

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年8月31日 (31.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/090920 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 207/337 (2006.01)	A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)	C07D 231/12 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)	C07D 307/54 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)	C07D 333/24 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	C07D 409/04 (2006.01)

井利武 (HIRAI, Toshitake) [JP/JP]; 〒2780036 千葉県野田市中野台鹿島町15-4 Chiba (JP). 山川 富雄 (YAMAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒2770884 千葉県柏市みどり台2-23-2 Chiba (JP). 増井 誠一郎 (MASUI, Seiichiro) [JP/JP]; 〒3620072 埼玉県上尾市中妻4-6-2 1 Saitama (JP).

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

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/304193

(22) 国際出願日: 2006年2月28日 (28.02.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2005-052762 2005年2月28日 (28.02.2005) JP

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

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐久間 詔悟 (SAKUMA, Shogo) [JP/JP]; 〒3420041 埼玉県吉川市保1-26-9-504 Saitama (JP). 望月 信孝 (MOCHIDUKI, Nobutaka) [JP/JP]; 〒2701166 千葉県我孫子市我孫子1-30-238 Chiba (JP). 高橋 理恵 (TAKAHASHI, Rie) [JP/JP]; 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-170-142B Saitama (JP). 平

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

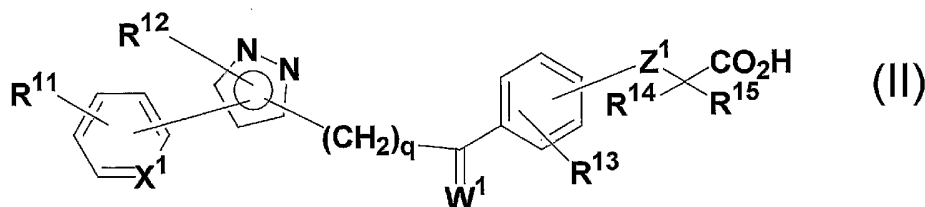
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,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

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

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

(54) Title: ACTIVATOR FOR PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATING RECEPTOR  $\delta$

(54) 発明の名称: ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\delta$  の活性化剤



(57) Abstract: A compound represented by the general formula (II) or a salt thereof: (II) wherein  $R^{11}$  and  $R^{13}$  independently represent a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 8 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 8 carbon atoms, an alkyl group having 1 to 8 carbon atoms which is substituted by a halogen atom or the like;  $R^{12}$  represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 8 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 8 carbon atoms, an alkyl group having 1 to 8 carbon atoms which is substituted by a halogen atom or the like;  $R^{14}$  and  $R^{15}$  independently represent a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 8 carbon atoms or an alkyl group having 1 to 8 carbon atoms which is substituted by a halogen atom;  $X^1$  represents CH or N;  $Z^1$  represents an oxygen or sulfur atom;  $W^1$  represents an oxygen atom or  $CH_2$ ; and q is an integer of 2 to 4. The compound or salt can be used as an activator for PPAR  $\delta$ .

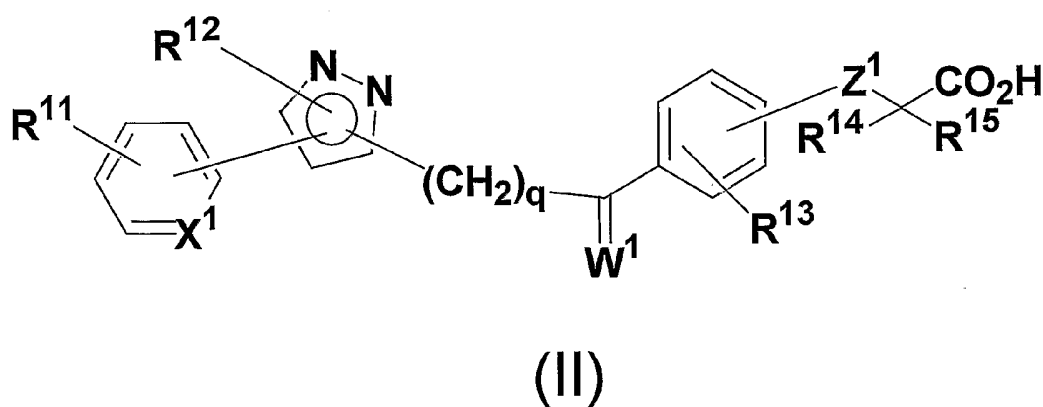
[続葉有]

WO 2006/090920 A1



(57) 要約:

次の一般式 (II)、



(式中、 $R^{11}$  及び  $R^{13}$  は、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基等を表し、 $R^{12}$  は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基等を表し、 $R^{14}$  及び  $R^{15}$  は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、 $X^1$  は CH 又は N を表し、 $Z^1$  は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $W^1$  は酸素原子又は  $CH_2$  を表し、そして、 $q$  は 2～4 の整数を表す。)

で表される化合物又はその塩を PPAR $\delta$  の活性化剤として使用する。

## 明 細 書

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\delta$  の活性化剤

## 技術分野

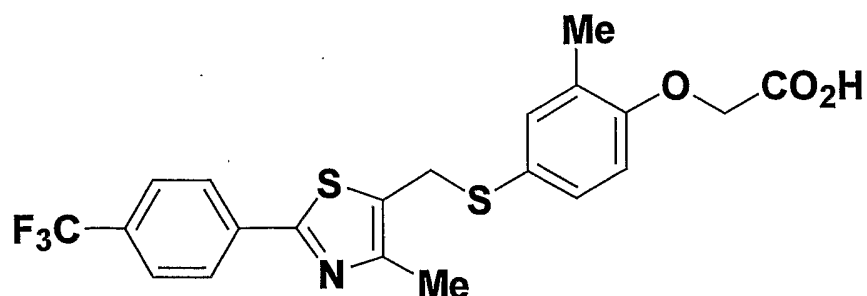
本発明はペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR)  $\delta$  の活性化剤に関する。

## 背景技術

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

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

たとえば、WO 97/28115 (特許文献1) には、L-165041 (メルク) の糖尿病治療剤や抗肥満薬としての使用が記載され、WO 99/04815 (特許文献2) には、YM-16638 (山之内) が血清コレステロール低下作用、LDL-コレステロール低下作用を有する旨の記載がなされており、WO 2004/7439 (特許文献3) では、ビアリアル誘導体の血中HDLを上昇させる薬物としての使用が記載され、その他、WO 01/40207 (特許文献4: GW-590735、GSK)、WO 2004/63166 (特許文献5: ピラゾール誘導体、リリー)、WO 02/092590 (特許文献6: チオフェン誘導体、GSK)、WO 03/099793 (特許文献7: アゾール誘導体、武田) 他多数の特許が出願されている。そしてWO 01/603 (特許文献8) 記載の次式、



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

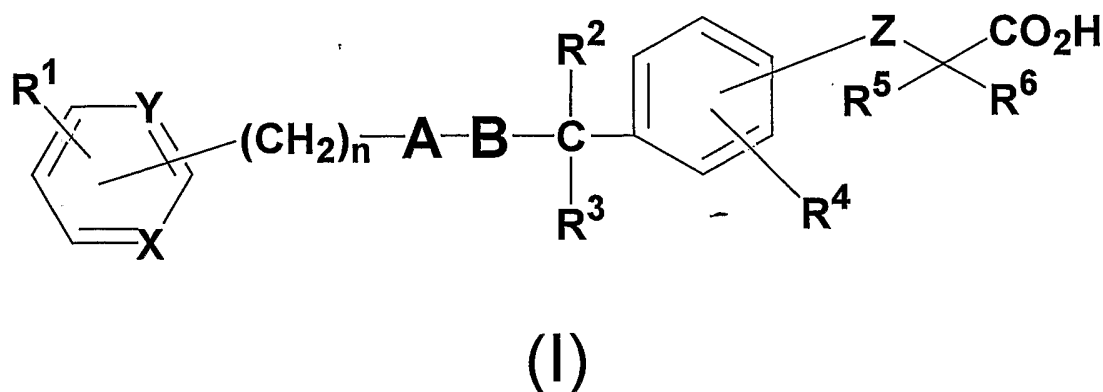
一方、本発明者らも既にチアゾール環を有するPPAR $\delta$ の転写活性化作用を有する化合物等につき、特許出願している。(WO 02/14291 (特許文献9), WO 03/16291 (特許文献10) 他)

後記一般式(I)、(II)及び(III)で表される本発明化合物と上記GW-501516とは、構造上の明確な相違があり、また上述した公知文献には明確にはこれらの化合物の記載はなされていない。

#### 発明の開示

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

即ち、本発明は、次の一般式(I)、



(式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>4</sup> は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数1~8

のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、炭素数 2～8 のアシル基、炭素数 6～10 のアリアル基又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表し、

$R^2$  は水素原子を表し、

$R^3$  は炭素数 1～8 のアルキル基を表すか、

又は  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $=O$  又は  $=C(R^7)(R^8)$  を表し、ここで  $R^7$  及び  $R^8$  は同一又は異なっているとしても良く、水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

$R^5$  及び  $R^6$  は同一又は異なっているとしても良く、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

$X$  及び  $Y$  は同一又は異なっているとしても良く、 $CH$  又は  $N$  を表し、

$Z$  は酸素原子又は硫黄原子を表し、

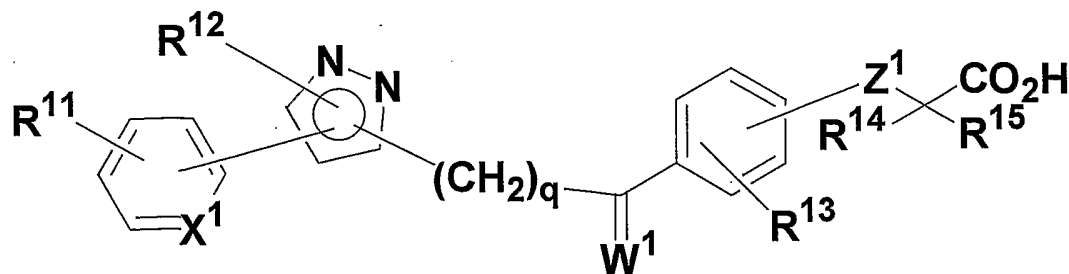
$A$  は置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリアル基、5 若しくは 6 員環の複素環基、アラルキル基（アリアル部分の炭素数は 6～10 で、アルキレン部分の炭素数は 1～8）又は 5 若しくは 6 員環の複素環基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基から選ばれるものを有しているも良いピラゾール、チオフェン、フラン又はピロールから選ばれるヘテロ 5 員環を表し、

$B$  は置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基から選ばれるものを有しているも良い炭素数 1～6 のアルキレン鎖（炭素数が 2～6 の場合は、2 重結合を有しているも良い）を表し、

そして、 $n$  は 0 ～ 5 の整数を表す。）

で表される化合物又はその塩に関する。

また、本発明は、次の一般式 (I I) 、



(II)

(式中、 $R^{11}$  及び  $R^{13}$  は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、炭素数 2 ～ 8 のアルケニル基、炭素数 2 ～ 8 のアルキニル基、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、炭素数 2 ～ 8 のアシル基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表し、

$R^{12}$  は水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、3 ～ 7 員環のシクロアルキル基、炭素数 2 ～ 8 のアルケニル基、炭素数 2 ～ 8 のアルキニル基、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、3 ～ 7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、5 若しくは 6 員環の複素環基、アラルキル基 (アリール部分の炭素数は 6 ～ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ～ 8) 又は 5 若しくは 6 員環の複素環基で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基を表し、

$R^{14}$  及び  $R^{15}$  は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基を表し、

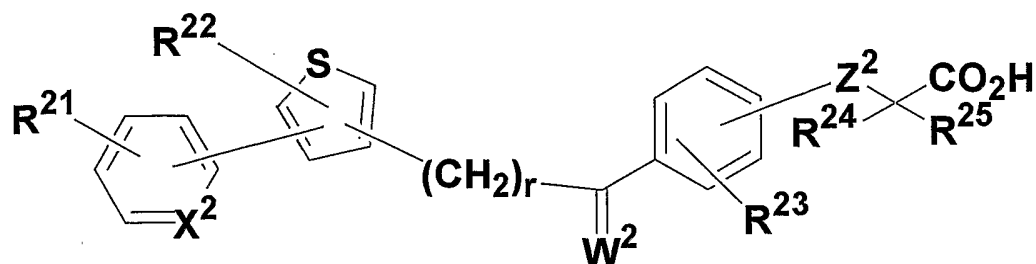
$X^1$  は CH 又は N を表し、

$Z^1$  は酸素原子又は硫黄原子を表し、

$W^1$  は酸素原子又は  $CH_2$  を表し、  
 そして、 $q$  は 2 ~ 4 の整数を表す。)

で表される化合物又はその塩に関する。

さらにまた、本発明は、次の一般式 (III) 、



(III)

(式中、 $R^{21}$  及び  $R^{23}$  は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 8 のアルキニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表し、

$R^{22}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、3 ~ 7 員環のシクロアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 8 のアルキニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、3 ~ 7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、5 若しくは 6 員環の複素環基、アラルキル基 (アリール部分の炭素数は 6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8) 又は 5 若しくは 6 員環の複素環基で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

$R^{24}$  及び  $R^{25}$  は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

$X^2$  は  $CH$  又は  $N$  を表し、

Z<sup>2</sup> は酸素原子又は硫黄原子を表し、  
W<sup>2</sup> は酸素原子又はCH<sub>2</sub>を表し、  
そして、r は2～4の整数を表す。)

で表される化合物又はその塩に関する。

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

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式 (I) においてR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 並びにAのヘテロ5員環が有していても良い置換基、及びBの炭素数2～6のアルキレン鎖が有していても良い置換基の炭素数1～8のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup> 及びR<sup>4</sup> 並びにAのヘテロ5員環が有していても良い置換基、及びBの炭素数2～6のアルキレン鎖が有していても良い置換基の炭素数2～8のアルケニル基としては、ビニル基又はアリル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup> 及びR<sup>4</sup> 並びにAのヘテロ5員環が有していても良い置換基、及びBの炭素数2～6のアルキレン鎖が有していても良い置換基の炭素数2～8のアルキニル基としては、プロパルギル基等が挙げられる。

Aのヘテロ5員環が有していても良い置換基、及びBの炭素数2～6のアルキレン鎖が有していても良い置換基の3～7員環のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等が挙げられる。

$R^1$  及び  $R^4$  並びに A のヘテロ 5 員環が有していても良い置換基、及び B の炭素数 2 ~ 6 のアルキレン鎖が有していても良い置換基の炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^4$  及び B の炭素数 2 ~ 6 のアルキレン鎖が有していても良い置換基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  並びに A のヘテロ 5 員環が有していても良い置換基、及び B の炭素数 2 ~ 6 のアルキレン鎖が有していても良い置換基のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基としては、1 ~ 3 個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基又は *t*-ブチル基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基又は 2-フルオロエチル基等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^4$  並びに A のヘテロ 5 員環が有していても良い置換基、及び B の炭素数 2 ~ 6 のアルキレン鎖が有していても良い置換基のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基としては 1 ~ 3 個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基又は *t*-ブチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチルオキシ基、クロロメチルオキシ基、2-クロロエチルオキシ基、2-ブロモエチルオキシ基又は 2-フルオロエチルオキシ基等が挙げられる。

$R^1$  及び  $R^4$  の炭素数 2 ~ 8 のアシル基としては、アセチル基又はプロピオニル基等が挙げられる。

$R^1$  及び  $R^4$  並びに A のヘテロ 5 員環が有していても良い置換基の炭素数 6 ~ 1

0のアリール基としては、フェニル基等が挙げられる

$R^1$  及び  $R^4$  並びにAのヘテロ5員環が有していても良い置換基の5若しくは6員環の複素環基としては、ピリジル基等が挙げられる。

Aのヘテロ5員環が有していても良い置換基の3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

Aのヘテロ5員環が有していても良い置換基のアラルキル基（アリール部分の炭素数は6～10で、アルキレン部分の炭素数は1～8）としては、ベンジル基又はフェネチル基等が挙げられる。

Aのヘテロ5員環が有していても良い置換基の5若しくは6員環の複素環基で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、ピリジル基等で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

一般式 (I I) 中の  $R^{1 1}$  及び  $R^{1 3}$  並びに一般式 (III) 中の  $R^{2 1}$  及び  $R^{2 3}$  で表され炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアシル基、炭素数6～10のアリール基及び5若しくは6員環の複素環基の例としては、上記一般式 (I) 中の  $R^1$  又は  $R^4$  で例示したものと同一ものが挙げられる。

一般式 (I I) 中の  $R^{1 2}$  及び一般式 (III) 中の  $R^{2 2}$  で表される炭素数1～

8 のアルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数6～10のアリール基、5若しくは6員環の複素環基、アラルキル基（アリール部分の炭素数は6～10で、アルキレン部分の炭素数は1～8）及び5若しくは6員環の複素環基で置換された炭素数1～8のアルキル基の例としては、上記一般式（I）中のAで表されるヘテロ5員環が有していても良い置換基で例示したものと同一ものが挙げられる。

一般式（II）中の $R^{1,4}$ 及び $R^{1,5}$ 並びに一般式（III）中の $R^{2,4}$ 及び $R^{2,5}$ で表される炭素数1～8のアルキル基及びハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基の例としては、上記一般式（I）中の $R^5$ 又は $R^6$ で例示したものと同一ものが挙げられる。

なお、上記一般式（I）中の $R^1$ 、一般式（II）中の $R^{1,1}$ 及び一般式（II）中の $R^{2,1}$ については、 $R^1$ 等が置換しているベンゼン環等に、同一又は異なったものが1～3個存在していても良い。

また上記一般式（I）中の $R^4$ 、一般式（II）中の $R^{1,3}$ 及び一般式（III）中の $R^{2,3}$ についても、同様に $R^4$ 等が置換しているベンゼン環に同一又は異なったものが1～3個存在していても良い。

更にまた上記一般式（I）中のAで表されるヘテロ5員環の置換基、並びに、一般式（II）中の $R^{1,2}$ 及び一般式（III）中の $R^{2,2}$ についても、これらのヘテロ5員環に対する置換基は、同一又は異なったものが1又は2個存在していても良い。

さらに、本発明化合物としては、次に示す化合物が好ましい。

（1）本発明化合物としては、上記一般式（I）で表される化合物で、Aがピラゾールである化合物又はその塩が好ましい。

(2) 本発明化合物としては、上記(1)で、 $-(CH_2)_n-$ がピラゾールの1位で結合している化合物又はその塩が好ましい。

(3) 本発明化合物としては、上記(1)で、 $-(CH_2)_n-$ がピラゾールの3位で結合している化合物又はその塩が好ましい。

(4) 本発明化合物としては、上記(2)又は(3)で、 $-B-$ がピラゾールの4又は5位で結合している化合物又はその塩が好ましい。

(5) 本発明化合物としては、上記一般式(I)で表される化合物で、Aがチオフェン、フラン又はピロールである化合物又はその塩が好ましい。

(6) 本発明化合物としては、上記(5)で、 $-(CH_2)_n-$ がヘテロ5員環の2位で結合している化合物又はその塩が好ましい。

(7) 本発明化合物としては、上記一般式(I)で表される化合物で、Aがチオフェンである化合物又はその塩が好ましい。

(8) 本発明化合物としては、上記(7)で、 $-(CH_2)_n-$ がチオフェンの2位で結合している化合物又はその塩が好ましい。

(9) 本発明化合物としては、上記一般式(I)で表される化合物又は上記(1)～(8)の化合物で、nが0である化合物又はその塩が好ましい。

(10) 本発明化合物としては、上記一般式(I)で表される化合物又は上記(1)～(9)の化合物で、X及びYが共にCHである化合物又はその塩が好ましい。

(11) 本発明化合物としては、上記一般式(I)で表される化合物又は上記(1)～(10)の化合物で、 $R^2$ 及び $R^3$ が一緒になって=Oを形成する化合物又はその塩が好ましい。

(12) 本発明化合物としては、上記一般式(I)で表される化合物又は上記(1)～(11)の化合物で、Bが置換基として炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を有していても良い炭素数2～4のアルキレン鎖である化合物又はその塩が好ましい。

(13) 本発明化合物としては、上記一般式(I)で表される化合物又は上記(1)～(12)の化合物で、Bがエチレン鎖である化合物又はその塩が好ましい。

(14) 本発明化合物としては、上記一般式 (I) で表される化合物又は上記 (1) ~ (13) の化合物で、 $R^1$  及び  $R^4$  が同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基である化合物又はその塩が好ましい。

(15) 本発明化合物としては、上記一般式 (I) で表される化合物又は上記 (1) ~ (14) の化合物で、 $R^5$  及び  $R^6$  が同一又は異なっても良い、水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基で化合物又はその塩が好ましい。

(16) 本発明化合物としては、上記一般式 (I) で表される化合物又は上記 (1) ~ (15) の化合物で、A のヘテロ 5 員環が有していても良い置換基が炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である化合物又はその塩が好ましい。

(17) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物で、 $X^1$  が CH である化合物又はその塩が好ましい。

(18) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物で、 $R^{1,1}$  -フェニル若しくは  $R^{1,1}$  -ピリジルがピラゾールの 1 位で結合している化合物又はその塩が好ましい。

(19) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物で、 $R^{1,1}$  -フェニル若しくは  $R^{1,1}$  -ピリジルがピラゾールの 3 位で結合している化合物又はその塩が好ましい。

(20) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物又は上記 (17) ~ (19) の化合物で、 $-(CH_2)_q-C(=W^1)-$  がピラゾールの 4 又は 5 位で結合している化合物又はその塩が好ましい。

(21) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物又は上記 (17) ~ (20) の化合物で、 $W^1$  が酸素原子である化合物又はその塩が好ましい。

(22) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物又は上記 (17) ~ (21) の化合物で、 $R^{1,1}$  及び  $R^{1,3}$  が同一又は異なっても

良く、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基である化合物又はその塩が好ましい。

(23) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物又は上記 (17)～(21) の化合物で、 $R^{11}$  及び  $R^{13}$  が同一又は異なっても良く、炭素数 1～8 のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である化合物又はその塩が好ましい。

(24) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物又は上記 (17)～(23) の化合物で、 $R^{14}$  及び  $R^{15}$  が同一又は異なっても良い、水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基である化合物又はその塩が好ましい。

(25) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物又は上記 (17)～(24) で、 $R^{12}$  が水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基である化合物又はその塩が好ましい。

(26) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物又は上記 (17)～(24) で、 $R^{12}$  が炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である化合物又はその塩が好ましい。

(27) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表される化合物又は上記 (17)～(26) で、 $q$  が 2 である化合物又はその塩が好ましい。

(28) 本発明化合物としては、上記一般式 (III) で表される化合物で、 $X^2$  が CH である化合物又はその塩が好ましい。

(29) 本発明化合物としては、上記一般式 (III) で表される化合物で、 $R^{21}$  -フェニル若しくは  $R^{21}$  -ピリジルがチオフェンの 2 位で結合している化合物又はその塩が好ましい。

(30) 本発明化合物としては、上記一般式 (III) で表される化合物又は上

記(28)若しくは(29)の化合物で、 $W^2$ が酸素原子である化合物又はその塩が好ましい。

(31)本発明化合物としては、上記一般式(III)で表される化合物又は上記(28)～(30)の化合物で、 $R^{21}$ 及び $R^{23}$ が同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基である化合物又はその塩が好ましい。

(32)本発明化合物としては、上記一般式(III)で表される化合物又は上記(28)～(30)で、 $R^{21}$ 及び $R^{23}$ が同一又は異なっても良く、炭素数1～8のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基である化合物又はその塩が好ましい。

(33)本発明化合物としては、上記一般式(III)で表される化合物又は上記(28)～(32)で、 $R^{24}$ 及び $2^{15}$ が同一又は異なっても良い、水素原子又は炭素数1～8のアルキル基である化合物又はその塩が好ましい。

(34)本発明化合物としては、上記一般式(III)で表される化合物又は上記(28)～(33)で、 $R^{22}$ が水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基である化合物又はその塩が好ましい。

(35)本発明化合物としては、上記一般式(III)で表される化合物又は上記(28)～(33)で、 $R^{22}$ が炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基である化合物又はその塩が好ましい。

(36)本発明化合物としては、上記一般式(III)で表される化合物又は上記(28)～(35)で、 $r$ が2である化合物又はその塩が好ましい。

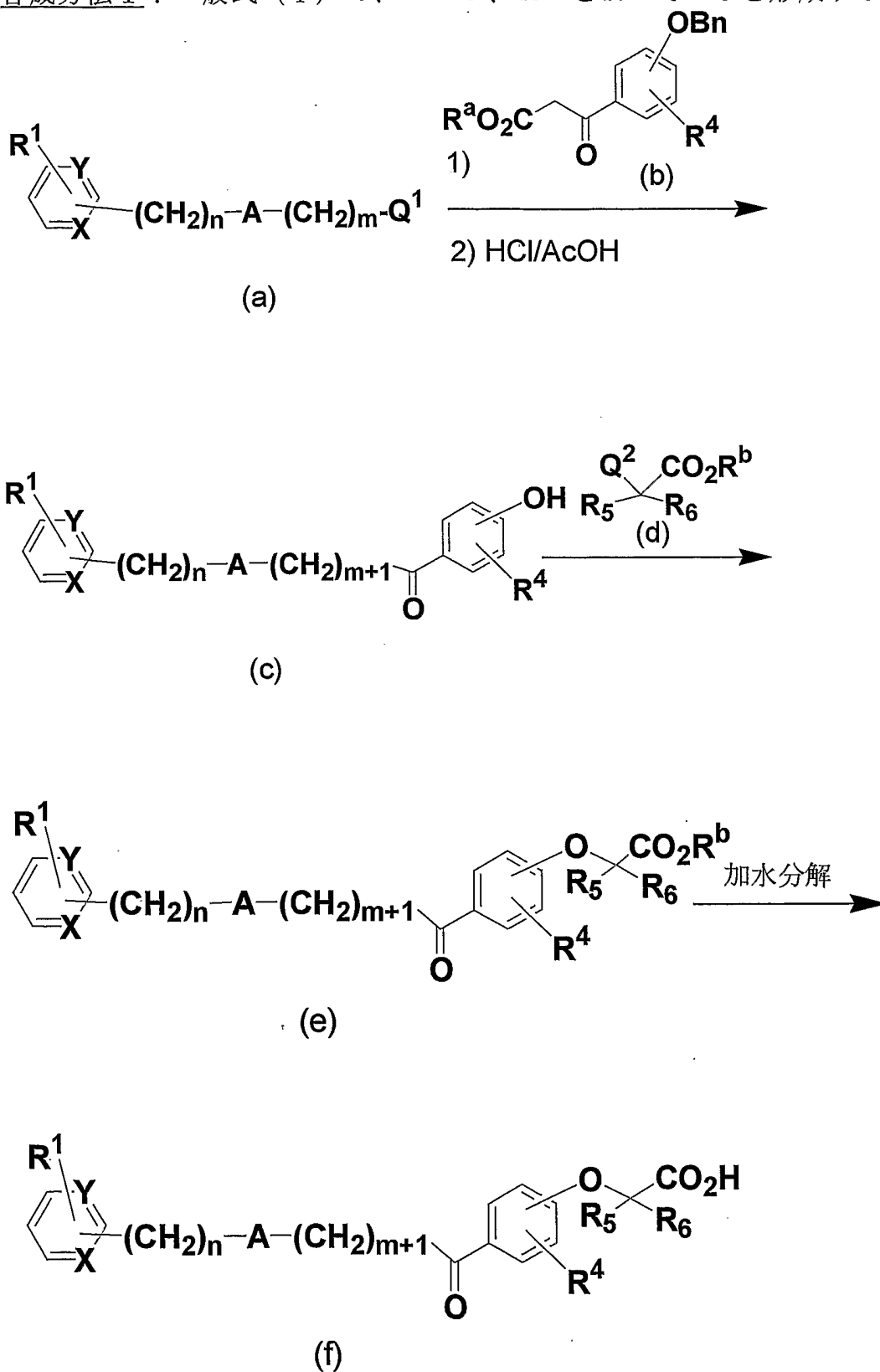
上記一般式(I)、(II)及び(III)で表される化合物は、薬理的に許容される塩であってもよく、例えばナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩が挙げられる。

本発明化合物には、光学活性体、ラセミ体等の光学異性体やシス、トランスの

幾何異性体等が存在する場合もあるが、何れも本発明に含まれる。

次に上記一般式 (I) で表される本発明化合物の合成スキームを以下に示す。

合成方法 1 : 一般式 (I) で、 $Z = O$ 、 $R^2$  と  $R^3$  で  $=O$  を形成する場合



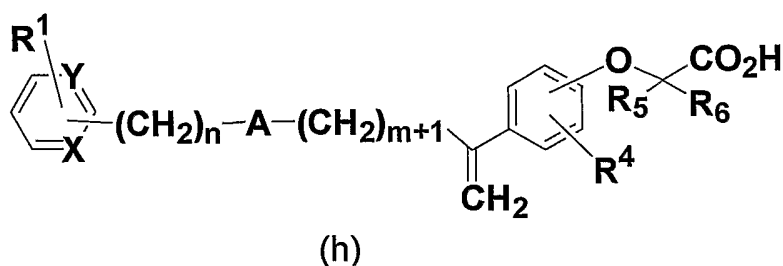
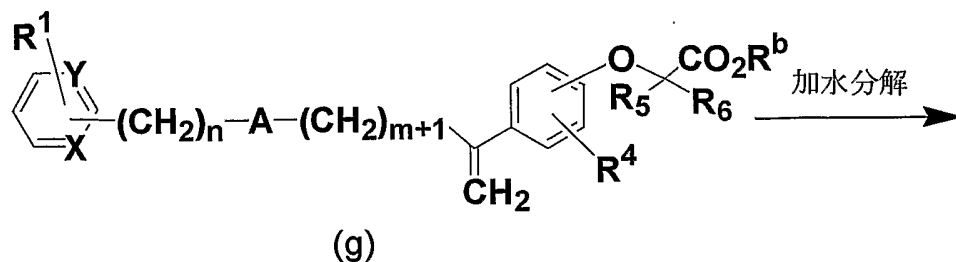
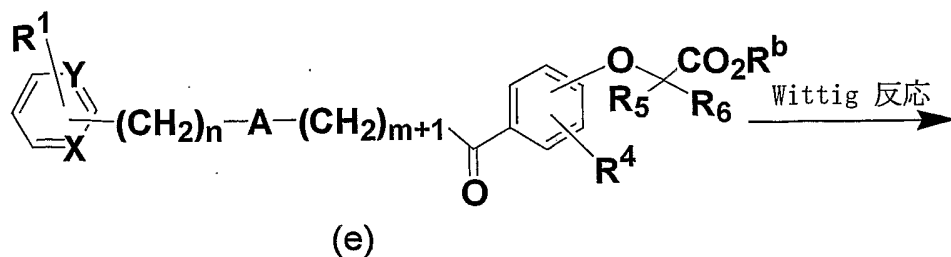
(式中、 $Q^1$  及び  $Q^2$  は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表し、 $R^a$  及び  $R^b$  はエチル基等の低級アルキル基を表し、 $B_n$  はベンジル基を表し、 $m$  は 1 ~ 5 の整数を表し、そして  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $A$  及び  $n$  は前記と同じ)

一般式 (c) で表されるフェノール化合物は、一般式 (a) で表される化合物と一般式 (b) で表される化合物を、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、THF 等の反応に関与しない溶媒中で反応させた後、塩酸-酢酸で脱炭酸、脱ベンジル化することで得ることができる。

次いで、得られた一般式 (c) で表されるフェノール化合物と一般式 (d) で表される化合物を炭酸カリウム等の塩基の存在下、2-ブタノン等の反応に関与しない溶媒中で、反応させることで、一般式 (e) で表されるエステル化合物を得ることができる。

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

合成方法 2 : 一般式 (I) で、 $Z=O$ 、 $R^2$  と  $R^3$  で  $=CH_2$  を形成する場合

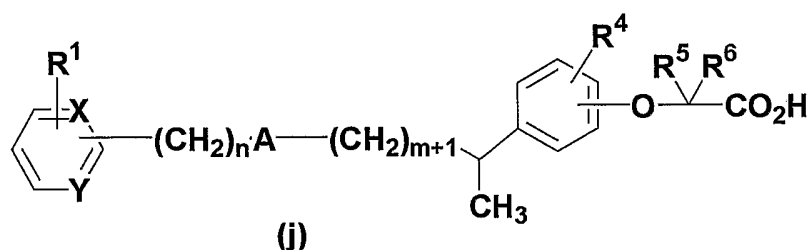
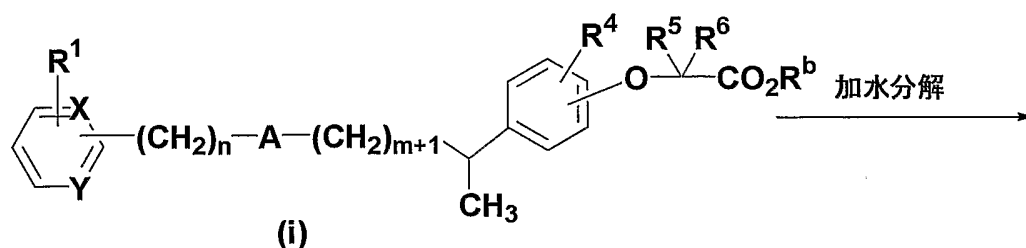
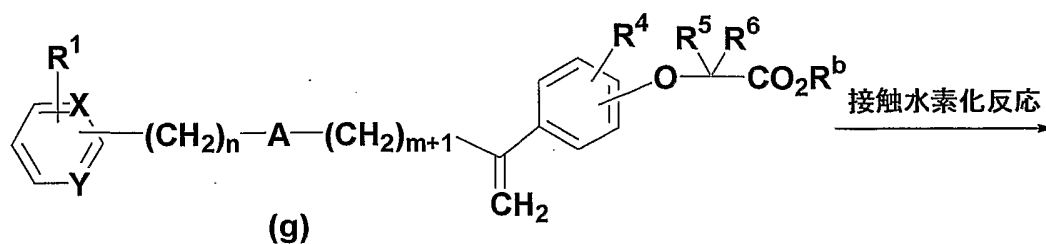


(式中、 $R^b$ 、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $A$ 、 $m$ 及び $n$ は前記と同じ)

一般式 (g) で表されるエキソメチレン化合物は、メチルトリフェニルフォスフィニル ブロミドにナトリウムアミド等の強塩基を作用させることで得られるウィッティヒ試薬を上記合成方法 1 に記載の一般式 (e) で表されるエステル化合物に作用させることで得ることができる。

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

合成方法 3 : 一般式 (I) で、 $Z = O$ 、 $R^2 = H$ で、 $R^3 = CH_3$  の場合

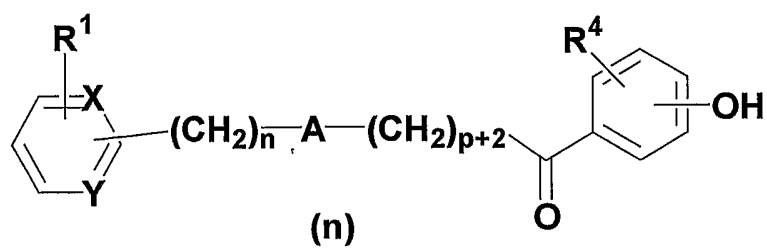
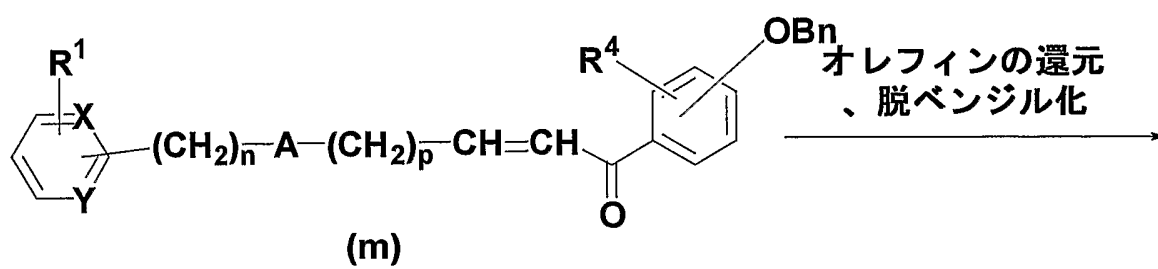
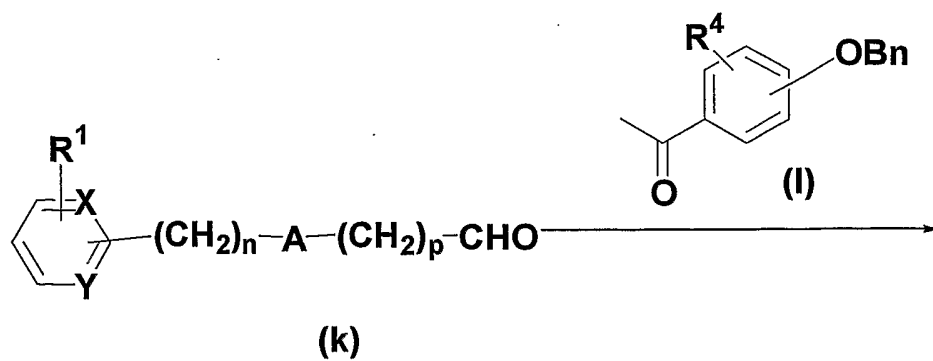


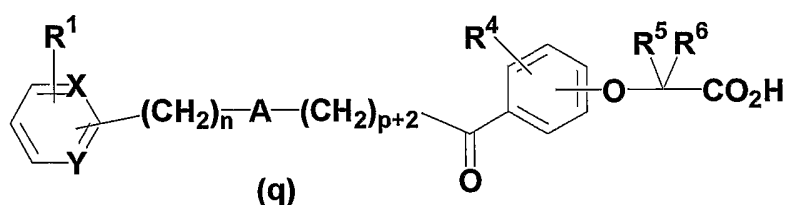
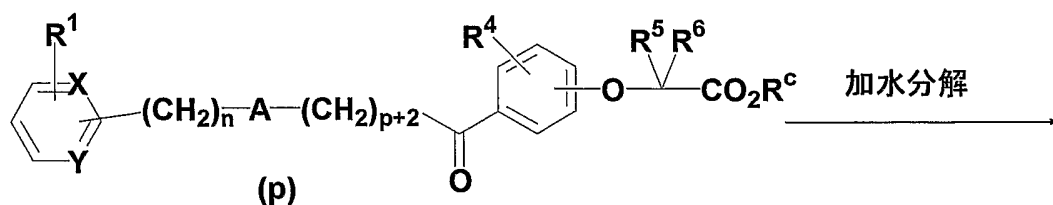
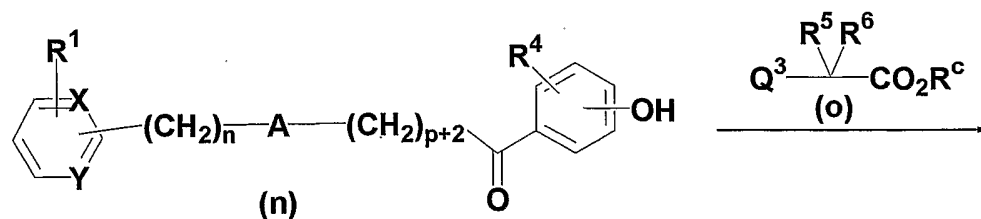
(式中、 $R^b$ 、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $A$ 、 $m$ 及び $n$ は前記と同じ)

一般式 (i) で表されるエステル化合物は、上記合成方法 2 に記載の一般式 (g) で表されるエキソメチレン化合物をパラジウム-炭素を用いた接触水素化反応に付すことで得ることができる。

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

合成方法 4 : 一般式 (I) で、 $Z=O$ 、 $R^2$  と  $R^3$  で  $=O$  を形成する場合





(式中、 $Q^3$  は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表し、 $R^c$  は、エチル基等の低級アルキル基を表し、 $p$  は 0～4 の整数を表し、そして  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $B_n$ 、 $A$  及び  $n$  は前記と同じ)

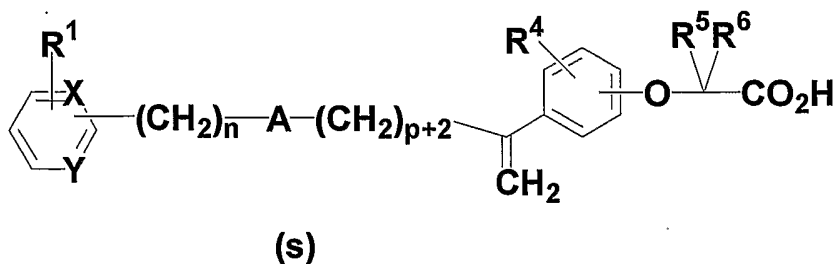
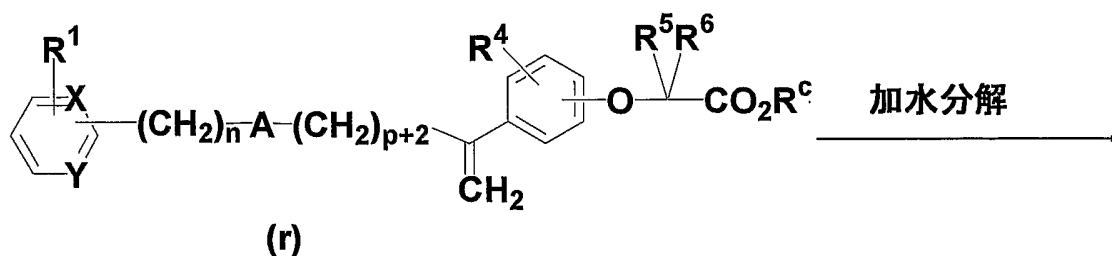
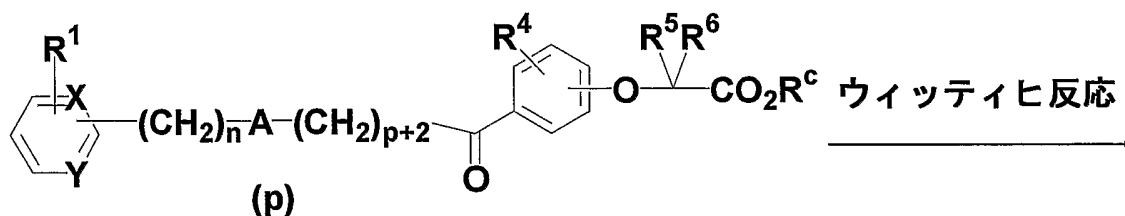
一般式 (m) で表されるビニル化合物は、一般式 (k) で表されるアルデヒド化合物と一般式 (1) で表されるアセトフェノン化合物を塩基の存在下、アルドール縮合反応により得ることができる。そして一般式 (n) で表されるフェノール化合物は、上記一般式 (m) で表されるビニル化合物をオレフィン部分の還元反

応及び脱ベンジル化反応に付することで得ることができる。

次いで、一般式 (n) で表されるフェノール化合物と一般式 (o) で表される化合物を反応させることで一般式 (p) で表されるエステル化合物を得ることができる。

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

合成方法 5 : 一般式 (I) で、 $Z=O$ 、 $R^2$  と  $R^3$  で  $=CH_2$  を形成する場合



(式中、 $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $A$ 、 $p$  及び  $n$  は前記と同じ)

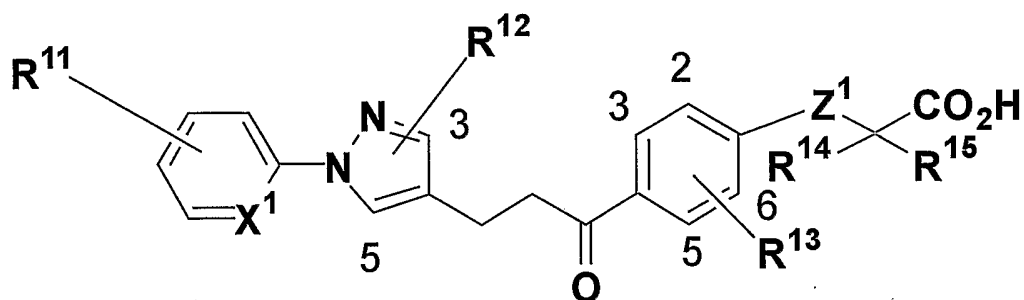
一般式 (r) で表されるエキソメチレン化合物は、一般式 (p) で表されるエステル化合物にウィッティヒ試薬を反応させることで得ることができる。

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

また上記一般式 (I) で表される本発明化合物は、後記の実施例の他、前記の特許文献及び公知文献等を参考にして製造することもできる。

斯くして得られた本発明化合物例を表に示す。

(1) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $X^1$  及び  $Z^1$  は表 1 及び 2 記載のもの)

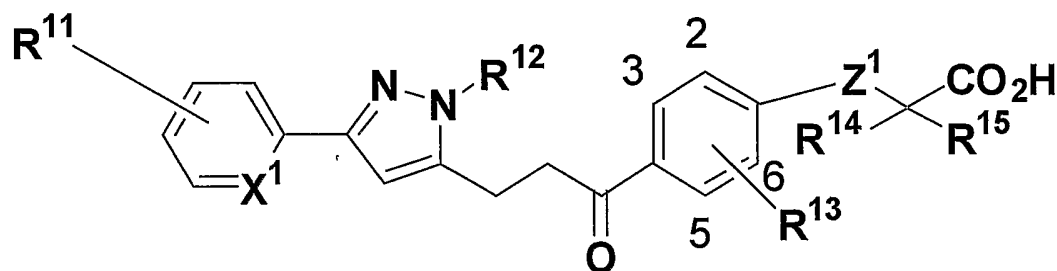
【表 1】

X <sup>1</sup>	Z <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-iPr	2-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-iPr	2-Me	H/H
N	0	5-Me	3-iPr	2-Me	Me/Me
N	0	5-Me	3-iPr	2-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-Hexyl (Hex)	2-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-Hex	2-Me	H/H
CH	S	4-Me	3-Hex	2-Me	Me/Me
CH	S	4-Me	3-Hex	2-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-sec Bu, 5-Me	3-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-sec Bu, 5-Me	3-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-cyclopropyl	2, 6-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-cyclopropyl	2, 6-Me	H/H
N	0	5-Me	3-iPr	2-Allyl	Me/Me
N	0	5-Me	3-iPr	2-Allyl	H/H

【表 2】

X <sup>1</sup>	Z <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>
CH	S	4-OMe	3-iPr, 5-Me	2-CF <sub>3</sub>	Me/Me
CH	S	4-OMe	3-iPr, 5-Me	2-CF <sub>3</sub>	H/H
CH	O	4-CF <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	Me/Me
CH	O	4-CF <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	H/H
CH	O	4-OCF <sub>3</sub>	3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me
CH	O	4-OCF <sub>3</sub>	3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	H/H
CH	S	4-CF <sub>3</sub>	3-Hex, 5-Me	2-F	Me/Me
CH	S	4-CF <sub>3</sub>	3-Hex, 5-Me	2-F	H/H
CH	O	4-CF <sub>3</sub>	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	2, 5-Me	Me/Me
CH	O	4-CF <sub>3</sub>	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	2, 5-Me	H/H
N	O	5-Me	3-OiPr	2-Me	Me/Me
N	O	5-Me	3-OiPr	2-Me	H/H

(2) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、X<sup>1</sup>及びZ<sup>1</sup>は表3及び4記載のもの)

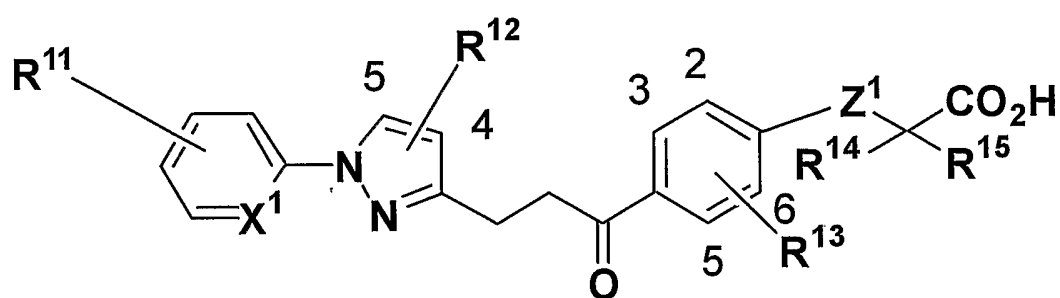
【表 3】

X <sup>1</sup>	Z <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	iPr	2-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	iPr	2-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	iPr	2-Me	Me/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	Hex	2-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	Hex	2-Me	H/H
CH	0	4-Me	Hex	2-Me	Me/Me
CH	0	4-Me	Hex	2-Me	H/H
CH	S	4-OMe	Hex	2-Me	Me/Me
CH	S	4-OMe	Hex	2-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	sec Bu	2, 3-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	sec Bu	2, 3-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	cyclopropyl	2, 6-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	cyclopropyl	2, 6-Me	H/H
N	0	5-Me	iPr	2-Allyl	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	cyclopropylmethyl	2-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	cyclopropylmethyl	2-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	Benzyl	2-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	Benzyl	2-Me	H/H

【表 4】

X <sup>1</sup>	Z <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>
N	0	5-Me	iPr	2-Allyl	H/H
CH	0	4-OCF <sub>3</sub>	iPr	2-CF <sub>3</sub>	Me/Et
CH	0	4-OCF <sub>3</sub>	iPr	2-CF <sub>3</sub>	H/H
CH	S	4-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBu	2-Me	Me/Me
CH	S	4-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBu	2-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	H/H
CH	S	3, 4-Me	Hex	2-F	Me/Me
CH	S	3, 4-Me	Hex	2-F	H/H
N	0	5-CF <sub>3</sub>	iPr	2, 5-Me	Me/Me
N	0	5-CF <sub>3</sub>	iPr	2, 5-Me	H/H
N	0	5-Me	Hex	H	Me/Me
N	0	5-Me	Hex	H	H/H

(3) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、X<sup>1</sup>及びZ<sup>1</sup>は表5及び6記載のもの)

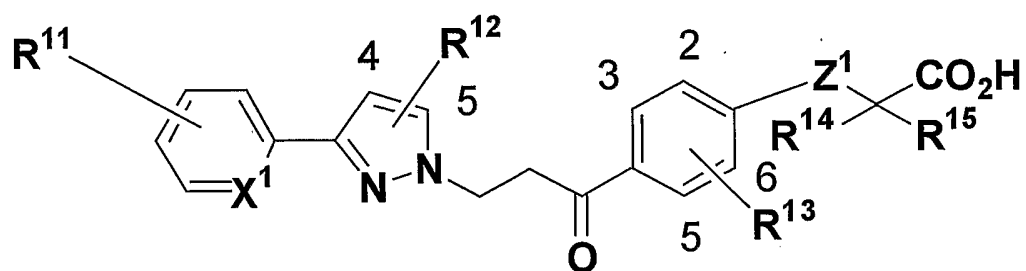
【表 5】

X <sup>1</sup>	Z <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	H/H
N	S	5-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	Me/Me
N	S	5-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Hex	2-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Hex	2-Me	H/H
CH	0	4-Me	4-Hex	3-Me	Me/Me
CH	0	4-Me	4-Hex	3-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-secBu, 5-Me	2, 5-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-secBu, 5-Me	2, 5-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-cyclopropyl	2, 6-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-cyclopropyl	2, 6-Me	H/H
N	0	5-Me	5-iPr	2-Allyl	Me/Me
N	0	5-Me	5-iPr	2-Allyl	H/H

【表 6】

X <sup>1</sup>	Z <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>
CH	O	4-OMe	4-iPr, 5-Me	2-CF <sub>3</sub>	Me/Me
CH	O	4-OMe	4-iPr, 5-Me	2-CF <sub>3</sub>	H/H
CH	S	3, 4-Me	4-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	Me/Me
CH	S	3, 4-Me	4-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	H/H
CH	O	4-CF <sub>3</sub>	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me
CH	O	4-CF <sub>3</sub>	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	H/H
CH	S	4-CF <sub>3</sub>	4-Hex, 5-Me	2-F	Me/Me
CH	S	4-CF <sub>3</sub>	4-Hex, 5-Me	2-F	H/H
CH	O	4-CF <sub>3</sub>	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	2, 5-Me	Me/Me
CH	O	4-CF <sub>3</sub>	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	2, 5-Me	H/H
N	O	5-Me	4-OiPr	2-Me	Me/Me
N	O	5-Me	4-OiPr	2-Me	H/H

(4) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、X<sup>1</sup> 及び Z<sup>1</sup> は表 7 及び 8 記載のもの)

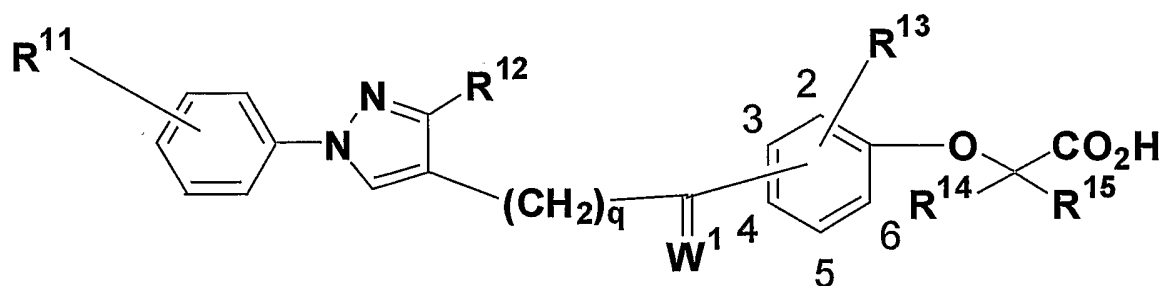
【表 7】

X <sup>1</sup>	Z <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	5-iPr	2-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	5-iPr	2-Me	H/H
N	0	5-CF <sub>3</sub>	5-iPr	2-Me	Me/Me
N	0	5-CF <sub>3</sub>	5-iPr	2-Me	H/H
CH	S	4-CF <sub>3</sub>	5-Hex	3-Me	Me/Me
CH	S	4-CF <sub>3</sub>	5-Hex	3-Me	H/H
CH	0	4-Me	5-Hex	2-Me	Me/Me
CH	0	4-Me	5-Hex	2-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Me, 5-secBu	2, 5-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Me, 5-secBu	2, 5-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	5-cyclopropyl	2, 6-Me	Me/Me

【表 8】

X <sup>1</sup>	Z <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	5-cyclopropyl	2,6-Me	H/H
N	0	5-Me	5-iPr	2-Allyl	Me/Me
N	0	5-Me	5-iPr	2-Allyl	H/H
CH	S	3,4-OMe	4-Me, 5-iPr	2-CF <sub>3</sub>	Me/Me
CH	S	3,4-OMe	4-Me, 5-iPr	2-CF <sub>3</sub>	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> OBu	2,5-Me	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> OBu	2,5-Me	H/H
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me
CH	0	4-CF <sub>3</sub>	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	H/H
CH	S	4-CF <sub>3</sub>	5-Hex	2-F	Me/Me
CH	S	4-CF <sub>3</sub>	5-Hex	2-F	H/H

(5) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、W<sup>1</sup>、q及び位置(−(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>−C(=W<sup>1</sup>)−のベンゼン環への置換位置)は表9及び10記載のもの)

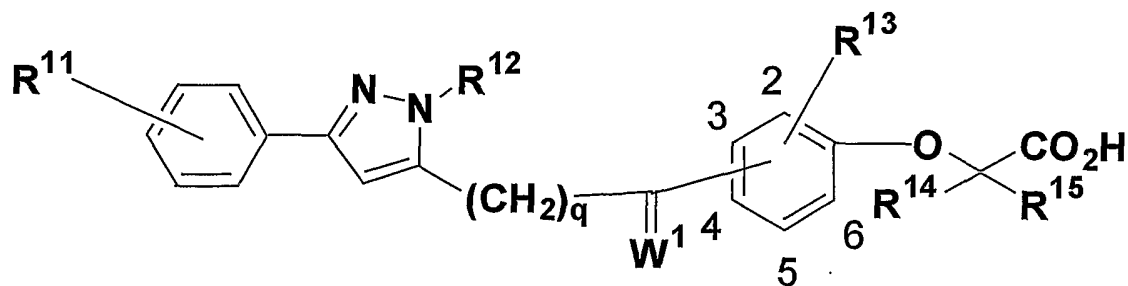
【表 9】

W <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>	q	位置
CH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub>	iPr	2-Me	Me/Me	2	4
0	4-CF <sub>3</sub>	iPr	6-Me	Me/Me	3	3
0	4-CF <sub>3</sub>	iPr	6-Me	H/H	3	3
0	4-Me	Hex	6-Me	Me/Me	3	3
0	4-Me	Hex	6-Me	H/H	3	3
C(Me) <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub>	Hex	2-Me	Me/Me	2	4
C(Me) <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub>	Hex	2-Me	H/H	2	4
CH(Me)	4-Me	Hex	2-Me	Me/Me	2	4
CH(Me)	4-Me	Hex	2-Me	H/H	2	4
0	4-CF <sub>3</sub>	sec Bu	H	Me/Me	4	4
0	4-CF <sub>3</sub>	sec Bu	H	H/H	4	4
0	4-CF <sub>3</sub>	cyclopropyl	6-Me	Me/Me	3	3
0	4-CF <sub>3</sub>	cyclopropyl	6-Me	H/H	3	3
0	3,4-Me	iPr	6-Allyl	Me/Me	3	3

【表 1 0】

W <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>	q	位置
0	3, 4-Me	iPr	6-Allyl	H/H	3	3
0	4-OMe	iPr	2-CF <sub>3</sub>	Me/Me	4	4
0	4-OMe	iPr	2-CF <sub>3</sub>	H/H	4	4
0	4-OCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OBu	5-Me	Me/Me	3	3
0	4-OCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OBu	5-Me	H/H	3	3
0	4-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me	4	4
0	4-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	H/H	4	4
0	4-CF <sub>3</sub>	Hex	6-F	Me/Me	3	3
0	4-CF <sub>3</sub>	Hex	6-F	H/H	3	3
0	4-CF <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	2-Me	Me/Me	3	4
0	4-CF <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	2-Me	H/H	3	4
CH <sub>2</sub>	4-Me	OiPr	2, 5-Me	Me/Me	3	4
CH <sub>2</sub>	4-Me	OiPr	2, 5-Me	H/H	3	4

(6) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、W<sup>1</sup>、q及び位置(−(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>−C(=W<sup>1</sup>)−のベンゼン環への置換位置)は表11及び12記載のもの)

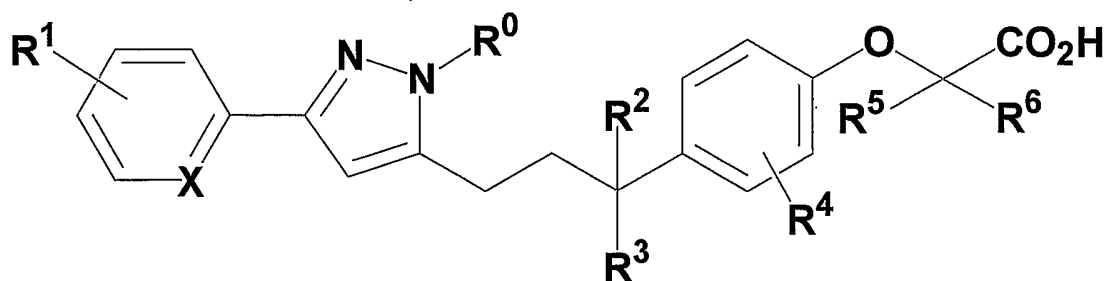
【表 1 1】

W <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>	q	位置
CH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub>	iPr	2-Me	Me/Me	2	4
0	4-CF <sub>3</sub>	iPr	6-Me	Me/Me	3	3
0	4-CF <sub>3</sub>	iPr	6-Me	H/H	3	3
0	4-Me	Hex	6-Me	Me/Me	3	3
0	4-Me	Hex	6-Me	H/H	3	3
C(Me) <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub>	Hex	2-Me	Me/Me	2	4
C(Me) <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub>	Hex	2-Me	H/H	2	4
CH(Me)	4-Me	Hex	2-Me	Me/Me	2	4
CH(Me)	4-Me	Hex	2-Me	H/H	2	4
0	4-CF <sub>3</sub>	secBu	H	Me/Me	4	4
0	4-CF <sub>3</sub>	secBu	H	H/H	4	4
0	4-CF <sub>3</sub>	cyclopropyl	5,6-Me	Me/Me	3	3

【表 1 2】

W <sup>1</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup> /R <sup>15</sup>	q	位置
0	4-CF <sub>3</sub>	cyclopropyl	5,6-Me	H/H	3	3
0	3,4-Me	iPr	6-Allyl	Me/Me	3	3
0	3,4-Me	iPr	6-Allyl	H/H	3	3
0	4-OMe	iPr	2-CF <sub>3</sub>	Me/Me	4	4
0	4-OMe	iPr	2-CF <sub>3</sub>	H/H	4	4
0	4-OCF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBu	5,6-Me	Me/Me	3	3
0	4-OCF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBu	5,6-Me	H/H	3	3
0	4-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-Ac	Me/Me	4	4
0	4-CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-Ac	H/H	4	4
CH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub>	Hex	6-F	Me/Me	3	3
CH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub>	Hex	6-F	H/H	3	3

(7) 次の一般式、

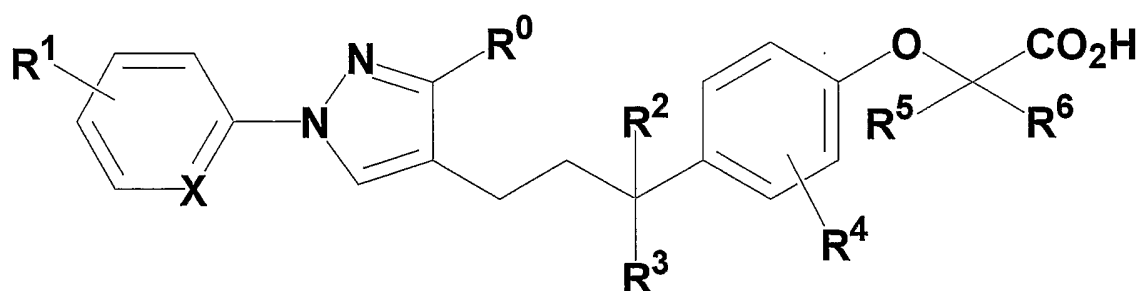


で表される化合物。(式中、R<sup>2</sup> = Hで、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>0</sup>及びXは表 1 3 記載のもの)

【表 1 3】

X	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>	R <sup>0</sup>
CH	4-CF <sub>3</sub>	Me	2-Me	Me/Me	iPr
CH	4-CF <sub>3</sub>	Me	2-Me	H/H	iPr
N	5-CF <sub>3</sub>	Et	2-Allyl	Me/Me	iPr
N	5-CF <sub>3</sub>	Et	2-Allyl	H/H	iPr
CH	4-CF <sub>3</sub>	CH(Me) <sub>2</sub>	2-Me	Me/Me	iPr
CH	4-CF <sub>3</sub>	CH(Me) <sub>2</sub>	2-Me	H/H	iPr
CH	4-Me	Me	2,3-Me	Me/Me	Hex
CH	4-Me	Me	2,3-Me	H/H	Hex
N	5-CF <sub>3</sub>	Et	2-F	Me/Me	Hex
N	5-CF <sub>3</sub>	Et	2-F	H/H	Hex
CH	4-Me	CH(Me) <sub>2</sub>	2,5-Me	Me/Me	Hex
CH	4-Me	CH(Me) <sub>2</sub>	2,5-Me	H/H	Hex

(8) 次の一般式、

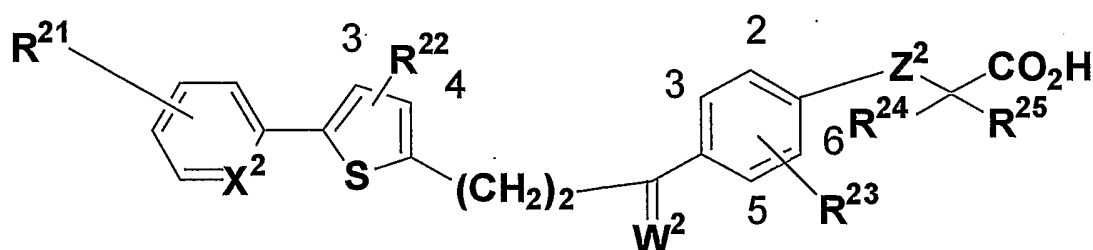


で表される化合物。(式中、R<sup>2</sup> = Hで、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>0</sup>及びXは表 1 4 記載のもの)

【表 1 4】

X	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>	R <sup>0</sup>
CH	4-CF <sub>3</sub>	Me	2-Me	Me/Me	iPr
CH	4-CF <sub>3</sub>	Me	2-Me	H/H	iPr
N	5-CF <sub>3</sub>	Et	2-Allyl	Me/Me	iPr
N	5-CF <sub>3</sub>	Et	2-Allyl	H/H	iPr
CH	4-CF <sub>3</sub>	CH(Me) <sub>2</sub>	2-Me	Me/Me	OEt
CH	4-CF <sub>3</sub>	CH(Me) <sub>2</sub>	2-Me	H/H	OEt
CH	4-Me	Me	2-F	Me/Me	Hex
CH	4-Me	Me	2-F	H/H	Hex
N	5-CF <sub>3</sub>	Et	2, 5-Me	Me/Me	Hex
N	5-CF <sub>3</sub>	Et	2, 5-Me	H/H	Hex
CH	4-Me	CH(Me) <sub>2</sub>	2, 3-Me	Me/Me	Hex
CH	4-Me	CH(Me) <sub>2</sub>	2, 3-Me	H/H	Hex

(9) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>2 1</sup>、R<sup>2 2</sup>、R<sup>2 3</sup>、R<sup>2 4</sup>、R<sup>2 5</sup>、W<sup>2</sup>、X<sup>2</sup>及びZ<sup>2</sup>は表15及び16記載のもの)

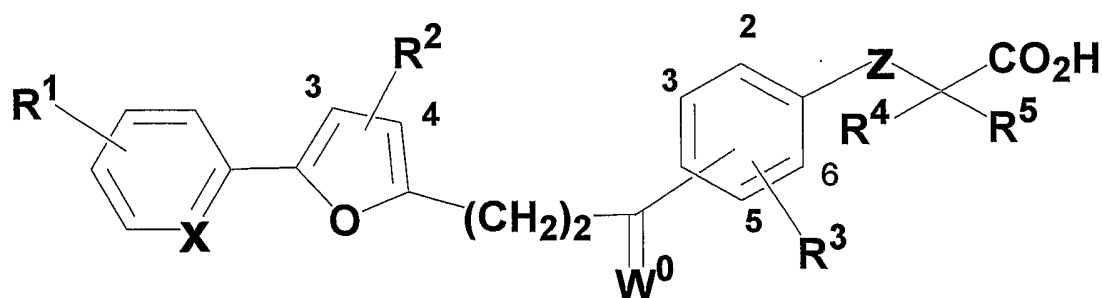
【表 1 5】

W <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	Z <sup>2</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup> /R <sup>25</sup>
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Me	2-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Me	2-Me	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Hex	2-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Hex	2-Me	H/H
0	CH	0	4-Me	4-Hex	2-Me	Me/Me
0	CH	0	4-Me	4-Hex	2-Me	H/H
CH <sub>2</sub>	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 4-secBu	2, 3-Me	Me/Me
CH <sub>2</sub>	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 4-secBu	2, 3-Me	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-cyclopropyl	2, 6-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-cyclopropyl	2, 6-Me	H/H
0	N	0	5-Me	3-iPr	2-Allyl	Me/Me
0	N	0	5-Me	3-iPr	2-Allyl	H/H

【表 1 6】

W <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	Z <sup>2</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup> /R <sup>25</sup>
CH(Me)	CH	S	4-OMe	3-Me	2-CF <sub>3</sub>	Me/Me
CH(Me)	CH	S	4-OMe	3-Me	2-CF <sub>3</sub>	H/H
O	CH	O	4-CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	Me/Me
O	CH	O	4-CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	H/H
O	CH	O	4-CF <sub>3</sub>	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me
O	CH	O	4-CF <sub>3</sub>	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	H/H
O	CH	S	4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 4-Hex	2-F	Me/Me
O	CH	S	4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 4-Hex	2-F	H/H
C(Me) <sub>2</sub>	CH	O	4-CF <sub>3</sub>	4-Octyl	2, 5-Me	Me/Me
C(Me) <sub>2</sub>	CH	O	4-CF <sub>3</sub>	4-Octyl	2, 5-Me	H/H
O	N	O	5-Me	4-tBu	2, 5-Me	Me/Me
O	N	O	5-Me	4-tBu	2, 5-Me	H/H

(10) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、W<sup>0</sup>、X及びZは表17及び18記載のもの)

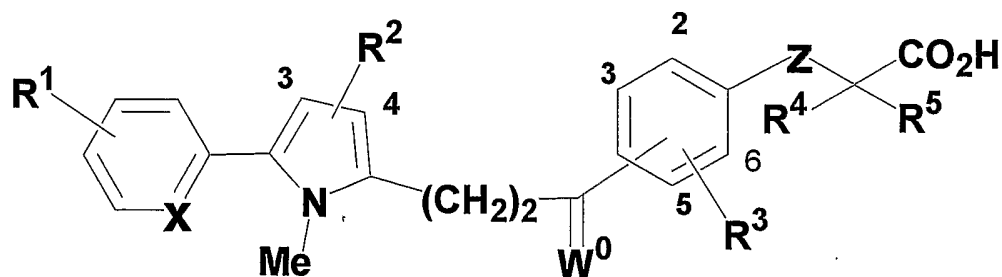
【表 1 7】

W <sup>0</sup>	X	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup>
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	H/H
0	N	0	5-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	Me/Me
0	N	0	5-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Hex	2-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Hex	2-Me	H/H
CH <sub>2</sub>	CH	0	3, 4-Me	4-Hex	2-Me	Me/Me
CH <sub>2</sub>	CH	0	3, 4-Me	4-Hex	2-Me	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 4-sec Bu	2, 3-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 4-sec Bu	2, 3-Me	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-cyclopropyl	2, 6-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-cyclopropyl	2, 6-Me	H/H
0	N	0	5-Me	4-iPr	2-Allyl	Me/Me

【表 18】

W <sup>0</sup>	X	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup>
0	N	0	5-Me	4-iPr	2-Allyl	H/H
CH(Me)	CH	S	4-OMe	3-Me, 4-iPr	2-CF <sub>3</sub>	Me/Me
CH(Me)	CH	S	4-OMe	3-Me, 4-iPr	2-CF <sub>3</sub>	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	H/H
0	CH	S	4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 4-Hex	2-F	Me/Me
0	CH	S	4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 4-Hex	2-F	H/H
C(Me) <sub>2</sub>	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Octyl	2, 5-Me	Me/Me
C(Me) <sub>2</sub>	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Octyl	2, 5-Me	H/H
0	N	0	5-Me	4-tBu	2, 5-Me	Me/Me
0	N	0	5-Me	4-tBu	H	2, 5-Me

(11) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、W<sup>0</sup>、X及びZは表19及び20記載のもの)

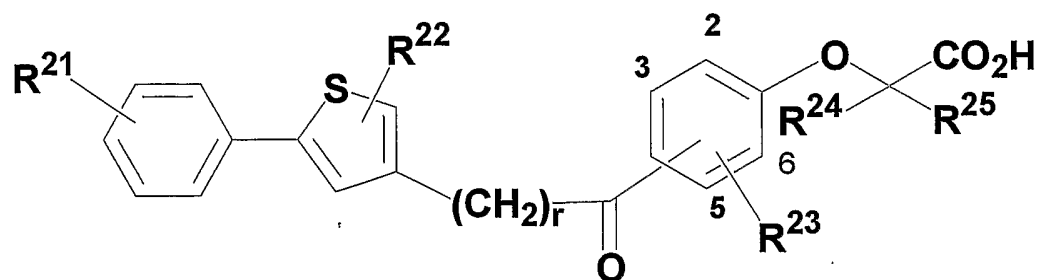
【表 19】

W <sup>0</sup>	X	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup>
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	H/H
0	N	0	5-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	Me/Me
0	N	0	5-CF <sub>3</sub>	4-iPr	2-Me	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Hex	2-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Hex	2-Me	H/H
CH <sub>2</sub>	CH	0	4-Me	4-Hex	2-Me	Me/Me
CH <sub>2</sub>	CH	0	4-Me	4-Hex	2-Me	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 4-secBu	2, 3-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 4-secBu	2, 3-Me	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-cyclopropyl	2, 6-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-cyclopropyl	2, 6-Me	H/H
0	N	0	5-Me	4-iPr	2-Allyl	Me/Me

【表 20】

W <sup>0</sup>	X	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup>
0	N	0	5-Me	4-iPr	2-Allyl	H/H
CH(Me)	CH	S	4-OMe	3-Me, 4-iPr	2-CF <sub>3</sub>	Me/Et
CH(Me)	CH	S	4-OMe	3-Me, 4-iPr	2-CF <sub>3</sub>	H/H
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	Me/Me
0	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	H/H
0	CH	0	4-Et	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me
0	CH	0	4-Et	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	H/H
0	CH	S	4-NO <sub>2</sub>	3-Me, 4-Hex	2-F	Me/Me
0	CH	S	4-NO <sub>2</sub>	3-Me, 4-Hex	2-F	H/H
C(Me) <sub>2</sub>	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Octyl	2, 5-Me	Me/Me
C(Me) <sub>2</sub>	CH	0	4-CF <sub>3</sub>	4-Octyl	2, 5-Me	H/H
0	N	0	5-Me	4-tBu	2, 5-Me	Me/H
0	N	0	5-Me	4-tBu	2, 5-Me	H/H

(12) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>、r 及び位置 (-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(=O)- のベンゼン環への置換位置) は表 21 及び 22 記載のもの)

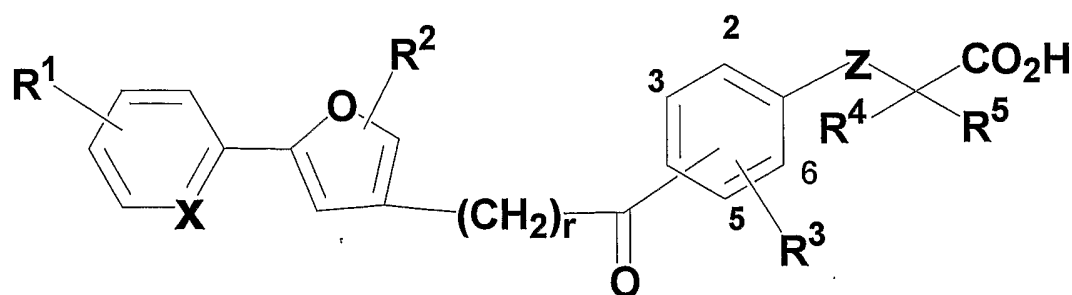
【表 2 1】

R <sup>21</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup> /R <sup>25</sup>	r	位置
4-CF <sub>3</sub>	5-iPr	2-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-iPr	6-Me	H/H	3	3
4-OCF <sub>3</sub>	5-iPr	2-Me	Me/Me	3	4
4-OCF <sub>3</sub>	5-iPr	6-Me	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	5-Hex	2-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-Hex	6-Me	H/H	3	3
4-Me	5-Hex	2-Me	Me/Me	3	4
4-Me	5-Hex	6-Me	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 5-secBu	4, 5-Me	Me/Me	2	3
4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 5-secBu	4, 5-Me	H/H	2	3
4-CF <sub>3</sub>	5-cyclopropyl	4, 6-Me	Me/Me	2	3
4-CF <sub>3</sub>	5-cyclopropyl	4, 6-Me	H/H	2	3
3, 4-Me	5-iPr	6-Allyl	Me/Me	2	3

【表 2 2】

R <sup>21</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup> /R <sup>25</sup>	r	位置
3, 4-Me	5-iPr	6-Allyl	H/H	2	3
4-OMe	3-Me, 5-iPr	6-CF <sub>3</sub>	Me/Me	2	3
4-OMe	3-Me, 5-iPr	2-CF <sub>3</sub>	H/H	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> OBu	6-Me	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	6-OMe	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 5-Hex	2-F	Me/Me	4	4
4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 5-Hex	6-F	H/H	4	3
4-CF <sub>3</sub>	5-Octyl	2, 5-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-Octyl	2, 5-Me	H/H	3	3
4-OMe	5-tBu	2, 5-Me	Me/Me	3	4
4-OMe	5-tBu	2, 5-Me	H/H	3	3

(13) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、r 及び位置 (-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(=O)-のベンゼン環への置換位置) は表 2 3 及び 2 4 記載のもの)

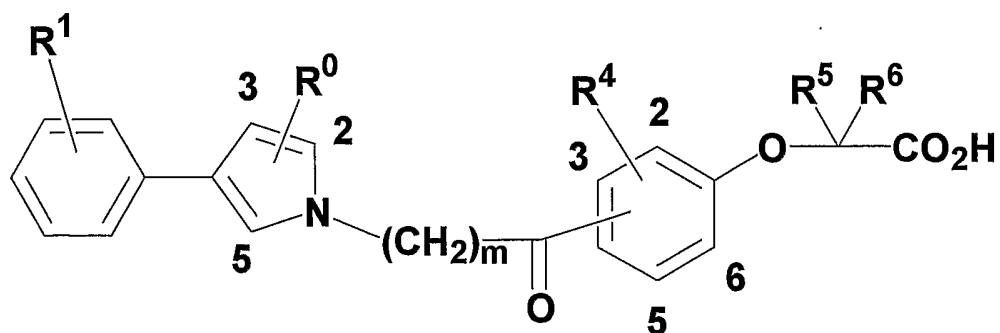
【表 2 3】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup>	r	位置
4-CF <sub>3</sub>	5-iPr	2-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-iPr	6-Me	H/H	3	3
4-OCF <sub>3</sub>	5-iPr	2-Me	Me/Me	3	4
4-OCF <sub>3</sub>	5-iPr	6-Me	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	5-Hex	2-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-Hex	6-Me	H/H	3	3
4-Me	5-Hex	2-Me	Me/Me	3	4
4-Me	5-Hex	6-Me	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 5-secBu	5, 6-Me	Me/Me	2	3
4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 5-secBu	5, 6-Me	H/H	2	3
4-CF <sub>3</sub>	5-cyclopropyl	5, 6-Me	Me/Me	2	3
4-CF <sub>3</sub>	5-cyclopropyl	5, 6-Me	H/H	2	3
3, 4-Me	5-iPr	6-Allyl	Me/Me	2	3

【表 2 4】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup>	r	位置
3, 4-Me	5-iPr	6-Allyl	H/H	2	3
4-OMe	3-Me, 5-iPr	6-CF <sub>3</sub>	Me/Me	2	3
4-OMe	3-Me, 5-iPr	2-CF <sub>3</sub>	H/H	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> OBu	2-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> OBu	6-Me	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	6-OMe	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 5-Hex	2-F	Me/Me	4	4
4-CF <sub>3</sub>	3-Me, 5-Hex	6-F	H/H	4	3
4-CF <sub>3</sub>	5-Octyl	2, 5-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	5-Octyl	5, 6-Me	H/H	3	3
4-OMe	5-tBu	2, 5-Me	Me/Me	3	4
4-OMe	5-tBu	4, 5-Me	H/H	3	3

(14) 次の一般式、



で表される化合物。(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>0</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、m 及び位置 (-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)- のベンゼン環への置換位置) は表 2 5 及び 2 6 記載のもの)

【表 2 5】

R <sup>1</sup>	R <sup>0</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>	m	位置
4-CF <sub>3</sub>	2-iPr	2-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	2-iPr	6-Me	H/H	3	3
4-OCF <sub>3</sub>	2-iPr	2-Me	Me/Me	3	4
4-OCF <sub>3</sub>	2-iPr	6-Me	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	2-Hex	2-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	2-Hex	2-Me	H/H	3	3
4-Me	2-Hex	2-Me	Me/Me	3	4
4-Me	2-Hex	2-Me	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	2-secBu, 3-Me	6-Me	Me/Me	2	3
4-CF <sub>3</sub>	2-secBu, 3-Me	6-Me	H/H	2	3
4-CF <sub>3</sub>	2-cyclopropyl	6-Me	Me/Me	2	3
4-CF <sub>3</sub>	2-cyclopropyl	6-Me	H/H	2	3
3, 4-Me	2-iPr	6-Allyl	Me/Me	2	3

【表 2 6】

R <sup>1</sup>	R <sup>0</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>	m	位置
3, 4-Me	2-iPr	6-Allyl	H/H	2	3
4-OMe	2-iPr, 3-Me	2-CF <sub>3</sub>	Me/Me	2	3
4-OMe	2-iPr, 3-Me	2-CF <sub>3</sub>	H/H	3	4
4-CF <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> OBu, 5-Me	2-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> OBu, 5-Me	6-Me	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	2-OMe	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OMe	6-OMe	H/H	3	3
4-CF <sub>3</sub>	2-Hex, 3-Me	2-F	Me/Me	4	4
4-CF <sub>3</sub>	2-Hex, 3-Me	6-F	H/H	4	3
4-CF <sub>3</sub>	2-Octyl	2, 5-Me	Me/Me	3	4
4-CF <sub>3</sub>	2-Octyl	2, 5-Me	H/H	3	3
4-OMe	2-tBu	2, 5-Me	Me/Me	3	4
4-OMe	2-tBu	2, 5-Me	H/H	3	3

次に本発明の薬理効果について述べる。

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

C V - 1 細胞 (A T C C) に受容体発現プラスミド (p S G 5 - G A L 4 - h P P A R  $\alpha$  o r  $\gamma$  o r  $\delta$  (L B D) , ルシフェラーゼ発現プラスミド (p U C 8 - M H 1 0 0  $\times$  , 4 - T K - L u c ) 及び  $\beta$  - ガラクトシダーゼ発現プラスミド (p C M X -  $\beta$  - G A L) (K l i e w e r , S . A . e t . a l . , ( 1 9 9 2 ) N a t u r e , 3 5 8 : 7 7 1 - 7 7 4) を導入した。リポフェクション試薬 D M R I E - C 又は L i p o f e c t a m i n 2 0 0 0 ( I n v i t r o g e n) を用いて遺伝子導入を行った後、供試化合物存在下で 4 2 時間培養した。可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び  $\beta$  - G A L 活性測定に用いた。ルシフェラーゼ活性は  $\beta$  - G A L 活性で補正し、P P A R  $\alpha$  は前記特許文献 4 の実施例 2 記載化合物 (P P A R  $\alpha$  選択的 a g o n i s t) を、P P A R  $\gamma$  は R o s i

glitazoneを、PPAR $\delta$ はGW-501516で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。(後記の実施例22及び23)

表27及び28から明らかなように本発明化合物は優れたPPAR $\delta$ 活性化作用を示した。

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

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

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

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

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.1mg~100mg、経口投与で1日1mg~2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

## 実施例

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

## 実施例 1

2-[4-[3-[3-イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオンイル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-[3-イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オン

[3-イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(224 mg, 0.788 mmol)をベンゼン(2.5 mL)に溶解した後、続いて氷冷下で、塩化チオニル(0.07 mL, 0.946 mmol)のベンゼン溶液(1.5 mL)を滴下し、室温で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去することで残渣に4-クロロメチル-3-イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール(240 mg)を得た。

続いて、窒素雰囲気下、55%水素化ナトリウム(38 mg, 0.869 mmol)を無水テトラヒドロフラン(10 mL)に懸濁後、氷冷下で3-(4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(247 mg, 0.790 mmol)の無水テトラヒドロフラン(3 mL)溶液を10分間かけて滴下した。30分後、上記の4-クロロメチル-3-イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール(240 mg)の無水テトラヒドロフラン溶液(3 mL)を15分間かけて滴下し、23時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下で濃縮、残渣に酢酸(5.2 mL)及び濃塩酸(1 mL)を加え、110°Cで20時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、飽和重曹水(30 mL)を加えて酢酸エチル(50 mL)で抽出した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL×3)、飽和食塩水(30 mL)及び水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、

ヘキサン：酢酸エチル（6：1，v/v）流分より表題化合物（213mg，収率65%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta =$

1.35 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

2.29 (3H, s),

2.94 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

3.0–3.1 (1H, m),

3.22 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

5.21 (1H, s),

6.81 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.63 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.74 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.7–7.8 (3H, m)

(2) 2-[4-[3-[3-イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

上記で得た1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-[イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オン(100mg, 0.240mmol)及び炭酸カリウム(166mg, 1.20mmol)を2-ブタノン(3mL)に懸濁後、2-ブロモイソ酪酸エチル(0.18mL, 1.20mmol)を加え13時間加熱還流した。室温まで放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加えて酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(15：1，v/v)流分より表題化合物(119mg，収率93%)を無色油状物とし

て得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400\text{MHz}$ ) :  $\delta =$

1. 22 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ),

1. 35 (6H, d,  $J = 7\text{Hz}$ ),

1. 65 (6H, s),

2. 27 (3H, s),

2. 93 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ),

3. 0–3. 1 (1H, m),

3. 21 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ),

4. 22 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ),

6. 62 (1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ),

7. 64 (2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ),

7. 7–7. 8 (2H, m),

7. 74 (2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ),

7. 80 (1H, d,  $J = 1\text{Hz}$ )

(3) 2- [4- [3- [3-イソプロピル-1- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] -2-メチルプロピオン酸

上記で得られた 2- [4- [3- [3-イソプロピル-1- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] -2-メチルプロピオン酸エチル (119mg, 0.224mmol) をエタノール (2mL) 及び水 (1mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (28mg, 0.673mmol) を加え、1時間加熱還流した。室温まで放冷した後、氷水及び1N塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチル (10mL) で抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマト

グラフィーに付し、クロロホルム：メタノール（20：1，v/v）流分より表題化合物（86mg，76%）を淡黄色アモルファスとして得た。

淡黄色アモルファス

収率76%

FAB-MS (m/e) : 503 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ =

1.33 (6H, d, J = 7 Hz),

1.67 (6H, s),

2.26 (3H, s),

2.92 (2H, t, J = 7 Hz),

3.0-3.1 (1H, m),

3.21 (2H, t, J = 7 Hz),

6.73 (1H, d, J = 8 Hz),

7.62 (2H, d, J = 9 Hz),

7.7-7.8 (2H, m),

7.72 (2H, d, J = 9 Hz),

7.80 (1H, d, J = 1 Hz)

実施例2

4-[3-[3-イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ酢酸

(1) 4-[3-[3-イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ酢酸エチル

1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-[イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-

1-オン (110 mg, 0.264 mmol) 及び炭酸カリウム (73 mg, 0.528 mmol) を2-ブタノン (1.8 mL) に懸濁し氷冷下で、ブromo酢酸エチル (0.06 mL, 0.528 mmol) をゆっくり加えた。室温で2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えて酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (12 : 1, v/v) 流分より表題化合物 (122 mg, 収率92%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

1.30 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

1.35 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

2.33 (3H, s),

2.94 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

3.0-3.1 (1H, m),

3.23 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4.27 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4.71 (2H, s),

6.72 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.64 (2H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ ),

7.71 (1H, s),

7.74 (2H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ ),

7.8-7.9 (1H, m),

7.81 (1H, s)

(2) 4-[3-[3-イソプロピル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ酢酸

実施例 1 (3) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 81%

FAB-MS ( $m/e$ ) : 475 ( $M+1$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta =$

1. 35 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

2. 33 (3H, s),

2. 93 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

3. 0-3. 1 (1H, m),

3. 23 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4. 76 (2H, s),

6. 74 (1H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ ),

7. 64 (2H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ ),

7. 71 (1H, s),

7. 74 (2H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ ),

7. 8-7. 9 (1H, m),

7. 82 (1H, s)

実施例 3

2-[4-[3-[3-イソプロピル-1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-[3-イソプロピル-1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オン

[3-イソプロピル-1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールを用い、実施例 1 (1) と同様の手法を用いて表題化

化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

- 1. 35 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 2. 30 (3H, s),
- 2. 33 (3H, s),
- 2. 91 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 3. 0-3. 2 (1H, m),
- 3. 25 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 6. 80 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),
- 7. 56 (1H, dd,  $J = 2, 8\text{ Hz}$ ),
- 7. 76 (1H, dd,  $J = 2, 8\text{ Hz}$ ),
- 7. 81 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ ),
- 7. 82 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),
- 8. 16 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ ),
- 8. 24 (1H, s)

(2) 2-[4-[3-[3-イソプロピル-1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 1 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

- 1. 22 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 1. 34 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 1. 66 (6H, s),
- 2. 27 (3H, s),
- 2. 33 (3H, s)

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

(3) 2 - [4 - [3 - [3 - イソプロピル - 1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 1 (3) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

淡黄色油状物

FAB-MS (m/e) : 450 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ =

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

- 7. 57 (1H, dd, J = 2, 9 Hz),
- 7. 71 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),
- 7. 76 (1H, d, J = 2 Hz),
- 7. 81 (1H, d, J = 9 Hz),
- 8. 18 (1H, d, J = 2 Hz),
- 8. 19 (1H, s)

#### 実施例 4

4-[3-[3-イソプロピル-1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ酢酸

(1) 4-[3-[3-イソプロピル-1-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ酢酸エチル

実施例 2 (1) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

- 1. 30 (3H, t, J = 7 Hz),
- 1. 35 (6H, d, J = 7 Hz),
- 2. 33 (3H, s),
- 2. 91 (2H, t, J = 8 Hz),
- 3. 0-3. 2 (1H, m),
- 3. 26 (2H, t, J = 8 Hz),
- 4. 27 (2H, q, J = 7 Hz),
- 4. 71 (2H, s),
- 6. 72 (1H, d, J = 8 Hz),
- 7. 56 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),
- 7. 8-7. 9 (3H, m),

8. 1 6 (1 H, d, J = 2 H z) ,

8. 2 4 (1 H, s)

(2) 4 - [ 3 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル )  
- 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] プロピオニル ] - 2 - メチルフェノキシ酢酸

実施例 2 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

FAB-MS (m/e) : 422 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ =

1. 3 5 (6 H, d, J = 7 H z) ,

2. 3 2 (3 H, s) ,

2. 3 4 (3 H, s) ,

2. 9 1 (2 H, t, J = 7 H z) ,

3. 0 - 3. 2 (1 H, m) ,

3. 2 8 (2 H, t, J = 7 H z) ,

4. 7 1 (2 H, s) ,

6. 7 3 (1 H, d, J = 9 H z) ,

7. 5 9 (1 H, dd, J = 2, 9 H z) ,

7. 8 - 7. 9 (3 H, m) ,

8. 1 9 (1 H, d, J = 2 H z) ,

8. 2 5 (1 H, s)

実施例 5

2 - [ 4 - [ 3 - [ 1 - イソプロピル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル )  
- 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] プロピオニル ] - 2 - メチルフェノキシ ] -  
2 - メチルプロピオン酸

(1) 1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (2.85 g, 10.0 mmol) をアセトン (50 mL) に溶解後、炭酸カリウム (1.66 g, 12.0 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。次に、2-ヨードプロパン (1.20 mL, 12.0 mmol) を加え、5時間加熱還流した。室温まで放冷後、氷水 (100 mL) を加え、塩化メチレン (100 mL, 50 mL) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/10) で精製することにより、表題化合物を淡褐色結晶として 2.17 g (収率66%) 得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  =

1.41 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

1.55 (6H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ ),

4.37 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

5.5-5.6 (1H, m),

7.16 (1H, s),

7.64 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.94 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )

(2) [1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル] メタノール

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (247 mg, 6.51 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (50 mL) に懸濁後、氷冷下、上記で得た1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (2.12 g, 6.50 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン

(50 mL) 溶液を15分間かけて滴下し、室温で1時間攪拌した。次に、氷冷下、飽和硫酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチル(100 mL)を加え、有機層を分取後、飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を白色結晶として1.85 g (収率100%) 得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

1.55 (6H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ ),

1.71 (1H, t,  $J = 5\text{ Hz}$ ),

4.6–4.7 (1H, m),

4.72 (2H, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ),

6.51 (1H, s),

7.62 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.89 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )

(3) 1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン-1-オン

上記で得た [1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール(1.77 g, 6.23 mmol)を乾燥塩化メチレン(70 mL)に溶解後、氷冷下、三臭化りん(0.22 mL, 2.08 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)に注ぎ込んだ後、塩化メチレン(150 mL x 2)で抽出した。有機層を分取後、水(100 mL x 3)及び飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、5-ブロモメチル-1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾールを淡黄色油状物として1.84 g (収率85%) 得た。窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム(116 mg, 2.90 mmol)を乾

乾燥テトラヒドロフラン（10 mL）に懸濁後、氷冷下、3-（4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル）-3-オキソプロピオン酸エチル（900 mg, 2.28 mmol）の乾燥テトラヒドロフラン（5 mL）溶液を5分間かけて滴下し、室温で20分間攪拌した。次に、氷冷下、上記で得た5-ブロモメチル-1-イソプロピル-3-（4-トリフルオロメチルフェニル）-1H-ピラゾール（1.00 g, 2.88 mmol）の乾燥テトラヒドロフラン（10 mL）溶液を加え、16時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に酢酸（8 mL）及び濃塩酸（2 mL）を加え、100℃で7時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、氷水（50 mL）及び飽和重曹水を加え、pH 7とした。酢酸エチル（100 mL x 2）で抽出後、有機層を水（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム=1/100~1/20）で精製することにより、表題化合物を白色結晶として951 mg（収率79%）得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  =

- 1.45 (6H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ),
- 2.17 (3H, s),
- 2.98 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),
- 3.37 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),
- 4.6-4.7 (1H, m),
- 6.65 (1H, s),
- 6.86 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ),
- 7.71 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ),
- 7.75 (1H, dd,  $J=2, 9\text{ Hz}$ ),
- 7.80 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ),
- 7.94 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ),
- 10.24 (1H, s)

(4) 2-[4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

上記で得た1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン-1-オン(150mg, 0.360mmol)及び炭酸カリウム(359mg, 2.60mmol)を2-ブタノン(10mL)に懸濁後、2-ブロモイソ酪酸エチル(0.38mL, 2.59mmol)を加え、32時間加熱還流した。室温まで放冷後、不溶物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/10)で精製することにより、表題化合物を白色結晶として179mg(収率94%)得た。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) :  $\delta$  =

- 1.22 (3H, t, J = 7 Hz),
- 1.54 (6H, d, J = 6 Hz),
- 1.66 (6H, s),
- 2.28 (3H, s),
- 3.08 (2H, t, J = 7 Hz),
- 3.32 (2H, t, J = 7 Hz),
- 4.23 (2H, q, J = 7 Hz),
- 4.5-4.6 (1H, m),
- 6.36 (1H, s)
- 6.63 (1H, d, J = 8 Hz),
- 7.60 (2H, d, J = 8 Hz),
- 7.74 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),
- 7.82 (1H, d, J = 2 Hz),
- 7.88 (2H, d, J = 8 Hz)

(5) 2-[4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

上記で得た2-[4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル(169mg, 0.32mmol)をエタノール(10mL)及びテトラヒドロフラン(5mL)に溶解後、氷冷下、2M水酸化ナトリウム水溶液(0.96mL, 1.92mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、得られた残留物に氷水及び1M塩酸水溶液を加え、pH 3とした。酢酸エチル(50mL x 2)で抽出後、有機層を水(30mL)及び飽和食塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を白色アモルファスとして121mg(収率76%)得た。

FAB-MS (m/e) : 503 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ =

- 1. 54 (6H, d, J = 7 Hz),
- 1. 70 (6H, s),
- 2. 29 (3H, s),
- 3. 08 (2H, t, J = 7 Hz),
- 3. 33 (2H, t, J = 7 Hz),
- 4. 5-4. 6 (1H, m),
- 6. 35 (1H, s)
- 6. 77 (1H, d, J = 8 Hz),
- 7. 60 (2H, d, J = 8 Hz),
- 7. 76 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),
- 7. 83 (1H, d, J = 2 Hz),

7. 87 (2H, d, J = 8 Hz)

### 実施例 6

[4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例 5 の (3) で得た 1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン-1-オン (150 mg, 0.360 mmol) 及び炭酸カリウム (150 mg, 1.09 mmol) をアセトン (10 mL) に懸濁後、ブromo酢酸エチル (0.12 mL, 1.08 mmol) を加え、24 時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に水 (50 mL) を加えた。酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出後、有機層を水 (30 mL) 及び飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (酢酸エチル/ヘキサン = 1/10 ~ 1/5) で精製することにより、表題化合物を白色結晶として 181 mg (収率 100%) 得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

1.30 (3H, t, J = 7 Hz),

1.55 (6H, d, J = 6 Hz),

2.34 (3H, s),

3.09 (2H, t, J = 7 Hz),

3.34 (2H, t, J = 7 Hz),

4.27 (2H, q, J = 7 Hz),

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

(2) [4 - [3 - [1 - イソプロピル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] 酢酸

実施例 5 (5) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 90%

mp : 160 - 163°C

FAB-MS (m/e) : 475 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ =

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

7. 88 (2H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2983, 2941, 2347, 1736, 1676, 1620, 1601, 1500, 1458, 1419, 1327, 1282, 1205, 1161, 1140, 1109, 1066, 1016, 856, 796

#### 実施例 7

2-[4-[1-[2-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]ビニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[1-[2-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]ビニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

窒素雰囲気下、メチルトリフェニルフォスホニウム ブロミド (536 mg, 1.50 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (25 mL) に懸濁後、ナトリウムアミド (78 mg, 2.00 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。次に、2-[4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル (531 mg, 1.00 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を15分間かけて滴下後、室温で30時間攪拌した。反応混合物を氷水 (150 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (150 mL x 2) で抽出後、有機層を飽和食塩水 (100 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/20~1/10) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として95 mg (収率18%) 得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta =$

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

(2) 2 - [4 - [1 - [2 - [1 - イソプロピル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] エチル] ビニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸

上記で得た 2 - [4 - [1 - [2 - [1 - イソプロピル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] エチル] ビニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸エチル (43 mg, 0.081 mmol) をエタノール (4 mL) - 水 (2 mL) に溶解後、水酸化リチウム - 水和物 (20.6 mg, 0.49 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。室温まで放冷後、氷冷下、水 (20 mL) 及び 1 M 塩酸を加え、pH 3 とした。酢酸エチル (50 mL) で抽出後、有機層を水 (20 mL) 及び飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物を無色油状物として 40 mg (収率 98%) 得た。

FAB-MS (m/e) : 501 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ =

- 1. 48 (6H, d, J = 6 Hz),
- 1. 64 (6H, s),
- 2. 26 (3H, s),
- 2. 7-2. 9 (4H, m),
- 4. 25 (2H, q, J = 7 Hz),
- 4. 3-4. 4 (1H, m),
- 5. 05 (1H, s),
- 5. 28 (1H, s),
- 6. 36 (1H, s),
- 6. 77 (1H, d, J = 8 Hz),
- 7. 14 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),
- 7. 23 (1H, d, J = 2 Hz),
- 7. 60 (2H, d, J = 8 Hz),
- 7. 89 (2H, d, J = 8 Hz)

#### 実施例 8

2-[4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-メチルプロピル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-メチルプロピル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 7 の (1) で得た 2-[4-[1-[2-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]ビニ

ル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸エチル (52 mg, 0.098 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解後、10%パラジウム-炭素 (10 mg, 0.0093 mmol) を加え、室温で24時間接触水素添加した。触媒を濾過後、濾液を減圧下に濃縮することにより、表題化合物を淡黄色油状物として36 mg (収率69%) 得た。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :  $\delta$  =

- 1.2 - 1.3 (6H, m),
- 1.44 (6H, d, J = 7 Hz),
- 1.58 (6H, s),
- 1.9 - 2.0 (2H, m),
- 2.24 (3H, s),
- 2.4 - 2.5 (2H, m),
- 2.7 - 2.8 (1H, m),
- 4.2 - 4.3 (3H, m),
- 6.30 (1H, s),
- 6.64 (1H, d, J = 8 Hz),
- 6.86 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),
- 6.97 (1H, d, J = 2 Hz),
- 7.60 (2H, d, J = 8 Hz),
- 7.88 (2H, d, J = 8 Hz)

(2) 2 - [4 - [3 - [1 - イソプロピル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 - メチルプロピル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

淡黄色油状物

収率 100%

FAB-MS (m/e) : 503 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ =

- 1.28 (3H, d, J = 7 Hz),
- 1.44 (6H, d, J = 7 Hz),
- 1.61 (6H, s),
- 1.9 - 2.0 (2H, m),
- 2.24 (3H, s),
- 2.4 - 2.6 (2H, m),
- 2.7 - 2.8 (1H, m),
- 4.2 - 4.3 (1H, m),
- 6.30 (1H, s),
- 6.78 (1H, d, J = 8 Hz),
- 6.91 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),
- 7.00 (1H, d, J = 2 Hz),
- 7.59 (2H, d, J = 8 Hz),
- 7.87 (2H, d, J = 8 Hz)

#### 実施例 9

2-[4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]プロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]プロピオン酸エチル

実施例 5 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 86%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

- 1.25 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 1.54 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 1.67 (3H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 2.33 (3H, s),
- 3.08 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 3.33 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 4.22 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 4.5-4.6 (1H, m),
- 4.83 (1H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 6.36 (1H, s),
- 6.70 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),
- 7.60 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),
- 7.80 (1H, dd,  $J = 2, 8\text{ Hz}$ ),
- 7.82 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ ),
- 7.88 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )

(2) 2-[4-[3-[1-イソプロピル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]プロピオン酸

実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 100%

FAB-MS ( $m/e$ ) : 489 ( $M+1$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

1. 5 4 (6 H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
 1. 7 1 (3 H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
 2. 3 2 (3 H, s),  
 3. 0 8 (2 H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
 3. 3 3 (2 H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
 4. 5 - 4. 6 (1 H, m),  
 4. 8 9 (1 H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
 6. 3 5 (1 H, s),  
 6. 7 4 (1 H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ),  
 7. 5 9 (2 H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ),  
 7. 8 0 (1 H, dd,  $J = 2, 8 \text{ Hz}$ ),  
 7. 8 3 (1 H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ ),  
 7. 8 7 (2 H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3429, 2939, 2347, 1740, 1674, 1601, 1502, 1458, 1327, 1259, 1207, 1161, 1138, 1109, 1066, 970, 854, 798, 756

#### 実施例 10

2 - [4 - [3 - [1 - ヘキシル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸

(1) 1 - ヘキシル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

実施例 5 (1) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

淡黄色油状物

収率 88%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$   
0.88 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
1.2–1.4 (6H, m),  
1.41 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
1.8–1.9 (2H, m),  
4.38 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
4.59 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
7.17 (1H, s),  
7.65 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),  
7.91 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )

(2) [1-ヘキシル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル] メタノール

実施例 5 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 98%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$   
0.89 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
1.2–1.4 (6H, m),  
1.71 (1H, t,  $J = 6\text{ Hz}$ ),  
1.9–2.0 (2H, m),  
4.18 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
4.72 (2H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ ),  
6.54 (1H, s),  
7.63 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),  
7.88 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )

(3) 3-[1-ヘキシル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)プロパン-1-オン

上記で得た [1-ヘキシル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル] メタノール (1.36 g, 4.17 mmol) を乾燥ベンゼン (20 mL) - 乾燥塩化メチレン (20 mL) に溶解後、氷冷下、塩化チオニル (0.46 mL, 6.31 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することにより、5-クロロメチル-1-ヘキシル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾールを得た。

以下、実施例5(3)と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率59%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

0.86 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

1.2-1.4 (6H, m),

1.7-1.8 (2H, m),

2.17 (3H, s),

2.96 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

3.37 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4.12 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

6.67 (1H, s),

6.86 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.71 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.75 (1H, dd,  $J = 2, 8\text{ Hz}$ ),

7.80 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ ),

7.93 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

10.25 (1H, s)

(4) 2-[4-[3-[1-ヘキシル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 5 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 89%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta =$

0.88 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

1.22 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

1.3-1.4 (6H, m),

1.66 (6H, s),

1.8-1.9 (2H, m),

2.28 (3H, s),

3.06 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

3.33 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4.13 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4.23 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

6.37 (1H, s),

6.63 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.60 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.74 (1H, dd,  $J = 2, 8\text{ Hz}$ ),

7.82 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ ),

7.86 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )

(5) 2-[4-[3-[1-ヘキシル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]

## - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色アモルファス

収率 86%

FAB-MS (m/e) : 545 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ =

0.88 (3H, t, J = 7 Hz),

1.2-1.4 (6H, m),

1.70 (6H, s),

1.8-1.9 (2H, m),

2.29 (3H, s),

3.06 (2H, t, J = 7 Hz),

3.33 (2H, t, J = 7 Hz),

4.13 (2H, t, J = 7 Hz),

6.36 (1H, s),

6.77 (1H, d, J = 8 Hz),

7.59 (2H, d, J = 8 Hz),

7.75 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),

7.8-7.9 (3H, m)

実施例 11

[4-[3-[1-ヘキシル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[1-ヘキシル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸  
エチル

実施例 6 (1) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 100%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta =$

0.88 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

1.30 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

1.3-1.4 (6H, m),

1.8-1.9 (2H, m),

2.34 (3H, s),

3.07 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

3.35 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4.13 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4.27 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4.72 (2H, s),

6.37 (1H, s),

6.73 (1H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ ),

7.61 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.8-7.9 (2H, m),

7.86 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )

(2) [4-[3-[1-ヘキシル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 96%

mp : 118 - 123 °C

FAB-MS (m/e) : 517 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ =

0.88 (3H, t, J = 7 Hz),

1.2 - 1.4 (6H, m),

1.8 - 1.9 (2H, m),

2.33 (3H, s),

3.07 (2H, t, J = 7 Hz),

3.34 (2H, t, J = 7 Hz),

4.14 (2H, t, J = 7 Hz),

4.77 (2H, s),

6.37 (1H, s),

6.76 (1H, d, J = 9 Hz),

7.60 (2H, d, J = 8 Hz),

7.8 - 7.9 (4H, m)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2956, 2931, 2858, 1736, 1674, 1603, 1502, 1468, 1419, 1365, 1327, 1217, 1213, 1165, 1144, 1140, 1066, 1016, 989, 850, 798, 623

## 実施例 12

2-メチル-2-[2-メチル-4-[3-[3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-イル]プロピオニル]フェノキシ]プロピオン酸

(1) 1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-[3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-イル]プロパン-1-オン

[3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-イル]メタノール (WO 02/092590) を用いて、実施例 10 (3) 及び実施例 5 (3) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

淡黄色結晶

収率 85%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

2.22 (3H, s),

2.29 (3H, s),

3.1-3.3 (4H, m),

5.33 (1H, s),

6.81 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.10 (1H, s),

7.5-7.7 (4H, m),

7.76 (1H, dd,  $J = 2, 8\text{ Hz}$ ),

7.80 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )

(2) 2-メチル-2-[2-メチル-4-[3-[3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-イル]プロピオニル]フェノキシ]プロピオン酸エチル

実施例 5 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 92%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

1.21 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

1.65 (6H, s),

2.22 (3H, s),

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

(3) 2-メチル-2-[2-メチル-4-[3-[3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフエン-2-イル]プロピオニル]フェノキシ]プロピオン酸

実施例 5 (5) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

黄色油状物

収率 100%

FAB-MS (m/e) : 491 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ =

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

7. 8 2 (1 H, d, J = 2 H z)

### 実施例 1 3

[2-メチル-4-[3-[3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-イル]プロピオニル]フェノキシ]酢酸

(1) [2-メチル-4-[3-[3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-イル]プロピオニル]フェノキシ]酢酸エチル

実施例 6 (1) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

黄色油状物

収率 100%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

1. 2 9 (3 H, t, J = 7 H z),

2. 2 2 (3 H, s),

2. 3 2 (3 H, s),

3. 1 - 3. 3 (4 H, m),

4. 2 7 (2 H, q, J = 7 H z),

4. 7 0 (2 H, s),

6. 7 1 (1 H, d, J = 8 H z),

7. 0 9 (1 H, s),

7. 5 7 (2 H, d, J = 8 H z),

7. 6 1 (2 H, d, J = 8 H z),

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

(2) [2-メチル-4-[3-[3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-イル]プロピオニル]フェノキシ]酢酸

実施例 5 (5) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

淡黄色結晶

収率 98%

FAB-MS (m/e) : 463 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ =

2.22 (3H, s),

2.33 (3H, s),

3.1-3.3 (4H, m),

4.77 (2H, s),

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

7.10 (1H, s),

7.57 (2H, d, J=8Hz),

7.61 (2H, d, J=8Hz),

7.8-7.9 (2H, m)

実施例 14

2-[4-[3-[1-ヘキシル-3-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 3-(1-ヘキシル-3-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)プロパン-1-オン

5-クロロメチル-1-ヘキシル-3-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾールと 3-(4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチルを用いて、実施例 5 (3) と同様の手法で表題化合物を得た。

淡褐色結晶

収率 35%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$   
0.87 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
1.2-1.4 (6H, m),  
1.8-1.9 (2H, m),  
2.30 (3H, s),  
2.35 (3H, s),  
3.05 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
3.32 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
4.10 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
5.84 (1H, bs)  
6.31 (1H, s),  
6.79 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),  
7.17 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )  
7.64 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),  
7.74 (1H, dd,  $J = 2, 8\text{ Hz}$ ),  
7.82 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )

(2) 2-[4-[3-[1-ヘキシル-3-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 5 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

無色油状物

収率 89%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$   
0.88 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
1.22 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

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

(3) 2 - [4 - [3 - [1 - ヘキシル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色アモルファス

収率 91%

FAB-MS (m/e) : 491 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ =

0. 8 7 (3 H, t, J = 7 H z) ,

1. 2 - 1. 4 (6 H, m) ,

1. 7 0 (6 H, s) ,

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

#### 実施例 15

2 - [4 - [3 - [3 - イソプロピル - 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸

(1) 1 - (4 - ハイドロキシ - 3 - メチルフェニル) - 3 - [3 - イソプロピル - 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] プロパン - 1 - オン

[3 - イソプロピル - 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] メタノール (WO 2004/063184) を用いて、実施例 10 (3) 及び実施例 5 (3) と同様の手法で表題化合物を得た。

褐色結晶

収率 83%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

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

(2) 2 - [4 - [3 - [3 - イソプロピル - 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸エチル

実施例 5 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

黄色油状物

収率 91%

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :  $\delta$  =

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

- 7. 2 0 (1 H, s) ,
- 7. 5 7 (2 H, d, J = 8 H z) ,
- 7. 6 4 (2 H, d, J = 8 H z) ,
- 7. 7 1 (1 H, d d, J = 2, 8 H z) ,
- 7. 8 0 (1 H, d, J = 2 H z)

(3) 2- [4- [3- [3-イソプロピル-5- (4-トリフルオロメチルフェニル) チオフェン-2-イル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] -2-メチルプロピオン酸

実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

淡黄色アモルファス

収率 9 6 %

FAB-MS (m/e) : 5 1 9 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ =

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

実施例 1 6

[4- [3- [3-イソプロピル-5- (4-トリフルオロメチルフェニル) チ  
オフェン-2-イル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] 酢酸

(1) [4- [3- [3-イソプロピル-5- (4-トリフルオロメチルフェニル) チオフェン-2-イル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] 酢酸エチル

実施例 6 (1) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

黄色油状物

収率 97%

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) :  $\delta$  =

1. 25 (6H, d, J = 7 Hz),

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

2. 33 (3H, s),

3. 0-3. 1 (1H, m)

3. 2-3. 3 (4H, m),

4. 27 (2H, q, J = 7 Hz),

4. 70 (2H, s),

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

7. 20 (1H, s),

7. 57 (2H, d, J = 8 Hz),

7. 64 (2H, d, J = 8 Hz),

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

(2) [4- [3- [3-イソプロピル-5- (4-トリフルオロメチルフェニル) チオフェン-2-イル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] 酢酸

実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 90%

mp : 139 - 143°C

FAB-MS (m/e) : 491 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ =

1. 25 (6H, d, J = 7 Hz),

2. 31 (3H, s),

3. 0 - 3. 1 (1H, m)

3. 2 - 3. 3 (4H, m),

4. 74 (2H, s),

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

7. 19 (1H, s),

7. 57 (2H, d, J = 8 Hz),

7. 63 (2H, d, J = 8 Hz),

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

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2964, 2872, 2584, 2345, 1749, 1670, 1616, 1601, 1581, 1506, 1454, 1427, 1363, 1329, 1279, 1244, 1240, 1205, 1163, 1132, 1124, 1070, 1014, 887, 829, 804, 773, 679

実施例 17

2 - [4 - [3 - [3 - ヘキシル - 5 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 5 (4) と同様の手法を用いて、2 - [4 - [3 - [3 - ヘキシル - 5 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸エチルを得た。

次に、実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

黄色油状物

FAB-MS (m/e) : 507 (M+1)

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) :  $\delta$  =

0.88 (3H, t, J = 7 Hz),

1.2-1.4 (6H, m),

1.5-1.6 (2H, m),

1.69 (6H, s),

2.28 (3H, s),

2.34 (3H, s),

2.53 (2H, t, J = 7 Hz),

3.1-3.3 (4H, m),

6.77 (1H, d, J = 8 Hz),

6.99 (1H, s),

7.14 (2H, d, J = 8 Hz)

7.43 (2H, d, J = 8 Hz),

7.75 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),

7.82 (1H, d, J = 2 Hz)

実施例 18

4-[3-[1-シクロプロピルメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ酢酸

(1) 3-[1-シクロプロピルメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)プロパン-1-オン

5-クロロメチル-1-シクロプロピルメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾールと3-(4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチルを用いて、実施例5(3)と同様の手法で表題化合物を得た。

白色結晶

収率38%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta =$   
 0.4-0.7 (4H, m),  
 1.3-1.4 (1H, m),  
 2.31 (3H, s),  
 3.10 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
 3.35 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
 4.07 (2H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
 5.25 (1H, s),  
 6.40 (1H, s),  
 6.82 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),  
 7.61 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),  
 7.78 (1H, dd,  $J = 2, 8\text{ Hz}$ ),  
 7.82 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )  
 7.87 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

(2) 4-[3-[1-シクロプロピルメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ酢酸エチル

実施例5(4)と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率80%

(3) 4-[3-[1-シクロプロピルメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ酢酸

実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

mp : 168 - 175 °C

収率 91%

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :  $\delta$  =

0.4 - 0.7 (4H, m),

1.3 - 1.4 (1H, m),

2.34 (3H, s),

3.10 (2H, t, J = 7 Hz),

3.35 (2H, t, J = 7 Hz),

4.07 (2H, d, J = 7 Hz),

4.78 (2H, s)

6.40 (1H, s),

6.77 (1H, d, J = 8 Hz),

7.60 (2H, d, J = 8 Hz),

7.8 - 8.0 (4H, m),

実施例 19

2-[4-[3-[1-シクロプロピルメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[1-シクロプロピルメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチル

フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸エチル

実施例 5 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

無色油状物

収率 59%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta =$

0.4 - 0.7 (4H, m),

1.22 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

1.3 - 1.4 (1H, m),

1.66 (6H, s),

2.28 (3H, s),

3.10 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

3.34 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4.06 (2H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4.23 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

6.40 (1H, s),

6.64 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.60 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7.73 (1H, dd,  $J = 2, 8\text{ Hz}$ ),

7.82 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )

7.87 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

(2) 2 - [4 - [3 - [1 - シクロプロピルメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

mp : 55 – 60 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ =

0.4 – 0.7 (4H, m),

1.3 – 1.4 (1H, m),

1.70 (6H, s),

2.29 (3H, s),

3.10 (2H, t, J = 7 Hz),

3.34 (2H, t, J = 7 Hz),

4.08 (2H, d, J = 7 Hz),

6.40 (1H, s),

6.77 (1H, d, J = 8 Hz),

7.60 (2H, d, J = 8 Hz),

7.75 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),

7.83 (1H, d, J = 2 Hz)

7.86 (2H, d, J = 8 Hz).

実施例 20

2 – [4 – [3 – [1 – ベンジル – 3 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) – 1H – ピラゾール – 5 – イル] プロピオニル] – 2 – メチルフェノキシ] – 2 – メチルプロピオン酸

(1) 3 – [1 – ベンジル – 3 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) – 1H – ピラゾール – 5 – イル] – 1 – (4 – ハイドロキシ – 3 – メチルフェニル) プロパン – 1 – オン

5 – クロロメチル – 1 – ベンジル – 3 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) – 1H – ピラゾールと 3 – (4 – ベンジルオキシ – 3 – メチルフェニル) – 3 – オキソプロピオン酸エチルを用いて、実施例 5 (3) と同様の手法で表題化合物を得た。

白色結晶

収率 50%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

- 2. 27 (3H, s),
- 3. 00 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 3. 13 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 5. 44 (3H, s),
- 6. 46 (1H, s),
- 6. 76 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),
- 7. 1–7. 4 (5H, m),
- 7. 6–7. 8 (4H, m),
- 7. 90 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

(2) 2-[4-[3-[1-ベンジル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 5 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 65%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

- 1. 21 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 1. 65 (6H, s),
- 2. 25 (3H, s),
- 2. 99 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 3. 13 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 4. 22 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ),
- 5. 43 (2H, s),

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

(3) 2 - [ 4 - [ 3 - [ 1 - ベンジル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] プロピオニル ] - 2 - メチルフェノキシ ] - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 7 ( 2 ) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

m p : 5 5 ° C

$^1\text{H}$  NMR ( C D C 1 <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) :  $\delta$  =

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

実施例 2 1

4- [3- [1-ベンジル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1H-ピラゾール-5-イル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ酢酸

(1) 4- [3- [1-ベンジル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1H-ピラゾール-5-イル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ酢酸エチル

実施例 5 (4) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

収率 96%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta =$

1. 29 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

2. 31 (3H, s),

3. 00 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

3. 14 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4. 27 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

4. 70 (2H, s),

5. 44 (2H, s),

6. 45 (1H, s),

6. 69 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

7. 1-7. 4 (5H, m),

7. 62 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

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

7. 91 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

(2) 4- [3- [1-ベンジル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1H-ピラゾール-5-イル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ酢酸

実施例 7 (2) と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

白色結晶

mp : 175-180°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  =  
2.32 (3H, s),  
3.00 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
3.13 (2H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ),  
4.76 (2H, s),  
5.45 (2H, s),  
6.45 (1H, s),  
6.71 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),  
7.1–7.4 (5H, m),  
7.62 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),  
7.7–7.8 (2H, m),  
7.89 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ),

## 実施例 2 2 薬理実験

### I. 試験方法

試験化合物（実施例化合物）の PPAR 活性化作用を以下のように測定した。

CV-1 細胞 (ATCC) に受容体発現プラスミド (pSG5-GAL4-hPPAR $\alpha$  or  $\gamma$  or  $\delta$  (LBD), ルシフェラーゼ発現プラスミド (pUC8-MH100 $\times$ 4-TK-Luc) 及び  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現プラスミド (pCMX- $\beta$ -GAL) (Kliwer, S. A. et. al., (1992) Nature, 358:771–774) を導入した。リポフェクション試薬 (DMRIE-C 又は Lipofectamin 2000 (Invitrogen)) を用いて遺伝子導入を行った後、供試化合物存在下で約 40 時間培養した。可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び  $\beta$ -GAL 活性測定に用いた。ルシフェラーゼ活性は  $\beta$ -GAL 活性で補正し、PPAR $\alpha$  は前記特許文献 4 の実施例 2 記載化合物 (PPAR $\alpha$  選択的 agonist) を、PPAR $\gamma$  は Rosiglitazone を、PPAR $\delta$  は GW-501516 で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を 100% として、相対的なリガンド活性を算出した。

## I I. 試験結果

試験結果を表 27 に示す。

【表 27】

試験化合物	PPAR 活性 (%)		
	$\alpha$	$\gamma$	$\delta$
実施例 1	62	7	87
実施例 2	IA	IA	76
実施例 3	131	30	72
実施例 5	109	15	93
実施例 6	IA	IA	86
実施例 7	84	38	72
実施例 8	89	61	45
実施例 9	73	29	59
実施例 10	77	54	53
実施例 11	IA	IA	81
実施例 12	51	29	94
実施例 13	IA	IA	82

PPAR 活性：対照薬を 100% とした時の試験化合物  $10^{-6}$  M での相対値 (%)

$\alpha$ ：特許文献 4 の実施例 2 記載化合物  $10^{-6}$  M

$\gamma$ ：Rosiglitazone  $10^{-5}$  M

$\delta$ ：GW-501516  $10^{-7}$  M

IA：活性なし (inactive)

但し、

実施例 8 及び 10 の  $\alpha$  の試験化合物  $10^{-7}$  M

実施例 5、8 及び 10 の  $\delta$  の試験化合物  $10^{-7}$  M

表 27 から明らかなように、実施例化合物は優れた PPAR  $\delta$  の活性化作用を

示した。

### 実施例 2 3 薬理実験

実施例 2 2 に記載の試験方法と同様な方法を用いて、表 2 8 の試験結果を得た。

【表 2 8】

試験化合物	PPAR 活性 (%)		
	$\alpha$	$\gamma$	$\delta$
実施例 1 4	1 2 3	4 8	9 4
実施例 1 5	9 9	1 1	8 5
実施例 1 6	i n a c t i v e	i n a c t i v e	9 2
実施例 1 7	1 0 9	3 5	7 6

PPAR 活性：対照薬を 1 0 0 % とした時の試験化合物  $1 0^{-6} M$  での相対値

$\alpha$ ：特許文献 4 の実施例 2 記載化合物： $1 0^{-6} M$

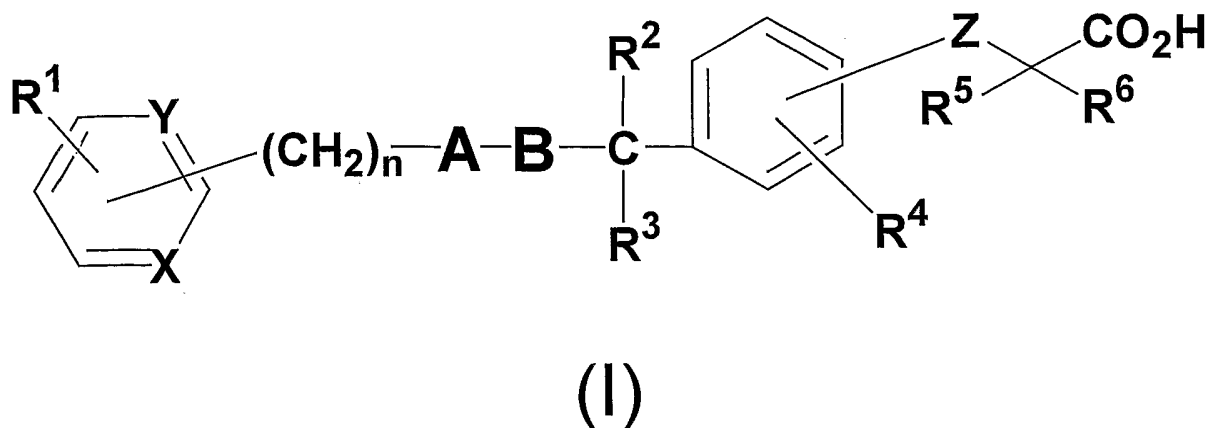
$\gamma$ ：R o s i g l i t a z o n e： $1 0^{-5} M$

$\delta$ ：G W - 5 0 1 5 1 6： $1 0^{-7} M$

表 2 8 から明らかなように、実施例化合物は優れた P P A R  $\delta$  の活性化作用を示した

## 請求の範囲

1 次の一般式 (I)、



(式中、 $R^1$  及び  $R^4$  は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、炭素数 2～8 のアシル基、炭素数 6～10 のアリール基又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表し、

$R^2$  は水素原子を表し、

$R^3$  は炭素数 1～8 のアルキル基を表すか、

又は  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $=O$  又は  $=C(R^7)(R^8)$  を表し、ここで  $R^7$  及び  $R^8$  は同一又は異なっても良く、水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

$R^5$  及び  $R^6$  は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

X 及び Y は同一又は異なっても良く、CH 又は N を表し、

Z は酸素原子又は硫黄原子を表し、

A は置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置

換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリール基、5 若しくは 6 員環の複素環基、アラルキル基（アリール部分の炭素数は 6～10 で、アルキレン部分の炭素数は 1～8）又は 5 若しくは 6 員環の複素環基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基から選ばれるものを有していても良いピラゾール、チオフェン、フラン又はピロールから選ばれるヘテロ 5 員環を表し、

B は置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基から選ばれるものを有していても良い炭素数 1～6 のアルキレン鎖（炭素数が 2～6 の場合は、2 重結合を有していても良い）を表し、  
そして、n は 0～5 の整数を表す。）

で表される化合物又はその塩。

2 A がピラゾールである請求の範囲第 1 項に記載の化合物又はその塩。

3  $-(CH_2)_n-$  がピラゾールの 1 位で結合している請求の範囲第 2 項に記載の化合物又はその塩。

4  $-(CH_2)_n-$  がピラゾールの 3 位で結合している請求の範囲第 2 項に記載の化合物又はその塩。

5  $-B-$  がピラゾールの 4 又は 5 位で結合している請求の範囲第 3 若しくは 4 項に記載の化合物又はその塩。

6 A がチオフェン、フラン又はピロールである請求の範囲第 1 項に記載の化合物又はその塩。

7  $-(CH_2)_n-$  がヘテロ 5 員環の 2 位で結合している請求の範囲第 6 項に記載の化合物又はその塩。

8 A がチオフェンである請求の範囲第 1 項に記載の化合物又はその塩。

9  $-(CH_2)_n-$  がチオフェンの 2 位で結合している請求の範囲第 8 項に記載の化合物又はその塩。

10 n が 0 である請求の範囲第 1～9 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

1 1 X及びYが共にCHである請求の範囲第1～10項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

1 2 R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が一緒になって=Oを形成する請求の範囲第1～11項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

1 3 Bが置換基として炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を有していても良い炭素数2～4のアルキレン鎖である請求の範囲第1～12項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

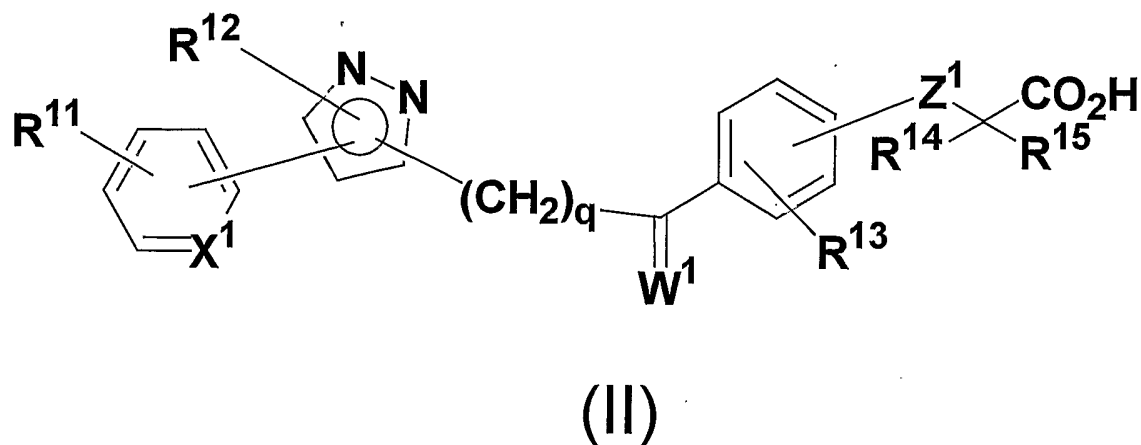
1 4 Bがエチレン鎖である請求の範囲第1～12項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

1 5 R<sup>1</sup>及びR<sup>4</sup>が同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基である請求の範囲第1～14項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

1 6 R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が同一又は異なっても良く、水素原子又は炭素数1～8のアルキル基である請求の範囲第1～15項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

1 7 Aのヘテロ5員環が有していても良い置換基が炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8項のアルキル基である請求の範囲第1～16の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

1 8 次の一般式 (I I) 、



(式中、 $R^{1\ 1}$  及び  $R^{1\ 3}$  は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、炭素数 2～8 のアシル基、炭素数 6～10 のアリール基又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表し、

$R^{1\ 2}$  は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリール基、5 若しくは 6 員環の複素環基、アラルキル基（アリール部分の炭素数は 6～10 で、アルキレン部分の炭素数は 1～8）又は 5 若しくは 6 員環の複素環基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

$R^{1\ 4}$  及び  $R^{1\ 5}$  は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

$X^1$  は CH 又は N を表し、

$Z^1$  は酸素原子又は硫黄原子を表し、

$W^1$  は酸素原子又は  $CH_2$  を表し、

そして、 $q$  は 2～4 の整数を表す。)

で表される化合物又はその塩。

19  $X^1$  が CH である請求の範囲第 18 項に記載の化合物又はその塩。

20  $R^{1\ 1}$  -フェニル又は  $R^{1\ 1}$  -ピリジルがピラゾールの 1 位で結合している請求の範囲第 18 項に記載の化合物又はその塩。

21  $R^{1\ 1}$  -フェニル又は  $R^{1\ 1}$  -ピリジルがピラゾールの 3 位で結合している請求の範囲第 18 項に記載の化合物又はその塩。

22  $-(CH_2)_q C(=W^1)-$  がピラゾールの 4 又は 5 位で結合している請求の範囲第 18～21 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

23  $W^1$  が酸素原子である請求の範囲第 18～22 項の何れかの項に記載の化

合物又はその塩。

24  $R^{11}$  及び  $R^{13}$  が同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基である請求の範囲第 18～23 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

25  $R^{11}$  及び  $R^{13}$  が同一又は異なっても良く、炭素数 1～8 のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である請求の範囲第 18～23 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

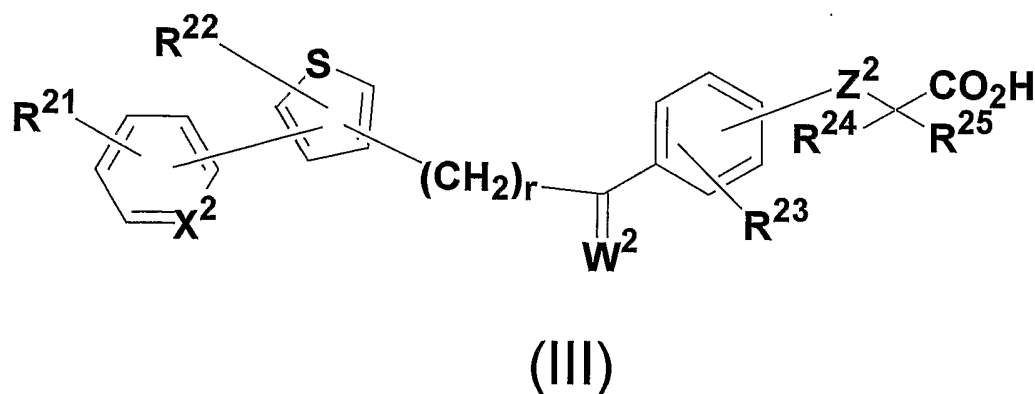
26  $R^{14}$  及び  $R^{15}$  が同一又は異なっても良く、水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基である請求の範囲第 18～25 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

27  $R^{12}$  が水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基である請求の範囲第 18～26 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

28  $R^{12}$  が炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である請求の範囲第 18～26 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

29  $q$  が 2 である請求の範囲第 18～28 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

30 次の一般式 (III)、



(式中、 $R^{2\ 1}$  及び  $R^{2\ 3}$  は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、炭素数 2～8 のアシル基、炭素数 6～10 のアリアル基又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表し、

$R^{2\ 2}$  は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリアル基、5 若しくは 6 員環の複素環基、アラルキル基（アリアル部分の炭素数は 6～10 で、アルキレン部分の炭素数は 1～8）又は 5 若しくは 6 員環の複素環基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

$R^{2\ 4}$  及び  $R^{2\ 5}$  は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

$X^2$  は CH 又は N を表し、

$Z^2$  は酸素原子又は硫黄原子を表し、

$W^2$  は酸素原子又は  $CH_2$  を表し、

そして、 $r$  は 2～4 の整数を表す。)

で表される化合物又はその塩。

3 1  $X^2$  が CH である請求の範囲第 3 0 項に記載の化合物又はその塩。

3 2  $R^{2\ 1}$  -フェニル又は  $R^{2\ 1}$  -ピリジルがチオフェンの 2 位で結合している請求の範囲第 3 0 項に記載の化合物又はその塩。

3 3  $W^2$  が酸素原子である請求の範囲第 3 0～3 2 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

3 4  $R^{2\ 1}$  及び  $R^{2\ 3}$  が同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～

8のアルコキシ基である請求の範囲第30～33項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

35  $R^{21}$  及び  $R^{23}$  が同一又は異なっても良く、炭素数1～8のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基である請求の範囲第30～33項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

36  $R^{24}$  及び  $R^{25}$  が同一又は異なっても良く、水素原子又は炭素数1～8のアルキル基である請求の範囲第30～35項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

37  $R^{22}$  が水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基である請求の範囲第30～36項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

38  $R^{22}$  が炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基である請求の範囲第30～36項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

39  $r$  が2である請求の範囲第30～38項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

40 請求の範囲第1～39項の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\delta$  の活性化剤

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/304193

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**C07D207/337**(2006.01), **A61K31/341**(2006.01), **A61K31/381**(2006.01), **A61K31/40**  
 (2006.01), **A61K31/415**(2006.01), **A61K31/443**(2006.01), **A61K31/4436**(2006.01),  
**A61K31/4439**(2006.01), **A61P3/04**(2006.01), **A61P3/06**(2006.01),  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 A61K31/341, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/443, A61K31/4436,  
 A61K31/4439, C07D207/337, C07D231/12, C07D307/54, C07D333/24, C07D401/04,  
 C07D405/04, C07D409/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/063166 A1 (ELI LILLY AND CO.), 29 July, 2004 (29.07.04), Claims; examples	1-7, 10, 11, 13-22, 24-29, 40
Y	& EP 1585733 A1	12, 23, 33
X	JP 2004-534035 A (Glaxo Group Ltd.), 11 November, 2004 (11.11.04), Claims; Par. No. [0001]; examples	1, 6-11, 13-17, 30-32, 34-40
Y	& WO 2002/092590 A1 & US 2004/0157890 A1 & EP 1392674 A1	12, 23, 33
X	JP 6-80630 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 22 March, 1994 (22.03.94), Claims; examples	1-5, 10, 11, 13-16, 18-21, 24-26, 29
	& EP 442448 A2 & US 4956379 A	

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 11 May, 2006 (11.05.06)	Date of mailing of the international search report 23 May, 2006 (23.05.06)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304193

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/022551 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 March, 2004 (18.03.04), Claims; examples & EP 1535915 A1 & CA 2497901 A	1, 6-11, 13-17, 30-32, 34-40 12, 23, 33
Y	WO 2003/016291 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 27 February, 2003 (27.02.03), Full text & US 2005/0054674 A1 & EP 1424330 A1	12, 23, 33
Y	WO 2002/014291 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 21 February, 2002 (21.02.02), Full text & US 6787552 B & EP 1310494 A1	12, 23, 33
P,A	WO 2005/054213 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 16 June, 2005 (16.06.05), Claims (Family: none)	1-40
P,A	WO 2005/049578 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 02 June, 2005 (02.06.05), Claims (Family: none)	1-40
A	JP 2003-292439 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 15 October, 2003 (15.10.03), Claims (Family: none)	1-40

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/304193

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

*A61P3/10*(2006.01), *A61P43/00*(2006.01), *C07D231/12*(2006.01), *C07D307/54*  
(2006.01), *C07D333/24*(2006.01), *C07D401/04*(2006.01), *C07D405/04*(2006.01),  
*C07D409/04*(2006.01)

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

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D207/337 (2006.01), A61K31/341 (2006.01), A61K31/381 (2006.01), A61K31/40 (2006.01), A61K31/415 (2006.01), A61K31/443 (2006.01), A61K31/4436 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/06 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), 続きあり</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K 31/341, A61K 31/381, A61K 31/40, A61K 31/415, A61K 31/443, A61K 31/4436, A61K 31/4439, C07D 207/337, C07D 231/12, C07D 307/54, C07D 333/24, C07D 401/04, C07D 405/04, C07D 409/04</p>																	
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年							
日本国実用新案公報	1922-1996年																
日本国公開実用新案公報	1971-2006年																
日本国実用新案登録公報	1996-2006年																
日本国登録実用新案公報	1994-2006年																
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAplus (STN), REGISTRY (STN)</p>																	
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2004/063166 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2004.07.29, 特許請求の 範囲、実施例 &amp; EP 1585733 A1</td> <td>1-7, 10, 11, 13 -22, 24-29, 40</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>12, 23, 33</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2004-534035 A (グラクソ グループ リミテッド) 2004.11.11, 特許請求の範 囲, 【0001】, 実施例 &amp; WO 2002/092590 A1 &amp; US 2004/0157890 A1</td> <td>1, 6-11, 13-17 , 30-32, 34-40</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>&amp; EP 1392674 A1</td> <td>12, 23, 33</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	WO 2004/063166 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2004.07.29, 特許請求の 範囲、実施例 & EP 1585733 A1	1-7, 10, 11, 13 -22, 24-29, 40	Y		12, 23, 33	X	JP 2004-534035 A (グラクソ グループ リミテッド) 2004.11.11, 特許請求の範 囲, 【0001】, 実施例 & WO 2002/092590 A1 & US 2004/0157890 A1	1, 6-11, 13-17 , 30-32, 34-40	Y	& EP 1392674 A1	12, 23, 33
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号															
X	WO 2004/063166 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2004.07.29, 特許請求の 範囲、実施例 & EP 1585733 A1	1-7, 10, 11, 13 -22, 24-29, 40															
Y		12, 23, 33															
X	JP 2004-534035 A (グラクソ グループ リミテッド) 2004.11.11, 特許請求の範 囲, 【0001】, 実施例 & WO 2002/092590 A1 & US 2004/0157890 A1	1, 6-11, 13-17 , 30-32, 34-40															
Y	& EP 1392674 A1	12, 23, 33															
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																	
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>11.05.2006</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>23.05.2006</p>																
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>關 政立</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>8619</td> </tr> </table>	4C	8619													
4C	8619																

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 6-80630 A(ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー)1994.03.22, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 442448 A2 & US 4956379 A	1-5, 10, 11, 13-16, 18-21, 24-26, 29
X	WO 2004/022551 A1(武田薬品工業株式会社)2004.03.18, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 1535915 A1 & CA 2497901 A	1, 6-11, 13-17, 30-32, 34-40
Y		12, 23, 33
Y	WO 2003/016291 A1(日本ケミファ株式会社)2003.02.27, 全文 & US 2005/0054674 A1 & EP 1424330 A1	12, 23, 33
Y	WO 2002/014291 A1(日本ケミファ株式会社)2002.02.21, 全文 & US 6787552 B & EP 1310494 A1	12, 23, 33
P A	WO 2005/054213 A1(塩野義製薬株式会社)2005.06.16, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-40
P A	WO 2005/049578 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)2005.06.02, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-40
A	JP 2003-292439 A1(住友製薬株式会社)2003.10.15, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-40

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. *C07D231/12* (2006.01), *C07D307/54* (2006.01), *C07D333/24* (2006.01), *C07D401/04* (2006.01),  
*C07D405/04* (2006.01), *C07D409/04* (2006.01)