒドラジン水和物 ( 0 . 5 m l 、 0 . 0 1 0 2 m o l e ) を添加して 6 0 で 4 時間攪拌した。エタノールを真空蒸発させて水を反応混合物に添加した。これを酢酸エチル ( 2 x 5 0 m l ) で抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して粗生成物を得て、移動相としてヘキサン中の酢酸エチル ( 8 0 : 2 0 ) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。収集した溶離液を真空下で蒸発させて目的生成物 ( 1 . 0 g m ) を得た。

収率 : 5 8 . 1 3 %

<sup>1</sup>H - NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : メジャー異性体の場合、 1 2 . 8 2 ( 1 H , s ) , 7 . 6 7 ( 1 H , d ) , 7 . 4 3 ( 1 H , d ) , 7 . 2 4 ( 1 H , d ) , 7 . 0 2 - 7 . 0 8 ( 1 H , m ) , 6 . 6 5 ( 1 H , d ) , 6 . 5 6 ( 1 H , d ) , 3 . 7 0 ( 3 H , s ) , 2 . 9 2 ( 2 H , t ) , 2 . 8 2 ( 2 H , t ) 、 2 . 0 3 - 2 . 1 0 ( 2 H , m ) 。

20

## 【 0 1 2 5 】

ステップ - I V : 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 - チオフェン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル及び 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 5 - チオフェン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸エチルエステルの合成

この化合物を実施例 1 のステップ - I V で説明した方法と同様の方法で製造する。

30

収率 : 4 5 . 4 %

<sup>1</sup>H - NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : メジャー異性体の場合、 7 . 6 4 ( 1 H , s ) , 7 . 4 5 ( 1 H , d d ) , 7 . 2 6 ( 1 H , d d ) , 7 0 3 - 7 . 0 7 ( 1 H , m ) , 6 . 6 7 ( 1 H , d ) , 6 . 6 2 ( 1 H , d ) , 4 . 3 0 ( 2 H , t ) , 4 . 0 1 - 4 . 0 9 ( 2 H , m ) , 3 . 7 2 ( 3 H , s ) , 2 . 7 8 - 2 . 9 0 ( 6 H , m ) , 2 . 0 4 - 2 . 0 7 ( 2 H , m ) , 1 . 1 3 ( 3 H , t ) 。

## 【 0 1 2 6 】

ステップ - V : 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 - チオフェン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸及び 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 5 - チオフェン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸の製造

40

メタノール ( 5 . 0 m l ) 中のステップ - I V で得られた化合物 ( 0 . 6 g m 、 0 . 0 0 1 4 m o l e ) の透明な溶液に水 ( 2 5 m l ) 中の水酸化ナトリウム ( 0 . 1 2 g m 、 0 . 0 0 2 9 m o l e ) 溶液を添加して室温で 2 時間攪拌した。メタノールを真空下で完全に蒸留して残留する水層をエーテル ( 2 0 m l ) で洗浄し、希塩酸で酸性化した後、酢酸エチル ( 2 x 5 0 m l ) で抽出した。分離された酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して酸誘導体 ( 4 4 0 m g ) を固体として得た。

収率 : 7 8 . 7 %

<sup>1</sup>H - NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : メジャー異性体の場合、 1 2 . 4 2 ( 1 H , b s ) , 7 . 6 4 ( 1 H , s ) , 7 . 4 4 ( 1 H , d ) , 7 . 2 6 ( 1 H ,

50

d), 7.05 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.26 (2H, t), 3.72 (3H, s), 2.78 - 2.90 (6H, m), 2.01 - 2.06 (2H, m)。

【0127】

ステップ - VI: 3 - [4 - (7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ) - 3 - チオフェン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル] - プロピオン酸及び3 - [4 - (7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ) - 5 - チオフェン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル] - プロピオン酸の製造

塩化メチレン (20 ml) 中の実施例 2 のステップ - V で得た化合物 (0.44 gm、0.00118 mole) の透明な溶液に、0 ~ 10 で塩化メチレン (5 ml) 中の三臭化ホウ素 (0.35 ml、0.0037 mole) の溶液を添加し、室温 (25 - 28) で 2 時間攪拌した。水 (10 ml) を前記反応混合物に徐々に添加し、塩化メチレン (2 x 30 ml) で抽出した。分離された塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸留して目的生成物 (200 mg) を固体として得た。

収率: 47.1%

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): メジャー異性体の場合、12.41 (1H, s), 9.00 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.04 - 7.06 (1H, m), 6.46 - 6.54 (2H, m), 4.24 (2H, t), 2.73 - 2.84 (6H, m), 1.96 - 2.06 (2H, m)

質量: 369 (M<sup>+</sup> - 1)。

【0128】

実施例 - 3: (化合物番号 3)

7 - [3, 5 - ジメチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルオキシ] - インダン - 4 - オール

ステップ - I: [4 - (7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - アセトニトリルの製造

この化合物を、エチル 3 - クロロプロピオネートの代わりにプロモアセトニトリルを使用して実施例 - 1 のステップ - IV で説明した方法と同様の方法で製造した。

収率: 96.7%

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 6.63 (1H, d), 6.31 (1H, d), 5.35 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.89 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.10 (3H, s), 1.98 - 2.07 (2H, m), 1.93 (3H, s)。

【0129】

ステップ - II: 5 - [4 - (7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル] - 1H - テトラゾールの製造

ジメチルホルムアミド 30 ml 中の [4 - (7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - アセトニトリル (3.0 gm、0.0101 mole) の攪拌溶液に、室温 (27 ~ 30) でアジ化ナトリウム (1.2 gm、0.0185 mole) 及びトリエチルアミン塩酸塩 (4.0 gm、0.0303 mole) を添加した。この反応混合物を 90 ~ 100 で 4 時間攪拌した。反応混合物を冷却して希塩酸 (100 ml) に注いだ後、30 分間攪拌した。分離された固体を濾過して酢酸エチル (100 ml) に溶解させた。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して 1.5 gm の目的生成物を固体として得た。

収率: 43.7%

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 6.62 (1H, d), 6.32 (1H, d), 5.57 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.89 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.11 (3H, s), 2.03 - 2.09 (2H, m), 1.89 (3H, s)

## 【0130】

ステップ - III : 7 - [ 3 , 5 - ジメチル - 1 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルオキシ ] - インダン - 4 - オール

この化合物を実施例 2 のステップ - VI で説明した方法と同様の方法で製造した。

収率 : 31.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : 8.85 ( 1 H , s ) , 6.44 ( 1 H , d ) , 6.21 ( 1 H , d ) , 5.55 ( 2 H , s ) , 2.84 ( 2 H , t ) , 2.76 ( 2 H , t ) , 2.11 ( 3 H , s ) , 2.00 - 2.06 ( 2 H , m ) , 1.88 ( 3 H , s )

質量 : 325 (  $M^+ - 1$  )。

10

## 【0131】

実施例 - 4 : ( 化合物番号 10 )

5 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - オール

ステップ - I : 4 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - オキソ - 酪酸エチルエステルの製造

エチル 3 - クロロプロピオネートの代わりにアルキル化剤として 4 - クロロ - 3 - オキソ - 酪酸エチルエステルを用いて実施例 - 1 のステップ - IV で説明した方法と同様の方法でこの化合物を製造した。

収率 : 35.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : 6.64 ( 1 H , d ) , 6.33 ( 1 H , d ) , 5.11 ( 2 H , s ) , 4.11 ( 2 H , q ) , 3.69 - 3.70 ( 5 H , m ) , 2.87 - 2.92 ( 2 H , m ) , 2.80 ( 2 H , t ) , 2.02 - 2.07 ( 2 H , m ) , 1.92 ( 3 H , s ) , 1.90 ( 3 H , s ) , 1.19 ( 3 H , t )

20

## 【0132】

ステップ - II : 5 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - オールの製造

メタノール ( 20 ml ) 中の実施例 - 4 のステップ - I のケトエステル ( 0.8 g m , 0.00207 mole ) の攪拌溶液に、0 ~ 10 でメタノール ( 5 ml ) 中のヒドラジン水和物 ( 0.11 ml , 0.00227 mole ) の溶液を添加した。この反応混合物を 75 ~ 80 に加熱して 12 時間攪拌した。メタノールを真空下で蒸留して得られた固体を酢酸エチル ( 5 ml ) 中で攪拌した。さらに、これを濾過し、吸引乾燥させて 380 mg の目的生成物を固体として得た。

収率 : 51.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : 11.81 ( 1 H , bs ) , 9.57 ( 1 H , bs ) , 6.61 ( 1 H , d ) , 6.28 ( 1 H , d ) , 5.27 ( 1 H , bs ) , 5.03 ( 2 H , bs ) , 3.69 ( 3 H , s ) , 2.88 ( 2 H , t ) , 2.80 ( 2 H , t ) , 2.01 - 2.08 ( 5 H , m ) , 1.90 ( 3 H , s )。

30

## 【0133】

ステップ - III : 5 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - オールの製造

実施例 - 2 のステップ - VI で説明した方法と同様の方法でこの化合物を製造した。

収率 : 60.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : 8.82 ( 1 H , bs ) , 6.41 ( 1 H , d ) , 6.15 ( 1 H , d ) , 5.22 ( 1 H , s ) , 5.01 ( 2 H , s ) , 2.82 ( 2 H , t ) , 2.74 ( 2 H , t ) , 1.93 - 2.06 ( 5 H , m ) , 1.84 ( 3 H , s )

質量 : 339 (  $M^+ - 1$  )。

40

## 【0134】

50

実施例 - 5 : (化合物番号 19)

[3, 5 - ジエチル - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - ピラゾール - 1 - イル] - 酢酸

ステップ - I : 7 - クロロメチル - 4 - メトキシ - 5 - メチル - インダンの製造

メタノール (200 ml) 中の 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - カルボキシルアルデヒド (39 gm, 0.205 mole) の攪拌された溶液に、10 ~ 20 で水素化ホウ素ナトリウム (9.5 gm, 0.225 mole) を少しずつ分けて添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (200 ml) に注いで希塩酸で pH 6 に酸性化した。反応混合物を真空下で蒸留した後、酢酸エチル (2 x 200 ml) で抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して粘性オイル (38 gm) を得た。塩化メチレン (160 ml) 中の粘性オイル (38.0 gm) の透明な溶液に、10 ~ 15 で塩化チオニル (29.07 ml, 0.396 mole) を添加して 20 ~ 25 で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (200 ml) に注いだ。分離された有機層を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、真空蒸留した後、粗生成物を固体として得た。粗固体をヘキサン中に溶解させ、濾過した後、濾液を蒸留して目的化合物 (36.0 gm) を固体として得た。

収率 : 83.5%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 6.95 (1H, s), 4.66 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.85 - 2.98 (4H, m), 2.15 (3H, s), 1.99 - 2.05 (2H, m)。

【0135】

ステップ - II : 3, 5 - ジエチル - 4 - (7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 1H - ピラゾールの製造

ジメチルホルムアミド (50 ml) 中の 3, 5 - ヘプタンジオン (8.7 ml, 0.0642 mole) 及び炭酸カリウム (15.0 gm, 0.1086 mole) の攪拌懸濁液に、ジメチルホルムアミド (25 ml) 中の 7 - クロロメチル - 4 - メトキシ - 5 - メチル - インダン (15.0 gm, 0.0714 mole) の溶液を徐々に添加し、40 ~ 45 で 2.5 ~ 3 時間攪拌した。この反応混合物に、水 (500 ml) を添加した後、希塩酸で酸性化して酢酸エチル (2 x 500 ml) で抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して 20 gm のジケト誘導体を粘性オイルとして得た。イソプロピルアルコール (80 ml) 中の前記得られた粘性オイルの透明な溶液に、イソプロピルアルコール (20 ml) 中の 99% ヒドラジン水和物 (3.3 ml, 0.066 mole) 溶液を 15 ~ 20 で徐々に添加した。この反応混合物を 80 ~ 85 で 1 時間加熱攪拌した。酢酸 (7.5 ml) を添加してさらに 11 ~ 12 時間続けて加熱した。イソプロピルアルコールを蒸留して残渣を水性重炭酸ナトリウム (200 ml) と酢酸エチル (2 x 200 ml) 間に分配した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して固体を得た。得られた固体をヘキサン (50 ml) 中で攪拌して濾過し、真空下で乾燥させ、9.3 gm の目的とするピラゾールを得た。

収率 : 43.7%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.02 (1H, s), 6.46 (1H, s), 3.64 (3H, s), 3.51 (2H, s), 2.84 - 2.88 (2H, m), 2.75 (2H, t), 2.36 - 2.40 (4H, m), 2.06 (3H, s), 1.96 - 2.04 (2H, m), 1.00 - 1.04 (6H, m)。

【0136】

ステップ - III : [3, 5 - ジエチル - 4 - (7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - ピラゾール - 1 - イル] - 酢酸エチルエステルの製造

ジメチルホルムアミド (50 ml) 中の実施例 - 5 のステップ - II で得たピラゾール誘導体 (9.0 gm, 0.0302 mole) 及びエチルプロモアセテート (6.7 ml, 0.0604 mole) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (14.7 gm, 0.0453 mole) を添加して室温 (25 ~ 30 ) で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (400

10

20

30

40

50

ml) に注いだ。分離された固体を濾過して水 (50 ml) でよく洗浄した後、吸引乾燥させた。固体ケーキを酢酸エチル (200 ml) に溶解させて水で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸留して粗固体を得た。この粗固体をヘキサン (50 ml) 中で2時間攪拌し、濾過した後、ヘキサン (10 ml) で洗浄し、真空乾燥させて目的生成物を灰白色固体 (9.0 gm) として得た。

収率：77.6%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 6.47 (1H, s), 4.90 (2H, s), 4.12 (2H, q), 3.64 (3H, s), 3.54 (2H, s), 2.85 - 2.89 (2H, m), 2.73 - 2.77 (2H, m), 2.44 (2H, q), 2.30 (2H, q), 2.06 (3H, s), 1.96 - 2.04 (2H, m), 1.19 (3H, t), 1.00 (3H, t), 0.89 (3H, t)。

10

【0137】

ステップ - IV: [3, 5 - ジエチル - 4 - (7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - ピラゾール - 1 - イル] - 酢酸の製造

テトラヒドロフラン (40 ml) 及びメタノール (20 ml) 中のステップ - III の [3, 5 - ジエチル - 4 - (7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - ピラゾール - 1 - イル] - 酢酸エチルエステル (9.0 gm, 0.0234 mole) の攪拌溶液に、水 (75 ml) 中の水酸化ナトリウム (1.87 gm, 0.0468 mole) 溶液を20 ~ 30 で添加し、1.5 ~ 2時間攪拌した。この反応混合物を水 (50 ml) に注いで酢酸エチル (2 x 200 ml) で抽出した。残留水層を希塩酸で酸性化した。分離された固体を濾過し、水 (50 ml) で洗浄した後、60 ~ 65 で真空下で乾燥させて目的生成物を灰白色固体 (6.3 gm) として得た。

20

収率：75.5%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.80 - 13.00 (1H, bs), 6.48 (1H, s), 4.79 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.54 (2H, s), 2.85 - 2.89 (2H, m), 2.74 - 2.78 (2H, m), 2.44 (2H, q), 2.30 (2H, q), 2.06 (3H, s), 1.96 - 2.04 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.90 (3H, t)。

【0138】

ステップ - V: [3, 5 - ジエチル - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - ピラゾール - 1 - イル] - 酢酸の製造

塩化メチレン (100 ml) 中、[3, 5 - ジエチル - 4 - (7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - ピラゾール - 1 - イル] - 酢酸 (6.0 gm, 0.0168 mole) の攪拌懸濁液に、塩化メチレン (20 ml) 中の三臭化ホウ素 (4.2 ml, 0.0442 mole) の溶液を0 ~ 5 で添加し、20 ~ 30 で2 ~ 3時間攪拌した。水 (250 ml) を反応混合物に添加して1時間攪拌した。分離された固体を真空下で濾過して水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチル (2.0 リットル) に溶解させて水 (1 リットル) で洗浄した。酢酸エチルを真空下で蒸留して得られた固体をジエチルエーテル (50 ml) でさらに攪拌した後、濾過して55 ~ 60 で真空下で乾燥させて、4.5 gmの目的生成物を得た。

30

40

収率：78.3%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.14 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.77 (2H, s), 3.48 (2H, DMSO- $d_6$  に存在する水のピークと併合), 2.68 - 2.77 (4H, m), 2.43 (2H, q), 2.30 (2H, q), 1.94 - 2.01 (5H, m), 1.00 (3H, t), 0.90 (3H, t)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 6.66 (1H, s), 4.83 (2H, s), 3.59 (2H, s), 2.75 - 2.83 (4H, m), 2.51 (2H, q), 2.42 (2H, q), 1.91 - 2.07 (5H, m), 1.05 (3H, t), 0.97 (3H, t)

50

質量：341 ( $M^+ - 1$ )。

【0139】

実施例 - 6：(化合物番号33)

3 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - N - イソプロピル - プロピオンアミド

ステップ - I：3 - [4 - (7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - プロピオン酸の製造

実施例 - 5のステップ - IVで説明した方法と同様の方法で表題化合物を製造した。

収率：54.0%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )：12.29 (1H, bs)、6.49 (1H, s)、4.10 (2H, t)、3.64 (3H, s)、3.48 (2H, s)、2.86 (2H, t)、2.68 - 2.75 (4H, m)、2.10 (3H, s)、2.08 (3H, s)、1.96 - 2.03 (2H, m)、1.92 (3H, s)。

10

【0140】

ステップ - II：N - イソプロピル - 3 - [4 - (7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - プロピオンアミドの製造

テトラヒドロフラン (20 ml) 中の 3 - [4 - (7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - プロピオン酸 (1.0 gm、0.00292 mole) の溶液に、カルボニルジイミダゾール (0.62 gm、0.0038 mole) を 20 ~ 30 で添加した。この反応混合物を 70 ~ 75 で加熱攪拌した。テトラヒドロフラン (5 ml) 中のイソプロピルアミン (0.3 ml、0.00367 mole) 溶液を 20 ~ 30 で添加した。この反応混合物を 70 でさらに 4 時間攪拌した。この反応混合物を冷却して水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して粗生成物を得て、これをヘキサン (20 ml) 中で攪拌した後に濾過して、810 mg の目的生成物を固体として得た。

20

収率：72.8%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )：7.77 (1H, d)、6.49 (1H, s)、4.10 (2H, t)、3.77 (1H, m)、3.64 (3H, s)、3.47 (2H, s)、2.86 (2H, t)、2.73 (2H, t)、2.49 (2H, DMSO- $d_6$  ピークと併合)、2.08 (6H, s)、1.95 - 2.03 (2H, m)、1.92 (3H, s)、0.98 (6H, d)。

30

【0141】

ステップ - III：3 - [4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル] - N - イソプロピルプロピオンアミドの製造

実施例 - 2のステップ - VIで説明した方法と同様の方法で表題化合物を製造した。

収率：51.9%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )：8.11 (1H, s)、7.76 (1H, d)、6.40 (1H, s)、4.08 (2H, t)、3.76 - 3.81 (1H, m)、3.42 (2H, s)、2.75 (2H, t)、2.69 (2H, t)、2.51 (2H, DMSO- $d_6$  ピークと併合)、2.07 (3H, s)、2.02 (3H, s)、1.90 - 1.99 (5H, m)、0.98 (6H, d)

40

質量：370 ( $M^+ + 1$ )。

【0142】

実施例 - 7：(化合物番号42)

5 - [3, 5 - ジエチル - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル) - ピラゾール - 1 - イルメチル] - 3H - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オン

50

ステップ - I : [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸ヒドラジドの製造

[ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸エチルエステル ( 3 . 3 g m , 0 . 0 0 8 5 m o l e ) 及び 9 9 % ヒドラジン水和物 ( 3 3 m l ) の攪拌懸濁液を 6 0 ~ 6 5 で 3 時間加熱した。反応混合物を水 ( 2 0 0 m l ) に注いで 1 時間攪拌した後に濾過した。得られた固体をメタノール ( 1 0 m l ) 中で攪拌し、濾過及び乾燥させて、2 . 9 g m の目的生成物を固体として得た。

収率 : 9 1 . 4 %

$^1\text{H-NMR}$  ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  ) : 9 . 2 3 ( 1 H , s ) , 6 . 5 1 ( 1 H , s ) , 4 . 5 8 ( 2 H , s ) , 4 . 2 9 - 4 . 3 0 ( 2 H , d ) , 3 . 6 4 ( 3 H , s ) , 3 . 5 2 ( 2 H , s ) , 2 . 8 7 ( 2 H , t ) , 2 . 7 6 ( 2 H , t ) , 2 . 4 7 ( 2 H , D M S O -  $d_6$  ピークと併合 ) , 2 . 3 0 ( 2 H , q ) , 2 . 0 7 ( 3 H , s ) , 1 . 9 7 - 2 . 0 4 ( 2 H , m ) , 1 . 0 0 ( 3 H , t ) , 0 . 9 0 ( 3 H , t )

10

【 0 1 4 3 】  
ステップ - I I : 5 - [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - 3 H - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - オンの製造

1 , 4 - ジオキササン ( 7 0 m l ) 中の [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸ヒドラジド ( 1 . 5 g m , 0 . 0 0 4 1 m o l e ) の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール ( 2 . 0 g m , 0 . 0 1 2 1 m o l e ) を 2 0 ~ 3 0 で添加した。反応混合物を 9 0 ~ 9 5 で 8 時間攪拌した。この反応混合物を冷却して水 ( 2 0 0 m l ) に注ぎ、2 時間攪拌した後、分離された固体を濾過した。この固体をジエチルエーテル ( 2 5 m l ) でさらに攪拌した後に濾過、乾燥させて、9 0 0 m g の目的生成物を固体として得た。

20

収率 : 5 6 . 2 %

$^1\text{H-NMR}$  ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  ) : 1 2 . 2 8 ( 1 H , b s ) , 6 . 4 5 ( 1 H , s ) , 5 . 2 0 ( 2 H , s ) , 3 . 6 4 ( 3 H , s ) , 3 . 5 4 ( 2 H , s ) , 2 . 8 7 ( 2 H , t ) , 2 . 7 4 ( 2 H , t ) , 2 . 5 4 ( 2 H , q ) , 2 . 3 1 ( 2 H , q ) , 2 . 0 6 ( 3 H , s ) , 1 . 9 8 - 2 . 0 1 ( 2 H , m ) , 1 . 0 0 ( 3 H , t ) , 0 . 9 2 ( 3 H , t ) 。

30

【 0 1 4 4 】

ステップ - I I I : 5 - [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - 3 H - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - オンの製造

実施例 - 2 のステップ - V I で説明した方法と同様の方法で表題化合物を製造した。

収率 : 7 0 . 7 %

$^1\text{H-NMR}$  ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  ) : 1 2 . 4 1 ( 1 H , s ) , 8 . 1 4 ( 1 H , s ) , 6 . 3 7 ( 1 H , s ) , 5 . 2 0 ( 2 H , s ) , 3 . 4 9 ( 2 H , s ) , 2 . 6 9 - 2 . 7 7 ( 4 H , m ) , 2 . 5 3 ( 2 H , D M S O -  $d_6$  ピークと併合 ) , 2 . 3 1 ( 2 H , q ) , 1 . 9 1 - 2 . 0 1 ( 5 H , m ) , 0 . 9 9 ( 3 H , t ) , 0 . 9 2 ( 3 H , t )

40

質量 : 3 8 3 (  $M^+ + 1$  ) 。

【 0 1 4 5 】

実施例 - 8 : ( 化合物番号 4 5 )

6 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - 2 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

ステップ - I : 4 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - オキソ - 酪酸エチルエステルの製造  
アルキル化剤として、エチル 3 - クロロプロピオネートの代わりに、4 - クロロ - 3 -

50

オキソ - 酪酸エチルエステルを使用して、実施例 - 1 のステップ - I V で説明した方法と同様の方法で表題化合物を製造した。

収率：47.1%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 6.53 (1H, s)、5.07 (2H, s)、4.408 (2H, q)、3.64 (3H, s)、3.63 (2H, s)、3.51 (2H, s)、2.86 (2H, t)、2.74 (2H, t)、2.09 (3H, s)、1.97 - 2.05 (5H, m)、1.92 (3H, s)、1.18 (3H, t)

【0146】

ステップ - I I : 6 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - 2 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オンの製造

エタノール (60 ml) 中の 4 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - オキソ - 酪酸エチルエステル (1.0 gm, 0.0025 mole) の溶液に、アセトアミジン塩酸塩 (0.71 gm, 0.0075 mole) を添加した。ここにナトリウムエトキシド (0.51 gm, 0.0075 mole) を 5 ~ 10 で添加し、70 ~ 75 で2時間攪拌した。エタノールを真空下で蒸留し、残渣を酢酸エチル (100 ml) と水 (100 ml) 間に分配した。さらに水層を酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出した。酢酸エチル層の結合された容量を 20 ml に減少させた後に濾過して、800 mg の目的生成物を得た。

収率：81.3%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.42 (1H, bs)、6.50 (1H, s)、5.16 (1H, s)、4.97 (2H, s)、3.64 (3H, s)、3.55 (2H, s)、2.87 (2H, t)、2.74 (2H, t)、2.27 (3H, s)、2.09 (3H, s)、2.05 (3H, s)、1.98 - 2.02 (2H, m)、1.95 (3H, s)。

【0147】

ステップ - I I I : 6 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - 2 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オンの製造

実施例 - 2 のステップ - V I で説明した方法と同様の方法で表題化合物を製造した。

収率：58.4%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.41 (1H, s)、8.12 (1H, s)、6.42 (1H, s)、5.13 (1H, s)、4.95 (2H, s)、3.49 (2H, s)、2.67 - 2.77 (4H, m)、2.26 (3H, s)、2.03 (6H, s)、1.94 - 1.99 (5H, m)

質量：379 ( $M^+ + 1$ )。

【0148】

実施例 - 9 : ( 化合物番号 46 )

3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - オール  
ステップ - I : [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - アセトニトリルの製造

N - アルキル化剤として、エチル 3 - クロロプロピオネートの代わりに、プロモアセトニトリルを使用して、実施例 - 1 のステップ - I V で説明した方法と同様の方法で表題化合物を製造した。

収率：52.8%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 6.51 (1H, s)、5.31 (2H, s)、3.64 (3H, s)、3.52 (2H, s)、2.87 (2H, t)、2.73 (2H, t)、2.15 (3H, s)、2.09 (3H, s)、1.92 - 2.

03 (5H, m)。

【0149】

ステップ - I I : N - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - アセトアミジンの製造

メタノール ( 50 ml ) 中の [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - アセトニトリル ( 2.0 gm、0.00647 mole ) の攪拌溶液に、水 ( 20 ml ) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2.29 gm、0.033 mole ) 及び炭酸カリウム ( 4.37 gm、0.0317 mole ) の懸濁液を添加した。この反応混合物を 70 ° で 30 - 36 時間攪拌して冷却した後に濾過した。得られた固体を水 ( 10 ml ) で洗浄し、最後にヘキサンで洗浄した後に真空乾燥させて、1.8 gm の目的生成物を得た。

10

収率 : 81.4 %

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9.20 ( 1H , bs )、6.52 ( 1H , s )、5.24 ( 2H , s )、4.51 ( 2H , s )、3.64 ( 3H , s )、3.49 ( 2H , s )、2.86 ( 2H , t )、2.74 ( 2H , t )、2.09 ( 6H , s )、1.98 - 2.05 ( 2H , m )、1.94 ( 3H , s )。

【0150】

ステップ - I I I : 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - オールの製造

20

ピリジン ( 50 ml ) 中の N - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - アセトアミジン ( 2.4 gm、0.00701 mole ) の溶液に、クロロギ酸エチル ( 1.5 ml、0.0157 mole ) を 0 ~ 5 ° で添加した。反応混合物を 15 分間攪拌し、ピリジンを真空下で蒸留した。得られた残渣に、水とテトラヒドロフラン ( 1 : 1 ) の混合物 ( 40 ml ) 及び 1 M 水酸化ナトリウム溶液 ( 10 ml ) を添加し、75 ° で 1 時間攪拌した後、25 ~ 28 ° で 24 時間攪拌した。この反応混合物に、2 M 塩酸 ( 200 ml ) を添加し、酢酸エチル ( 2 × 100 ml ) で抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸留して 2.0 gm の固体を得た。得られた固体をテトラヒドロフラン ( 5 ml ) と 1 M 水酸化ナトリウム ( 50 ml ) の混合物に添加し、24 時間還流させた。この反応混合物を冷却して 2 N 塩酸 ( 100 ml ) を添加した。分離された固体を濾過し、水 ( 20 ml ) で洗浄した後、酢酸エチル ( 100 ml ) に溶解した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸留して、880 mg の目的生成物を固体として得た。

30

収率 : 34.10 %

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 6.52 ( 1H , s )、5.14 ( 2H , s )、3.64 ( 3H , s )、3.51 ( 2H , s )、2.86 ( 2H , t )、2.74 ( 2H , t )、2.13 ( 3H , s )、2.08 ( 3H , s )、1.95 - 2.03 ( 2H , m )、1.94 ( 3H , s )。

40

【0151】

ステップ - I V : 3 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イルメチル ] - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - オールの製造

実施例 - 2 のステップ - V I で説明した方法と同様の方法で表題化合物を製造した。

収率 : 79.5 %

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.15 ( 1H , s )、6.44 ( 1H , s )、5.14 ( 2H , s )、3.46 ( 2H , s )、2.68 - 2.77 ( 4H , m )、2.13 ( 3H , s )、2.03 ( 3H , s )、1.87 - 1.99 ( 5H , m )

50

質量：353 ( $M^+ - 1$ )。

【0152】

実施例 - 10：(化合物番号66)

プロパン - 2 - スルホン酸 { 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオニル } - アミド  
 テトラヒドロフラン ( 2 ml ) 中の 60% 水素化ナトリウム ( 76 mg、0.0019 mole ) の懸濁液に、テトラヒドロフラン ( 5 ml ) 中の 3 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオンアミド ( 500 mg、0.00146 mole ) の溶液を室温で添加し、20 分間攪拌した。テトラヒドロフラン ( 3 ml ) 中のイソプロピルスルホニルクロリド ( 0.18 ml、0.0016 mole ) 溶液を 0 ~ 5 で添加し、15 ~ 25 で 3 時間攪拌した。テトラヒドロフランを真空下で蒸留し、希塩酸 ( 20 ml ) を反応混合物に添加した後、酢酸エチル ( 50 ml ) で抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して粗生成物を得て、移動相として酢酸エチルを用いて、これをカラムクロマトグラフィーで精製した。画分 ( fraction ) を蒸留して、80 mg の目的生成物を固体として得た。

10

収率：12.2%

$^1H$ -NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) : 11.50 ( 1H, bs )、6.49 ( 1H, s )、4.12 ( 2H, t )、3.64 ( 3H, s )、3.51 - 3.55 ( 1H, m )、3.47 ( 2H, s )、2.80 - 2.88 ( 4H, m )、2.73 ( 2

20

質量：446 ( $M^+ - 1$ )。

【0153】

実施例 - 11：(化合物番号12)

7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 3 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イルメチル ] - 5 - メチル - インダン - 4 - オール

ステップ - I : 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ペンタン - 2 , 4 - ジオンの製造

トルエン ( 80 ml ) 中の 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - カルバルデヒド ( 8.0 gm、0.042 mole ) 及びアセチルアセトン ( 4.63 gm、0.046 mole ) の溶液に、ピペリジン ( 0.5 ml ) 及び酢酸 ( 0.5 ml ) を添加した。ディーン・スターク装置を用いて反応混合物を 3 分子篩で 24 時間還流させた。トルエンを真空下で蒸留して粗生成物を得て、これをヘキサン中の 5% 酢酸エチルを用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。画分を蒸留して 3.0 gm の縮合生成物を得て、これをメタノール ( 60 ml ) に溶解した後、25 ~ 30 で水素気体を用いて、40 - 50 psi ( 約 276 ~ 約 345 kPa ) で、硫酸バリウム ( 350 mg ) 上の 5% w/w パラジウムを用いて水素添加を行った。反応混合物をハイフロー層 ( hyflow bed ) で濾過して真空蒸留して、2.9 gm の目的生成物を粘性オイルとして得た。

30

収率：25.1%

40

質量：274 ( $M^+ - 1$ )。

【0154】

ステップ - II : 2 - [ 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - エタノールの製造

エタノール ( 15 ml ) 中の 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ペンタン - 2 , 4 - ジオン ( 1.0 gm、0.0036 mole ) の攪拌溶液に、エタノール ( 5 ml ) 中の 2 - ヒドラジノ - エタノール ( 0.33 gm、0.0043 mole ) 溶液を 25 ~ 30 で添加し、反応混合物を 70 で 1 時間加熱した。酢酸 ( 2 ml ) を添加した。反応混合物を 70 でさらに 3 時間攪拌した。エタノールを真空下で蒸留して残渣を得て、これを酢酸エチル ( 50 ml ) と水 ( 25 ml ) 間に分配した。

50

酢酸エチルを真空下で蒸留して粗生成物を得た。この粗生成物をジエチルエーテル(10 ml)中で攪拌した後に固化した。固体を真空下で濾過して乾燥させて、700 mgの目的化合物を固体として得た。

収率：61.4%

質量：315 (M<sup>+</sup> + 1)。

【0155】

ステップ - III : 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル ] - 5 - メチル - インダン - 4 - オールの製造

実施例 - 2 のステップ - VI で説明した方法と同様の方法で表題化合物を製造した。

収率：45.4%

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8 . 11 ( 1 H , s ) , 6 . 43 ( 1 H , s ) , 4 . 80 ( 1 H , t ) , 3 . 95 ( 2 H , t ) , 3 . 63 ( 2 H , q ) , 3 . 43 ( 2 H , s ) , 2 . 69 - 2 . 77 ( 4 H , m ) , 2 . 08 ( 3 H , s ) , 2 . 03 ( 3 H , s ) , 1 . 92 - 1 . 99 ( 5 H , m )

質量：301 (M<sup>+</sup> + 1)。

【0156】

以下、表 - 1 に示す化合物の製造に使用された中間体の製造方法を説明する。

【0157】

( 中間体の製造 )

1 : 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

方法 - 1

ステップ - I : 8 - メチルクマリンの製造

無水酢酸 ( 45 gm , 0 . 44 mole ) 中の 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド ( 30 gm , 0 . 220 mole ) 及び無水酢酸ナトリウム ( 45 gm , 0 . 55 mole ) の懸濁液を 175 ~ 180 で 6 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、水 ( 150 ml ) 及びヘキサン ( 60 ml ) を添加した。1 時間攪拌して濾過した。得られた固体をジエチルエーテル ( 30 ml ) と共に攪拌した。最後に、懸濁液を濾過して乾燥させて、19 gm の目的生成物を得た。

収率：85%

NMR ( 400 mhz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 69 ( 1 H , d ) , 7 . 35 - 7 . 37 ( 1 H , m ) , 7 . 30 - 7 . 32 ( 1 H , m ) , 7 . 16 ( 1 H , t ) , 6 . 39 ( 1 H , d ) , 2 . 44 ( 3 H , s ) 。

【0158】

ステップ - II : 8 - メチルジヒドロクマリンの製造

酢酸エチル ( 160 ml ) 中の 8 - メチルクマリン ( 16 . 2 gm ) の溶液に、10% w/w パラジウム - チャコール ( 1 . 62 gm ) を添加した。水素気体を用いて、240 - 250 psi ( 約 1 . 65 ~ 約 1 . 72 MPa ) で、オートクレーブ中において 55 ~ 60 で 5 時間水素添加を行った。反応混合物をハイフロー層で濾過して真空下で蒸留して、14 . 5 gm の表題化合物を白色固体として得た。

収率：90%

NMR ( 400 mhz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 7 . 10 - 7 . 14 ( 2 H , m ) , 7 . 01 ( 1 H , t ) , 2 . 93 - 2 . 97 ( 2 H , m ) , 2 . 73 - 2 . 76 ( 2 H , m ) , 2 . 21 ( 3 H , s ) 。

【0159】

ステップ - III : 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - インダン - 1 - オールの製造

8 - メチルジヒドロクマリン ( 20 gm , 0 . 123 mole ) と三塩化アルミニウム ( 49 . 3 gm , 0 . 370 mole ) の混合物を 175 ~ 180 で 2 時間攪拌した。この反応混合物に水 ( 250 ml ) を徐々に添加して 1 時間攪拌した。さらに、これを濾過して得られた固体をメタノール ( 60 ml ) 中で攪拌した。最後に、懸濁液を濾過して得られた固体を真空乾燥させて、13 . 5 gm の目的生成物を固体として得た。

10

20

30

40

50

収率：67.5%

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.22 (1H, s)、7.15 (1H, d)、7.04 (1H, d)、2.96 (2H, t)、2.59 (2H, t)、2.24 (3H, s)。

【0160】

ステップ - IV: 5 - メチル - インダン - 4 - オールの製造

メタノール (80 ml) 中の 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - インダン - 1 - オン (8 gm) の懸濁液に、10% w/w Pd - C を添加した。水素気体を用いて、200 - 250 psi (約 1.38 ~ 約 1.72 MPa) で、オートクレーブ中において 55 ~ 60 で 5 時間水素添加を行った。反応混合物をハイフロー層で濾過して濾液を真空下で蒸留して、6.0 gm の目的生成物を白色固体として得た。

10

収率：82.2%

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.36 (1H, s)、6.82 (1H, d)、6.58 (1H, d)、2.73 - 2.79 (4H, m)、2.10 (3H, s)、1.92 - 1.99 (2H, m)。

【0161】

ステップ - V: 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

30 ml のトリフルオロ酢酸中の 5 - メチル - インダン - 4 - オール (6 gm、0.0405 mole) の透明な溶液に、ヘキサミン (5.7 gm、0.0405 mole) を 25 ~ 28 で添加した。反応混合物を加熱して 85 ~ 90 で 6 時間攪拌した。冷却された反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル (2 x 200 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して粗生成物を得て、移動相として酢酸エチル：ヘキサン (10：90) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。収集した画分を蒸留して、5.4 gm の目的生成物を固体として得た。

20

収率：76%

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.87 (1H, s)、9.63 (1H, bs)、7.44 (1H, s)、3.14 (2H, t)、2.79 (2H, t)、2.18 (3H, s)、1.99 - 2.08 (2H, m)。

【0162】

ステップ - VI: 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

ジメチルホルムアミド中の 6 - メチル - 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - カルバルデヒド (5 gm、0.0284 mole) 及び炭酸カリウム (4.7 gm、0.0340 mole) の攪拌懸濁液に、ヨウ化メチル (2.2 ml、0.0312 mole) を 0 で添加した。反応混合物を 25 ~ 30 で 4 時間攪拌した後、水 (200 ml) を添加して酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸発させて粗マスを得て、移動相として酢酸エチル：ヘキサン (10：90) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。画分を真空下で蒸留して、4.8 gm の目的生成物を粘性オイルとして得た。

30

収率：88.9%

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.97 (1H, s)、7.50 (1H, s)、3.84 (3H, s)、3.14 (2H, t)、2.96 (2H, t)、2.22 (3H, s)、2.01 - 2.08 (2H, m)

40

質量：191 ( $M^+ + 1$ )。

【0163】

方法 - 2

ステップ - I: 4 - ヒドロキシ - インダン - 5 - カルバルデヒドの製造

テトラヒドロフラン (200 ml) 中の塩化マグネシウム (71.0 gm、0.745 mole) 及びパラホルムアルデヒド (33.6 gm、1.12 mole) の攪拌懸濁液に、室温でトリエチルアミン (104 ml、0.745 mole) を添加して 30 分間攪拌した。この反応混合物にテトラヒドロフラン (100 ml) 中のインダン - 4 - オール

50

(50 gm、0.373)の溶液を室温で添加し、70~75 に6時間加熱した。この反応混合物に2N塩酸(600 ml)を添加し、酢酸エチル(2×500 ml)で抽出した。酢酸エチル層を水(300 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、さらにこれを真空下で蒸留して、粘性オイル(52.0 gm)を得たが、これは保管中に固体となった。

収率：86.0%

NMR(400 mhz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.76(1H, s)、10.04(1H, s)、7.55(1H, d)、6.95(1H, d)、2.91(2H, t)、2.83(2H, t)、2.02-2.09(2H, m)。

【0164】

ステップ-II: 5-メチル-インダン-4-オール<sup>10</sup>の製造

メタノール(80 ml)中の4-ヒドロキシ-インダン-5-カルバルデヒド(5 gm)の溶液に、10% wt/wtパラジウム-チャコール(500 mg)を添加した。水素気体を用いて、240-250 psi(約1.65~約1.72 MPa)で、オートクレーブ中において55~60 で8時間水素添加を行った。反応混合物をハイフロー層で濾過して真空蒸留して、4.0 gmの表題化合物を固体として得た。

収率：88.0%。

【0165】

ステップ-IIII: 7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-カルバルデヒド<sup>20</sup>の製造

中間体1の製造における方法-1のステップ-Vで説明した工程と同様の工程で表題化合物を製造した。

【0166】

ステップ-IV: 7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-カルバルデヒド<sup>20</sup>の製造

中間体1の製造における方法-1のステップ-Vで説明した工程と同様の工程で表題化合物を製造した。

【0167】

2: 7-メトキシ-6-(4-メチル-ベンジル)-インダン-4-カルバルデヒド<sup>30</sup>の製造

ステップ-I: 4-メトキシ-インダン-5-カルバルデヒド<sup>30</sup>の製造

ジメチルホルムアミド(200 ml)中の4-ヒドロキシ-インダン-5-カルバルデヒド(52.0 gm、0.320 mole)及び炭酸カリウム(57.2 gm、0.414 mole)の攪拌懸濁液に、60 mlのジメチルホルムアミド中のヨウ化メチル(22 ml、0.351 mole)の溶液を0~5 で添加した。この反応混合物を25~28 で4時間攪拌した後に水(200 ml)に注ぎ、酢酸エチル(2×500 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空蒸留して粗生成物を得て、移動相として酢酸エチル:ヘキサン(3:97)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。収集した画分を真空下で蒸留して、30 gmの目的生成物を粘性オイルとして得た。

収率：53.0%

NMR(400 mhz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.26(1H, s)、7.54(1H, d)、7.12(1H, d)、3.92(3H, s)、3.01(2H, t)、2.91(2H, t)、2.03-2.10(2H, m)。<sup>40</sup>

【0168】

ステップ-II: 4-メトキシ-5-(4-メチル-ベンジル)-インダンの製造

60 mlのジエチルエーテル中の削り屑状マグネシウム(Magnesium turning)(1.36 gm、0.056 mole)の攪拌懸濁液に、20 mlのジエチルエーテル中の4-プロモトルエン(8.7 ml、0.071 mole)を窒素雰囲気下、30~40 で添加した。さらに、これを30~40 で45分間攪拌した。この反応混合物に20 mlのジエチルエーテル中の4-メトキシ-インダン-5-カルバルデヒド(5.0 gm、0.0284 mole)の溶液を室温で添加した。室温で1時間攪拌した後<sup>50</sup>

、希塩酸を添加し、酢酸エチル(2 × 100 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して、8.0 gmの粗アルコールを得て、これをトリエチルシラン(40.0 ml、0.250 mole)と共に取り、トリフルオロ酢酸(80 ml)を0~5 で添加した。70 で5時間攪拌した後、反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル(2 × 100 ml)で抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸留して粗マスを得て、移動相として酢酸エチル：ヘキサン(3：97)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。画分を蒸留して、5.6 gmの純粋な生成物を粘性オイルとして得た。

収率：78.2%

NMR(400 mhz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.05 - 7.07 (4H, s)、6.90 (1H, d)、6.87 (1H, d)、3.82 (2H, s)、3.62 (3H, s)、2.88 (2H, t)、2.79 (2H, t)、2.23 (3H, s)、1.95 - 2.01 (2H, m)。

10

【0169】

ステップ - III : 7 - メトキシ - 6 - (4 - メチル - ベンジル) - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

中間体1の製造における方法 - 1のステップ - Vで説明した工程と同様の工程で表題化合物を製造した。

収率：21%

NMR(400 mhz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.97 (1H, s)、7.49 (1H, s)、7.07 (4H, s)、3.89 (2H, s)、3.78 (3H, s)、3.16 (2H, t)、2.97 (2H, t)、2.24 (3H, s)、2.02 - 2.09 (2H, m)

20

質量：281 (M<sup>+</sup> + 1)。

【0170】

3.7 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

ステップ - I : 4 - メトキシ - 5 - メチル - インダン - 1 - オンの合成

ジメチルホルムアミド(250 ml)中の4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - インダン - 1 - オン(50.0 gm、0.308 mole)及び炭酸カリウム(127.0 gm、0.928 mole)の懸濁液に、硫酸ジメチル(90 ml、0.928 mole)を0 で添加した。反応混合物を60~65 で16時間加熱攪拌した。この反応混合物を水(1リットル)に注ぎ、酢酸エチル(3 × 250 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して10.0 gmの粗生成物を得て、移動相としてヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。収集した画分を真空蒸留して、45.0 gmの目的生成物を粘性オイルとして得た。

30

収率：82.5%

NMR(400 mhz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.30 (1H, d)、7.27 (1H, d)、3.84 (3H, s)、3.12 (2H, t)、2.60 - 2.63 (2H, m)、2.31 (3H, s)。

【0171】

40

ステップ - II : 4 - メトキシ - 1, 5 - ジメチル - インダンの合成

窒素雰囲気下、30~35 で、ジエチルエーテル(40 ml)中の削り屑状マグネシウム(2.72 gm、0.113 mole)の懸濁液に、ジエチルエーテル(10 ml)中のヨウ化メチル(13.7 ml、0.219 mole)の溶液を徐々に添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した後、ジエチルエーテル(30 ml)中の4 - メトキシ - 5 - メチル - インダン - 1 - オン(10.0 gm、0.0568 mole)溶液を0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、希塩酸(50 ml)を添加した。これを酢酸エチル(3 × 50 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空蒸留して10.0 gmの粗アルコールを得た。得られたアルコールをトリエチルシラン(41.3 ml、0.258 mole)と共に取り、トリフルオロ酢酸(100 ml)を0

50

で添加した。反応混合物を65～70℃で4時間攪拌し、重炭酸ナトリウム飽和溶液に注いだ。これを酢酸エチル(2×100ml)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して粗マスを得て、移動相としてヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。収集した画分を真空下で蒸留して、5.0gの目的生成物を粘性オイルとして得た。

収率：50%

NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.96(1H, d)、6.81(1H, d)、3.69(3H, s)、3.04-3.10(1H, m)、2.87-2.94(1H, m)、2.73-2.81(1H, m)、2.21-2.28(1H, m)、2.15(3H, s)、1.46-1.55(1H, m)、1.20(3H, d)。

10

【0172】

ステップ-III: 7-メトキシ-3,6-ジメチル-インダン-4-カルバルデヒドの合成

中間体1の製造における方法-1のステップ-Vで説明した工程と同様の工程で表題化合物を製造した。

収率：43.1%

NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.98(1H, s)、7.52(1H, s)、3.86(3H, s)、3.76-3.79(1H, m)、2.89-3.08(2H, m)、2.12-2.21(4H, m)、1.79-1.84(1H, m)、1.12(3H, d)。

20

【0173】

4:7-メトキシ-6-メチル-2-(4-ニトロ-フェノキシ)-インダン-4-カルバルデヒドの製造

ステップ-I: 2-ブロモ-4-メトキシ-5-メチル-インダン-1-オンの合成

酢酸(65ml)及び臭化水素酸(1ml)中の4-メトキシ-5-メチル-インダン-1-オン(5.0g、0.0284mol)の攪拌溶液に、5mlの酢酸中の臭素(1.47ml、0.0284mol)溶液を10～20℃で添加した。この反応混合物を20～25℃で1時間攪拌した。次に、これを重炭酸ナトリウム飽和溶液に注ぎ、ジエチルエーテル(3×100ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空蒸留して粗生成物を得て、移動相として酢酸エチル:ヘキサン(5:95)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。収集した画分を蒸留して、3.2gの目的生成物を粘性オイルとして得た。

30

収率：44.2%

NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.44(1H, d)、7.38(1H, d)、5.00-5.03(1H, m)、3.89-3.97(1H, m)、3.84(3H, s)、3.31-3.36(1H, DMSO-d<sub>6</sub>に存在する水ピークと併合)、2.33(3H, s)。

【0174】

ステップ-II: 4-メトキシ-5-メチル-2-(4-ニトロ-フェノキシ)-インダン-1-オンの合成

40

ジメチルホルムアミド(15ml)中の2-ブロモ-4-メトキシ-5-メチル-インダン-1-オン(2.0g、0.0078mol)の攪拌溶液に、4-ニトロフェノールのナトリウム塩(1.27g、0.0078mol)を10～15℃で添加した。25～28℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水(50ml)に注いだ。分離された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄した後に真空乾燥させて、1.8gの目的生成物を固体として得た。

収率：73.4%

NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.26(2H, d)、7.30-7.43(4H, m)、5.58(1H, dd)、3.89-3.95(1H, m)、3.85(3H, s)、3.10-3.15(1H, m)、2.34(3H, s)。

50

## 【0175】

ステップ - III : 4 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - フェノキシ ) - インダンの合成

4 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - フェノキシ ) - インダン - 1 - オン ( 1 . 8 g m , 0 . 0 0 5 7 m o l e ) 及びトリエチルシラン ( 9 . 0 m l , 0 . 0 5 6 4 m o l e ) の混合物に、トリフルオロ酢酸 ( 1 8 m l ) を 2 0 ~ 2 5 で添加した。この反応混合物を 6 0 ~ 6 5 に 3 時間加熱した後、重炭酸ナトリウム飽和溶液に注いだ。これを酢酸エチル ( 2 × 1 0 0 m l ) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させて真空蒸留して粗生成物を得て、移動相として酢酸エチル : ヘキサン ( 2 : 9 8 ) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。収集した画分を真空蒸留して、1 . 2 g m の目的生成物を固体として得た。

10

収率 : 6 9 . 7 %

NMR ( 4 0 0 m h z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 8 . 2 2 ( 2 H , d ) , 7 . 1 8 ( 2 H , d ) , 7 . 0 2 ( 1 H , d ) , 6 . 9 1 ( 1 H , d ) , 5 . 4 0 - 5 . 4 3 ( 1 H , m ) , 3 . 7 1 ( 3 H , s ) , 3 . 3 8 - 3 . 5 1 ( 2 H , m ) , 2 . 9 9 - 3 . 1 0 ( 2 H , m ) , 2 . 1 8 ( 3 H , s ) 。

## 【0176】

ステップ - IV : 7 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - フェノキシ ) - インダン - 4 - カルバルデヒドの合成

中間体 1 の製造における方法 - 1 のステップ - V で説明した工程と同様の工程で表題化合物を製造した。

20

収率 : 9 3 . 1 %

NMR ( 4 0 0 m h z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 9 . 9 5 ( 1 H , s ) , 8 . 1 9 ( 2 H , d ) , 7 . 6 1 ( 1 H , s ) , 7 . 1 9 ( 2 H , d ) , 5 . 4 7 - 5 . 5 0 ( 1 H , m ) , 3 . 8 8 ( 3 H , s ) , 3 . 5 5 - 3 . 7 0 ( 2 H , m ) , 3 . 4 2 - 3 . 4 6 ( 1 H , m ) , 3 . 1 7 - 3 . 2 1 ( 1 H , m ) , 2 . 2 5 ( 3 H , s )

質量 : 3 2 8 ( M <sup>+</sup> + 1 ) 。

## 【0177】

5 : 7 - メトキシ - 2 , 2 , 6 - トリメチル - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

ステップ - I : 4 - メトキシ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - インダン - 1 - オンの製造

30

3 0 m l のテトラヒドロフラン中の 6 0 % 水素化ナトリウム ( 2 . 7 2 g m , 0 . 0 6 8 m o l e ) の懸濁液に、テトラヒドロフラン ( 3 0 m l ) 中の 4 - メトキシ - 5 - メチル - インダン - 1 - オン ( 1 0 . 0 g m , 0 . 0 5 6 8 m o l e ) の溶液を 0 ~ 5 で添加し、これにヨウ化メチル ( 9 . 0 9 m l , 0 . 1 4 6 m o l e ) を 0 で添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌した後に水 ( 1 0 0 m l ) を添加し、酢酸エチル ( 2 × 1 0 0 m l ) で抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸発させて粗マスを得て、移動相として酢酸エチル : ヘキサン ( 3 : 9 7 ) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。画分を真空蒸留して、3 . 0 g m の目的生成物を粘性オイルとして得た。

収率 : 2 5 . 8 8 %

NMR ( 4 0 0 m h z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 7 . 3 1 ( 1 H , d ) , 7 . 2 9 ( 1 H , d ) , 3 . 8 3 ( 3 H , s ) , 3 . 0 3 ( 2 H , s ) , 2 . 3 0 ( 3 H , s ) , 1 . 1 4 ( 6 H , s ) 。

40

## 【0178】

ステップ - II : 4 - メトキシ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - インダンの製造

中間体 4 の製造におけるステップ - III で説明した工程と同様の工程で表題化合物を製造した。

収率 : 9 2 . 3 %

NMR ( 4 0 0 m h z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 6 . 9 9 ( 1 H , d ) , 6 . 7 9 ( 1 H , d ) , 3 . 6 8 ( 3 H , s ) , 2 . 7 0 ( 2 H , s ) , 2 . 6 2 ( 2 H , s ) , 2 . 1 4 ( 3 H , s ) , 1 . 1 0 ( 6 H , s ) 。

50

## 【0179】

ステップ - III : 7 - メトキシ - 2 , 2 , 6 - トリメチル - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

中間体 1 の製造における方法 - 1 のステップ - V で説明した工程と同様の工程で表題化合物を製造した。

収率 : 50.8%

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.95 (1H, s)、7.51 (1H, s)、3.83 (3H, s)、2.98 (2H, s)、2.80 (2H, s)、2.21 (3H, s)、1.12 (6H, s)。

## 【0180】

6 : 7 - メトキシ - 6 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

ステップ - I : 4 - メトキシ - インダン - 5 - カルボン酸の製造

ジクロロメタン (100 ml) 中の 4 - メトキシ - インダン - 5 - カルバルデヒド (1.5 gm、0.065 mole) の透明な溶液に、スルファミン酸 (19.0 gm、0.196 mole) を 25 ~ 28 °C で添加した。水 (50 ml) 中の亜塩素酸ナトリウム (15.28 gm、0.169 mole) 溶液を 5 ~ 10 °C で添加した。反応混合物を 25 ~ 28 °C で 5 時間攪拌した。最後に、反応混合物を水 (200 ml) に注ぎ、ジクロロメタン (2 x 200 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して、12.0 gm の目的生成物を粘性オイルとして得た。

収率 : 96.0%

質量 : 191 (M<sup>+</sup> - 1)。

## 【0181】

ステップ - III : (4 - メトキシ - インダン - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノンの製造

テトラヒドロフラン (60 ml) 中の 4 - メトキシ - インダン - 5 - カルボン酸 (12.0 gm、0.0625 mole) の透明な溶液に、カルボニルジイミダゾール (13.24 gm、0.0812 mole) を 25 ~ 28 °C で添加した。反応混合物を 65 ~ 70 °C に加熱して 2 時間攪拌した後、この反応混合物にテトラヒドロフラン (20 ml) 中のピロリジン (5.74 ml、0.0687 mole) 溶液を 10 ~ 15 °C で添加した。反応混合物を水 (200 ml) に注ぎ、酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留した後、移動相として酢酸エチル : ヘキサン (20 : 80) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。画分を真空蒸留して、6.0 gm の目的生成物を粘性オイルとして得た。

収率 : 39.2%

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 6.98 (2H, s)、3.74 (3H, s)、3.44 (2H, t)、3.13 (2H, t)、2.85 - 2.94 (4H, m)、2.01 - 2.06 (2H, m)、1.75 - 1.88 (4H, m)。

## 【0182】

ステップ - III : 7 - メトキシ - 6 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

中間体 1 の製造における方法 - 1 のステップ - V で説明した工程と同様の工程で表題化合物を製造した。

収率 : 71.7%

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10.0 (1H, s)、7.60 (1H, s)、3.88 (3H, s)、3.46 - 3.49 (2H, m)、3.16 - 3.24 (4H, m)、2.97 (2H, t)、2.05 - 2.13 (2H, m)、1.80 - 1.92 (4H, m)

質量 : 298 (M<sup>+</sup> + 1)。

## 【0183】

10

20

30

40

50

7 : 7 - メトキシ - 6 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

ステップ - I : 6 - ブロモ - 7 - メトキシ - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

ジクロロメタン ( 100 ml ) 中の 4 - ヒドロキシ - インダン ( 10.0 gm, 0.0746 mole ) 及びジイソプロピルアミン ( 1 ml ) の溶液に、N - ブロモスクシンイミド ( 13.28 gm, 0.0746 mole ) を 5 ~ 15 で徐々に添加した。この反応混合物を 20 時間攪拌した。ジクロロメタンを蒸留し、残渣を水 ( 100 ml ) とジエチルエーテル ( 200 ml ) 間に分配した。ジエチルエーテルを真空下で蒸留して粗固体 ( 14.4 gm ) を得た。この固体をトリフルオロ酢酸 ( 100 ml ) に溶解し、25 ~ 28 でヘキサミン ( 8.4 gm, 0.06 mole ) を添加した。さらに、反応混合物を 85 ~ 90 に 4 時間加熱した。この反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル ( 3 × 100 ml ) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して粗マスを得て、移動相として酢酸エチル : ヘキサン ( 3 : 97 ) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。収集した画分を蒸留して、7.34 gm のアルデヒドを得た。最後に、ジメチルホルムアミド ( 30 ml ) 中の得られたアルデヒド ( 7.34 gm, 0.0304 mole ) の溶液に、炭酸カリウム ( 6.3 gm, 0.0463 mole ) を添加して 1 時間攪拌した。0 ~ 5 で反応混合物にヨウ化メチル ( 2.9 ml, 0.0463 mole ) を添加し、20 ~ 25 で 4 時間攪拌した。次に、水 ( 100 ml ) を添加し、ジエチルエーテル ( 3 × 100 ml ) で抽出した。ジエチルエーテルを硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸留して粗生成物を得て、酢酸エチル : ヘキサン ( 2 : 98 ) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。画分を真空蒸留して、1.06 gm の表題化合物を固体として得た。

収率 : 5.5 %

NMR ( 400 mhz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9.97 ( 1H , s )、7.91 ( 1H , s )、3.91 ( 3H , s )、3.16 ( 2H , t )、3.03 ( 2H , t )、2.04 - 2.12 ( 2H , m )。

【 0184 】

ステップ - II : 7 - メトキシ - 6 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

トルエン ( 5 ml ) 及び水 ( 5 ml ) 中の 6 - ブロモ - 7 - メトキシ - インダン - 4 - カルバルデヒド ( 0.2 gm, 0.00078 mole )、4 - メトキシフェニルボロン酸 ( 0.122 gm, 0.0008 mole )、及び炭酸カリウム ( 0.27 gm, 0.0019 mole ) の懸濁液に、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 2 mg ) を添加し、85 ~ 90 に加熱して 6 時間攪拌した。トルエンを留去して得られた残渣をジエチルエーテル ( 50 ml ) に溶解した。これを水 ( 20 ml ) で洗浄して真空下でエーテルを蒸留して粗マスを得て、移動相として酢酸エチル : ヘキサン ( 1 : 99 ) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。画分を蒸留して、50 mg の目的生成物を固体として得た。

収率 : 22.7 %

NMR ( 400 mhz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 10.05 ( 1H , s )、7.65 ( 1H , s )、7.45 ( 2H , d )、7.01 ( 2H , d )、3.80 ( 3H , s )、3.61 ( 3H , s )、3.22 ( 2H , t )、2.99 ( 2H , t )、2.07 - 2.15 ( 2H , m )

質量 : 283 ( M<sup>+</sup> + 1 )。

【 0185 】

8 : 6 - クロロ - 7 - メトキシ - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造

ステップ - I : 5 - クロロ - インダン - 4 - オールの製造

ジクロロメタン ( 140 ml ) 中のインダン - 4 - オール ( 40.0 gm, 0.297 mole ) 及びジイソプロピルアミン ( 4.29 ml, 0.029 mole ) の透明な溶液に、ジクロロメタン ( 20 ml ) 中の塩化スルフリル ( 21.76 ml, 0.267 m

ole) 溶液を 0 ~ 5 で添加した。反応混合物を 20 ~ 25 で 15 時間攪拌し、水 (200 ml) に注いだ。これを酢酸エチル (2 x 200 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下で蒸留して粗固体を得て、移動相として酢酸エチル：ヘキサン (2 : 98) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。収集した画分を蒸留して、5.7 gm の目的生成物を固体として得た。

収率：11.4%

NMR (400 mhz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.28 (1H, s)、7.08 (1H, d)、6.80 (1H, d)、2.79 - 2.83 (4H, m)、1.97 - 2.04 (2H, m)。

【0186】

ステップ - II : 6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造  
中間体 1 の製造における方法 - 1 のステップ - V で説明した工程と同様の工程で表題化合物を製造した。

収率：81.2%

NMR (400 mhz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.85 (1H, s)、7.67 (1H, s)、3.14 (2H, t)、2.81 (2H, t)、1.99 - 2.04 (2H, m)。

【0187】

ステップ - III : 6 - クロロ - 7 - メトキシ - インダン - 4 - カルバルデヒドの製造  
中間体 1 の製造における方法 - 1 のステップ - VI で説明した工程と同様の工程で表題化合物を製造した。

収率：55.7%

NMR (400 mhz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 10.04 (1H, s)、7.84 (1H, s)、3.98 (3H, s)、3.24 (2H, t)、3.08 (2H, t)、2.11 - 2.19 (2H, m)

質量：211 (M<sup>+</sup> + 1)。

【0188】

9 : 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - オールの製造

メタノール (20 ml) 中の 7 - メトキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - カルバルデヒド (1.0 gm、0.0060 mole) の攪拌溶液に、硫酸 (0.6 ml) を室温で添加した。この反応混合物に 30% 過酸化水素 (1.6 ml) を添加し、0 で 1 時間攪拌した。真空下でメタノールを蒸留し、残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、さらに酢酸エチル層を水で洗浄した後に蒸発させて粗生成物を得て、これをヘキサンを用いて粉碎して、600 mg の表題化合物を固体として得た。

収率：56%

NMR (400 mhz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.78 (1H, s)、6.37 (1H, s)、3.58 (3H, s)、2.81 (2H, t)、2.69 (2H, t)、2.09 (3H, s)、1.95 - 1.98 (2H, m)

質量：177 (M<sup>+</sup> - 1)。

【0189】

前述の反応式に言及された工程で下記化合物を製造した。

【0190】

10

20

30

40

【表 1】

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) §	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
1	3-[4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 12.27 (1H, bs), 8.77 (1H, bs), 6.42 (1H, d), 6.15 (1H, d), 4.10 (2H, t), 2.84 (2H, t), 2.71-2.78 (4H, m), 1.98-2.04 (5H, m), 1.88 (3H, s)	315 (M <sup>-1</sup> )	3215, 1702, 1653, 1599
2	3-[4-(1H-インドール-5-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 12.33 (1H, bs), 10.93 (1H, s), 7.21-7.27 (3H, m), 6.85 (1H, dd), 6.31 (1H, t), 4.10 (2H, t), 3.69 (2H, s), 2.71 (2H, t), 2.17 (3H, s), 1.99 (3H, s).	298 (M <sup>+1</sup> )	3392, 1710, 1558, 1507
3	7-[3,5-ジメチル-1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-インダン-4-オール	δ 8.85 (1H, s), 6.44 (1H, d), 6.21 (1H, d), 5.55 (2H, s), 2.84 (2H, t), 2.76 (2H, t), 2.11 (3H, s), 2.00-2.06 (2H, m), 1.88 (3H, s).	325 (M <sup>-1</sup> )	3313, 1589, 1553, 1484
4	:7-{3,5-ジメチル-1-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルオキシ}-インダン-4-オール	δ .8.74 (1H, bs), 6.42 (1H, d), 6.09 (1H, d), 4.33 (2H, t), 3.37 (2H, t), 2.74-2.82 (4H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 1.89 (3H, s), 1.87 (3H, s).	339 (M <sup>-1</sup> )	3310, 1646, 1553, 1486
5	{2-[4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-アセチルアミノ}-酢酸	δ 12.65 (1H, bs), 8.82 (1H, s), 8.26 (1H, t), 6.43 (1H, d), 6.21 (1H, d), 4.69 (2H, s), 3.79 (2H, d), 2.85 (2H, t), 2.76 (2H, t), 1.99-2.06 (5H, m), 1.88 (3H, s).	358 (M <sup>-1</sup> )	3346, 1660, 1553, 1491
6	:2-[4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-アセトアミド	δ 12.48 (1H, bs), 8.80 (1H, bs), 6.44 (1H, d), 6.21 (1H, d), 5.03 (2H, s), 2.87 (2H, t), 2.77 (2H, t), 1.99-2.07 (5H, m), 1.89 (3H, s).	368 (M <sup>-1</sup> )	3226, 1712, 1620, 1555
7	3-[4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-3-チオフェン-2-イル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸 及び 3-[4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-5-チオフェン-2-イル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	メジャー異性体の場合、 δ 12.41 (1H, s), 9.00 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.04-7.06 (1H, m), 6.46-6.54 (2H, m), 4.24 (2H, t), 2.73-2.84 (6H, m), 1.96-2.06 (2H, m).	368.99 (M <sup>-1</sup> )	3108, 1708, 1564, 1486

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) §	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
8	7-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-インダン-4-オール 及び 7-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-インダン-4-オール	メジャー異性体の場合、 δ 9.07 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.47 (1H, dd), 7.35 (1H, dd), 7.06-7.08 (1H, m), 6.63 (1H, d), 6.53 (1H, d), 5.67 (2H, s), 2.77-2.86 (4H, m), 1.99-2.06 (2H, m)	379 (M <sup>+</sup> -1)	3243, 1732, 1550, 1483
9	3-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 12.31 (1H, bs), 8.11 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.09 (2H, t), 3.43 (2H, s), 2.68-2.77 (6H, m), 2.09 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.94-1.99 (2H, m) 1.91 (3H, s).	327 (M <sup>+</sup> -1)	3388, 1686, 1616, 1489
10	5-[4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-オール	δ 8.82 (1H, bs), 6.41 (1H, d), 6.15 (1H, d), 5.22 (1H, s), 5.01 (2H, s), 2.82 (2H, t), 2.74 (2H, t), 1.93-2.06 (5H, m), 1.84 (3H, s).	339 (M <sup>+</sup> -1)	3143, 1581, 1546, 1483
11	2-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸	δ 12.86 (1H, bs), 8.13 (1H, s), 6.44 (1H, s), 4.81 (2H, s), 3.45 (2H, s), 2.69-2.77 (4H, m), 1.89-2.03 (11H, m).	312.9 (M <sup>+</sup> -1)	3392, 1730, 1569, 1485
12	7-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-5-メチル-インダン-4-オール	δ 8.11 (1H, s), 6.43 (1H, s), 4.80 (1H, t), 3.95 (2H, t), 3.63 (2H, q), 3.43 (2H, s), 2.69-2.77 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.92-1.99 (5H, m).	301 (M <sup>+</sup> +1)	3320, 3167, 1570, 1481
13	[4-(1H-インドール-5-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸	δ 12.97 (1H, bs), 10.95 (1H, s), 7.25-7.27 (2H, m), 7.22 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 6.31 (1H, s), 4.78 (2H, s), 3.71 (2H, s), 2.10 (3H, s), 1.99 (3H, s).	284 (M <sup>+</sup> +1)	3401, 1712, 1640, 1470

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) \$	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
14	3-[4-(7-メトキシ-6-メチル -インダン-4-イルメチ ル)-3,5-ジメチル-ピラゾ ール-1-イル]-プロピオン酸	δ 12.29(1H, bs), 6.49(1H, s), 4.10 (2H, t), 3.64(3H, s), 3.48(2H, s), 2 .86(2H, t), 2.68-2.75(4H, m), 2.10 (3H, s), 2.08(3H, s), 1.96-2.03(2H , m), 1.92(3H, s).	342.9(M <sup>+</sup> +1)	2941, 1729, 1557, 1475
15	7-[3,5-ジメチル-1-(1H-テ トラゾール-5-イルメチ ル)-1H-ピラゾール-4-イル メチル]-5-メチル-インダン -4-オール	δ 8.13(1H, bs), 6.43(1H, s), 5.53( 2H, s), 3.46(2H, s), 2.75(2H, t), 2. 70(2H, t), 2.17(3H, s), 2.03(3H, s) , 1.91-1.99(5H, m).	337(M <sup>+</sup> -1)	3233, 1542, 1488, 1453
16	7-[3,5-ジイソプロピル -1-(1H-テトラゾール-5-イ ルメチル)-1H-ピラゾール -4-イルメチル]-5-メチル- インダン-4-オール	δ 8.12(1H, s), 6.25(1H, s), 5.56(2 H, s), 3.59(2H, s), 3.19-3.20(1H, m , 2.77-2.79(4H, m), 2.65-2.68(1H , m), 1.94-2.10(5H, m), 1.07(6H, d) , 1.02(6H, d).	393(M <sup>+</sup> -1)	2962, 1668, 1599, 1478
17	3-[3,5-ジシクロプロピル -4-(7-ヒドロキシ-インダン -4-イルオキシ)-ピラゾール -1-イル]-プロピオン酸	δ 12.36(1H, bs), 8.80(1H, s), 6.43 (1H, d), 6.14(1H, d), 4.22(2H, t), 2 .87(2H, t), 2.75-2.79(4H, m), 2.02 -2.07(2H, m), 1.67-1.71(1H, m), 1. 45-1.49(1H, m), 0.72-0.76(2H, m), 0.62-0.67(6H, m).	367(M <sup>+</sup> -1)	:3213, 2949 , 1702, 1482
18	3-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチ ル-インダン-4-イルメチ ル)-3,5-ジイソプロピル-ピ ラゾール-1-イル]-プロピオ ン酸	δ 12.39(1H, bs), 8.11(1H, s), 6.23 (1H, s), 4.21(2H, t), 3.55(2H, s), 3 .04-3.11(1H, m), 2.69-2.79(6H, m) , 2.60-2.67(1H, m), 1.93-2.03(5H, m), 1.12(6H, d), 1.04.(6H, d).	383(M <sup>+</sup> -1)	2963, 1716, 1584, 1481
19	[3,5-ジエチル-4-(7-ヒドロ キシ-6-メチル-インダン-4- イルメチル)-ピラゾール-1- イル]-酢酸	δ 8.14(1H, s), 6.39(1H, s), 4.77(2 H, s), 3.48(2H, DMSO-d <sub>6</sub> 中に存在す る水のピークと併合), 2.68-2.77( 4H, m), 2.43(2H, q), 2.30(2H, q), 1. 94-2.01(5H, m), 1.00(3H, t), 0.90( 3H, t). <sup>1</sup> H-NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.66(1H, s), 4.83(2H, s), 3.59(2 H, s), 2.75-2.83(4H, m), 2.51(2H, q , 2.42(2H, q), 1.91-2.07(5H, m), 1 .05(3H, t), 0.97(3H, t).	341(M <sup>+</sup> -1)	3398, 2931, 1718, 1476

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) §	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
20	3-[3,5-ジエチル-4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 8.13 (1H, s), 6.37 (1H, s), 4.12 (2H, t), 3.47 (2H, s), 2.72-2.76 (6H, m), 2.51 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> ピークと併合), 2.31 (2H, q), 1.97-2.01 (5H, m), 1.00 (3H, t), 0.93 (3H, t). <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.42 (1H, s), 4.26 (2H, t), 3.56 (2H, s), 2.79-2.83 (4H, m), 2.75 (2H, t), 2.57 (2H, q), 2.42 (2Hq), 1.98-2.07 (5H, m), 1.04 (3H, t), 0.99 (3H, t).	355 (M <sup>+</sup> -1)	3380, 2951, 1707, 1554
21	7-[3,5-ジエチル-1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-5-メチル-インダン-4-オール	δ 8.14 (1H, bs), 6.39 (1H, s), 5.77 (2H, s), 3.49 (2H, s), 2.71-2.78 (4H, m), 2.58-2.61 (2H, q), 2.31 (2H, q), 1.92-2.07 (5H, m), 0.98 (3H, t), 0.92 (3H, t).	365 (M <sup>+</sup> -1)	3464, 2951, 1578, 1477
22	[3,5-ジシクロプロピル-4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-ピラゾール-1-イル]-酢酸	δ 8.82 (1H, s), 6.44 (1H, d), 6.16 (1H, d), 4.81 (2H, s), 2.88 (2H, t), 2.78 (2H, t), 1.99-2.07 (2H, m), 1.45-1.58 (2H, m), 0.58-0.70 (8H, m).	355 (M <sup>+</sup> +1)	3305, 1718, 1579, 1483
23	3-[3,5-ジエチル-4-(1H-インドール-5-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 12.35 (1H, bs), 10.94 (1H, s), 7.25-7.27 (2H, m), 7.21 (1H, s), 6.85 (1H, d), 6.31 (1H, s), 4.13 (2H, t), 3.73 (2H, s), 2.76 (2H, t), 2.59 (2H, q), 2.38 (2H, q), 1.03 (3H, t), 0.96 (3H, t).	326 (M <sup>+</sup> +1)	3347, 1706, 1554, 1441
24	2-[4-(1H-インドール-5-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-エタノール	δ 10.94 (1H, s), 7.25-7.27 (2H, m), 7.22 (1H, s), 6.86 (1H, d), 6.31 (1H, t), 4.82 (1H, t), 3.96 (2H, t), 3.70 (2H, s), 3.64 (2H, q), 2.16 (3H, s), 2.00 (3H, s).	270 (M <sup>+</sup> +1)	3229, 2924, 1571, 1464
25	[4-(7-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸	δ 8.84 (1H, bs), 6.44 (1H, d), 6.19 (1H, d), 4.70 (2H, s), 2.86 (2H, t), 2.77 (2H, t), 1.98-2.06 (5H, m), 1.88 (3H, s).	301 (M <sup>+</sup> -1)	3219, 1732, 1594, 1479

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) §	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
26	3-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジエチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 12.33 (1H, bs), 9.04 (1H, s), 6.52 (1H, s), 4.14 (2H, t), 3.50 (2H, s), 2.73-2.83 (6H, m), 2.52 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> ピークと併合), 2.30 (2H, q), 1.97-2.04 (2H, m), 0.99 (3H, t), 0.93 (3H, t).	375 (M <sup>+1</sup> )	3394, 1696, 1579, 1469
27	[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジエチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸	δ 9.05 (1H, s), 6.55 (1H, s), 4.80 (2H, s), 3.53 (2H, s), 2.76-2.84 (4H, m), 2.52 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> ピークと併合), 2.30 (2H, q), 1.97-2.05 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.91 (3H, t).	361 (M <sup>+1</sup> )	3408, 2952, 1719, 1475
28	3-{4-[7-ヒドロキシ-6-(ピロリジン-1-カルボニル)-インダン-4-イルメチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル}-プロピオン酸	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDC13) δ 11.03 (1H, bs) 6.71 (1H, s), 4.25 (2H, t), 3.51 (2H, s), 3.48-3.52 (4H, m), 2.91-2.96 (4H, m), 2.84 (2H, t), 2.08-2.16 (8H, m), 1.86-1.90 (4H, m).	410 (M <sup>+1</sup> )	2958, 1711, 1563, 1432
29	3-[4-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 9.04 (1H, s), 6.67 (1H, s), 4.11 (2H, t), 3.47 (2H, s), 2.80 (2H, t), 2.69-2.76 (4H, m), 2.11 (3H, s), 1.92-2.04 (2H, m), 1.92 (3H, s).	349 (M <sup>+1</sup> )	2951, 1697, 1574, 1472
30	1-{2-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-アセチル}-ピロリジン-2-カルボン酸	δ 12.33 (1H, bs), 8.11 (1H, s), 6.45 (1H, s), 4.93 (2H, s), 4.22-4.25 (1H, m), 3.58 (2H, t), 3.45 (2H, s), 2.69-2.77 (4H, m), 1.83-2.16 (15H, m).	410 (M <sup>+1</sup> )	3250, 1732, 1575, 1473
31	7-[3,5-ジメチル-1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-5-メチル-インダン-4-オール	δ 8.08 (1H, bs), 6.14 (1H, s), 5.56 (2H, s), 2.77-2.82 (4H, m), 2.11 (3H, s), 1.97-2.09 (5H, m), 1.88 (3H, s).	341 (M <sup>+1</sup> )	3153, 1556, 1487, 1421
32	[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジイソプロピル-ピラゾール-1-イル]-酢酸	δ 12.80 (1H, bs), 8.19 (1H, s), 6.35 (1H, s), 4.95 (2H, s), 3.68 (2H, s), 2.96-3.06 (1H, m), 2.86-2.95 (4H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.07-2.15 (5H, m), 1.18 (6H, d), 1.13 (6H, d).	369 (M <sup>+1</sup> )	2965, 1733, 1550, 1483

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) §	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
33	3-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-N-イソプロピル-プロピオンアミド	δ 8.11 (1H, s), 7.76 (1H, d), 6.40 (1H, s), 4.08 (2H, t), 3.76-3.81 (1H, m), 3.42 (2H, s), 2.75 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.51 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> ピークと併合), 2.07 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.90-1.99 (5H, m), 0.98 (6H, d).	370 (M <sup>+</sup> +1)	3293, 1743, 1641, 1560
34	[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸	δ 8.11 (1H, s), 6.13 (1H, s), 4.78 (2H, s), 2.77-2.83 (4H, m), 1.99-2.05 (5H, m), 1.93 (3H, s), 1.89 (3H, s).	317 (M <sup>+</sup> +1)	3277, 1730, 1575, 1483
35	3-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 12.38 (1H, bs), 8.05 (1H, s), 6.08 (1H, s), 4.10 (2H, t), 2.77-2.81 (4H, m), 2.72 (2H, t), 1.97-2.08 (8H, m), 1.88 (3H, s).	331 (M <sup>+</sup> +1)	3398, 1717, 1580, 1486
36	4-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酪酸	δ 12.3 (1H, bs), 8.09 (1H, s), 6.40 (1H, s), 3.92 (2H, t), 3.44 (2H, s), 2.74 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.16 (2H, t), 2.05 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.83-1.98 (7H, m).	343 (M <sup>+</sup> +1)	3036, 1610, 1581, 1481
37	3-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピオンアミド	δ 11.61 (1H, bs), 8.11 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.20 (2H, t), 3.42 (2H, s), 2.91 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.64 (2H, t), 2.10 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.87-1.91 (5H, m).	396 (M <sup>+</sup> +1)	2918, 1711, 1484, 1402
38	5-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルメチル]-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン	δ 12.39 (1H, s), 8.14 (1H, s), 6.41 (1H, s), 5.17 (2H, s), 3.46 (2H, s), 2.74 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.12 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.91-1.99 (5H, m).	355 (M <sup>+</sup> +1)	3150, 1793, 1483, 1434
39	7-(3,5-ジメチル-1-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-5-メチル-インダン-4-オール	δ 6.34 (1H, s), 4.40 (2H, t), 3.43 (2H, s), 3.37 (2H, t), 2.74 (2H, t), 2.63 (2H, t), 2.04 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.91-1.96 (5H, m).	353 (M <sup>+</sup> +1)	3330, 1599, 1548, 1441

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) §	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
40	{2-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-アセチルアミノ}-酢酸	δ 12.64 (1H, bs), 8.20 (1H, t), 8.11 (1H, s), 6.44 (1H, s), 4.67 (2H, s), 3.78 (2H, d), 3.45 (2H, s), 2.69-2.77 (4H, m), 2.03 (6H, s), 1.91-1.99 (5H, m).	370 (M <sup>+1</sup> )	3283, 2946, 1667, 1562
41	5-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-オール	δ 9.43 (1H, bs), 8.12 (1H, s), 6.40 (1H, s), 5.14 (1H, s), 4.99 (2H, s), 3.44 (2H, s), 2.74 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.08 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.91-1.98 (5H, m).	353 (M <sup>+1</sup> )	2948, 1589, 1476, 1442
42	5-[3,5-ジエチル-4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-ピラゾール-1-イルメチル]-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン	δ 12.41 (1H, s), 8.14 (1H, s), 6.37 (1H, s), 5.20 (2H, s), 3.49 (2H, s), 2.69-2.77 (4H, m), 2.53 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> ピークと併合), 2.31 (2H, q), 1.91-2.01 (5H, m), 0.99 (3H, t), 0.92 (3H, t).	383 (M <sup>+1</sup> )	3475, 2968, 1799, 1444
43	5-{2-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-エチル}-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン	δ 12.09 (1H, s), 8.10 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.21 (2H, t), 3.42 (2H, s), 2.97 (2H, t), 2.74 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.08 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.89-1.99 (5H, m).	369 (M <sup>+1</sup> )	3370, 2958, 1788, 1580
44	{2-[3,5-ジエチル-4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-アセチルアミノ}-酢酸	δ 8.20 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.79 (2H, s), 3.81 (2H, d), 3.49 (2H, s), 2.71-2.78 (4H, m), 2.47 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> ピークと併合), 2.32 (2H, q), 1.85-2.01 (5H, m), 1.01 (3H, t), 0.92 (3H, t).	400 (M <sup>+1</sup> )	3363, 1707, 1676, 1552.
45	6-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルメチル]-2-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	δ 12.41 (1H, s), 8.12 (1H, s), 6.42 (1H, s), 5.13 (1H, s), 4.95 (2H, s), 3.49 (2H, s), 2.67-2.77 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.03 (6H, s), 1.94-1.99 (5H, m).	379 (M <sup>+1</sup> )	2928, 1694, 1610, 1573.
46	3-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オール	δ 8.15 (1H, s), 6.44 (1H, s), 5.14 (2H, s), 3.46 (2H, s), 2.68-2.77 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.87-1.99 (5H, m).	353 (M <sup>+1</sup> )	3424, 1751, 1491, 1443.

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) \$	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
47	7-(1-ベンジル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-5-メチル-インダン-4-オール	δ 8.12 (1H, s) 7.22-7.33 (3H, m), 7.02-7.04 (2H, m), 6.40 (1H, s), 5.20 (2H, s), 3.47 (2H, s), 2.74 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.02 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.91-1.99 (5H, m).	347 (M <sup>+</sup> +1)	2944, 1608, 1569, 1484.
48	3-{4-[7-ヒドロキシ-6-(4-メチル-ベンジル)-インダン-4-イルメチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル}-プロピオン酸	δ 12.33 (1H, bs), 8.22 (1H, s), 6.97-7.03 (4H, m), 6.44 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.73 (2H, s), 3.41 (2H, s), 2.74 (2H, t), 2.64-2.69 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.90-1.98 (2H, m), 1.86 (3H, s).	419 (M <sup>+</sup> +1)	3384, 2921, 1716, 1613.
49	2-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 12.77 (1H, s), 8.11 (1H, s), 6.43 (1H, s), 4.98 (1H, q), 3.45 (2H, s), 2.68-2.76 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.91-1.98 (5H, m), 1.56 (3H, d).	327 (M <sup>+</sup> -1)	2949, 1708, 1650, 1579.
50	3-[4-(7-ヒドロキシ-6-イソプロピル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 8.11 (1H, bs), 6.58 (1H, s), 4.08 (2H, t), 3.45 (2H, s), 3.13-3.22 (1H, m), 2.74 (2H, t), 2.63-2.68 (4H, m), 2.10 (3H, s), 1.91-1.97 (5H, m), 1.07 (6H, d).	355 (M <sup>+</sup> -1)	3426, 2985, 1711, 1610.
51	{4-[7-ヒドロキシ-6-(4-メチル-ベンジル)-インダン-4-イルメチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル}-酢酸	δ 8.23 (1H, s), 6.95-7.01 (4H, s), 6.51 (1H, s), 4.69 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.44 (2H, s), 2.74 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.22 (3H, s), 1.91-1.97 (5H, m), 1.87 (3H, s).	405 (M <sup>+</sup> +1)	2926, 1710, 1612, 1574.
52	3-{4-[6-(4-フルオロ-ベンジル)-7-ヒドロキシ-インダン-4-イルメチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル}-プロピオン酸	δ 8.29 (1H, s), 7.12-7.16 (2H, m), 7.03 (2H, t), 6.45 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.77 (2H, s), 3.42 (2H, s), 2.75 (2H, t), 2.64-2.69 (4H, m), 2.04 (3H, s), 1.91-1.99 (2H, m), 1.86 (3H, s).	423 (M <sup>+</sup> +1)	2949, 1703, 1604, 1569.
53	{4-[6-(4-フルオロ-ベンジル)-7-ヒドロキシ-インダン-4-イルメチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル}-酢酸	δ 8.30 (1H, s), 7.13-7.17 (2H, m), 7.03 (2H, t), 6.52 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.42 (2H, s), 2.75 (2H, t), 2.69 (2H, t), 1.79-1.98 (8H, m).	407 (M <sup>+</sup> -1)	2943, 1711, 1603, 1575.

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) \$	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
54	4-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酪酸のナトリウム塩	δ 6.26 (1H, s), 3.86 (2H, t), 3.35 (2H, s), 2.60-2.66 (4H, m), 2.07 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.74-1.87 (6H, m).	341 (M <sup>-1</sup> )	1650, 1554, 1469, 1410.
55	3-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸のマグネシウム塩	δ 8.16 (1H, bs), 6.40 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.40 (2H, s), 2.63-2.76 (4H, m), 2.47 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> ピークと併合), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.90-1.97 (5H, m).	327 (M <sup>-1</sup> )	1678, 1612, 1573, 1480.
56	3-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸のナトリウム塩,	δ 6.27 (1H, s), 4.00 (2H, t), 3.33 (2H, s), 2.61-2.68 (4H, m), 2.25 (2H, t), 2.06 (3H, s), 1.92 (6H, s), 1.76-1.86 (2H, m).	327 (M <sup>-1</sup> )	1650, 1575, 1470, 1410.
57	3-{3,5-ジエチル-4-[6-(4-フルオロ-ベンジル)-7-ヒドロキシ-インダン-4-イルメチル]-ピラゾール-1-イル}-プロピオン酸	δ 12.2 (1H, bs), 8.29 (1H, s), 7.09-7.12 (2H, m), 7.01 (2H, t), 6.37 (1H, s), 4.09 (2H, t), 3.75 (2H, s), 3.45 (2H, s), 2.76 (2H, t), 2.67-2.72 (4H, m), 2.44 (2H, q), 2.23 (2H, q), 1.92-1.98 (2H, m), 0.93 (3H, t), 0.83 (3H, t).	451 (M <sup>+1</sup> )	3377, 2970, 1715, 1603.
58	3-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル	δ 6.50 (1H, s), 4.07-4.13 (4H, m), 3.66 (3H, s), 3.58 (2H, s), 2.87 (2H, t), 2.75 (2H, t), 2.43 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.97-2.04 (5H, m), 1.15 (3H, t).	385 (M <sup>+1</sup> )	1666, 1587, 1475, 1438
59	[3,5-ジエチル-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-酪酸ヒドラジド	δ 9.23 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.29-4.30 (2H, d), 3.64 (3H, s), 3.52 (2H, s), 2.87 (2H, t), 2.76 (2H, t), 2.47 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> ピークと併合), 2.30 (2H, q), 2.07 (3H, s), 1.97-2.04 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.90 (3H, t).	371 (M <sup>+1</sup> )	3290, 2952, 1661, 1540.

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) §	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
60	N-ヒドロキシ-2-[4-(7-メトキシ-6-メチルインダノール-4-イルメチル)-3,5-ジメチルピラゾール-1-イル]-アセトアミジン	δ 9.20 (1H, bs), 6.52 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.51 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.49 (2H, s), 2.86 (2H, t), 2.74 (2H, t), 2.09 (6H, s), 1.98-2.05 (2H, m), 1.94 (3H, s).	343 (M <sup>+</sup> +1)	3468, 2947, 1666, 1587.
61	[4-(7-メトキシ-6-メチルインダノール-4-イルメチル)-3,5-ジメチルピラゾール-1-イル]-オキソ酢酸エチルエステル	δ 6.55 (1H, s), 4.39 (2H, q), 3.65 (3H, s), 3.62 (2H, s), 2.88 (2H, t), 2.75 (2H, t), 2.48 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.99-2.05 (5H, m), 1.30 (3H, t).	371 (M <sup>+</sup> +1)	1758, 1725, 1483, 1399.
62	[4-(7-メトキシ-6-メチルインダノール-4-イルメチル)-3,5-ジメチルピラゾール-1-イル]-モルホリン-4-イルメタノン	δ 6.53 (1H, s), 3.63-3.65 (7H, m), 3.53-3.56 (6H, m), 2.87 (2H, t), 2.74 (2H, t), 2.22 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.96-2.04 (5H, m).	384 (M <sup>+</sup> +1)	1688, 1590, 1481, 1431.
63	1-(4-クロロフェニル)-4-(7-メトキシ-6-メチルインダノール-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール	δ 7.54 (4H, s), 6.59 (1H, s), 3.65 (3H, s), 3.60 (2H, s), 2.88 (2H, t), 2.79 (2H, t), 2.21 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.98-2.05 (5H, m).	381 (M <sup>+</sup> +1)	2949, 1590, 1566, 1503.
64	2-(4-メタンシルホニルフェニル)-1-[4-(7-メトキシ-6-メチルインダノール-4-イルメチル)-3,5-ジメチルピラゾール-1-イル]-エタノン	δ 7.88 (2H, d), 7.60 (2H, d), 6.51 (1H, s), 4.58 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.21 (3H, s), 2.88 (2H, t), 2.76 (2H, t), 2.41 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.99-2.05 (5H, m).	467 (M <sup>+</sup> +1)	2941, 1723, 1596, 1483.
65	4-(7-メトキシ-6-メチルインダノール-4-イルメチル)-3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボン酸エチルエステル	δ 6.47 (1H, s), 4.35 (2H, q), 3.66 (3H, s), 3.57 (2H, s), 2.87 (2H, t), 2.75 (2H, t), 2.38 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.93-2.04 (5H, m), 1.32 (3H, t).	343 (M <sup>+</sup> +1)	2947, 1738, 1605, 1484.
66	プロパン-2-スルホン酸 {3-[4-(7-メトキシ-6-メチルインダノール-4-イルメチル)-3,5-ジメチルピラゾール-1-イル]-プロピオニル}-アミド	δ 11.50 (1H, bs), 6.49 (1H, s), 4.12 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.51-3.55 (1H, m), 3.47 (2H, s), 2.80-2.88 (4H, m), 2.73 (2H, t), 2.09 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.96-2.03 (2H, m), 1.91 (3H, s), 1.20 (6H, d).	446 (M <sup>+</sup> -1)	2943, 1710, 1462, 1406

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) \$	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
67	3-[5-エトキシ-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3-メチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸 又は 3-[3-エトキシ-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-5-メチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 6.57 (1H, s), 4.02 (2H, t), 3.92 (2H, q), 3.65 (3H, s), 3.49 (2H, s), 2.87 (2H, t), 2.64-2.77 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.98-2.04 (2H, m), 1.91 (3H, s), 1.21 (3H, t).	373 (M <sup>+</sup> +1)	2926, 1731, 1577, 1479
68	[4-(7-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸	δ 8.10 (1H, s), 6.33 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.52 (2H, d), 3.27 (1H, DMSO-d <sub>6</sub> に存在する水のピークと併合), 2.74-2.78 (2H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.67-1.72 (1H, m), 1.09 (3H, d).	329 (M <sup>+</sup> +1)	3428, 2949 1715, 1483
69	2-[4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルメチル]-ペンタン二酸	δ 12.33 (2H, bs), 8.09 (1H, s), 6.54 (1H, s), 4.12-4.17 (1H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 3.43 (2H, s), 2.81-2.86 (1H, m), 2.74 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.15-2.17 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.89-1.98 (5H, m), 1.63-1.69 (2H, m).	399 (M <sup>+</sup> -1)	3367, 2957, 1734, 1483
70	[4-(7-メトキシ-2,2,6-トリメチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸	δ 12.8 (1H, bs), 6.52 (1H, s), 4.77 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.67 (2H, s), 2.57 (2H, s), 2.07 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.91 (3H, s), 1.10 (6H, s).	355 (M <sup>+</sup> -1)	2952, 1716, 1574, 1478
71	N-{2-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-エチル}-アセトアミド	δ 7.97 (1H, t), 6.51 (1H, s), 3.96 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.31 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> に存在する水のピークと併合), 2.86 (2H, t), 2.74 (2H, t), 2.09 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.96-2.01 (2H, m), 1.93 (3H, s), 1.77 (3H, s).	356 (M <sup>+</sup> +1)	3316, 1644, 1544, 1478

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) §	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
72	N-{2-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-エチル}-メタン スルホンアミド	δ 7.19(1H, t), 6.50(1H, s), 4.00(2H, t), 3.64(3H, s), 3.49(2H, s), 3.28(2H, DMSO-d <sub>6</sub> に存在する水のピークと併合), 2.86(2H, t), 2.73-2.79(5H, m), 2.11(3H, s), 2.08(3H, s), 1.94-2.03(5H, m).	392 (M <sup>+</sup> +1)	3111, 1573, 1475, 1384
73	4-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68(2H, d), 7.34(2H, d), 6.47(1H, s), 3.92-3.94(2H, m), 3.81-3.89(1H, m), 3.73(3H, s), 3.52(2H, s), 2.94(2H, t), 2.77(2H, t), 2.42-2.48(5H, m), 2.28-2.38(2H, m), 2.15(3H, s), 2.05-2.11(5H, m), 2.02(3H, s), 1.90-1.93(2H, m).	508 (M <sup>+</sup> +1)	2949, 1485, 1443, 1330
74	{3,5-ジエチル-4-[6-(4-フルオロ-ベンジル)-7-ヒドロキシ-インダン-4-イルメチル]-ピラゾール-1-イル}-酢酸	δ 8.29(1H, s), 7.08-7.13(2H, m), 6.99(2H, t), 6.45(1H, s), 4.73(2H, s), 3.75(2H, s), 3.45(2H, s), 2.76(2H, t), 2.70(2H, t), 2.37(2H, q), 2.26(2H, q), 1.92-1.99(2H, m), 0.94(3H, t), 0.82(3H, t).	437 (M <sup>+</sup> +1)	2974, 1734, 1604, 1506
75	3-{4-[7-メトキシ-6-(4-メトキシ-フェニル)-インダン-4-イルメチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル}-プロピオン酸		433 (M <sup>+</sup> -1)	2945, 1737, 1608, 1569
76	2-[3,5-ジエチル-4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-N-イソプロピル-アセトアミド	δ 8.12(1H, s), 7.73(1H, d), 6.40(1H, s), 4.58(2H, s), 3.81-3.83(1H, m), 3.48(2H, s), 2.72-2.78(4H, m), 2.44(2H, q), 2.31(2H, q), 1.93-2.02(5H, m), 1.07(3H, s), 1.05(3H, s), 1.00(3H, t), 0.90(3H, t).	384 (M <sup>+</sup> +1)	3249, 2972, 1756, 1658.
77	3-[4-(7-エトキシカルボニルオキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸メチルエステル	δ 6.58(1H, s), 4.24(2H, q), 4.16(2H, t), 3.58(3H, s), 3.55(2H, s), 2.69-2.83(6H, m), 2.12(3H, s), 1.98-2.09(5H, m), 1.94(3H, s), 1.28(3H, t).	415 (M <sup>+</sup> +1)	1743, 1618, 1564, 1473

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) \$	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
78	[3,5-ジエチル-4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸のナトリウム塩	δ 6.62 (1H, s), 4.28 (2H, s), 3.38 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> に存在する水のピークと併合), 2.65-2.70 (4H, m), 2.38 (2H, q), 2.30 (2H, q), 1.85-1.99 (5H, m), 1.00 (3H, t), 0.90 (3H, t).	343 (M <sup>+</sup> +1)	1613, 1562, 1469, 1400
79	3-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3-メチル-5-リフルオロメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸 及び 3-[4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-5-メチル-3-リフルオロメチル-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸	δ 6.52 (1H, s, メジャー異性体の場合), 6.38 (1H, s, マイナー異性体の場合), 5.04 (2H, s, マイナー異性体の場合), 5.03 (2H, s, メジャー異性体の場合), 3.69 (2H, s, 両異性体の場合), 3.58 (3H, s, 両異性体の場合), 2.88 (2H, t, 両異性体の場合), 2.75 (2H, t, 両異性体の場合), 2.24 (3H, s, 両異性体の場合), 1.97-2.05 (5H, m, 両異性体の場合).	381 (M <sup>+</sup> -1)	2936, 1738, 1486, 1393
80	[4-(4-ヒドロキシ-3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]-酢酸	δ 13.01 (1H, bs), 7.95 (1H, bs), 6.36 (1H, s), 4.80 (2H, s), 3.44 (2H, DMSO-d <sub>6</sub> に存在する水のピークと併合), 2.54-2.58 (4H, m), 2.02 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.65-1.70 (4H, m).	329 (M <sup>+</sup> +1)	2924, 1719, 1575, 1471
81	[4-(7-クロロ-インダン-4-イルオキシ)-3-チオフェン-2-イル-ピラゾール-1-イル]-酢酸 及び [4-(7-クロロ-インダン-4-イルオキシ)-5-チオフェン-2-イル-ピラゾール-1-イル]-酢酸	メジャー異性体の場合、 δ 7.82 (1H, s), 7.47 (1H, dd), 7.22 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 7.05 (1H, dd), 6.63 (1H, d), 4.90 (2H, s), 3.04 (2H, t), 2.95 (2H, t), 2.10-2.17 (2H, m).	373 (M <sup>+</sup> -1)	2960, 1746, 1560, 1463
82	{4-[7-メトキシ-6-メチル-2-(4-ニトロ-フェノキシ)-インダン-4-イルメチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル}-酢酸	δ 12.81 (1H, bs), 8.22 (2H, d), 7.18 (2H, d), 6.62 (1H, s), 5.40-5.42 (1H, m), 4.74 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.45-3.52 (4H, m), 2.96-3.07 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.91 (3H, s).	464 (M <sup>+</sup> -1)	2944, 1732, 1595, 1503

10

20

30

40

化合物 番号	名称	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) §	質量	IR (KBr, CM <sup>-1</sup> )
83	[5-アミノ-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-3-(4-メトキシフェニル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸 及び [3-アミノ-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-5-(4-メトキシフェニル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸	メジャー異性体の場合、 δ 7.34(2H, d), 6.95(2H, d), 6.53(1H, s), 4.88(2H, s), 3.87(3H, s), 3.65-3.67(5H, m), 2.90(2H, t), 2.76(2H, t), 1.99-2.05(5H, m).	422(M <sup>+</sup> +1)	3336, 2942, 1729, 1613
84	2-[3,5-ジエチル-4-(7-ヒドロキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-アセトアミド	δ 15-98(1H, bs), 12.42(1H, s), 8.14(1H, s), 6.41(1H, s), 5.03(2H, s), 3.50(2H, s), 2.74-2.76(4H, m), 2.50(2H, DMSO-d <sub>6</sub> ピークと併合), 2.31(2H, q), 1.97-2.02(5H, m), 1.00(3H, t), 0.93(3H, t). <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.49(1H, s), 5.04(2H, s), 3.60(2H, s), 2.76-2.84(4H, m), 2.54(2H, q), 2.43(2H, q), 2.02-2.08(5H, m), 1.06(3H, t), 0.99(3H, t).	408(M <sup>+</sup> -1)	3239, 2937, 1719, 1617
85	1-カルボキシメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 及び 2-カルボキシメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-4-(7-メトキシ-6-メチル-インダン-4-イルメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸	メジャー異性体の場合、 δ 7.04(1H, d), 6.77(1H, d), 6.28(1H, s), 5.24(2H, s), 4.10(2H, s), 3.65(3H, s), 2.91(2H, t), 2.83(2H, t), 2.00-2.09(5H, m).	459(M <sup>+</sup> -1)	3564, 2903, 1744, 1681

§ NMRは平均値を示すものである。

【 0 1 9 1 】

下記化合物も前述の工程で製造することができる。

【 0 1 9 2 】

( 8 6 ) 3 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸

( 8 7 ) [ 4 - ( 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸

( 8 8 ) 2 - [ 4 - ( 7 - ヒドロキシ - インダン - 4 - イルオキシ ) - 3 , 5 - ジメ

10

20

30

40

50

チル - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸

( 89 ) 1 - { 2 - [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - イン  
ダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - アセチル } - ピロリジン - 2 - カル  
ボン酸

( 90 ) [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - ピロリジン - 1 - イルメ  
チル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸

( 91 ) 3 - [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - ピロリジン - 1 - イ  
ルメチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸

( 92 ) 3 - [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メトキシメチル - イン  
ダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - プロピオン酸

( 93 ) { 3 , 5 - ジエチル - 4 - [ 7 - ヒドロキシ - 6 - ( ピロリジン - 1 - カル  
ボニル ) - インダン - 4 - イルメチル ] - ピラゾール - 1 - イル } - 酢酸

( 94 ) [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - メトキシ - 6 - メトキシメチル - インダン  
- 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - 酢酸

( 95 ) 3 - { 3 , 5 - ジエチル - 4 - [ 7 - ヒドロキシ - 6 - ( ピロリジン - 1 -  
カルボニル ) - インダン - 4 - イルメチル ] - ピラゾール - 1 - イル } - プロピオン酸

( 96 ) N - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - [ 3 , 5 - ジエチル - 4 - ( 7 - ヒド  
ロキシ - 6 - メチル - インダン - 4 - イルメチル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - アセトア  
ミド。

【 0 1 9 3 】

( 生物学的活性 )

代謝的に活性な甲状腺類似化合物が食欲にほとんど又は全く影響を及ぼさないだけでな  
く、甲状腺受容体に対する親和力も低いという考察によれば、甲状腺類似化合物は、肥満  
、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、インシュリン耐性、代謝性症候群などの様々な  
代謝性疾患の治療にさらに効果的なものである。そこで、O<sub>2</sub>消費(代謝効果)、LDL  
コレステロール、葡萄糖レベル、インシュリンレベル、及び食物消費(食欲促進剤)に及  
ぼす本発明化合物の影響を試験し、TR<sub>1</sub>及びTR<sub>1</sub>に対するインビトロTRE(甲  
状腺受容体要素)レポーターアッセイにより、甲状腺ホルモン受容体の転写活性も評価し  
た。

【 0 1 9 4 】

甲状腺ホルモン受容体(THR) : THR<sub>1</sub>及びTHR<sub>1</sub>の転写活性に及ぼす化合  
物の効果

分析手順 :

COS7細胞をpGAL4(ベータガラクトシダーゼ)/甲状腺<sub>1</sub>又はpGAL4/  
甲状腺<sub>1</sub>及びpLucPurで一時的にトランスフェクションした。トランスフェクシ  
ョン効率を正規化するために、前記細胞をpLacZNormで共トランスフェクション  
した。次に、前記トランスフェクションされた細胞を濃度の異なる本発明の化合物と賦形  
剤を用いて24時間処理した。

【 0 1 9 5 】

細胞を溶解(lysed)させ、全ての試料に対してルシフェラーゼ活性をモニタした  
。結果を賦形剤対照群と比較してフォールド活性化として示した。

【 0 1 9 6 】

結果 : COS7細胞における甲状腺(1/1)トランス活性化

【 0 1 9 7 】

10

20

30

40

【表 2】

表 - 2:

化合物	濃度 ( $\mu$ M)	$\alpha$ 1 フォールド 活性化	$\beta$ 1 フォールド 活性化
賦形剤 (10mM NaOH)	ゼロ	1	1
T3	20	35	29
	0.02	17	13
T2	20	20	27
	2	14	16
	0.2	7	4
	0.02	1	2
1	20	1	1
2	20	1	1
3	20	1	1
7	20	3	1
8	20	3	1
9	20	2.5	2

10

20

## 【0198】

実験条件下で本発明の化合物は、T3及びT2に比べて、有意にさらに低いTHR( )又はTHR( )の転写活性化を示す。

## 【0199】

生体内分析

実験 - 1

酸素消費、食物消費、及び心臓重量に及ぼす化合物の効果

方法論:

8~12週間高脂肪食(45% kcal 脂肪)を与えたC57BL/6マウス(14~18週齢)を研究に使用した。マウスを1週間個別のハウジングに入れておいた。次いで、マウスをオキシマックス(oxy max)ケージに入れ、48時間環境に順応させた。開放回路間接熱量計(Oxy max, Columbus Instruments, USA)を用いて、各マウスにおける酸素消費量及び二酸化炭素発生量の基礎記録を行った(Ling fura, Endocrinology(2004);145(6);2591-3)。体重と基礎酸素消費量に基づいて、マウスをランダムに次の2つの群に分けた。

30

I) 賦形剤処理群

II) 試験化合物処理群

40

## 【0200】

マウスを7~15日にわたって賦形剤と試験化合物で腹腔に処理した。8日目に、薬物処理30分後に各マウスに対して酸素消費量を測定し、賦形剤に対する%変化値を算出した。

## 【0201】

実験期間中、毎日食物消費量をモニタした。実験の最後に動物を犠牲にして心臓重量を記録した。

結果:

## 【0202】

【表 3】

表 -3: 酸素消費量、食物消費量、体重、及び心臓重量に及ぼす試験化合物の効果

化合物 番号	投与量 ( $\mu\text{M}/\text{kg}$ )	O <sub>2</sub> 消費量 の 増加	賦形剤に対する 食物消費量 の 増加	賦形剤に対する 心臓重量 の 増加
T2	0.05	*		
T2	0.5	**	+	+
T2	2	**	++	++
T2	5	**	+++	++
1	11	*	変化なし	変化なし
2	11	*	変化なし	変化なし
3	11	**	変化なし	変化なし
6	11	*	変化なし	変化なし
7	11	**	変化なし	変化なし
8	11	**	変化なし	変化なし
9	11	**	変化なし	変化なし
19	11	**	変化なし	変化なし
20	11	**	変化なし	変化なし
14	11	*	変化なし	変化なし

10

20

## 【0203】

酸素消費量の変化の場合：\* = < 5% 増加、\*\* = > 5% 増加

食物消費量の変化の場合：+ = 5 ~ 10% 増加、++ = 10 ~ 20% 増加、  
+++ = > 20% 増加

心臓重量の変化の場合：+ = 10 ~ 15% 増加、++ = 15 ~ 20% 増加、  
+++ = > 20% 増加

## 【0204】

本発明の試験化合物は、食物消費量に有意な影響を及ぼさず、O<sub>2</sub>消費量を増加させた。

30

## 【0205】

実験 - 2 :

体重、LDLコレステロール、OGTT、空腹時の血糖レベル、及び空腹時のインシュリンレベルに及ぼす化合物の効果 :

方法論 :

雄性 C57BL/6 マウスに高脂肪食を与えた (Research Diet, New Brunswick, NJ)。マウスを 12 時間明/暗周期で温度が制御される施設 (22 ± 2) で 1 ケージ当たり 3 頭ずつ飼育した。薬物治療を開始する前に、マウスに高脂肪食 (45% kcal) を 8 ~ 12 週間与えた。

40

## 【0206】

DIO (食餌誘導性肥満) マウスをケージからランダムに選択し、体重と年齢に基づいて各群 15 頭の 3 群に編成した。

## 【0207】

I 群 賦形剤 (10 ml / kg)

II 群 投与量 1

III 群 投与量 2

基礎パラメータをモニタする前に、約 2 週間全てのマウスに賦形剤 (0.02 M リン酸水素二ナトリウム、10 ml / kg i.p., b.i.d) を投与することにより、治

50

療に順応させた。次いで、マウスを化学式 ( I ) の試験化合物 A 又は B で 6 ~ 12 週間異なる投与量で治療した。治療化合物は腹腔 b . i . d で投与した。体重、体脂肪、LDL コレステロール、OGTT、空腹時の血糖レベル、及び空腹時のインシュリンレベルの変化に対する 6 ~ 12 週間の治療効果をモニタした。

【 0 2 0 8 】

インシュリン耐性指数、すなわち H O M A - I R を下記式により算出した。

【 0 2 0 9 】

H O M A \_ I R 点数 =

空腹時の血清インシュリン (  $\mu$  U / m l ) × 空腹時の血清葡萄糖 ( m m o l / l ) / 2 . 5

結果 :

【 0 2 1 0 】

【 表 4 】

パラメータ	試験化合物	賦形剤	投与量 1	投与量 2
葡萄糖 (mg/dl)	A	217.6±5.4	185.9±5.5**	214.3±6.5
	B	240.51±8.7	224.85±6.2	210.43±11.5*
インシュリン (ng/ml)	A	0.83±0.14	0.38±0.05**	0.53±0.05*
	B	0.90±0.13	0.78±0.08	0.74±0.13
HOMA_IR	A	2.26±0.36	0.90±0.13**	1.35±0.14*
	B	2.7±0.4	2.3±0.26	2±0.4
LDL-C (mg/dl)	A	24.96±1.13	15.18±1.6#	13.73±0.9#
	B	30.0±1.03	27.9±1.05	26.5±0.9*
体脂肪体 (g)	A	2.67±0.26	1.65±0.17**	2.02±0.12*
	B	3.56±0.44	2.33±0.24*	1.9±0.18**

N= 12~15/群 ; \* P<0.05; \*\* P<0.01; # P<0.001

【 0 2 1 1 】

結論 :

試験化合物 A と B を用いた 6 ~ 12 週間の治療は、賦形剤と比較して、体重、体脂肪、LDL コレステロール、空腹時の血中葡萄糖レベル、インシュリンを有意に減少させ、インシュリン耐性を改善することが明らかになった。また、図 1 は試験化合物が実験動物において耐糖能を改善したことを示す。

【 0 2 1 2 】

全体的に、本発明の化合物は、脂質異常症、インシュリン耐性、II 型糖尿病、肥満、代謝性症候群などの様々な代謝性疾患に有用であるものと結論付けられる。

【 0 2 1 3 】

参考文献 :

WHO fact sheet , 2006  
 Melnikova I . および Wages D . Nature Reviews Drug Discovery ( 2006 ) ; 5 : 369 - 370  
 Eberhard Ritz , Am . J Cardiol ( 2007 ) ; 100 [ 補遺 ] : 53 - 60  
 Young - Woo Park  $\bar{r}$  Arch intern Med ( 2003 ) ; 163 : 427 - 436  
 Richard Ceska , Diabetes and Vascular Disease Research ( 2007 ) ; 4 ( 補遺 ) : S2 - S4  
 Kelly GS . Altern Med Rev ( 2000 ) ; 5 ( 4 ) : 306 - 333  
 Burger ' 第 6 版 , 第 3 巻 , 564 - 565 頁  
 国際公開第 200703419 号パンフレット

10

20

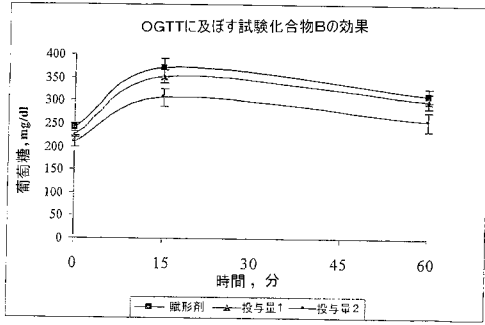
30

40

50

- Liu Ye 氏, JMC (2003); 46: 1580 - 88
- Abrams JJ 氏 J. Lipid Res. (1981); 22: 323 - 38
- Aviram M. 氏 CUn. Biochem. (1982); 15: 62 - 66
- Ness GC. 氏 Biochemical Pharmacology, (1998); 56: 121 - 129
- Grover GJ. 氏 Endocrinology, (2004); 145: 1656 - 1661
- Grover GJ. 氏 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (2003); 100: 10067 - 10072
- Paul Webb. Expert Opin. Investig. Drugs, (2004); 13(5): 489 - 500
- de Bruin 氏 J. CUn. Endo. Metab., (1993); 76: 121 - 126
- A. Lombardi. Immun Endoc and Metab Agents in Med Chem (2006); 6: 255 - 65
- Horst C., Biochem J. (1989); 261: 945 - 950
- 国際公開第200509433号パンフレット
- Amedeo columbano. Endocrinology (2006); 147(7): 3211 - 8
- Wing May Kong 氏 Endocrinology (2004); 145: 5252 - 5258
- Horst 氏, J Endocrinology (1995); 145: 291 - 297
- Ling fu 氏, Endocrinology (2004); 145(6): 2591 - 3

【図1】



## フロントページの続き

- |                           |  |                 |
|---------------------------|--|-----------------|
| (51)Int.Cl.               |  | F I             |
| A 6 1 P 5/16 (2006.01)    |  | A 6 1 P 5/16    |
| A 6 1 K 31/415 (2006.01)  |  | A 6 1 K 31/415  |
| C 0 7 D 403/06 (2006.01)  |  | C 0 7 D 403/06  |
| C 0 7 D 403/12 (2006.01)  |  | C 0 7 D 403/12  |
| C 0 7 D 409/12 (2006.01)  |  | C 0 7 D 409/12  |
| C 0 7 D 413/06 (2006.01)  |  | C 0 7 D 413/06  |
| A 6 1 K 31/4245 (2006.01) |  | A 6 1 K 31/4245 |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01)  |  | A 6 1 K 31/506  |
| C 0 7 D 413/04 (2006.01)  |  | C 0 7 D 413/04  |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) |  | A 6 1 K 31/5377 |
- (72)発明者 チーパ ラクスマカント  
インド国 グジャラット ガンディナガル ディストリクト ピー.オー. パート トレント  
ファーマシューティカルズ リミテッド トレント リサーチ センター
- (72)発明者 ザムバド シトーカーマー プクハラ  
インド国 グジャラット ガンディナガル ディストリクト ピー.オー. パート トレント  
ファーマシューティカルズ リミテッド トレント リサーチ センター
- (72)発明者 ギュプタ ラメッシュ  
インド国 グジャラット ガンディナガル ディストリクト ピー.オー. パート トレント  
ファーマシューティカルズ リミテッド トレント リサーチ センター
- (72)発明者 トゥリ ダヴィンデル  
インド国 グジャラット ガンディナガル ディストリクト ピー.オー. パート トレント  
ファーマシューティカルズ リミテッド トレント リサーチ センター
- (72)発明者 カスンドラ アスホーク  
インド国 グジャラット ガンディナガル ディストリクト ピー.オー. パート トレント  
ファーマシューティカルズ リミテッド トレント リサーチ センター
- (72)発明者 ムンシ シラリー  
インド国 グジャラット ガンディナガル ディストリクト ピー.オー. パート トレント  
ファーマシューティカルズ リミテッド トレント リサーチ センター
- (72)発明者 シディクイ エム アミール  
インド国 グジャラット ガンディナガル ディストリクト ピー.オー. パート トレント  
ファーマシューティカルズ リミテッド トレント リサーチ センター
- (72)発明者 バッタミスラ サブラット クーマー  
インド国 グジャラット ガンディナガル ディストリクト ピー.オー. パート トレント  
ファーマシューティカルズ リミテッド トレント リサーチ センター
- (72)発明者 ダット シー.  
インド国 グジャラット ガンディナガル ディストリクト ピー.オー. パート トレント  
ファーマシューティカルズ リミテッド トレント リサーチ センター
- (72)発明者 シャウタイワーレ ヴィジャイ  
インド国 グジャラット ガンディナガル ディストリクト ピー.オー. パート トレント  
ファーマシューティカルズ リミテッド トレント リサーチ センター

審査官 熊谷 祥平

- (56)参考文献 国際公開第05/009433(WO, A1)  
国際公開第07/003419(WO, A1)  
国際公開第07/009913(WO, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 2 3 1 / 1 8  
A 6 1 K 3 1 / 4 1 5  
A 6 1 K 3 1 / 4 2 4 5  
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6  
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7  
A 6 1 P 3 / 0 4  
A 6 1 P 3 / 0 6  
A 6 1 P 3 / 1 0  
A 6 1 P 5 / 1 6  
A 6 1 P 4 3 / 0 0  
C 0 7 D 4 0 3 / 0 6  
C 0 7 D 4 0 3 / 1 2  
C 0 7 D 4 0 9 / 1 2  
C 0 7 D 4 1 3 / 0 4  
C 0 7 D 4 1 3 / 0 6  
C A p l u s ( S T N )  
R E G I S T R Y ( S T N )