

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-511485

(P2007-511485A)

(43) 公表日 平成19年5月10日(2007.5.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 231/14 (2006.01)	C O 7 D 231/14 C S P	4 C O 6 3
C07D 409/10 (2006.01)	C O 7 D 409/10	4 C O 8 6
C07D 405/10 (2006.01)	C O 7 D 405/10	
C07D 401/10 (2006.01)	C O 7 D 401/10	
A61K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	

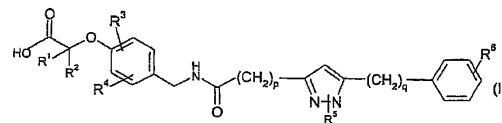
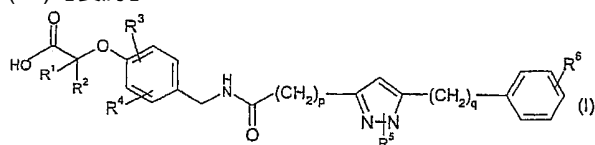
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-538823 (P2006-538823)	(71) 出願人	597173680
(86) (22) 出願日	平成16年11月15日 (2004.11.15)		スミスクライン ビーチャム コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月29日 (2006.6.29)		アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19101 フィラデルフィア市 フランクリン プラザ 1番
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/012965	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開番号	W02005/049578		弁理士 平木 祐輔
(87) 国際公開日	平成17年6月2日 (2005.6.2)	(74) 代理人	100096183
(31) 優先権主張番号	0326747.3		弁理士 石井 貞次
(32) 優先日	平成15年11月17日 (2003.11.17)	(74) 代理人	100118773
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 藤田 節
(31) 優先権主張番号	0329462.6		
(32) 優先日	平成15年12月19日 (2003.12.19)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PPARアゴニストとしての置換ピラゾール

(57) 【要約】



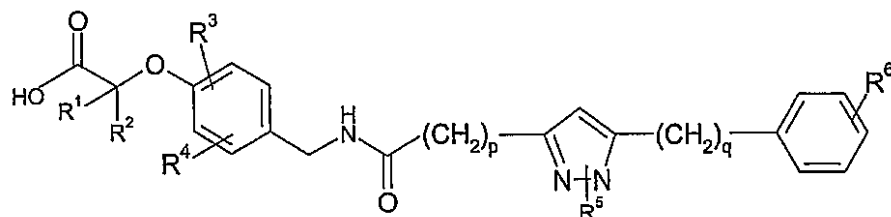
式 (I) の化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物および加水分解可能なエステル [式中 : p は 0 または 1 であり ; q は 0 または 1 であり ; R¹ および R² は独立して H または C₁ - 3 アルキルであり ; R³ および R⁴ は独立して H、C₁ - 6 アルキル、-OC₁ - 6 アルキル、ハロゲン、OH、C₂ - 6 アルケニルまたは CF₃ であり ; R⁵ は H、C₁ - 6 アルキル (1 以上のハロゲン、-COフェニル、OC₁ - 6 アルキル、フェニル、モルホリノにより置換されていてもよい) または C₂ - 6 アルケニルであり、R⁶ は C₁ - 6 アルキル、ハロゲン、-OCH₂フェニル、フェニル (C₁ - 3 アルキルにより置換されていてもよい)、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、チオフェニル、フラニルピリジニルまたは -OC₂ - 6 アルケニルである]。これら

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中 :

p は 0 または 1 であり ;

q は 0 または 1 であり ;

R¹ および R² は 独立して H または C₁₋₃ アルキル であり ;R³ および R⁴ は 独立して H、C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、O、H、C₂₋₆ アルケニル または CF₃ であり ;R⁵ は H、C₁₋₆ アルキル (1 以上のハロゲン、-COフェニル、OC₁₋₆ アルキル、フェニル、モルホリノにより置換されていてもよい) または C₂₋₆ アルケニル であり ;

20

R⁶ は C₁₋₆ アルキル、ハロゲン、-OCH₂フェニル、フェニル (C₁₋₃ アルキルにより置換されていてもよい)、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、チオフェニル、フラニル、ピリジニル または -OC₂₋₆ アルケニル である]

の化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物および加水分解可能なエステル。

【請求項 2】

h P P A R / 選択的アゴニストである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

p が 0 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

q が 0 である、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 5】

p および q が 0 である、請求項 1 ~ 3 記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ および R² が 独立して C₁₋₃ アルキル である、請求項 1 ~ 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ および R² が 共に C₁₋₃ アルキル である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R¹ および R² が 共にメチル である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R⁴ が H である、請求項 1 ~ 8 記載の化合物。

40

【請求項 10】

R³ が -C₁₋₃ アルキル または -OC₁₋₃ アルキル である、請求項 1 ~ 9 記載の化合物。

【請求項 11】

R³ がメチル または -OCH₃ である、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

R³ が、描かれた酸素に対してオルト位にある、請求項 1 ~ 11 記載の化合物。

【請求項 13】

R³ がメチル である、請求項 1 ~ 9 記載の化合物。

【請求項 14】

50

R⁶ が C₁ - C₆ アルキルである、請求項 1 ~ 10 記載の化合物。

【請求項 15】

R⁶ がパラ位にある、請求項 1 ~ 11 記載の化合物。

【請求項 16】

以下から選択される化合物：

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸；

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸； 10

2 - { [4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (2 - プロペン - 1 - イル) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸；

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - プロピルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸；

2 - { [4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸； 20

2 - { [4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸；

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸；

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸；

2 - メチル - 2 - { [4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロパン酸； 30

2 - メチル - 2 - { [4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロパン酸；

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸；

2 - { [4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸； 40

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸；

2 - メチル - 2 - { [4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロパン酸；

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸； 50

- 2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ; 10
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (1 - ピロリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (1 - ピペリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;
- 2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - ビフェニリル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ; 20
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [3 - (1 - ピロリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;
- 2 - ({ 4 - [({ [3 - (4 - ビフェニリル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - { 4 - [({ [5 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ; 30
- 2 - { 4 - [({ [3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - { 2 - クロロ - 4 - [({ [5 - (4 - イソブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 6 - メチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - [4 - ({ [(3 - ビフェニル - 3 - イル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ; 40
- 2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - { 2 - メチル - 4 - [({ [1 - メチル - 5 - (2 ' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェノキシ } プロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - チエニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ; 50

- 2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (3 - フラニル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - ピリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;
- 2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (2 - フラニル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - { 2 - メチル - 4 - [({ [1 - メチル - 3 - (2' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェノキシ } プロパン酸 ; 10
- 2 - { 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - { [4 - ({ 2 - { 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - クロロ - 6 - メチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ; 20
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [3 - (1 - ピペリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [3 - (1 - ピロリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - { 2 - メチル - 4 - [({ [1 - メチル - 3 - (3 - ピペリジン - 1 - イルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェノキシ } プロパン酸 ; 30
- 2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } アセチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アセチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (1 - ピペリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;
- 2 - { [4 - ({ [(3 - { [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] メチル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - メチルフェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ; 40
- 2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (メチルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - オキソ - 2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチ 50

ル] - 2 - メチルフェニル} オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - ({ 4 - [({ [5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - ({ 5 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (メチルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸塩酸塩 ;

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - { [2 - メチル - 4 - ({ [(1 - メチル - 3 - { 4 - [(フェニルメチル) オキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] オキシ } プロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - { [2 - メチル - 4 - ({ [(1 - メチル - 5 - { 4 - [(フェニルメチル) オキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] オキシ } プロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - ({ 4 - [({ [5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸。

10

20

30

40

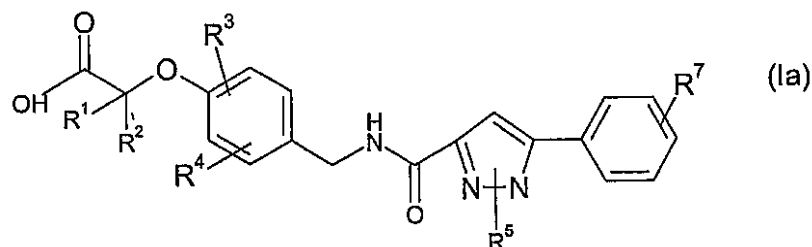
【請求項 17】

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

【請求項 18】

式 (I a) :

【化 2】



[式中 :

R^1 および R^2 は独立して H または C_{1-3} アルキルであり ;

R^3 および R^4 は独立して H、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、O、 C_{2-6} アルケニル、 CF_3 であり、

R^5 は H、 C_{1-6} アルキルまたは CF_3 であり、

R^7 は C_{1-6} アルキル (1 以上のハロゲンにより置換されていてもよい)、ハロゲン、 OC_{1-6} アルキルである]

の化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物および加水分解可能なエステル。

【請求項 19】

治療における使用のための、請求項 1 ~ 18 記載の化合物。

【請求項 20】

hPPAR 介在疾患または状態の治療における使用のための請求項 1 ~ 18 記載の化合物。

【請求項 21】

脂質代謝異常、シンドローム X、心不全、高コレステロール血症、心血管疾患、II 型糖尿病、I 型糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、肥満、食欲不振過食症および神経性食欲不振症の治療における使用のための、請求項 1 ~ 18 記載の化合物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 18 記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 23】

さらに薬学的に許容される担体を含んでなる、請求項 22 記載の医薬組成物。

【請求項 24】

hPPAR 疾患または状態の治療のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 18 のいずれか記載の化合物の使用。

【請求項 25】

hPPAR 介在疾患または状態が脂質代謝異常、シンドローム X、心不全、高コレステロール血症、心血管疾患、II 型糖尿病、I 型糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、肥満、食欲不振過食症および神経性食欲不振症である、請求項 24 記載の使用。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 18 記載の化合物の治療的有効量を投与することを含んでなる、患者における hPPAR 介在疾患または状態の治療方法。

【請求項 27】

hPPAR 介在疾患または状態が脂質代謝異常、シンドローム X、心不全、高コレステロール血症、心血管疾患、II 型糖尿病、I 型糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、肥満、食欲不振過食症および神経性食欲不振症である、請求項 26 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は特定の新規化合物に関する。特に、本発明はヒトペルオキシソーム増殖因子活性化受容体の および サブタイプの両方を活性化する化合物に関する。本発明はまた、本化合物の製造方法および PPAR 介在疾患または状態の予防または治療方法に関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

いくつかの独立した危険因子が心血管疾患に関与している。これらには、高血圧、フィブリノーゲン濃度の増加、高レベルのトリグリセリド、高LDLコレステロール、高総コレステロール、および低レベルのHDLコレステロールを含む。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤（"スタチン系薬剤"）は高LDL-cレベルにより特徴付けられる疾患の治療に有用である。LDL-cの低下は、一部の患者（とりわけ、正常なLDL-cを有する患者）における心血管疾患リスクを減少させるのに十分ではないことが示されている。この母集団プールには、低HDL-cという独立したリスク因子が明らかにされている。低レベルのHDL-cが関与する心血管疾患のリスク増加には、薬物療法は対処に成功していない（すなわち、現在のところHDL-cを40%以上増加させるのに有用な薬物は市場には無い）(Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70)。 10

【0003】

シンドロームX（代謝症候群を含む）は、高インスリン血症、肥満、高レベルのトリグリセリド、尿酸、フィブリノーゲン、小型で比重の高い（small dense）LDL-c粒子、およびプラスミノゲンアクチベーター阻害剤1（PAI-1）、ならびに低レベルのHDL-cを含む異常の集合として大まかに定義されている。

【0004】

NIDDMは、異常なグルコース放出および骨格筋によるグルコース取り込みをもたらすインスリン抵抗性として記載されている。これらの因子は、最終的に耐糖能異常（IGT）および高インスリン血症をもたらす。 20

【0005】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）は、リガンド活性化転写因子のステロイド/レチノイド受容体スーパーファミリーに属するオーファン受容体である。例えば、Willson, T. M. and Wahli, W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, (1997), Vol. 1, pp 235-241 を参照のこと。

【0006】

3つの哺乳動物ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体が単離され、PPAR- α 、PPAR- β 、およびPPAR- γ （NUC1またはPPAR- δ としても知られる）と名づけられた。これらのPPARは、DNA配列要素（PPAR応答要素（PPRE）と名づけられた）に結合することにより標的遺伝子の発現を調節する。今日まで、PPREは脂質代謝を調節する多くのタンパク質をコードする遺伝子のエンハンサー中に特定され、これはPPARが脂質生成シグナル伝達カスケードおよび脂質ホメオスタシスにおいて極めて重要な役割を果たしていることを示唆している(H. Keller and W. Wahli, *Trends Endocrin. Met* 291-296, 4 (1993))。 30

【0007】

PPARの1以上を活性化または他の方法で相互作用する特定の化合物が、動物モデルにおけるトリグリセリドおよびコレステロールレベルの調節に関与している。例えば、WO01/40207、WO01/00603、WO97/31907、WO02/46174（Glaxo Group Ltdなど）を参照のこと。

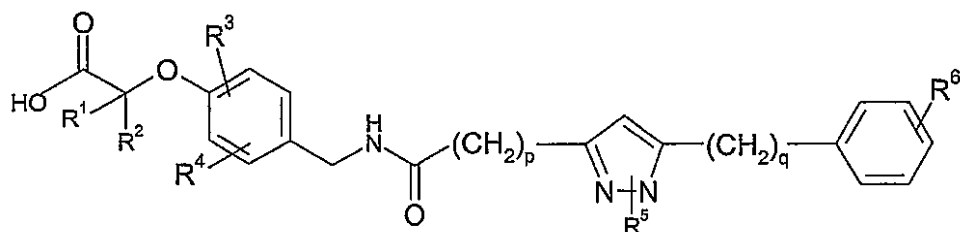
【発明の開示】 40

【0008】

発明の概要

本発明の第1の側面によれば、式(I)の化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物および加水分解可能なエステル：

【化1】



(I)

10

【0009】

[式中:]

pは0または1であり;

qは0または1であり;

R¹およびR²は独立してHまたはC₁₋₃アルキルであり;R³およびR⁴は独立してH、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、OH、C₂₋₆アルケニルまたはCF₃であり;R⁵はH、C₁₋₆アルキル(1以上のハロゲン、-COフェニル、OC₁₋₆アルキル、フェニル、モルホリノにより置換されていてもよい)またはC₂₋₆アルケニルであり;R⁶はC₁₋₆アルキル、ハロゲン、-OCH₂フェニル、フェニル(C₁₋₃アルキルにより置換されていてもよい)、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、チオフェニル、フラニル、ピリジニルまたは-OC₂₋₆アルケニルである]を提供する。

20

【0010】

他の側面において、本発明は、好ましくは薬学的に許容される希釈剤または担体を加えた本発明の化合物を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0011】

他の側面において、本発明は、治療(特にヒト医学)における使用のための本発明の化合物を提供する。

【0012】

他の側面において、本発明はヒトPPAR("hPPAR")介在疾患または状態の治療における使用のための本発明の化合物を提供する。

30

【0013】

他の側面において、本発明は本発明の化合物の投与を含んでなる、hPPAR介在疾患または状態の予防または治療方法を開示する。

【0014】

他の側面において、本発明はhPPAR介在疾患または状態の治療のための医薬の製造のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0015】

hPPAR介在疾患または状態は、関連した糖尿病性脂質代謝異常および混合型脂質代謝異常を含む脂質代謝異常、肥満、シンドロームX(代謝症候群を含む本出願に記載のもの)、心不全、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、および高トリグリセリド血症を含む心血管疾患、II型糖尿病、I型糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、炎症、湿疹および乾癬を含む上皮細胞過剰増殖性疾患、ならびに肥満、過食症、および神経性食欲不振症などの疾患を患う対象における消化管や食欲および食物摂取に関連する疾患を含む。特に、本発明の化合物はアテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、高トリグリセリド血症、および混合型脂質代謝異常を含む心血管疾患および状態の治療および予防に有用である可能性がある。

40

【0016】

発明の詳細な説明

50

本明細書においては、“本発明の化合物”は式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは加水分解可能なエステルを意味する。加水分解可能なエステルは本発明の範囲に含まれ、エステルは有用な化合物ではあるが、それが加水分解を受けて生成する酸が実際の活性化化合物である可能性があることをデータが示しているので、酸が好ましい。容易に加水分解を受けるエステルは、アッセイ条件またはin vivoでカルボン酸を生成しうる。一般にカルボン酸は結合アッセイおよび一過性トランスフェクションアッセイの両方において活性を示すが、エステルは通常十分に結合しない一方、加水分解により一過性トランスフェクションアッセイにおいて活性を示すと推定される。好ましい加水分解可能なエステルは、アルキル基が直鎖または分枝鎖であることができる C_{1-6} 。アルキルエステルである。メチルまたはエチルエステルがさらに好ましい。

10

【0017】

本発明の化合物はPPAR α およびPPAR β のモジュレーターである。1つの側面において、本発明の化合物は関連PPARのアゴニストまたは部分アゴニストである。

【0018】

式(I)の化合物は、適切には、PPAR α およびPPAR β の選択的2重アゴニストである。本明細書においては、“アゴニスト”、または“活性化化合物”、または“活性化剤”などは、関連PPAR(例えば下記の結合アッセイにおけるhPPAR α)に対して、少なくとも 6.0 、好ましくは少なくとも 7.0 の pK_i を有し、下記のトランスフェクションアッセイにおいて、 10^{-5} Mまたはそれ以下の濃度で、適切な示された陽性対照と比較して、関連PPARの少なくとも50%活性化を達成する化合物を意味する。

20

【0019】

部分アゴニストは、下記のタイプのトランスフェクションアッセイにおいて、対照のPPARフルアゴニストと比較して、関連PPAR(例えばCV1細胞内のPPAR α)を50%以下の活性化の倍率で転写活性化することができる化合物として定義できる。

【0020】

本明細書においては、“選択的2重hPPAR α /PPAR β アゴニスト”は、PPAR α およびPPAR β に対する EC_{50} が、PPAR α に対する EC_{50} と比較して少なくとも10倍低いhPPAR α /PPAR β アゴニストである。 EC_{50} は、下記のトランスフェクションアッセイにおいて、その最大活性の50%を達成する化合物の濃度として定義される。

30

【0021】

1つの実施形態においてpは0でありqは1である。他の実施形態においてpは1でありqは0である。他の実施形態において、pおよびqは0である。

【0022】

1つの実施形態において R^1 および R^2 は独立して C_{1-3} アルキルである。好ましくは R^1 および R^2 は共に C_{1-3} アルキルであり、さらに好ましくは R^1 および R^2 は共にメチルである。

【0023】

1つの実施形態において R^4 はHである。

【0024】

1つの実施形態において R^3 は C_{1-3} アルキルまたは $-OC_{1-3}$ アルキルである。好ましくは R^3 はメチルまたは $-OCH_3$ である。 R^3 は好ましくは、描かれた酸素に対してオルト位である。

40

【0025】

1つの実施形態において R^5 はメチルである。

【0026】

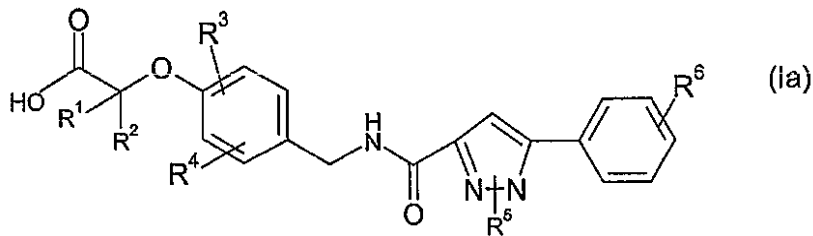
1つの実施形態において R^6 は C_{1-6} アルキルであり、好ましくは三級ブチルである。好ましくは R^6 はフェニル環のパラ位にある。

【0027】

1つの実施形態において式(I)の化合物は式(Ia)の化合物である

50

【化2】



【0028】

[式中]

R¹ および R² は独立して H または C₁-₃ アルキルであり；
 R³ および R⁴ は独立して H、C₁-₆ アルキル、-OC₁-₆ アルキル、ハロゲン、O
 H、C₂-₆ アルケニル、CF₃ であり；
 R⁵ は H、C₁-₆ アルキル または CF₃ であり；
 R⁶ は C₁-₆ アルキル (1 以上のハロゲンにより置換されていてもよい)、ハロゲン、
 -OC₁-₆ アルキル である]。

10

【0029】

1 つの実施形態において、式 (Ia) 中の R¹ および R² は独立して C₁-₃ アルキル
 である。好ましくは R¹ および R² は共に C₁-₃ アルキルであり、さらに好ましくは R¹
 および R² は共にメチルである。

20

【0030】

1 つの実施形態において R⁴ は H である；
 1 つの実施形態において R³ は C₁-₃ アルキル または -OC₁-₃ アルキル である。
 好ましくは R³ はメチル または -OCH₃ である。R³ は好ましくは描かれた酸素に対し
 てオルト位である。

【0031】

1 つの実施形態において R⁵ はメチルである。

【0032】

1 つの実施形態において R⁶ は C₁-₆ アルキル であり、好ましくは三級ブチル である。
 好ましくは R⁶ はフェニル環のパラ位にある。

30

【0033】

各可変基に関する実施形態は、一般に、各可変基に関して個別に上述してあるが、本発
 明は、式 (I) 中のいくつかまたはそれぞれの可変基が各可変基を含む実施形態に関する
 好ましいかさらに好ましい基を含む実施形態から選択される化合物を含む。従って、本発
 明は、好ましい、さらに好ましい、そして最も好ましい基を含む実施形態の全ての組み合
 わせを含むという意味で用いられる。

【0034】

適切な本発明の化合物は以下を含む：

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル -
 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オ
 キシ] - 2 - メチルプロパン酸；

40

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (1 - メチルエ
 チル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニ
 ル) オキシ] プロパン酸；

2 - { [4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル -
 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (2 - プロペン - 1
 - イル) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸；

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル -
 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - プロピルフェニル)
 オキシ] - 2 - メチルプロパン酸；

50

ル) オキシ] プロパン酸 ;

2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - ビフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [3 - (1 - ピロリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;

2 - ({ 4 - [({ [3 - (4 - ビフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - { 4 - [({ [5 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - { 4 - [({ [3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - { 2 - クロロ - 4 - [({ [5 - (4 - イソブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 6 - メチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - [4 - ({ [(3 - ビフェニル - 3 - イル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - { 2 - メチル - 4 - [({ [1 - メチル - 5 - (2' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェノキシ } プロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - チエニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (3 - フラニル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - ピリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 ;

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (2 - フラニル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - { 2 - メチル - 4 - [({ [1 - メチル - 3 - (2' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェノキシ } プロパン酸 ;

2 - { 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - { [4 - ({ 2 - { 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - クロロ - 6 - メチルフェノ

10

20

30

40

50

キシ } - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - モルホリ
ニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニ
ル) オキシ] プロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [3 - (1 - ピペリジ
ニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニ
ル) オキシ] プロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [3 - (1 - ピロリジ
ニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニ
ル) オキシ] プロパン酸 ;

10

2 - メチル - 2 - { 2 - メチル - 4 - [({ [1 - メチル - 3 - (3 - ピペリジン - 1 -
イルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル } フェノキシ
シ } プロパン酸 ;

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル -
1 H - ピラゾール - 5 - イル } アセチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ
シ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル -
1 H - ピラゾール - 3 - イル } アセチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ
シ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (1 - ピペリジ
ニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニ
ル) オキシ] プロパン酸 ;

20

2 - { [4 - ({ [(3 - { [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] メチル } - 1
- メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - メチルフェ
ニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - ブ
ロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2
- メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (
メチルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル }
- 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

30

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - オ
キソ - 2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチ
ル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - ({ 4 - [({ [5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニ
ルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチル
フェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - ({ 5 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - フ
ェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メ
チルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;

40

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (
メチルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル }
- 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 ;

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾ
ール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 -
メチルプロパン酸 ;

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (
4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチ
ル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸塩酸塩 ;

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (

50

4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} カルボニル) アミノ] メチル} - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - {[({ 1 - メチル - 3 - [4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} カルボニル) アミノ] メチル} フェニル) オキシ] プロパン酸;

2 - メチル - 2 - {[2 - メチル - 4 - ({ [(1 - メチル - 3 - { 4 - [(フェニルメチル) オキシ] フェニル} - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ} メチル) フェニル] オキシ} プロパン酸;

2 - メチル - 2 - {[2 - メチル - 4 - ({ [(1 - メチル - 5 - { 4 - [(フェニルメチル) オキシ] フェニル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] アミノ} メチル) フェニル] オキシ} プロパン酸;

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - {[({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} カルボニル) アミノ] メチル} フェニル) オキシ] プロパン酸;

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル} アミノ) メチル] フェニル} オキシ) - 2 - メチルプロパン酸;

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル} アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル} オキシ) - 2 - メチルプロパン酸;

2 - ({ 4 - [({ [5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル} アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル} オキシ) - 2 - メチルプロパン酸。

【0035】

本発明の化合物がその薬学的に許容される塩または溶媒和物の形で用いることができることも当業者に認められるであろう。式(I)の化合物の生理学的に許容される塩は、薬学的に許容される無機または有機の酸または塩基および酸四級アンモニウム付加塩から形成される通常の塩を含む。適切な酸塩のさらなる具体例は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ギ酸、乳酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、パーム酸、マロン酸、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、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ベンゼンスルホン酸ヒドロキシナフトエ酸、ヨウ化水素酸、リンゴ酸、ステロン酸、タンニン酸などを含む。シュウ酸などの他の酸は、それ自体薬学的に許容されるものではなくとも、本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩を製造する上で中間体として有用な塩の製造において有用であることができる。適切な塩基塩のさらなる具体例は、ナトリウム、リチウム、カリウム、マグネシウム、アルミニウム、カルシウム、亜鉛、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミンおよびプロカイン塩を含む。以下に記載において、本発明の化合物というとき、本発明の化合物は式(I)の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。

【0036】

本発明の化合物およびその薬学的に許容される誘導体は、好都合には、医薬組成物の形で投与される。かかる組成物は、好都合には、通常の方法における使用のために、1以上の生理学的に許容される担体または賦形剤と混合して提供することができる。

【0037】

本発明の化合物を原料のままの化学物質として治療のために投与することはできるが、活性成分を医薬組成物として提供することが好ましい。担体(単数または複数)は、製剤の他の成分と適合し、レシipient自体に有害でないという意味で"許容される"ものでなければならない。

【0038】

10

20

30

40

50

従って、本発明はさらに、1以上の薬学的に許容される担体および、所望による他の治療および/または予防成分とともに式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0039】

本組成物は、経口、非経口(注射剤またはデポ剤などによる皮下、皮内、鞅内、デポ剤などによる筋肉内および静脈内を含む)、直腸および局所(皮膚、頬および舌下を含む)投与に適したものを含むが、最も適切な経路は例えばレシピエントの状態および疾患に応じて決めることができる。本組成物は、好都合には、単位製剤で提供することができる。製薬業界に公知のいずれの方法によっても製造できる。全ての方法は、化合物(“活性成分”)と1以上の補助成分を構成する担体とを混合するステップを含む。一般に本組成物は、活性成分と液体担体または微細固体担体もしくは両方とを均一かつ緊密に混合し、ついで必要に応じて、生産物を所望の組成物に成形することにより製造できる。

10

【0040】

経口投与に適した組成物は、それぞれが;粉末または顆粒;水性液または非水性液体中の溶液またはサスペンション;または水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして活性成分の所定量を含有する、カプセル、カシェ剤または錠剤(例えば特に小児投与用のチュアブル錠)などの個別単位として提供できる。

【0041】

錠剤は、所望により1以上の補助成分と一緒に、圧縮または成形により製造できる。圧縮錠剤は、所望により結合剤(例えば、シロップ、アカシアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガント、デンプン糊またはポリビニルピロリドン)、増量剤(例えば、ラクトース、砂糖、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウムまたはソルビトール)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ)、崩壊剤(例えば、ポテトスターチまたはデンプングリコール酸ナトリウム)または湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウムなど)などの他の通常の賦形剤と混合した流動性形の活性成分を適切な機械中で圧縮することにより製造できる。成形錠剤は、適切な機械中で、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することにより製造できる。錠剤は、所望によりコーティング錠または割線錠であることができ、錠剤中の活性成分の徐放性または放出制御を提供するために製剤化することができる。錠剤は当該技術分野で公知の方法に従ってコーティングできる。

20

30

【0042】

あるいはまた、本発明の化合物は、例えば水性もしくは油性サスペンション、溶液、エマルジョン、シロップまたはエリキシル剤などの経口液体製剤中に加えることができる。さらに、これらの化合物を含有する組成物は、使用前に水または他の適切なビヒクルを用いる再構成のための乾燥製品として提供できる。かかる液体製剤は、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/砂糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは食用硬化油などの懸濁化剤;レシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアカシアゴムなどの乳化剤;アーモンドオイル、分留ココナツ油、油性エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコールなどの非水性ビヒクル(食用油を含むことができる);およびp-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸などの防腐剤などの通常の添加剤を含有することができる。かかる製剤は、例えばカカオバターまたは他のグリセリドなどの通常の座剤基剤を含有する座剤としても製剤化できる。

40

【0043】

非経口投与のための本組成物は、抗酸化薬、緩衝液、静菌剤および被提供者の血液で製剤を等張にする溶質を含有することができる水性および非水性滅菌注射液;ならびに懸濁化剤および増粘剤を含むことができる水性および非水性滅菌サスペンションを含む。

【0044】

本組成物は、投薬単位または密封アンプルおよびバイアルなどの複数回投与容器で提供でき、使用の直前に滅菌液体担体(例えば、注射用蒸留水)を加えることだけを必要とす

50

る、フリーズドライ（凍結乾燥）条件で保存できる。即座に使用できる注射液およびサスペンションは、前記の種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から製造できる。

【0045】

直腸投与のための組成物は、カカオバター、ハードファットまたはポリエチレングリコールなどの通常の担体を用いる座剤として提供できる。

【0046】

口における局所投与（例えば頬または舌下）のための組成物は、ショ糖およびアカシアゴムまたはトラガントなどのフレーバーを付けた基剤中に活性成分を含んでなるロゼンジおよびゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアカシアゴムなどの基剤中に活性成分を含んでなるトローチを含む。

10

【0047】

本化合物はデポー剤としても製剤化できる。かかる長時間作用型組成物は、埋め込み（例えば皮下または筋肉内）または筋肉内注射により投与できる。従って、例えば、本化合物は適切な高分子物質または疎水性物質（例えば許容されるオイル中のエマルジョン）またはイオン交換樹脂、またはやや溶けにくい誘導体（例えば、やや溶けにくい塩）として製剤化できる。

【0048】

上記に具体的に述べた成分に加えて、本組成物は、当該の製剤のタイプを考慮して、当業界で通常の他の薬剤を含有することができ、例えば経口投与に適した製剤は風味剤を含有することができる。

20

【0049】

本明細書において治療というとき、予防ばかりでなく慢性疾患または症状にまで及ぶことは当業者に理解されるであろう。さらに、治療における使用に必要な本発明の化合物の量は、治療される疾患の性質ならびに患者の年齢および状態によって異なり、最終的には担当医師または獣医の判断によることも理解されるであろう。しかしながら、一般に、成人のヒトの治療に用いる投与量は、一般的に0.02～5000mg/日の範囲であり、好ましくは1～1500mg/日の範囲である。所望される投与量は、好都合には、単回投与または適切な間隔（例えば一日あたり、2、3または4もしくはそれ以上の分割投与回数）での分割量投与で提供できる。本発明記載の製剤は、0.1～99%の活性成分を含有することができ、好都合には、錠剤およびカプセルのためには30～95%、液体製剤のためには3～50%を含有することができる。

30

【0050】

本発明の化合物は、例えばスタチン系薬剤（HMG CoAレダクターゼ阻害剤）および/または他のMTP阻害剤およびLDLRアップレギュレーターなどの他の脂質低下薬といった他の治療剤と組み合わせて使用できる。本発明の化合物はまた、例えばメトホルミン、スルホニル尿素および/またはPPARアゴニスト（例えばピオグリタゾンおよびロシグリタゾンなどのチアゾリジンジオン）などの抗糖尿病薬と組み合わせて使用できる。本化合物はまた、カルシウムチャンネルアンタゴニストおよびACE阻害剤などの降圧剤と組み合わせて使用することもできる。従ってさらなる側面において、本発明は、hPPAR介在疾患の治療において、式(I)の化合物と他の治療剤とを含んでなる組み合わせの使用を提供する。

40

【0051】

本発明の化合物を他の治療剤と組み合わせて使用する場合、本化合物は、任意の好都合な経路で、順次投与または同時投与のいずれかで投与できる。

【0052】

上記の組み合わせは、好都合には医薬組成物の形での使用のために提供でき、従って所望により薬学的に許容される担体または賦形剤と共に上記で定義した組み合わせを含んでなる医薬組成物は、本発明のさらなる側面を含む。かかる組み合わせのそれぞれの成分は、分離または混合した医薬組成物で順次または同時のいずれかで投与できる。同一組成物中に組み合わせる場合、2つの化合物は安定かつお互いおよび組成物の他の成分と適合で

50

きる必要があり、投与のために製剤化できることが認められるであろう。分離して製剤化される場合、任意の好都合な組成物で提供でき、好都合には、当業界に公知の化合物と同様な方法で提供できる。

【0053】

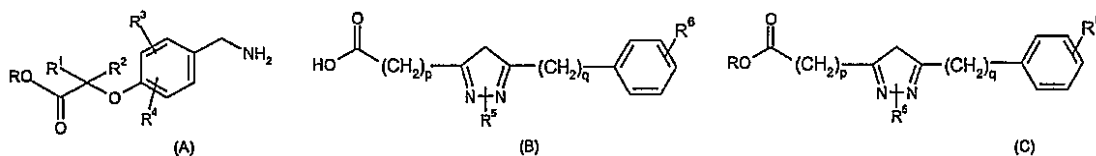
式(I)の化合物が同一のhPPAR介在疾患に対して有効な第2の治療剤と組み合わせて使用される場合、各化合物の投与量は、その化合物が単独で使用される場合とは異なることができる。適切な投与量は、当業者には容易に認識されるであろう。

【0054】

本発明の化合物は、好都合には、ペプチドカップリング反応またはエステル(C)を用いる(A)のアシル化により(A)のような部分をカップリングして酸(B)を得る一般的な方法により製造できる。式(C)中のRは、好ましくはC₁₋₆アルキルである。この合成は、部分Aの酸性基をRにより保護して実施することが好ましいことに注意されたい。従って、RはHであることができるが、好ましくはRはC₁₋₆アルキルであり、これを加水分解して式(I)の酸を得ることができ、あるいは容易に加水分解できる場合、得られたエステルを投与することもできる。

10

【化3】



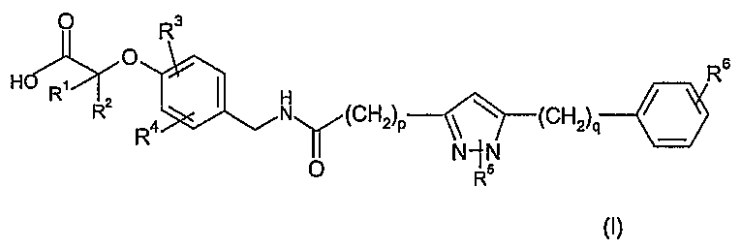
20

【0055】

本化合物のさらなる製造方法を以下のスキームに示す。下記の一般構造に関する合成経路：

スキーム1

【化4】

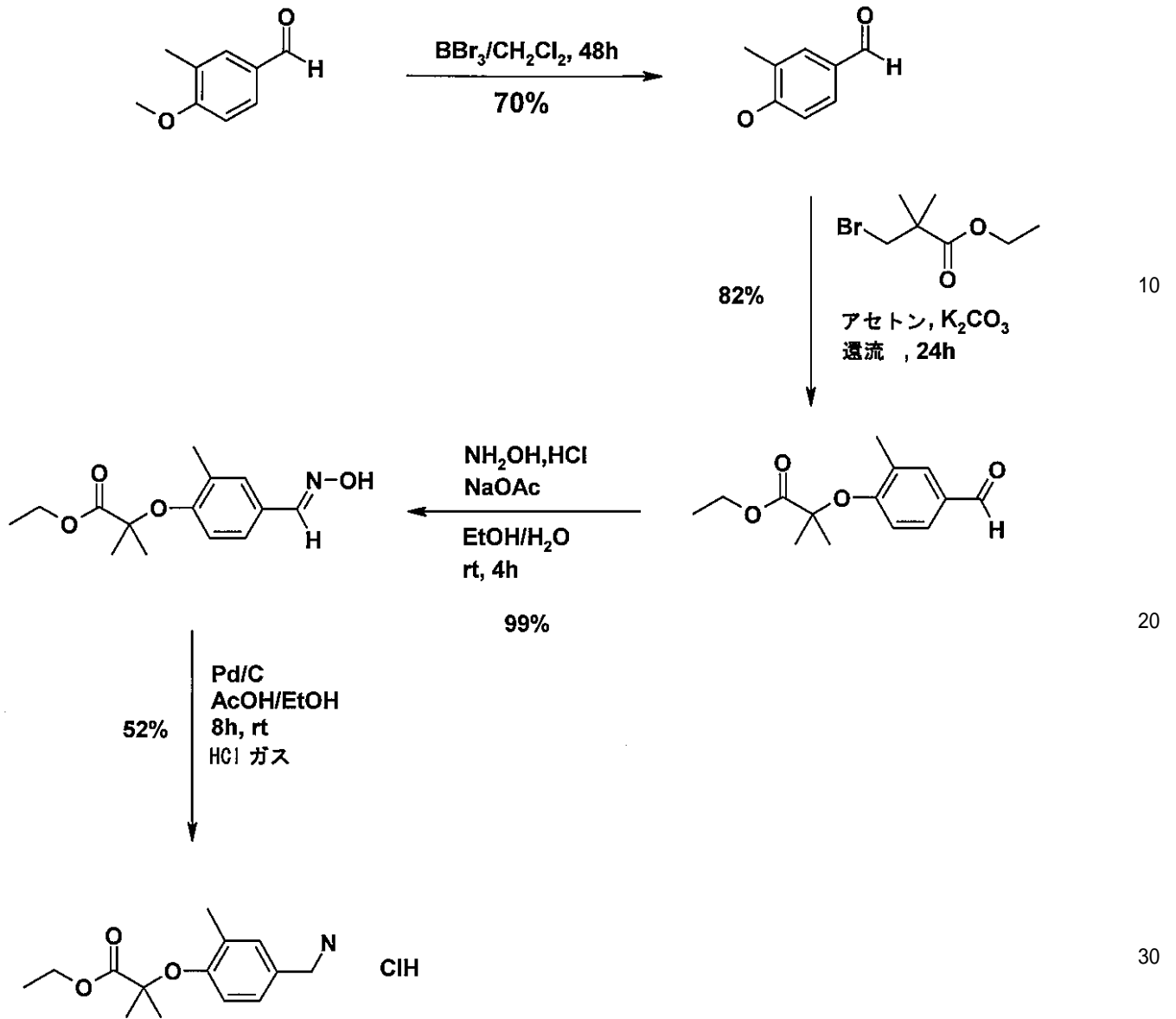


30

【0056】

R⁵ = Me がメチルであり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶ が描かれたものである場合、以下の一般経路を用いた(下記を参照)：

【化5】



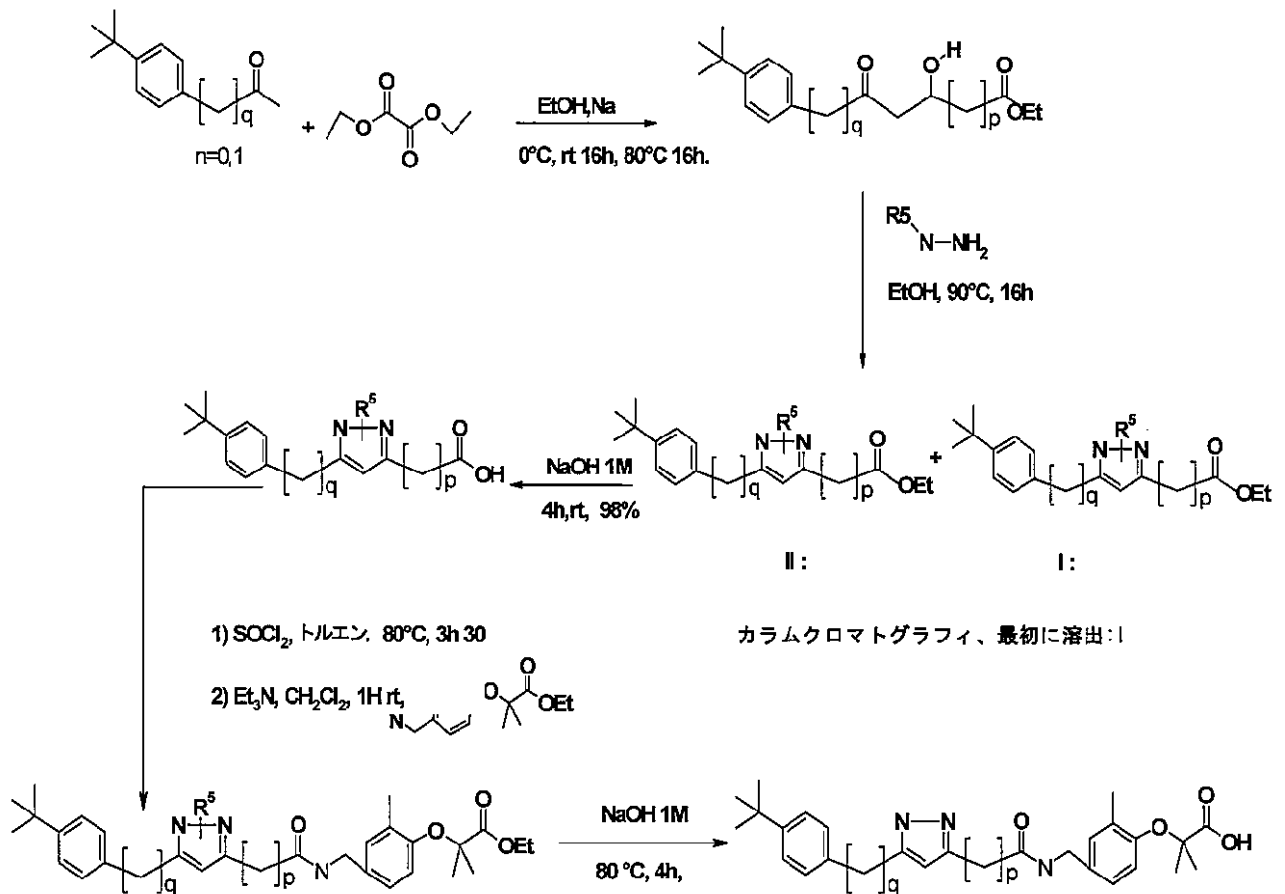
2-[[4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル]オキシ]-2-メチルプロパン酸エチル塩酸塩

10

20

30

【化6】



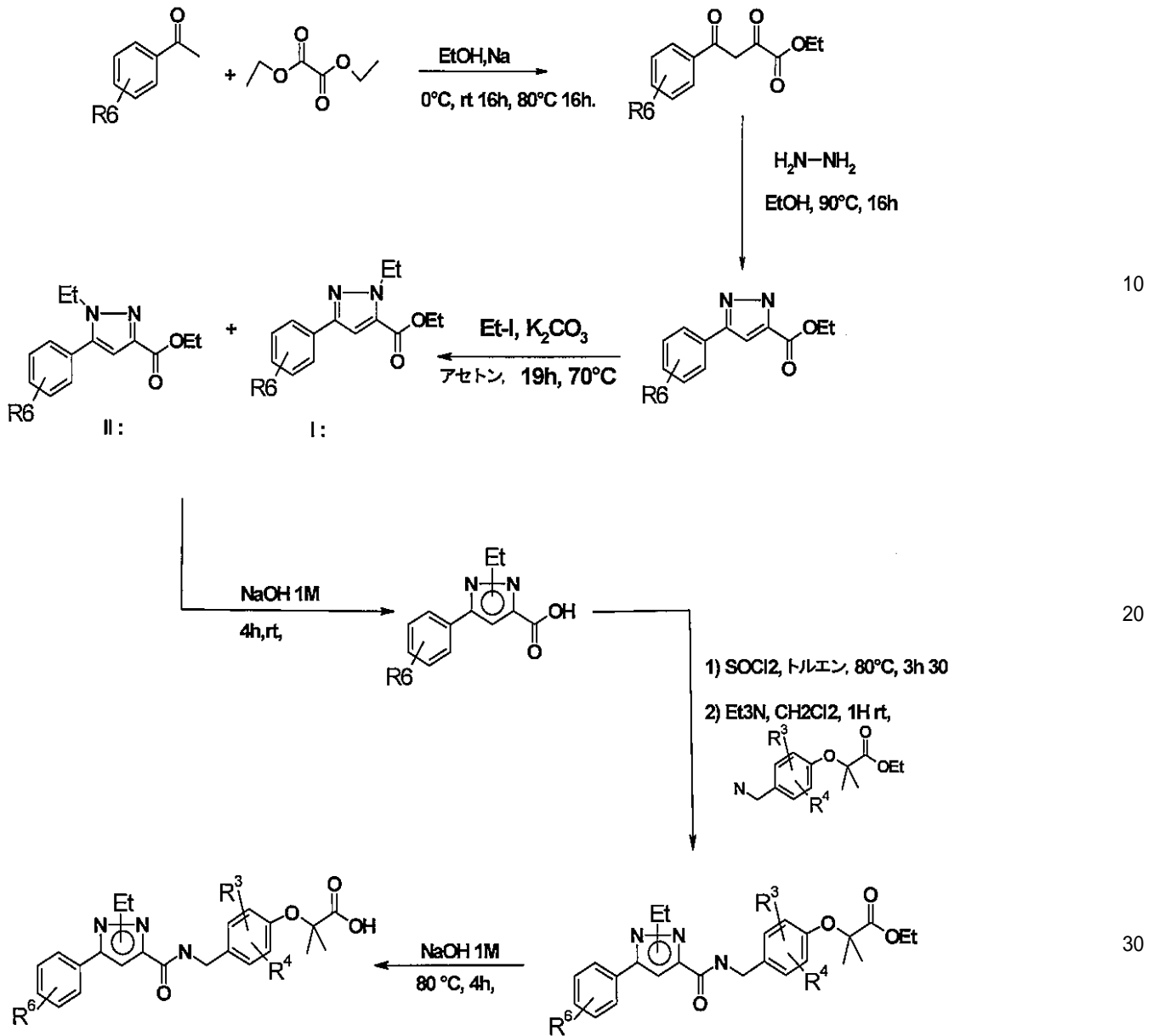
10

20

【0057】

$\text{R}^5 = \text{Et}$ の場合、以下の経路を用いた（下記を参照）。下記は p および q がゼロであり、 R^1 および R^2 が共にメチルである場合の例である：

【化7】



【0058】

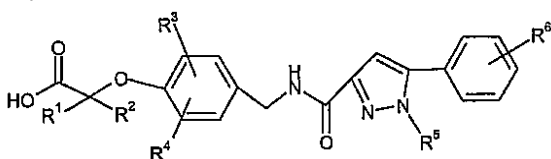
本発明のさらなる方法において、式(I)の化合物の他の合成経路が提供される。これは下記のスキーム3により示される。スキーム3は、上記のスキーム1および2と比較して、クロマトグラフィーにより分割する必要がある置換ピラゾール基の位置選択性を達成する方法を提供するという点でスキーム1および2よりも好都合である。

【0059】

スキーム3

下記の位置選択性を有する式(I)の化合物：

【化8】



【0060】

は、式(II)の化合物と式(III)の化合物：

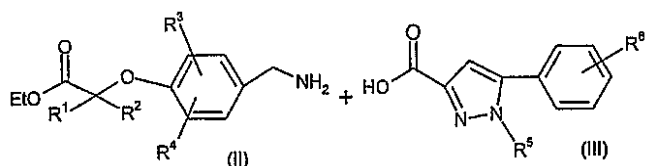
10

20

30

40

【化9】



【0061】

を適切な反応条件下（例えば DCC + NaOH）で反応させることにより製造できる。

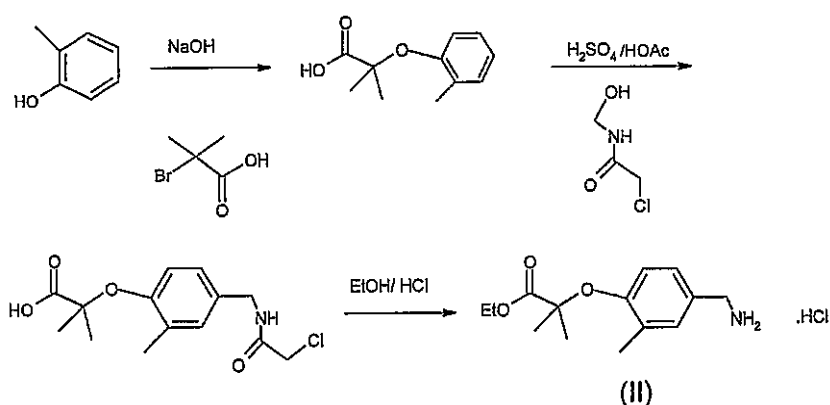
【0062】

式 (II) の化合物は、下記のスキーム 3 a に従って製造できる。下記は R¹ および R² が CH₃ であり、R³ が CH₃ であり R⁴ が H である場合の例である。

【0063】

スキーム 3 a :

【化10】



20

【0064】

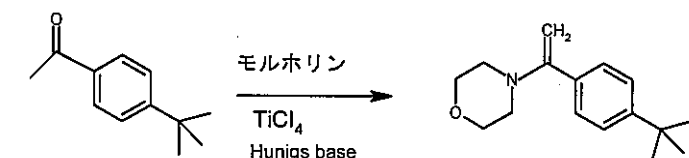
式 (III) の化合物は、下記のスキーム 3 b に従って製造できる。スキーム 3 b において、R⁶ = C(CH₃)₃ であり R⁵ が CH₃ である場合を示す。

【0065】

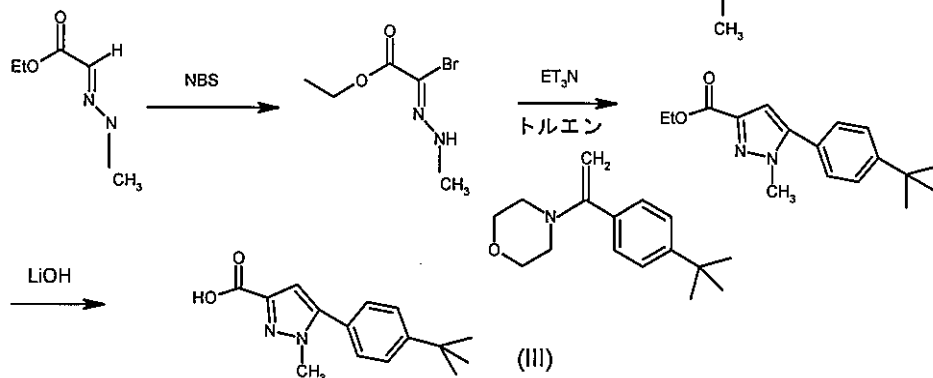
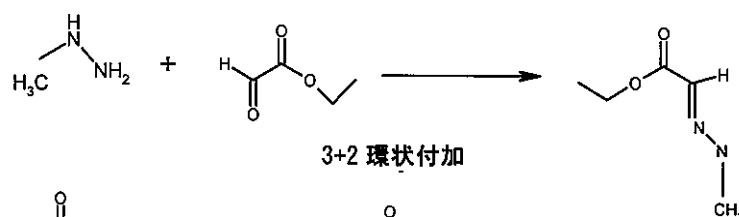
スキーム 3 b

30

【化 1 1】



3+2 前駆体の合成



10

20

【0066】

上記のスキームは例として示したものであって、当業者は、必要に応じて下記の具体例の種々教えるところを用いて、他の R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ 基を有し、p および q がゼロではない化合物を製造するために適合させることができると思われる。

【実施例】

【0067】

ここで本発明を以下の実施例により説明するが、それが本発明を限定するものではないと解釈しなければならない。

30

【0068】

(実施例)

本明細書においては、これらの方法、スキームおよび実施例において使用される記号および慣例は、例えば、Journal of the American Chemical Society または Journal of Biological Chemistry などの最新の科学文献に使用されているものと一致する。特記しない限り、全ての出発物質は販売業者から入手し、さらに精製せずに用いた。特に、実施例および明細書中では、以下の略語を用いることができる：

g (グラム) ; mg (ミリグラム) ; L (リットル) ; mL (ミリリットル) ; μ L (マイクロリットル) ; mM (ミリモル) ; mol (モル) ; mmol (ミリモル) ; rt (室温) ; min (分) ; h (時間) ; MeOH (メタノール) ; EtOH (エタノール) ; THF (テトラヒドロフラン) ; AcOEt (酢酸エチル) ; Ac (アセチル) ; HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) ; DMF (N,N-ジメチルホルムアミド) ; HOAT (1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール) ; HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) ; EDCI (1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩) ; HATU (ヘキサフルオロリン酸 0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム) ; BINAP (2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル)。

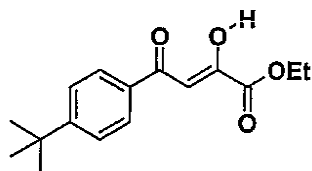
40

【0069】

エーテルという場合、全てジエチルエーテルを指し；ブラインは NaCl の飽和水溶液を指す。特記しない限り、全ての温度は (摂氏温度) で示す。

50

【化 1 2】



【0070】

中間体 1

(2Z) - 4 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテン酸エチル

3 L の頸フラスコ中、窒素雰囲気下 0 で 1 L の EtOH に 7.91 g (0.344 mol) の Na を加えた。得られた溶液に 55 g (0.312 mol) の p - tert - ブチルアセトフェノンの EtOH 溶液 (100 mL) を滴下し、反応混合物を 0 で 45 min 攪拌し、ついで 50.2 g (0.344 mol) のシュウ酸エチルの EtOH 溶液 (100 mL) を滴下した。反応混合物を rt で 16 h 攪拌し、ついで 80 で 4 h 攪拌した。反応の進展を LC / MS によりモニターした。反応混合物を rt で冷却し、減圧下で濃縮した。1 L の酢酸エチルを加え、有機層をブライン、HCl (1 N x 2)、およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濾過し留去して、86 g のオレンジ色オイルを得た。

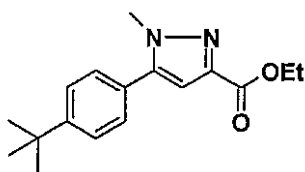
10

【0071】

¹H NMR (CDCl₃): 8.1 (d, 1H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.2 (s, 1H) ; 4.5 (q, 3H) ; 1.5 (m, 12H).

20

【化 1 3】



【0072】

中間体 2

5 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

86 g (0.31 mol) の中間体 1 の EtOH (1 L) 溶液に 24.7 mL (0.465 mol) のメチルヒドラジンを加えた。反応混合物を 90 で 16 h 加熱し、rt に冷却し、減圧下で濃縮した。1 L の酢酸エチルを加え、有機層を HCl (1 N x 2) およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濾過し留去した後、得られた固体をフラッシュシリカカラム (シクロヘキサン / AcOEt (95 / 5) で最初に溶出し、二番目にシクロヘキサン / AcOEt (80 / 20) で溶出した) で精製した。二番目に溶出したものが中間体 2 (19.7 g) である。収率 22 %。

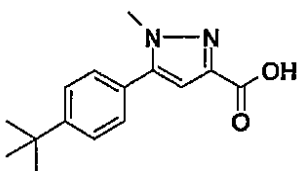
30

【0073】

¹H NMR (CDCl₃): 7.3 (d, 2H) ; 7.1 (d, 2H) ; 6.6 (s, 1H) ; 4.2 (q, 3H) ; 3.7 (s, 3H) ; 1.2 (m, 12H).

40

【化 1 4】



【0074】

中間体 3

50

5 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

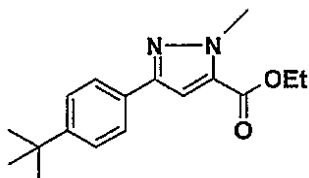
19.7 g (68.7 mmol) の中間体 2 の T H F (50 ml) 溶液に、300 ml の E t O H および 687 ml の 1 N N a O H を加えた。反応混合物を r t で 3 h 30 攪拌し、E t O H および T H F を減圧下で留去した。反応混合物に 1 N H C L 溶液を滴下して、クリーム色固体の沈殿物を得た。濾過後、得られた固体を減圧下で乾燥した。M = 17.4 g、収率：98%。

【 0 0 7 5 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): 1.3 (s, 9H); 4 (s, 3H); 6.9 (s, 1H); 7.4 (d, 2H); 7.5 (d, 2H)

10

【 化 1 5 】



【 0 0 7 6 】

中間体 4

3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

20

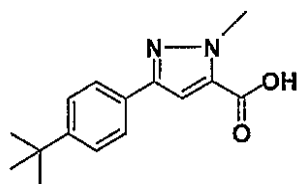
86 g (0.31 mol) の中間体 1 の E t O H (1 L) 溶液に、24.7 mL (0.465 mol) のメチルヒドラジンを加えた。反応混合物を 90 で 16 h 加熱し、r t に冷却し、減圧下で濃縮した。1 L の酢酸エチルを加え、有機層をブライン、(1 N H C L) × 2、およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下で濾過し留去した後、得られた固体をフラッシュシリカカラム (最初にシクロヘキサン / A c O E t (95 / 5) で溶出し、ついでシクロヘキサン / A c O E t (80 / 20) で溶出した) で精製した。最初に溶出したものが中間体 4 (41.3 g , 収率 47%) である。

【 0 0 7 7 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): 7.54 (d, 2H); 7.24 (d, 2H); 6.93 (s, 1H); 4.2 (q, 3H); 4.05 (s, 3H); 1.22 (t, 3H); 1.17 (s, 9H).

30

【 化 1 6 】



【 0 0 7 8 】

中間体 5

3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

40

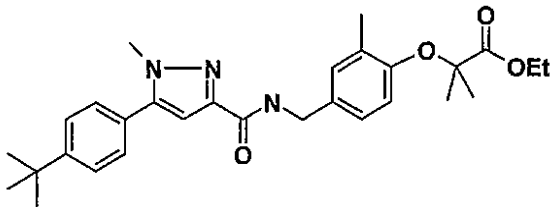
4 g (14 mmol) の中間体 4 の T H F (25 mL) 溶液に、25 mL の E t O H および 42 mL の 1 N N a O H を加えた。反応混合物を r t で 2 h 30 攪拌し、E t O H および T H F を減圧下で留去した。反応混合物に 1 N H C L 溶液を加えて、白色固体の沈殿物を得た。濾過後、得られた固体を水で洗浄し、減圧下で乾燥した。M = 3.62 g、収率：定量的。

【 0 0 7 9 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): 7.75 (d, 2H); 7.43 (d, 2H); 7.24 (s, 1H); 4.12 (s, 3H); 1.3 (s, 9H)

50

【化17】



【0080】

中間体6

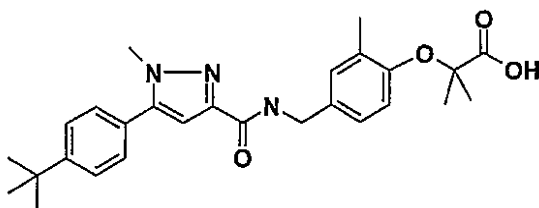
2 - { 4 - [({ [5 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル 10

14.85 g (57.6 mmol) の中間体3の無水トルエン(700 mL)懸濁液に、窒素雰囲気下で21 mL (288 mmol) の SOCl_2 を滴下した。反応混合物を80 で3 h 30 加熱した。トルエンおよび SOCl_2 を減圧下で留去し、残渣を400 mLの無水 CH_2Cl_2 中に希釈し、16.56 g (57.6 mmol) の中間体10および24.2 mL (173 mmol) の Et_3N の CH_2Cl_2 (800 mL) 溶液に滴下した。反応混合物をrtで2 h 攪拌し、1 N HCl で2度、ブラインで1度洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で溶媒を濾過し、留去した後、得られたオイルを SiO_2 フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / AcOEt : 95 / 5) で精製 20

【0081】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.4 (d, 2H) ; 7.3 (d, 2H) ; 6.95-7.1 (m, 3H) ; 6.8 (s, 1H) ; 6.5 (d, 1H) ; 4.5 (d, 2H) ; 4.2 (q, 3H) ; 3.8 (s, 3H) ; 2.2 (s, 3H) ; 1.5 (s, 6H) ; 1.3 (s, 9H) ; 1.2 (t, 3H).

【化18】



30

【0082】

実施例1

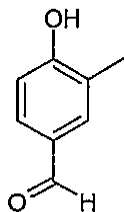
2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

70 g (0.142 mol) の中間体6の EtOH (250 mL) 溶液に、1 Lの1 N NaOH を滴下した。反応混合物を90 で3 H 加熱した。 EtOH を減圧下で留去し、500 mLの H_2O を加え、ついでpH 1になるまで1 N HCl を加えた。白色沈殿物が析出したので、混合物をrtで12 h 放置し、沈殿を完了させた。白色沈殿物を濾過し、ついで AcOEt に溶解し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた白色粉末を酢酸イソプロピルで再結晶 (1 gの化合物を5 mLの酢酸イソプロピルで) して53 gの白色結晶を得た。収率 : 80 %。Mp : 136 ~ 137 。 40

【0083】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 (m, 3H) ; 7.26 (d, 2H) ; 7.09 (s, 1H) ; 6.93 (d, 1H) ; 6.8 (s, 1H) ; 6.69 (d, 1H) ; 4.43 (d, 2H) ; 3.79 (s, 3H) ; 2.15 (s, 3H) ; 1.55 (s, 6H) 1.29 (s, 9H).

【化19】



【0084】

中間体7

10

4-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド

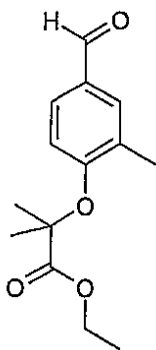
3-メチル-4-(メチルオキシ)ベンズアルデヒド(150g, 1mol)の CH_2Cl_2 溶液に、0~5、 N_2 雰囲気下で BBr_3 (1.5L, 1.5当量)を2hで滴下した。反応混合物を室温で48h攪拌した。溶媒を留去して200mLの溶液を得た。この残渣を15に冷却し、 MeOH (500mL)を加えて黒色の懸濁液を得た。混合物を30min還流し、濃縮した。水(600mL)を加え、30min攪拌した。混合物をジエチルエーテル(3x600mL)で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、活性炭で処理し、濃縮し、クロマトグラフィー(ジクロロメタンおよびジクロロメタン/メタノール98/2)で精製して表題化合物を黄色固体(94.87g)で得た。収率=70%。

20

【0085】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 10.55 (s, 1H); 9.75 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.60 (dd, 1H); 6.94 (d, 1H); 2.17 (s, 3H).

【化20】



30

【0086】

中間体8

2-[(4-ホルミル-2-メチルフェニル)オキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

中間体7(94.9g, 0.70mol)のアセトン(1L)溶液に K_2CO_3 (145g, 1.5当量)を加えた。混合物を還流条件下で16h30攪拌した。ついで2-プロモイソ酪酸エチル(155mL, 1.5当量)を加えた。混合物を24h攪拌した。0.5当量の K_2CO_3 および0.5当量の2-プロモイソ酪酸エチルを加えた。20hの反応後、0.5当量の K_2CO_3 および0.5当量の2-プロモイソ酪酸エチルを加えた。60h後、0.5当量の K_2CO_3 および0.5当量の2-プロモイソ酪酸エチルを加えた。4h後、混合物を濾過し、アセトンで洗浄し、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (800mL)で希釈し、 NaOH (1N)、水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮して143.1g褐色オイルを得た(精製せずに次のステップに用いた)。収率=82%。

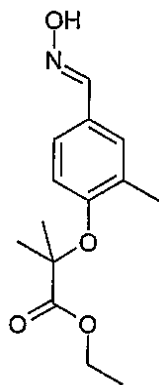
40

【0087】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.86 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.60 (dd, 1H); 6.68 (d, 1H); 4.24 (quad, 2H); 2.30 (s, 3H); 1.69 (s, 6H); 1.23 (t, 3H).

50

【化 2 1】



10

【0088】

中間体 9

2 - ({ 4 - [(E) - (ヒドロキシイミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ)
- 2 - メチルプロパン酸エチル

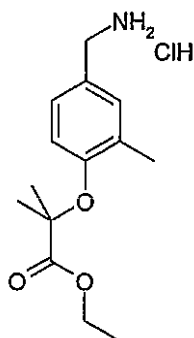
中間体 8 (143.1 g , 0.57 mol) の EtOH (1.7 L) および水 (0.5 L) 溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (63.6 g , 1.6 当量) および酢酸ナトリウム (140.86 g , 3 当量) を加えた。混合物を室温で 4 h 攪拌した。EtOH を留去した。残渣を酢酸エチル (3 x 500 mL) で抽出し、水 (1 L) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮して褐色オイル (149.8 g) を得た。収率 = 99%。

20

【0089】

¹H NMR (CDCl₃): 8.06 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.24 (dd, 1H); 6.63 (d, 1H); 4.25 (quad, 2H); 2.26 (s, 3H); 2.15 (s, 1H); 1.64 (s, 6H); 1.25 (t, 3H).

【化 2 2】



30

【0090】

中間体 10

2 - { [4 - (アミノメチル) - 2 - メチルフェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル塩酸塩

中間体 9 (70 g , 0.264 mol) の 15 mL の酢酸および 420 mL の EtOH 溶液に、窒素雰囲気下で 3.5 g の Pd/c (10%) を加えた。反応物を、室温で 8 h、水素雰囲気 (1 パール) 下においた。混合物を Whatmann 濾紙で濾過し、蒸発乾固し、H₂O (1 L) で希釈した。水層をジエチルエーテル (3 x 400 mL) で洗浄した。有機層を水 (400 mL) で洗浄した。pH = 14 になるまで NaOH (35%) を水層に加え、ジエチルエーテル (3 x 400 mL) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、HCl ガスを通導し、15 min 攪拌し、濃縮して白色固体 (79.7 g) を得た。収率 = 52%。Mp = 89。

40

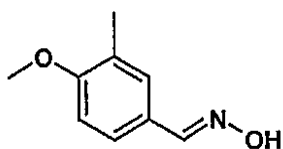
【0091】

¹H NMR (CDCl₃): 8.12 (m, 2H); 7.08 (s, 1H); 6.99 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H); 3.96 (quad, 2H); 3.66 (m, 2H); 1.94 (s, 3H); 1.31 (s, 6H); 0.95 (t, 3H).

50

中間体 10 は、以下の経路によっても製造できる：

【化 2 3】



【0092】

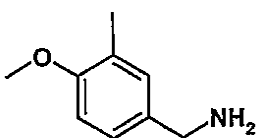
中間体 (i)

3 - メチル - 4 - (メチルオキシ) ベンズアルデヒドオキシム

4 - メトキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド (1 当量, Acros) の EtOH (150 mL) 溶液に、H₂NOH・HCl (1.6 当量)、NaOAc (3 当量) の H₂O (150 mL) 溶液を rt で加え、反応物を 2 h 攪拌する。EtOH を留去し、残渣を CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) で抽出する。合わせた有機層を H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し蒸発乾固して、表題化合物を白色固体で得る。

10

【化 2 4】



20

【0093】

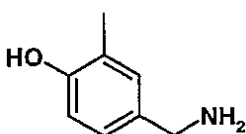
中間体 (ii)

{ [3 - メチル - 4 - (メチルオキシ) フェニル] メチル } アミン

中間体 (中間体 (i)) (1 当量) の MeOH (200 mL) 溶液に rt で [MeCO₂]NH₄ (6 当量)、Pd/C (0.01 当量) およびモレキュラーシーブを加える。ついで反応物を 18 h 加熱還流する。反応混合物をセライトで濾過し、蒸発乾固し、HCl (1N) で処理する。水層を CH₂Cl₂ で洗浄し、濾過し、pH > 14 に塩基性化し、CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) で抽出する。合わせた有機層を H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し蒸発乾固して表題化合物をオイルで得る。

30

【化 2 5】



【0094】

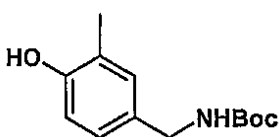
中間体 (iii)

4 - (アミノメチル) - 2 - メチルフェノール

過剰の 40% HBr/H₂O (Aldrich) 中の中間体 (ii) (1 当量) を 18 h 還流する。ついで反応物を蒸発乾固して、表題化合物である臭化水素酸塩を灰色の固体 (97%) で得る。

40

【化 2 6】



【0095】

中間体 (iv)

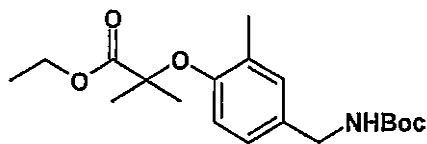
[(4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) メチル] カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル

CH₂Cl₂ (300 mL) 中の中間体 (iii) (1 当量) に、0 で、CH₂Cl

50

2 (50 mL) 中の Et_3N (3 当量)、無水 Boc (0.95 当量) を滴下する。反応物を放置して rt に加温し、攪拌を 18 h 続ける。 HCl (1 N) を加え、反応物を CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を白色固体 (96%) で得る。

【化 27】



10

【0096】

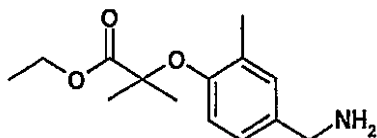
中間体 (v)

2 - ({ 4 - [({ [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

DMF (150 mL) 中の中間体 (iv) (1 当量) に K_2CO_3 (3 当量) を加え、反応物を 70 に加熱する。2 - プロモ - 2 - メチルプロピオン酸エチル (1.3 当量) を滴下し、反応物を 70 で 72 h 攪拌することができる。反応物を氷に注ぎ、 CH_2Cl_2 (3 x 150 mL) で抽出する。合わせた有機層を NaOH (0.5 N)、 H_2O で順次洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。溶液を濾過し、蒸発乾固して表題化合物をオイルで得る。

20

【化 28】



【0097】

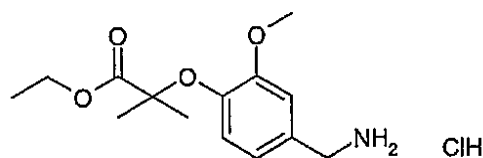
中間体 (10)

2 - { [4 - (アミノメチル) - 2 - メチルフェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の中間体 (v) (1 当量) に、 rt で CF_3COOH (7 当量) を滴下し、反応物を rt で 18 h 攪拌する。反応物を蒸発乾固し、飽和 K_2CO_3 溶液で処理し、 CH_2Cl_2 (3 x 150 mL) で抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し蒸発乾固して、表題化合物をオイルで得る。

30

【化 29】



40

【0098】

中間体 11

2 - { [4 - (アミノメチル) - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル塩酸塩

9.8 g (0.066 mol) の 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンゾニトリルのアセトニトリル (100 mL) 溶液に K_2CO_3 (18.16 g, 0.131 mol) を加えた。混合物を 80 で 1 h 攪拌し、2 - プロモイソ酪酸エチル (19.6 mL, 0.131 mol) を滴下した。混合物を還流条件下で 18 h 攪拌した (1 h 45 の反応後、1 当量の K_2CO_3 および 1 当量の 2 - プロモイソ酪酸エチルを加えた)。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を CH_2Cl_2 (150 mL) および水 (150 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2

50

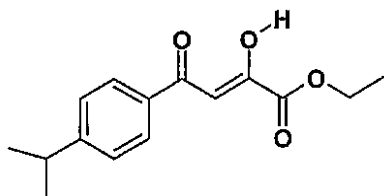
1₂ (150 mL) で抽出し、1 N NaOH で洗浄し、水で2度洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮して結晶性オイルを得た。このオイル (16 g) の EtOH (125 mL) 溶液に、濃塩酸 (20 mL) および Pd/c (10%, 1.6 g) を加えた。反応物を室温で 42 h、水素雰囲気下 (15 バール) においた。混合物をセライトで濾過し、EtOH で洗浄し、濃縮乾固した。残渣を CH₂Cl₂ で希釈し、2度留去して、18.5 g の所望の生成物を得た。収率：93%。

【0099】

¹H NMR (DMSO): 8.48 (m, 2H); 7.27 (s, 1H); 6.91 (s, 1H); 6.71 (s, 1H); 4.12 (m, 2H); 3.88 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 1.41 (s, 6H); 1.16 (m, 3H).

【化30】

10



【0100】

中間体 12

4 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 2, 4 - ジオキソブタン酸エチル

3 L 頸フラスコ中の 350 mL の EtOH に、窒素雰囲気下、0 で 3.4 g (0.148 mol) の Na を少量ずつ加えた。18.4 g (0.114 mol) の p - イソプロピルアセトフェノンの EtOH (50 mL) 溶液を滴下し、反応混合物を 0 で 20 min 攪拌し、ついで 50 mL の EtOH 中の 21.6 g (0.148 mol) の シュウ酸エチルを滴下した。反応混合物を 80 で 2 h 加熱した。反応混合物を rt に冷却し、減圧下で濃縮した。500 mL の酢酸エチルを加え、有機層をブライン、HCl (1 N) x 2、およびブラインで順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下で濾過し留去した後、得られた赤色オイルを分取クロマトグラフィーを用いて精製し、表題化合物を赤色オイル (5.42 g) で得た。収率：18%。

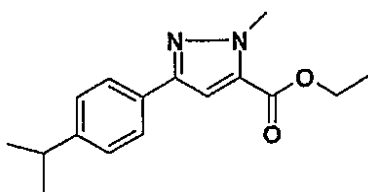
20

【0101】

¹H NMR (CDCl₃): 7.86 (d, 1H); 7.28 (d, 2H); 6.99 (s, 1H); 4.33 (q, 3H); 2.91 (m, 1H); 1.34 (t, 3H); 1.21 (d, 1H).

30

【化31】



【0102】

中間体 13

1 - メチル - 3 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

5.4 g (20.6 mmol) の中間体 12 の EtOH (200 mL) 溶液に、1.65 mL (31 mmol) のメチルヒドラジンを加えた。反応混合物を 90 で 24 h 加熱し、rt で冷却し、エタノールの 4分の3 を減圧下で除去した。溶液を酢酸エチルで希釈し、1 N HCl およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。得られた固体を、シクロヘキサン / AcOEt (90 / 10)、シクロヘキサン / AcOEt (80 / 20) を順次用いるフラッシュシリカカラムで精製した。表題化合物をより極性の低い異性体として特定し、1 - ブタノールから 0 で再結晶して、表題化合物を 2.05 g の無色結晶で得た。収率：36%。

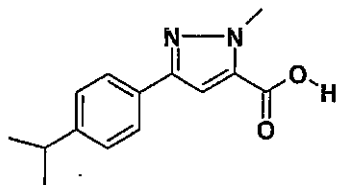
40

50

【 0 1 0 3 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.70 (d, 2H) ; 7.28 (d, 2H) ; 7.11 (s, 1H) ; 4.39 (q, 3H) ; 4.24 (s, 3H) ; 2.95 (hept, 1H) ; 1.43 (t, 3H) ; 1.29 (d, 6H).

【化 3 2】



10

【 0 1 0 4 】

中間体 1 4

1 - メチル - 3 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

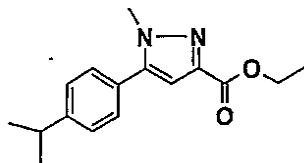
1 g (3 . 7 m m o l) の中間体 1 3 の T H F (2 0 m L) 溶液に、2 0 m L の E t O H および 3 8 m L の 1 N N a O H を加えた。反応混合物を r t で 1 h 攪拌し、E t O H および T H F を減圧下で留去した。反応混合物に 1 N H C L 溶液を加え、白色固体の沈殿物を得た。濾過後、得られた白色固体を水で洗浄し、減圧下で乾燥した (m = 0 . 7 1 g) 。収率 : 7 9 % 。

【 0 1 0 5 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.65 (d, 2H) ; 7.20 (d, 2H) ; 7.15 (s, 1H) ; 4.17 (s, 3H) ; 2.86 (hept, 1H) ; 1.20 (d, 6H).

20

【化 3 3】



【 0 1 0 6 】

中間体 1 5

1 - メチル - 5 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

5 . 4 g (2 0 . 6 m m o l) の中間体 1 2 の E t O H (2 0 0 m L) 溶液に、1 . 6 5 m L (3 1 m m o l) のメチルヒドラジンを加えた。反応混合物を 9 0 で 2 4 h 加熱し、r t で冷却し、減圧下でエタノールの 4 分の 3 を除去した。溶液を酢酸エチルで希釈し、1 N H C L およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾燥した。得られた固体をシクロヘキサン / A c O E t (9 0 / 1 0) 、シクロヘキサン / A c O E t (8 0 / 2 0) を順次用いるフラッシュシリカカラムで精製した。

30

【 0 1 0 7 】

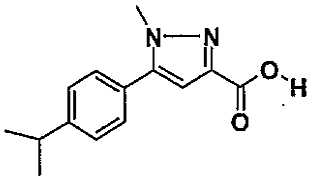
表題化合物をより極性の高い異性体として溶出し、石油エーテルから再結晶して、表題化合物を 1 g の無色結晶を得た。収率 : 1 8 % 。

40

【 0 1 0 8 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.15 (m, 4H) ; 6.65 (s, 1H) ; 4.25 (q, 3H) ; 3.77 (s, 3H) ; 2.79 (hept, 1H) ; 1.23 (t, 3H) ; 1.11 (d, 6H).

【化34】



【0109】

中間体16

1-メチル-5-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 10

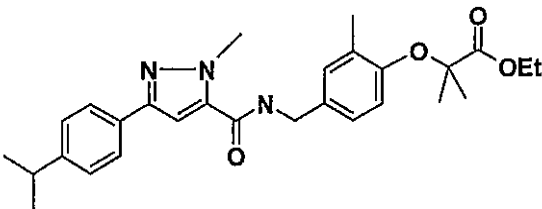
260 mg (0.95 mmol) の中間体15のTHF (1 mL) およびEtOH (3 mL) 溶液に、6 mLの1 N NaOHを加えた。反応混合物をrtで1 h 30 攪拌し、EtOHおよびTHFを減圧下で留去した。HClの1 N溶液で酸性化することによりカルボン酸を沈殿させた。濾過後、得られたベージュ色粉末を水で洗浄し、減圧下で乾燥した (M = 219 mg)。収率：94%。

【0110】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 7.48 (d, 2H) ; 7.38 (d, 2H) ; 6.79 (s, 1H) ; 3.90 (s, 3H) ; 2.96 (hept, 1H) ; 1.24 (d, 6H).

【化35】

20



【0111】

中間体17

2-メチル-2-[(2-メチル-4-{[1-methyl-3-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}カルボニル)アミノ]メチル}フェニル)オキシ]プロパン酸エチル 30

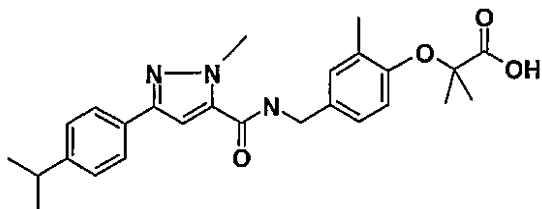
中間体14 (134 mg, 0.55 mmol) を最小量のDMF (約5 mL) に溶解し、HOBT (74 mg, 0.55 mmol)、EDCI (105 mg, 0.55 mmol)、Et₃N (155 μL, 1.1 mmol) 中間体10 (144 mg, 0.5 mmol) を順次加えた。混合物をrtで26時間攪拌し、DMFを減圧下で留去した。残渣をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。ついで生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / AcOEt = 95 / 5) で精製して、表題化合物を白色結晶 (183 mg) で得た。収率：77%。

【0112】

40

¹H NMR (CDCl₃) : 7.60 (d, 2H) ; 7.17 (d, 2H) ; 7.06 (m, 1H) ; 6.94 (dd, 1H) ; 6.65 (s, 1H) ; 6.56 (d, 1H) ; 6.16 (t, 1H) ; 4.43 (d, 2H) ; 4.18 (q, 2H) ; 4.17 (s, 3H) ; 2.85 (hept, 1H) ; 2.17 (s, 3H) ; 1.53 (s, 6H) ; 1.20 (t, 3H) ; 1.19 (d, 6H).

【化36】



【0113】

実施例2

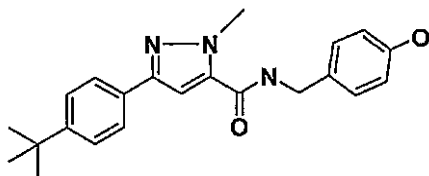
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 10

中間体17 (178 mg , 0.373 mmol) を 50 mL の THF に溶解し、1 N NaOH (3.7 mL , 3.73 mmol) を加えた。溶液を 80 で 1 時間加熱し、溶媒を減圧下で留去した。得られた黄白色生成物を水に溶解し、1 N HCl で酸性化した。白色沈殿物を濾過により分離し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、表題化合物を 136 mg の白色粉末で得た。収率 = 81 %。

【0114】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.60 (d , 2H) ; 7.17 (d , 2H) ; 7.09 (s , 1H) ; 7.00 (d , 1H) ; 6.74 (d , 1H) ; 6.66 (s , 1H) ; 6.25 (t , 1H) ; 4.43 (d , 2H) ; 4.16 (s , 3H) ; 2.85 (hept , 1H) ; 2.18 (s , 3H) ; 1.56 (s , 6H) ; 1.2 (s , 3H) ; 1.18 (s , 3H). 20

【化37】



【0115】

中間体18

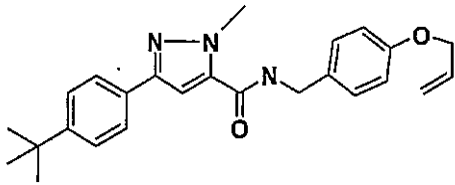
3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - N - [(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド 30

中間体5 (500 mg , 1.9 mmol) の無水トルエン (100 mL) 懸濁液に、3 mL (10 当量) の SOCl₂ を滴下し、反応混合物を 90 で 2 時間加熱した。トルエンおよび SOCl₂ を減圧下で留去し、残渣を 50 mL の無水 CH₂Cl₂ で希釈し、p - ヒドロキシベンジルアミン臭化水素酸塩 (887 mg , 4.3 mmol) の 1.35 mL の Et₃N (2.5 当量) 、 50 mL の CH₂Cl₂ および 5 mL の DMF (溶解するために必要な量) の溶液に滴下した。反応混合物を rt で 18 時間攪拌し、蒸発乾固し、1 N HCl に懸濁した。沈殿物を濾過により分離し、50 mL の EtOH で希釈し、1 N NaOH (10 mL) で 80 、 1 時間加熱してフェノールエステルを除去した。溶媒を減圧下で除去し、飽和 NH₄Cl 溶液を用いてフェノールを沈殿させ、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、表題化合物をベージュ色粉末 (530 mg) で得た。収率 : 74 %。

【0116】

¹H NMR (DMSO d₆) : 8.99 (m , 1H) ; 7.66 (d , 2H) ; 7.44 (d , 2H) ; 7.26 (s , 1H) ; 7.13 (d , 2H) ; 6.73 (d , 2H) ; 4.33 (d , 2H) ; 4.10 (s , 3H) ; 1.29 (s , 9H). 40

【化38】



【0117】

中間体19

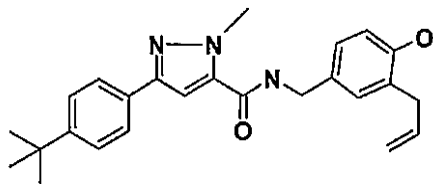
3-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-メチル-N-{[4-(2-プロペン-1-イルオキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド 10

中間体18(530mg, 1.4mmol)を50mLのアセトンに溶解し、 K_2CO_3 (300mg, 1.8mmol)を加え、ついで臭化アリル(200 μ L, 1.4mmol)を加え、得られた混合物を70 $^\circ$ Cで18時間撹拌した。この段階で、さらなる3当量の K_2CO_3 および2当量の臭化アリルを加え、反応混合物をさらに18時間加熱して反応を完結させた。溶媒を留去し、残渣をエーテル(50mL)に溶解し、水(50mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固して、表題化合物をベージュ色粉末(580mg)で得た。収率：99%。

【0118】

1H NMR ($CDCl_3$): 6.61 (d, 2H); 7.34 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 6.65 (s, 1H); 6.19 (t, 1H); 5.98 (m, 1H); 5.32 (dd, 2H); 5.22 (dd, 2H); 4.47 (m, 4H); 4.17 (s, 3H); 1.26 (s, 9H). 20

【化39】



【0119】

中間体20

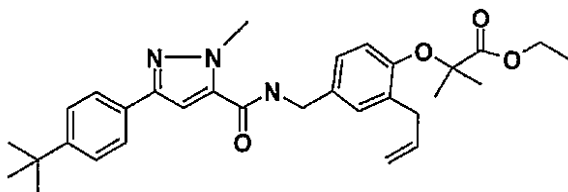
3-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-N-{[4-(2-プロペン-1-イル)フェニル]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド 30

中間体19(580mg, 1.39mmol)を、密閉管中、30分、250 $^\circ$ C、ニートで加熱した。冷却後、フェノールをさらに精製せずにベージュ色粉末(300mg)で分離した。収率：52%。

【0120】

1H NMR ($DMSO-d_6$): 9.30 (s, 1H); 8.96 (t, 1H); 7.67 (d, 2H); 7.44 (d, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.00 (m, 2H); 6.75 (d, 1H); 5.92 (m, 1H); 5.01 (m, 2H); 4.31 (d, 2H); 4.09 (s, 3H); 3.30 (m, 2H); 1.29 (s, 9H). 40

【化40】



【0121】

中間体21

2 - { [4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (2 - プロペン - 1 - イル) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル

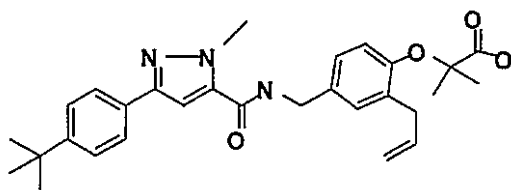
中間体 20 (300 mg , 0.72 mmol) を 2 - プロモイソ酪酸エチル (300 μ L , 2.1 mmol) および K_2CO_3 (287 mg , 2.1 mmol) と共に 50 mL のアセトンに溶解し、反応混合物を 70 で 72 時間加熱した。溶媒を留去後、残渣をエーテルで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固し、ついでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ($CH_2Cl_2 / MeOH = 99.5 / 0.5 \sim 98 / 2$) で精製して、表題化合物をジイソプロピルエーテルから再結晶した白色粉末 (220 mg) で得た。収率 : 58 %。

10

【 0 1 2 2 】

1H NMR (DMSO d_6) : 9.01 (t , 1H) ; 7.67 (d , 2H) ; 7.44 (d , 2H) ; 7.26 (s , 1H) ; 7.10 (m , 2H) ; 6.58 (d , 1H) ; 5.05 (m , 2H) ; 4.35 (m , 2H) ; 4.17 (q , 2H) ; 4.09 (s , 3H) ; 3.30 (m , 2H) ; 1.51 (s , 6H) ; 1.29 (s , 9H) ; 1.17 (q , 3H) .

【 化 4 1 】



20

【 0 1 2 3 】

実施例 3

2 - { [4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (2 - プロペン - 1 - イル) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸

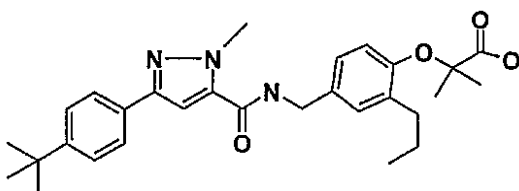
中間体 21 (220 mg , 0.41 mmol) を 50 mL のエタノールおよび 2 mL の 1 N NaOH (2 mmol) に溶解し、溶液を 80 で 18 時間加熱した。減圧下濃縮し、ついで 1 N HCl で酸性化し、沈殿物を濾過して、90 mg の白色粉末を得た収率 : 45 %。

30

【 0 1 2 4 】

1H NMR ($CDCl_3$) : 7.47 (d , 2H) ; 7.24 (d , 2H) ; 6.94 (m , 2H) ; 6.57 (m , 2H) ; 6.13 (m , 1H) ; 5.79 (m , 1H) ; 4.92 (m , 2H) ; 4.35 (m , 2H) ; 4.04 (s , 3H) ; 3.23 (d , 2H) ; 1.46 (s , 6H) ; 1.15 (s , 9H) .

【 化 4 2 】



40

【 0 1 2 5 】

実施例 4

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - プロピルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

実施例 3 (90 mg , 0.18 mmol) 、ギ酸アンモニウム (120 mg , 1.9 mmol) および Pd / C 10 % (50 mg) を 50 mL のエタノール中、rt で 2 時間攪拌し、ついで 60 で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、得られた生成物を分取 HPLC で精製して、表題化合物を淡いピンク色粉末 (20 mg) で得た

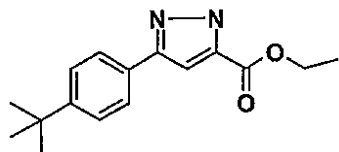
50

。収率：22%。

【0126】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.57 (d, 2H) ; 7.31 (d, 2H) ; 7.04 (s, 1H) ; 6.92 (m, 1H) ; 6.66 (m, 2H) ; 6.45 (m, 1H) ; 4.41 (d, 2H) ; 4.13 (s, 3H) ; 2.49 (t, 2H) ; 1.53 (s, 6H) ; 1.20 (m, 11H) ; 0.87 (t, 3H).

【化43】



10

【0127】

中間体22

3-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

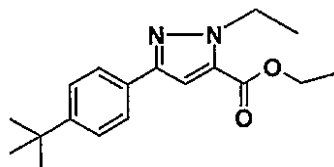
中間体1 (76.2 g, 0.276 mol) のエタノール (750 mL) 溶液に、窒素雰囲気下でヒドラジン水和物 (13.4 mL, 0.276 mol) を加え、混合物を90で3時間加熱した。黄色結晶を濾過により分離し、赤色濾液を冷却して黄色の2番晶を生成させ、これもまた濾過した。エタノールを留去し、残渣を最小量の CH_2Cl_2 で希釈して白色固体の沈殿を生成させ、濾過により分離し、 CH_2Cl_2 で洗浄して、表題化合物を白色粉末 (37.8 g) で得た。収率：50%。

20

【0128】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.76 (d, 2H) ; 7.46 (d, 2H) ; 7.18 (brs, 1H) ; 4.31 (q, 2H) ; 1.32 (t, 3H) ; 1.30 (s, 9H).

【化44】



30

【0129】

中間体23

3-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

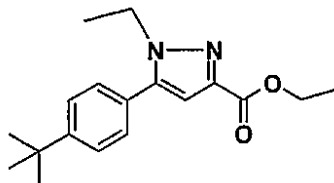
中間体22 (18.8 g, 69 mmol) のアセトン (500 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (28.7 g, 207 mmol) およびヨウ化エチル (27.9 mL, 346 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、70で19h30加熱し、冷却後、無機塩を濾過し、濾液を蒸発乾固した。得られた固体をAcOEtおよび水で希釈し、有機層を分離し、1N HClおよびブラインで順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固し、ついでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/EtOAc = 90/10 ~ 80/20) で精製して、表題化合物を最初に溶出する成分として得た (放置すると結晶化する黄色オイル (14.4 g, 収率：70%))。

40

【0130】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.55 (d, 2H) ; 7.23 (d, 2H) ; 6.91 (s, 1H) ; 4.45 (q, 2H) ; 4.16 (q, 2H) ; 1.28 (t, 3H) ; 1.20 (t, 3H) ; 1.15 (s, 9H).

【化 4 5】



【0131】

中間体 2 4

5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル 10

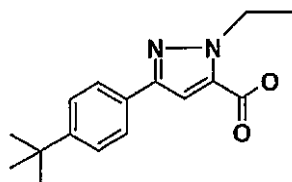
中間体 2 2 (1 8 . 8 g , 6 9 m m o l) のアセトン (5 0 0 m L) 溶液に、 K_2CO_3 (2 8 . 7 g , 2 0 7 m m o l) およびヨウ化エチル (2 7 . 9 m L , 3 4 6 m m o l) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、70 で 1 9 h 3 0 加熱し、冷却後、無機塩を濾過し、濾液を蒸発乾固した。得られた固体を AcOEt および水で希釈し、有機層を分離し、1 N HCl およびブラインで順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固し、ついでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc = 9 0 / 1 0 ~ 8 0 / 2 0) で精製して、表題化合物を 2 番目に溶出する成分として得た (黄色オイル (5 . 4 g)) 。収率 : 2 6 % 。

【0132】

1H NMR ($CDCl_3$) : 7.46 (d , 2H) ; 7.30 (d , 2H) ; 6.77 (s , 1H) ; 4.41 (q , 2H) ; 4.23 (q , 2H) ; 1.41 (t , 3H) ; 1.39 (t , 3H) ; 1.34 (s , 9H) .

20

【化 4 6】



【0133】

中間体 2 5

3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 30

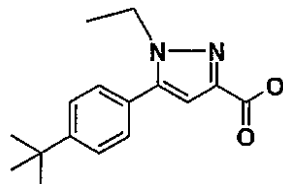
中間体 2 3 (8 . 5 g , 2 8 . 3 m m o l) を最小量の THF および 2 5 0 m L のエタノールに溶解し、1 N NaOH (2 8 3 m l , 2 8 3 m m o l) を加えた。溶液を 8 0 で 1 時間加熱し、減圧下で濃縮した。得られた白色固体を 1 N HCl で酸性化し、白色沈殿物を濾過により分離し、乾燥して表題カルボン酸を 6 . 7 g の白色粉末で得た。収率 : 8 7 % 。

【0134】

1H NMR ($CDCl_3$) : 7.54 (d , 2H) ; 7.43 (d , 2H) ; 7.23 (s , 1H) ; 4.66 (q , 2H) ; 4.15 (t , 3H) ; 1.34 (s , 9H) .

40

【化 4 7】



【0135】

中間体 2 6

50

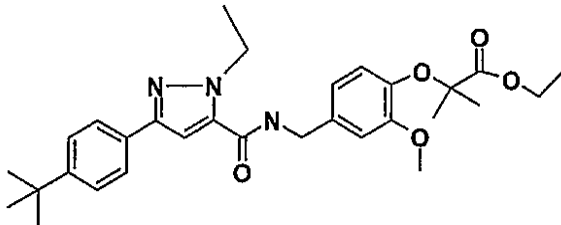
5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (中間体 2 5) の製造法の手順に従って、中間体 2 4 (5 . 3 4 g , 1 7 . 8 m m o l) を鹼化し、表題化合物を白色粉末 (3 . 4 6 g) で得た。収率 : 7 1 % 。

【 0 1 3 6 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.48 (d, 2H) ; 7.32 (d, 2H) ; 6.84 (s, 1H) ; 4.25 (q, 2H) ; 1.45 (t, 3H) ; 1.35 (s, 9H) .

【 化 4 8 】



10

【 0 1 3 7 】

中間体 2 7

2 - { [4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル

20

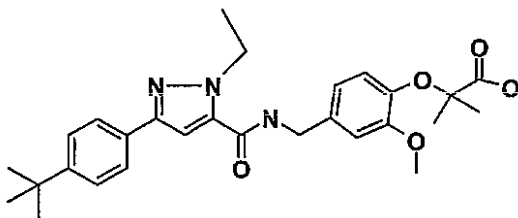
中間体 2 5 (1 9 7 m g , 0 . 7 2 m m o l) を最小量の D M F (約 5 m L) に溶解し、H O B T (9 8 m g , 0 . 7 2 m m o l)、E D C I (1 3 8 m g , 0 . 7 2 m m o l)、E t ₃ N (2 0 3 μ L , 1 . 4 5 m m o l) および中間体 1 1 (2 0 0 m g , 0 . 6 6 m m o l) を順次加えた。混合物を r t で 2 6 時間攪拌し、D M F を減圧下で留去した。残渣を A c O E t で希釈し、1 N H C L (1 x)、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (3 x) およびブライン (1 x) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥した。ついでこれを濾過し、蒸発乾固した。ついで生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (C H ₂ C L ₂ / A c O E t = 9 7 / 3) で精製して、表題化合物を黄色オイル (1 9 5 m g) で得た。収率 : 5 7 % 。

30

【 0 1 3 8 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.69 (d, 2H) ; 7.41 (d, 2H) ; 6.83 (m, 3H) ; 6.72 (s, 1H) ; 6.30 (t, 1H) ; 4.65 (q, 2H) ; 4.54 (d, 2H) ; 4.23 (q, 2H) ; 3.81 (s, 3H) ; 1.56 (s, 6H) ; 1.49 (t, 3H) ; 1.32 (s, 9H) ; 1.27 (t, 3H) .

【 化 4 9 】



40

【 0 1 3 9 】

実施例 5

2 - { [4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸

中間体 2 7 (1 9 0 m g , 0 . 3 6 m m o l) を最小量の T H F および 3 m L のエタノールに溶解し、3 . 6 m L の 1 N N a O H (3 . 6 m m o l) を加えた。溶液を 8 0 で 1 時間加熱し、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、1 N H C L で酸性化して白色

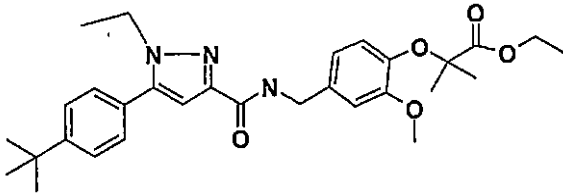
50

沈殿物を濾過により分離し、乾燥して、表題カルボン酸を 151 mg の白色粉末で得た。
収率：85%。

【0140】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.69 (d, 2H) ; 7.41 (d, 2H) ; 6.99 (d, 1H) ; 6.94 (s, 1H) ; 6.90 (d, 1H) ; 6.74 (s, 1H) ; 6.37 (m, 1H) ; 4.65 (q, 2H) ; 4.58 (d, 2H) ; 3.89 (s, 3H) ; 1.51 (s, 6H) ; 1.49 (t, 3H) ; 1.32 (s, 9H).

【化50】



10

【0141】

中間体 28

2 - { [4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル

中間体 26 (197 mg , 0.72 mmol) を最小量の DMF (約 5 mL) に溶解し、HOBT (98 mg , 0.72 mmol) 、 EDCI (138 mg , 0.72 mmol) 、 Et_3N (203 μL , 1.45 mmol) および中間体 11 (200 mg , 0.66 mmol) を順次加えた。混合物を rt で 26 時間攪拌し、DMF を減圧下で留去した。残渣を AcOEt で希釈し、1 N HCl (2 x) 、飽和 NaHCO_3 溶液 (3 x) およびブライン (2 x) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。ついで生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt} = 97 / 3$) で精製し、表題化合物を白色オイル (257 mg) で得た。収率：75%。

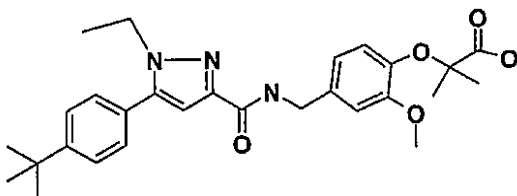
20

【0142】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.47 (d, 2H) ; 7.31 (d, 2H) ; 7.20 (t, 1H) ; 6.89 (s, 1H) ; 6.81 (brs, 3H) ; 4.56 (d, 2H) ; 4.23 (q, 2H) ; 4.13 (q, 2H) ; 3.80 (s, 3H) ; 1.55 (s, 6H) ; 1.41 (t, 3H) ; 1.35 (s, 9H) ; 1.27 (t, 3H).

30

【化51】



【0143】

実施例 6

2 - { [4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸

40

中間体 28 (257 mg , 0.49 mmol) を最小量の THF および 4 mL のエタノールに溶解し、4.9 mL (4.9 mmol) の 1 N NaOH を加えた。溶液を rt で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、1 N HCl で酸性化し、白色沈殿物を濾過により分離し、乾燥して、表題カルボン酸を 205 mg の黄色粉末で得た。収率：85%。

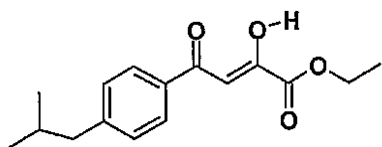
【0144】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.47 (d, 2H) ; 7.30 (d, 2H) ; 7.26 (m, 1H) ; 6.95 (m, 3H) ; 6.81 (s, 1H) ; 4.60 (d, 2H) ; 4.14 (q, 2H) ; 3.89 (s, 3H) ; 1.50 (s, 6H) ; 1.41

50

(t, 3H) ; 1.35 (s, 9H).

【化52】



【0145】

中間体29

4-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]-2,4-ジオキソブタン酸エチル

窒素雰囲気下、0 で、200 mLの無水エタノール中にナトリウムエチレート(2.53 g, 0.11 mol)を少量ずつ加えた。完全に溶解した後、0 で4'-イソブチルアセトフェノン(17.6 g, 0.1 mol)の無水エタノール(30 mL)溶液を滴下した。添加完了後、混合物を0 で30分攪拌し、シュウ酸エチル(16.06 g, 0.11 mol)の無水エタノール(25 mL)溶液を滴下した。混合物をrtで16時間攪拌し、減圧下で留去した。油状生成物をAcOEtに溶解し、1N HCl(2x)およびブライン(1x)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。ついでこれを濾過し、蒸発乾燥して、表題化合物をオレンジ色オイル(28 g)で得た。粗生成物をさらに精製せず用いた(8%の出発物質が残存)。収率：定量的。

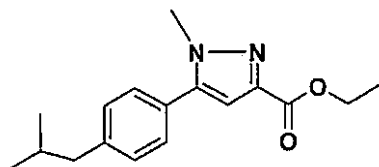
10

【0146】

¹H NMR (CDCl₃) : 15.31 (brs, 1H) ; 7.84 (d, 2H) ; 7.20 (d, 2H) ; 6.99 (s, 1H) ; 4.32 (q, 2H) ; 2.49 (m, 2H) ; 1.84 (m, 1H) ; 1.33 (t, 3H) ; 0.84 (d, 6H).

20

【化53】



【0147】

中間体30

1-メチル-5-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

中間体29(10 g, 36 mmol)のEtOH(300 mL)溶液に、5 g(109 mmol)のメチルヒドラジンを加え、反応混合物を24時間加熱還流し、rtで冷却し、おおよそ70 mLの量に濃縮した。混合物をAcOEtで希釈し、1N HClおよびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で留去し、得られた赤色オイルをシリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン/AcOEt=90/10~80/20)にかけた。表題化合物は二番目の分画として溶出された(黄色油状生成物, 2.25 g)。収率：22%。

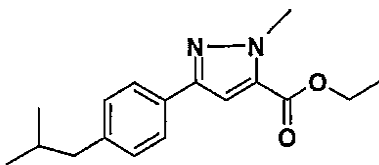
30

【0148】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.30 (d, 2H) ; 7.23 (d, 2H) ; 6.82 (s, 1H) ; 4.41 (q, 2H) ; 3.94 (s, 3H) ; 2.52 (d, 2H) ; 1.90 (hept, 1H) ; 1.40 (t, 3H) ; 0.92 (s, 6H).

40

【化54】



【0149】

中間体31

50

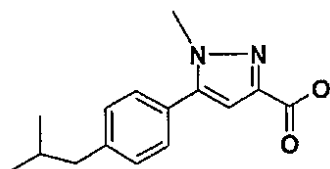
1 - メチル - 3 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

中間体 29 (10 g , 36 mmol) の EtOH (300 mL) 溶液に 5 g のメチルヒドラジンを加え、反応混合物を 24 時間加熱還流し、rt で冷却し、濃縮しておおよそ 70 mL の量にした。混合物を AcOEt で希釈し、1 N HCl およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で留去し、得られた赤色オイルをシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン / AcOEt = 90 / 10 ~ 80 / 20) にかけた。表題化合物は最初の分画として溶出された (黄色油状生成物 , 5.79 g) 。
収率 : 56 % 。

【 0150 】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.68 (d , 2H) ; 7.17 (d , 2H) ; 7.09 (s , 1H) ; 4.36 (q , 2H) ; 4.21 (s , 3H) ; 2.49 (d , 2H) ; 1.87 (hept , 1H) ; 1.39 (t , 3H) ; 0.90 (s , 6H) .

【 化 5 5 】



【 0151 】

中間体 32

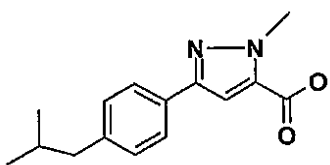
1 - メチル - 5 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

中間体 30 (1.1 g , 3.85 mmol) を 25 mL の THF および 25 mL のエタノールに溶解し、7.7 mL (7.7 mmol) の 1 N NaOH を加えた。溶液を rt で 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を 10 mL の水で希釈し、1 N HCl で酸性化し、樹脂状生成物を濾過により分離し、ペントランで粉末化し、乾燥して表題カルボン酸を 980 mg のベージュ色粉末で得た。収率 : 定量的。

【 0152 】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.22 (d , 2H) ; 7.14 (d , 2H) ; 6.70 (s , 1H) ; 3.83 (s , 3H) ; 2.42 (d , 2H) ; 1.80 (hept , 1H) ; 0.92 (s , 6H) .

【 化 5 6 】



【 0153 】

中間体 33

1 - メチル - 3 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

中間体 32 のために用いた手順に従って、中間体 31 (3 g , 10.5 mmol) を鹼化して、ベージュ色粉末 (2.52 g) を得た。収率 : 93 % 。

【 0154 】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.70 (d , 2H) ; 7.22 (s , 1H) ; 7.19 (d , 2H) ; 4.24 (s , 3H) ; 2.49 (d , 2H) ; 1.88 (hept , 1H) ; 0.91 (s , 6H) .

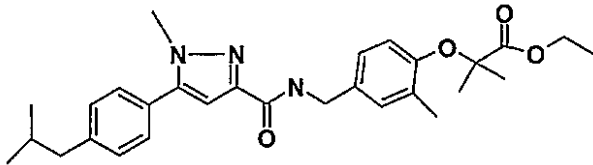
10

20

30

40

【化57】



【0155】

中間体34

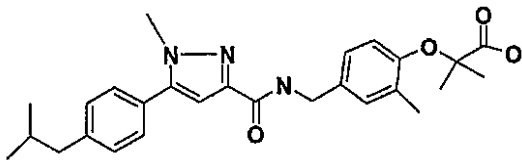
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸エチル 10

中間体32 (142 mg , 0.55 mmol) を 3 mL の DMF に溶解し、HOBT (75 mg , 0.55 mmol)、EDCI (105 mg , 0.55 mmol)、Et₃N (155 μL , 1.1 mmol) および中間体10 (144 mg , 0.5 mmol) を順次加えた。混合物を rt で 24 時間攪拌し、EtAOC で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。ついで生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (CH₂CL₂ / AcOEt = 95 / 5) で精製し、140 mg の表題化合物を得た。収率 : 57 %。

【0156】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.30 (d , 2H) ; 7.23 (d , 2H) ; 7.01-7.13 (m , 3H) ; 6.84 (s , 1 H) ; 6.61 (d , 1H) ; 4.51 (d , 2H) ; 4.23 (q , 2H) ; 3.85 (s , 3H) ; 2.52 (d , 2H) ; 2.21 (s , 3H) ; 1.90 (hept , 1H) ; 1.57 (s , 6H) ; 1.25 (t , 3H) ; 0.93 (d , 6H). 20

【化58】



【0157】

実施例7

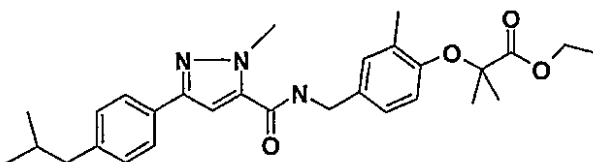
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 30

中間体34 (130 mg , 0.26 mmol) を 2 mL の THF および 5 mL のエタノールに溶解し、2.6 mL の 1 N NaOH (2.6 mmol) を加えた。溶液を 80 で 24 時間加熱し、減圧下で濃縮した。残渣を 1 N HCL で酸性化し、白色固体を濾過により分離し、50、減圧下で乾燥して、表題カルボン酸を 116 mg の白色粉末で得た。収率 : 96 %。

【0158】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.30 (d , 2H) ; 7.22 (d , 2H) ; 7.17 (s , 1H) ; 7.06 (dd , 1H) ; 6.85 (s , 1H) ; 6.78 (d , 1H) ; 4.52 (d , 2H) ; 3.85 (s , 3H) ; 2.51 (d , 2H) ; 2.23 (s , 3H) ; 1.90 (hept , 1H) ; 1.60 (s , 6H) ; 0.93 (d , 6H). 40

【化59】



【0159】

中間体35

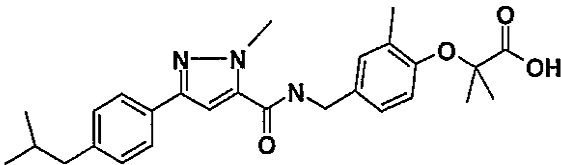
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸エチル

中間体 33 (142 mg , 0.55 mmol) を 3 mL の DMF に溶解し、HOBt (75 mg , 0.55 mmol)、EDCI (105 mg , 0.55 mmol)、Et₃N (155 μL , 1.1 mmol) および中間体 10 (144 mg , 0.5 mmol) を順次加えた。混合物を rt で 24 時間攪拌し、AcOEt で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。ついで生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / AcOEt = 95 / 5) で精製して 205 mg の表題化合物を得た。収率 : 83 %。

【 0160 】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.63 (d, 2H) ; 7.14 (d, 2H) ; 7.11 (m, 1H) ; 7.01 (dd, 1H) ; 6.72 (s, 1H) ; 6.62 (d, 1H) ; 6.31 (t, 1H) ; 4.47 (d, 2H) ; 4.23 (q, 2H) ; 4.21 (s, 3H) ; 2.47 (d, 2H) ; 2.22 (s, 3H) ; 1.86 (hept, 1H) ; 1.58 (s, 6H) ; 1.25 (t, 3H) ; 0.89 (d, 6H) .

【 化 60 】



【 0161 】

実施例 8

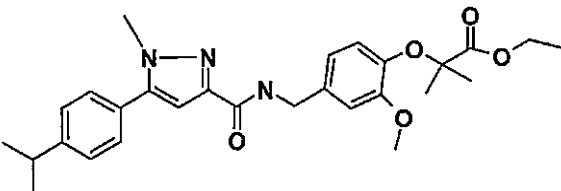
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸

中間体 35 (202 mg , 0.41 mmol) を 2 mL の THF および 15 mL のエタノールに溶解し、4.1 mL (4.1 mmol) の 1 N NaOH を加えた。溶液を 80 で 2.5 時間加熱し、減圧下で濃縮した。残渣を 10 mL の水で希釈し、1 N HCl で酸性化し、白色固体を濾過により分離し、50 、減圧下で乾燥して、表題カルボン酸を 185 mg の白色粉末で得た。収率 : 97 %。

【 0162 】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.63 (d, 2H) ; 7.15 (m, 3H) ; 7.05 (m, 1H) ; 6.78 (m, 1H) ; 6.72 (s, 1H) ; 6.30 (t, 1H) ; 4.49 (d, 2H) ; 4.21 (s, 3H) ; 2.47 (d, 2H) ; 2.24 (s, 3H) ; 1.86 (hept, 1H) ; 1.62 (s, 6H) ; 0.89 (d, 6H) .

【 化 61 】



【 0163 】

中間体 36

2 - メチル - 2 - { [4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロパン酸エチル

中間体 16 (105 mg , 0.43 mmol) を 3 mL の DMF に溶解し、HOBt (58 mg , 0.43 mmol)、EDCI (82 mg , 0.43 mmol)、Et₃N (120 μL , 0.86 mmol) および中間体 11 (118 mg , 0.39 mmol) を

10

20

30

40

50

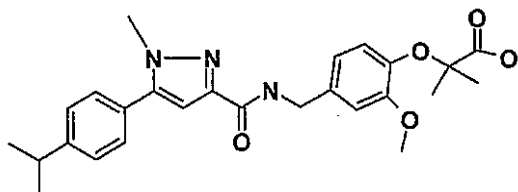
順次加えた。混合物を r t で 24 時間攪拌し、A c O E t で希釈し、飽和 N a H C O₃ 溶液およびブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。ついで生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (C H₂ C L₂ / A c O E t = 90 / 10) で精製して 151 m g の表題化合物を得た。収率：78%。

【0164】

¹H NMR (C D C l₃) : 7.63 (d, 2H) ; 7.14 (d, 2H) ; 7.11 (m, 1H) ; 7.01 (dd, 1H) ; 6.72 (s, 1H) ; 6.62 (d, 1H) ; 6.31 (t, 1H) ; 4.47 (d, 2H) ; 4.23 (q, 2H) ; 4.21 (s, 3H) ; 2.47 (d, 2H) ; 2.22 (s, 3H) ; 1.86 (hept, 1H) ; 1.58 (s, 6H) ; 1.25 (t, 3H) ; 0.89 (d, 6H).

【化62】

10



【0165】

実施例9

2 - メチル - 2 - { [4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロパン酸

20

145 m g (0.29 m m o l) の中間体36の T H F (1 m L) および E t O H (5 m L) 溶液に、2.9 m L (2.9 m m o l) の N a O H (1 N) を加え、80 で 2 h 加熱した。

【0166】

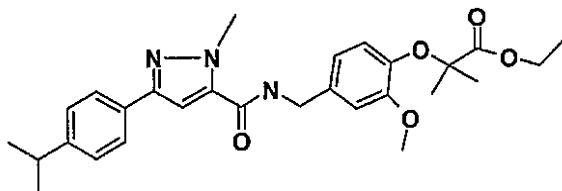
溶媒を留去後、残渣を水に溶解し、溶液を H C l (1 N) で酸性化した。生成した白色固体を濾過により回収した (95 m g) 。収率 = 70% 。

【0167】

¹H NMR (C D C l₃) : 7.25 (s, 4H) ; 7.15 (m, 1H) ; 6.93-6.80 (m; 3H) ; 6.78 (s, 1H) ; 4.53 (d; 2H) ; 3.81 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H) ; 2.89 (spt, 1H) ; 1.43 (s, 6H) ; 1.21 (d, 6H).

30

【化63】



【0168】

中間体37

40

2 - メチル - 2 - { [4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロパン酸エチル

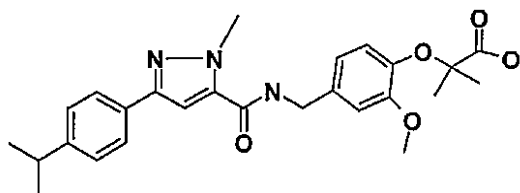
134 m g (0.55 m m o l) の中間体14の D M F (5 m L) 溶液に、74 m g (0.55 m m o l) の H O B T、105 m g (0.55 m m o l) の E D C I、155 μ L の E t₃ N (1.1 m m o l) および続いて 152 m g (0.5 m m o l) の中間体11を加えた。70 h 後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層に K₂ C O₃、H C l (1 N) およびブラインを順次加えた。得られた固体をクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル 90 / 10) により精製して 153 m g の所望の生成物を得た。収率 = 62% 。

50

【0169】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.55 (d, 2H); 7.12 (d, 2H); 6.91 (m, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.72-6.60 (m, 3H); 4.40 (d, 2H); 4.18-4.07 (q, 2H; s, 3H); 3.62 (s, 3H); 2.80 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.21-1.11 (t, 3H; d, 6H)

【化64】



10

【0170】

実施例10

2-メチル-2- {[4- {[(1-メチル-3-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}カルボニル)アミノ]メチル}-2-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロパン酸

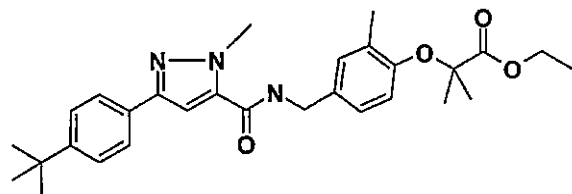
64 mg (0.130 mmol) の中間体37のTHF溶液に、2 mLのEtOHおよび1.3 mLのNaOH (1N)を加えた。80 で50 min後、溶媒を留去した。得られた黄色固体を水に溶解し、HCl (1N)で白色固体が生成するまで酸性化した。固体を濾過し、クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール; 95/5~80/20)で精製した。ついで残渣を酢酸エチルに溶解し、HCl (1N)およびブラインで洗浄し; Na_2SO_4 で乾燥し、留去して白色粉末(32 mg)を得た。収率: 53%。

20

【0171】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.60 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 6.90 (m, 3H); 6.69 (s, 1H); 6.31 (t, 1H); 4.52 (d, 2H); 4.17 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 2.85 (hept, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.18 (d, 6H)

【化65】



30

【0172】

中間体38

2-[(4- {[(3-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル}カルボニル)アミノ]メチル}-2-メチルフェニル)オキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

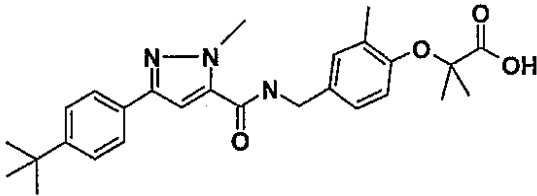
3 g (11.6 mmol) 中間体5のDMF (5 mL)溶液に、1.57 g (11.6 mmol)のHOBT、2.22 g (11.6 mmol)のEDCI、3.25 mL (23.2 mmol)の Et_3N を順次加え、ついで3.12 g (10.5 mmol)の中間体10を加えた。溶液を24 h 攪拌後、有機層を酢酸エチルで抽出し、ブライン、NaOH (0.5N)およびブラインで洗浄した。得られた固体をクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル 95/5)で精製して白色固体(3.8 g)を得た。収率=73%。

40

【0173】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.81 (d, 2H); 7.55 (d, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.16 (d, 1H); 6.87 (s, 1H); 6.78 (d, 1H); 6.41 (m, 1H); 4.64 (d, 2H); 4.40 (quad, 2H); 4.37 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 1.74 (s, 6H); 1.47 (s, 9H); 1.41 (t, 3H).

【化66】



【0174】

実施例11

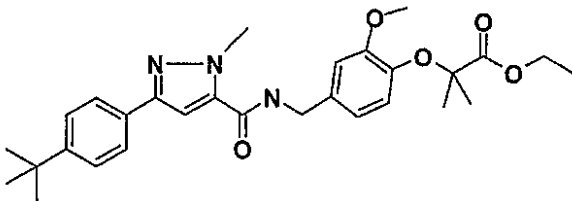
2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

3 . 6 9 g (7 . 5 m m o l) の中間体38のTHF (5 0 m L) およびEtOH (5 0 m L) 溶液に、73 mLのNaOH (1 N) を加えた。反応混合物を80 で1 h 3 0 加熱し、減圧下で濃縮した。30 mLの水を加え、溶液にHCl (1 N) を滴下して酸性化した。白色固体を濾過により回収し、50 、減圧下で乾燥した (3 . 5 2 g) 。収率 = 定量的。

【0175】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : d 7.58 (d , 2H) ; 7.31 (d , 2H) ; 7.08 (s , 1H) ; 6.98 (d , 1H) ; 6.71 (d , 1H) ; 6.94 (s , 1H) ; 6.25 (m , 1H) ; 4.42 (d , 2H) ; 4.14 (s , 3H) ; 2.17 (s , 3H) ; 1.5 5 (s , 6H) ; 1.25 (s , 9H)

【化67】



【0176】

中間体39

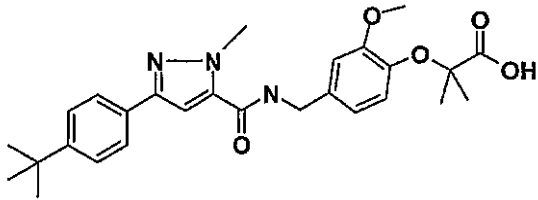
2 - { [4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル

220 mg (0 . 8 5 m m o l) の中間体5のトルエン溶液に、310 μL (4 . 2 5 m m o l) の SOCl_2 を加えた。反応混合物を100 で3 h 加熱し、蒸発乾固した。残渣をトルエンで希釈し、再度留去した。得られた黄色オイルを無水 CH_2Cl_2 で希釈し、ついで窒素雰囲気下で、284 mg (0 . 9 3 m m o l) の中間体11の370 μL (2 . 5 5 m m o l) の Et_3N を加えた CH_2Cl_2 溶液に攪拌しながら加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、ついでHCl (1 N) で2度、 NaHCO_3 で1度洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して、表題化合物を青白色オイル (4 3 5 m g) で得た。収率 = 定量的。

【0177】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : d 7.60 (d , 2H) ; 7.33 (d , 2H) ; 6.79-6.67 (m , 4H) ; 6.48 (m , 1H) ; 4.44 (d , 2H) ; 4.16 (q , 2H) ; 4.15 (s , 3H) ; 3.70 (s , 3H) ; 1.48 (s , 6H) ; 1.25 (s , 9H) ; 1.20 (t , 3H)

【化68】



【0178】

実施例12

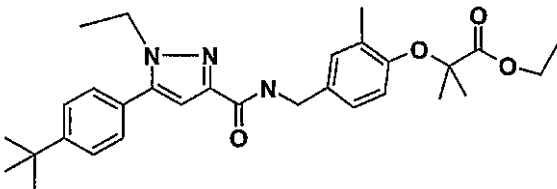
2 - { [4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸

435 mg (0.85 mmol) の中間体39のEtOH溶液に、1.3 mLのNaOH (1 N) を加えた。80 °C で3 h 後、反応は完結していなかったため；1.3 mLのNaOH (1 N) を加え、溶液を85 °C で1 h 加熱したが；反応はやはり完結していなかったため、1.3 mLのNaOH (1 N) を加え、同一温度で1 h 反応物を加熱した。反応混合物を留去し、HCl (1 N) を加えた。粉末化してオフホワイトの沈殿物が生成し、濾過した (408 mg) 。収率 = 定量的。Mp = 102 ~ 105 °C ; 樹脂状。

【0179】

¹H NMR (DMSO) : 9.02 (m , 1H) ; 7.67 (d , 2H) ; 7.45 (d , 2H) ; 7.29 (s , 1H) , 6.99 (s , 1H) ; 6.80 (s , 2H) ; 4.40 (d , 2H) , 4.11 (s , 3H) ; 3.74 (s , 3H) ; 1.44 (s , 6H) ; 1.30 (s , 9H)

【化69】



【0180】

中間体40

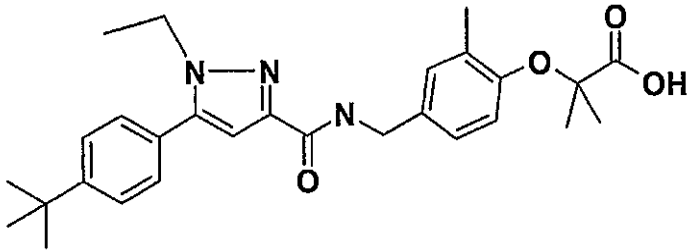
2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル

208 mg (0.765 mmol) の中間体26のDMF溶液に、103 mg (0.765 mmol) のHOBT、146 mg (0.765 mmol) のEDCI、214 μL (1.53 mmol) のEt₃Nおよび200 mg (0.70 mmol) の中間体10を順次加えた。5 h 攪拌後、混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃で2度洗浄し、HCl (1 N) およびブラインで1度洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残渣をクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル 99 / 1) で精製して、表題化合物をやや白色のオイル (263 mg) で得た。収率 = 74 %

【0181】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.40 (d , 2H) ; 7.24 (d , 2H) ; 7.09 (m , 2H) ; 6.97 (d , 1H) ; 6.74 (s , 1H) ; 6.56 (d , 1H) ; 4.46 (d , 2H) ; 4.17 (q , 2H) ; 4.07 (q , 2H) ; 2.15 (s , 3H) ; 1.51 (s , 6H) ; 1.34 (t , 3H) ; 1.29 (s , 9H) ; 1.19 (t , 3H)

【化70】



【0182】

実施例13

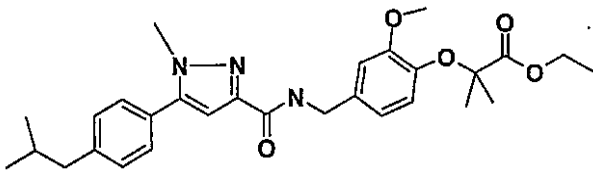
2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

250 mg (0.49 mmol) の中間体40のTHF溶液に、EtOHを加え、ついで4.9 mLのNaOH (1 N) を加えた。混合物を80 で1 h 30 攪拌後、溶媒を減圧下除去して黄色固体を得、これに水を加え、HCl (1 N) で酸性化して白色固体を得、これを濾過し、乾燥した (120 mg) 。収率 = 51 % 。

【0183】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.26 (d , 2H) ; 7.95 (d , 3H) ; 6.97 (s , 1H) ; 6.82 (d , 1H) ; 6.65-6.52 (m , 2H) ; 4.31 (d , 2H) , 4.93 (q , 2H) ; 2.02 (s , 3H) ; 1.40 (s , 6H) ; 1.23-1.10 (t , 3H ; s , 9H)

【化71】



【0184】

中間体41

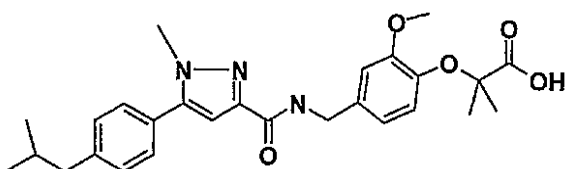
2 - メチル - 2 - { [4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロパン酸エチル

142 mg (0.55 mmol) の中間体32のDMF (1 mL) 溶液に、75 mg (0.55 mmol) のHOBT、105 mg (0.55 mmol) のEDCI、155 μ L (1.1 mmol) のEt₃Nおよび152 mg (0.5 mmol) の中間体11を順次加えた。24 h 攪拌後、有機層を酢酸エチルで抽出し、プラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残渣をクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル 90 / 10) で精製し、表題化合物を粘土が高いオイル (135 mg) で得た。収率 = 53 % 。

【0185】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.25 (d , 2H) ; 7.15 (d , 2H) ; 7.1 (m , 1H) ; 6.8 (s , 1H) ; 6.78 (s , 1H) ; 6.75 (s , 2H) ; 4.45 (d , 2H) ; 4.15 (q , 2H) ; 3.8 (s , 3H) ; 3.7 (s , 3H) ; 2.55 (d , 2H) ; 1.8 (m , 1H) ; 1.5 (s , 6H) ; 1.2 (t , 3H) ; 0.9 (d , 6H)

【化72】



10

20

30

40

50

【0186】

実施例 14

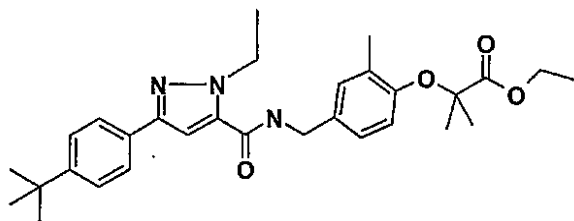
2 - メチル - 2 - { [4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } プロパン酸

135 mg (0.266 mmol) の中間体 41 の THF (2 mL) 溶液に、5 mL の EtOH および 2.6 mL の NaOH (1 N) を加えた。80 で 24 h 攪拌後、混合物を濃縮し、HCl (1 N) で酸性化し、濾過して白色固体を得、これを水で洗浄し、減圧下で乾燥した (119 mg)。収率 = 93%。

【0187】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.23 (d, 2H) ; 7.15 (d, 2H) ; 6.92-6.80 (m, 3H) ; 6.78 (s, 1H) ; 4.52 (d, 2H) ; 3.81 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H) ; 2.45 (d, 2H) ; 1.83 (m, 1H) ; 1.43 (s, 6H) ; 0.86 (d, 6H) .

【化73】



10

20

【0188】

中間体 42

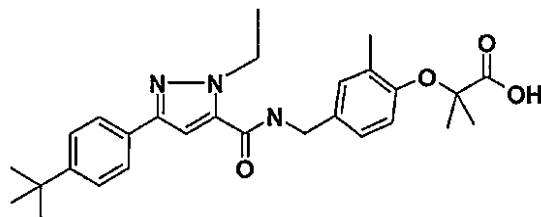
2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル

208 mg (0.765 mmol) の中間体 25 の DMF 溶液に、103 mg (0.765 mmol) の HOBt、146 mg (0.765 mmol) の EDCI、214 μL (1.53 mmol) の Et₃N および 200 mg (0.70 mmol) の中間体 10 を順次加えた。5 h 攪拌後、混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、NaHCO₃ で 2 度洗浄し、HCl (1 N) およびブラインで 1 度洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル 99 / 1) で精製して、表題化合物を白色結晶 (291 mg) で得た。収率 = 82%。

【0189】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.6 (d, 2H) ; 7.35 (d, 2H) ; 7.08 (s, 1H) ; 6.98 (d, 1H) ; 6.62 (s, 1H) ; 6.56 (d, 1H) ; 6.2 (m, 1H) ; 4.6 (q, 2H) ; 4.43 (d, 2H) ; 4.2 (q, 2H) ; 2.19 (s, 3H) ; 1.5 (s, 6H) ; 1.41 (t, 3H) ; 1.26 (s, 9H) ; 1.2 (t, 3H)

【化74】



40

【0190】

実施例 15

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

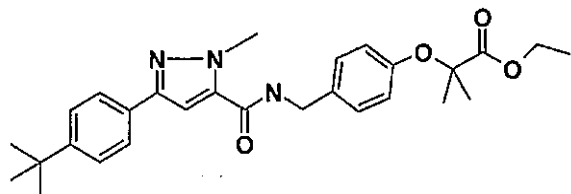
50

279 mg (0.55 mmol) の中間体 42 の THF 溶液に、5 mL の無水エタノールおよび 5.5 mL の NaOH (1N) を加えた。80 で 1 h 20 攪拌後、混合物を濃縮して黄色固体を得、これを水に溶解し、HCl (1N) で酸性化し、濾過して黄白色固体後 (210 mg) を得た。収率 = 80%。

【0191】

¹H NMR (CDCl₃): 7.47 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 6.96 (s, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.61 (d, 1H); 6.50 (s, 1H); 6.11 (m, 1H); 4.44 (q, 2H); 4.30 (d, 2H); 2.05 (s, 3H); 1.42 (s, 6H); 1.29 (t, 3H); 1.12 (s, 9H)

【化75】



10

【0192】

中間体 43

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル

20

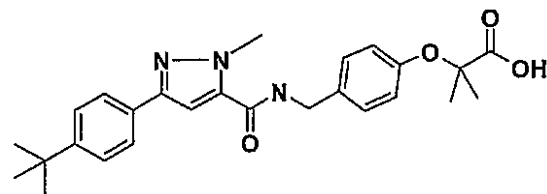
6.52 g (0.025 mol) の中間体 5 の CH₂Cl₂ (165 mL) および DMF (165 mL) 溶液に、3.41 g (1.2 当量) の HOBT、4.84 g (1.2 当量) の EDCI、3.6 mL (1.2 当量) の Et₃N を加え、15 分間攪拌した。5 g (0.021 mol) の中間体 45 の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液をこの混合物に滴下し、室温で 3 日間攪拌した。ついで水を加え、有機層を CH₂Cl₂ で 2 度抽出し、Na₂CO₃、水、HCl (1N)、水およびブラインで洗浄した。蒸発乾固後、残渣をクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH 98 / 2) で精製して、表題化合物を黄色オイル (5.2 g) で得た。収率 = 52%。

【0193】

¹H NMR (CDCl₃): 7.61 (d, 2H); 7.34 (d, 2H); 7.16 (d, 2H); 6.77 (d, 2H); 6.66 (s, 1H); 6.18 (m, 1H); 4.47 (d, 2H); 4.16 [(s, 3H) + (q, 2H)]; 1.53 (s, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.19 (t, 3H)

30

【化76】



40

【0194】

実施例 16

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

5.2 g (11 mmol) の中間体 43 の EtOH (100 mL) 溶液に、21.8 mL の NaOH (1N) を加えた。70 で 3 h 攪拌後、混合物を濃縮し、水に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を 1N HCl 溶液で pH = 5 まで酸性化し、150 mL の CH₂Cl₂ で抽出した。有機層中で生成した白色沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄した。有機層を濃縮乾固し、少量の Et₂O を加えた水で粉末化し、濾過し、水およびペンタンで洗浄して白色固体を得た。両方の白色固体を合わせて、表題化合物 (4.19

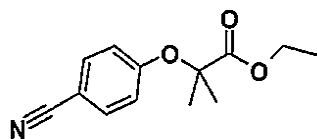
50

g) の単一バッチを得た。収率 = 85%。Mp = 154.6。

【0195】

¹H NMR (DMSO): 9.02 (m, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.24 (d, 2H); 6.81 (d, 2H); 4.39 (d, 2H); 4.11 (s, 3H); 1.50 (s, 6H); 1.30 (s, 9H)

【化77】



【0196】

中間体44

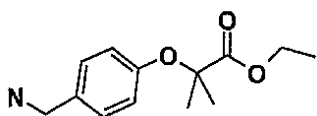
2 - [(4 - シアノフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル

25.05 g (0.210 mol) の 4 - シアノフェノールのアセトニトリル (250 mL) 溶液に、56.66 g (0.42 mol) の K₂CO₃ を加え、ついで混合物を 1 h 還流した。この温度で、温度 61.74 mL (0.42 mol) の 2 - プロモイソ酪酸エチルを滴下した。還流条件下で 2 日後、2 - プロモイソ酪酸エチルを滴下し、ついで 0.5 当量の K₂CO₃ を滴下した。還流条件下で 24 h 後、混合物を濾過し、ついで蒸発乾固した。残渣に 100 mL の NaOH (1N) を加え、有機層を 150 mL の Et₂O で 1 度、75 mL の Et₂O で 2 度抽出し、ついで 100 mL および 50 mL の NaOH (1N) で洗浄し、100 mL のブラインで洗浄した。ついで有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られたオイルを 200 mL の iPr₂O で希釈し、濾過して表題化合物を黄色オイル (63.1 g) で得た。収率 = 定量的。

【0197】

¹H NMR (CDCl₃): 7.47 (d, 2H); 6.78 (d, 2H); 4.15 (q, 2H); 1.58 (s, 6H); 1.14 (t, 3H)

【化78】



【0198】

中間体45

2 - { [4 - (アミノメチル) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル

63.1 g (0.27 mol) の中間体44の酢酸 (80 mL) および EtOH (160 mL) 溶液に、窒素雰囲気下で、4.73 g (7.5 重量%) の Pd/c 10% を加え、3 パール下においた。水素雰囲気下で 6 h 後、反応は完結していなかった。混合物を Whatmann 濾紙で濾過し、蒸発乾固し、同容量の溶媒に溶解し、同量の Pd/c を加え、50、3 パールの雰囲気下においた。水素雰囲気下で 6 h 後、反応は完結した。混合物を Whatmann 濾紙で濾過し、400 mL の H₂O および 400 mL の AcOEt で希釈し、5 分攪拌後、260 mL の H₂O で抽出し、濃塩酸溶液で酸性化し、260 mL の AcOEt で洗浄した。10 で、pH = 8 になるまで水溶液に NaOH (37%) を加えた。この溶液に 400 mL の CH₂Cl₂ を加え、これを 5 分間攪拌し、ついで 200 mL の CH₂Cl₂ で 2 度抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して表題化合物を黄色オイル (9.8 g) で得た。収率 = 15%。

【0199】

¹H NMR (CDCl₃): 7.18 (d, 2H); 6.82 (d, 2H); 4.24 (q, 2H); 2.08 (s, 1H); 1.93 (s, 1H); 1.59 (s, 6H); 1.26 (t, 3H)

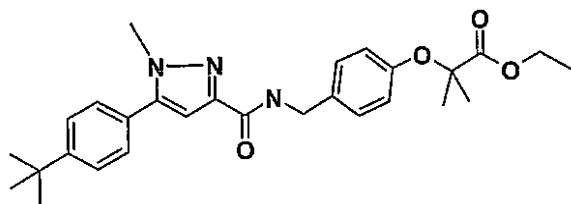
10

20

30

40

【化79】



【0200】

中間体46

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル 10

5.11 g (20 mmol) の中間体3の165 mLのCH₂Cl₂ および165 mLのDMF溶液に、2.676 g (20 mmol) のHOBt、3.79 g (20 mmol) のEDCIおよび2.8 mL (20 mmol) のEt₃Nを加えた。混合物を室温で15分間攪拌し、ついで8 mLのCH₂Cl₂で希釈した3.92 g (16.5 mmol) の中間体45を滴下した。

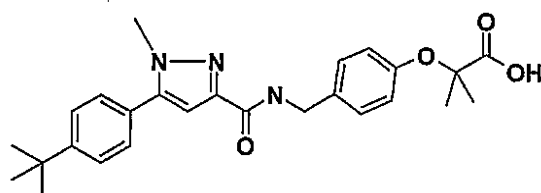
【0201】

22 で3日後、170 mLの水を反応混合物に加えた。有機層を90 mLのCH₂Cl₂で2度抽出し、ついで170 mLのNa₂CO₃、170 mLの水、170 mLのHCl (1 N)、170 mLの水、170 mLのブラインで順次洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。混合物をクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH 9 / 1 ~ 98 / 2) で精製して表題化合物 (1.4 g) を得た。収率 = 18 %。 20

【0202】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.51 (d , 2H) ; 7.37 (d , 2H) ; 7.29 (d , 2H) ; 6.84 (d , 2H) ; 4.59 (d , 2H) ; 4.25 (q , 2H) ; 3.89 (s , 3H) ; 1.61 (s , 6H) ; 1.38 (s , 9H) ; 1.28 (t , 3H)

【化80】



30

【0203】

実施例17

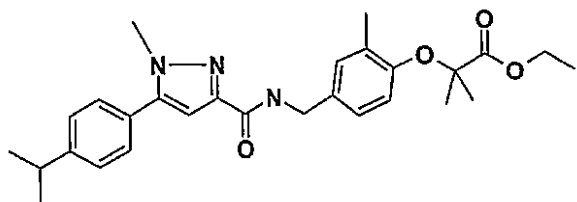
2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 40

3.2 g (6.7 mmol) の中間体46のEtOH (64 mL) 溶液に、13.4 mLのNaOH (1 N) を加えた。70 で1h10後、混合物を放置して室温にし、ついで50 mLの水を加え、有機層を25 mLのAcOEtで2度抽出した。水層をHCl (1 N) で酸性化し、有機層を30 mLのCH₂Cl₂で抽出し、MgSO₄で乾燥し濾過し、蒸発乾固して表題化合物を白色固体 (2.64 g) で得た。収率 = 88 %。Mp = 70 (樹脂状) 。

【0204】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.41 (m , 2H) ; 7.27 (d , 3H) ; 7.19 (s , 1H) ; 6.82 (m , 3H) ; 4.50 (m , 2H) ; 3.80 (s , 3H) ; 1.52 (s , 6H) ; 1.29 (s , 9H)

【化 8 1】



【 0 2 0 5】

中間体 4 7

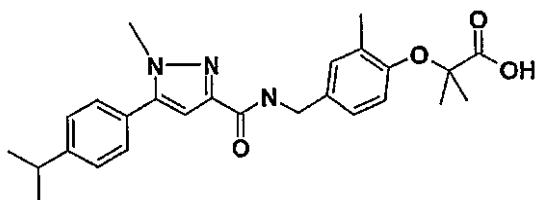
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸エチル 10

105 mg (0.43 mmol) の中間体 16 の DMF (3 mL) 溶液に、58 mg (0.43 mmol) の HOBt、82 mg (0.43 mmol) の EDCI、120 μ L (0.86 mmol) の Et₃N および 113 mg (0.39 mmol) の中間体 10 を順次加えた。反応混合物を室温で 24 h 攪拌し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し蒸発乾固した。残渣をクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル 95 / 5) で精製して所望の生成物 (145 mg) を得た。収率 = 78 %。

【 0 2 0 6】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.25 (s, 4H) ; 7.07 (s, 1H) ; 7.04 (m, 1H) ; 6.96 (dd, 1H) ; 6.77 (s, 1H) ; 6.55 (d, 1H) ; 4.45 (d, 2H) ; 4.17 (quad, 2H) , 3.78 (s, 3H) ; 2.89 (m, 1H) ; 2.14 (s, 3H) ; 1.51 (s, 6H) ; 1.21 (d, 6H) ; 1.19 (t, 3H) 20

【化 8 2】



【 0 2 0 7】

実施例 1 8

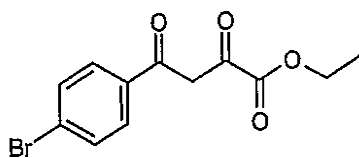
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (1 - メチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 30

140 mg (0.29 mmol) の中間体 47 の THF (1 mL) および EtOH (5 mL) 溶液に、2.9 mL の NaOH (1 N) を加えた。反応混合物を 80 °C で 2 h 加熱し、ついで蒸発乾固し、水に溶解し、HCl (1 N) で酸性化して白色沈殿物が析出し、これを濾過した (115 mg) 。収率 = 88 %。

【 0 2 0 8】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.15 (m, 1H) ; 7.12 (s, 4H) ; 6.96 (s, 1H) ; 6.82 (dd, 1H) ; 6.65 (s, 1H) ; 6.57 (d, 1H) ; 4.31 (d, 2H) ; 3.65 (s, 3H) ; 2.76 (m, 1H) ; 2.02 (s, 3H) ; 1.41 (s, 6H) ; 1.08 (d, 6H) 40

【化 8 3】



【 0 2 0 9】

中間体 4 8

50

4 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 4 - ジオキソブタン酸エチル

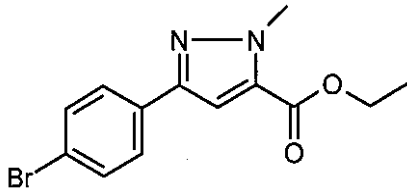
400 mL の無水エタノール溶液に、0、窒素雰囲気下で、ナトリウム (2.53 g, 0.11 mol) を注意深く加え; 完全に溶解した後、4 - プロモアセトフェノン (19.9 g, 0.1 mol) のエタノール (50 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を 10 で 1 h 攪拌し、ついでシュウ酸エチル (16.06 g, 0.11 mol) のエタノール (50 mL) 溶液を滴下し、さらに 1 h 30 攪拌し、沈殿物が現れた。得られた混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、HCl (1 N)、ブラインで 2 度洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾固してオレンジ色オイルを得、これは低温 (31.4 g) で結晶化した。収率 = 定量的。

【0210】

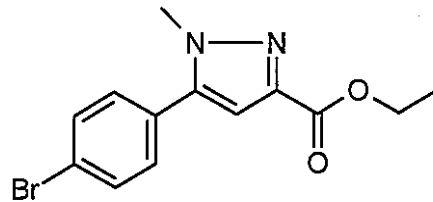
10

¹H NMR (CDCl₃) : 7.67 (d, 2H); 7.46 (d, 2H); 6.84 (s, 1H); 4.21 (quad, 2H); 1.22 (t, 3H)

【化84】



中間体 49



中間体 50

20

【0211】

中間体 49

3 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

中間体 50

5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

中間体 48 (31.4 g, 0.105 mol) の熱エタノール (70, 500 mL) 溶液に、2 倍量のメチルヒドラジン (5.85 mL, 0.11 mol) を加え、ついでこれを 90 で 2 h 攪拌した。得られた混合物を濃縮乾固し、酢酸エチルに溶解し、HCl (1 N)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を乾燥し、蒸発乾固し、ついでフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 90 / 10 ~ 70 / 30) で精製して、2 つの生成物を得た (中間体 49 が最初に溶出し、ついで中間体 50 が溶出した) :

30

* 最初に溶出したものをヘプタンで粉末化して結晶を得た : 12.9 g の中間体 49。収率 : 40 %。

【0212】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.49 (d, 2H); 7.34 (d, 2H); 6.91 (s, 1H); 4.19 (quad, 2H); 4.03 (s, 3H); 1.22 (t, 3H)

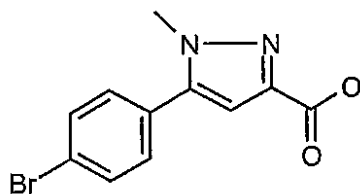
* 2 番目に溶出したもの (12.1 g) : 中間体 50。収率 : 37 %。

【0213】

40

¹H NMR (CDCl₃) : 7.55 (d, 2H); 7.22 (d, 2H); 6.78 (s, 1H); 4.36 (quad, 2H); 3.87 (s, 3H); 1.34 (t, 3H)

【化85】



【0214】

50

中間体 5 1

5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

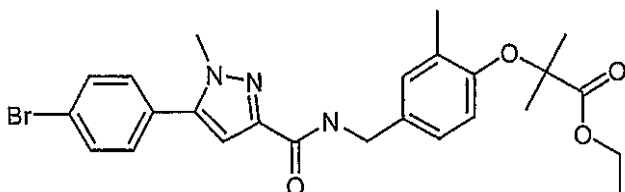
中間体 5 0 (5 g , 1 6 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液に、5 0 m L のエタノールおよび 8 0 m L の N a O H (1 N) を加え、ついで反応混合物を室温で 1 h 攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固し、1 5 0 m L の水で処理し、1 0 0 m L の H C l (1 N) の滴下により酸性化した。得られた沈殿物を濾過により分離し、減圧下で乾燥して白色固体 (4 . 4 6 g) を得た。収率 = 9 9 % 。

【 0 2 1 5 】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 7.56 (d, 2H); 7.23 (d, 2H); 6.83 (s, 1H); 3.89 (s, 3H)

【 化 8 6 】

10



【 0 2 1 6 】

中間体 5 2

2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

20

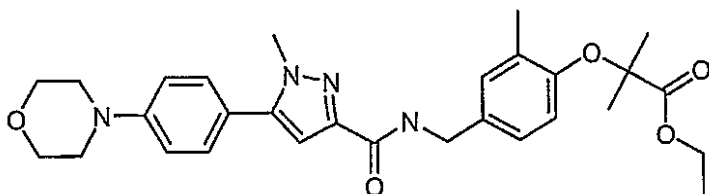
中間体 5 1 (4 . 4 g , 1 5 . 7 m m o l) のトルエン (1 0 0 m L) 懸濁液に、S O C l ₂ (5 . 7 m L , 7 8 . 5 m m o l) を加え、得られた混合物を 1 1 0 ° で 3 h 加熱した。ついで反応混合物をトルエンで 2 度留去して、過剰の S O C l ₂ を除去して中間体 B を得た。中間体 1 5 3 (4 . 5 1 g , 1 5 . 7 m m o l) および E t ₃ N (6 . 6 m L , 4 7 m m o l) の無水 C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) 溶液に、0 ° で、5 0 m L の C H ₂ C l ₂ で希釈した中間体 B を加えた。得られた混合物を 2 h 攪拌し、ついで飽和 N a H C O ₃ 、 H C l (1 N) およびブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、蒸発乾固した。得られた固体をヘプタンで粉末化し、白色固体の表題化合物 (3 . 6 g) を得た。収率 = 8 9 % 。

30

【 0 2 1 7 】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 7.54 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 7.07 (s, 1H); 7 (m, NH); 6.96 (dd, 1H); 6.79 (s, 1H); 6.55 (d, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.18 (quad, 2H); 3.78 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.51 (s, 6H); 1.19 (t, 3H)

【 化 8 7 】



40

【 0 2 1 8 】

中間体 5 3

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸エチル

チューブ中に、B I N A P (4 7 m g , 0 . 0 7 5 m m o l) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (2 3 m g , 0 . 0 2 5 m m o l) 、 C s ₂ C O ₃ (2 2 8 m g , 0 . 7 m m o l) 、 中間体 5 2 (2 5 7 m g , 0 . 5 m m o l) 、 2 m L の D M E およびモルホリン (6 5 m g , 0 . 7 5 m m o l) を順次加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で 1 0 0 ° で 1 6 h 攪拌し

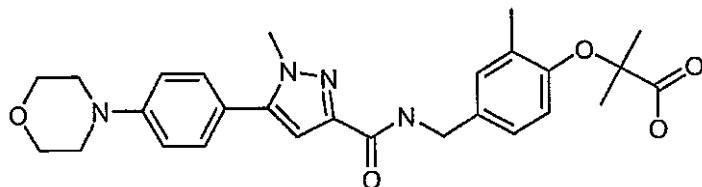
50

、ついで CH_2Cl_2 を用いてセライトで濾過し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 / 酢酸エチル 90 / 10 ~ 80 / 20)で精製して、非晶質固体(220mg)を得た。収率 = 84%。

【0219】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.25 (d, 2H); 7.07 (s, 1H); 7.04 (m, NH); 6.96 (d, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.74 (s, 1H); 6.55 (d, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.18 (quad, 2H); 3.81 (m, 4H); 3.78 (s, 3H); 3.16 (m, 4H); 2.15 (s, 3H); 1.51 (s, 6H); 1.19 (t, 3H)

【化88】



10

【0220】

実施例19

2-メチル-2-[(2-メチル-4-{[(1-メチル-5-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル)アミノ]メチル}フェニル)オキシ]プロパン酸

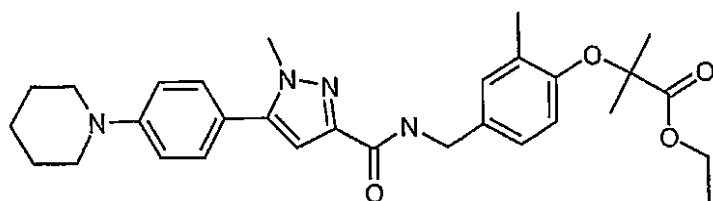
中間体53(200mg, 0.38mmol)のTHF(5mL)およびEtOH(200mL)溶液に、20mLのNaOH(1N)を加え、反応混合物を90で2h撹拌した。得られた混合物を蒸発乾固し、水(10mL)および7.6mLのHCl(1N)で処理し、濾過してクリーム色固体を得、これを減圧下で乾燥した(145mg)。収率 = 77%。

20

【0221】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.28 (m, NH); 7.23 (d, 2H); 7.08 (s, 1H); 6.92 (m, 3H); 6.74 (s, 1H); 6.68 (d, 1H); 4.42 (d, 2H); 3.81 (m, 4H); 3.76 (s, 3H); 3.16 (m, 4H); 2.14 (s, 3H); 1.53 (s, 6H)

【化89】



30

【0222】

中間体54

2-メチル-2-[(2-メチル-4-{[(1-メチル-5-[4-(1-ピペリジニル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル)アミノ]メチル}フェニル)オキシ]プロパン酸エチル

チューブ中に、BINAP(47mg, 0.075mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23mg, 0.025mmol)、 Cs_2CO_3 (228mg, 0.7mmol)、中間体52(257mg, 0.5mmol)、2mLのDMEおよびピペリジン(1.5~3当量)を順次加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、100で16h撹拌し、ついで CH_2Cl_2 を用いてセライトで濾過し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 / 酢酸エチル 95 / 5)で精製して生成物(195mg)を得た。収率 = 75%。

40

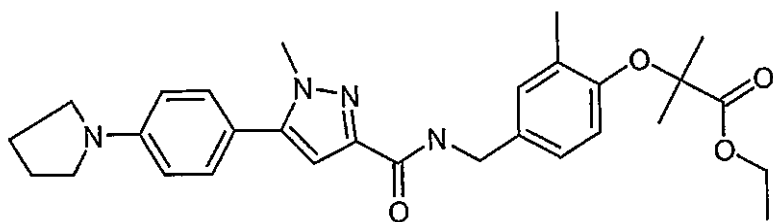
【0223】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.19 (s, 4H); 7.07 (s, 1H); 7.03 (m, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.73 (s, 1H); 6.55 (d, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.18 (quad, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.18 (m, 4H)

50

); 2.15 (s, 3H); 1.51 (s, 12H); 1.20 (t, 3H)

【化90】



【0224】

10

中間体55

2-メチル-2-[(2-メチル-4-{[1-メチル-5-[4-(1-ピロリジンニル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル)アミノ]メチル}フェニル)オキシ]プロパン酸エチル

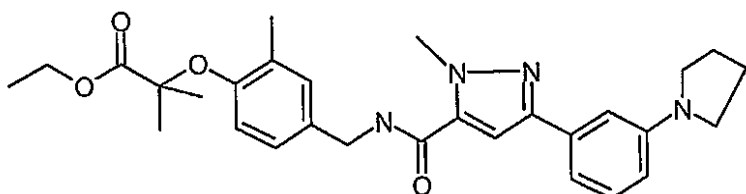
チューブ中に、BINAP (47 mg, 0.075 mmol)、Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.025 mmol)、Cs₂CO₃ (228 mg, 0.7 mmol)、中間体52 (257 mg, 0.5 mmol)、2 mLのDMEおよびピロリジン (1.5~3当量)を順次加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、100 で16 h攪拌し、ついでCH₂Cl₂を用いてセライトで濾過し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/酢酸エチル 95/5)で精製して生成物 (163 mg)を得た。収率 = 65 %。

20

【0225】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.19 (d, 2H); 7.07 (s, 1H); 7.03 (m, NH); 6.97 (dd, 1H); 6.70 (s, 1H); 6.55 (d, 3H); 4.45 (d, 2H); 4.17 (quad, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.26 (m, 4H); 2.15 (s, 3H); 1.96 (m, 4H); 1.51 (s, 6H); 1.19 (t, 3H)

【化91】



30

【0226】

中間体56

2-メチル-2-{2-メチル-4-[(1-メチル-3-(3-ピロリジン-1-イルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}メチル}フェノキシ}プロパン酸エチル

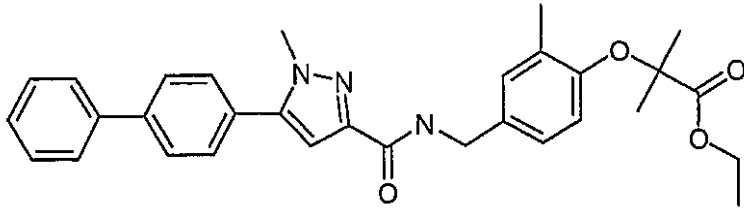
チューブ中に、BINAP (47 mg, 0.075 mmol)、Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.025 mmol)、Cs₂CO₃ (228 mg, 0.7 mmol)、中間体62 (257 mg, 0.5 mmol)、2 mLのDMEおよびピペリジン (1.5~3当量)を順次加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、100 で16 h攪拌し、ついでCH₂Cl₂を用いてセライトで濾過し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/酢酸エチル 93/7)で精製して生成物 (150 mg)を得た。収率 = 59 %。

40

【0227】

¹H NMR (CDCl₃) d: 7.22-7.13 (m, 3H); 7.06 (s, 1H); 6.95 (d, 2H); 6.67 (s, 1H); 6.57 (d, 1H); 6.16 (m, 1H); 4.42 (d, 2H); 4.18 (t, 2H); 4.17 (s, 3H); 3.28 (m, 4H); 2.17 (s, 3H); 1.96 (m, 4H); 1.53 (s, 6H); 1.19 (t, 3H).

【化94】



【0232】

中間体57

10

2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - ビフェニリル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

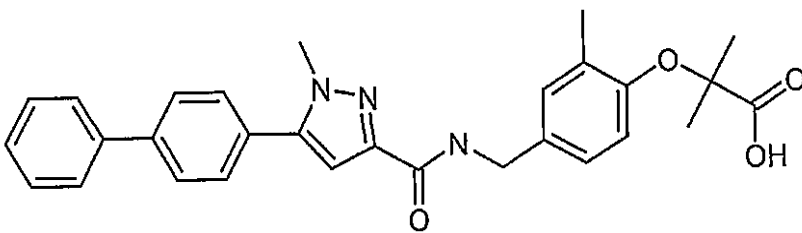
中間体52 (257 mg , 0.5 mmol) のトルエン (6 mL) 溶液に Pd (PPh₃)₄ (29 mg , 2.5 mmol) を加え、10 min 攪拌した。ついで、EtOH (2 ~ 3 mL) 中の Na₂CO₃ (2 M) (0.65 mL , 1.3 mmol) およびフェニルボロン酸 (67 mg , 0.55 mmol) を加え、ついで反応混合物を還流条件下で終夜攪拌した。反応混合物に3 mLの水を加え、これをセライトで濾過し、酢酸エチルおよび水で洗浄し、蒸発乾固した。残渣を酢酸エチルで処理し、NaHCO₃、水で洗浄し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / 酢酸エチル 95 / 5) で精製して、所望の生成物 (186 mg) を得た。収率 = 73 %。

20

【0233】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.63 (d, 2H); 7.56 (d, 2H); 7.41 (m, 4H); 7.32 (m, NH); 7.09 (m, 2H); 6.97 (m, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.56 (d, 1H); 4.47 (d, 2H); 4.18 (quad, 2H); 3.85 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 1.52 (s, 6H); 1.20 (t, 3H)

【化95】



30

【0234】

実施例22

2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - ビフェニリル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

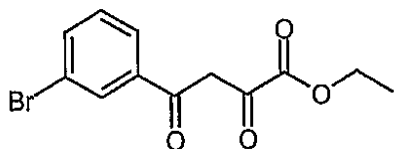
中間体57 (186 mg , 0.36 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に、4 mL の NaOH (2 N) を加え、室温で3 ~ 4 h 攪拌した。得られた混合物を留去し、水および HCl (5 N) で処理した。有機層を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、蒸発乾固した。残渣を NaOH (1 N) で希釈し、ついで HCl (1 N) で酸性化して沈殿物を得、これを濾過により分離し、水で洗浄して、白色固体の表題化合物 (125 mg) を得た。収率 = 71 %。

40

【0235】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.62 (d, 2H); 7.55 (d, 2H); 7.40 (m, 4H); 7.32 (m, 2H); 7.09 (s, 1H); 6.96 (d, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.70 (d, 1H); 4.44 (d, 2H); 3.83 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 1.55 (s, 6H)

【化96】



【0236】

中間体58

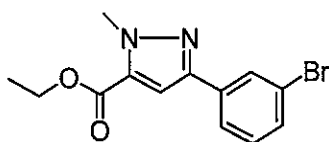
4-(3-ブロモフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチル

200 mLの無水エタノールに、窒素雰囲気下、0℃でナトリウム(2.53 g, 0.11 mol)を注意深く加え;完全に溶解した後、10℃で3-ブロモアセトフェノン(19.9 g, 0.1 mol)のエタノール(50 mL)溶液を滴下した。反応混合物を10℃で2 h 攪拌し、ついでシュウ酸エチル(16.06 g, 0.11 mol)のエタノール(50 mL)溶液をrtで滴下し、ついで1 h 30 攪拌すると、黄色沈殿が析出した。得られた混合物に500 mLの酢酸エチルを加えた。ついでHCl(1 N)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固して黄色オイル(30 g)を得た。収率=定量的。

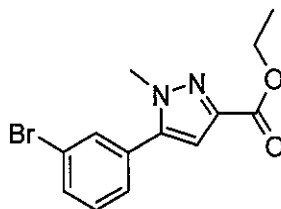
【0237】

¹H NMR (CDCl₃) d: 7.98 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 6.88 (s, 1H); 4.27 (quad, 2H); 1.28 (t, 3H)

【化97】



中間体59



中間体60

【0238】

中間体59

3-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

中間体60

5-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

中間体58(30 g, 0.1 mol)のエタノール(500 mL)溶液に、60℃で5.85 mL(0.11 mol)のメチルヒドラジンを加えた。反応混合物を90℃で2 h 30 攪拌し、ついで蒸発乾固し、酢酸エチルで処理し、HCl(1 N)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/シクロヘキサン:2/8)で精製して中間体59(最初に溶出)および中間体60を得た。中間体59:m=6.5 g(ヘプタンで再結晶した白色結晶)。収率=21%。

【0239】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.98 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.28 (t, 1H); 7.13 (s, 1H); 4.39 (quad, 2H); 4.24 (s, 3H); 1.43 (t, 3H)

中間体60:m=11 g。収率=35%。

【0240】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.45 (m, 2H); 7.23 (m, 2H); 6.73 (s, 1H); 4.29 (quad, 2H); 3.83 (s, 3H); 1.28 (t, 3H)

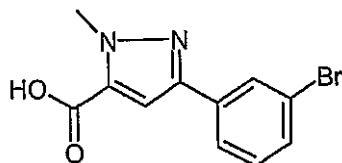
10

20

30

40

【化98】



【0241】

中間体61

3-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

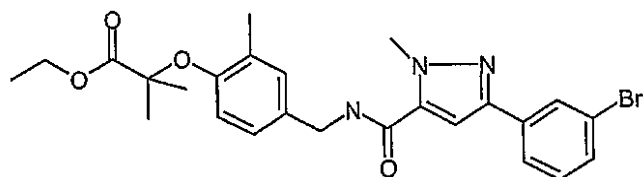
中間体59 (5 g, 16 mmol) の THF (5 mL) およびエタノール (50 mL) 溶液に、80 mL の NaOH (1 N) を加え、rt で 3 h 撹拌した。得られた混合物を留去し、100 mL の水で処理し、100 mL の HCl (1 N) を滴下し、1 h 撹拌し、濾過し、減圧下で乾燥した (4.3 g)。収率 = 96%。

10

【0242】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.91 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 4.19 (s, 3H)

【化99】



20

【0243】

中間体62

2-(2-(3-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル)アミノ)メチル]-2-メチルフェニル}オキシ)-2-メチルプロパン酸エチル

中間体61 (2.2 g, 7.8 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液に、5 mL (68 mmol) の SOCl_2 を加え、120 で 3 h 撹拌した。ついで反応混合物をトルエンで2度留去して、過剰の SOCl_2 を除き、中間体Cを得た。中間体10 (2.24 g, 7.8 mmol) および 3.27 mL (23.4 mmol) の Et_3N の無水 CH_2Cl_2 (150 mL) 溶液に中間体C (100 mL の CH_2Cl_2 で希釈した) を加え、ついで rt で 16 h 撹拌した。得られた混合物を 150 mL の HCl (1 N) で処理し、有機層を 150 mL の NaOH (1 N)、プラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で乾燥して非晶質固体 (3.5 g) を得た。収率 = 87%。

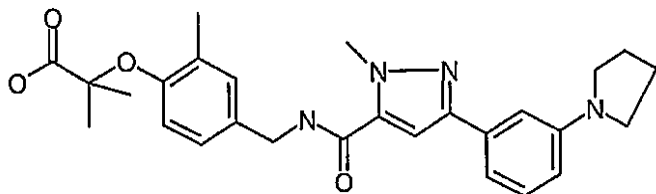
30

【0244】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.83 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.05 (s, 1H); 6.94 (d, 1H); 6.68 (s, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.25 (m, NH); 4.41 (d, 2H); 4.22-4.11 (quad, 2H; s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.52 (s, 6H); 1.19 (t, 3H)

40

【化100】



【0245】

実施例23

2-メチル-2-[(2-メチル-4-{[1-メチル-3-[3-(1-ピロリジン

50

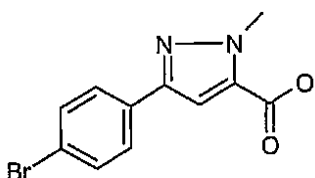
ニル)フェニル]-1H-ピラゾール5-イル}カルボニル)アミノ]メチル}フェニル)オキシ]プロパン酸

中間体56(150mg, 0.298mmol)のメタノール(10mL)溶液に、3mLのNaOH(1N)を加えた。ついでこれを90で3h攪拌した。得られた混合物に3mLのHCl(1N)を加え、ついで有機層を酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発乾固した。残渣をトルエンで結晶化し、ヘキサンで洗浄して、表題化合物を白色粉末(100mg)で得た。収率=70%。

【0246】

¹H NMR (CDCl₃) : 6.94 (s, 2H); 6.83 (dd, 2H); 6.57 (s, 2H); 6.41 (m, 1H); 6.20 (m, 1H); 4.27 (d, 2H); 4.01 (s, 3H); 3.16 (m, 4H); 2.02 (s, 3H); 1.82 (m, 4H); 1.40 (s, 6H)

【化101】



【0247】

中間体63

20

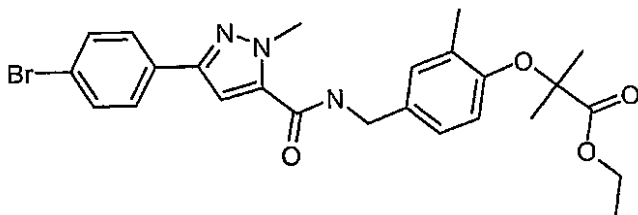
3-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

中間体49(5g, 16mmol)のTHF(10mL)およびエタノール(150mL)溶液に、80mLのNaOH(1N)を加えた。反応混合物をrtで3h攪拌し、蒸発乾固し、ついで水で処理し、HCl(1N)で酸性化して白色沈殿物を得、これを濾過により分離した(4.5g)。定量的収率。

【0248】

¹H NMR (DMSO) : 6.60 (d, 2H); 7.40 (d, 2H); 7.13 (s, 1H); 3.93 (s, 3H).

【化102】



30

【0249】

中間体64

2-(4-([3-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]カルボニル)アミノ)メチル]-2-メチルフェニル}オキシ)-2-メチルプロパン酸エチル

40

中間体63(2.2g, 7.8mmol)のトルエン(100mL)溶液に、2.86mL(40mmol)のSOCl₂を加え、110で3h攪拌した。ついで反応混合物をトルエンで2度留去し、過剰のSOCl₂を除去して中間体Dを得た。中間体153(2.25g, 7.8mmol)および3.3mL(23.5mmol)のEt₃Nの無水CH₂Cl₂(100mL)溶液に、50mLのCH₂Cl₂で希釈した中間体Dを滴下した。得られた混合物をrtで2h攪拌し、HCl(1N)、NaOH(1N)およびブラインで洗浄し、ついでこれをNa₂SO₄で乾燥し、留去してオフホワイトの固体(3.6g)を得た。収率=89%。

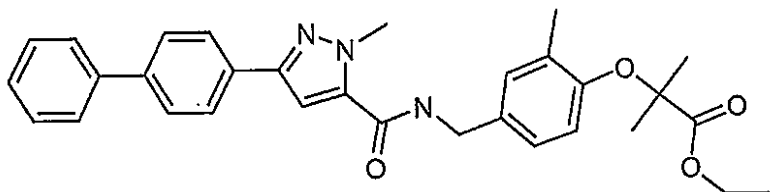
【0250】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.49 (d, 2H); 7.37 (d, 2H); 6.99 (s, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.60

50

(s, 1H); 6.50 (d, 1H); 6.14 (m, NH); 4.35 (d, 2H); 4.18-4.06 (quad, 2H; s, 3H); 2.10 (s, 3H); 1.46 (s, 6H); 1.13 (t, 3H)

【化103】



【0251】

10

中間体65

2 - ({ 4 - [({ [3 - (4 - ビフェニリル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

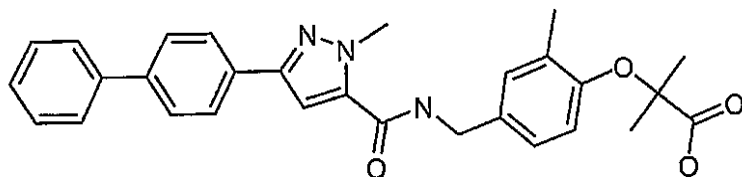
中間体64 (257 mg , 0.5 mmol) のトルエン (6 mL) 溶液に Pd (PPh₃)₄ (29 mg , 0.025 mmol) を加え、10 min 攪拌した。ついでエタノール (3 mL) 中の Na₂CO₃ (2 M) (0.65 mL , 1.3 mmol) およびフェニルボロン酸 (91 mg , 0.75 mmol) を加え、反応混合物に加え、これを還流条件下で2日攪拌した。得られた混合物に3 mL の水を加え、これをセライトで濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、蒸発乾固し、ついで酢酸エチルで処理し、NaHCO₃、水で

20

【0252】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.78 (d, 2H); 7.60-7.54 (m, 4H); 7.38 (t, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.07 (s, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.73 (s, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.21 (m, NH); 4.44 (d, 2H); 4.24-4.13 (s, 3H; quad, 2H); 2.18 (s, 3H); 1.53 (s, 6H); 1.20 (t, 3H)

【化104】



30

【0253】

実施例24

2 - ({ 4 - [({ [3 - (4 - ビフェニリル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

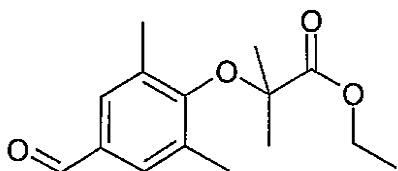
中間体65 (146 mg , 0.28 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に、4 mL の NaOH (2 N) を加え、rt で終夜攪拌した。得られた混合物を留去し、水で処理し、HCl (5 N) で酸性化し、5 min 攪拌した。ついでこれを濾過により分離し、水およびヘキサンで洗浄して表題化合物を白色粉末 (102 mg) で得た。収率 = 74 %。Mp = 90 ~ 95 (樹脂化)。

40

【0254】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.76 (d, 2H); 7.59-7.52 (m, 4H); 7.37 (t, 2H), 7.29 (d, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.73 [(d, 1H) + (s, 1H)]; 6.26 (m, NH); 4.45 (d, 2H); 4.18 (s, 3H); 2.19 (s, 3H); 1.56 (s, 6H)。

【化105】



【0255】

中間体66

2 - (4 - ホルミル - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル
 8 . 1 6 g (0 . 0 5 3 m o l) の 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルベンズアルデヒド
 および 1 4 . 7 2 g (0 . 1 0 6 m o l) の K_2CO_3 のアセトン (8 0 m L) 溶液を
 3 0 m i n 還流した。ついで反応混合物に 1 2 m L (0 . 0 8 m o l) の 2 - プロモ - 2
 - メチルプロパン酸エチルを加え、これを還流条件下で 6 5 h 攪拌した。還流中、3 当量
 の K_2CO_3 および 3 . 5 当量のプロモ誘導体を徐々に加えた。得られた混合物を濾過に
 より分離し、アセトンで洗浄し、蒸発乾固した。残渣を CH_2Cl_2 で希釈し、 $NaOH$
 (1 N) で洗浄し；エマルジョンが生成し、これをセライトで濾過し、水で洗浄し、再度
 セライトで濾過し、 $MgSO_4$ で乾燥し、蒸発乾固して暗色オイルを得、これをフラッシ
 ュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 1 0 0 %) で精製して暗色オイル (5 . 3 g) を得
 た。収率：3 7 %。

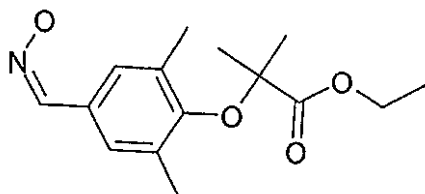
10

20

【0256】

1H NMR (DMSO = 2.51) : 9.87 (s, CHO); 7.60 (s, 2H); 4.20 (quad, 2H); 2.21 (s, 6
 H); 1.42 (s, 6H); 1.26 (t, 3H)

【化106】



30

【0257】

中間体67

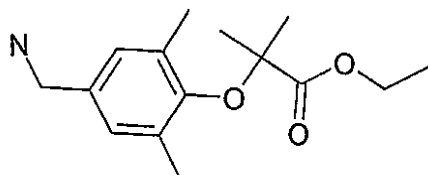
2 - { 4 - [(Z) - (ヒドロキシイミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } -
 2 - メチルプロパン酸エチル
 5 . 3 1 g (0 . 0 2 m o l) の 中間体 6 6 の エタノール (5 0 m L) および 水 (1 6
 m L) 溶液に、2 . 3 g (0 . 0 3 2 m o l) の ヒドロキシルアミン塩酸塩 および 4 . 9
 4 g (0 . 0 6 m o l) の 酢酸ナトリウムを加えた。反応混合物を r t で 1 8 h 攪拌し、
 留去した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチルで 2 度抽出し、水およびブラ
 インで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、蒸発乾固してオレンジ色オイル (5 . 5 6 g) を得
 た。収率：9 9 %。

40

【0258】

1H NMR (DMSO) : 11.07 (s, OH); 8.00 (s, 1H); 7.24 (s, 2H); 4.18 (quad, 2H); 2.14
 (s, 6H); 1.39 (s, 6H); 1.25 (t, 3H)

【化107】



CIH

【0259】

中間体68

2-[4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチル塩酸塩

5.55 g (0.02 mol) の中間体67のエタノール(70 mL)溶液に、窒素雰囲気下で1.14 mLの酢酸(1当量)および555 mgのPd/C10%(10重量%)を加え、これを水素でパージした。15バルの水素圧、rtで3日間反応を続けた。得られた混合物をセライトで濾過し、エタノールで洗浄し、蒸発乾固した。残渣を75 mLの水で希釈し、30 mLのジエチルエーテルで2度洗浄した。有機層を30 mLの水で洗浄した。水層を合わせ、NaOH(30%)をpH=10になるまで加えた。ついで30 mLのジエチルエーテルで3度抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過した。得られた溶液にHClガスを数分間通導させた。溶液を蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂100%~CH₂Cl₂/MeOH90/10)で精製し、粘着性のあるクリーム色固体(800 mg)を得た。収率:13%。

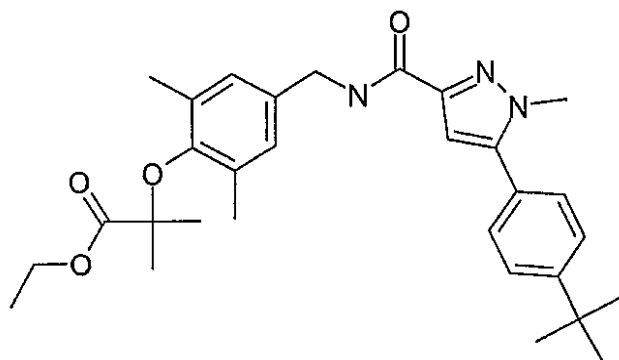
10

20

【0260】

¹H NMR (DMSO): 8.37 (s, NH₂); 7.15 (s, 2H); 4.19 (quad, 2H); 3.88 (s, 2H); 2.13 (s, 6H); 1.38 (s, 6H); 1.26 (t, 3H)

【化108】



30

【0261】

中間体69

2-{4-[(5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル]アミノ)メチル]-2,6-ジメチルフェノキシ}-2-メチルプロパン酸エチル

43 mg (0.165 mmol) の中間体3のトルエン(30 mL)および60 μL (0.825 mmol)のSOCl₂の溶液を110で4h加熱した。得られた混合物を留去し、トルエンで希釈し、再度留去して対応する酸塩化物を得た。50 mg (0.165 mmol)の中間体68の20 mLのCH₂Cl₂および71 μL (0.49 mmol)のEt₃Nの溶液に、酸塩化物(10 mLのCH₂Cl₂で希釈した)を加えた。反応混合物をrtで16h攪拌した。得られた混合物をCH₂Cl₂で希釈し、HCl(1N)、NaHCO₃で2度洗浄し、ブラインで1度洗浄し、蒸発乾固して青白色オイル(70 mg)を得た。収率:84%。

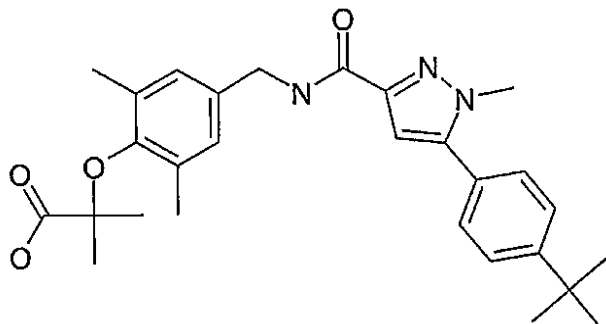
40

【0262】

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 7.1 (m, NH); 6.9 (s, 2H); 6.8 (s, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.22 (quad, 2H); 3.8 (s, 3H); 2.1 (s, 6H); 1.4 (s, 6H); 1.39 (s, 9H); 1.38 (t, 3H)

【化109】



10

【0263】

実施例25:

2 - { 4 - [({ [5 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸

70 mg (0 . 138 mmol) の中間体69のエタノールおよび1.4 mLのNaOH (1 N) の溶液を80 で4 h加熱した。得られた混合物を留去し、冷 (0) HCl (1 N) で酸性化した。得られた沈殿物を濾過により分離し、水およびペンタンで洗浄し、ついで減圧下で乾燥して白色固体 (70 mg) を得た。定量的収率。Mp : > 102 (樹脂化) 。

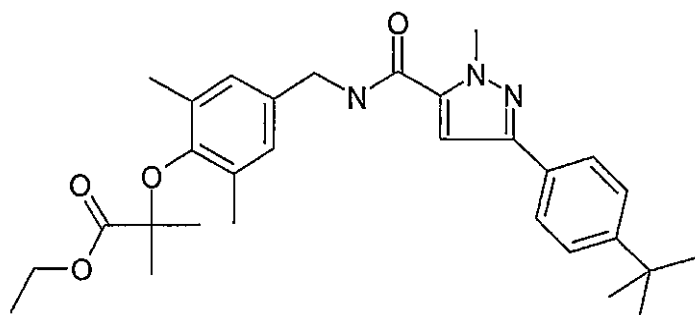
20

【0264】

LC - TOF : MNa + 計算値 = 500 , 2526 ; MNa + 実測値 = 500 . 2511 ; = 3 ppm

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.43 (d, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.22 (m, NH); 6.93 (s, 2H); 6.81 (s, 1H); 4.46 (d, 2H); 3.83 (s, 3H); 2.15 (s, 6H); 1.43 (s, 6H); 1.29 (s, 9H)

【化110】



30

【0265】

中間体70

2 - { 4 - [({ [3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル

43 mg (0 . 165 mmol) の中間体5のトルエン (30 mL) および SOCl_2 (60 μL , 0 . 825 mmol) の溶液を110 で4 h加熱した。得られた混合物を留去し、トルエンで希釈し、再度留去して、対応する酸塩化物を得た。50 mg (0 . 165 mmol) の中間体68の CH_2Cl_2 (20 mL) および Et_3N (71 μL , 0 . 49 mmol) の溶液に、酸塩化物 (10 mL の CH_2Cl_2 で希釈した) を加えた。反応混合物をrtで16 h攪拌した。

40

【0266】

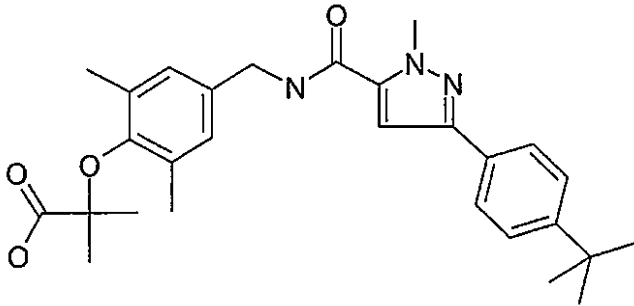
50

得られた混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 HCl (1 N)、 NaHCO_3 で2度洗浄し、ブラインで1度洗浄し、蒸発乾固して黄白色オイル (50 mg) を得た。収率：60 %

【0267】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.6 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 6.88 (s, 2H); 6.7 (s, 1H); 6.3 (m, NH); 4.4 (d, 2H); 4.2 (quad, 2H); 4.15 (s, 3H); 2.1 (s, 6H); 1.4 (s, 6H); 1.26 (t, 3H); 1.25 (s, 9H)

【化111】



10

【0268】

実施例 26

2 - { 4 - [({ [3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸

20

50 mg (0.1 mol) の中間体 70 のエタノールおよび NaOH (1 mL, 1 N) の溶液を 80 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、冷 (0) HCl (1 N) で酸性化した。得られた沈殿物を濾過により分離し、水およびペンタンで洗浄し、ついで減圧下で乾燥して白色粉末 (50 mg) を得た。定量的収率。Mp : > 122 (樹脂化)

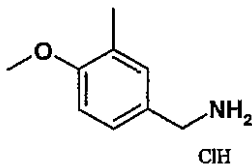
【0269】

LC - TOF : MH + 計算値 = 478.2706 ; MH + 実測値 = 478.2704 ; = 0.4 ppm

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.49 (d, 2H); 7.22 (d, 2H); 6.79 (s, 2H); 6.55 (s, 1H); 6.10 (m, NH); 4.31 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 2.05 (s, 6H); 1.33 (s, 6H); 1.14 (s; 9H)

【化112】



【0270】

中間体 71

{ [3 - メチル - 4 - (メチルオキシ) フェニル] メチル } アミン塩酸塩

40

4 - メトキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド (10 g, 66.6 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.87 g, 111.2 mmol) および Et_3N (63 mL, 440 mmol) を CH_2Cl_2 (250 mL) 中、rt で 18 h 攪拌した。混合物を水 (150 mL) でクエンチし、この水層を CH_2Cl_2 (150 mL) および酢酸エチル (150 mL) で抽出した。有機層を留去して生成物 A を得た。10.6 g (280 mmol) の NaBH_4 の無水 DME (150 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で TiCl_4 (15.3 mL, 140 mmol) を滴下し、ついで温度を 0 に維持しながら、50 mL の DME で希釈した生成物 A を滴下した。得られた混合物を rt で終夜攪拌した。0 で、200 mL の水を徐々に加えて混合物をクエンチし、ついで NaOH (25%) で

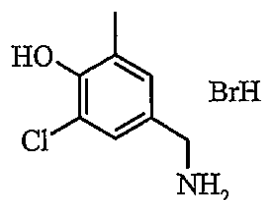
50

塩基性化した。紺青色の沈殿物が生成した。有機層を酢酸エチルで3回抽出し、濾過し、留去した。得られた黄色オイルを無水ジエチルエーテルで希釈し、0 で50 mLのHCl (2 Nジエチルエーテル溶液)を加えて白色沈殿物を得、これを濾過により分離した(10.9 g)。収率：87%。

【0271】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) : 7.33-7.24 (m, 2H); 6.95 (d, 1H); 3.88 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 2.14 (s, 3H)

【化113】



10

【0272】

中間体72

4-(アミノメチル)-2-クロロ-6-メチルフェノール臭化水素酸塩

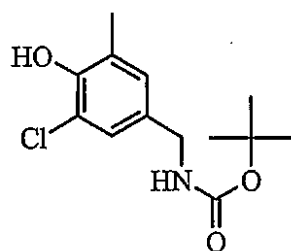
中間体71 (2 g, 10.8 mmol)の氷酢酸(20 mL)溶液に、 $T < 30$ で2.57 mL (3当量)の SO_2Cl_2 を滴下した。反応混合物をrtで2 h攪拌した。ついで100 mLのHBr (48%)を加え、得られた混合物を90 で18 h加熱した。混合物を留去し、トルエンで希釈し、再度留去して褐色の固体を得た。収率：生成物を次のステップに直接用いた。

20

【0273】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) : 7.39 (s, 1H); 7.24 (s, 1H); 3.95 (m, 2H); 2.26 (s, 3H)

【化114】



30

【0274】

中間体73

(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチル

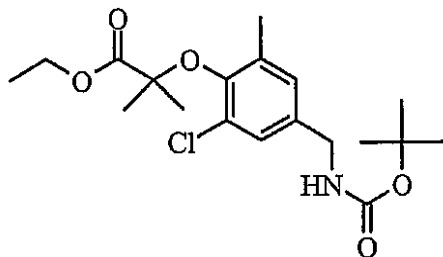
中間体72の CH_2Cl_2 、THFおよび Et_3N (4.77 mL)溶液に6.19 mLの Boc_2O を加え、これをrtで18 h攪拌した。3 mLの Boc_2O を加え、4 h攪拌した。得られた混合物を留去し、 CH_2Cl_2 で希釈し、水/ NaOH (1 N)で処理し、分離した。水層をHCl (1 N)/ H_2O で中和した。得られた溶液を留去し、生成した沈殿物を濾過し、ペンタンで洗浄してクリーム色粉末(1.64 g)を得た。収率：55.8%。

40

【0275】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.01 (s, 1H); 6.88 (s, 1H); 5.51 (m, 1H); 4.72 (m, 1H); 4.10 (d, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.39 (s, 9H)

【化 1 1 5】



【0 2 7 6】

中間体 7 4

2 - (4 - { [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } - 2 - クロロ - 6 - メチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

1.64 g (6.03 mmol) の中間体 7 3 のアセトン溶液に、2.5 g (3 当量) の K_2CO_3 および 2.68 mL (3 当量) の 2 - ブロモ - 2 - メチルプロパン酸エチルを加えた。反応混合物を 120 h 還流した。3 当量のプロモ誘導体を、24 h、72 h および 96 h に加えた。得られた混合物を留去し、ジエチルエーテルで希釈し、水で洗浄した。有機層を留去し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / CH_2Cl_2 80 / 20 ~ CH_2Cl_2 100%) および自動クロマトグラフィー (CH_2Cl_2 100%) で精製して、無色オイル (1.3 g) を得た。収率 : 59%。

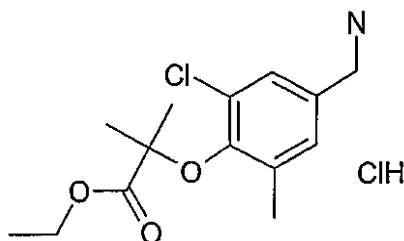
10

20

【0 2 7 7】

1H NMR ($CDCl_3$) : 7.02 (d, 1H); 6.88 (d, 1H); 4.21 (quad, 2H); 4.13 (d, 2H); 2.14 (s, 3H); 1.44 (s, 6H); 1.39 (s, 9H); 1.28 (t, 3H)

【化 1 1 6】



30

【0 2 7 8】

中間体 7 5

2 - [4 - (アミノメチル) - 2 - クロロ - 6 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル塩酸塩

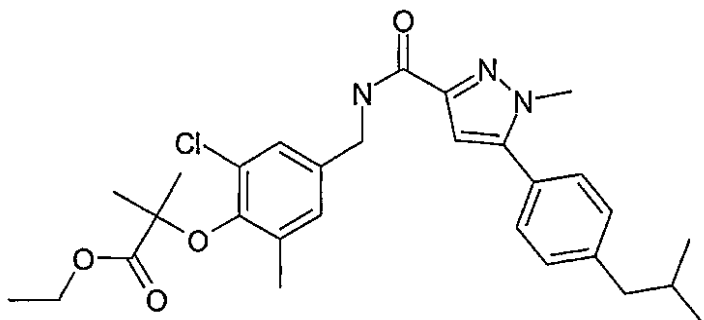
1.3 g (3.38 mmol) の中間体 7 4 の CH_2Cl_2 溶液を水 / 氷浴で冷却しながら 1.04 mL (4 当量) のトリフルオロ酢酸を加え、rt で 18 h 攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固し、ジエチルエーテルで希釈した。沈殿物が生成し、これを濾過して樹脂状残渣を得た。これを水中に入れ、混合物が pH = 8 ~ 9 になるまで NaOH (1 N) を加えた。有機層をジエチルエーテルで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、留去した。残渣を少量のジエチルエーテルで希釈し、ついで HCl 飽和ジエチルエーテルを加えて沈殿物を得、これを濾過し、デシケーター中で乾燥して、クリーム色固体 (600 mg) を得た。収率 : 55%。

40

【0 2 7 9】

1H NMR (DMSO) : 7.44 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 4.14 (quad, 2H); 3.90 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.39 (s, 6H); 1.21 (t, 3H)

【化 1 1 7】



10

【 0 2 8 0】

中間体 7 6

2 - { 2 - クロロ - 4 - [({ [5 - (4 - イソブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 6 - メチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル

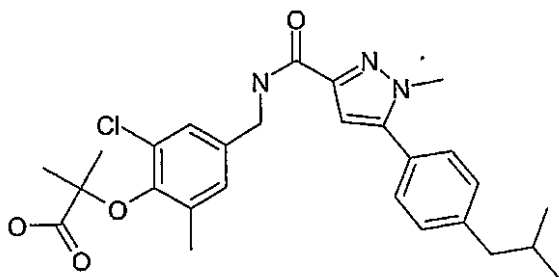
200 mg (0.77 mmol) の中間体 3 2 のトルエン溶液に 280 μ L (3.85 mmol) の SOCl_2 を加え、110 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去した。273 mg (0.85 mmol) の中間体 7 5 の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液に 245 μ L (1.7 mmol) の Et_3N を加え、この残渣 (10 mL の無水 CH_2Cl_2 で希釈した) を滴下した。rt で 4 h 攪拌後、得られた混合物を 50 mL の CH_2Cl_2 で希釈し、 HCl (0.5 N)、 NaHCO_3 および水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} 99 / 1$) で精製して無色オイル (210 mg) を得た。収率 : 52 %。

20

【 0 2 8 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.25 (d, 2H); 7.17 (d, 2H); 7.11 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 6.79 (s, 1H); 4.46 (d, 2H); 4.22 (quad, 2H); 3.81 (s, 3H); 2.46 (d, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.83 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.28 (t, 3H); 0.87 (d, 6H)

【化 1 1 8】



30

【 0 2 8 2】

実施例 2 7

2 - { 2 - クロロ - 4 - [({ [5 - (4 - イソブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 6 - メチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸

40

210 mg (0.4 mmol) の中間体 7 6 のエタノール (50 mL) および NaOH (1 N, 2 mL) 溶液を、60 で 5 h 加熱した。得られた混合物を留去し、5 mL の水で希釈し、 HCl (1 N) を滴下して $\text{pH} = 4$ に酸性化した。得られた固体を濾過し、 CH_2Cl_2 で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で留去して白色フォーム (184 mg) を得た。収率 : 87 %。Mp : 75 ~ 80 (樹脂化)。

【 0 2 8 3】

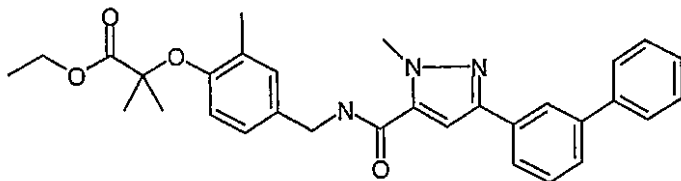
LC - TOF : MH + 計算値 = 498.2159 ; MH + 実測値 = 498.2126 ; = 6.7 ppm

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.35-7.21 (m, 3H); 7.16 (m, 2H); 7.04 (s, 1H); 6.80 (s, 1H);

50

4.48 (d, 2H); 3.82 (s, 3H); 2.46 (d, 2H); 2.21 (s, 3H); 1.84 (m, 1H); 1.51 (s, 6H); 0.87 (d, 6H)

【化119】



【0284】

中間体77

2-[4-(3-(3-ピフェニル-3-イル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル)アミノ}メチル)-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

270mg (0.52mmol)の中間体62のトルエン(6.3mL)溶液に、30mg (0.026mmol)のPd(PPh₃)₄を加え、10min攪拌した。ついでNa₂CO₃(2N)水溶液(0.7mL)およびエタノール(2~3mL)中の96mg (0.78mmol)のp-フェニルボロン酸を反応混合物に加えた。得られた混合物を終夜還流し、ついで3mLの水を加え、10min攪拌し、セライトで濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃および水で

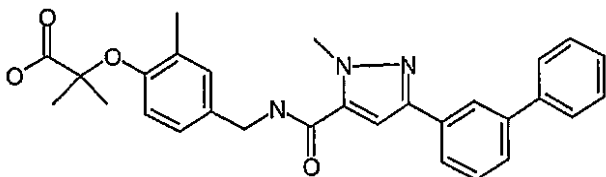
10

20

【0285】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.92 (s, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.43-7.33 (m, 3H); 7.29 (d, 1H); 7.07 (s, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.74 (s, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.17 (m, NH); 4.43 (d, 2H); 4.22-4.13 (s, 3H; quad, 2H); 2.17 (s, 3H); 1.53 (s, 6H); 1.20 (t, 3H)

【化120】



30

【0286】

実施例28

2-[4-(3-(3-ピフェニル-3-イル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル)アミノ}メチル)-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロパン酸

中間体77のエタノール(3~4mL)およびNaOH(2N)(4mL)溶液をrtで終夜攪拌した。得られた混合物を留去し、ついで水で希釈し、HCl(5N)でpH=1まで酸性化し、30min攪拌した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥して白色固体(153mg)を得た。収率:63%(中間体62から)。Mp:88(樹脂化)。

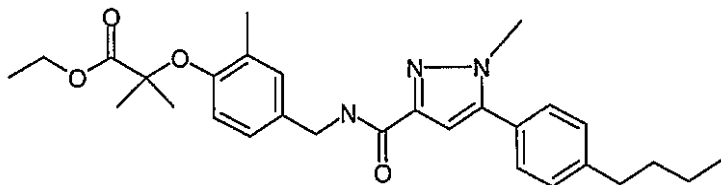
40

【0287】

LC-TOF: MH+実測値=484.2194; MH+計算値=484.2236; =8.4ppm

¹H NMR (CDCl₃) : 7.91 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.47 (d, 1H); 7.42-7.33 (m, 3H); 7.29 (d, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.99 (d, 1H); 6.75 (s, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.30 (m, NH); 4.43 (d, 2H); 4.18 (s, 3H); 2.17 (s, 3H); 1.55 (s, 6H)

【化121】



【0288】

中間体78

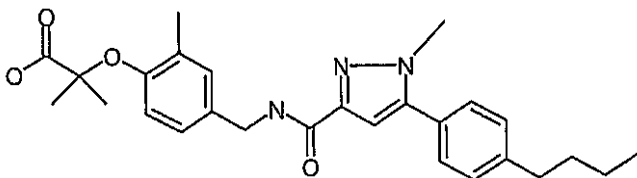
2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル 10

257 mg (0.5 mmol) の中間体52のトルエン (6 mL) 溶液に、0.029 g (0.025 mmol) の Pd (PPh₃)₄ を加え、10 min 撹拌した。ついで Na₂CO₃ (2 N) 水溶液 (0.65 mL , 1.3 mmol) および 2 ~ 3 mL のエタノールに溶解した 76 mg (0.75 mmol) のブチルボロン酸を加えた。反応混合物を終夜還流した。ついで 3 mL の水を加え、溶液をセライトで濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ および水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、留去し、シリカゲル (CH₂Cl₂ / AcOEt 95 / 5) で精製した。収率：生成物を次のステップに直接用いた。 20

【0289】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.28-7.20 (m , 4H); 7.08 (s , 1H); 6.97 (d , 1H); 6.78 (s , 1H); 6.55 (d , 1H); 4.46 (d , 2H); 4.18 (quad , 2H); 3.79 (s , 3H); 2.59 (t , 2H); 2.15 (s , 3H); 1.57 (m , 2H); 1.51 (s , 6H); 1.32 (m , 2H); 1.20 (t , 3H); 0.88 (t , 3H)

【化122】



30

【0290】

実施例29

2 - ({ 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 40

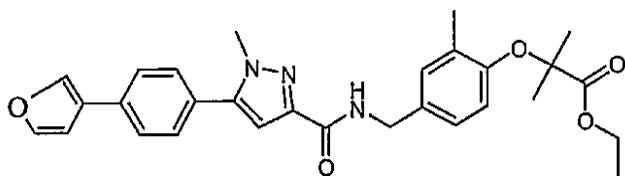
中間体78のエタノールおよびNaOH (2 N) 溶液を r t で終夜撹拌した。得られた混合物を留去し、HCl (5 N) で pH = 1 まで酸性化し、30 min 撹拌した。ついで沈殿物を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥した。残渣は精製しなかった (24 mg) 。収率：10% (中間体78から) 。Mp：112。

【0291】

RMN (CDCl₃) : 7.27-7.20 (m , 4H); 7.12 (s , 1H); 7.00 (d , 1H); 6.78 (s , 1H); 6.72 (d , 1H); 4.46 (d , 2H); 3.79 (s , 3H); 2.59 (t , 2H); 2.16 (s , 3H); 1.57 (m , 2H); 1.54 (s , 6H); 1.32 (m , 2H); 0.88 (t , 3H)

3.83 (s, 3H); 2.17 (s, 3H); 1.54 (6H)

【化 1 2 7】



【 0 3 0 1】

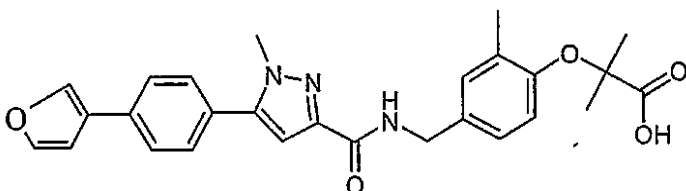
中間体 8 0

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (3 - フラニル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル

250 mg (0 . 4 8 6 m m o l) の中間体 5 2 のトルエン (6 m L) 溶液に、28 mg の Pd (P P h ₃) ₄ (0 . 0 2 4 m m o l) を加え、これを 1 0 m i n 攪拌した。ついで Na₂CO₃ (2 M) 水溶液 (0 . 6 5 m L)、3 m L のエタノールで希釈した 1 0 9 m g (1 m m o l) の 3 - フラニルボロン酸を加え、ついでこれを終夜還流した。得られた混合物に 6 m L の水を加え、これをセライトで濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、留去し、酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ および水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発乾固した。残渣をメタノールで再結晶した (1 5 3 m g)。収率：59%

¹H NMR (CDCl₃) : 7.73 (s, 1H); 7.52 (d, 2H); 7.44 (m, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.09-7.00 (m, 2H); 6.97 (d, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.97 (s, 1H); 6.55 (d, 1H); 4.46 (d, 2H); 4.18 (quad, 2H); 3.82 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.51 (s, 6H); 1.20 (t, 3H)

【化 1 2 8】



【 0 3 0 2】

実施例 3 3

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (3 - フラニル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

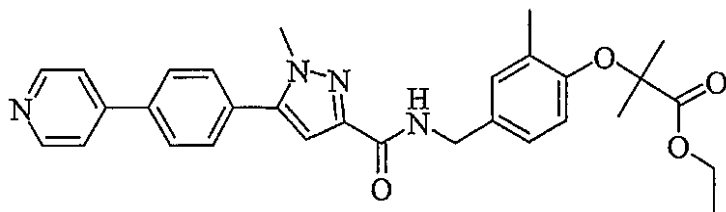
153 mg (0 . 3 m m o l) の中間体 8 0 のエタノール (5 m L) および NaOH (2 N) (5 m L) 溶液を終夜攪拌した。ついでエタノールを留去した。残渣を HCl (5 N) で酸性化し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、留去した。ついでこれを分取 LC で精製して淡黄色粉末 (5 m g) を得た。収率：3.46%。Mp：102 (樹脂化)。

【 0 3 0 3】

LC - TOF : MH + 実測値 = 474 . 1971 ; MH + 計算値 = 474 . 2029 ; = 12 . 2 ppm

¹H NMR (DMSO) : 8.44 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.42 (d, 2H); 6.92 (s, 1H); 6.88 (s, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.49 (d, 1H); 4.14 (d, 2H); 3.76 (s, 1H); 1.96 (s, 3H); 1.31 (s, 6H).

【化129】



【0304】

中間体81

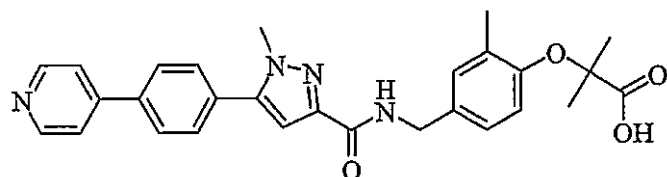
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - ピリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸エチル

250 mg (0.486 mmol) の中間体52のトルエン (6 mL) 溶液に、28 mg の Pd (PPh₃)₄ (0.024 mmol) を加え、これを10 min 攪拌した。ついで0.65 mL の Na₂CO₃ (2 M) 水溶液、3 mL のエタノールで希釈した120 mg (1 mmol) の4 - ピリジンボロン酸を加え、ついでこれを終夜還流した。得られた混合物に6 mL の水を加え、ついでこれをセライトで濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、留去し、酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ および水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 100% ~ CH₂Cl₂ / 酢酸エチル 90 / 10) で精製して所望の生成物 (175 mg) を得た。収率 : 70%。

【0305】

¹H NMR (CDCl₃) : 8.65 (d, 2H); 7.69 (d, 2H); 4.48 (m, 4H); 7.09-7.03 (m, 2H); 6.98 (d, 1H); 6.87 (s, 1H); 6.56 (d, 1H); 4.47 (d, 2H); 4.18 (quad; 2H); 3.86 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 1.52 (s, 6H); 1.20 (t, 3H)

【化130】



【0306】

実施例34

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (4 - ピリジニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸

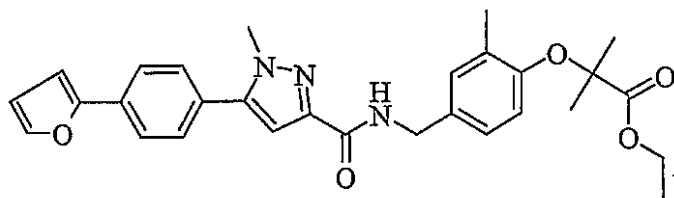
189 mg (0.37 mmol) の中間体81のエタノール (6 mL) およびNaOH (2 N) (6 mL) 溶液をrtで終夜攪拌した。ついでエタノールを留去し、得られた溶液に水を加えた。HCl (5 N) を加えて酸を沈殿させ、これを濾過し、乾燥して白色粉末 (111 mg) を得た。収率 : 62%。Mp : 264 (分解)。

【0307】

LC - TOF : MH + 実測値 = 485.2197 ; MH + 計算値 = 485.2189 ; = 1.6 ppm

¹H NMR (DMSO) : 8.75 (m, 3H); 8.04 (d, 2H); 7.87 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 6.95 (s, 1H); 6.72 (d, 1H); 4.40 (d, 2H); 4.04 (s, 3H); 2.21 (s, 3H); 1.56 (s, 6H)

【化131】



【0308】

中間体82

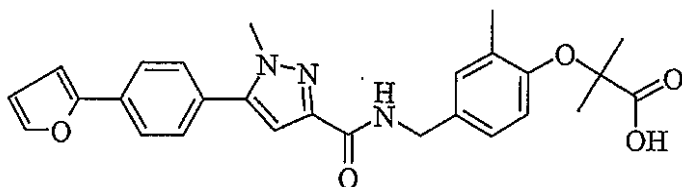
2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (2 - フラニル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル 10

250 mg (0.486 mmol) の中間体52のトルエン (6 mL) 溶液に28 mg の Pd (PPh₃)₄ (0.024 mmol) を加え、これを10 min 攪拌した。ついで0.65 mL の Na₂CO₃ (2 M) 水溶液、3 mL のエタノールで希釈した109 mg (1 mmol) の2 - フラニルボロン酸を加え、ついでこれを終夜還流した。得られた混合物に6 mL の水を加え、ついでこれをセライトで濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、留去し、酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ および水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 100% ~ CH₂Cl₂ / 酢酸エチル 90 / 10) で精製して所望の生成物 (175 mg) を得た。収率 : 72%。 20

【0309】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.70 (d, 2H); 7.44 (s, 1H); 7.37 (d, 2H); 7.09-7.01 (m, 2H); 6.97 (d, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.44 (m, 1H); 4.46 (d, 2H); 4.18 (quad, 2H); 3.82 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 1.51 (s, 6H); 1.20 (t, 3H)

【化132】



30

【0310】

実施例35

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (2 - フラニル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸 40

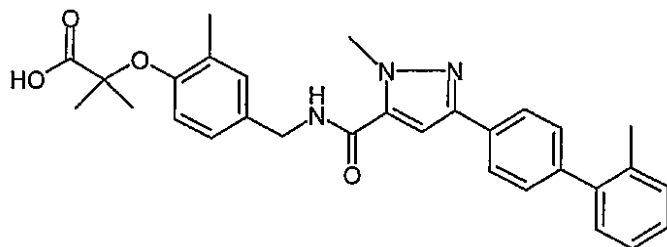
175 mg (0.35 mmol) の中間体82のエタノール (6 mL) およびNaOH (2 N) (6 mL) 溶液をrtで終夜攪拌した。ついでエタノールを留去し、得られた溶液に水を加えた。HCl (5 N) を加えて酸を沈殿させ、これを濾過し、水で洗浄し、乾燥して白色粉末 (142 mg) を得た。収率 : 86%。Mp : 96 (樹脂化)。

【0311】

LC - TOF : MH + 実測値 = 474.2057 ; MH + 計算値 = 474.2029 ; = 5.9 ppm

¹H NMR (CDCl₃) d: 7.69 (d, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.10 (d, 1H); 6.96 (d, 1H); 6.84 (s, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.44 (m, 1H); 4.45 (d, 2H); 3.82 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 1.55 (s, 6H)

【化 1 3 3】



【 0 3 1 2】

実施例 3 6

2 - メチル - 2 - { 2 - メチル - 4 - [({ [1 - メチル - 3 - (2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェノキシ } プロパン酸

200 mg (0.39 mmol) の中間体 6 4 のトルエン (5 mL) 溶液に 22.4 mg の Pd (PPh₃)₄ (0.02 mmol) を加え、これを 10 mi 攪拌した。ついで Na₂CO₃ (2 M) 水溶液および 2.5 mL のエタノールで希釈した 106 mg (0.8 mmol) の 2 - メチルフェニルボロン酸を加え、これを終夜還流した。ついで水を加え、これをセライトで濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃、水で洗浄し、ついで Na₂SO₄ で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂ / 酢酸エチル 95 / 5) で精製した。この生成物のエタノール (4 mL) 溶液および NaOH (2 N) (4 mL) を rt で終夜攪拌した。これを濾過し、エタノールを留去し、得られた溶液を水で希釈した。ついで水溶液を HCl (5 N) で pH = 1 まで酸性化して沈殿物を生成させ、これを濾過し、水で洗浄し、水で洗浄し、乾燥して白色粉末 (181 mg) を得た。収率 : 93 %。Mp : 90 ~ 100 (樹脂化)。

10

20

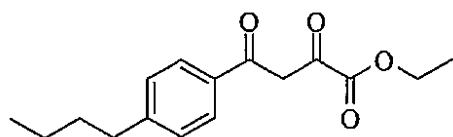
【 0 3 1 3】

LC - TOF : MH + 実測値 = 498.2384 ; MH + 計算値 = 498.2393 ; = 1.8 ppm

¹H NMR (DMSO) : 8.88 (m, NH); 7.68 (d, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.23 (s, 1H); 7.18-7.09 (m, 4H); 7.01 (s, 1H); 6.94 (d, 1H); 6.54 (d, 1H); 4.23 (d, 2H); 4.00 (s, 1H); 2.13 (s, 3H); 2.02 (s, 3H); 1.37 (s, 6H)

30

【化 1 3 4】



【 0 3 1 4】

中間体 8 3

4 - (4 - ブチルフェニル) - 2 , 4 - ジオキソブタン酸エチル

1.44 g (62.6 mmol) のナトリウムを窒素雰囲気下で 115 mL のエタノール溶液に溶解した。溶液を 0 ~ 5 に冷却した。ついで 20 mL のエタノールで希釈した 10 g (56.7 mmol) の 1 - (4 - ブチルフェニル) エタノンを滴下し、これを 30 min 攪拌した。15 mL のエタノールで希釈した 8.5 mL (62.6 mmol) のエタン二酸ジエチルを滴下し、反応混合物を rt で 20 h 30 攪拌した。ついでこれを留去し、酢酸エチルで希釈し、1 N HCl、水で 2 度洗浄し、ブラインで 1 度洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、留去してオレンジ色オイル (14.37 g) を得た。収率 : 92 %。スペクトルはケトエノール平衡を示す。

40

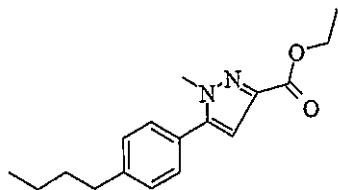
【 0 3 1 5】

¹H NMR (DMSO = 2.50) : 8.02-7.86 (2d, 2H); 7.24-7.35 (2d, 2H); 7.11 (s, 0.7 H

50

エノール形); 4.36-4.18 (2 quad, 2H); 2.68 (t, 2H); 2.55 (s, 0.2H ケトン 体); 1.58 (m, 2H); 1.34 (m, 5H); 0.9 (t, 3H)

【化 1 3 5】



【0 3 1 6】

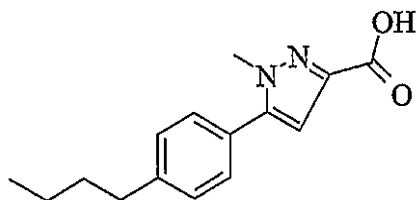
中間体 8 4

5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル
1 4 . 3 7 g (5 2 m m o l) の中間体 8 3 のエタノール (1 5 0 m L) 溶液に、 8 .
3 m L (1 5 6 m m o l) のメチルヒドラジンを加え、これを 1 9 h 還流した。得られた
混合物を留去し、酢酸エチルおよび水で希釈し、1 N H C L、水およびブラインで洗浄
し、M g S O₄ で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢
酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 7 0 / 3 0) で精製して、所望の生成物を得られた二番目の分画
として得た (黄色オイル 3 . 3 g) 。収率 : 2 2 % 。

【0 3 1 7】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 7.48 (d, 2H); 7.34 (d, 2H); 6.85 (s, 1H); 4.28 (quad, 2H)
; 3.91 (s, 3H); 2.64 (t, 2H); 1.59 (m, 2H); 1.40-1.28 (t+m, 5H); 0.92 (t, 3H)

【化 1 3 6】



【0 3 1 8】

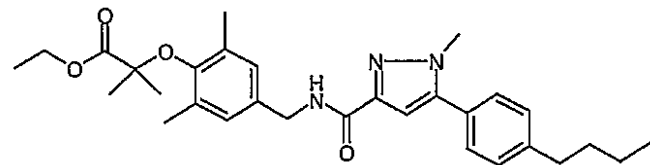
中間体 8 5

5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
3 . 3 g (1 1 . 5 m m o l) の中間体 8 4 のエタノール (5 0 m L) および 1 N N
a O H (2 3 m L) 溶液を 8 0 ° で 2 h 1 5 加熱した、ついでこれを留去し、水で希釈し
、1 N H C L で p H = 1 まで酸性化し、水層からチューインガム様残渣を分離し、C H
2 C l 2 に溶解し、M g S O₄ で乾燥し、留去してクリーム色固体 (2 . 8 0 g) を得た
。収率 : 9 4 % 。

【0 3 1 9】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 7.47 (d, 2H) ; 7.33 (d, 2H) ; 6.76 (s, 1H) ; 3.88 (s, 3H) ; 2
.64 (t, 2H) ; 1.59 (m, 2H) ; 1.33 (m, 2H) ; 0.90 (t, 3H)

【化 1 3 7】



【0 3 2 0】

中間体 8 6

2 - { 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 -
イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロ
パン酸エチル

10

20

30

40

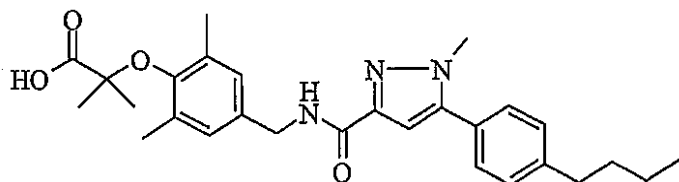
50

43 mg (0.166 mmol) の中間体 85 の 60 μ L (0.83 mmol) の SOCl_2 を加えたトルエン (3 mL) 溶液を 110 で 3 h 加熱した。ついで 60 μ L の SOCl_2 を加え、これを 1 h 加熱したところさらに変化しなかった。得られた混合物を留去し、10 mL のトルエンで希釈し、留去した (2 回)。残渣を 1 mL の CH_2Cl_2 で希釈し、0、窒素雰囲気下で、50 mg (0.166 mmol) の中間体 68 の 62 μ L (0.45 mmol) の Et_3N を加えた CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に加えた。反応混合物をこの温度で 2 h 撹拌した。これを NaHCO_3 、1 N HCl およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、留去した (63 mg)。収率：75%。

【0321】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.25 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 7.07 (m, NH); 6.89 (s, 2H); 6.79 (s, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.22 (quad, 2H); 3.80 (s, 3H); 2.59 (t, 2H); 2.12 (s, 6H); 1.57 (m, 2H); 1.39 (s, 6H); 1.35-1.25 (m, 5H); 0.88 (t, 3H)

【化138】



【0322】

実施例 37

2 - { 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸

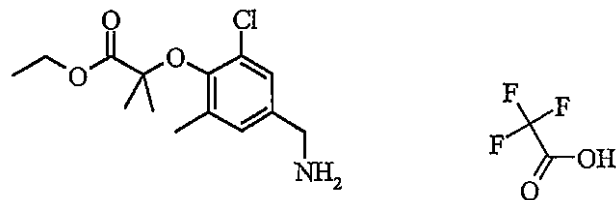
63 mg (0.12 mmol) の中間体 86 のエタノール (4 mL) および NaOH (2 N) (4 mL) 溶液を rt で終夜撹拌した。ついでこれを留去し、水で希釈し、1 N HCl で pH = 1 まで酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥して淡褐色粉末 (41 mg) を得た。収率：69%。Mp : 72 (樹脂化)。

【0323】

LC - TOF : MH + 実測値 = 478.2708 ; MH + 計算値 = 478.2706 ; = 0.4 ppm

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.25 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 7.14 (m, NH); 6.94 (s, 2H); 6.79 (s, 1H); 4.46 (d, 2H); 3.81 (s, 3H); 2.60 (t, 2H); 2.15 (s, 6H); 1.57 (m, 2H); 1.44 (s, 6H); 1.32 (m, 2H); 0.88 (t, 3H)

【化139】



【0324】

中間体 87

2 - [4 - (アミノメチル) - 2 - クロロ - 6 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルエチルトリフルオロ酢酸塩

4.43 g (11.48 mmol) の中間体 74 の CH_2Cl_2 (45 mL) 溶液に、0 で、3.54 mL (46 mmol) のトリフルオロ酢酸を加え、反応混合物を rt で 28 h 撹拌した。ついで 2 当量のトリフルオロ酢酸を加え、これを 24 h 撹拌した。得られた混合物を蒸発乾固し、トルエンで 3 回希釈および留去して、白色綿状固体 (4.08 g) を得た。収率：89%。

10

20

30

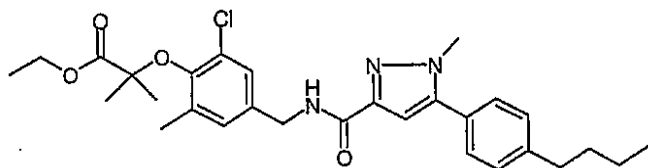
40

50

【0325】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) : 7.43 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 4.18 (quad, 2H); 3.97 (s, 2H); 2.20 (s, 3H); 1.44 (s, 6H); 1.25 (t, 3H)

【化140】



【0326】

中間体 88

2 - { 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - クロロ - 6 - メチルフェノキシ } - 2 - メチルエチル

50 mg (0.193 mmol) の中間体 85 の 70 μL (0.965 mmol) の SOCl_2 を加えたトルエン (3.5 mL) 溶液を 110 で 3 h 加熱した。溶液をトルエンで 3 回共沸除去した。1.5 mL の CH_2Cl_2 で希釈した残渣を 0、窒素雰囲気下で、70 μL (0.521 mmol) の Et_3N を加えた 78 mg (0.193 mmol) の中間体 87 の溶液に加えた。得られた混合物を 2 h 攪拌し、 NaHCO_3 、 HCl (1 N)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、留去した (92 mg)。収率：90%

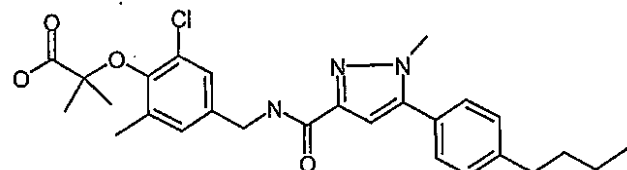
10

20

【0327】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.26 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 7.13 (m, NH); 7.11 (s, 1H); 6.98 (s, 1H); 6.79 (s, 1H); 4.46 (d, 2H); 4.22 (quad, 2H); 3.81 (s, 3H); 2.60 (t, 2H); 2.16 (s, 3H); 1.57 (m, 2H); 1.45 (s, 6H); 1.24-1.37 (m, 2H; t, 3H); 0.88 (t, 3H)

【化141】



30

【0328】

実施例 38

2 - { 4 - [({ [5 - (4 - ブチルフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - クロロ - 6 - メチルフェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸

92 mg (0.17 mmol) の中間体 88 のエタノール (5 mL) および NaOH (2 N) (8 mL) 溶液を rt で終夜攪拌し、ついで 80 で 2 h 30 加熱した。ついでこれを留去し、水で希釈し、1 N HCl で pH = 1 まで酸性化し、酢酸エチルで抽出し、留去した (22 mg)。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 / MeOH 95 / 5) で精製した。収率：25%。Mp：74 (樹脂化)。

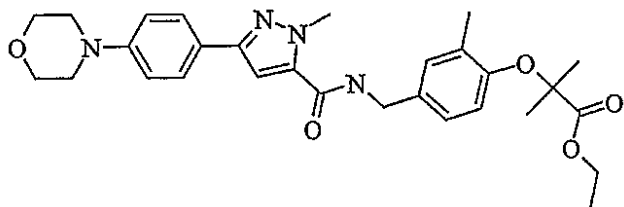
40

【0329】

LC - TOF : MH + 実測値 = 498.2162 ; MH + 計算値 = 498.2159 ; = 0.6 ppm

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.28-7.19 (m, 4H); 7.16 (s, 1H); 7.04 (s, 1H); 6.79 (s, 1H); 4.48 (d, 2H); 3.82 (s, 3H); 2.60 (t, 2H); 2.21 (s, 3H); 1.56 (m, 2H); 1.51 (s, 6H); 1.31 (m, 2H); 0.88 (t, 3H)

【化 1 4 2】



【0330】

中間体 8 9

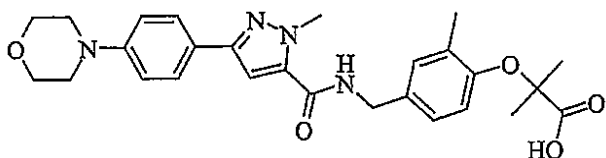
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - モルホリ
ニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニ
ル) オキシ] プロパン酸エチル 10

チューブ中に、BINAP (4 7 m g , 0 . 0 7 5 m m o l)、Pd₂(dba)₃ (2 3 m g , 0 . 0 2 5 m m o l)、Cs₂CO₃ (2 2 8 m g , 0 . 7 m m o l)、中間
体 6 4 (2 5 7 m g , 0 . 5 m m o l)、2 m L の D M E およびモルホリン (1 . 5 ~ 3
当量) を順次加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、100 で 1 6 h 攪拌し、ついで CH
₂Cl₂ を用いセライトで濾過し、蒸発乾固した (8 0 m g)。収率 = 3 0 %。

【0331】

¹H NMR (CDCl₃) d: 7.60 (d, 2H); 7.06 (s, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.86 (d, 2H); 6.60 (s, 1H); 6.57 (d, 1H); 6.15 (m, NH); 4.42 (d, 2H); 4.23-4.13 (quad, 2H; s, 3H); 3
.80 (m, 4H); 3.12 (m, 4H); 2.17 (s, 3H); 1.53 (s, 6H); 1.20 (t, 3H) 20

【化 1 4 3】



【0332】

実施例 3 9

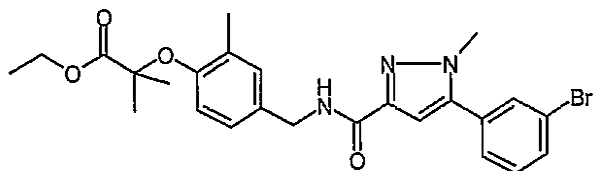
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - モルホリ
ニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニ
ル) オキシ] プロパン酸 30

5 0 m g (0 . 1 5 m m o l) の中間体 8 9 の 7 7 0 μ L の NaOH (1 N) を加えた
メタノール (1 0 m L) 溶液を 9 0 で 2 h 3 0 加熱した。r t で冷却後、得られた混合
物を 1 . 6 m L の HCl (1 N) で酸性化し、ついでこれを酢酸エチルで抽出し、水で洗
浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂
/ メタノール 9 5 / 5) で精製してオフホワイト粉末 (6 0 m g) を得た。収率 : 8 1
%。

【0333】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.59 (d, 2H); 7.08 (s, 1H); 6.99 (d, 1H); 6.87 (d, 2H); 6.71
(d, 1H); 6.62 (s, 1H); 6.28 (m, NH); 4.43 (d, 2H); 4.14 (s, 3H); 3.81 (m, 4H); 3
.13 (m, 4H); 2.17 (s, 3H); 1.55 (s, 6H) 40

【化 1 4 4】



【0334】

中間体 9 0

2 - ({ 4 - [({ [5 - (3 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルエチル

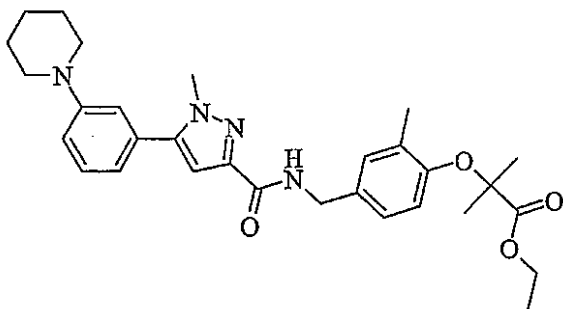
2.2 g (7.8 mmol) の中間体 157 のトルエン (100 mL) および 5 mL (68 mmol) の SOCl_2 の懸濁液を 120 で 3 h 加熱した。 SOCl_2 をトルエンで 2 度共沸除去した。残渣を 50 mL の CH_2Cl_2 に溶解し、 2.24 g (7.8 mmol) の中間体 10 の無水 CH_2Cl_2 (150 mL) および 3.27 mL (23.4 mmol) の Et_3N の溶液に滴下した。反応混合物を r t で 16 h 攪拌し、ついで溶液を HCl (1 N)、 NaOH (1 N)、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥して褐色オイル (4.02 g) を得た。定量的収率。

10

【 0 3 3 5 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.59 (d, 2H); 7.37 (d, 2H); 7.17 (s, 1H); 7.12 (m, NH); 7.05 (d, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.64 (d, 1H); 4.54 (d, 2H); 4.27 (quad, 2); 3.88 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 1.60 (s, 6H); 1.28 (t, 3H)

【 化 1 4 5 】



20

【 0 3 3 6 】

中間体 9 1

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [3 - (1 - ピペリジン) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸エチル

チューブ中に、 BINAP (47 mg , 0.075 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg , 0.025 mmol)、 Cs_2CO_3 (228 mg , 0.7 mmol)、中間体 90 (257 mg , 0.5 mmol)、 2 mL の DME およびピペリジン (1.5 ~ 3 当量) を順次加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、 100 で 16 h 攪拌し、ついで CH_2Cl_2 を用いセライトで濾過し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / 酢酸エチル 95 / 5) で精製して 110 mg の黄色固体を得た。収率 = 42 %

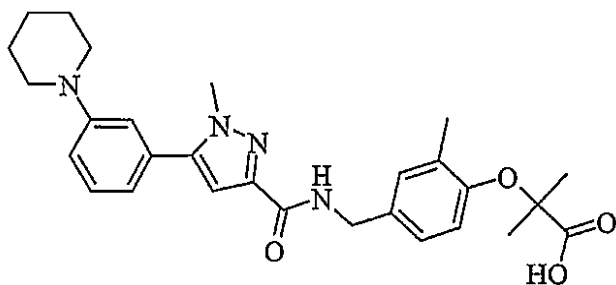
30

【 0 3 3 7 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.24 (t, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.03 (m, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.85 (m, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.55 (d, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.47 (quad, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.13 (m, 4H); 2.15 (s, 3H); 1.64 (m, 4H); 1.51 (s, 6H); 1.51 (m, 2H); 1.19 (t, 3H)

40

【 化 1 4 6 】



50

【0338】

実施例40

2-メチル-2-[(2-メチル-4-{[(1-メチル-5-[3-(1-ピペリジンル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル)アミノ]メチル}フェニル)オキシ]プロパン酸

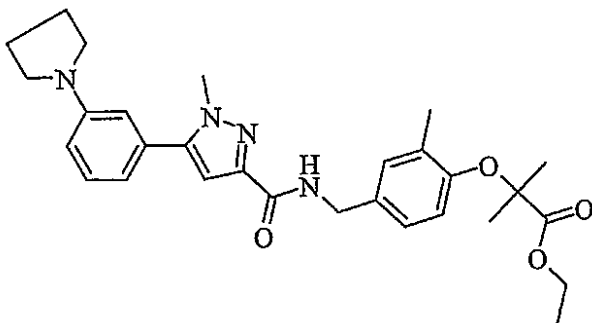
110mg(0.21mmol)の中間体91のメタノール(5mL)およびNaOH(1N)(2.1mL)溶液を90で2h30加熱した。rtで冷却後、得られた混合物を2.1mLのHCl(1N)で酸性化し、ついでこれを50mLの酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/メタノール95/5)で精製して、トルエンで再結晶後、白色粉末(60mg)を得た。収率:58%。

10

【0339】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.27 (m, 2H); 7.10 (m, 2H); 6.93 (d, 2H); 6.80 (s, 1H); 6.70 (d, 1H); 4.44 (d, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.14 (m, 4H); 2.16 (s, 3H); 1.65 (m, 4H); 1.54 (s, 8H)

【化147】



20

【0340】

中間体92

2-メチル-2-[(2-メチル-4-{[(1-メチル-5-[3-(1-ピロリジンル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル)アミノ]メチル}フェニル)オキシ]プロパン酸エチル

30

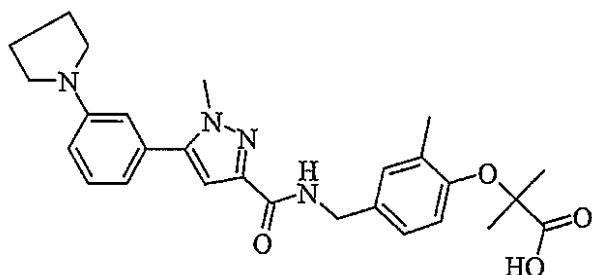
チューブ中に、BINAP(47mg, 0.075mmol)、Pd₂(dba)₃(23mg, 0.025mmol)、Cs₂CO₃(228mg, 0.7mmol)、中間体90(257mg, 0.5mmol)、2mLのDMEおよびピロリジン(1.5~3当量)を順次加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、100で16h攪拌し、ついでCH₂Cl₂を用いセライトで濾過し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/酢酸エチル95/5)で精製した(210mg)。収率=83%。

【0341】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.20 (d, 1H); 7.10-7.01 (m, 2H); 6.97 (d, 1H); 6.79 (s, 1H); 6.61-6.50 (m, 3H); 6.48 (s, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.17 (quad, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.22 (m, 4H); 2.15 (s, 3H); 1.95 (m, 4H); 1.51 (s, 6H); 1.19 (t, 3H)

40

【化148】



【0342】

50

実施例 4 1

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [3 - (1 - ピロリジン) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸

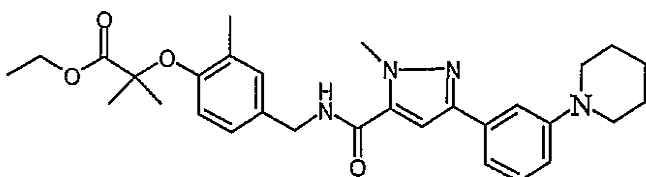
210 mg (0.41 mmol) の中間体 9 2 のメタノール (10 mL) および NaOH (1 N) (4.1 mL) 溶液を 90 で 2 h 30 加熱した。rt で冷却後、得られた混合物を 4.1 mL の HCl (1 N) で酸性化し、ついでこれを酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / メタノール 95 / 5) で精製した。得られた固体をトルエン / ヘキサンで再結晶して白色粉末 (50 mg) を得た。収率 : 26 %。

10

【 0 3 4 3 】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.20-7.12 (m, 2H); 7.04 (s, 2H); 6.91 (d, 1H); 6.72 (s, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.60-6.46 (m, 2H); 4.38 (d, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.18 (m, 4H); 2.08 (s, 3H); 1.90 (m, 4H); 1.46 (s, 6H)

【 化 1 4 9 】



20

【 0 3 4 4 】

中間体 9 3

2 - メチル - 2 - { 2 - メチル - 4 - [({ [1 - メチル - 3 - (3 - ピペリジン - 1 - イルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェノキシ } プロパン酸エチル

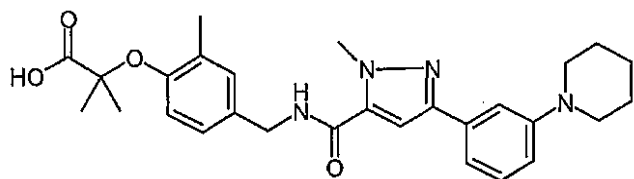
チューブ中に、BINAP (47 mg , 0.075 mmol)、Pd₂(dba)₃ (23 mg , 0.025 mmol)、Cs₂CO₃ (228 mg , 0.7 mmol)、中間体 6 2 (257 mg , 0.5 mmol)、2 mL の DME およびピペリジン (1.5 ~ 3 当量) を順次加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、100 で 16 h 攪拌し、ついで CH₂Cl₂ を用いセライトで濾過し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / 酢酸エチル 90 / 10) で精製した (75 mg)。収率 = 29 %。

30

【 0 3 4 5 】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.29 (s, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.06 (s, 1H); 6.96 (d, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.66 (s, 1H); 6.57 (d, 1H); 6.20 (s, NH); 4.41 (d, 2H); 4.22-4.13 (quad, 2H; s, 3H); 3.13 (m, 4H); 2.16 (s, 3H); 1.64 (m, 4H); 1.52 (s, 6H); 1.50 (m, 2H); 1.19 (t, 3H)

【 化 1 5 0 】



40

【 0 3 4 6 】

実施例 4 2

2 - メチル - 2 - { 2 - メチル - 4 - [({ [1 - メチル - 3 - (3 - ピペリジン - 1 - イルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェノキシ } プロパン酸

70 mg (0.135 mmol) の中間体 9 3 のメタノール (5 mL) および NaOH

50

(1 N) (1.35 mL) 溶液を 90 で 3 h 加熱した。rt で冷却後、得られた混合物を 1.35 mL の HCl (1 N) で酸性化し、ついでこれを酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、留去した。得られた固体をトルエンで再結晶し、ヘキサンで洗浄してクリーム色固体 (35 mg) を得た。収率：53%。

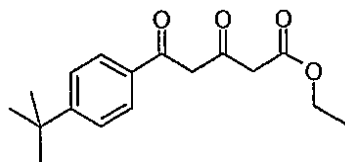
【0347】

LCTOF : MH + 計算値 = 491.2658 ; MH + 実測値 = 491.2620 ; = - 7.8 ppm

¹H NMR (CDCl₃) : 7.53 (s, 1H); 7.28-7.20 (m, 2H); 7.03 (s, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.62 (d, 1H); 4.35 (d, 2H); 4.14 (s, 3H); 3.17 (m, 4H); 2.13 (s, 3H); 1.74 (m, 4H); 1.53 (s, 6H); 1.53 (m, 2H)

10

【化151】



【0348】

中間体 94

5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 3 , 5 - ジオキソペンタン酸エチル 2.2 g (0.055 mol) の NaH (前もって石油エーテルで 2 度洗浄) の無水 THF 懸濁液を 0 で、6.4 mL (0.05 mol) の 3 - オキソブタン酸エチルを滴下し、得られた混合物をこの温度で 20 min 攪拌した。ついで 0 で 34.4 mL (0.055 mol) の BuLi (1.6 M ヘキサン溶液) を滴下し、これを 10 min 攪拌した。その後、11 g (0.05 mol) の 4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - N - メチル - N - (メチルオキシ) ベンズアミドの無水 THF (30 mL) 溶液を滴下した。得られた溶液を rt で 2 h 攪拌し、HCl (1 N) で pH が酸性になるまでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾固してオレンジ色オイル (14.85 g) を得た。定量的収率。スペクトルはケトエノール平衡を示す。

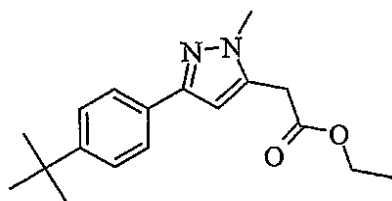
20

【0349】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.75 (d, 2H); 7.4(d, 2H); 6.2 (s, 1H); 4.16 (quad, 2H); 3.40 (s, 2H); 1.25 (s, 9H); 1.22 (t, 3H)

30

【化152】



【0350】

中間体 95

{ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } 酢酸エチル

14.85 g (50 mmol) の中間体 94 のエタノール (150 mL) 溶液に 3.2 mL (60 mmol) のメチルヒドラジンを加え、これを 70 で 2 h 攪拌した。得られた混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、HCl (1 N) で 2 度洗浄し、ブラインで 1 度洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 100%) で精製した (6 g) 。収率：40%。

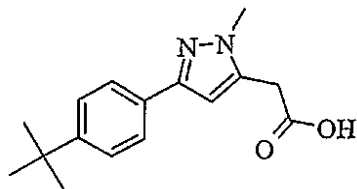
40

【0351】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.71 (d, 2H); 7.42 (d, 2H); 6.48 (s, 1H); 4.22 (quad, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.72 (s, 2H); 1.35 (s, 9H); 1.30 (t, 3H)

50

【化 1 5 3】



【0 3 5 2】

中間体 9 6

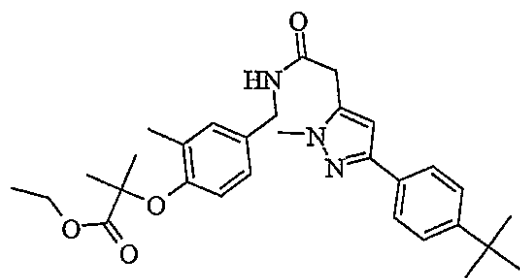
{ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } 酢酸 10

6 g (2 0 m m o l) の中間体 9 5 のメタノール (1 0 0 m L) および N a O H (1 N) (1 0 0 m L) 溶液を 7 0 ° で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、H C l (1 N) で酸性化し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、蒸発乾固してオフホワイト粉末 (5 g) を得た。収率 : 9 2 % 。

【0 3 5 3】

¹H NMR (C D C l ₃) : 7.45 (d , 2H) ; 7.18 (d , 2H) ; 6.27 (s , 1H) ; 3.66 (s , 3H) ; 3.53 (s , 2H) ; 1.10 (s , 9H)

【化 1 5 4】



20

【0 3 5 4】

中間体 9 7

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } アセチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルエチル 30

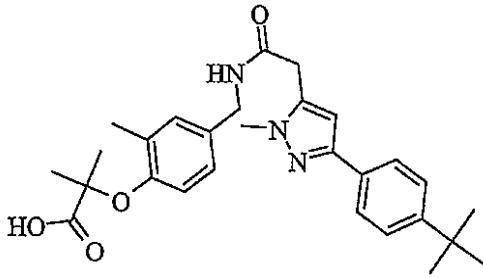
2 9 9 m g (1 . 1 m m o l) の中間体 9 6 の D M F (5 m L) 溶液に、1 4 9 m g (1 . 1 m m o l) H O B T、2 1 0 m g (1 . 1 m m o l) の E D C I、2 8 8 m g (1 m m o l) の中間体 1 0 および 2 8 0 μ L (2 m m o l) の E t ₃ N を加え、これを r t で 1 6 h 攪拌した。ついで D M F を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、H C l (1 N)、N a H C O ₃、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濃縮乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / A c O E t 8 0 / 2 0) で精製して無色オイル (3 8 0 m g) を得た。収率 : 7 5 % 。

【0 3 5 5】

¹H NMR (C D C l ₃) : 7.59 (d , 2H) ; 7.33 (d , 2H) ; 6.91 (s , 1H) ; 6.81 (dd , 1H) ; 6.50 (d , 1H) ; 6.36 (s , 1H) ; 5.78 (m , NH) ; 4.23 (d , 2H) ; 4.15 (quad , 2H) ; 3.73 (s , 3H) ; 3.58 (s , 2H) ; 2.11 (s , 3H) ; 1.49 (s , 6H) ; 1.26 (s , 9H) ; 1.16 (t , 3H) ;

40

【化 1 5 5】



【0 3 5 6】

10

実施例 4 3

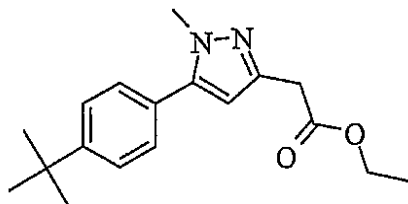
2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } アセチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

370 mg (0.73 mmol) の中間体 97 のエタノール (10 mL) および NaOH (1 N) (7.3 mL) 溶液を 70 で 2 h 攪拌した。得られた混合物を留去し、20 mL の水で希釈し、HCl (1 N) を pH が酸性になるまで滴下して酸性化し白色沈殿物を得、これを濾過し、減圧下乾燥した (285 mg)。収率：82%。

【0 3 5 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.57 (d, 2H); 7.32 (d, 2H); 6.92 (s, 1H); 6.78 (d, 1H); 6.61 (d, 1H); 6.35 (s, 1H); 6.09 (m, NH); 4.21 (d, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.58 (s, 2H); 2.11 (s, 3H); 1.52 (s, 6H); 1.25 (s, 9H)

【化 1 5 6】



【0 3 5 8】

30

中間体 9 8

{ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } 酢酸エチル

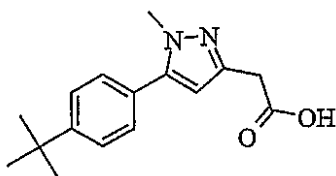
14.85 g (50 mmol) の中間体 94 のエタノール (150 mL) 溶液に 3.2 mL (60 mmol) のメチルヒドラジンを加え、これを 70 で 2 h 攪拌した。得られた混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、HCl (1 N) で 2 度洗浄し、ブラインで 1 度洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 100% ~ CH_2Cl_2 / AcOEt 95 / 5) で精製して、表題化合物を二番目の分画で得た (1.1 g)。収率：7%。

【0 3 5 9】

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.40 (d, 2H); 7.28 (d, 2H); 6.19 (s, 1H); 4.13 (quad, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.62 (s, 2H); 1.29 (s, 9H); 1.21 (t, 3H)

【化 1 5 7】



【0 3 6 0】

中間体 9 9

50

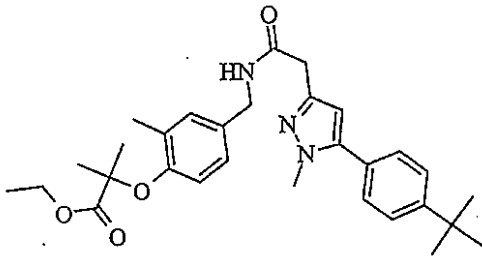
{ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } 酢酸

1 g (3 . 3 m m o l) の中間体 9 8 のメタノール (1 0 0 m L) および N a O H (1 N) (3 3 m L) 溶液を 7 0 ° で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、H C l (1 N) で酸性化し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、蒸発乾固し、ヘプタンで粉末化してオフホワイト粉末 (0 . 8 5 g) を得た。収率 : 9 5 % 。

【 0 3 6 1 】

¹H NMR (C D C l ₃) : 7.41 (d , 2H) ; 7.27 (d , 2H) ; 6.18 (s , 1H) ; 3.80 (s , 3H) ; 3.71 (s , 2H) ; 1.29 (s , 9H)

【 化 1 5 8 】



【 0 3 6 2 】

中間体 1 0 0

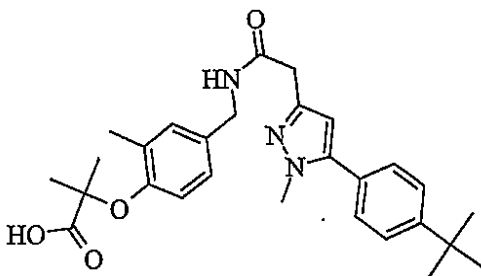
2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アセチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルエチル

2 9 9 m g (1 . 1 m m o l) の中間体 9 9 の D M F (5 m L) 溶液に 1 4 8 . 5 m g (1 . 1 m m o l) の H O B T 、 2 1 0 m g (1 . 1 m m o l) の E D C I 、 2 8 8 m g (1 m m o l) の中間体 1 0 および 2 8 0 μ L (2 m m o l) の E t ₃ N を加え、これを r t で 1 6 h 撹拌した。ついで D M F を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、H C l (1 N) 、 N a H C O ₃ 、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濃縮乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / A c O E t 6 5 / 3 5) で精製して無色オイル (3 1 0 m g) を得た。収率 : 6 1 % 。

【 0 3 6 3 】

¹H NMR (C D C l ₃) : 7.40 (d , 2H) ; 7.26 (d , 2H) ; 6.96 (s , 1H) ; 6.86 (d d , 1H) ; 6.71 (m , N H) ; 6.52 (d , 1H) ; 6.13 (s , 1H) ; 4.30 (d , 2H) ; 4.16 (q u a d , 2H) ; 3.76 (s , 3H) ; 3.59 (s , 2H) ; 2.13 (s , 3H) ; 1.50 (s , 6H) ; 1.29 (s , 9H) ; 1.18 (t , 3H)

【 化 1 5 9 】



【 0 3 6 4 】

実施例 4 4

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アセチル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

3 0 0 m g (0 . 5 9 m m o l) の中間体 1 0 0 のエタノール (1 0 m L) および N a O H (1 N) (5 . 9 m L) 溶液を 7 0 ° で 2 h 撹拌した。得られた混合物を留去し、2

10

20

30

40

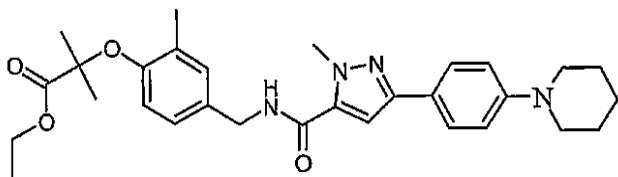
50

0 mLの水で希釈し、HCl (1 N) をpHが酸性になるまで滴下して酸性化して白色沈殿物を得、これを濾過し、減圧下で乾燥した (m = 240 mg)。収率：85%。

【0365】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.25 (d, 2H); 7.09 (d, 2H); 6.93 (m, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.63 (d, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.05 (s, 1H); 4.09 (d, 2H); 3.58 (s, 3H); 3.41 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.35 (s, 6H); 1.13 (s, 9H)

【化160】



10

【0366】

中間体101

2-メチル-2-[(2-メチル-4-{[(1-メチル-3-[4-(1-ピペリジニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}カルボニル)アミノ]メチル}フェニル)オキシ]プロパン酸エチル

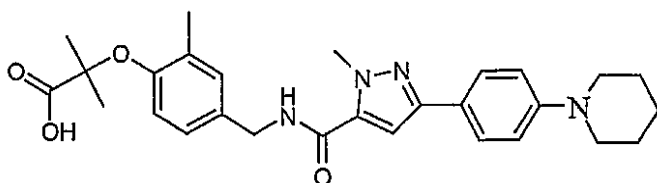
チューブ中に、BINAP (47 mg, 0.075 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0.025 mmol)、 Cs_2CO_3 (228 mg, 0.7 mmol)、中間体64 (257 mg, 0.5 mmol)、2 mLのDMEおよびピペリジン (2当量) を順次加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、100 で16 h攪拌し、ついでセライトで濾過し、酢酸エチルで抽出し、ラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、シリカゲルで精製した (少量の分解が見られた) (m = 90 mg)。収率 = 35%。

20

【0367】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.56 (d, 2H); 7.05 (s, 1H); 6.98-6.78 (m, 3H); 6.58 (s, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.14 (m, NH); 4.41 (d, 2H); 4.17 (quad, 2H); 4.14 (s, 3H); 3.12 (m, 4H); 2.16 (s, 3H); 1.64 (m, 4H); 1.52 (s, 6H); 1.49 (m, 2H); 1.19 (t, 3H)

【化161】



30

【0368】

実施例45

2-メチル-2-[(2-メチル-4-{[(1-メチル-3-[4-(1-ピペリジニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}カルボニル)アミノ]メチル}フェニル)オキシ]プロパン酸

85 mg (0.164 mmol)の中間体101のメタノール (3 mL) およびNaOH (1 N) (1.65 mL) 溶液を70 で3 h加熱した。メタノールを留去し、これを2 mLの水および1.65 mLのHCl (1 N) で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / AcOEt 95/5) で精製して明るいピンク色の固体 (19 mg) を得た。収率：24%。

40

【0369】

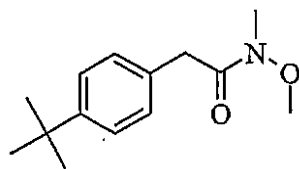
LCTOF : MH + 計算値 = 491.2658 ; MH + 実測値 = 491.2586 ; = -14.7 ppm

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.55 (d, 2H); 7.05 (d, 1H); 6.98-6.91 (m, 3H); 6.97 (s, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.55 (m, 1H); 4.39 (d, 2H); 4.11 (s, 3H); 3.13 (m, 4H); 2.14 (s, 3

50

H); 1.69 (m, 4H); 1.54 (s, 6H +2H)

【化162】



【0370】

中間体102

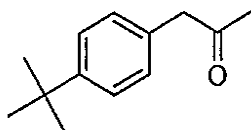
2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-N-メチル-N-(メチルオキシ)アセトアミド 10

5 g (26 mmol) の [4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]酢酸のトルエン (40 mL) および SOCl_2 (9.5 mL, 130 mmol) 溶液を 90 で 2 h 加熱した。溶液をトルエンで共沸除去した。30 mL の CH_2Cl_2 で希釈した残渣を、2.79 g (28.6 mmol) の N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩および 10.9 mL (78 mmol) の Et_3N の CH_2Cl_2 溶液に滴下した。得られた混合物を rt で 24 h 攪拌した。ついで HCl (1 N) を加え、各層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/AcOEt 75/25) で精製した ($m = 2.95$ g)。収率: 48%。

【0371】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 = 7.14$) : 7.22 (d, 2H); 7.11 (d, 2H); 3.62 (s, 2H); 3.51 (s, 3H); 3.07 (s, 3H); 1.18 (s, 9H) 20

【化163】



【0372】

中間体103

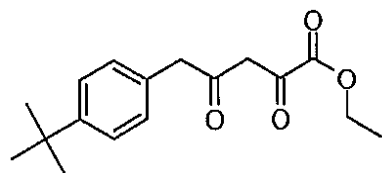
1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-プロパノン 30

2.94 g (12.5 mmol) の中間体102の無水THF溶液に0 で 19 mL (57 mmol) のメチル臭化マグネシウム (3 M Et_2O 溶液) を滴下し、溶液をこの温度で 1 h 30 攪拌した。反応物をメタノールを滴下してクエンチし、ついで HCl (1 N) を加えた。有機層を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発乾固して黄色オイル (2.4 g) をえた。定量的収率。

【0373】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 = 7.18$) : 7.28 (d, 2H); 7.07 (d, 2H); 3.59 (s, 2H); 2.08 (s, 3H); 1.24 (s, 9H)

【化164】



【0374】

中間体104

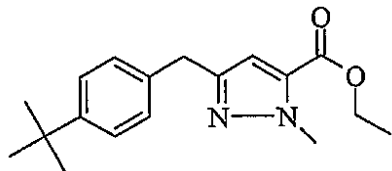
5-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソペンタン酸エチル 0 で、30 mL のエタノールに 320 mg (13.9 mmol) のナトリウムを加え、これを Na が完全に溶解するまで攪拌した。0 でエタノール (5 mL) 中の 2.4 g (12.6 mmol) の中間体103をシリンジで加え、溶液を 1 h 攪拌した。0 でメ 50

タノール (5 mL) 中の 1.89 mL (13.9 mmol) のシュウ酸エチルを加えた。得られた混合物を r t で 16 h 攪拌し; ついで HCl (1 N) でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、HCl (1 N)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 90 / 10) で精製して黄色オイル (1.55 g) を得た。収率: 42%。

【0375】

¹H NMR (CDCl₃=7.19) : 7.30 (d, 2H); 7.11 (d, 2H); 4.26 (quad, 2H); 3.68 (s, 2H); 2.09 (s, 2H); 1.28 (t, 3H); 1.24 (s, 9H)

【化165】



10

【0376】

中間体 105

3 - { [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] メチル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

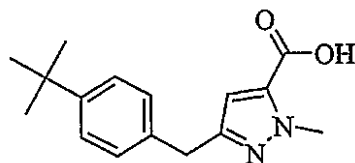
1.52 g (5.24 mmol) の中間体 104 のエタノール (20 mL) 溶液に 420 μL (7.9 mmol) のメチルヒドラジンを加え、ついでこれを 90 で 3 h 加熱した。溶液を酢酸エチルで抽出し、HCl (1 N)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 90 / 10 ~ 70 / 30) で精製して、所望の異性体を最初に溶出した分画として得た (990 mg)。収率: 50%。

20

【0377】

所望の精製生成物の ¹H NMR (CDCl₃ = 7.17) : 7.24 (d, 2H); 7.11 (d, 2H); 6.51 (s, 1H); 4.21 (quad, 2H); 4.05 (s, 3H); 3.85 (s, 2H); 1.25 (t, 3H); 1.22 (s, 9H)

【化166】



30

【0378】

中間体 106

3 - { [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] メチル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

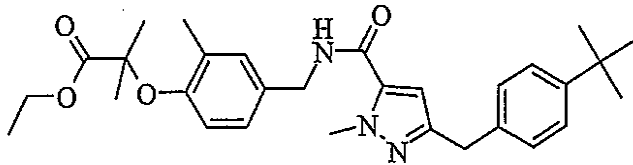
940 mg (3.1 mmol) の中間体 105 のエタノール (20 mL) および NaOH (1 N) (31 mL) 溶液を 90 で 4 h 加熱した。溶液を 5 mL の酢酸エチルで洗浄した。水層を 30 mL の容量まで濃縮し、ついで 10 mL の水、HCl (1 N) を順次加えて白色沈殿物を得、これを濾過し、減圧下で乾燥して白色粉末 (640 mg) を得た。収率: 76%。

40

【0379】

¹H NMR (CDCl₃=7.19) : 7.25 (d, 2H); 7.12 (d, 2H); 6.62 (s, 1H); 4.07 (s, 3H); 3.88 (s, 2H); 1.23 (s, 9H)

【化 1 6 7】



【 0 3 8 0】

中間体 1 0 7

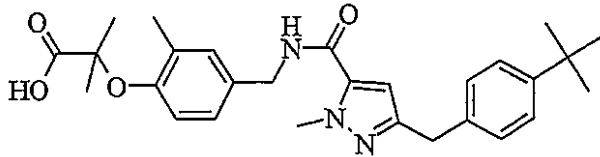
2 - { [4 - ({ [(3 - { [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] メチル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - メチルフェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル 10

150 mg (0.55 mmol) の中間体 1 0 6 の DMF (5 mL) 溶液に、75 mg (0.55 mmol) の HOBt、105 mg (0.55 mmol) の EDCI、155 μ L (1.1 mmol) の Et₃N および 144 mg (0.5 mmol) の中間体 1 0 を加えた。反応混合物を rt で 24 h 攪拌した。ついで生成物を酢酸エチルで抽出し、HCl (1 N)、NaOH (1 N)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、留去して粘性の無色オイルを得、これをフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / AcOEt 95 / 5) で精製した (m = 120 mg)。収率：47%。

【 0 3 8 1】

¹H NMR (CDCl₃ = 7.19) : 7.24 (d, 2H); 7.09 (d, 2H); 6.99 (m, 1H); 6.89 (d, 1H) 20
; 6.53 (d, 1H); 6.10 (s, 1H); 6.02 (m, NH); 4.35 (d, 2H); 4.17 (quad, 2H); 4.08 (s, 3H); 3.84 (s, 2H); 2.14 (s, 3H); 1.51 (s, 6H); 1.22 (s, 9H) 1.18 (t, 3H)

【化 1 6 8】



【 0 3 8 2】

実施例 4 6

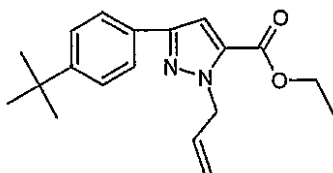
2 - { [4 - ({ [(3 - { [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] メチル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) - 2 - メチルフェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸 30

120 mg (0.24 mmol) の中間体 1 0 7 のメタノール (5 mL) および NaOH (1 N) (2.4 mL) 溶液を 90 ° で 3 h 加熱した。ついで 5 mL の水を加え、pH が酸性になるまで HCl (1 N) を加えて粘性物質を生成させた。生成物を酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、NaOH (1 N) で希釈し、ゆっくり HCl (1 N) で酸性化して白色沈殿物を得、これを濾過し、50 ° 、減圧下で乾燥した (m = 100 g)。収率：87%。

【 0 3 8 3】

¹H NMR (CDCl₃ = 7.19) : 7.23 (d, 2H); 7.09 (d, 2H); 7.02 (s, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.13 (s, 1H + NH); 4.34 (m, 2H); 4.08 (s, 3H); 3.84 (s, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.54 (s, 6H); 1.21 (s, 9H) 40

【化 1 6 9】



【 0 3 8 4】

50

中間体 108

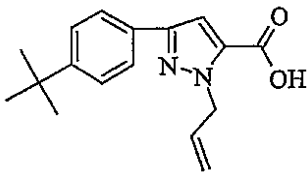
3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

500 mg (1 . 8 mmol) の中間体 22 のアセトン溶液に 760 mg (3 当量) の K_2CO_3 および 320 μL (2 当量) の 3 - ブロモ - 1 - プロペンを加えた。反応混合物を 70 で 18 h 加熱した。混合物をフラッシュマスター (Flash Master) (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 および CH_2Cl_2) で精製して、最初に溶出した分画として所望の異性体 (オフホワイト固体 , $m = 450 mg$) を得た。収率 : 80 %。

【 0385 】

1H NMR ($CDCl_3 = 7.12$) : 7.64 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.31 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.02 (s, 1H); 6.02-5.87 (m, 1H); 5.11 (m, 2H); 5.08-4.94 (m, 2H), 4.23 (quad, 2H); 1.26 (t, 3H); 1.22 (s, 9H).

【 化 170 】



【 0386 】

中間体 109

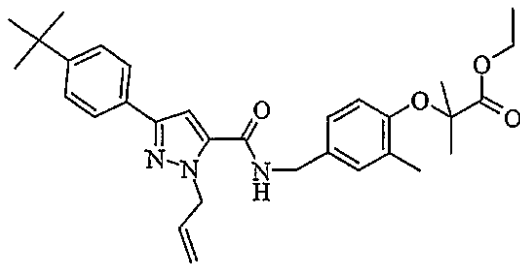
3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

450 mg (1 . 44 mmol) の中間体 108 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の $NaOH$ (1 N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、 HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して白色固体 (440 mg) を得た。定量的収率。

【 0387 】

1H NMR ($CDCl_3 = 7.13$) : 7.63 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.32 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.12 (s, 1H); 6.01-5.86 (m, 1H); 5.11 (m, 2H); 5.09-4.95 (m, 2H); 1.22 (s, 9H)

【 化 171 】



【 0388 】

中間体 110

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

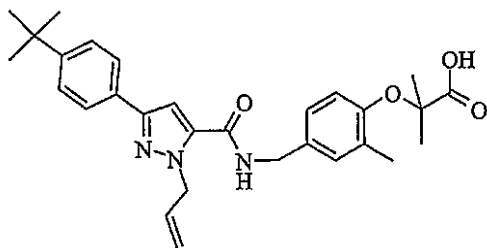
220 mg (0 . 77 mmol) の中間体 109、340 mg (1 . 5 当量) の中間体 10、440 mg (1 . 5 当量) の $HATU$ および 300 μL (3 当量) の Et_3N の CH_2Cl_2 溶液を rt で 18 h 攪拌した。得られた混合物を HCl (1 N) および水で洗浄し、乾燥し、留去し、フラッシュマスター ($CH_2Cl_2 + 0.5\%$ の $MeOH$) で精製して白色固体 (50 mg) を得た。収率 : 80 %。

【 0389 】

1H NMR ($CDCl_3 = 7.18$) : 7.60 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.32 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.

02 (d, 1H, J = 1.9 Hz); 6.91 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, 2.1 Hz); 6.70 (s, 1H); 6.54 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 6.37 (m, NH); 5.99 (m, 1H); 5.15 (d, 2H); 5.10-4.97 (m, 2H); 4.38 (d, 2H); 4.16 (quad, 2H); 2.14 (s, 3H); 1.51 (s, 6H); 1.24 (s, 9H); 1.18 (t, 3H)

【化 1 7 2】



10

【 0 3 9 0 】

実施例 4 7

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

340 mg (0.67 mmol) の中間体 110 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄し、トルエンで再結晶して白色固体 (130 mg) を得た。収率 : 40 %。

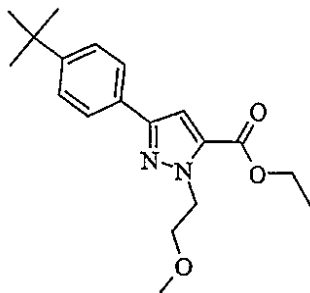
20

【 0 3 9 1 】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.19$) : 7.62(d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.33 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 1.7 Hz); 6.98 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 1.9 Hz); 6.72 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.69 (s, 1H); 6.29 (m, NH); 6.00 (m, 1H); 5.17 (d, 2H); 5.12-5.00 (m, 2H); 4.42 (d, 2H); 2.17 (s, 3H); 1.55 (s, 6H); 1.25 (s, 9H)

Mp = 170 。

【化 1 7 3】



30

【 0 3 9 2 】

中間体 111

3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (メチルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

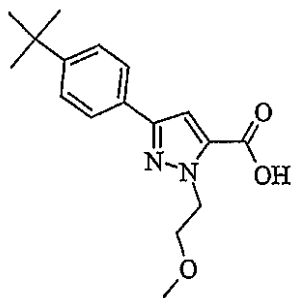
500 mg (1.8 mmol) の中間体 22 のアセトン溶液に、770 mg (3 当量) の K_2CO_3 および $350 \mu\text{L}$ (2 当量) の 2 - プロモエチルメチルエーテルを加えた。反応混合物を 70 で 18 h を加熱した。反応混合物をフラッシュマスター (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 および CH_2Cl_2) で精製して、最初に溶出する分画として所望の異性体 (オイル , m = 210 mg) を得た。収率 : 35 %。

40

【 0 3 9 3 】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.15$) : 7.66 (d, 2H, J = 8.6 Hz); 7.34 (d, 2H, J = 8.7 Hz); 7.01 (s, 1H); 4.71 (t, 2H); 4.27 (quad, 2H); 3.72 (t, 2H); 3.23 (s, 3H); 1.30 (t, 3H); 1.25 (s, 9H)

【化174】



10

【0394】

中間体112

3-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-[2-(メチルオキシ)エチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

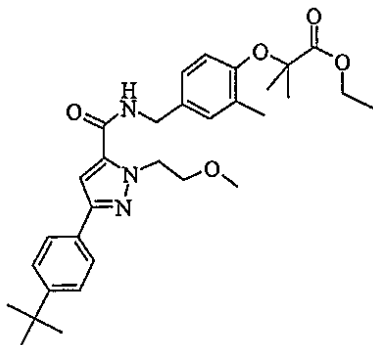
210 mg (0.63 mmol) の中間体111のエタノール溶液および過剰量(5当量)のNaOH(1N)を、50℃で4h加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl(1N)で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して白色固体(190 mg)を得た。定量的収率。

【0395】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.19$) : 7.67 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.37 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.15 (s, 1H); 4.76 (t, 2H); 3.79 (t, 2H); 3.29 (s, 3H); 1.27 (s, 9H)

20

【化175】



30

【0396】

中間体113

2-[(4-{[3-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-[2-(メチルオキシ)エチル]-1H-ピラゾール-5-イル}カルボニル)アミノ]メチル}-2-メチルフェニル)オキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

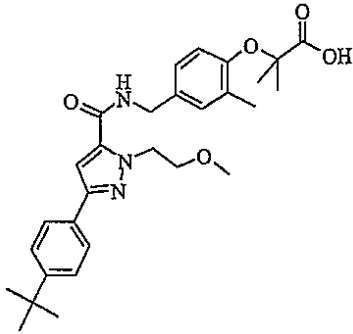
290 mg (0.96 mmol) の中間体112、330 mg (1.2当量) の中間体10、550 mg (1.5当量) のHATUおよび400 μL (3当量) の Et_3N の CH_2Cl_2 溶液をrtで18h攪拌した。得られた混合物をHCl(1N)および水で洗浄し、乾燥し、留去し、フラッシュマスター($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0.5\%$ のMeOH)で精製した($m = 280$ mg)。収率: 54%。

40

【0397】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.10$) : 7.53 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); 7.24 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); 6.96 (m, 1H); 6.90-6.74 (m, 1H); 6.67 (s, 1H); 6.47 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz); 4.51 (t, 2H); 4.31 (d, 2H); 4.08 (quad, 2H); 3.65 (t, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 1.42 (s, 6H); 1.16 (s, 9H); 1.10 (t, 3H)

【化 176】



【0398】

実施例 48

2 - [(4 - { [({ 3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (メチルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

280 mg (0.52 mmol) の中間体 113 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄し、トルエンで再結晶して白色粉末 (170 mg) を得た。収率 : 64 %。

【0399】

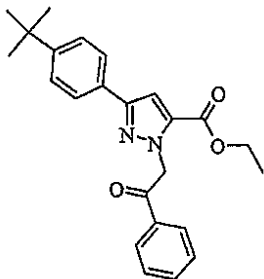
$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 = 7.16$) : 7.61 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); 7.32 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); 7.11 (m, NH); 7.06 (s, 1H); 6.97 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz); 6.74 (s, 1H); 6.70 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz); 4.58 (t, 2H); 4.40 (d, 2H); 3.73 (t, 2H); 3.12 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.52 (s, 6H); 1.23 (s, 9H)

Mp = 112 。

【0400】

LC - TOF : MH + 計算値 = 508.2811 ; MH + = 実測値 = 508.2878 ;
= 13.2 ppm

【化 177】



【0401】

中間体 114

3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - オキシ - 2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

500 mg (1.8 mmol) の中間体 22 のアセトン溶液に 380 mg (1.5 当量) の K_2CO_3 および 390 mg (1.1 当量) の 2 - ブロモ - 1 - フェニルエタノンを得た。反応混合物を 70 で 18 h 加熱した。反応混合物をフラッシュマスター (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 および CH_2Cl_2) で精製して最初に溶出する分画として所望の異性体 (m = 460 mg) を得た。収率 : 65 %。

【0402】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.87 (d, 2H); 7.67 (d, 2H); 7.48 (m, 1H); 7.40-7.30 (m, 4H); 7.13 (s, 1H); 5.93 (s, 2H); 4.46 (quad, 2H); 1.24 (s, 9H); 1.19 (t, 3H)

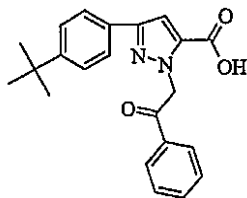
10

20

30

40

【化 1 7 8】



【0 4 0 3】

中間体 1 1 5

3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - オキシ - 2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 10

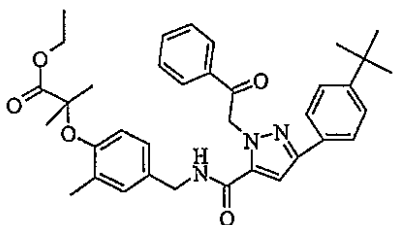
460 mg (1 . 18 mmol) の中間体 1 1 4 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を、50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して黄色固体 (390 mg) を得た。収率 : 91 %。

【0 4 0 4】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 = 7.17$) : 7.87 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz); 7.63 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); 7.51 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz); 7.42-7.32 (m, 4H); 7.15 (s, 1H); 5.95 (s, 2H); 1.25 (s, 9H)

【化 1 7 9】

20



【0 4 0 5】

中間体 1 1 6

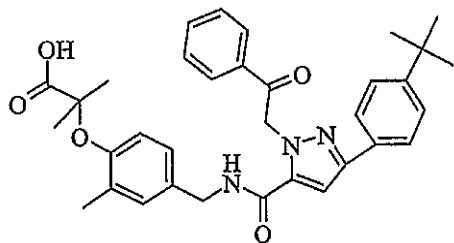
2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - オキシ - 2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル } - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル 30

200 mg (0 . 55 mmol) の中間体 1 1 5、240 mg (1 . 5 当量) の中間体 1 0、320 mg (1 . 5 当量) の HATU および 230 μL (3 当量) の Et_3N の CH_2Cl_2 溶液を rt で 18 h 攪拌した。得られた混合物を HCl (1 N) および水で洗浄し、乾燥し、留去し、フラッシュマスター ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0.5\%$ の MeOH) で精製して白色固体 (340 mg) を得た。定量的収率。

【0 4 0 6】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 = 7.18$) : 7.93 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz); 7.59 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.53 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz); 7.42 (t, 2H); 7.31 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 6.97 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz); 6.86 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, 8.3 Hz); 6.82 (s, 1H); 6.50-6.55 (m, NH; d, 1H); 6.07 (s, 2H); 4.24 (d, 2H); 4.15 (quad, 2H); 2.11 (s, 3H); 1.49 (s, 6H); 1.24 (s, 9H); 1.17 (t, 3H). 40

【化180】



【0407】

実施例49

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - オキシ - 2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

340 mg (0.6 mmol) の中間体116のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄しトルエンで再結晶してオフホワイト固体 (130 mg) を得た。収率 : 38 %。

【0408】

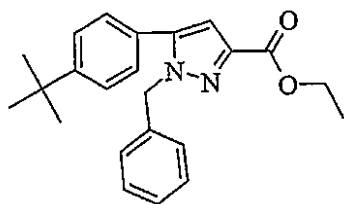
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 = 7.11) : 7.84 (d, 2H, J = 7.2 Hz); 7.52 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.45 (d, 1H, J = 7.3 Hz); 7.34 (t, 2H, J = 7.8 Hz, 7.3 Hz); 7.24 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.94 (d, 1H, J = 1.9 Hz); 6.83 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, 2.1 Hz); 6.71 (s, 1H); 6.58 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 6.37 (m, NH); 5.99 (s, 2H); 4.23 (d, 2H); 2.05 (s, 3H); 1.44 (s, 6H); 1.17 (s, 9H).

Mp = 116 °.

【0409】

LC - TOF : MH + 計算値 = 568.2811 ; MH + = 実測値 = 568.2840 ; = 5.6 ppm

【化181】



【0410】

中間体117

5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

500 mg (1.8 mmol) の中間体22のアセトン溶液に380 mg (1.5 当量) の K_2CO_3 および 250 μL (1.1 当量) の (プロモメチル) ベンゼンを加えた。反応混合物を 70 で 18 h 加熱した。反応混合物をフラッシュマスター (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 および CH_2Cl_2) で精製して、二番目に溶出する分画として所望の異性体 (オイル , m = 40 mg) を得た。収率 : 6 %。

【0411】

NMR (CDCl_3) : 7.31 (d, 2H, J = 8.1 Hz); 7.19-7.15 (m, H); 7.12 (s, 1H); 6.95 (dd, 2H, J = 7.6 Hz, 2.3 Hz); 6.80 (s, 1H); 5.35 (s, 2H); 4.36 (quad, 2H); 1.33 (t, 3H); 1.25 (s, 9H).

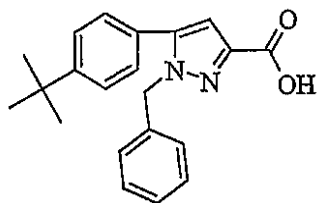
10

20

30

40

【化 1 8 2】



【0 4 1 2】

中間体 1 1 8

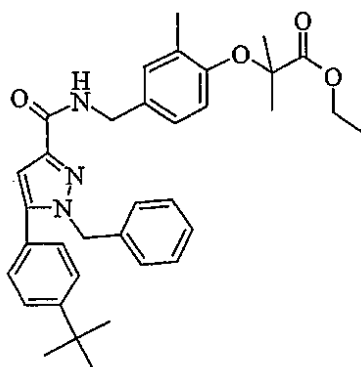
5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 10

40 mg (0 . 11 mmol) の中間体 1 1 7 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄してクリーム色固体 (30 mg) を得た。収率 : 81 %。

【0 4 1 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.35 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.22-7.14 (m, 5H); 6.98 (d, 2H, J = 7.5 Hz); 6.86 (s, 1H); 5.37 (s, 2H); 1.27 (s, 9H).

【化 1 8 3】



20

【0 4 1 4】

中間体 1 1 9

2 - ({ 4 - [({ [5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

30 mg (0 . 09 mmol) の中間体 1 1 8、40 mg (1 . 5 当量) の中間体 1 0、52 mg (1 . 5 当量) の HATU および 40 μL (3 当量) の Et_3N の CH_2Cl_2 溶液を r t で 18 h 撹拌した。得られた混合物を HCl (1 N) および水で洗浄し、留去し、フラッシュマスター (CH_2Cl_2 + 0 . 5 % の MeOH) で精製して無色オイル (70 mg) を得た。定量的収率。

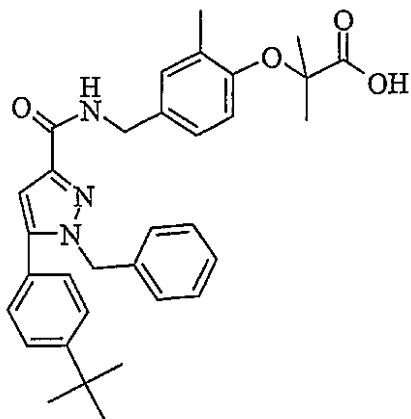
30

【0 4 1 5】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 = 7.18$) : 7.33 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.21 (d, 2H, J = 7.6 Hz); 7.17 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.13-7.05 (m, 2H); 6.98-6.90 (m, 3H); 6.84 (s, 1H); 6.54 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 5.25 (s, 2H); 4.44 (d, 2H); 4.16 (quad, 2H); 2.14 (s, 3H); 1.50 (s, 6H); 1.25 (s, 9H); 1.18 (t, 3H)

40

【化 1 8 4】



10

【 0 4 1 6 】

実施例 5 0

2 - ({ 4 - [({ [5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

70 mg (0 . 1 2 mmol) の中間体 1 1 9 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を、50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄し、トルエンで再結晶して白色固体 (60 mg) を得た。収率 : 88 %。

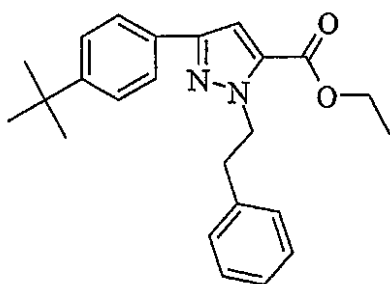
20

【 0 4 1 7 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.34 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz) 7.23 (d, 4H, $J = 7.2$ Hz); 7.16 (s, 1H); 7.11 (m, 1H); 7.01-6.92 (m, 3H); 6.85 (s, 1H); 6.71 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz); 5.27 (s, 2H); 4.45 (d, 2H); 2.16 (s, 3H); 1.52 (s, 6H); 1.26 (s, 9H)

Mp = 88 °C

【化 1 8 5】



30

【 0 4 1 8 】

中間体 1 2 0

3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

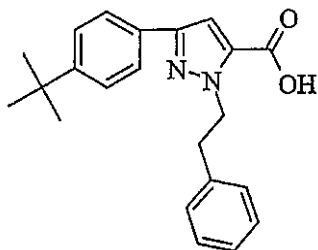
500 mg (1 . 8 mmol) の中間体 2 2 のアセトン溶液に 70 mg (1 . 5 当量) の NaH および 250 μL (1 . 1 当量) の (2 - プロモエチル) ベンゼンを加えた。反応混合物を 70 で 18 h 加熱した。反応混合物をフラッシュマスター (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 および CH_2Cl_2) で精製して、最初に溶出する分画として所望の異性体 (無色オイル , 220 mg) を得た。収率 : 32 %。

40

【 0 4 1 9 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.67 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.37 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); 7.24-7.11 (m, 5H); 6.99 (s, 1H); 4.74 (m, 2H); 4.23 (quad, 2H); 3.09 (t, 2H); 1.29 (t, 3H); 1.27 (s, 9H).

【化186】



【0420】

中間体121

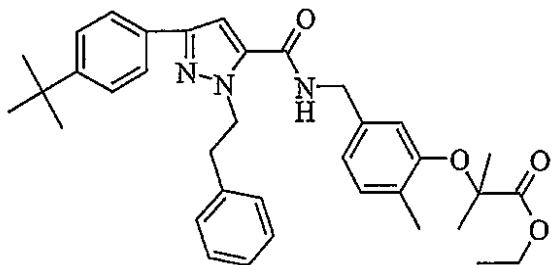
3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

220 mg (0.6 mmol) の中間体120のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して白色固体 (180 mg) を得た。収率 : 88 %。

【0421】

¹H NMR (CDCl₃ = 7.15) : 7.69 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.39 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.25 - 7.10 (m, 6H); 4.78 (t, 2H); 3.13 (t, 2H); 1.28 (s, 9H)

【化187】



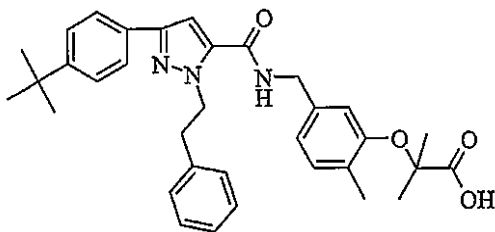
【0422】

中間体122

2 - ({ 5 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

180 mg (0.51 mmol) の中間体121、225 mg (1.5 当量) の中間体10、300 mg (1.5 当量) の HATU および 220 μL (3 当量) の Et₃N の CH₂Cl₂ 溶液を rt で 18 h 攪拌した。得られた混合物を HCl (1 N) および水で洗浄し、乾燥し、留去し、フラッシュマスター (CH₂Cl₂ + 0.5 % の MeOH) で精製して白色固体 (240 mg) を得た。収率 : 85 %。

【化188】



【0423】

実施例51

2 - ({ 5 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メ

10

20

30

40

50

チルフェニル}オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

240 mg (0.43 mmol) の中間体 122 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄し、トルエンで再結晶して白色粉末 (100 mg) を得た。収率: 44%。

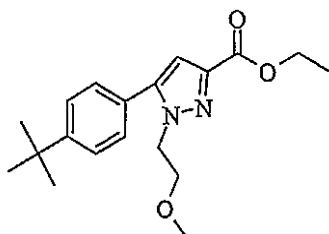
【0424】

¹H NMR (CDCl₃=7.39) : 7.82 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.55 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.40-7.25 (m, 6H); 7.16 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 6.77 (s, 1H); 6.12 (m, NH); 4.95 (t, 2H); 4.53 (d, 2H); 3.31 (t, 2H); 2.38 (s, 3H); 1.75 (s, 6H); 1.46 (s, 9H)

10

Mp = 213 。

【化189】



【0425】

20

中間体 123

5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (メチルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

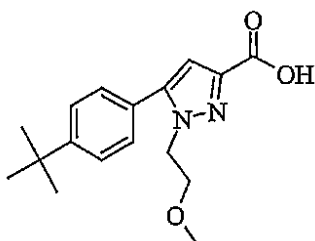
500 mg (1.8 mmol) の中間体 22 のアセトン溶液に 770 mg (3 当量) の K₂CO₃ および 350 μL (2 当量) の 2 - プロモエチルメチルエーテルを加えた。反応混合物を 70 で 18 h 加熱した。反応混合物をフラッシュマスター (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 および CH₂Cl₂) で精製して、二番目に溶出する分画として所望の異性体 (オイル, 80 mg) を得た。収率: 13%。

【0426】

¹H NMR (CDCl₃=7.19) : 7.38 (dd; 4H, J = 8.7 Hz, 7.1 Hz); 6.72 (s, 1H); 4.36 (quad, 2H); 4.25 (t, 2H); 3.79 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 1.33 (t, 3H); 1.29 (s, 9H)

30

【化190】



【0427】

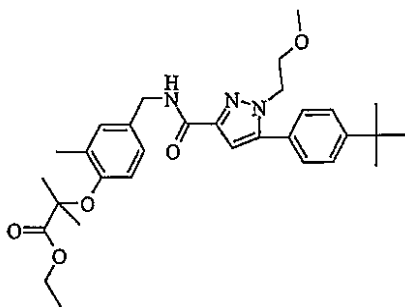
40

中間体 124

5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (メチルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

80 mg (0.24 mmol) の中間体 123 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄した (50 mg)。収率: 68%。

【化191】



10

【0428】

中間体125

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (メチルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル

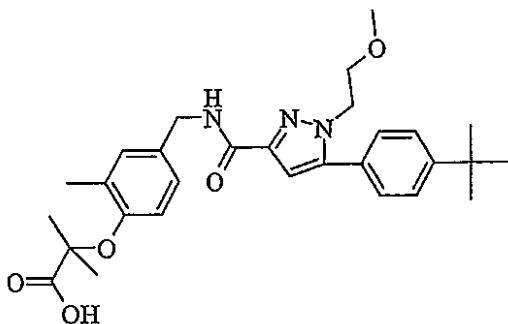
50 mg (0 . 16 mmol) の中間体124、60 mg (1 . 2 当量) の中間体10、100 mg (1 . 5 当量) のHATUおよび100 μL (3 当量) のEt₃NのCH₂Cl₂溶液をrtで18 h 攪拌した。得られた混合物をHCl (1 N) および水で洗浄し、乾燥し、留去し、フラッシュマスター (CH₂Cl₂ + 0 . 5 % のMeOH) で精製した (m = 90 mg) 。定量的収率。

20

【0429】

¹H NMR (CDCl₃ = 7.20) : 7.41 (d, 2H); 7.33 (d, 2H); 7.13 (m, 1H); 7.08 (d, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.73 (s, 1H); 6.55 (d, 1H); 4.44 (d, 2H); 4.16 (quad, 2H; t, 2H); 3.71 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.51 (s, 6H); 1.28 (s, 9H); 1.19 (t, 3H) .

【化192】



30

【0430】

実施例52

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (メチルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

40

50 mg (0 . 1 mmol) の中間体125のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) のNaOH (1 N) を50 で4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して、白色粉末 (70 mg) を得た。定量的収率。

【0431】

¹H NMR (CDCl₃ = 7.19) : 7.41 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.34 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.12 (d, 1H, J = 1.5 Hz); 6.98 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz); 6.76 (s, 1H); 6.72 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 4.46 (d, 2H); 4.17 (t, 2H); 3.71 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 2.17 (s, 3H); 1.54 (s, 6H); 1.29 (s, 9H)

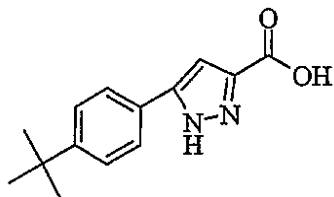
Mp = 65 (樹脂化) 。

50

【0432】

LC - TOF : MH + 計算値 = 508.2811 ; MH + = 実測値 = 508.2796 ;
= -2.9 ppm

【化193】



10

【0433】

中間体126

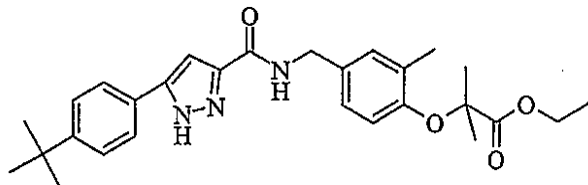
5-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
1.5 g (5.4 mmol) の中間体22のエタノール溶液および過剰量(5当量)の
NaOH(1N)を50 で4h加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl
(1N)で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して白色固
体(1.30 g)を得た。収率: 96%。

【0434】

¹H NMR (DMSO=2.55) : 7.80 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.51 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.19
(s, 1H); 1.35 (s, 9H).

20

【化194】



【0435】

中間体127

2-[(4-{[(5-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル)アミノ]メチル}-2-メチルフェニル)オキシ]-2-
メチルプロパン酸エチル 30

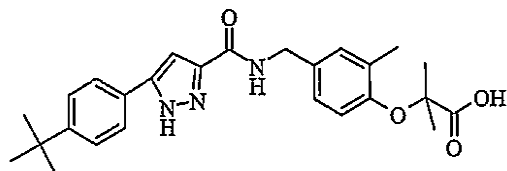
500 mg (2 mmol) の中間体126のトルエン溶液および750 μL (5当量)
のSOCl₂を80 で3h加熱した。得られた溶液を留去し、トルエンで希釈し、再度
留去した。CH₂Cl₂で希釈した残渣を650 mg (1.1当量)の中間体10、90
0 μL (3当量)のEt₃NのCH₂Cl₂溶液に加え、rtで2h攪拌した。得られた
混合物をHCl(1N)、NaOH(1N)、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、留去
した(m = 1 g)。定量的収率。

【0436】

¹H NMR (CDCl₃=7.19) : 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.37 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.05
(s, 1H); 6.98 (s, 1H); 6.94 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 6.53 (d, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.
16 (quad, 2H); 2.11 (s, 3H); 1.50 (s, 6H); 1.25 (s, 9H); 1.17 (t, 3H).

40

【化195】



【0437】

実施例53

50

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

80 mg (0 . 17 mmol) の中間体 127 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を、50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して白色粉末 (60 mg) を得た。収率 : 80 %。

【 0438 】

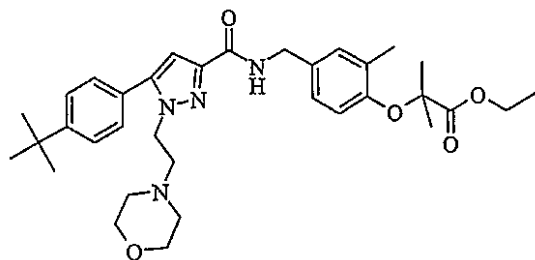
¹H NMR (CDCl₃ = 7.49) : 7.81 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.69 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.37 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.23 (d, 1H, J = 6.6 Hz); 6.92 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 4.73 (d, 2H); 2.42 (s, 3H); 1.83 (s, 6H); 1.56 (s, 9H) 10

Mp = 100 (樹脂化)。

【 0439 】

LC - TOF : MH⁺ 計算値 = 450 . 2911 ; MH⁺ = 実測値 = 450 . 2393 ;
= - 10 . 2 ppm

【 化 196 】



20

【 0440 】

中間体 128

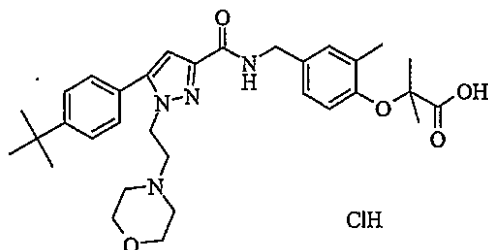
2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル

250 mg (0 . 52 mmol) の中間体 127 のアセトン溶液に 180 mg (2 . 5 当量) の K₂CO₃ および 150 mg (1 . 5 当量) の 4 - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩を加えた。反応混合物を 70 で 18 h 加熱した。反応混合物をフラッシュマスタ (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 および CH₂Cl₂) で精製して、最初に溶出する分画として所望の異性体 (60 mg) を得た。収率 : 20 %。 30

【 0441 】

¹H NMR (CDCl₃ = 7.19) d: 7.40 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 7.30 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.08 (m, 2H); 6.97 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz); 6.73 (s, 1H); 6.55 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 4.45 (d, 2H); 4.16 (t, 2H); 4.15 (quad, 2H); 3.49 (t, 4H); 2.68 (t, 2H); 2.23 (t, 4H); 2.15 (s, 3H); 1.51 (s, 6H); 1.28 (s, 9H)

【 化 197 】



40

【 0442 】

実施例 54

2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (50

4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} カルボニル) アミノ] メチル} - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸塩酸塩

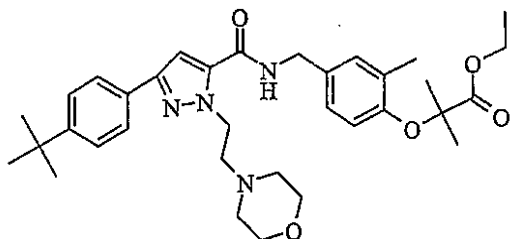
60 mg (0.11 mmol) の中間体 128 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄しトルエンで再結晶して灰色の固体 (130 mg) を得た。定量的収率。

【0443】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO= δ 2.38) : 8.57 (m, 1H); 7.45 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz); 7.38 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); 7.00 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz); 6.92 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, 1.9 Hz); 6.70 (s, 1H); 6.53 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz); 4.48 (m, 2H); 4.24 (d, 2H); 3.83 (m, 2H); 3.60 (m, 4H); 3.30 (m, 4H); 2.02 (s, 3H); 1.37 (s, 6H); 1.21 (s, 9H)

Mp = 150 。

【化198】



20

【0444】

中間体 129

2 - [(4 - { [(3 - [4 - (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} カルボニル) アミノ] メチル} - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル

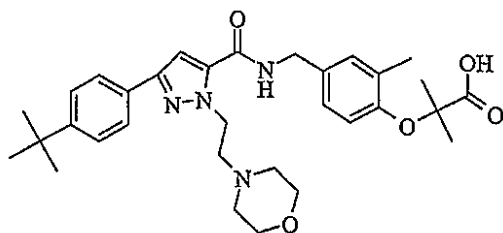
250 mg (0.52 mmol) の中間体 127 のアセトン溶液に 180 mg (2.5 当量) の K_2CO_3 および 150 mg (1.5 当量) の 4 - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩を加えた。反応混合物を 70 で 18 h 加熱した。反応混合物をフラッシュマスタ (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 および CH_2Cl_2) で精製して、二番目に溶出する分画として所望の異性体 (50 mg) を得た。収率: 20%。

30

【0445】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 = δ 7.10) : 7.53 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.25 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); 7.20 (m, 1H); 6.97 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz); 6.86 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 2 Hz); 6.64 (s, 1H); 6.48 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); 4.50 (t, 2H); 4.34 (d, 2H); 4.09 (quad, 2H); 3.38 (t, 4H); 2.68 (t, 2H); 2.23 (t, 4H); 2.07 (s, 3H); 1.43 (s, 6H); 1.17 (s, 9H); 1.10 (t, 3H)

【化199】



40

【0446】

実施例 55

2 - [(4 - { [(3 - [4 - (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} カルボニル) アミノ] メチル} - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

50 mg (0.09 mmol) の中間体 129 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量

50

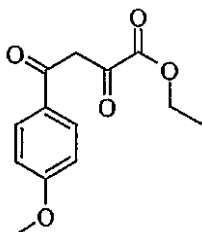
)のNaOH(1N)を50で4h加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl(1N)で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄し、トルエンで再結晶して灰色の粉末(40mg)を得た。定量的収率。

【0447】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO= δ 2.63) : 9.34 (m, 1H); 7.83 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.60 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 7.57 (s, 1H); 7.27 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz); 7.20 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz); 6.79 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); 5.09 (m, 2H); 4.50 (d, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.00-3.55 (m, 6H); 3.30 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 1.63 (s, 6H); 1.43 (s, 9H);

Mp = 140。

【化200】



10

【0448】

中間体130

4-[4-(メチルオキシ)フェニル]-2,4-ジオキソブタン酸エチル

20

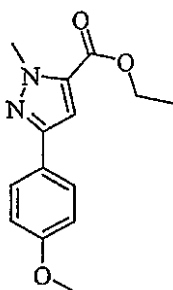
1.7g(1.1当量)のナトリウムを室温でエタノールに溶解した。ついで10g(66.6mmol)の1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エタノンを滴下し、この溶液を30min攪拌した。エタノールで希釈した10mL(1.1当量)のエタン二酸ジエチルを滴下し、これをrtで1h攪拌し、ついで80で2h加熱し、次にrtで一晩攪拌した。得られた混合物を留去し、HCl(1N)で酸性になるまで酸性化し、ついでこれをジエチルエーテルで抽出し、HCl(1N)および水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、留去してオレンジ色オイル(16.7g)を得た。定量的収率。

【0449】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 = δ 7.10) : 7.83 (d, 2H); 6.87 (s, 1H); 6.82 (d, 2H); 4.23 (quad, 2H); 3.73 (s, 2H); 1.25 (t, 3H). 生成物は溶液中でエノラート誘導体であった。

30

【化201】



【0450】

中間体131

1-メチル-3-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

40

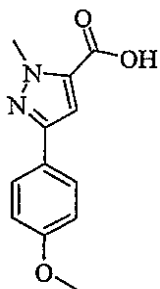
16.7g(70mmol)の中間体130のエタノール溶液に4mL(1.05当量)のメチルヒドラジンを加えた。反応溶液を80で2h加熱した。ついでこれを留去し、ジエチルエーテルで抽出し、HCl(1N)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/ジクロロメタン70/30~ジクロロメタン100%)で精製して最初に溶出する分画として所望の異性体(9.9g)を得た。収率:57%(白色固体)。

【0451】

50

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.31$) : 7.78 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); 7.10 (s, 1H); 6.99 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz); 4.42 (quad, 2H); 4.26 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 1.45 (t, 3H);

【化202】



10

【0452】

中間体132

1-メチル-3-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

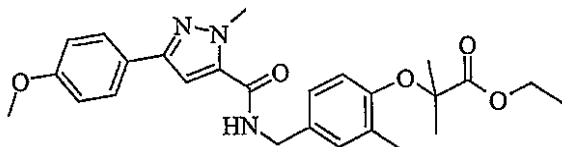
500 mg (1.8 mmol) の中間体131のエタノール溶液および過剰量(5当量)のNaOH(1N)を50 で4h加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl(1N)で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して白色固体(0.5g)を得た。定量的収率。

【0453】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.21$) : 7.64 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); 7.01 (s, 1H); 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); 4.14 (s, 3H); 3.75 (s, 3H).

20

【化203】



【0454】

中間体133

2-メチル-2-[(2-メチル-4-{[(1-メチル-3-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]カルボニル)アミノ]メチル}フェニル)オキシ]プロパン酸エチル

500 mg (2.1 mmol) の中間体132のトルエン溶液および770 μL (5当量)の SOCl_2 を80 で3h加熱した。得られた溶液を留去し、トルエンで希釈し、再度留去した。残渣を CH_2Cl_2 で希釈し、750 mg (1.2当量)の中間体10および900 μL (3当量)の Et_3N の CH_2Cl_2 溶液に加え、これをrtで2h攪拌した。得られた混合物をHCl(1N)、NaOH(1N)、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、留去した($m = 830$ mg)。収率: 85%。

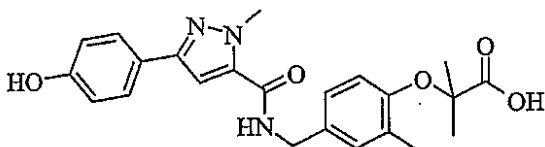
30

【0455】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.19$) : 7.59 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz); 7.04 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz); 6.93 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, 2.3 Hz); 6.84 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz); 6.62 (s, 1H); 6.55 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz); 6.32 (m, 1H); 4.40 (d, 2H); 4.17 (quad, 2H); 4.13 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.52 (s, 6H); 1.19 (t, 3H).

40

【化204】



50

【0456】

中間体134

2 - ({ 4 - [({ [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

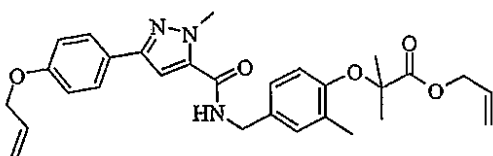
700 mg (1.5 mmol) の中間体133のCH₂Cl₂溶液に、BBr₃ (1 M CH₂Cl₂溶液) を加えた。溶液を18 h 攪拌した。ついでHCl (1 N) およびジエチルエーテルを加え、得られた混合物を15 min 攪拌した。各層を分離し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、留去し、CH₂Cl₂に加えて沈殿物を生成させ、これを濾過し、CH₂Cl₂で洗浄した。収率：63% (m = 400 mg , 灰色の固体)。

10

【0457】

¹H NMR (DMSO=2.70) : 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz); 7.35 (s, 1H); 7.32 (d, 1H, J = 1.5 Hz); 7.25 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 1.9 Hz); 7.00 (d, 2H, J = 8.6 Hz); 6.86 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 4.54 (d, 2H); 4.27 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 1.69 (s, 6H)。

【化205】



20

【0458】

中間体135

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸 2 - プロペン - 1 - イル

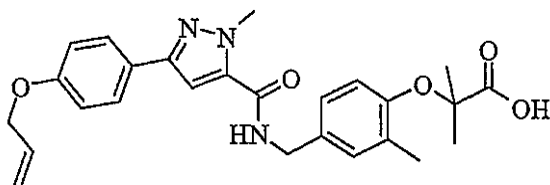
100 mg (0.24 mmol) の中間体134のアセトン溶液に、170 mg (5当量) のK₂CO₃ および55 μL (2.5当量) の3 - プロモ - 1 - プロペンを加えた。反応混合物を70 °C で18 h 加熱した。反応混合物をフラッシュマスター (シクロヘキサン / CH₂Cl₂ 70 / 30 およびCH₂Cl₂) で精製して所望の生成物を得た (m = 70 mg)。収率：59%。

30

【0459】

¹H NMR (CDCl₃=7.19) : 7.59 (d, 2H, J = 8.9 Hz); 7.04 (s, 1H); 6.94 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz); 6.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz); 6.61 (s, 1H); 6.56 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 6.23 (m, 1H); 5.99 (m, 1H); 5.82 (m, 1H); 5.35 (d, 1H); 5.28-5.14 (m, 3H); 4.61 (d, 2H); 4.48 (d, 2H); 4.41 (d, 2H); 4.14 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 1.54 (s, 6H)

【化206】



40

【0460】

実施例56

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 3 - [4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸

70 mg (0.14 mmol) の中間体135のエタノール溶液および過剰量 (5当量) のNaOH (1 N) を50 °C で4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、

50

HCl (1N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄した (m = 40 mg)。収率：62%。

【0461】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.19$) : 7.60 (d, 2H); 7.09 (s, 1H); 6.99 (d, 1H); 6.86 (d, 2H); 6.72 (d, 1H); 6.62 (s, 1H); 6.30 (m, 1H); 5.99 (m, 1H); 5.35 (d, 1H); 5.23 (d, 1H); 4.48 (d, 2H); 4.43 (d, 2H); 4.15 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 1.56 (s, 6H)。

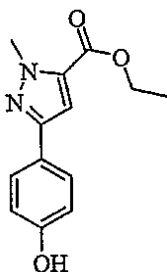
Mp = 70 (樹脂化)。

【0462】

LC-TOF: MH+ 計算値 = 464.2174; MH+ 実測値 = 464.2185; = -3 ppm

10

【化207】



【0463】

20

中間体136

3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

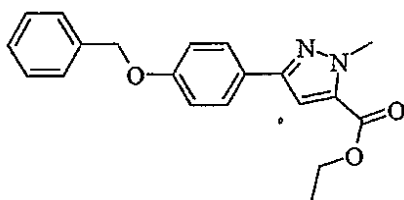
2.1 g (7.8 mmol) の中間体131の CH_2Cl_2 溶液に、二倍量の 15 mL (2当量) の BBr_3 (1M CH_2Cl_2 溶液) を加え、これを rt で 18 h 撹拌した。ついで HCl (1N) およびジエチルエーテルを加え、得られた混合物を 15 min 撹拌した。各層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、留去し、 CH_2Cl_2 に加えて沈殿物を生成させ、これを濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した (m = 2 g)。定量的収率。

【0464】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}=2.51$) : 9.58 (m, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.18 (s, 1H); 6.80 (d, 2H); 4.33 (quad, 2H); 4.11 (s, 3H); 1.33 (t, 3H)

30

【化208】



【0465】

40

中間体137

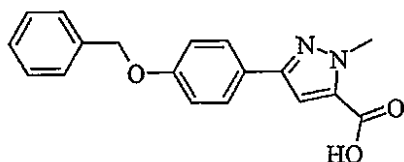
1-メチル-3-{4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

300 mg (1.2 mmol) の中間体136のアセトン溶液に 510 mg (3当量) の K_2CO_3 および 160 μL (1.1当量) の臭化ベンジルを加えた。反応混合物を 70 で 18 h 加熱した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0.5\% \text{MeOH}$) で精製してクリーム色固体 (380 mg) を得た。収率：93%。

【0466】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.18$) : 7.65 (d, 2H); 7.40-7.24 (m, 5H); 6.97 (s, 1H); 6.94 (d, 2H); 5.02 (s, 2H); 4.29 (quad, 2H); 4.13 (s, 3H); 1.32 (t, 3H)

【化209】



【0467】

中間体138

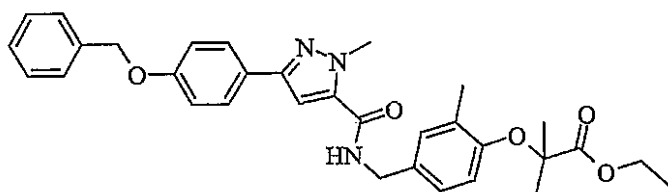
1-メチル-3-〔4-〔(フェニルメチル)オキシ〕フェニル〕-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

380 mg (1.13 mmol) の中間体137のエタノール溶液および過剰量(5当量)のNaOH(1N)を50 で4h加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl(1N)で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄した(m=220 mg)。収率:55%。

【0468】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.56 (d, 2H); 7.28-7.10 (m, 5H); 6.99 (s, 1H); 6.84 (d, 2H); 4.93 (s, 2H); 3.89 (s, 3H)

【化210】



【0469】

中間体139

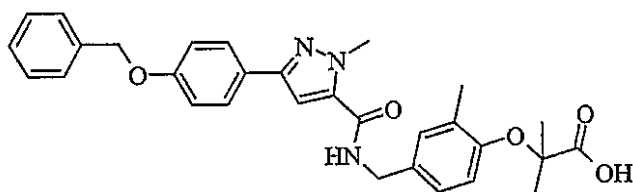
2-メチル-2-〔[2-メチル-4-〔(〔(1-メチル-3-〔4-〔(フェニルメチル)オキシ〕フェニル〕-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル〕アミノ〕メチル)フェニル〕オキシ〕プロパン酸エチル

220 mg (0.65 mmol) の中間体138、226 mg (1.2当量) の中間体10、375 mg (1.5当量) のHATUおよび300 μL (3当量) のEt₃NのCH₂Cl₂溶液をrtで18h撹拌した。得られた混合物をHCl(1N)および水で洗浄し、乾燥し、留去した(m=350 mg)。収率:99%。

【0470】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 7.67 (d, 2H); 7.47-7.37 (m, 5H); 7.12 (s, 1H); 7.01 (d, 1H); 6.99 (d, 2H); 6.74 (s, 1H); 6.66 (m, NH); 6.64 (d, 1H); 5.05 (s, 2H); 4.46 (d, 2H); 4.26 (quad, 2H); 4.21 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 1.61 (s, 6H); 1.28 (t, 3H)

【化211】



【0471】

実施例57

2-メチル-2-〔[2-メチル-4-〔(〔(1-メチル-3-〔4-〔(フェニルメチル)オキシ〕フェニル〕-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル〕アミノ〕メチル)フェニル〕オキシ〕プロパン酸

350 mg (0.65 mmol) の中間体 139 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄した (m = 200 mg)。収率：60%。

【0472】

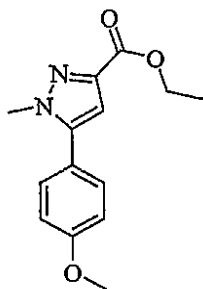
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 = 7.28) : 7.68 (d, 2H); 7.50-7.31 (m, 5H); 7.17 (s, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.00 (d, 2H); 6.79 (d, 1H); 6.70 (s, 1H); 6.39 (m, NH); 5.09 (s, 2H); 4.50 (d, 2H); 4.22 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 1.64 (s, 6H)

Mp = 72。

【0473】

LC-TOF: MH + 計算値 = 514.2342; MH + 実測値 = 514.2315;
= -5.2 ppm

【化212】



10

20

【0474】

中間体 140

1-メチル-5-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

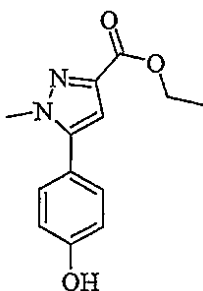
16.7 g (70 mmol) の中間体 130 のエタノール溶液に 4 mL (1.05 当量) のメチルヒドラジンを加えた。反応溶液を 80 で 2 h 加熱した。ついでこれを留去し、ジエチルエーテルおよび HCl (1 N) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/ジクロロメタン 70/30 ~ ジクロロメタン 100%) で精製して、二番目に溶出する分画として所望の異性体 (黄色固体, m = 4.25 g) を得た。収率：24%。

30

【0475】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 = 7.19) : 7.27 (d, 2H); 6.93 (d, 2H); 6.73 (s, 1H); 4.36 (quad, 2H); 3.86 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 1.34 (t, 3H)

【化213】



40

【0476】

中間体 141

5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

4.1 g (15.7 mmol) の中間体 140 の CH_2Cl_2 溶液に 2 当量の BBr_3 (1 M CH_2Cl_2 溶液) を加えた。反応混合物を rt で 18 h 攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルおよびエタノールに溶解し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、留

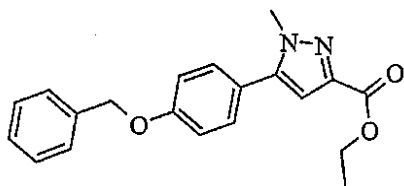
50

去した。残渣にHCl飽和エタノールを加え、酸出発物質のエステルおよび所望の生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーで精製して褐色固体(600mg)を得た。収率:15%。

【0477】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.65 (m, 1H); 7.19 (d, 2H); 6.94 (d, 2H); 6.73 (s, 1H); 4.33 (quad, 2H); 3.84 (s, 3H); 1.30 (t, 3H)

【化214】



10

【0478】

中間体142

1-メチル-5-{4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

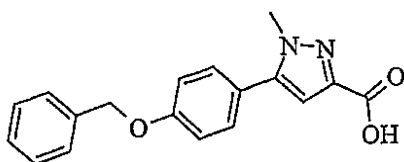
200mg(0.81mmol)の中間体141のアセトン溶液に340mg(3当量)の K_2CO_3 および110 μL (1.1当量)の臭化ベンジルを加えた。反応混合物を70で18h加熱した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/ CH_2Cl_2 70/30ついで CH_2Cl_2)で精製した($m=250\text{mg}$)。収率:91%。

20

【0479】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.18$) : 7.40-7.16 (m, 7H); 6.96 (d, 2H); 6.70 (s, 1H); 5.00 (s, 2H); 4.31 (quad, 2H); 3.81 (s, 3H); 1.30 (t, 3H)

【化215】



30

【0480】

中間体143

1-メチル-5-{4-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

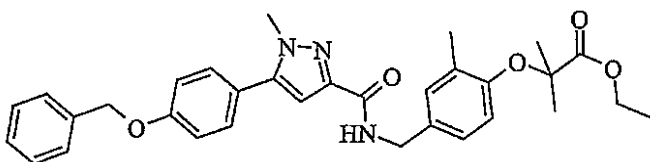
250mg(0.74mmol)の中間体142のエタノール溶液および過剰量(5当量)のNaOH(1N)を50で4h加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl(1N)で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄した($m=230\text{mg}$)。定量的収率。

【0481】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3=7.19$) : 7.41-7.25 (m, 7H); 7.01 (d, 2H); 6.79 (s, 1H); 5.06 (s, 2H); 3.88 (s, 3H)

40

【化216】



【0482】

中間体144

50

2 - メチル - 2 - { [2 - メチル - 4 - ({ [(1 - メチル - 5 - { 4 - [(フェニルメチル) オキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] オキシ } プロパン酸エチル

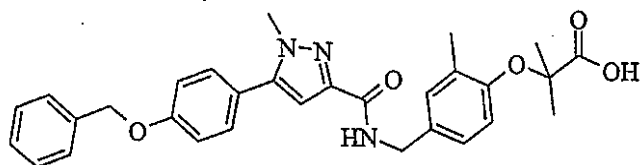
230 mg (0.75 mmol) の中間体 143 のトルエン溶液および 272 μ L (5 当量) の SOCl_2 を 80 で 3 h 加熱した。得られた溶液を留去し、トルエンで希釈し、再度留去した。 CH_2Cl_2 で希釈した残渣を 260 mg (1.2 当量) の中間体 10 および 320 μ L (3 当量) の Et_3N の CH_2Cl_2 溶液に加え、これを rt で 2 h 攪拌した。得られた混合物を HCl (1 N)、 NaOH (1 N)、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、留去した ($m = 200$ mg)。収率 : 49 %。

【 0 4 8 3 】

10

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 = 7.10$) : 7.29-7.08 (m, 8H); 7.01 (m, NH); 6.97 (s, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.64 (s, 1H); 6.45 (d, 1H); 4.92 (s, 2H); 4.34 (d, 2H); 4.06 (quad, 2H); 3.64 (s, 3H); 2.04 (s, 3H); 1.41 (s, 6H); 1.08 (t, 3H)

【 化 2 1 7 】



【 0 4 8 4 】

20

実施例 58

2 - メチル - 2 - { [2 - メチル - 4 - ({ [(1 - メチル - 5 - { 4 - [(フェニルメチル) オキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] アミノ } メチル) フェニル] オキシ } プロパン酸

200 mg (0.37 mmol) の中間体 144 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、 HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して白色粉末 (240 mg) を得た。定量的収率。

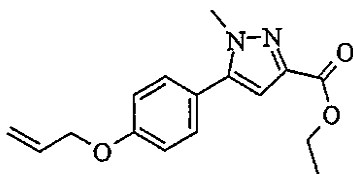
【 0 4 8 5 】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 = 7.10$) d: 7.32-7.14 (m, 8H); 7.03-7.01 (m, 2H); 6.90 (d, 2H); 6.67 (s, 1H); 6.62 (d, 1H); 4.96 (s, 2H); 4.36 (d, 2H); 3.68 (s, 3H); 2.07 (s, 3H); 1.45 (s, 6H)

30

$M_p = 120$ 。

【 化 2 1 8 】



【 0 4 8 6 】

40

中間体 145

1 - メチル - 5 - [4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

200 mg (0.81 mmol) の中間体 141 のアセトン溶液に 340 mg (3 当量) の K_2CO_3 および 175 μ L (2.5 当量) の 3 - ブロモ - 1 - プロペンを加えた。反応混合物を 70 で 18 h 加熱した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / CH_2Cl_2 70 / 30 ついで CH_2Cl_2) で精製した ($m = 160$ mg)。収率 : 65 %。

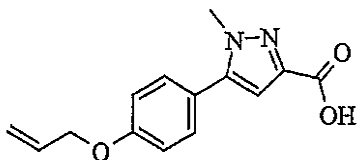
【 0 4 8 7 】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 = 7.20$) : 7.25 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.71 (s, 1H); 5.99 (m, 1H);

50

5.35 (d, 1H); 5.22 (d, 1H); 4.50 (d, 2H); 4.33 (quad, 2H); 3.85 (s, 3H); 1.32 (t, 3H)

【化 2 1 9】



【 0 4 8 8】

中間体 1 4 6

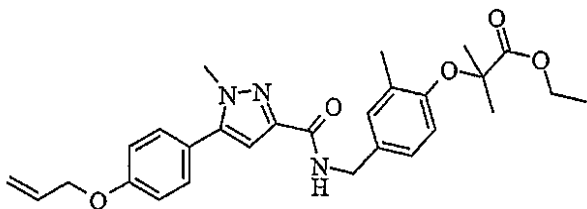
1 - メチル - 5 - [4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

160 mg (0.53 mmol) の中間体 1 4 5 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を、50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して白色固体 (140 mg) を得た。収率：97%。

【 0 4 8 9】

¹H NMR (CDCl₃=7.19) : 7.28 (d, 2H); 6.95 (d, 2H); 6.80 (s, 1H); 6.01 (m, 1H); 5.40 (d, 1H); 5.28 (d, 1H); 4.53 (d, 2H); 3.89 (s, 3H)

【化 2 2 0】



【 0 4 9 0】

中間体 1 4 7

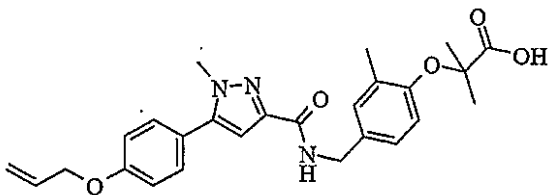
2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸エチル

140 mg (0.51 mmol) の中間体 1 4 6 のトルエン溶液および 200 μL (5 当量) の SOCl₂ を 80 で 3 h 加熱した。得られた溶液を留去し、トルエンで希釈し、再度留去した。CH₂Cl₂ で希釈した残渣を 180 mg (1.2 当量) の中間体 1 0 および 220 μL (3 当量) の Et₃N の CH₂Cl₂ 溶液に加え、これを rt で 2 h 攪拌した。得られた混合物を HCl (1 N)、NaOH (1 N)、水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、留去した (m = 210 mg)。収率：85%。

【 0 4 9 1】

¹H NMR (CDCl₃=7.19) : 7.25 (d, 2H); 7.09-6.89 (m, 4H+ NH); 6.74 (s, 1H); 6.54 (d, 1H); 5.99 (m, 1H); 5.37 (d, 1H); 5.25 (d, 1H); 4.51 (d, 2H); 4.45 (d, 2H); 4.17 (quad, 2H); 3.76 (s, 3H); 2.14 (s, 3H); 1.50 (s, 6H); 1.19 (t, 3H);

【化 2 2 1】



【 0 4 9 2】

実施例 5 9

10

20

30

40

50

2 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - { [({ 1 - メチル - 5 - [4 - (2 - プロペン - 1 - イルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } フェニル) オキシ] プロパン酸

210 mg (0.43 mmol) の中間体 147 のエタノール溶液および過剰量 (5 当量) の NaOH (1 N) を 50 で 4 h 加熱した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水およびペンタンで洗浄して白色固体 (120 mg) を得た。収率 : 61 %。

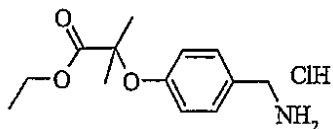
【 0493 】

¹H NMR (CDCl₃ = 7.13) : 7.18 (d, 3H); 7.04 (s, 1H); 6.92-6.83 (m, 3H); 6.69 (s, 1H); 6.64 (d, 1H); 5.94 (m, 1H); 5.31 (d, 1H); 5.19 (d, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.38 (d, 2H); 3.70 (s, 3H); 2.09 (s, 3H); 1.47 (s, 6H)

10

Mp = 138 °。

【 化 222 】



【 0494 】

中間体 148

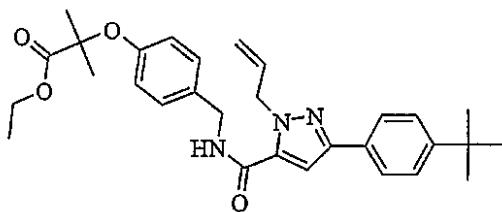
2 - { [4 - (アミノメチル) フェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル塩酸塩 14.125 g (61 mmol) の中間体 44 のエタノール (100 mL) 溶液および 19.5 mL の濃塩酸に、窒素雰囲気下で、1.41 g の Pd / C 10 % (10 重量 %) を加えた。反応物を 15 バルの水素圧下に 2 日おいた。反応混合物をセライトで濾過し、エタノールで洗浄し、蒸発乾固し、CH₂Cl₂ で共沸除去し、減圧下で乾燥した。残渣を再度 CH₂Cl₂ で共沸除去し、減圧下で乾燥して暗色固体 (17.05 g) を得た。定量的収率。

20

【 0495 】

¹H NMR (DMSO = 2.49) : 8.29 (s, NH₂); 7.37 (d, 2H); 6.79 (d, 2H); 4.15 (d, 2H); 3.91 (s, 2H); 1.51 (s, 6H); 1.15 (t, 3H)

【 化 223 】



30

【 0496 】

中間体 149

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

40

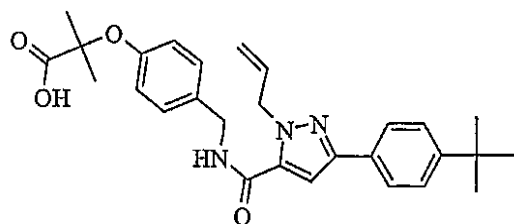
2 g (7.03 mmol) の中間体 109 の DMF (15 mL) 溶液に、1.05 g (7.71 mmol) の HOAT、1.5 g (7.8 mmol) の EDCI、3.1 mL (22.2 mmol) の Et₃N および 15 mL ので希釈した DMF 3.9 g (14.3 mmol) の中間体 148 を加えた。反応混合物を rt で 18 h 30 攪拌した。得られた混合物を留去し、酢酸エチルで希釈し、水で 2 度洗浄し、プラインで 1 度洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 80 / 20) で精製してクリーム色固体 (1.82 g) を得た。収率 : 51 %。

【 0497 】

50

$^1\text{H NMR}$ (DMSO= 2.51) d: 9.05 (m, NH); 7.68 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.23 (d, 2H); 6.77 (d, 2H); 6.01 (m, 1H); 5.18 (d, 2H); 5.12 (d, 1H); 4.99 (d, 1H); 4.38 (d, 2H); 4.16 (quad, 2H); 1.51 (s, 6H); 1.30 (s, 9H); 1.25 (t, 3H)

【化 2 2 4】



10

【 0 4 9 8 】

実施例 6 0

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] フェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

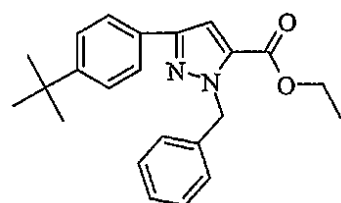
1.82 g (3.61 mmol) の中間体 149 のエタノール (20 mL) 懸濁液および 7.3 mL の NaOH (1 N) を 80 で 1 h 15 加熱した。得られた溶液を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で pH = 1 まで酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水で洗浄し、 P_2O_5 の存在下、減圧下で乾燥した (m = 1.71 g)。定量的収率。

20

【 0 4 9 9 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO= 2.50) : 9.04 (m, NH); 7.68 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.22 (d, 2H); 6.78 (d, 2H); 6.00 (m, 1H); 5.19-4.95 (m, 4H); 4.38 (d, 2H); 1.49 (s, 6H); 1.30 (s, 9H)

【化 2 2 5】



30

【 0 5 0 0 】

中間体 1 5 0

3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

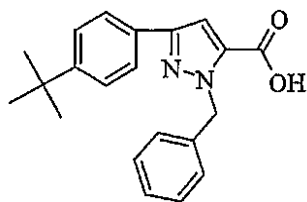
3 g (11.02 mmol) の中間体 22 のアセトン溶液に 3.05 g (22.06 mmol) の K_2CO_3 を加えた。ついでこれを 15 min 攪拌した。ついで 2.62 mL (22.04 mmol) の (プロモメチル) ベンゼンを滴下した。反応混合物を終夜還流した。得られた混合物を濾過し、アセトンで洗浄し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 / 5) で精製して、最初に溶出する分画として 40 所望の異性体 (3.59 g) を得た。収率: 90%。

40

【 0 5 0 1 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO= 2.50) : 7.81 (d, 2H); 7.44 (d, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.36-7.27 (m, 3H); 7.18 (d, 2H); 5.77 (s, 2H); 4.30 (quad, 2H); 1.30 [(s, 9H) + (t, 3H)]

【化 2 2 6】



【0502】

中間体 151

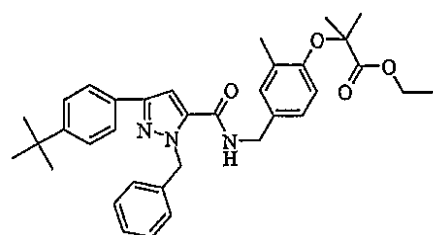
3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 10

3.59 g (9.90 mmol) の中間体 150 のエタノール (40 mL) 溶液および 20 mL の NaOH (1 N) を 80 で 1 h 30 加熱した。得られた溶液を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で pH = 1 まで酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水で洗浄し、P₂O₅ の存在下、減圧下で乾燥した (m = 3.05 g)。収率 : 92%。

【0503】

¹H NMR (DMSO=2.51) : 7.77 (d, 2H); 7.43 (d, 2H); 7.35-7.26 (m, 4H); 7.17 (d, 2H); 5.78 (s, 2H); 1.29 (s, 9H)

【化 2 2 7】



20

【0504】

中間体 152

2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル 30

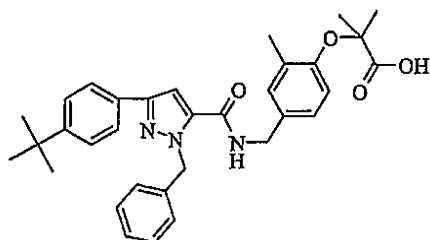
4.3 g (13.8 mmol) の中間体 10 の DMF (20 mL) 溶液に、1.37 g (10.1 mmol) の HOAT、1.94 g (10.1 mmol) の EDCI、4 mL (28.7 mmol) の Et₃N および 3.05 g (9.12 mmol) の 20 mL の DMF で希釈した中間体 152 を加えた。反応混合物を rt で 6 h 30 攪拌した。得られた混合物を留去し、酢酸エチルおよび水で希釈した。各層を分離し、水層を酢酸エチルで洗浄した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 80 / 20) で精製した (黄白色固体, m = 2.86 g)。収率 : 41%。

【0505】

40

¹H NMR (DMSO=2.50) : 9.02 (m, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.69 (d, 2H); 7.49-7.17 (m, 7H); 7.09 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 5.78 (s, 2H); 4.33 (d, 2H); 4.18 (quad, 2H); 2.13 (s, 3H); 1.51 (s, 6H); 1.30 (s, 9H); 1.18 (t, 3H).

【化228】



【0506】

実施例61

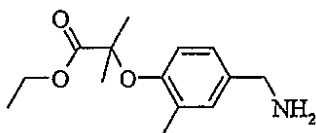
2 - ({ 4 - [({ [3 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

1.585 g (2.79 mmol) の中間体152のエタノール (30 mL) 懸濁液および5.6 mL の NaOH (1 N) を 80 で 1 h 30 加熱した。得られた溶液を留去し、水で希釈し、HCl (1 N) で pH = 1 まで酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水で洗浄し、P₂O₅ の存在下、減圧下で乾燥した (白色固体 , m = 1.34 g) 。収率 : 89 % 。

【0507】

¹H NMR (DMSO = 2.50) : 9.03 (m , NH) ; 7.69 (d , 2H) ; 7.45 (d , 2H) ; 7.03-7.25 (m , 6H) ; 7.07 (s , 1H) ; 6.92 (d , 1H) ; 6.64 (d , 1H) ; 5.78 (s , 2H) ; 4.33 (d , 2H) ; 2.12 (s , 3H) ; 1.49 (s , 6H) ; 1.30 (s , 9H)

【化229】



【0508】

中間体153

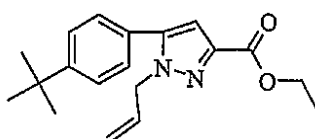
2 - { [4 - (アミノメチル) - 2 - メチルフェニル] オキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル酢酸塩

22.76 g (85.84 mmol) の中間体9のエタノール (85 mL) 溶液および4.95 mL の酢酸に、窒素雰囲気下で、2.3 g の Pd / c (10 %) を加えた。反応物を15バールの水素圧下に64h30おいた。得られた混合物をセライトフィルターで濾過し、エタノールで洗浄し、濃縮乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 80 / 20) で精製して黄色オイル (18.93 g) を得た。収率 : 71 % 。

【0509】

¹H NMR (DMSO = 2.50) : 7.15 (s , 1H) ; 7.04 (d , 1H) ; 6.56 (d , 1H) ; 4.18 (quad , 2H) ; 3.65 (s , 2H) ; 2.15 (s , 3H) ; 1.50 (s , 6H) ; 1.18 (t , 3H)

【化230】



【0510】

中間体154

5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

25.79 g (94.8 mmol) の中間体22のアセトン (210 mL) 溶液に、2

10

20

30

40

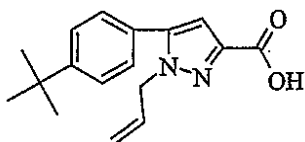
50

6.2 g (0.19 mol) の K_2CO_3 を加え、これを 20 min 攪拌した。ついで 16.5 mL (0.19 mol) の 3-ブロモ-1-プロペンを加えて、反応混合物を 20 h 還流した。得られた混合物を濾過し、アセトンで洗浄し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン / 酢酸エチル 90 / 10 ~ 80 / 20）で精製して二番目に溶出する分画として所望の異性体（黄色オイル, 5.9 g）を得た。収率：20%。

【0511】

1H NMR (DMSO=2.50) : 7.70 (m, NH); 7.53 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 6.88 (s, 1H); 6.01 (m, 1H); 5.21 (d, 1H); 4.92 (d, 1H); 4.84 (d, 2H); 4.29 (quad, 2H); 1.33 [(t, 3H) + (s, 9H)]

【化231】



10

【0512】

中間体 155

5-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(2-プロペン-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

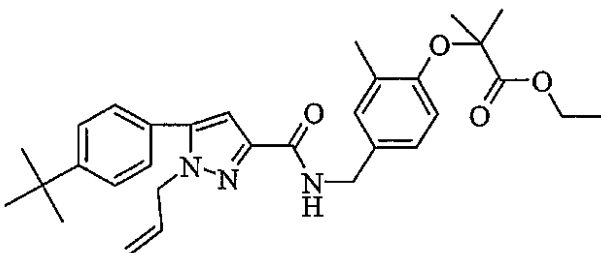
5.9 g (18.9 mmol) の中間体 154 のエタノール (80 mL) 溶液および 38 mL の NaOH (1N) を 1 h 30 還流した。得られた混合物を留去し、水で希釈し、HCl (1N) で酸性化した。生成した沈殿物を濾過し、水で洗浄し、 P_2O_5 の存在下、減圧下で乾燥してクリーム色固体 (4.67 g) を得た。収率：87%。

20

【0513】

1H NMR (DMSO=2.50) : 7.53 (d, 2H); 7.44 (d, 2H); 6.82 (s, 1H); 6.02 (m, 1H); 5.19 (d, 1H); 4.90 (d, 1H); 4.82 (d, 2H); 1.32 (s, 9H)

【化232】



30

【0514】

中間体 156

2-({ 4 - [({ [5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル } - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

40

2.5 g (8.8 mmol) の中間体 155 の DMF (20 mL) 溶液に 1.32 g (9.7 mmol) の HOAT、1.86 g (9.7 mmol) の EDCI、3.8 mL (27.3 mmol) の Et_3N および 20 mL の DMF で希釈した 4.11 g (13.2 mmol) の中間体 153 を加えた。反応混合物を rt で終夜攪拌した。得られた混合物を留去し、酢酸エチルおよび水で希釈した。各層を分離し、水層を酢酸エチルで洗浄した。有機層を合わせ、水で 3 回洗浄し、ブラインで 1 度洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、留去し、フラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30）で精製して黄色オイル (2.34 g) を得た。収率：51%。

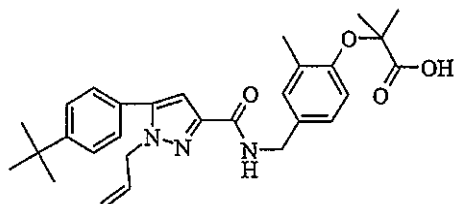
【0515】

1H NMR (DMSO=2.5) : 7.53 (d, 2H); 7.43 (d, 2H); 7.12 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.

50

77 (s, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.0 (m, 1H); 5.19 (d, 1H); 4.89 (d, 1H); 4.81 (d, 2H); 4.32 (d, 2H); 4.15 (quad, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.5 (s, 6H); 1.33 (s, 9H); 1.18 (t, 3H)

【化233】



10

【0516】

実施例62

2 - ({ 4 - [({ [5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

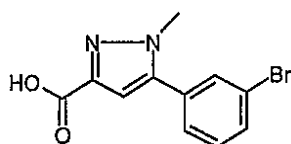
2.34 g (4.52 mmol) の中間体156のエタノール(30 mL)溶液および9 mLのNaOH(1N)を2 h 還流した。得られた溶液を留去し、水で希釈し、HCl(1N)でpH 1になるまで酸性化した。生成した樹脂状残渣を濾過し、CH₂Cl₂で希釈し、MgSO₄で乾燥し、留去した黄色固体(1.75 g)を得た。収率: 79%。

【0517】

¹H NMR (DMSO=2.5) : 8.58 (m, NH); 7.53 (d, 2H); 7.44 (d, 2H); 7.12 (s, 1H); 7.03 (d, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.05 (m, 1H); 5.2 (d, 1H); 4.90 (d, 1H); 4.8 (d, 2H); 3.34 (d, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.5 (s, 6H); 1.2 (s, 9H)

20

【化234】



【0518】

中間体157

2 - ({ 4 - [({ [5 - (3 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) メチル] - 2 - メチルフェニル } オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

5 g (16 mmol) の中間体60のTHF(5 mL)溶液、50 mLのエタノールおよび80 mLのNaOH(1N)をrtで3 h 攪拌した。得られた溶液を留去し、100 mLの水に溶解し、HCl(1N)を滴下して酸性化し、白色沈殿物を得た。得られた混合物をrtで1 h 攪拌し、濾過し、減圧下で乾燥して白色固体(4.62 g)を得た。定量的収率。

30

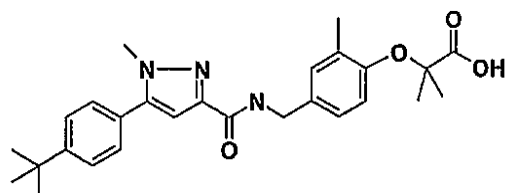
【0519】

¹H NMR (CDCl₃=7.16) : 7.86-7.81 (m, 2H); 7.62-7.58 (m, 2H); 7.49 (s, 1H); 4.21 (s, 3H)

40

実施例1

【化235】



50

【0520】

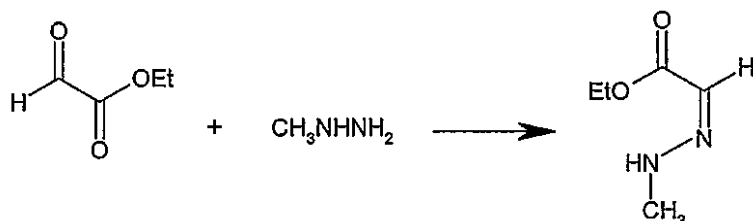
2 - [(4 - { [({ 5 - [4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } カルボニル) アミノ] メチル } - 2 - メチルフェニル) オキシ] - 2 - メチルプロパン酸

この化合物は、以下のスキーム 3 に示した方法によっても製造される。

【0521】

式 I I I の中間体の製造：

【化236】



10

【0522】

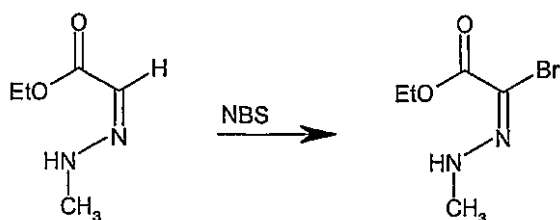
中間体 a

メチルヒドラゾノ] 酢酸エチルエステル

メチルヒドラジン (50 mL , 0 . 94 mol , 1 . 0 当量) をトルエンに溶解し、10 に冷却した。温度を 25 以下に維持しながら、グリオキシル酸エチル (50 % トルエン溶液 , 200 . 5 g の溶液 , 1 . 03 mol , 1 . 1 当量) を滴下した。THF (50 mL) を用いて滴下口を洗浄し、反応混合物に加えた。反応物を 50 で 5 h 加熱した。この温度で、THF および任意の揮発物 (すなわちメチルヒドラジンまたはトルエン) を留去し、反応混合物にヘプタンを加えた。反応物を 5 ~ 10 に冷却し、その最中に固体が析出し始めた。0 で 1 h 維持した後、反応物を濾過し、ケーキを t b m e / ヘプタンで洗浄した。生成物はピンク ~ 紫色の固体であった (93 g を単離 , 収率 77 % , HPLC 純度 96 %)

20

【化237】



30

【0523】

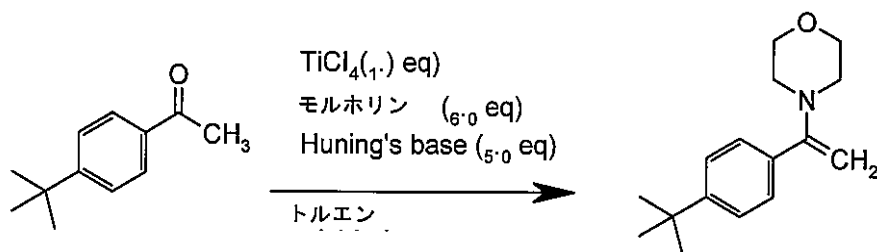
中間体 b

プロモ [メチルヒドラゾノ] 酢酸エチルエステル

中間体 (25 g , 0 . 19 mol , 1 . 0 当量) の酢酸エチル (125 mL) スラリーを、25 未満に温度を維持しながら、N - プロモスクシンイミド (34 . 2 g , 0 . 19 mol , 1 . 0 当量) を少量ずつ固体のまま加えた。反応物を 5 ~ 10 で 1 h 撹拌した。反応が完結したと思われるころ、これを濾過し、ケーキを酢酸エチル (75 mL) で洗浄し、これを濾液に加えた。合わせた濾液および洗液を、次のステップに使用するためにボトル中に 5 ~ 10 で保存した。収率は > 95 % であった (HPLC による溶液収率) 。

40

【化238】



【0524】

中間体 c

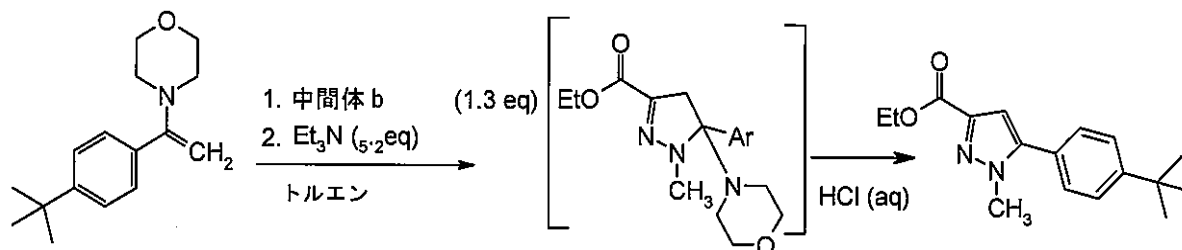
4 - [1 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - ビニル] - モルホリン

トルエン (60 mL) および硫酸ナトリウム (50 g , 研磨剤および綿状沈殿物として役立つ) のスラリーに 5 でモルホリンを加えた。四塩化チタニウム (30 mL , 0.34 mol , 6.0 当量を滴下して薄緑色スラリーを形成させた (四塩化チタニウム - モルホリン錯体) 。ヒューニツヒ塩基 (48 mL , 0.28 mol , 5.0 当量) を加え、ついで t - ブチルアセトフェノン (10.0 g , 0.056 mol , 1.0 当量) を加えた。氷浴をはずし、反応物を 70 で 3 h 加熱した。反応が完結したと思われるころ、これを 20 に冷却し、濾過した。ケーキをトルエンで洗浄し、これを濾液に加えた。濾液 (中間体 c を含む) を次のステップで使用するために保存した。ケーキを水でクエンチし、廃棄した。水性濾液もまた廃棄した。溶液収率は > 95 % (GC による) であった。

10

20

【化239】



【0525】

中間体 d

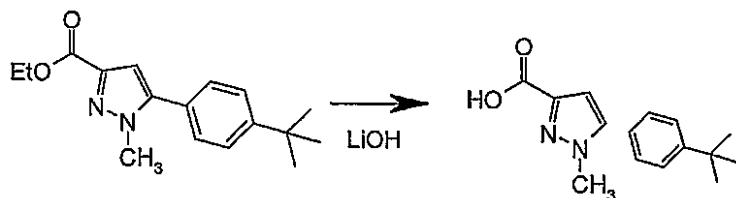
1 - メチル - 5 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - (カルボン酸エチルエステル)

前記ステップからの t - ブチルアセトフェノンエナミン中間体 c (0.14 mol , 34.8 g , 1.0 当量) のトルエン溶液を、モルホリンおよびヒューニツヒ塩基含量が中間体 c に対してそれぞれ < 10 mol % になるまで減圧下で留去した。得られた中間体 c の濃縮溶液に、周囲温度で酢酸エチル (210 mL) およびトリエチルアミン (115 mL , 0.82 mol , 5.8 当量) を加えた。混合物を 40 に加熱し、ついで 30 分間かけて、中間体 b (43.0 g , 0.21 mmol , 1.45 当量) の酢酸エチル (210 mL) 溶液を滴下した。反応物を、さらに 3.5 h、40 に維持した。反応が完結したと思われるころ、反応物を 0 ~ 5 に冷却し、温度を 30 未満に維持しながら 4 N HCL (284 mL , 1.1 mol , 8.0 当量) を滴下した。酸性化を完了した後、混合物を 20 でさらに 1 時間攪拌した。各層を分離させ、水層を廃棄した。有機層を新たな水 (150 mL) で洗浄し、ついで層カットにより分離した。加水分解ステップに備えて、有機層を減圧下で留去して酢酸エチルを除去した。溶液収率はおよそ 80 ~ 85 % であった。あるいはまた、中間体 d は、トルエン / 酢酸エチル / ヘプタンから沈殿させることにより有機層から分離することができる。

30

40

【化240】



【0526】

中間体 e

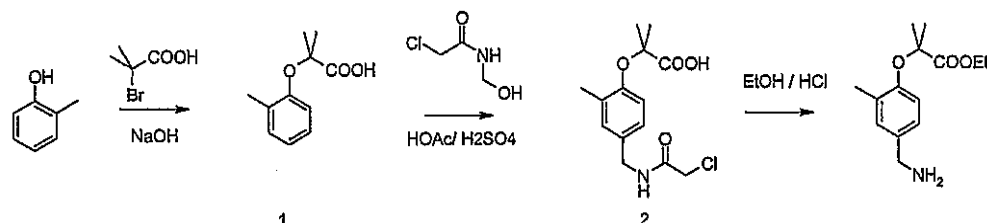
1 - メチル - 5 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - (カルボン酸) 10

ピラゾールエステル中間体 d のトルエン溶液に THF (150 mL) を加えた。LiOH (17.9 g , 0.43 mol , 4 当量) の水溶液 (180 mL) を加え、反応物を 60 で 4 ~ 6 h 加熱した。反応が完了したころ、THF (150 ~ 200 mL) を留去した。TBME (150 mL) を加え、水 (100 mL) を加え、攪拌し、層をカットした。水層 (中間体 e のリチウム塩を含有する) を、新たな t b M e (120 mL , 残りの有機不純物をいずれも除くため) で洗浄し、ついで層をカットした。イソプロパノール (30 mL) を水層に加え、これを 6 N H C L (85 mL) で pH = 1 まで酸性化した。酸性化中に、白色 / 黄色固体の沈殿物が析出した。濾過後、ケーキを水 (100 mL) で洗浄し、ついで t B M E / ヘプタン (10 : 90) で洗浄した。単離収率は 21.0 g であり、中間体 d からは ~ 81 % であった。 20

【0527】

中間体 f

【化241】



30

【0528】

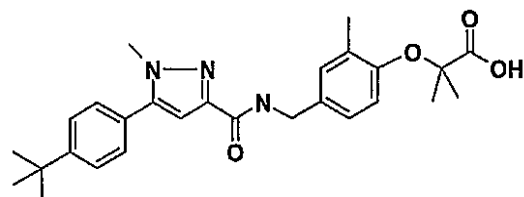
クレゾールを、NaOH の存在下で t - ブロモイソ酪酸と反応させ、ついでこれを HOAc / H₂SO₄ 中、N - ヒドロキシメチルセルロースクロロアセトアミドを用いてアミドメチル化して酸 - アミド 2 を得た。このアミドを HCl ガスを用いてエタノール中、アルコール分解し、同時にエステル生成して所望の生成物中間体 f を得た。

【0529】

中間体 f および中間体 e をカップリングさせて、上記の実施例 1 への代替経路に関して記載したものと同様な方法で実施例 1 の化合物を合成した。

【化242】

40



【0530】

結合アッセイおよびトランスフェクションアッセイ

結合アッセイ :

シンチレーション近接アッセイ (SPA) を用い、h P P A R 、 P P A R または P 50

P A R に結合する化合物の能力を試験した。大腸菌内でポリHisタグ融合タンパク質としてP P A Rリガンド結合ドメイン(L B D)を発現させ、精製した。ついでL B Dをビオチン標識し、ストレプトアビジン修飾シンチレーション近接ビーズに固定した。ついでこのビーズを、一定量の適切な放射性リガンド(P P A R に対しては、5 - { 4 - [2 - (メチル - ピリジン - 2 - イル - アミノ) - エトキシ] - ベンジル} - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン(J.Med.Chem. 1994, 37(23), 3977)、P P A R およびP P A R に対しては、標識化G W 2 4 3 3 (このリガンドの構造および合成に関しては、Brown, P. J et al. Chem. Biol., 4, 909-918 (1997) 参照)) および種々の濃度の試験化合物でインキュベートし、平衡後、ビーズに結合した放射能をシンチレーションカウンターで測定した。対応する非標識リガンドを50 μM含有する対照ウェルにより算出される非特異的結合の量を、各データポイントから減じた。各試験化合物に関して、リガンド濃度対結合した放射性リガンドのプロットを作成し、単純な競合結合を仮定したデータの非線形最小2乗フィットから見かけのK I 値を算出した。このアッセイの詳細は、他(Blanchard, S . G. et. al. Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. Anal. Biochem., 257, 112 -119 (1998)を参照)に報告されている。

10

【0531】

トランスフェクションアッセイ：

P P A Rサブタイプを活性化する化合物の能力に関して、C V - 1細胞の一過性トランスフェクションアッセイ(転写活性化アッセイ)における有効性をスクリーニングした。同一の標的遺伝子上の受容体サブタイプの相対転写活性の比較を可能にし、結果の説明を複雑にする内因性の受容体活性化を防ぐために、すでに確立したキメラ受容体系を用いた。例えば、Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Wilson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma), Biol. Chem., 270, 12953-6 (1995)を参照のこと。マウスおよびヒトのP P A R 、P P A R 、およびP P A R のリガンド結合ドメインを、それぞれ、酵母転写因子G A L 4 D N A 結合ドメインと縮合させた。C V - 1細胞を、それぞれのP P A Rキメラの発現ベクターと共に、分泌胎盤アルカリホスファターゼ(S P A P)および - ガラクトシダーゼの発現を促進する5コピーのG A L 4 D N A 結合部位を含むレポーターベクターを一過性にトランスフェクトした。16時間後、培地を、10%脱脂ウシ胎児血清および適切な濃度の試験化合物を加えたD M E培地に交換した。さらに24時間後、細胞抽出物を調製し、アルカリホスファターゼおよび - ガラクトシダーゼ活性をアッセイした。 - ガラクトシダーゼ活性を内部標準に用いて、アルカリホスファターゼ活性のトランスフェクション効率を補正した(例えば、Kliewer, S. A., et. al. Cell 83, 813-819 (1995)を参照)。h P P A R アッセイにおいて、ロシグリタゾン(B R L 4 9 6 5 3)を陽性対照に用いた。h P P A R アッセイにおける陽性対照には、2 - 4 - [2 - (3 - [4 - フルオロフェニル] - 1 - ヘプチルウレイド)エチル] - フェノキシ - (2 - メチルプロピオン酸(W O 9 7 / 3 6 5 7 9)を用いた。P P A R アッセイのための陽性対照には、2 - { 2 - メチル - 4 - [({ 4 - メチル - 2 - {トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル}メチル)スルファニル]フェノキシ}酢酸(W O 0 1 / 0 0 6 0 3)を用いた。P P A R の陽性対照には(5 - { 4 - [2 - (メチル - ピリジン - 2 - イル - アミノ) - エトキシ] - ベンジル} - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを用いた(J.Med.Chem. 1994, 37(23), 3977)。

20

30

40

【0532】

3つのh P P A Rサブタイプにおける活性を表に示す。活性はμMで示す。

【表 1】

実施例	EC50 μ M HPPAR α	EC50 μ M HPPAR δ	EC50 μ M HPPAR γ
実施例 1	0.014	5.447	0.007
実施例 2	0.018	0.820	0.044
実施例 3	0.100	>10	0.212
実施例 4	0.066	1.087	0.072
実施例 5	0.301	>10	0.444
実施例 7	0.002	2.060	0.008
実施例 8	0.051	1.069	0.059
実施例 10	2.895	>10	0.554
実施例 11	0.050	2.166	0.029
実施例 12	1.054	>10	0.432
実施例 13	0.009	>10	0.011
実施例 14	0.177	>10	0.130
実施例 15	0.075	2.439	0.024
実施例 16	0.163	10.000	1.090
実施例 17	0.070	10.000	0.376
実施例 18	0.004	4.021	0.009
実施例 20	0.076	1.063	0.020
実施例 21	0.010	1.122	0.005
実施例 22	0.020	1.552	0.024
実施例 23	0.067	4.33	0.779
実施例 25	0.002	>25	0.008
実施例 26	0.003	1.00	0.016
実施例 27	<0.001	0.206	0.031
実施例 28	0.589	>25	1.466
実施例 29	0.029	>25	0.014
実施例 30	0.046	3.118	0.229
実施例 31	0.093	>25	0.026
実施例 32	0.015	>25	0.023
実施例 33	0.004	1.639	0.028
実施例 34	0.734	>25	0.309
実施例 35	0.024	>25	0.054
実施例 36	0.176	5.17	0.037
実施例 37	0.006	0.449	0.021
実施例 38	0.010	>25	0.072
実施例 39	1.06	>25	1.044
実施例 40	0.293	5.585	0.187
実施例 41	0.504	>25	0.151
実施例 42	0.293	>25	1.664
実施例 43	0.257	>25	0.138
実施例 44	1.30	>25	0.006
実施例 45	0.836	>25	0.049
実施例 46	0.294	>25	0.353
実施例 47	0.044	1.149	0.059
実施例 48	0.066	2.048	0.303
実施例 49	0.257	1.173	0.052

10

20

30

40

実施例 50	0.204	>25	1.702
実施例 51	0.300	>25	0.140
実施例 52	0.042	>25	0.478
実施例 53	0.383	>25	0.269
実施例 54	0.571	>25	>25
実施例 55	0.444	>25	0.748
実施例 56	0.894	>25	0.287
実施例 57	0.657	>8	0.118
実施例 59	0.094	>25	0.028
実施例 60	0.192	5.928	1.380
実施例 61	0.115	2.42	0.147
実施例 62	0.032	>25	0.069

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/012965

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D231/14 A61K31/415	C07D409/10 A61P3/00
	C07D405/10	C07D401/10
		C07D231/12
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)		
IPC 7	C07D	A61K A61P
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/40207 A (GLAXO GROUP LIMITED; SIERRA, MICHAEL, LAWRENCE) 7 June 2001 (2001-06-07) cited in the application claims; examples	1-27
A	US 6 528 525 B1 (YANAGISAWA HIROAKI ET AL) 4 March 2003 (2003-03-04) table 1; compounds 1-62 table 2; compounds 2-84	1-27
A	WO 97/31907 A (GLAXO GROUP LIMITED; WILLSON, TIMOTHY, MARK; MOOK, ROBERT, ANTHONY, JR) 4 September 1997 (1997-09-04) cited in the application claims examples 25,61,63	1-27
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
^a Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 March 2005		18/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/012965**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 26,27 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012965

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0140207	A	07-06-2001	AT 265442 T 15-05-2004
			AU 758758 B2 27-03-2003
			AU 2003001 A 12-06-2001
			BR 0016067 A 06-08-2002
			CA 2393190 A1 07-06-2001
			CN 1402716 A 12-03-2003
			CZ 20021903 A3 15-01-2003
			DE 60010333 D1 03-06-2004
			DK 1244642 T3 16-08-2004
			WO 0140207 A1 07-06-2001
			EP 1244642 A1 02-10-2002
			ES 2219423 T3 01-12-2004
			HK 1047435 A1 26-11-2004
			HU 0203532 A2 28-02-2003
			JP 2003515597 T 07-05-2003
			MX PA02005456 A 29-11-2002
			NO 20022467 A 26-07-2002
			PL 356772 A1 12-07-2004
			PT 1244642 T 30-09-2004
			SI 1244642 T1 31-12-2004
			TR 200201473 T2 23-09-2002
			TR 200401772 T4 21-09-2004
			TW 555753 B 01-10-2003
			US 6518290 B1 11-02-2003
			ZA 200204241 A 02-07-2003
			US 6528525
AU 9279898 A 27-04-1999			
BR 9813019 A 05-09-2000			
CA 2305808 A1 15-04-1999			
CN 1280561 A 17-01-2001			
EP 1026149 A1 09-08-2000			
HU 0003881 A2 29-01-2001			
ID 24376 A 13-07-2000			
WO 9918066 A1 15-04-1999			
NO 20001689 A 31-05-2000			
NZ 503712 A 25-07-2003			
PL 339660 A1 02-01-2001			
RU 2176999 C2 20-12-2001			
TR 200000896 T2 21-09-2000			
US 2004006141 A1 08-01-2004			
WO 9731907	A	04-09-1997	
			AT 205485 T 15-09-2001
			AU 717699 B2 30-03-2000
			AU 2093597 A 16-09-1997
			BG 102792 A 31-08-1999
			BR 9707786 A 27-07-1999
			CA 2247443 A1 04-09-1997
			CN 1218460 A ,C 02-06-1999
			CY 2319 A 14-11-2003
			CZ 9802750 A3 13-01-1999
			DE 69706658 D1 18-10-2001
			DE 69706658 T2 20-06-2002
			DK 888317 T3 21-01-2002
			EA 1403 B1 26-02-2001
			EE 9800288 A 15-02-1999
			WO 9731907 A1 04-09-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012965

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9731907	A	EP 0888317 A1	07-01-1999
		ES 2163125 T3	16-01-2002
		HK 1015369 A1	15-02-2002
		HR 970110 A1	30-04-1998
		HU 0004845 A2	28-05-2001
		ID 15985 A	21-08-1997
		IL 125796 A	14-06-2001
		JP 3255930 B2	12-02-2002
		JP 2000507216 T	13-06-2000
		NO 983940 A	27-10-1998
		NZ 331381 A	23-06-2000
		OA 10843 A	14-08-2001
		PL 328871 A1	01-03-1999
		PT 888317 T	28-03-2002
		SI 888317 T1	30-04-2002
		SK 116398 A3	13-04-1999
		TR 9801707 T2	21-12-1998
US 6294580 B1	25-09-2001		
ZA 9701645 A	10-12-1997		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 フォシェ, ニコラ, エリック
フランス国 エフ - 9 1 9 4 0 レ ズリス, アベニュー ド ケベック 25, ゾーンアード
クルタブッフ, サントル ド ルシェルシュ, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 マルトル, ポール
フランス国 エフ - 9 1 9 4 0 レ ズリス, アベニュー ド ケベック 25, ゾーンアード
クルタブッフ, サントル ド ルシェルシュ, グラクソスミスクライン

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB06 CC22 CC75 CC92 DD12 DD22 EE01
4C086 BC36 GA02 GA04 GA08 GA12 MA04 MA17 MA23 MA35 MA41
MA43 MA52 MA55 MA66 NA14 ZA36 ZA66 ZA70 ZC33 ZC35

【要約の続き】

の化合物は、hppar受容体の および サブタイプを活性化し、たとえば、糖尿病、脂質代謝異常、またはシンドロームXの治療に有用である。