

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年4月20日 (20.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/041197 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 59/135 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07D 213/68 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/019241

(22) 国際出願日:

2005年10月13日 (13.10.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-300110

2004年10月14日 (14.10.2004) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 佐久間 詔悟 (SAKUMA, Shogo) [JP/JP]; 〒3420041 埼玉県吉川市保1-26-9-504 Saitama (JP). 望月 信孝 (MOCHIDUKI, Nobutaka) [JP/JP]; 〒2701166 千葉県我孫子市我孫子1-30-238 Chiba (JP). 高橋理恵 (TAKAHASHI, Rie) [JP/JP]; 〒3410005 埼玉県三

郷市彦川戸1-170-142B Saitama (JP). 田中ゆか (TANAKA, Yuko) [JP/JP]; 〒3430845 埼玉県越谷市南越谷4-23-6-301 Saitama (JP). 山川富雄 (YAMAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒2770884 千葉県柏市みどり台2-23-2 Chiba (JP). 増井誠一郎 (MASUI, Seiichiro) [JP/JP]; 〒3620072 埼玉県上尾市中妻4-6-21 Saitama (JP).

(74) 代理人: 千草 新一 (CHIGUSA, Shinichi); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 日本ケミファ株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

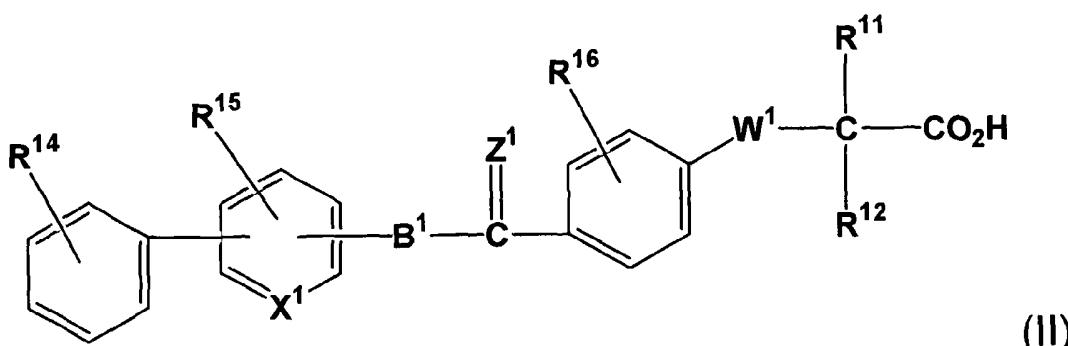
添付公開書類:

— 國際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: ACTIVATOR FOR PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR δ

(54) 発明の名称: ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 δ の活性化剤



(57) Abstract: A compound represented by the general formula (II) below or a salt thereof is used as an activator for PPAR δ . (In the formula, B¹ represents a methylene, ethylene or the like; W¹ represents an oxygen atom or sulfur atom; X¹ represents a nitrogen atom or CH; Z¹ represents an oxygen atom or CH₂; R¹¹ and R¹² represent hydrogen atoms or alkyl groups having 1-3 carbon atoms; and R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ may be the same or different and respectively represent a hydrogen atom, halogen atom, alkyl group having 1-8 carbon atoms, alkyl group having 1-8 carbon atoms which is substituted by a halogen atom, or the like.)

[続葉有]

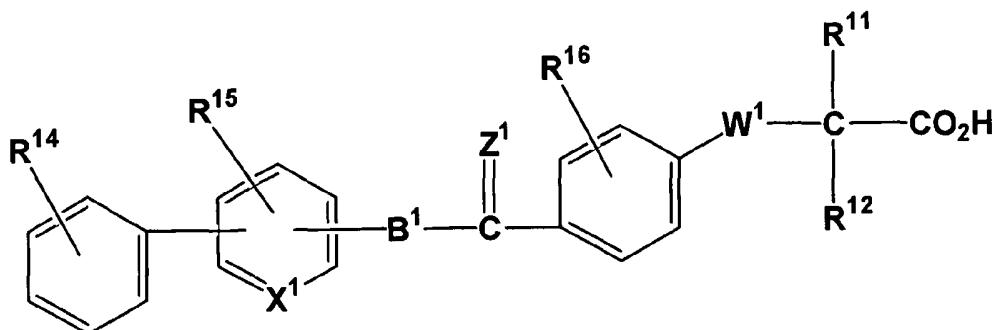
WO 2006/041197 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

次の一般式 (I I) 、



(II)

(式中、 B^1 はメチレン又はエチレン等を表し、
 W^1 は酸素原子又は硫黄原子を表し、
 X^1 は窒素原子又は $C H$ を表し、
 Z^1 は酸素原子又は $C H_2$ を表し、
 $R^{1\ 1}$ 及び $R^{1\ 2}$ は共に水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、
そして、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 及び $R^{1\ 6}$ は同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基等を表す。)

で表される化合物又はその塩を P P A R δ の活性化剤として使用する。

明細書

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 δ の活性化剤

技術分野

本発明はペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（P P A R）δの活性化剤に関する。

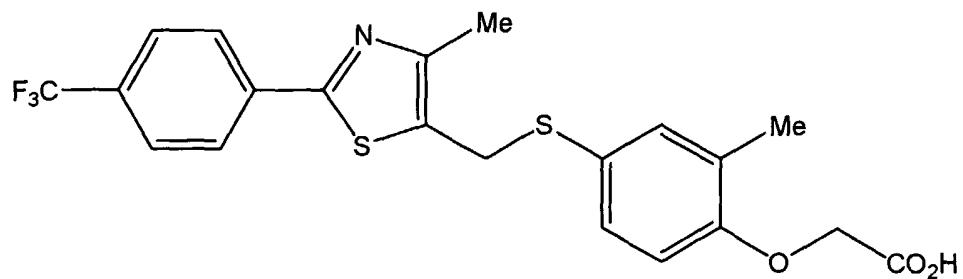
背景技術

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（peroxisome proliferator activated receptor : PPAR）はこれまで大きく分けて3つのサブタイプの存在が知られており、PPAR α 、PPAR γ 及びPPAR δ と称せられている。（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p 7335-7359, 1994（非特許文献1））

そして、これまで種々の化合物について、PPAR各サブタイプの転写活性化作用、さらには血糖降下、脂質代謝改善作用等に関する報告がなされている。

たとえばWO 97/28115（特許文献1）には、L-165041（メルク）の糖尿病治療剤や抗肥満薬としての使用が記載され、WO 99/04815（特許文献2）には、YM-16638（山之内）が血清コレステロール低下作用、LDL-コレステロール低下作用を有する旨の記載がなされており、WO 2004/7439（特許文献3）では、ビアリール誘導体の血中HDLを上昇させる薬物としての使用が記載され、その他、WO 2003/84916（特許文献4）（フェノキシ酢酸誘導体）、WO 2004/315（特許文献5）（フェノキシ酢酸誘導体）、WO 01/40207（特許文献6）（GW-590735）他多数の特許が出願されている。

そしてWO 01/603（特許文献7）記載の次式、



で表されるGW-501516 (GSK) については、現在、脂質代謝改善剤として開発が進行中である旨の報告がなされている。

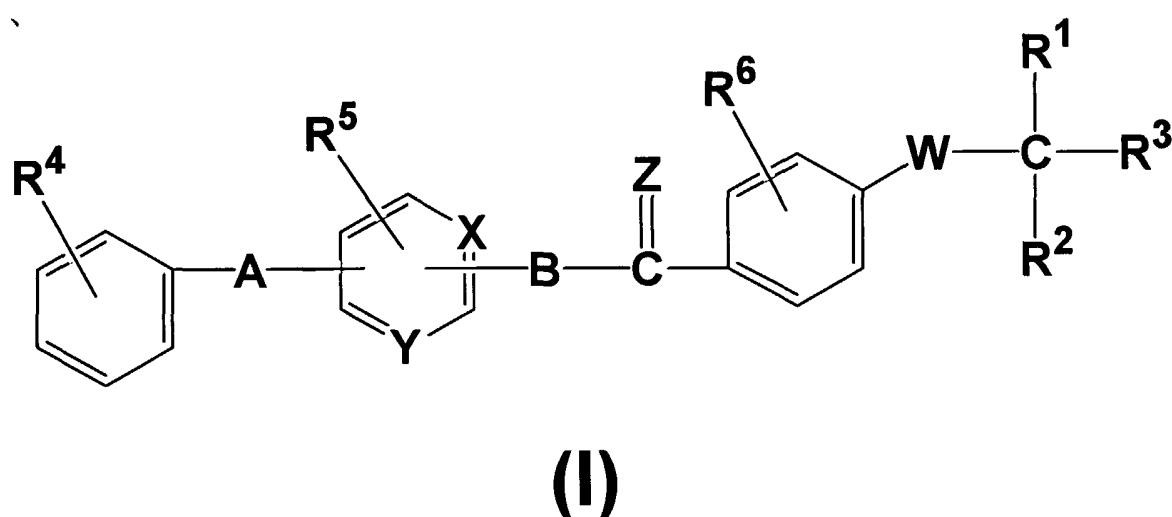
一方、本発明者らも既にPPAR δ の転写活性化作用を有する化合物につき、特許出願している。 (WO 03/16291 (特許文献8) 他)

後記一般式(I)で表される本発明化合物と上記GW-501516等とは、構造上の明確な相違がある。

発明の開示

本発明の目的はペルオキシソーム増殖剤活性化受容体の活性化作用を有する下記一般式(I)で表される化合物を提供することにある。

即ち、本発明は、次の一般式(I)



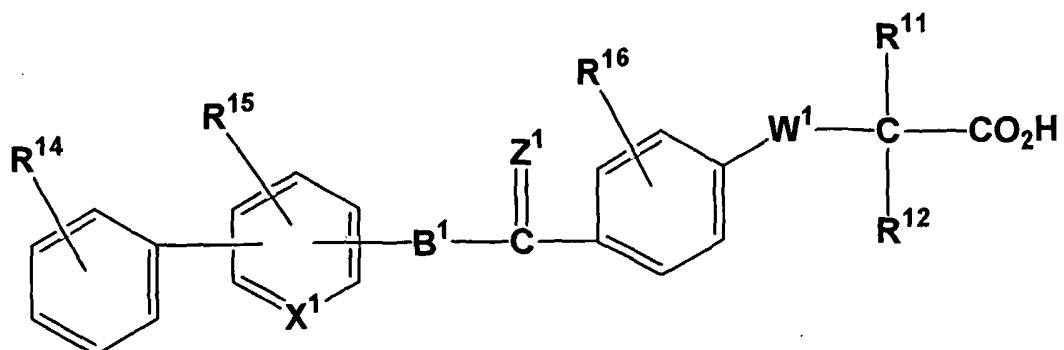
(式中、Aは結合手、酸素原子、硫黄原子、C (=O)、C (=CH₂)、(CH₂)_m又はN (R⁷)を表し、ここで、mは1又は2を表し、R⁷は、水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

Bは置換基として炭素数1～8のアルキル基、3～8員環のシクロアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、ハロゲン原子、アラルキル基（アリール部分の炭素数は6～10で、アルキル部分の炭素数は1～3）、複素環で置換された炭素数1～3のアルキル基から選ばれる基又は原子を有していても良いメチレン、エチレン又はビニレンを表し、

Wは酸素原子、硫黄原子、(CH₂)_n又はN (R⁸)を表し、ここで、nは1

又は2を表し、R⁸は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、X及びYは同一又は異なっても良く、窒素原子又はCHを表し、Zは、酸素原子又はCHR⁹を表し、ここで、R⁹は、水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、R¹及びR²は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキルを表し、R³はカルボキシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アラルキルオキシカルボニル基（アリール部分の炭素数は6～10で、アルキル部分の炭素数は1～3）、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ基又はテトラゾリル基を表し、そして、R⁴、R⁵及びR⁶は、同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、3～8員環のシクロアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ヒドロキシル基、ニトロ基、炭素数2～8のアシリル基、炭素数7～11のアリールカルボニル基、炭素数6～10のアリール基又は複素環を表す。なお、上記のアリール及び複素環には、置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基又は複素環から選ばれる基又は原子を有していても良い。）で表される化合物又はその塩に関する。

また、本発明は、次の一般式（II）、



(II)

(式中、 B^1 はメチレン、エチレン又は $CH=CH$ (ビニレン) を表し、 W^1 は酸素原子又は硫黄原子を表し、 X^1 は窒素原子又は CH を表し、 Z^1 は酸素原子又は CH_2 を表し、 $R^{1\ 1}$ 及び $R^{1\ 2}$ は共に水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、そして、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 及び $R^{1\ 6}$ は同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基を表す。)

で表される化合物又はその塩に関する。

また本発明は上記一般式 (I) 又は (II) で表される化合物又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 δ の活性化剤に関する。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式 (I) において R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 並びに B のメチレン、エチレン又はビニレンが有していても良い置換基、及びアリール及び複素環基が有していても良い置換基の炭素数 1 ~ 8 のアルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基が挙げられる。

R⁴、R⁵及びR⁶並びにBのメチレン、エチレン又はビニレンが有していても良い置換基の3～8員環のシクロアルキル基としてはシクロプロピル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等が挙げられる。

R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶並びにBのメチレン、エチレン又はビニレンが有していても良い置換基、及びアリール及び複素環基が有していても良い置換基のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、1～3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、またはt-ブチル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基等が挙げられる。

R⁴、R⁵及びR⁶並びにBのメチレン、エチレン又はビニレンが有していても良い置換基、アリール及び複素環基が有していても良い置換基の炭素数1～8のアルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等が挙げられる。

R⁴、R⁵及びR⁶のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基としては1～3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、またはt-ブチルオキシ基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチルオキシ基、クロロメチルオキシ基、2-クロロエチルオキシ基、2-ブロモエチルオキシ基、2-フルオロエチルオキシ基等が挙げられる。

R⁴、R⁵及びR⁶の炭素数1～8のアルコキシ基で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基が挙げられる。

R⁴、R⁵及びR⁶並びにBのメチレン、エチレン又はビニレンが有していても良い置換基の炭素数2～8のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基が挙げ

られる。

R^4 、 R^5 及び R^6 の炭素数2～8のアルキニル基としては、プロパルギル基が挙げられる。

R^4 、 R^5 及び R^6 並びにBのメチレン、エチレン又はビニレンが有していても良い置換基、アリール及び複素環基が有していても良い置換基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子等が挙げられる。

R^3 の炭素数2～8のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。

R^4 、 R^5 及び R^6 の炭素数2～8のアシル基としては、アセチル基又はプロピオニル基等が挙げられる。

Bのメチレン、エチレン又はビニレンが有していても良い置換基のアラルキル基（アリール部分の炭素数は6～10で、アルキル部分の炭素数は1～3）としては、ベンジル基又はフェネチル基等が挙げられる。

R^3 のアラルキルオキシカルボニル基（アリール部分の炭素数は6～10で、アルキル部分の炭素数は1～3）としては、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

R^4 、 R^5 及び R^6 の炭素数7～11のアリールカルボニル基としては、ベンゾイル基等が挙げられる。

R^4 、 R^5 及び R^6 の炭素数6～10のアリール基としては、フェニル基等が挙げられる。

R^4 、 R^5 、 R^6 の複素環、並びにアリール及び複素環が有していても良い置換基の複素環、及びBのメチレン、エチレン又はビニレンが有していても良い置換基である複素環で置換された炭素数1～3のアルキル基中の複素環としては、ピリジル基等が挙げられる。

一般式（II）中の、 $R^{1\sim 4}$ 、 $R^{1\sim 5}$ 及び $R^{1\sim 6}$ のハロゲン原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基及びハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基は上記一般式（I）の R^4 、 R^5 及び R^6 で挙げたものと同じものが挙げられる。

なお、上記一般式（I）のR⁴、R⁵及びR⁶並びに上記一般式（II）中の、R^{1～4}、R^{1～5}及びR^{1～6}については、ベンゼン環等に同一又は異なったものが1～3個存在しても良い。

(1) 本発明化合物としては、上記一般式（I）の化合物で、Aが結合手である化合物又はその塩が好ましい。

(2) 本発明化合物としては、上記一般式（I）の化合物又は上記（1）で、フェニル基に対し、C（=Z）とWの配置がメタ位又はパラ位である化合物又はその塩が好ましい。

(3) 本発明化合物としては、上記一般式（I）の化合物又は上記（1）、（2）でBがメチレン又はエチレンである化合物又はその塩が好ましい。

(4) 本発明化合物としては、上記一般式（I）の化合物又は上記（1）～（3）でWが酸素原子又は硫黄原子である化合物又はその塩が好ましい。

(5) 本発明化合物としては、上記一般式（I）の化合物又は上記（1）～（4）でX及びYが共にCHである化合物又はその塩が好ましい。

(6) 本発明化合物としては、上記一般式（I）の化合物又は上記（1）～（5）でZが酸素原子である化合物又はその塩が好ましい。

(7) 本発明化合物としては、上記一般式（I）の化合物又は上記（1）～（6）でR¹及びR²が共に水素原子又はメチル基である化合物又はその塩が好ましい。

(8) 本発明化合物としては、上記一般式（I）の化合物又は上記（1）～（7）でR³がカルボキシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はアラルキルオキシカルボニル基（アリール部分の炭素数は6～10で、アルキル部分の炭素数は1～3）である化合物又はその塩が好ましい。

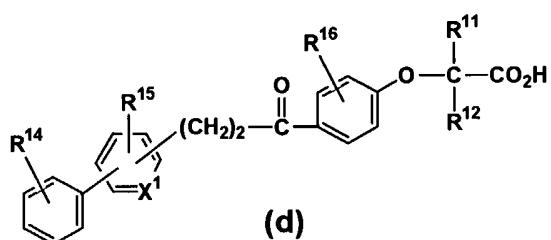
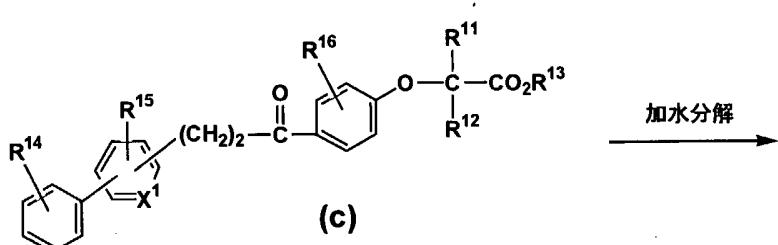
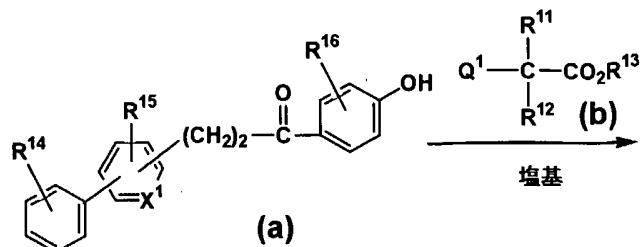
(9) 本発明化合物としては、上記一般式（I）の化合物又は上記（1）～（7）でR³がカルボキシル基である化合物又はその塩が好ましい。

(10) 本発明化合物としては、上記一般式（II）の化合物でB¹がメチレン又はエチレンである化合物又はその塩が好ましい。

上記一般式（I）で表される化合物は、薬理学的に許容される塩であってもよく、例えばナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩が挙げられる。

次に上記一般式（I I）で表される化合物の合成スキームを以下に示す。

(i) $B^1 =$ エチレンで、 $Z^1 = O$ で、かつ $W^1 = O$ の場合

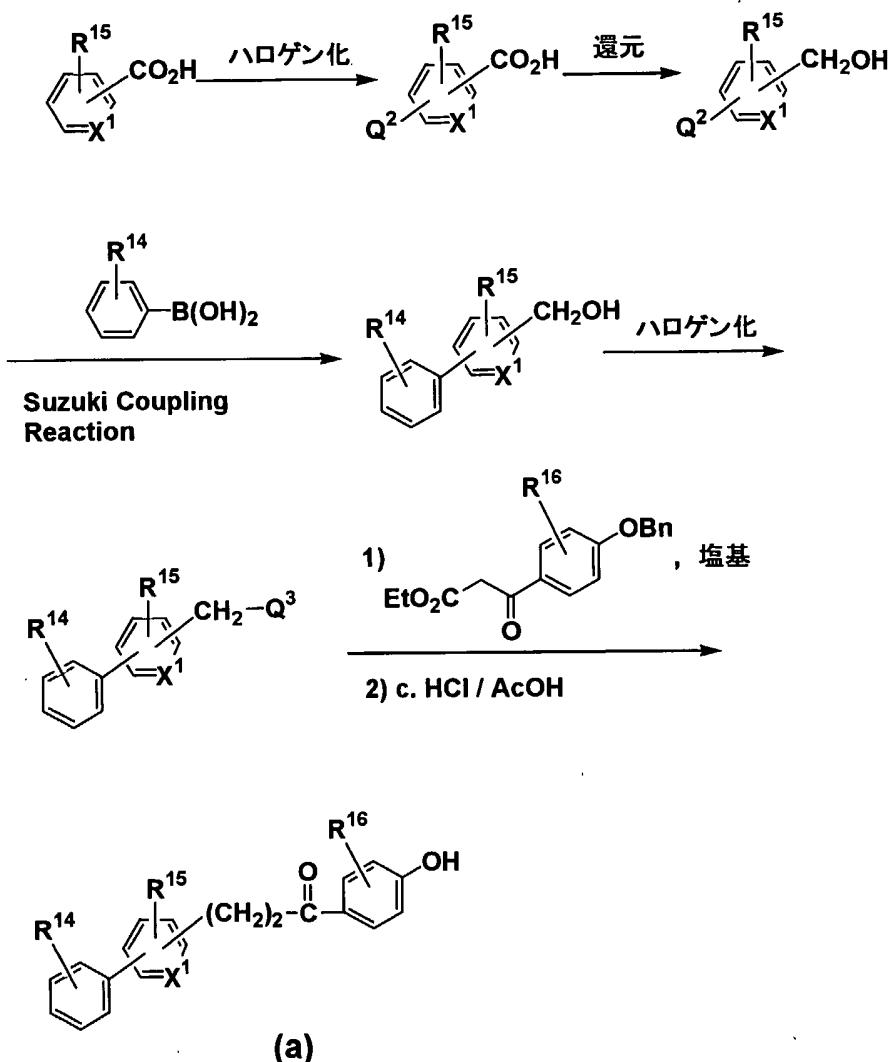


(式中、 Q^1 はハロゲン原子等の脱離基を表し、 $R^{1\sim 3}$ は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、そして $R^{1\sim 1}$ 、 $R^{1\sim 2}$ 、 $R^{1\sim 4}$ 、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 及び X^1 は前記と同じ)

一般式（c）で表される化合物は、一般式（a）で表されるフェノール誘導体と一般式（b）で表される酢酸誘導体を、炭酸カリウム等の塩基の存在下、反応に関与しない溶媒中で、反応させることで得ることができる。

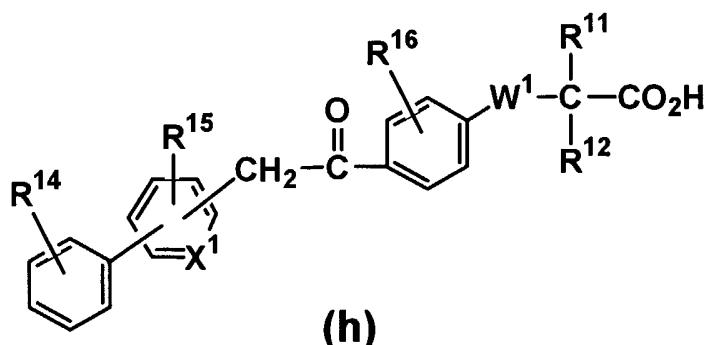
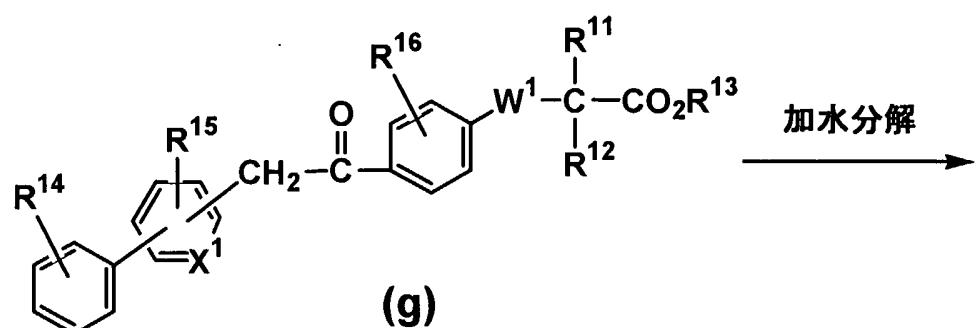
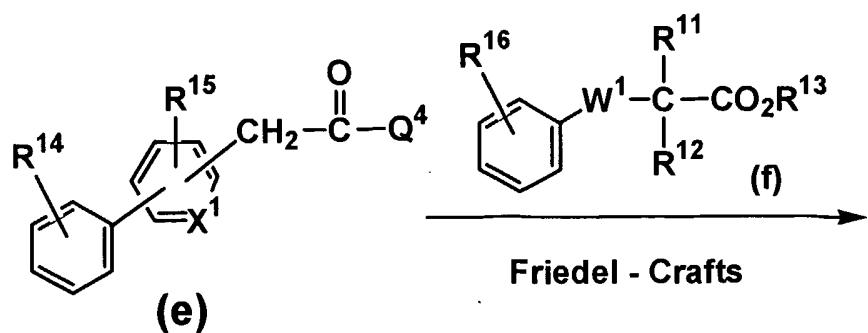
ここで、得られた一般式（c）で表される化合物を、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、加水分解反応に付すことにより一般式（d）で表される本発明化合物を得ることができる。

原料である一般式 (a) で表されるフェノール誘導体は、例えば以下の反応スキームにより得ることができる。



(式中、 Q^2 及び Q^3 はハロゲン原子を表し、 $R^{1\sim 4}$ 、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 及び X^1 は前記と同じ)

(i i) $B^1 =$ メチレンで、 $Z^1 = O$ の場合

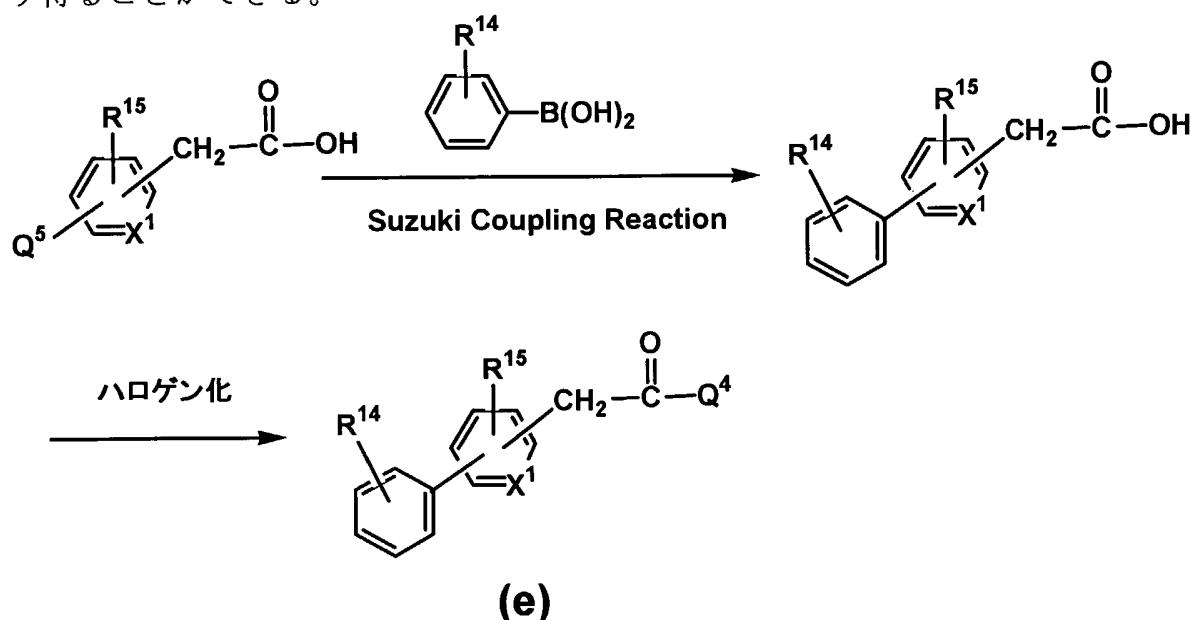


(式中、Q⁴ はハロゲン原子を表し、R^{1～3} は、炭素数1～3のアルキル基を表し、そしてR^{1～1}、R^{1～2}、R^{1～4}、R^{1～5}、R^{1～6}、W¹ 及びX¹ は前記と同じ)

一般式 (g) で表される化合物は、一般式 (f) で表される化合物にアセチルハライド誘導体 (e) を反応させることで得ることができる。(Friedel-Crafts 反応)

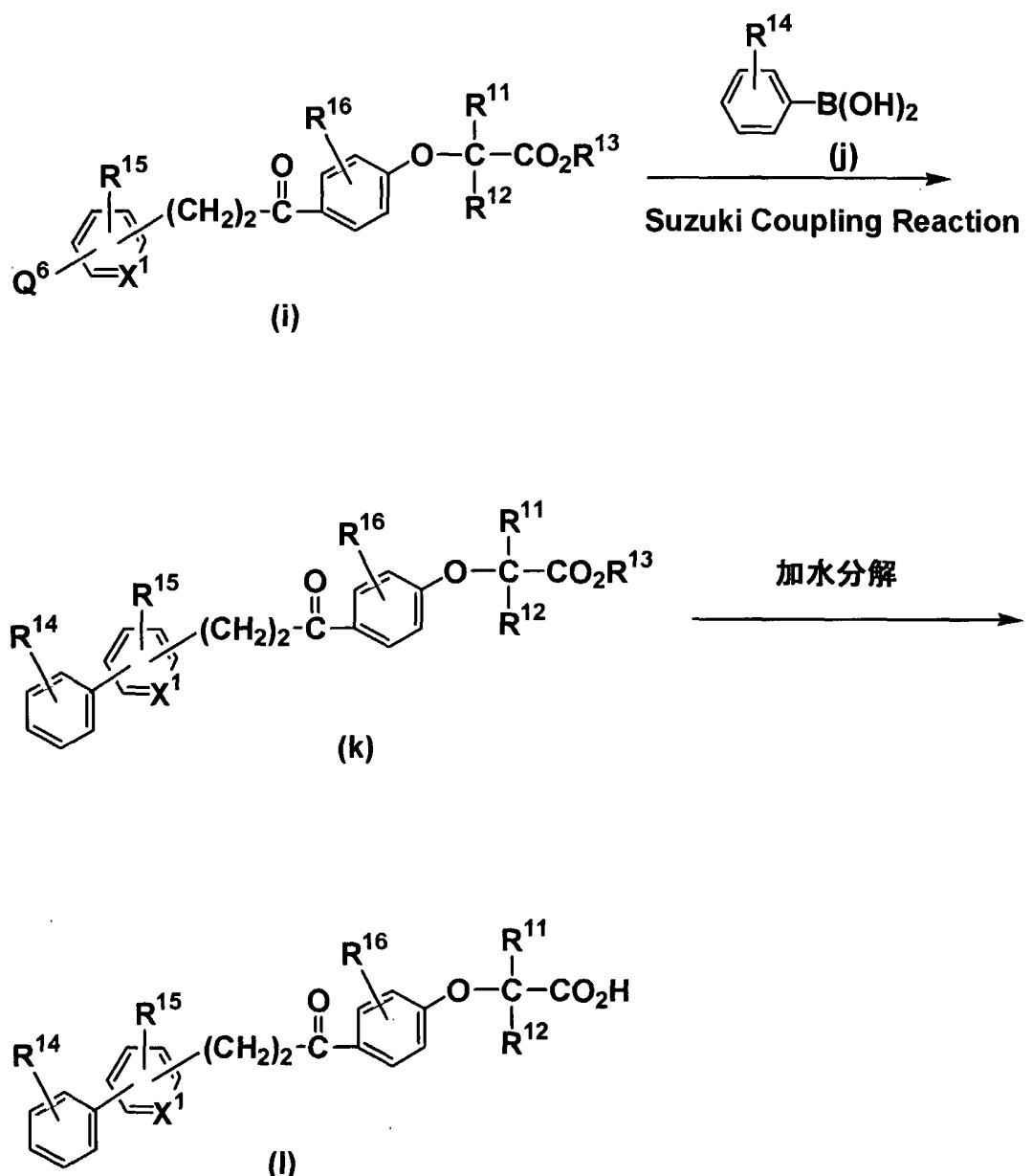
ここで、得られた一般式 (g) で表される化合物を水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、加水分解反応に付すことにより一般式 (h) で表される本発明化合物を得ることができる。

原料であるアセチルハライド誘導体 (e) は、例えば以下の反応スキームにより得ることができる。



(式中、Q⁵ は、ハロゲン原子を表し、R^{1~4}、R^{1~5} 及びX¹ は前記と同じ)

(iii) B¹ = エチレンで、Z¹ = O で、かつ W¹ = O の場合

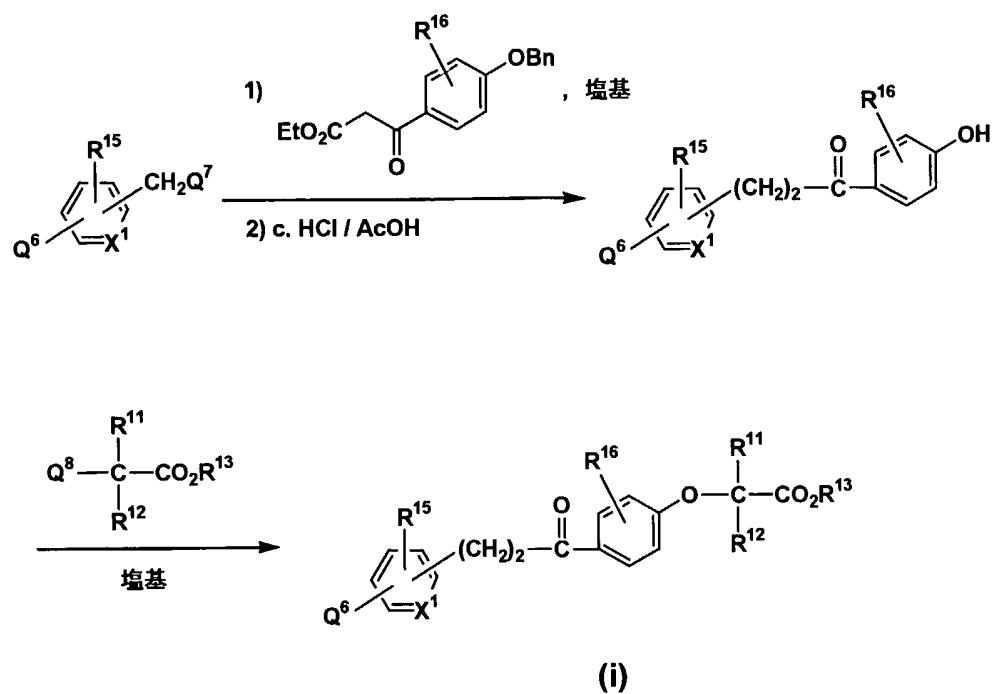


(式中、 Q^6 は、ハロゲン原子を表し、 $R^{1\sim 3}$ は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、そして $R^{1\sim 1}$ 、 $R^{1\sim 2}$ 、 $R^{1\sim 4}$ 、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 及び X^1 は前記と同じ)

一般式（k）で表されるビアリール化合物は一般式（i）で表されるフェニルボロン酸誘導体と一般式（j）をカップリング反応を行なうことで構築できる。アリールーアリールクロスカップリング反応（Suzuki Coupling Reaction）は溶媒中、塩基の存在下または非存在下で、パラジウム、ロジウム、ニッケル触媒を用いこれに必要に応じて添加剤を加えることで進行する。溶媒としてはDMF、DMA、DMSO、HMPAに代表される高極性非プロトン性溶媒、さらにはTHF、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチルエーテルに代表されるエーテル溶媒、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール系の溶媒、水あるいはこれらの混合溶媒を用いる。また塩基として炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムあるいは水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、トリエチルアミン、リン酸カリウム等を用いる。また、触媒としてホスフィンリガンドを有したパラジウム化合物（例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム]、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン]ジクロロパラジウム、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン]ジクロロパラジウム）や酢酸パラジウム、パラジジウムブラックを更には[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロニッケル、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン]ジクロロニッケル、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン]ジクロロニッケル、塩化ニッケル等のニッケル触媒を用いる。また、必要に応じてトリフェニルホスフィン等の有機リン試薬、臭化テトラブチルアンモニウム等の相関移動触媒を用いる。

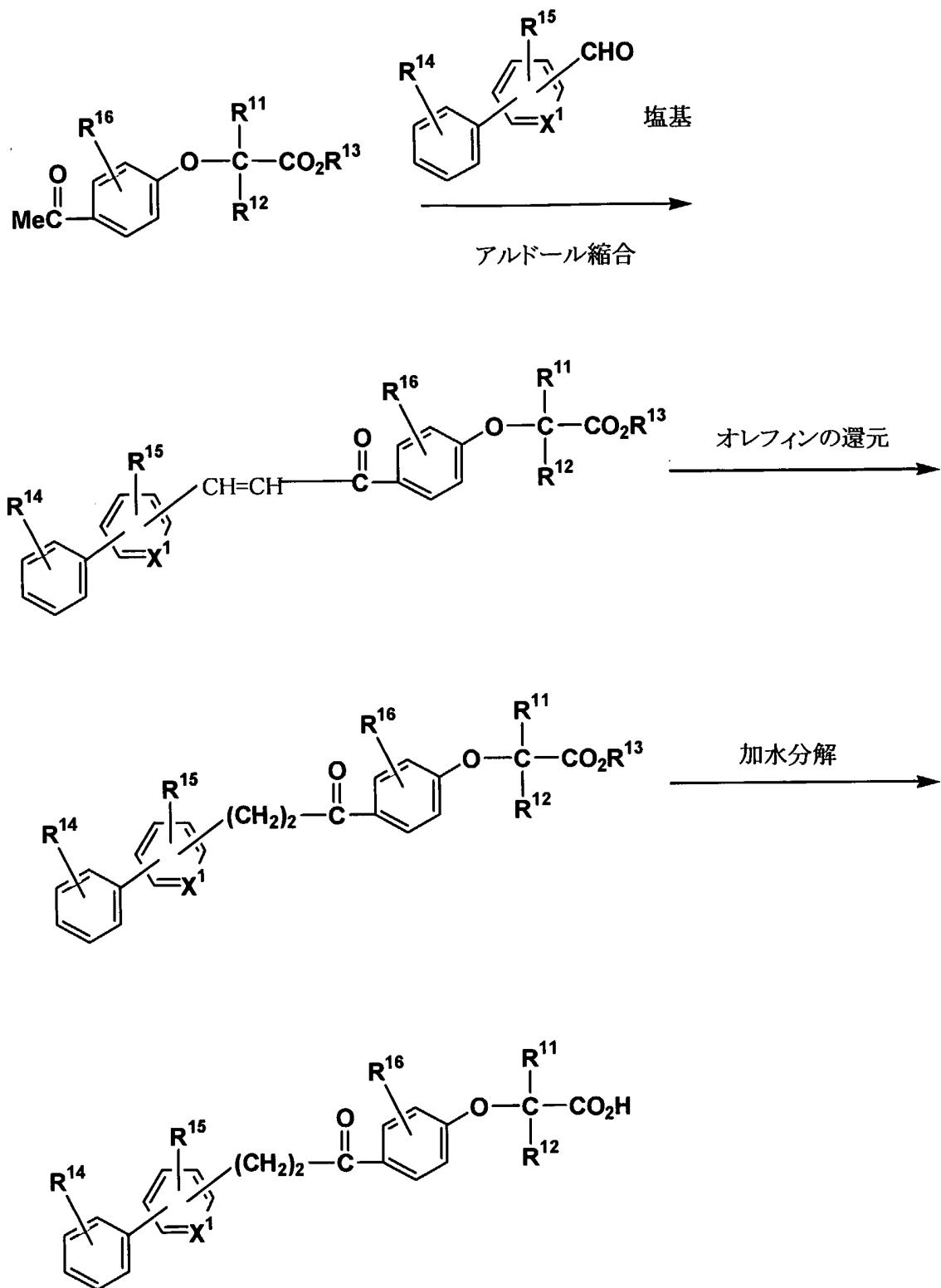
ここで、得られた一般式（k）で表される化合物を、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、加水分解反応に付すことにより一般式（l）で表される本発明化合物を得ることができる。

原料である一般式（i）で表される化合物は例えば以下の反応スキームにより得ることができる。



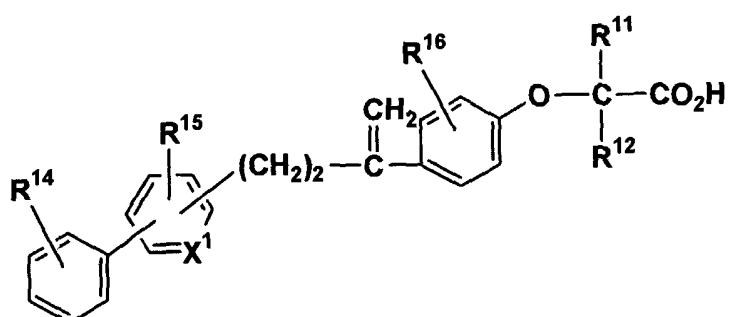
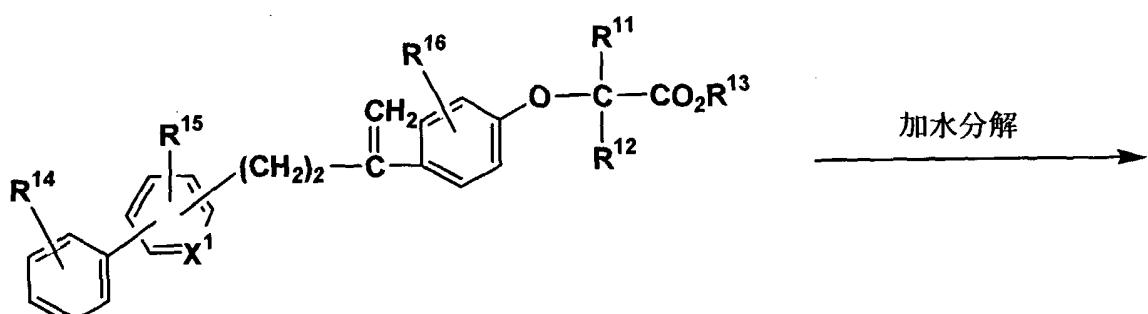
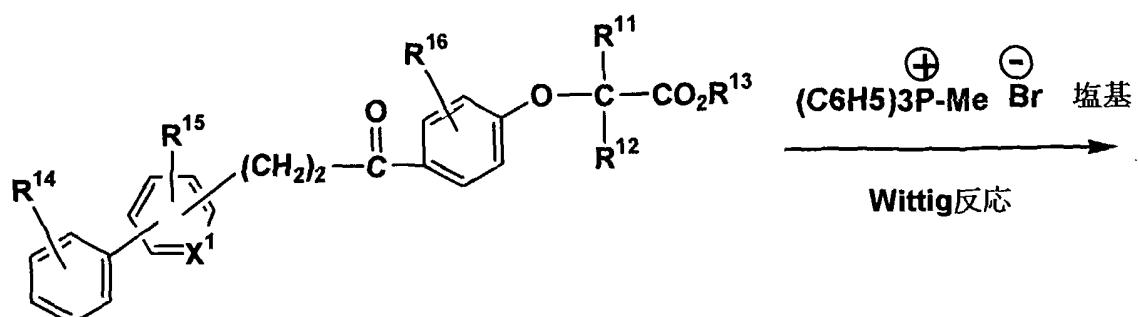
(式中、 Q^7 はハロゲン原子を表し、 Q^8 はハロゲン原子等の脱離基を表し、 $R^{1\sim 1}$ 、 $R^{1\sim 2}$ 、 $R^{1\sim 3}$ 、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 、 Q^6 及び X^1 は前記と同じ)

(iv) $B^1 = \text{エチレン}$ で、 $Z^1 = O$ で、かつ $W^1 = O$ の場合



(式中、 $\text{R}^{1 \sim 3}$ は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、そして $\text{R}^{1 \sim 1}$ 、 $\text{R}^{1 \sim 2}$ 、 $\text{R}^{1 \sim 4}$ 、 $\text{R}^{1 \sim 5}$ 、 $\text{R}^{1 \sim 6}$ 及び X^1 は前記と同じ)

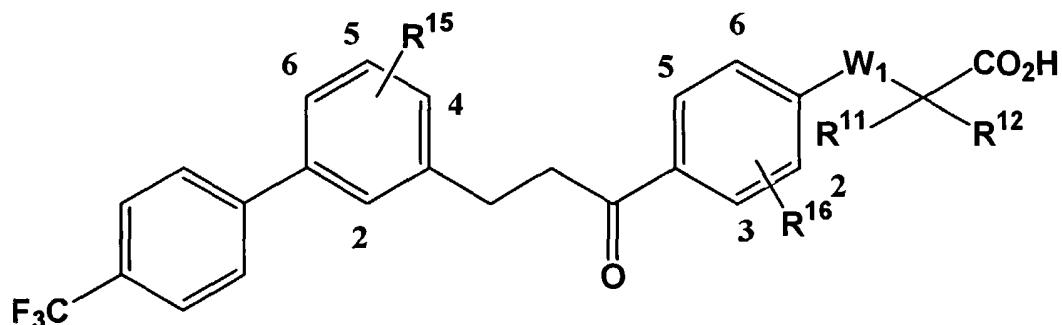
(V) B^1 = エチレンで、 Z^1 = CH₂ で、かつ W^1 = O の場合



(式中、R^{1~3} は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、そして R^{1~1} 、 R^{1~2} 、 R^{1~4} 、 R^{1~5} 、 R^{1~6} 及び X¹ は前記と同じ)

一般式 (I) で表される本発明化合物も前記の特許文献 1 ~ 8 , 本発明の実施例及び公知文献等を参考にして製造することができる。
斯くして得られた本発明化合物例を表 1 ~ 24 に示す。

(1) 次の一般式、



で表される本発明化合物（式中、R^{1~1}、R^{1~2}、R^{1~5}、R^{1~6} 及びW¹ は表1～3記載のもの）。

【表1】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
Me/Me	H	2-Me	O
Me/Me	4-Me	2-Me	O
Me/Me	4-iPr	2-Me	O
Me/Et	4-Et	2-Me	S
Me/Me	4-Pr	2-Me	O
Me/Me	4-Bu	H	O
Me/Et	4-Pen(n-pentyl)	2-OMe	S
Me/Me	4-Hex(n-hexyl)	2-Et	O
Me/Me	4-Hep(n-heptyl)	2-Pr	O
Me/Me	4-t Bu(tert-butyl)	2-Allyl	S
Me/Et	4-s Bu(sec-butyl)	2-Cl	O
Me/Me	4-cyclopropyl	2-CF ₃	O

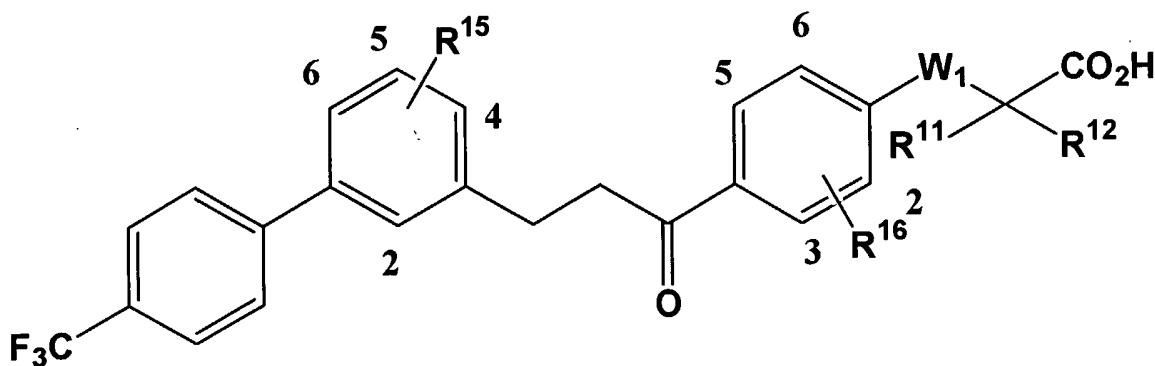
【表2】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
Me/Me	4-Cyclohexyl	3-Me	0
Me/Me	2-Me	H	0
Me/Me	5-iPr	2-Me	0
Me/Me	4-0iPr	3-Me	S
Me/Et	4-OBu	2-OMe	S
Me/Me	2-F	H	0
Me/Me	6-Cl	3-Me	0
Me/Me	4-Br	H	S
Me/Me	4-CF ₃	3-Pr	0
Me/Et	4-Ph	3-Allyl	0
Me/Me	4-Benzyl	3-Cl	S
Me/Me	4-Phenylethyl	3-CF ₃	0

【表3】

R^{11}/R^{12}	R^{15}	R^{16}	W^1
Me/Me	5-(4-Chlorophenyl)	2-Me	0
Me/Me	4-(4-Trifluoromethylphenyl)	2, 3-Me	0
Me/Et	4-(4-Methoxyphenyl)	2, 3-Me	0
Me/Me	5-(2-Methoxyethyl)	2, 3-Me	0
Me/Me	4-(2-Pyridyl)	2-Me	S
Me/Me	4-Vinyl	2-Me	S
Me/Me	4-Propargyl	H	0
Me/Me	4-Ac	2-Et	0
Me/Et	4-OH	2-Pr	0
Me/Me	4-NO ₂	2-Allyl	0

(2) 次の一般式、



で表される本発明化合物（式中、 $R^{1\sim 1}$ 、 $R^{1\sim 2}$ 、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 及び W^1 は表4～6 記載のもの）。

【表 4】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
H/H	H	2-Me	0
H/H	4-Me	2-Me	0
H/H	4-iPr	H	0
H/H	4-Et	2-Me	0
H/H	4-Pr	2-OMe	0
H/H	4-Bu	2-Me	0
H/H	4-Pen	2-Me	S
H/H	4-Hex	H	0
H/H	4-Hep	2-Pr	0
H/H	4-tBu	2-Allyl	S
H/H	4-sBu	2-Cl	0
H/Pr	4-Cyclopropyl	2-CF ₃	0

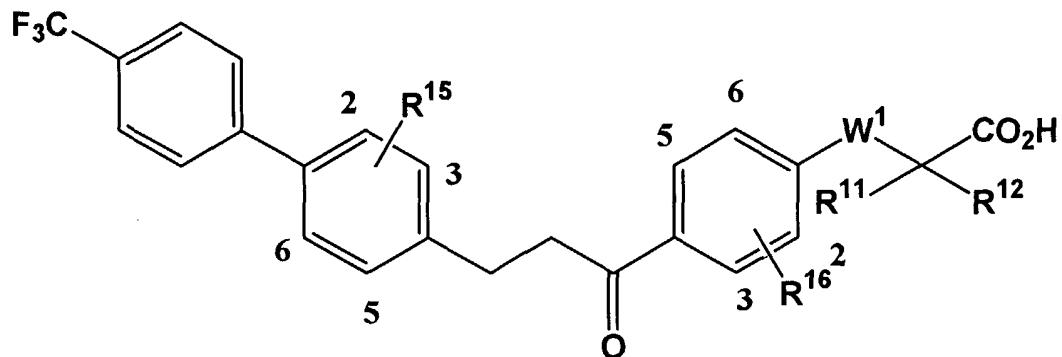
【表 5】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
H/H	4-Cyclohexyl	3-Me	0
H/H	2-Me	3-Me	0
H/H	5-iPr	2-Me	0
H/Et	4-0iPr	H	S
H/H	4-OBu	2-OMe	S
H/H	2-F	3-Me	0
H/Pr	6-Cl	3-Me	0
H/H	4-Br	3-Et	S
H/Pr	4-CF ₃	3-Pr	0
H/H	4-Ph	3-Allyl	0
H/H	4-Benzyl	3-Cl	S

【表 6】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
H/H	4-Phenylethyl	3-CF ₃	0
H/H	4-(4-Chlorophenyl)	2-Me	0
H/H	4-(4-Trifluoromethylphenyl)	2, 3-Me	0
H/Pr	4-(4-Methoxyphenyl)	2, 3-Me	0
H/H	4-(2-Methoxyethyl)	2, 3-Me	0
H/H	4-(2-Pyridyl)	2-Me	S
H/H	4-Vinyl	H	S
H/Et	4-Propargyl	2-Me	0
H/H	4-Ac	H	0
H/H	4-OH	2-Pr	0
H/H	4-NO ₂	2-Allyl	0

(3) 次の一般式、



で表される本発明化合物（式中、 $R^{1\sim 1}$ 、 $R^{1\sim 2}$ 、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 及び W^1 は表 7～9 記載のもの）。

【表 7】

R^{11}/R^{12}	R^{15}	R^{16}	W^1
Me/Me	H	2-Me	0
Me/Me	3-Me	2-Me	0
Me/Me	3-iPr	H	0
Me/Et	3-Et	2-Me	S
Me/Me	2-iPr	2-Me	0
Me/Me	3, 5-Me	H	0
Me/Et	3-Pen	2-Me	S
Me/Me	3-Hex	2-Et	0
Me/Me	3-Hep	2-Pr	0
Me/Me	2, 5-Me	2-Allyl	S
Me/Et	3-tBu	2-Cl	0
Me/Me	3-Cyclopropyl	2-CF ₃	0

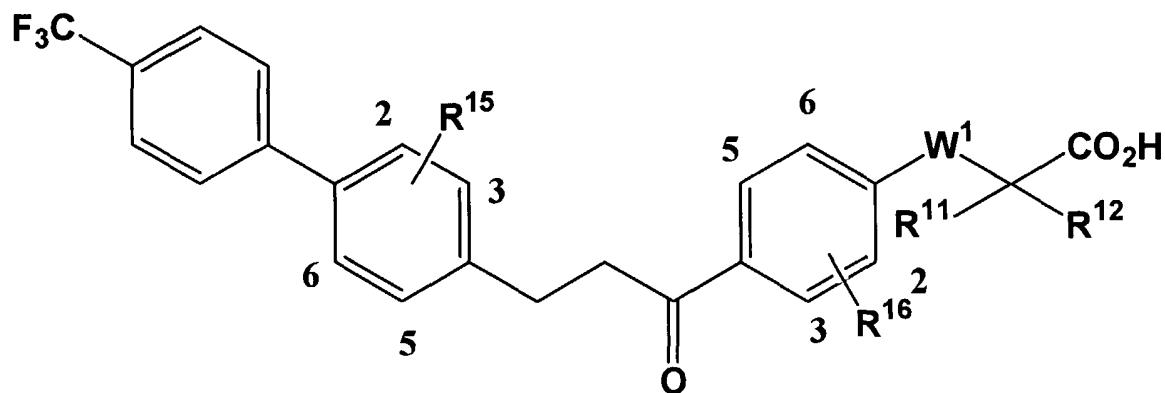
【表 8】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
Me/Me	3-Cyclohexyl	3-Me	0
Me/Me	3-OMe	3-Me	0
Me/Me	3-OEt	3-Me	0
Me/Me	3-0iPr	H	S
Me/Et	3, 6-Me	3-Me	S
Me/Me	3-F	3-Me	0
Me/Me	3-Cl	H	0
Me/Me	3-Br	3-Et	S
Me/Me	3-CF ₃	3-Pr	0
Me/Et	3-Ph	2-Allyl	0
Me/Me	3-Benzyl	3-Cl	S

【表 9】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
Me/Me	3-Phenylethyl	3-CF ₃	0
Me/Me	3-(4-Chlorophenyl)	H	0
Me/Me	3-(4-Trifluoromethylphenyl)	2, 3-Me	0
Me/Et	3-(4-Methoxyphenyl)	2, 3-Me	0
Me/Me	3-(2-Methoxyethyl)	2, 3-Me	0
Me/Me	3-(2-Pyridyl)	2-Me	S
Me/Me	3-Vinyl	H	S
Me/Me	3-Propargyl	2-Me	0
Me/Me	3-Ac	2-Et	0
Me/Et	3-OH	2-Pr	0
Me/Me	3-NO ₂	2-Allyl	0

(4) 次の一般式、



で表される本発明化合物（式中、 $R^{1\sim 1}$ 、 $R^{1\sim 2}$ 、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 及び W^1 は表 10～12 記載のもの）。

【表 10】

R^{11}/R^{12}	R^{15}	R^{16}	W^1
H/H	H	2-Me	O
H/H	3-Me	2-Me	O
H/H	3-iPr	2-Me	O
H/Me	3-Et	H	S
H/H	2-iPr	2-Me	O
H/H	3, 5-Me	2, 3-Me	O
H/Pr	3-Pen	H	S
H/H	3-Hex	2-Et	O
H/H	3-Hep	2-Pr	O
H/Et	2, 5-Me	2-Allyl	S
H/H	3-sBu	2-Cl	O
H/Pr	3-Cyclopropyl	2-CF ₃	O

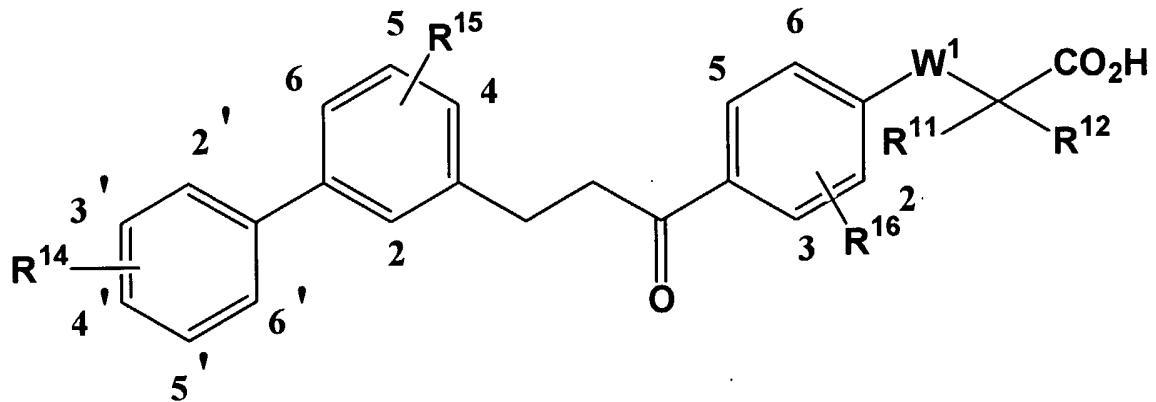
【表 11】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
H/H	3-Cyclohexyl	3-Me	0
H/H	3-OMe	3-Me	0
H/H	3-OEt	3-Me	0
H/Et	3-0iPr	3-Me	S
H/H	3, 6-Me	2, 3-Me	S
H/H	3-F	H	0
H/Pr	3-Cl	3-Me	0
H/H	3-Br	3-Et	S
H/Pr	3-CF ₃	3-Pr	0
H/H	3-Ph	3-Allyl	0
H/H	3-Benzyl	3-Cl	S
H/H	3-Phenylethyl	3-CF ₃	0

【表12】

R^{11}/R^{12}	R^{15}	R^{16}	W^1
H/H	3-(4-Chlorophenyl)	2-Me	0
H/H	3-(4-Trifluoromethylphenyl)	2, 3-Me	0
H/Pr	3-(4-Methoxyphenyl)	2, 3-Me	0
H/H	3-(2-Methoxyethyl)	2, 3-Me	0
H/H	3-(2-Pyridyl)	H	S
H/H	3-Vinyl	2-Me	S
H/Et	3-Propargyl	2-Me	0
H/H	3-Ac	2-Et	0
H/H	3-OH	2-Pr	0
H/H	3-NO ₂	2-Allyl	0

(5) 次の一般式、



で表される本発明化合物（式中、 $R^{1\sim 1}$ 、 $R^{1\sim 2}$ 、 $R^{1\sim 4}$ 、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 及び W^1 は表13～15記載のもの）。

【表13】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
Me/Me	2', 4' -Cl	H	2-Me	0
Me/Me	3' -CF ₃	H	2-Me	0
Me/Me	4' -Et	4-iPr	H	0
Me/Et	4' -Pr	4-Et	2-Me	S
H/Me	4' -Bu	4-Pr	2-Me	0
Me/Me	4' -tBu	4-Bu	H	0
Me/Et	4' -Ph	4-Pen	2-Me	S
Me/Me	4' -OMe	4-Hex	2-Et	0
Me/Me	4' -OEt	4-Hep	H	0
Me/Me	3', 4' -Cl	4-tBu	2-Allyl	S
Me/Et	3' -Me	4-sBu	2-Cl	0
Me/Me	3' -Et	4-Cyclopropyl	2-CF ₃	0

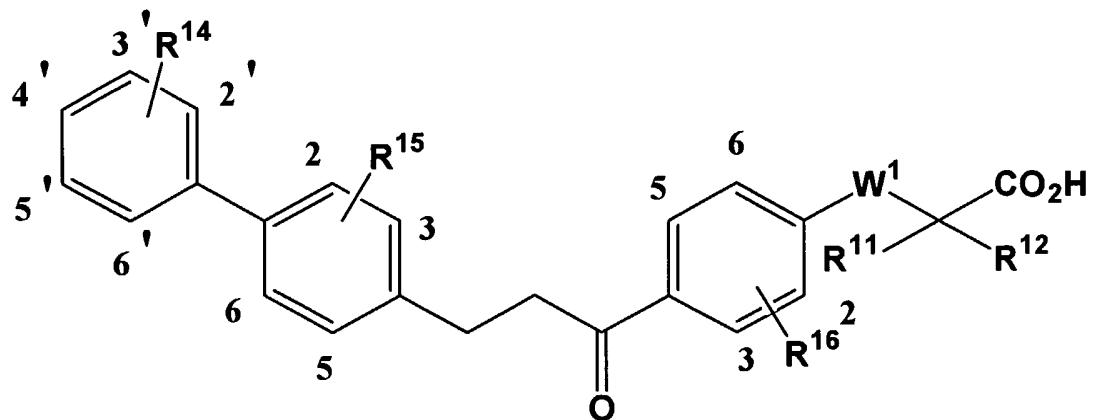
【表 1 4】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
H/H	4'-Pr	4-Cyclohexyl	3-Me	0
Me/Me	4'-Bu	2-Me	3-Me	0
Me/Me	4'-tBu	5-iPr	3-Me	0
H/H	4'-Ph	4-0iPr	H	S
Me/Et	4'-OMe	4-OBu	3-Me	S
Me/Me	4'-OEt	2-F	H	0
Me/Pr	4'-Pr	6-Cl	3-Me	0
H/Me	4'-Bu	4-Br	3-Et	S
Me/Me	4'-tBu	4-CF ₃	3-Pr	0
Me/Et	4'-Ph	4-Ph	3-Allyl	0
Me/Me	4'-OMe	4-Benzyl	3-Cl	S
Me/Me	4'-OEt	4-Phenylethyl	3-CF ₃	0

【表 15】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
H/Et	2', 4' -Cl	5-(4-Chlorophenyl)	2-Me	0
Me/Me	4' -Me	4-(4-Trifluoromethylphenyl)	2, 3-Me	0
Me/Et	2', 5' -Cl	4-(4-Methoxyphenyl)	2, 3-Me	0
Me/Me	5' -Me	5-(2-Methoxyethyl)	2, 3-Me	0
Me/Me	3, 4', 5' -Me	4-(2-Pyridyl)	2-Me	S
Me/Me	2', 5' -Cl	4-Vinyl	H	S
Me/Me	4' -Me	4-Propargyl	2-Me	0
Me/Me	4' -Et	4-Ac	2-Et	0
Me/Et	4' -Pr	4-OH	H	0
Me/Me	4' -Bu	4-NO ₂	2-Allyl	0

(6) 次の一般式、



で表される本発明化合物（式中、R¹⁻¹、R¹⁻²、R¹⁻⁴、R¹⁻⁵、R¹⁻⁶ 及び W¹ は表 16～18 記載のもの）。

【表 1 6】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
Me/Me	2', 4' -Cl	H	2-Me	0
H/H	4' -Me	3-Me	2-Me	0
Me/Me	4' -Et	3-iPr	2-Me	0
Me/Et	4' -Pr	3-Et	2-Me	0
H/Me	4' -Bu	3-Pr	2-Me	0
Me/Me	4' -tBu	3, 5-Me	2-Me	0
Me/Et	4' -Ph	3-Pen	2, 3-Me	S
Me/Me	4' -OMe	3-Hex	2-Et	0
Me/Me	4' -OEt	3-Hep	2-Pr	0
Me/Me	3', 4' -Cl	2, 5-Me	2-Allyl	S
Me/Et	3' -Me	3-sBu	2-Cl	0
Me/Me	3' -Et	3-Cyclopropyl	2-CF ₃	0

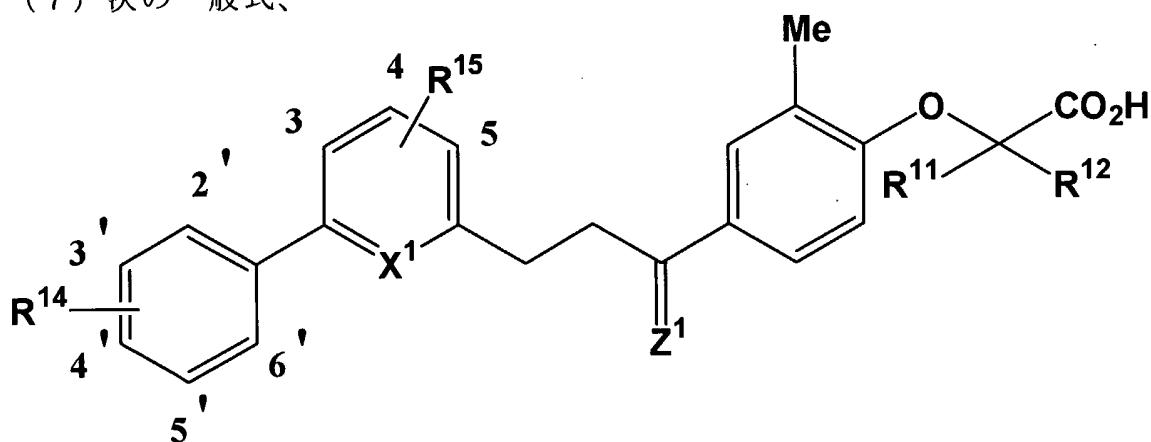
【表 1 7】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
H/H	4' -Pr	3-Cyclohexyl	3-Me	0
Me/Me	4' -Bu	3-OMe	3-Me	0
Me/Me	4' -tBu	3-OEt	3-Me	0
H/H	4' -Ph	3-OiPr	2, 3-Me	S
Me/Et	4' -OMe	3, 6-Me	H	S
Me/Me	4' -OEt	3-F	3-Me	0
Me/Pr	4' -Pr	3-Cl	H	0
H/Me	4' -Bu	3-Br	3-Et	S
Me/Me	4' -tBu	3-CF ₃	3-Pr	0
Me/Et	4' -Ph	3-Phenyl	3-Allyl	0

【表 18】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	W ¹
Me/Me	4'-OMe	3-Benzyl	3-Cl	S
Me/Me	4'-OEt	3-Phenylethyl	3-CF ₃	O
H/Et	2', 4'-Cl	3-(4-Chlorophenyl)	2-Me	O
Me/Me	4'-Me	3-(4-Trifluoromethyl)	2, 3-Me	O
Me/Et	2', 5'-Cl	3-(4-Methoxyphenyl)	2, 3-Me	O
Me/Me	5'-Me	3-(2-Methoxyethyl)	2, 3-Me	O
Me/Me	3', 4', 5'-Me	3-(2-Pyridyl)	H	S
Me/Me	2', 5'-Cl	3-Vinyl	2-Me	S
Me/Me	4'-Me	3-Propargyl	H	O
Me/Me	4'-Et	3-Ac	2-Et	O
Me/Et	4'-Pr	3-OH	2-Pr	O
Me/Me	4'-Bu	3-NO ₂	2-Allyl	O

(7) 次の一般式、



で表される本発明化合物（式中、R¹⁻¹、R¹⁻²、R¹⁻⁴、R¹⁻⁵、X¹ 及び Z¹ は表 19～21 記載のもの）。

【表 19】

R^{11}/R^{12}	R^{14}	R^{15}	X^1	Z^1
Me/Me	4' -CF ₃	H	N	CH ₂
H/H	4' -Me	5-Me	N	CH ₂
Me/Me	4' -Et	5-iPr	N	O
Me/Et	4' -Pr	5-Et	N	O
H/Me	4' -Bu	5-Pr	CH	CH ₂
Me/Me	4' -tBu	5-Bu	N	O
Me/Et	4' -Ph	5-Pen	N	O
Me/Me	4' -OMe	5-Hex	N	O
Me/Me	4' -OEt	5-Hep	CH	CH ₂
Me/Me	3' , 4' -Cl	5- t Bu	N	O

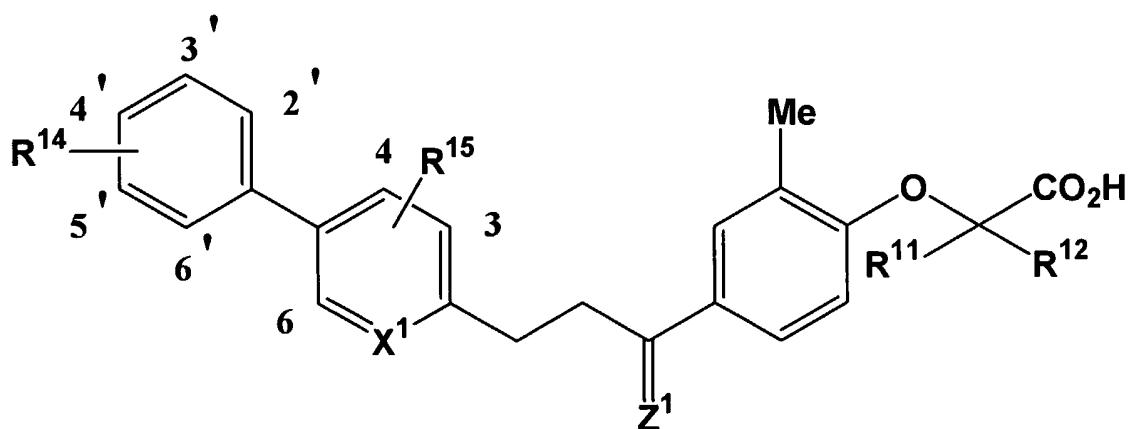
【表 20】

R^{11}/R^{12}	R^{14}	R^{15}	X^1	Z^1
Me/Et	3'-Me	5-sBu	N	O
Me/Me	3'-Et	5-Cyclopropyl	N	O
H/H	4'-Pr	5-Cyclohexyl	N	O
Me/Me	4'-Bu	4-OMe	N	O
Me/Me	4'-tBu	4-OEt	N	O
H/H	4'-CF ₃	H	CH	CH ₂
Me/Et	4'-OMe	4-OHex	N	O
Me/Me	4'-OEt	4-F	N	O
Me/Pr	4'-Pr	5-Me	N	O
H/Me	4'-Bu	5-Pr	N	O
Me/Me	4'-tBu	5-Et	N	O
Me/Et	4'-Ph	5-Pr	N	O
Me/Me	4'-OMe	5-Bu	N	CH ₂

〔表21〕

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁴	R ¹⁵	X ¹	Z ¹
Me/Me	4'-OEt	5-Pen	N	0
H/Et	2', 4' -Cl	5-hex	N	0
Me/Me	4' -Me	5-Hep	N	CH ₂
Me/Et	2', 5' -Cl	4-(4-Methoxyphenyl)	N	0
Me/Me	5' -Me	4-(2-Methoxyethyl)	N	0
Me/Me	3, 4', 5' -Me	4-(2-Pyridyl)	N	0
Me/Me	2', 5' -Cl	4-Vinyl	N	0
Me/Me	4' -Me	4-Propargyl	N	0
Me/Me	4' -Et	4-Ac	CH	CH ₂
Me/Et	4' -Pr	4-OH	N	0
Me/Me	4' -Bu	4-NO ₂	N	0

(8) 次の一般式、



で表される本発明化合物（式中、R¹⁻¹、R¹⁻²、R¹⁻⁴、R¹⁻⁵及びX¹及びZ¹は表22～24記載のもの）。

【表 2 2】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁴	R ¹⁵	X ¹	Z ¹
Me/Me	4' -CF ₃	H	N	CH ₂
H/H	4' -Me	3-Me	N	CH ₂
Me/Me	4' -Et	3-iPr	N	O
Me/Et	4' -Pr	3-Et	N	O
H/Me	4' -Bu	3-Pr	CH	CH ₂
Me/Me	4' -tBu	3-Bu	N	O
Me/Et	4' -Ph	3-Pen	N	O
Me/Me	4' -OMe	3-hex	N	O
Me/Me	4' -OEt	3-Hep	CH	CH ₂
Me/Me	3', 4' -Cl	3-tBu	N	O
Me/Et	3' -Me	4-sBu	N	O

【表 2 3】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁴	R ¹⁵	X ¹	Z ¹
Me/Me	3' -Et	4-Cyclopropyl	N	O
H/H	4' -Pr	4-Cyclohexyl	N	O
Me/Me	4' -Bu	4-iPr	N	O
Me/Me	4' -tBu	4-OEt	N	O
H/H	4' -CF ₃	H	CH	CH ₂
Me/Et	4' -OMe	3-OHex	N	O
Me/Me	4' -OEt	3-F	N	O
Me/Pr	4' -Pr	3-Me	N	O
H/Me	4' -Bu	3-Pr	N	O
Me/Me	4' -tBu	3, 6-Me	N	O
Me/Et	4' -Ph	3, 4-Me	N	O
Me/Me	4' -OMe	3-Bu	N	CH ₂
Me/Me	4' -OEt	3-Pen	N	O

【表24】

R ¹¹ /R ¹²	R ¹⁴	R ¹⁵	X ¹	Z ¹
H/Et	2', 4' -Cl	3-Hex	N	O
Me/Me	4' -Me	3-Hep	N	CH ₂
Me/Et	2', 5' -Cl	4-(4-Methoxyphenyl)	N	O
Me/Me	5' -Me	4-(2-Methoxyethyl)	N	O
Me/Me	3, 4', 5' -Me	4-(2-Pyridyl)	N	O
Me/Me	2', 5' -Cl	3-Vinyl	N	O
Me/Me	4' -Me	3-Propargyl	N	O
Me/Me	4' -Et	3-Ac	CH	CH ₂
Me/Et	4' -Pr	3-OH	N	O
Me/Me	4' -Bu	3-NO ₂	N	O

次に本発明の薬理効果について述べる。

本発明化合物のPPAR δ 活性化作用は、試験化合物（実施例化合物）のPPAR活性化作用を以下のように測定した。

CV-1細胞（ATCC（American Type Culture Collection））に受容体発現プラスミド（pSG5-GAL4-hPPAR α or γ or δ （LBD），ルシフェラーゼ発現プラスミド（pUC8-MH100×4-TK-Luc）及び β -ガラクトシダーゼ（pCMX- β -GAL）発現プラスミド（Kliewer, S. A. et al., (1992) Nature, 358: 771-774）を導入した。リポフェクション試薬DMRIE-C又はLipofectamine 2000（Invitrogen）を用いて遺伝子導入を行った後，供試化合物存在下で42時間培養した。可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び β -GAL活性測定に用いた。ルシフェラーゼ活性は β -GAL活性で補正し，PPAR α はGW-590735（PPAR α 選択的agonist）を、PPAR γ はRosiglitazoneを

、 P P A R δ は G W - 5 0 1 5 1 6 で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を 1 0 0 % として、 相対的なリガンド活性を算出した。 (後記の実施例 1 0)

表 2 5 から明らかなように本発明化合物は優れた P P A R δ 活性化作用を示した。

従って、本発明の一般式 (I) で表される化合物は、優れた P P A R δ 活性化作用を有することから、血糖降下剤、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性疾患、肺ガン、乳がん、結腸ガン、大腸ガン、卵巣ガン等の悪性腫瘍、アルツハイマー病、炎症性疾患等の予防、あるいは治療剤として期待される。

本発明化合物は、ヒトに対して一般的な経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法によって投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム (C M C - C a) などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C) 、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (P V P) などが挙げられる。

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を 1 日約 0. 1 m g ~ 1 0 0 m g , 経口投与で 1 日 1 m g ~ 2 0 0 0 m g であるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

実施例 1

2-[2-メチル-4-[3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 3-(3-ブロモフェニル)-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)プロパン-1-オン

窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム(200mg, 5.00mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に懸濁後、氷冷下、3-(4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(1.56g, 4.99mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を10分間かけて滴下し、室温で30分間攪拌した。次に、氷冷下、3-ブロモベンジル ブロミド(1.25g, 5.00mmol)を加え、18時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に酢酸(12mL)及び濃塩酸(3mL)を加え、100°Cで5時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、冰水(50mL)及び飽和重曹水を加え、pH7とした。酢酸エチル(100mL×2)で抽出後、有機層を水(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/2)で精製することにより、表題化合物を白色結晶として1.60g(収率100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) :

δ =

2.28(3H, s),
 3.02(2H, t, J=8Hz),
 3.23(2H, t, J=8Hz),
 5.47(1H, bs),
 6.80(1H, d, J=8Hz),
 7.1-7.2(2H, m),
 7.3-7.4(1H, m),
 7.40(1H, s),

7. 7 - 7. 8 (2 H, m)

(2) 2 - [4 - [3 - (3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸エチル

上記で得た 3 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) プロパン - 1 - オン (800 mg, 2.51 mmol) 及び炭酸カリウム (1.40 g, 10.1 mmol) を 2 - ブタノン (35 mL) に懸濁後、2 - ブロモイソ酪酸エチル (1.48 mL, 10.1 mmol) を加え、16 時間加熱還流した。室温まで放冷後、不溶物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 10) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として 706 mg (収率 65%) 得た。

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1. 22 (3 H, t, J = 7 Hz),
 1. 65 (6 H, s),
 2. 26 (3 H, s),
 3. 01 (2 H, t, J = 8 Hz),
 3. 21 (2 H, t, J = 8 Hz),
 4. 22 (2 H, q, J = 7 Hz),
 6. 61 (1 H, d, J = 9 Hz),
 7. 1 - 7. 2 (2 H, m),
 7. 3 - 7. 4 (1 H, m),
 7. 40 (1 H, s),
 7. 7 - 7. 8 (2 H, m)

(3) 2 - [2 - メチル - 4 - [3 - (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 3 - イル) プロピオニル] フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸エチル
 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (125 mg, 0.66 mmol)

)、上記で得た 2-[4-[3-(3-ブロモフェニル)プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル(237 mg, 0.55 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(20 mg, 0.017 mmol)を1,4-ジオキサン(3 mL)に溶解後、炭酸カリウム(250 mg, 1.81 mmol)水溶液(0.5 mL)を加え、4時間加熱還流した。室温まで放冷後、飽和重曹水を加え、酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/20~1/10)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として 249 mg (収率 91%) 得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1.21 (3H, t, J = 7 Hz),
 1.65 (6H, s),
 2.25 (3H, s),
 3.12 (2H, t, J = 8 Hz),
 3.29 (2H, t, J = 8 Hz),
 4.21 (2H, q, J = 7 Hz),
 6.61 (1H, d, J = 9 Hz),
 7.2-7.3 (1H, m),
 7.3-7.5 (3H, m),
 7.6-7.7 (5H, m),
 7.78 (1H, s)

(4) 2-[2-メチル-4-[3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

上記で得た 2-[2-メチル-4-[3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル(240 mg, 0.481 mmol)をエタノール(10 mL)に溶解後、氷冷下

、1M水酸化ナトリウム水溶液(2.25mL)を加え、室温で40時間搅拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、得られた残留物に氷水及び1M塩酸水溶液を加え、pH3とした。酢酸エチル(30mL×2)で抽出後、有機層を水(30mL)及び飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を白色アモルファスとして125mg(収率55%)得た。

FAB-MS (m/e) : 471 (M+1)

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) :

δ =

1. 68 (6H, s),
 2. 26 (3H, s),
 3. 12 (2H, t, J=8Hz),
 3. 29 (2H, t, J=8Hz),
 6. 74 (1H, d, J=9Hz),
 7. 2-7. 3 (1H, m),
 7. 3-7. 5 (3H, m),
 7. 6-7. 7 (4H, m),
 7. 7-7. 8 (2H, m)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3304, 2943, 2345, 1740, 1716, 1676, 1601, 1500, 1400, 1327, 1259, 1165, 1126, 1072, 1016, 972, 845, 796, 702, 606

実施例2

[2-メチル-4-[3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-(3-ブロモフェニル)プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

3-(3-ブロモフェニル)-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)プロパン-1-オン(320mg, 1.00mmol)及び炭酸カリウム(415

m g, 3. 00 mmol) をアセトン (30 mL) に懸濁後、ブロモ酢酸エチル (0. 34 mL, 3. 07 mmol) を加え、24 時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に水 (100 mL) を加えた。酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出後、有機層を水 (50 mL) 及び飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/10) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として 406 mg (収率 100%) 得た。

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ =

1. 29 (3H, t, J = 7 Hz),
 2. 32 (3H, s),
 3. 02 (2H, t, J = 8 Hz),
 3. 22 (2H, t, J = 8 Hz),
 4. 27 (2H, q, J = 7 Hz),
 4. 70 (2H, s),
 6. 70 (1H, d, J = 8 Hz),
 7. 1 - 7. 2 (2H, m),
 7. 3 - 7. 4 (1H, m),
 7. 40 (1H, s),
 7. 7 - 7. 8 (2H, m)

(2) [2-メチル-4-[3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]酢酸

4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (222 mg, 1. 17 mmol)、上述で得た [4-[3-(3-ブロモフェニル)プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル (394 mg, 0. 972 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム (35 mg, 0. 017 mmol) を 1, 4-ジオキサン (5 mL) に溶解後、炭酸カリウム (444 mg, 3. 21 mmol) 水溶液 (1 mL) を加え、4 時間加熱還流した。室温まで放冷後、飽和

重曹水を加え、酢酸エチル（50 mL × 2）で抽出した。有機層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を酢酸エチル／ヘキサン中で攪拌後、濾過することにより、表題化合物のナトリウム塩330 mgを得た。次に、このナトリウム塩（250 mg, 0.538 mmol）を水（10 mL）に懸濁後、1 M 塩酸水溶液を加え、pH 2とし、酢酸エチル（10 mL × 2）で抽出した。有機層を水（10 mL）及び飽和食塩水（10 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を白色結晶として85 mg（収率36%）得た。

m.p. : 136 - 139 °C

FAB-MS (m/e) : 443 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

2.31 (3H, s),
3.13 (2H, t, J = 7 Hz),
3.30 (2H, t, J = 7 Hz),
4.76 (2H, d, J = 1 Hz),
6.74 (1H, d, J = 8 Hz),
7.3 - 7.5 (4H, m),
7.6 - 7.7 (4H, m),
7.8 - 7.9 (2H, m)

IR (KBr, cm⁻¹) : 2927, 2592, 2345, 1770, 1747, 1678, 1643, 1601, 1578, 1504, 1435, 1421, 1400, 1331, 1257, 1203, 1165, 1130, 1072, 1016, 989, 891, 845, 798, 700, 663, 604

実施例3

2-[2-メチル-4-[3-(4-メチル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-(4-メチル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロパン-1-オン
(4-メチル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)メタノール(212mg, 0.796mmol)をベンゼン(5mL)に溶解後、氷冷下、塩化チオニル(0.09mL, 1.23mmol)を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮することにより、3-クロロメチル-4-メチル-4'-トリフルオロメチルビフェニルを得た。

以下、実施例1(1)と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率48%

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) :

δ =

2.28(3H, s),
2.40(3H, s),
3.1-3.2(2H, m),
3.2-3.3(2H, m),
5.24(1H, s),
6.80(1H, d, J=8Hz),
7.2-7.3(1H, m),
7.36(1H, dd, J=2, 8Hz),
7.42(1H, d, J=2Hz),
7.6-7.7(4H, m),
7.7-7.8(2H, m)

(2) 2-[2-メチル-4-[3-(4-メチル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例1(2)と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

無色油状物

収率 8.9 %

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

- 1. 2.1 (3H, t, J = 7 Hz),
- 1. 6.5 (6H, s),
- 2. 2.5 (3H, s),
- 2. 4.0 (3H, s),
- 3. 0 - 3.2 (2H, m),
- 3. 2 - 3.3 (2H, m),
- 4. 2.2 (2H, q, J = 7 Hz),
- 6. 6.1 (1H, d, J = 9 Hz),
- 7. 2 - 7.3 (1H, m),
- 7. 3 - 7.5 (2H, m),
- 7. 6 - 7.7 (4H, m),
- 7. 7 - 7.8 (2H, m)

(3) 2-[2-メチル-4-[3-(4-メチル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸
実施例 1 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色アモルファス

収率 9.1 %

FAB-MS (m/e) : 485 (M+1)

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

- 1. 6.8 (6H, s),
- 2. 2.6 (3H, s),
- 2. 3.9 (3H, s),
- 3. 1.0 (2H, t, J = 7 Hz),
- 3. 2.3 (2H, t, J = 7 Hz),

6. 75 (1 H, d, J = 8 Hz),
 7. 2 - 7. 3 (1 H, m),
 7. 3 - 7. 5 (2 H, m),
 7. 6 - 7. 7 (4 H, m),
 7. 7 - 7. 8 (2 H, m)

実施例 4

[2-メチル-4-[3-(4-メチル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]酢酸

(1) [2-メチル-4-[3-(4-メチル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]酢酸エチル

実施例 2 (1) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 9.2 %

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1. 29 (3 H, t, J = 7 Hz),
 2. 31 (3 H, s),
 2. 40 (3 H, s),
 3. 11 (2 H, t, J = 7 Hz),
 3. 24 (2 H, t, J = 7 Hz),
 4. 26 (2 H, q, J = 7 Hz),
 4. 70 (2 H, s),
 6. 70 (1 H, d, J = 9 Hz),
 7. 2 - 7. 3 (1 H, m),
 7. 3 - 7. 5 (2 H, m),
 7. 6 - 7. 7 (4 H, m),
 7. 7 - 7. 8 (2 H, m)

(2) [2-メチル-4-[3-(4-メチル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]酢酸

実施例1(4)と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

收率 81%

m p : 158-161°C

FAB-MS (m/e) : 457 ($M+1$)

1 H NMR (CDCl₃, 400MHz) :

δ =

2.31 (3H, s),
 2.40 (3H, s),
 3.11 (2H, t, J = 7Hz),
 3.24 (2H, t, J = 7Hz),
 4.76 (2H, s),
 6.74 (1H, d, J = 9Hz),
 7.2-7.3 (1H, m),
 7.3-7.5 (2H, m),
 7.65 (4H, s),
 7.8-7.9 (2H, m)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3066, 2926, 2303, 1753, 1676, 1601, 1504, 1431, 1329, 1248, 1165, 1124, 1120, 1074, 1014, 993, 847, 818, 791, 679, 606

実施例5

2-[4-[3-(4-イソプロピル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) (5-ブロモ-2-イソプロピルフェニル)メタノール

2-イソプロピル安息香酸 (1.65g, 10.0mmol) のトリフルオロ酢

酸（5 mL）溶液に濃硫酸（1 mL）を加え、次いでN-ブロモこはく酸イミド（2. 67 g, 15. 0 mmol）を2時間かけて少量ずつ加えた。室温で5時間攪拌後、反応溶液を氷水（50 mL）に注入し、クロロホルム（50 mL x 2）で抽出した。有機層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、5-ブロモ-2-イソプロピル安息香酸粗体2. 73 gを得た。

窒素雰囲気下、上記で得た5-ブロモ-2-イソプロピル安息香酸粗体（2. 73 g）をテトラヒドロフラン（25 mL）に溶解後、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（568 mg, 15. 0 mmol）を加え、15分間攪拌した。次いで、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（1. 90 mL, 15. 0 mmol）を10分間かけて滴下後、室温で18時間攪拌した。更に、氷冷下、2M水酸化ナトリウム水溶液（7. 5 mL）を加え、室温で5時間攪拌後、飽和重曹水（50 mL）を加え、酢酸エチル（100 mL x 2）で抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液（50 mL）及び飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/10）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として1. 60 g（収率70%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1. 23 (6 H, d, J = 7 Hz),
 1. 58 (1 H, t, J = 6 Hz),
 3. 1 - 3. 2 (1 H, m),
 4. 72 (2 H, d, J = 6 Hz),
 7. 18 (1 H, d, J = 8 Hz),
 7. 40 (1 H, dd, J = 2, 8 Hz),
 7. 52 (1 H, d, J = 2 Hz)

(2) (4-イソプロピル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)メタノール

4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(1.59g, 8.37mmol)、上記で得た(5-ブロモ-2-イソプロピルフェニル)メタノール(1.59g, 6.94mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(255mg, 0.221mmol)を1,4-ジオキサン(35mL)に溶解後、炭酸カリウム(3.17g, 22.9mmol)水溶液(7mL)を加え、4時間加熱還流した。室温まで放冷後、飽和重曹水(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/10~1/5)で精製することにより、表題化合物を白色結晶として1.92g(収率94%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) :

δ =

1.30(6H, d, J=7Hz),
 1.63(1H, bs),
 3.2~3.4(1H, m),
 4.84(2H, s),
 7.43(1H, d, J=8Hz),
 7.53(1H, dd, J=2, 8Hz),
 7.61(1H, d, J=2Hz),
 7.6~7.8(4H, m)

(3) 1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-(4-イソプロピル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロパン-1-オン
 実施例3(1)と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率31%

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) :

δ =

1. 2 9 (6 H, d, J = 7 Hz) ,
 2. 2 8 (3 H, s) ,
 3. 1 - 3. 3 (5 H, m) ,
 5. 3 2 (1 H, s) ,
 6. 8 0 (1 H, d, J = 9 Hz) ,
 7. 3 - 7. 5 (3 H, m) ,
 7. 6 6 (4 H, s) ,
 7. 7 - 7. 8 (2 H, m)

(4) 2 - [4 - [3 - (4 - イソプロピル - 4' - トリフォルオロメチルビフェニル - 3 - イル) プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸エチル

実施例 1 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

無色油状物

収率 6 2 %

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1. 2 1 (3 H, t, J = 7 Hz) ,
 1. 2 9 (6 H, d, J = 7 Hz) ,
 1. 6 5 (6 H, s) ,
 2. 2 5 (3 H, s) ,
 3. 1 - 3. 3 (5 H, m) ,
 4. 2 1 (2 H, q, J = 7 Hz) ,
 6. 6 1 (1 H, d, J = 8 Hz) ,
 7. 3 - 7. 5 (3 H, m) ,
 7. 6 6 (4 H, s) ,
 7. 7 - 7. 8 (2 H, m)

(5) 2 - [4 - [3 - (4 - イソプロピル - 4' - トリフォルオロメチルビフェ

ニル-3-イル) プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] -2-メチルプロピオン酸

実施例 1 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色アモルファス

収率 91%

FAB-MS (m/e) : 513 ($M+1$)

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

$\delta =$

1. 28 (6 H, d, J = 7 Hz),

1. 68 (6 H, s),

2. 25 (3 H, s),

3. 1-3. 3 (5 H, m),

6. 73 (1 H, d, J = 8 Hz),

7. 3-7. 5 (3 H, m),

7. 65 (4 H, s),

7. 7-7. 8 (2 H, m)

実施例 6

[4-[3-(4-イソプロピル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル) プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] 酢酸

(1) 4-[3-(4-イソプロピル-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル) プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] 酢酸エチル

実施例 2 (1) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

無色油状物

収率 83%

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

$\delta =$

1. 29 (3 H, t, J = 7 Hz),

1. 29 (6 H, d, J = 7 Hz),

2. 3 1 (3 H, s) ,
 3. 1 - 3. 3 (5 H, m) ,
 4. 2 6 (2 H, q, J = 7 Hz) ,
 4. 7 0 (2 H, s) ,
 6. 7 0 (1 H, d, J = 9 Hz) ,
 7. 3 - 7. 5 (3 H, m) ,
 7. 6 6 (4 H, s) ,
 7. 7 - 7. 8 (2 H, m) ,

(2) [4 - [3 - (4 - イソプロピル - 4' - トリフォルオロメチルビフェニル - 3 - イル) プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] 酢酸

実施例 1 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 9.3 %

m.p. : 170 - 172 °C

FAB-MS (m/e) : 485 (M + 1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1. 3 0 (6 H, d, J = 7 Hz) ,
 2. 3 1 (3 H, s) ,
 3. 1 - 3. 3 (5 H, m) ,
 4. 7 6 (2 H, s) ,
 6. 7 4 (1 H, d, J = 9 Hz) ,
 7. 3 - 7. 5 (3 H, m) ,
 7. 6 6 (4 H, s) ,
 7. 8 - 7. 9 (2 H, m)

IR (KBr, cm⁻¹) : 2966, 2875, 2588, 2345, 1749, 1676, 1601, 1506, 1458, 1427, 1392, 1369, 1325, 1259, 1255, 1169, 1167, 1132, 1074,

1 0 3 8 , 1 0 1 6 , 9 2 2 , 8 7 7 , 8 4 9 , 8 2 5 , 7 8 5 , 6 8 1

実施例 7

2 - [4 - [3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル-4-イル) プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオニ酸

(1) 1 - (4 - ヒドロキシ-3 - メチルフェニル) - 3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル-4-イル) プロパン-1 - オン

実施例 3 (1) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 9 8 %

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

2. 28 (3 H, s) ,

3. 11 (2 H, t, J = 7 Hz) ,

3. 28 (2 H, t, J = 7 Hz) ,

5. 32 (1 H, s) ,

6. 81 (1 H, d, J = 8 Hz) ,

7. 36 (2 H, d, J = 8 Hz) ,

7. 53 (2 H, d, J = 8 Hz) ,

7. 67 (4 H, s) ,

7. 7 - 7. 8 (2 H, m)

(2) 2 - [4 - [3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル-4-イル) プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオニ酸エチル

実施例 1 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 5 2 %

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1. 2 1 (3 H, t, J = 7 Hz) ,
 1. 6 5 (6 H, s) ,
 2. 2 6 (3 H, s) ,
 3. 1 0 (2 H, t, J = 7 Hz) ,
 3. 2 7 (2 H, t, J = 7 Hz) ,
 4. 2 2 (2 H, q, J = 7 Hz) ,
 6. 6 1 (1 H, d, J = 9 Hz) ,
 7. 3 5 (2 H, d, J = 8 Hz) ,
 7. 5 3 (2 H, d, J = 8 Hz) ,
 7. 6 7 (4 H, s) ,
 7. 7 0 (1 H, dd, J = 2, 9 Hz) ,
 7. 7 9 (1 H, d, J = 2 Hz)

(3) 2-[4-[3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル)プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 66 %

m p : 149 - 151 °C

FAB-MS (m/e) : 471 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1. 6 9 (6 H, s) ,
 2. 2 7 (3 H, s) ,
 3. 1 0 (2 H, t, J = 7 Hz) ,
 3. 2 8 (2 H, t, J = 7 Hz) ,
 6. 7 6 (1 H, d, J = 9 Hz) ,
 7. 3 5 (2 H, d, J = 8 Hz) ,
 7. 5 2 (2 H, d, J = 8 Hz) ,

7. 6 7 (4 H, s) ,

7. 8 - 7. 9 (2 H, m)

I R (KBr, cm⁻¹) : 3151, 2924, 2299, 1747, 1641, 1603, 1578, 1504, 1439, 1381, 1327, 1271, 1269, 1267, 1230, 1201, 1165, 1126, 1070, 1026, 1005, 999, 968, 818, 814

実施例 8

[4 - [3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル-4 -イル) プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] 酢酸

(1) 4 - [3 - (4' - トリフォルオロメチルビフェニル-4 -イル) プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] 酢酸エチル

実施例 2 (1) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 68 %

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1. 31 (3 H, t, J = 7 Hz) ,

2. 34 (3 H, s) ,

3. 13 (2 H, t, J = 7 Hz) ,

3. 30 (2 H, d, J = 7 Hz) ,

4. 28 (2 H, q, J = 7 Hz) ,

4. 72 (2 H, s) ,

6. 72 (1 H, d, J = 8 Hz) ,

7. 37 (2 H, d, J = 8 Hz) ,

7. 54 (2 H, d, J = 8 Hz) ,

7. 69 (4 H, s) ,

7. 8 - 7. 9 (2 H, m)

(2) [4-[3-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル)プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例 1 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 81%

m p : 174 - 175°C

FAB-MS (m/e) : 443 ($M+1$)

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

2.32 (3H, s),

3.11 (2H, d, J = 7 Hz),

3.29 (2H, d, J = 7 Hz),

4.77 (2H, s),

6.75 (1H, d, J = 9 Hz),

7.35 (2H, d, J = 8 Hz),

7.53 (2H, d, J = 8 Hz),

7.67 (4H, s),

7.8 - 7.9 (2H, m)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3115, 2933, 2501, 1761, 1743, 1655, 1603, 1601, 1578, 1504, 1435, 1402, 1371, 1329, 1271, 1227, 1184, 1167, 1134, 1072, 1018, 1005, 989, 817

実施例 9

2-[2-メチル-4-[3-(3'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[2-メチル-4-[3-(3'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 1 (3) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

収率 71 %

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1. 21 (3H, t, J = 7 Hz),
1. 64 (6H, s),
2. 25 (3H, s),
3. 12 (2H, t, J = 7 Hz),
3. 28 (2H, t, J = 7 Hz),
4. 21 (2H, q, J = 7 Hz),
6. 61 (1H, d, J = 9 Hz),
7. 2 - 7. 9 (10H, m)

(2) 2-[2-メチル-4-[3-(3'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)プロピオニル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

淡黄色結晶

収率 80 %

FAB-MS (m/e) : 471 (M+1)

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz) :

δ =

1. 68 (6H, s),
2. 25 (3H, s),
3. 11 (2H, t, J = 7 Hz),
3. 28 (2H, t, J = 7 Hz),
6. 72 (1H, d, J = 9 Hz),
7. 2 - 7. 8 (10H, m)

実施例 10 薬理実験

I. 試験方法

試験化合物（実施例化合物）のPPAR活性化作用を以下のように測定した。

CV-1細胞（ATCC（American Type Culture Collection））に受容体発現プラスミド（pSG5-GAL4-hPPAR α or γ or δ （LBD），ルシフェラーゼ発現プラスミド（pUC8-MH100×4-TK-Luc）及び β -ガラクトシダーゼ（pCMX- β -GAL）発現プラスミド（Kliewer, S. A. et al., (1992) Nature, 358: 771-774）を導入した。リポフェクション試薬（DMRIE-C, Lipofectamine 2000 (Invitrogen)）を用いて遺伝子導入を行った後，供試化合物存在下で42時間培養した。可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び β -GAL活性測定に用いた。ルシフェラーゼ活性は β -GAL活性で補正し，PPAR α はGW-590735（PPAR α 選択的agonist）を、PPAR γ はRosiglitazoneを、PPAR δ はGW-501516で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を100%として，相対的なリガンド活性を算出した。

II. 試験結果

試験結果を表25に示す。

【表25】

試験化合物	PPAR活性		
	α	γ	δ
実施例1	8	3	86
実施例2	i a	i a	44
実施例3	i a	6	25
実施例5	41	3	59
実施例6	37	i a	46
実施例7	73	29	59

注1) PPAR活性：対照薬を100%とした時の試験化合物 10-6Mでの

相対値

対照薬 α : GW-590735 10^{-6} M

γ : Rosiglitazone 10^{-5} M

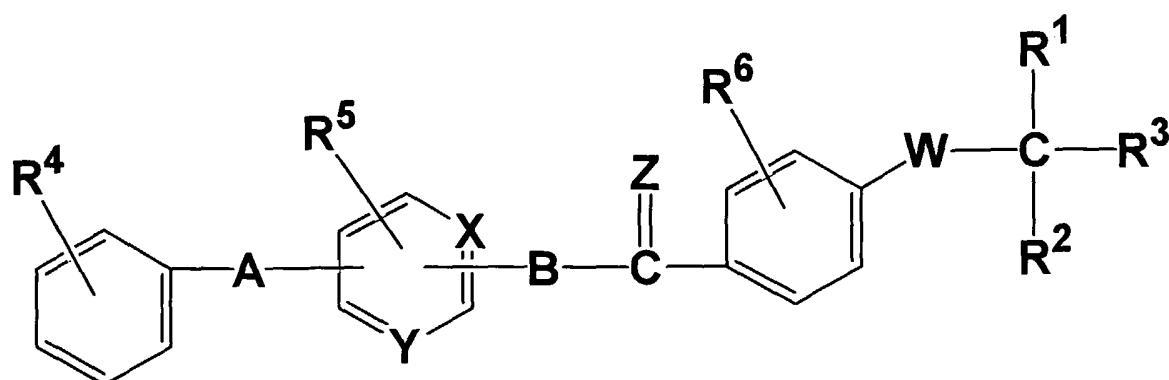
δ : GW-501516 10^{-7} M

2) GW-590735 : 特許文献6の実施例2

3) iaはinactiveを表す。

表25から明らかなように、実施例化合物は優れたPPAR δ の活性化作用を示した。

1 次の一般式 (I) 、



(式中、Aは結合手、酸素原子、硫黄原子、C (=O)、C (=CH₂)、(CH₂)_m又はN (R⁷)を表し、ここで、mは1又は2を表し、R⁷は、水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

Bは置換基として炭素数1～8のアルキル基、3～8員環のシクロアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、ハロゲン原子、アラルキル基（アリール部分の炭素数は6～10で、アルキル部分の炭素数は1～3）、複素環で置換された炭素数1～3のアルキル基から選ばれる基又は原子を有していても良いメチレン、エチレン又はビニレンを表し、

Wは酸素原子、硫黄原子、(CH₂)_n又はN (R⁸)を表し、ここで、nは1又は2を表し、R⁸は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

X及びYは同一又は異なっても良く、窒素原子又はCHを表し、

Zは、酸素原子又はCHR⁹を表し、ここで、R⁹は、水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

R¹及びR²は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキルを表し、

R³はカルボキシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、カルバモイル

基、アラルキルオキシカルボニル基（アリール部分の炭素数は6～10で、アルキル部分の炭素数は1～3）、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ基又はテトラゾリル基を表し、

そして、R⁴、R⁵及びR⁶は、同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、3～8員環のシクロアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ヒドロキシル基、ニトロ基、炭素数2～8のアシル基、炭素数7～11のアリールカルボニル基、炭素数6～10のアリール基又は複素環を表す。

なお、上記のアリール及び複素環には、置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基又は複素環から選ばれる基又は原子を有していても良い。）

で表される化合物又はその塩。

2 Aが結合手である請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩。

3 フェニル基に対し、C（=Z）とWの配置がメタ位又はパラ位である請求の範囲第1又は2項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

4 Bがメチレン又はエチレンである請求の範囲第1～3項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

5 Wが酸素原子又は硫黄原子である請求の範囲第1～4項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

6 X及びYが共にCHである請求の範囲第1～5項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

7 Zが酸素原子である請求の範囲第1～6項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

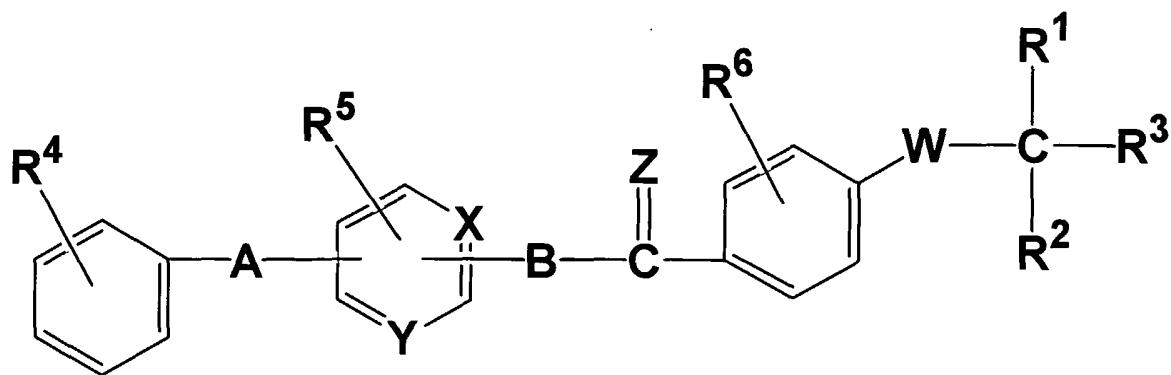
8 R¹及びR²が共に水素原子又はメチル基である請求の範囲第1～7項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

9 R³ がカルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はアラルキルオキシカルボニル基（アリール部分の炭素数は 6 ~ 10 で、アルキル部分の炭素数は 1 ~ 3）である請求の範囲第 1 ~ 8 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

10 R³ がカルボキシル基である請求の範囲第 1 ~ 8 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

11 R⁴、R⁵ 及び R⁶ が同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子である請求の範囲第 1 ~ 8 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

12 次の一般式（II）、



(II)

（式中、B¹ はメチレン、エチレン又はビニレンを表し、

W¹ は酸素原子又は硫黄原子を表し、

X¹ は窒素原子又は CH を表し、

Z¹ は酸素原子又は CH₂ を表し、

R¹¹ 及び R¹² は共に水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

そして、R¹⁴、R¹⁵ 及び R¹⁶ は同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基を表す。）

で表される化合物又はその塩。

1 3 B¹ がメチレン又はエチレンである請求の範囲第 1 2 項記載の化合物又はその塩

1 4 請求の範囲第 1 ~ 1 3 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 δ の活性化剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/019241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C59/135(2006.01), **A61K31/192**(2006.01), **A61K31/4418**(2006.01), **A61P3/04**(2006.01), **A61P3/06**(2006.01), **A61P3/10**(2006.01), **A61P9/00**(2006.01), **A61P9/10**(2006.01), **A61P25/28**(2006.01), **A61P29/00**(2006.01),

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/192, A61K31/4418, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P25/28, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00, C07C59/135, C07D213/30, C07D213/68

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	HSU, K.K. et al., Synthesis of 4'-phenylflavones, Journal of the Chinese Chemical Society, (1973), 20(1), pages 51 to 56, page 52, table 1, No.2	1-3, 5-10, 12 4, 11, 13, 14
X A	HSU, K.K. et al., Synthesis of 4-phenyl and 4'-phenylchalcones, Journal of the Chinese Chemical Society, (1972), 19(1), pages 45 to 48, page 45, table 1	1-3, 5-9, 11, 12 4, 10, 13, 14
A	WO 2003/016291 A (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 27 February, 2003 (27.02.03), & EP 1424330 A1 & US 2005/54674 A1	1-14
E, A	WO 2005/105764 A1 (MERCK PATENT GMBH), 10 November, 2005 (10.11.05), & FR 2869615 A1	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 January, 2006 (05.01.06)

Date of mailing of the international search report
24 January, 2006 (24.01.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019241

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	JP 2005-179281 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 07 July, 2005 (07.07.05), (Family: none)	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/019241

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P35/00(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C07D213/30**(2006.01),
C07D213/68(2006.01)

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07C59/135(2006.01), A61K31/192(2006.01), A61K31/4418(2006.01), A61P3/04(2006.01), A61P3/06(2006.01), A61P3/10(2006.01), A61P9/00(2006.01), A61P9/10(2006.01), A61P25/28(2006.01), A61P29/00(2006.01), A61P35/00(2006.01), A61P43/00(2006.01), C07D213/30(2006.01), C07D213/68(2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K 31/192, A61K 31/4418, A61P 3/04, A61P 3/06, A61P 3/10, A61P 9/00, A61P 9/10, A61P 25/28, A61P 29/00, A61P 35/00, A61P 43/00, C07C 59/135, C07D 213/30, C07D 213/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA(STN)
REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	HSU, K. K. et al., Synthesis of 4'-phenylflavones, Journal of the Chinese Chemical Society, (1973), 20(1), pp51-6, p52 Table 1 No. 2	1-3, 5-10, 12 4, 11, 13, 14
X A	HSU, K. K. et al., Synthesis of 4-phenyl and 4'-phenylchalcones, Journal of the Chinese Chemical Society, (1972), 19(1), pp45-8, p45 Table 1	1-3, 5-9, 11, 12 4, 10, 13, 14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 05.01.2006	国際調査報告の発送日 24.01.2006		
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 井上 千弥子 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H	9356

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	WO 2003/016291 A1 (日本ケミファ株式会社) 2003. 02. 27 & EP 1424330 A1 & US 2005/54674 A1	1-14
E, A	WO 2005/105764 A1 (MERCK PATENT GMBH) 2005. 11. 10 & FR 2869615 A1	1-14
P, A	JP 2005-179281 A (住友製薬株式会社) 2005. 07. 07 (ファミリーなし)	1-14